PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS, NATURALES Y AMBIENTALES

CARRERA DE QUÍMICA

Estudio comparativo de la síntesis de derivados de fenazina mediada por sales de metales de transición

MONOGRAFÍA PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE QUÍMICO

LUIS MIGUEL MORALES GUEVARA

QUITO, 2026

Certifico que la monografía de Química del Sr. Luis Miguel Morales Guevara ha sido concluida de conformidad con las normas establecidas; por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.

Amanda Sofia
Cevallos Vallejo
Time Stamping
Security Data

MSc. Amanda Cevallos

Tutora de la monografía

Quito, 19 de junio de 2026

TABLA DE CONTENIDOS

1 RESUMEN 7
2 ABSTRACT 8
3 INTRODUCCIÓN 9
4 OBJETIVOS 11
4.1 OBJETIVO GENERAL 11
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 11
5 FUNDAMENTO TEÓRICO 12
5.1 ANTECEDENTES 12
5.2 FENAZINAS Y SUS DERIVADOS 13
5.2.1 ESTRUCTURA QUÍMICA Y PROPIEDADES 13
5.2.2 PROPIEDADES ELECTRÓNICAS Y COMPORTAMIENTO REDOX 14
5.2.3 IMPORTANCIA Y APLICACIONES 15
5.2.4 DERIVADOS DE FENAZINA: CLASIFICACIÓN Y EFECTO DE LOS SUSTITUYENTES 16
5.3 MÉTODOS DE SÍNTESIS DE FENAZINAS 18
5.3.1 ENFOQUES SINTÉTICOS CONVENCIONALES PARA LA OBTENCIÓN DE FENAZINAS 18
5.3.2 LIMITACIONES DE LOS MÉTODOS CONVENCIONALES 20
5.3.3 SÍNTESIS MEDIADA POR COBRE (Cu) 21
5.3.4 SÍNTESIS MEDIADA POR PALADIO (Pd) 24
5.3.5 SÍNTESIS MEDIADA POR HIERRO (Fe) 27
5.3.6 SÍNTESIS MEDIADA POR NÍQUEL (Ni) 30
5.3.7 OTROS METALES DE TRANSICIÓN: RODIO (Rh) Y PLATA (Ag) 32
5.4 ANÁLISIS COMPARATIVO DE MECANISMOS CATALÍTICOS 35
5.4.1 COMPARACIÓN DE CICLOS CATALÍTICOS POR METAL 35
5.4.2 INFLUENCIA DE LA ARQUITECTURA DEL LIGANDO 38
5.4.3 EFECTO DEL DISOLVENTE 41
5.4.4 EFECTO DE LA BASE 44
5.4.5 EFECTO DE LA TEMPERATURA Y EL TIEMPO DE REACCIÓN 47
5.4.6 TABLA COMPARATIVA 49
6 CONCLUSIONES 51
7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 54
8 FIGURAS 58
9 TABLAS 64

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 Estructura del complejo de cobre con ligando tipo salen sulfonado (complejo 1). Tomado de Yu et al. (2012)..... 58

Figura 2 Síntesis de derivados de fenazina por homoacoplamiento de 2-yodoanilinas catalizado por cobre. a) Esquema general de la reacción reportada por Yu et al. (2012). (b) Con 2-yodoanilina se obtiene fenazina (sustrato modelo). (c) Con 2-yodo-4,6-dimetilanilina se obtiene 1,3,6,8-tetrametilfenazina (mayor rendimiento). Se prepararon otros derivados, no incluidos en la figura. 58

Figura 3 Síntesis de derivados de *N*-óxido de fenazina a partir de benzoxadiazol y sales de diariliodonio catalizada por cobre.(a) Esquema general de la reacción reportada por Sheng et al. (2018). (b) Con triflato de di-p-toliliodonio se obtiene el *N*-óxido de fenazina (mayor rendimiento). Se prepararon otros derivados, no incluidos en la figura. 58

Figura 4 Síntesis de fenazinas por doble *N*-arilación domino de 1,2-diaminoarenos con 1,2-dihaloarenos catalizada por paladio. a) Esquema general de la reacción domino reportada por Laha et al. (2013). (b) Con *o*-fenilendiamina y 1,2-dibromobenceno se obtiene fenazina (mejor rendimiento). Se prepararon otros derivados, no incluidos en la figura. 59

Figura 5 Síntesis de fenazinas por ligación arílica mediante doble aminación de Buchwald–Hartwig de bromoanilinas catalizada por paladio. (a) Esquema general reportado por Winkler et al. (2012) (b) Ligandos fosínicos evaluados. (c) Con el sustrato no sustituido se obtiene fenazina (mayor rendimiento). Se prepararon otros derivados, no incluidos en la figura. 59

Figura 6 Síntesis de fenazinas por ciclización reductiva de 2-nitro-*N*-fenilanilinas catalizada por paladio. a) Esquema general reportado por Galiè et al. (2025). (b) Con 2-nitro-N-fenilanilina se obtiene fenazina (mayor rendimiento). Se prepararon otros derivados, no incluidos en la figura. 60

Figura 7 Síntesis de 5,10-diaril-5,10-dihidrofenazinas por aminación C–F de diarilaminas catalizada por hierro. (a) Esquema general reportado por Aoki et al. (2019). (b) Con el sustrato correspondiente se obtiene la 5,10-bis(4-metilfenil)-5,10-dihidrofenazina dibromada, el mayor rendimiento de la serie. Se prepararon otros derivados, no incluidos en la figura. 60

Figura 8 Complejo hierro-porfirina (E). Tomado de Wang et al. (2026) 61

Figura 9 Síntesis de 2,3-diaminofenazinas por condensación oxidativa aeróbica de *o*-fenilendiaminas catalizada por un complejo de hierro-porfirina. (a) Esquema general reportado por Wang et al. (2026). (b) Con *o*-fenilendiamina se obtiene 2,3-diaminofenazina (rendimiento más alto) . Se prepararon otros derivados, no incluidos en la figura. 61

Figura 10 Síntesis de quinoxalinas por acoplamiento deshidrogenativo de dioles vecinales con 1,2-diaminas catalizada por níquel. La quinoxalina es el análogo diazínico de la fenazina; este sistema se incluye con fines comparativos, ya que no se dispone de una síntesis de fenazinas mediada por níquel. (a) Esquema general reportado por Shee et al. (2020). (b) Con 1,2-diaminobenceno y 1,2-propanodiol se obtiene 2-metilquinoxalina (mayor rendimiento). Se prepararon otras quinoxalinas, no incluidas en la figura. 61

Figura 11 Síntesis de fenazinas asimétricas por anulación [3+3] de azobencenos con azidas aromáticas catalizada por rodio(III). (a) Esquema general reportado por Lian et al. (2013) b) Con (E)-1-(3,5-dimetilfenil)-2-(m-tolil)diazeno y 1-(4-azidofenil)etanona se obtiene 1-(8-metilfenazin-2-il)etanona. Se prepararon otras fenazinas asimétricas, no incluidas en la figura. 62

Figura 12 Mecanismo en cascada catalizado por Rh propuesto por los autores. Tomado de Lian et al. (2013) 62

Figura 13 Síntesis de fenazinas sustituidas con *N*-heterociclos por reacción radical en cascada promovida por plata, a partir de 2-arildiazaboroles y *N*-heterociclos. a) Esquema general reportado por Zhang et al. (2026). (b) Con 2-(p-tolil)-2,3-dihidro-1H-

benzo[d][1,2,3]diazaborol (1a) y 3,6-di-terc-butilcarbazol (2a) se obtiene la carbazolil-fenazina (mayor rendimiento) 63

Figura 14 Mecanismo propuesto para la síntesis de fenazinas sustituidas con carbazol promovida por plata. Tomado de (Zhang et al., 2026). 63

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Comparación de los sistemas catalíticos para la síntesis de fenazinas y sus derivados mediada por metales de transición: sustratos, productos, condiciones óptimas de reacción y rendimientos. 64

1 RESUMEN

Las fenazinas son compuestos heterocíclicos nitrogenados de gran relevancia por sus propiedades redox, fotofísicas y biológicas, lo que ha impulsado el desarrollo de métodos sintéticos cada vez más eficientes para la construcción de su núcleo y de sus derivados. Dentro de estas estrategias, la síntesis mediada por metales de transición ocupa un lugar central debido a su capacidad para formar el enlace C–N bajo condiciones controladas. La presente monografía tuvo como objetivo general analizar los métodos de síntesis de derivados de fenazina asistidos por metales de transición, mediante la revisión y comparación de los mecanismos y las condiciones de reacción reportados en la literatura científica, con el fin de establecer los factores que influyen sobre el rendimiento global del proceso. Para ello se recopiló y sistematizó la información disponible sobre seis sistemas metálicos (cobre, paladio, hierro, níquel, rodio y plata), y se compararon sus ciclos catalíticos, así como la influencia de la arquitectura del ligando, el disolvente, la base, la temperatura y el tiempo de reacción. El análisis demostró que cada metal privilegia una vía mecanística distinta, que va desde la química radical del cobre y la plata hasta los ciclos de dos estados de oxidación del paladio y el níquel, la dualidad del hierro entre la sustitución nucleofílica aromática y la oxidación aeróbica biomimética, y la activación dirigida del enlace C–H del rodio. Se concluyó que no existe un metal universalmente superior, sino que la elección óptima responde a un compromiso entre rendimiento, naturaleza del sustrato, regioselectividad y consideraciones económicas y ambientales, y que el factor de mayor influencia sobre el rendimiento es la coherencia entre el metal, su mecanismo y las condiciones ajustadas a él. Mientras el paladio ofrece los mejores rendimientos a un costo elevado, el hierro y el cobre se perfilan como alternativas más alineadas con la química verde.

Palabras clave: catálisis, fenazinas, ligandos, metales de transición, síntesis comparativa.

2 ABSTRACT

Phenazines are nitrogen-containing heterocyclic compounds of great relevance owing to their redox, photophysical, and biological properties, which have driven the development of increasingly efficient synthetic methods for constructing their core and derivatives. Among these strategies, transition-metal-mediated synthesis holds a central place because of its ability to form the C–N bond under controlled conditions. The general objective of this monograph was to analyze the methods for synthesizing phenazine derivatives assisted by transition metals, through the review and comparison of the reaction mechanisms and conditions reported in the scientific literature, to establish the factors that influence the overall yield of the process. To this end, the available information on six metal systems (copper, palladium, iron, nickel, rhodium, and silver) was compiled and systematized, and their catalytic cycles were compared, along with the influence of ligand architecture, solvent, base, temperature, and reaction time. The analysis showed that each metal favors a distinct mechanistic pathway, ranging from the radical chemistry of copper and silver to the two-oxidation-state cycles of palladium and nickel, the duality of iron between nucleophilic aromatic substitution and biomimetic aerobic oxidation, and the directed C–H bond activation of rhodium. It was concluded that no universally superior metal exists; rather, the optimal choice responds to a trade-off among yield, substrate nature, regioselectivity, and economic and environmental considerations, and that the factor with the greatest influence on yield is the coherence between the metal, its mechanism, and the conditions tuned to it. While palladium offers the highest yields at a high cost, iron and copper emerge as alternatives more aligned with green chemistry.

Keywords: catalysis, comparative synthesis, ligands, phenazines, transition metals.

3 INTRODUCCIÓN

En la química orgánica moderna, el núcleo de fenazina se ha consolidado como un blanco sintético de gran importancia gracias a su sistema π conjugado, que le confiere una notable estabilidad redox y una amplia versatilidad biológica. Se trata, además, de una familia muy extensa: hasta la fecha se han identificado más de cien compuestos naturales y más de seis mil derivados sintéticos (Yan et al., 2021), una cifra que por sí sola refleja el ritmo con que este campo ha crecido. Ese interés trasciende la investigación básica, pues varios derivados de fenazina son clave en la farmacología por sus efectos anticancerígenos y antimicrobianos, mientras que otros han encontrado aplicación en sensores electroquímicos y dispositivos optoelectrónicos.

El desarrollo de este campo muestra una transición clara desde las rutas clásicas, como la reacción de Wohl–Aue, caracterizadas por condiciones severas y rendimientos generalmente bajos, hacia metodologías catalíticas modernas basadas en metales de transición. Entre ellas destacan los procesos catalizados por cobre (Cu), paladio (Pd) y níquel (Ni), que permiten activar enlaces C–H y facilitar acoplamientos C–N/C–C mediante ciclos redox eficientes (Zia et al., 2024), a los que se suman aproximaciones basadas en hierro (Fe) y en metales menos explorados como el rodio (Rh) y la plata (Ag). A pesar de este auge, persiste una variabilidad considerable en los rendimientos y mecanismos reportados, que depende del metal elegido, de la arquitectura del ligando y de las condiciones de reacción, y que en la práctica dificulta establecer criterios comparativos claros para seleccionar la ruta sintética más eficaz.

El objetivo general de este trabajo es analizar estos métodos a través de la revisión de los mecanismos y las condiciones reportados en la literatura, con el fin de identificar los factores que realmente inciden sobre el rendimiento. Esto resulta relevante porque, sin un

análisis comparativo sistemático, es difícil optimizar los protocolos existentes o proyectar su eficacia a escala industrial y farmacéutica. Metodológicamente, la investigación adopta un enfoque cuantitativo y un diseño descriptivo no experimental, apoyado en el análisis documental para sistematizar los datos de rendimiento reportados. El trabajo inicia con la fundamentación teórica sobre la reactividad del núcleo de fenazina y los ciclos catalíticos de los metales mencionados; a continuación desarrolla un análisis comparativo que contrasta los mecanismos de reacción y evalúa el impacto de variables como la arquitectura de los ligandos, el disolvente, la base y la temperatura; y cierra con una tabla de rendimientos óptimos orientada a identificar las rutas más eficaces para futuras aplicaciones.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar los métodos de síntesis de derivados de fenazina asistidos por metales de transición, mediante la revisión y comparación de los mecanismos y condiciones de reacción reportados en la literatura científica, con el objetivo de establecer los factores que influyen en el rendimiento global de la síntesis.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Recopilar información bibliográfica disponible sobre los métodos de síntesis de derivados de fenazina asistidos por distintos metales de transición, incluyendo catalizadores, reactivos y condiciones experimentales empleadas.

4.2.2 Comparar los mecanismos catalíticos y las condiciones experimentales reportadas para identificar similitudes, diferencias y tendencias en el uso de metales de transición y parámetros de reacción.

4.2.3 Evaluar los factores determinantes del rendimiento sintético, analizando la influencia de variables como el tipo de metal, la naturaleza de los ligandos y las condiciones de reacción sobre la eficiencia del proceso.

5 FUNDAMENTO TEÓRICO

5.1 ANTECEDENTES

La síntesis de derivados de fenazina ha experimentado un notable desarrollo en los últimos años, y esto se explica principalmente por la versatilidad biológica y tecnológica que caracteriza a este grupo de heterociclos. Esa relevancia, que abarca desde la actividad farmacológica hasta el diseño de materiales funcionales, ha actuado como motor para mejorar y diversificar las formas de construir el núcleo de fenazina.

Históricamente, las primeras rutas se apoyaron en reacciones de condensación, ciclización y oxidación de precursores aromáticos sencillos, siendo la reacción de Wohl–Aue el ejemplo más representativo. Sin embargo, estos enfoques convencionales presentan limitaciones importantes en términos de rendimiento, selectividad y sostenibilidad, lo que con el tiempo orientó el campo hacia metodologías catalíticas más sofisticadas. En este marco no tardaron en reportarse avances significativos en la síntesis de fenazinas mediante catalizadores basados en metales de transición.

Estos sistemas se han desarrollado tanto en condiciones homogéneas como heterogéneas y soportadas, y han permitido rutas más eficientes que abarcan ciclaciones oxidativas, acoplamientos C–N/C–C, transformaciones redox y reacciones multicomponente. Los metales más estudiados con esta finalidad son el cobre, el paladio, el hierro y el níquel, a los que se suman aproximaciones más recientes basadas en rodio y plata (Chaudhary y Khurana, 2018; Che et al., 2022; Zia et al., 2024). No obstante, estos mismos estudios muestran una variabilidad considerable en los rendimientos y mecanismos reportados, dependiente del metal empleado, de la arquitectura catalítica y de las condiciones de reacción, lo que dificulta establecer criterios comparativos claros y generalizables. Por esta

razón se requiere una evaluación que correlacione el tipo de catalizador metálico, los ligandos y las condiciones experimentales con el rendimiento sintético, con el fin de optimizar los protocolos existentes y maximizar su eficiencia.

5.2 FENAZINAS Y SUS DERIVADOS

5.2.1 ESTRUCTURA QUÍMICA Y PROPIEDADES

Las fenazinas constituyen una clase de compuestos heterocíclicos aromáticos nitrogenados que se encuentran tanto en sistemas naturales como en compuestos sintéticos. Estructuralmente, lo que las define es su sistema tricíclico conjugado: dos anillos bencénicos fusionados con un anillo central de tipo pirazina, lo que genera una estructura plana con una estabilización electrónica bastante notable (Huang et al., 2024). Ese núcleo básico, conocido como esqueleto de fenazina o dibenzopirazina, tiene los dos átomos de nitrógeno ubicados en posiciones opuestas dentro del anillo central. Y precisamente esa disposición es la que le da a las fenazinas sus propiedades electrónicas más características, entre ellas una capacidad considerable para participar en procesos de transferencia de electrones, algo que resulta determinante tanto en su actividad biológica como en sus aplicaciones en química de materiales y catálisis (Elhady et al., 2020). El sistema π conjugado permite que los electrones se deslocalicen a lo largo de toda la molécula, lo que favorece su estabilidad termodinámica y su capacidad para interactuar con otras especies químicas mediante procesos redox. Esto es clave para entender su comportamiento como mediadores electrónicos y su participación en mecanismos catalíticos, especialmente cuando están coordinadas a metales de transición.

Las fenazinas naturales son producidas principalmente por microorganismos como especies de *Pseudomonas* y *Streptomyces*, donde actúan como metabolitos secundarios con funciones específicas, incluyendo la inhibición del crecimiento de otros microorganismos (Laursen & Nielsen, 2004). En conjunto, las características estructurales de las fenazinas

especialmente su sistema aromático conjugado, la presencia de átomos de nitrógeno y la posibilidad de funcionalización, constituyen la base de su comportamiento químico y de su relevancia en procesos catalíticos. Estas propiedades serán esenciales para comprender su interacción con metales de transición en los mecanismos de síntesis que se analizarán en las siguientes secciones.

5.2.2 PROPIEDADES ELECTRÓNICAS Y COMPORTAMIENTO REDOX

Una de las características más relevantes de las fenazinas es su comportamiento redox reversible. La deslocalización electrónica a lo largo de la molécula, combinada con la electronegatividad de los átomos de nitrógeno del anillo, genera sitios capaces de actuar como aceptores o donadores de electrones según las condiciones del medio (Elhady et al., 2020). Dicho de otra manera, estas moléculas pueden alternar entre estados oxidado y reducido mediante la ganancia o pérdida de electrones, lo que les permite funcionar como mediadores en procesos de transporte electrónico. Esta capacidad ha sido ampliamente documentada en sistemas biológicos, donde las fenazinas facilitan el flujo de electrones en procesos metabólicos microbianos (Laursen & Nielsen, 2004).

Ahora bien, ese comportamiento redox no es fijo sino que depende fuertemente de los sustituyentes presentes en el anillo aromático. Los grupos donadores de electrones, como amino o hidroxilo, aumentan la densidad electrónica del sistema y facilitan procesos de oxidación. Los sustituyentes electronegativos, en cambio, como grupos nitro o halógenos, estabilizan estados reducidos y modifican el potencial redox de la molécula. Esta modulación estructural es precisamente lo que permite ajustar las propiedades electrónicas de las fenazinas para aplicaciones específicas (Laursen & Nielsen, 2004). Al mismo tiempo, las fenazinas pueden formar especies radicalarias estables durante procesos de transferencia electrónica, lo que amplía su versatilidad química. Estas especies intermedias desempeñan un papel clave en mecanismos de acción biológica, como la generación de especies reactivas

de oxígeno (ROS), responsables en muchos casos de su actividad antimicrobiana. Este comportamiento también es relevante en sistemas catalíticos, donde la formación de intermediarios radicalarios puede facilitar rutas de reacción alternativas. Todo lo mencionado anteriormente muestra que las propiedades electrónicas y redox de las fenazinas no son un detalle menor, sino el elemento central de su comportamiento químico. Estas características sustentan tanto su actividad en sistemas biológicos como su papel en procesos catalíticos mediados por metales de transición, aspectos que se desarrollan en las secciones siguientes.

5.2.3 IMPORTANCIA Y APLICACIONES

Las fenazinas y sus derivados han despertado interés en áreas muy distintas, desde la química y la biología hasta la ciencia de materiales. Eso se debe, en gran parte, a que sus propiedades estructurales y electrónicas abren posibilidades de aplicación que pocas familias de compuestos pueden ofrecer al mismo tiempo.

En el plano biológico, estas moléculas funcionan como metabolitos secundarios producidos por diversos microorganismos. Laursen y Nielsen (2004) señalan que son sintetizadas principalmente por bacterias, donde cumplen funciones ecológicas ligadas a la competencia microbiana y la inhibición del crecimiento de otros organismos.

Varios derivados también han mostrado potencial como agentes anticancerígenos. Algunos son capaces de interactuar con el ADN, inhibir enzimas como las topoisomerasas o inducir estrés oxidativo en células tumorales, lo que frena su proliferación (Laursen & Nielsen, 2004). Estos hallazgos han motivado el desarrollo de análogos sintéticos con mejores perfiles de selectividad y menor toxicidad. A esto se suman efectos antiparasitarios, antifúngicos y antiinflamatorios reportados en distintos derivados (Huang et al., 2024), e incluso aplicaciones agrícolas como biopesticidas para el control de patógenos vegetales.

Fuera del ámbito biológico, las fenazinas han encontrado un lugar importante en el desarrollo de materiales funcionales. Se han empleado en sensores electroquímicos y biosensores, donde actúan como mediadores de transferencia electrónica para la detección de analitos mediante señales eléctricas, con alta sensibilidad y selectividad en aplicaciones biomédicas y ambientales (Elhady et al., 2020). También se han usado en dispositivos optoelectrónicos como diodos emisores de luz orgánicos (OLEDs) y semiconductores orgánicos, aprovechando su capacidad para transportar carga y participar en procesos de excitación electrónica. Sharma et al. (2023) demostraron además que pueden emplearse en sistemas electroquímicos modernos donde la transferencia directa de electrones permite la síntesis y funcionamiento de materiales avanzados.

Por último, y esto es quizás lo más relevante para este trabajo, las fenazinas también funcionan como plataformas estructurales para el diseño de sistemas catalíticos. La presencia de nitrógenos en su estructura permite la coordinación con metales de transición, favoreciendo su participación como ligandos en catálisis homogénea. Sus propiedades redox han sido aprovechadas en metodologías como la electro-oxidación, donde la transferencia directa de electrones permite llevar a cabo transformaciones químicas bajo condiciones más sostenibles y con menor dependencia de oxidantes tradicionales (Sharma et al., 2023). La posibilidad de modificar estructuralmente el núcleo mediante distintos grupos funcionales añade otra capa de flexibilidad, fundamental en el diseño de sistemas catalíticos más eficientes y selectivos (Elhady et al., 2020).

5.2.4 DERIVADOS DE FENAZINA: CLASIFICACIÓN Y EFECTO DE LOS SUSTITUYENTES

Los derivados de fenazina pueden clasificarse en función del tipo de sustitución presente en el anillo heteroaromático. Estos sustituyentes pueden ser de carácter donador o aceptor de electrones, lo que influye directamente en la distribución electrónica del sistema π conjugado. En este contexto, la introducción de grupos funcionales permite ajustar

propiedades clave como la energía de los orbitales moleculares, la reactividad química y el comportamiento redox.

El efecto de los sustituyentes sobre las propiedades electrónicas de las fenazinas ha sido ampliamente estudiado. Por ejemplo, Robins et al. (2010) analizaron el impacto de halógenos como F, Cl y Br, así como grupos nitro, sobre sistemas de fenazina y bisfenazina. Sus resultados muestran que los grupos electronegativos tienden a disminuir la energía del orbital LUMO, aumentando la afinidad electrónica del sistema. En particular observaron que sustituyentes como Cl y Br son más efectivos que el flúor en la estabilización del LUMO, mientras que el grupo nitro presenta el efecto más pronunciado en la disminución de esta energía. Además de la naturaleza del sustituyente, su posición dentro del anillo aromático desempeña un papel importante. Se ha demostrado que la sustitución en diferentes posiciones del núcleo de fenazina puede generar variaciones significativas en las propiedades ópticas y electrónicas, como desplazamientos en los espectros de absorción y cambios en la brecha energética HOMO–LUMO (Robins et al., 2010) . Asimismo, el número de sustituyentes también influye en estas propiedades, observándose que un incremento en la cantidad de grupos electronegativos puede intensificar los efectos sobre la estructura electrónica del sistema.

Por otro lado, la incorporación de sustituyentes con carácter donador de electrones permite generar sistemas tipo donador–aceptor, en los cuales se favorecen procesos de transferencia intramolecular de carga (ICT). En este sentido, Shigehiro et al. (2014) desarrollaron derivados de fenazina basados en estructuras dipiridofenazina (dppz), funcionalizadas con grupos aromáticos donadores en posiciones específicas del núcleo. Estos sistemas exhiben un comportamiento electrónico caracterizado por la deslocalización de electrones desde los grupos donadores hacia el núcleo de fenazina, que actúa como aceptor, dando lugar a propiedades fotofísicas ajustables. En particular, la introducción de sustituyentes donadores en las posiciones 10 y 13 del sistema dppz permite modular las

propiedades de emisión mediante la variación del carácter de transferencia de carga intramolecular. Este efecto se traduce en desplazamientos hacia longitudes de onda mayores y en una reducción de la brecha energética, lo que resulta fundamental en aplicaciones optoelectrónicas. Otro aspecto relevante es la capacidad de ciertos derivados de fenazina para coordinarse con metales de transición a través de sitios nitrogenados presentes en su estructura. En el caso de los sistemas basados en dipiridofenazina, la presencia de un sitio diimina permite la formación de complejos estables con metales como el platino(II), lo que modifica significativamente las propiedades electrónicas del sistema. Como reportan Shigehiro et al. (2014) , la coordinación metálica puede intensificar los procesos de transferencia de carga y generar cambios en las propiedades de emisión, evidenciando la estrecha relación entre estructura, sustitución y comportamiento electrónico.

En conjunto, estos estudios demuestran que la modificación estructural de las fenazinas mediante sustituyentes constituye una estrategia fundamental para el diseño de compuestos con propiedades específicas. La posibilidad de ajustar parámetros como la energía de los orbitales, la capacidad redox y las propiedades ópticas permite adaptar estos sistemas a diversas aplicaciones, así como optimizar su desempeño en procesos catalíticos.

5.3 MÉTODOS DE SÍNTESIS DE FENAZINAS

5.3.1 ENFOQUES SINTÉTICOS CONVENCIONALES PARA LA OBTENCIÓN DE FENAZINAS

Los primeros métodos desarrollados para la síntesis de fenazinas se basan en enfoques sintéticos convencionales que emplean reacciones de condensación, ciclización y oxidación de precursores aromáticos simples. Estas estrategias han sido ampliamente utilizadas desde finales del siglo XIX y constituyen la base del desarrollo posterior de metodologías más avanzadas. Uno de los métodos más antiguos y representativos es la reacción de Wohl–Aue, en la cual la fenazina se obtiene a partir de la condensación de

nitrobenceno con anilina en presencia de bases fuertes. Este enfoque, reportado inicialmente en el siglo XIX, permitió establecer las bases para la construcción del núcleo de fenazina mediante procesos de ciclización intramolecular (Che et al., 2022) . Sin embargo, este método presenta importantes limitaciones, como el uso de condiciones altamente alcalinas y la dificultad en el control de la selectividad.

Otro enfoque ampliamente empleado corresponde a las reacciones de condensación entre 1,2-diaminobencenos y compuestos dicarbonílicos, como quinonas o derivados de fenantrenoquinona. Estas reacciones conducen a la formación directa del núcleo de fenazina mediante un proceso de ciclización acompañado de deshidratación. De acuerdo con Laursen y Nielsen (2004) , este tipo de condensaciones ha sido utilizado para la síntesis de diversos derivados, incluyendo fenazinas policíclicas y sistemas sustituidos con alta regioselectividad. Asimismo, se han desarrollado métodos basados en la ciclización oxidativa de precursores aromáticos, como 1,2-diaminobenceno o derivados de difenilamina. En estos procesos, agentes oxidantes como cloruro férrico, óxidos metálicos o incluso sistemas biocatalíticos promueven la formación del anillo central mediante la generación de intermediarios reactivos que conducen a la estructura final de fenazina (Chaudhary & Khurana, 2017) . Este tipo de reacciones destaca por su simplicidad, aunque suele estar limitado por la formación de subproductos y la necesidad de condiciones específicas.

Por otra parte, un enfoque ampliamente estudiado es la ciclización reductiva de derivados de 2-nitrodifenilamina, considerada una de las rutas más versátiles para la obtención de fenazinas. En este método, la reducción del grupo nitro seguida de ciclización intramolecular conduce a la formación del sistema heterocíclico. Tal como describen Laursen y Nielsen (2004) , este proceso puede implicar la formación de intermediarios tipo *N*-óxido, los cuales posteriormente se reducen hasta generar el producto final. No obstante, la eficiencia de esta ruta depende en gran medida de las condiciones de reacción y del control de reacciones secundarias.

En conjunto, estos enfoques convencionales han permitido el desarrollo de una amplia variedad de derivados de fenazina y han contribuido significativamente al entendimiento de su reactividad química. Sin embargo, como se discutirá en la siguiente sección, estos métodos presentan limitaciones importantes en términos de eficiencia, selectividad y sostenibilidad, lo que ha motivado la búsqueda de estrategias sintéticas alternativas más avanzadas.

5.3.2 LIMITACIONES DE LOS MÉTODOS CONVENCIONALES

Los métodos convencionales para la síntesis de fenazinas, aunque históricamente importantes, presentan una serie de restricciones que han limitado su aplicación a escala industrial y farmacéutica. Estas limitaciones no son fáciles de corregir dentro del marco de los métodos clásicos, lo que ha impulsado el desarrollo de estrategias catalíticas más avanzadas.

El problema más documentado es quizás el de los rendimientos. La reacción de Wohl-Aue, considerada durante décadas el punto de partida clásico para construir el núcleo de fenazina, resulta ser notoriamente ineficiente en términos de conversión. Yang et al. (2017), al emplearla en la síntesis de fenazinas halogenadas, reportan rendimientos de apenas 2 a 22 % en 20 ejemplos distintos, con un promedio de 9 % para las reacciones con 4-metil-2-nitroanisol y de solo 6 % para las realizadas con 2-nitroanisol. Los propios autores señalan que la reacción sufre de reacciones indeseadas, entre ellas la formación de enlaces entre el nitrógeno de la anilina y la posición 4 del sustrato nitroanisol. Intentar bloquear ese sitio mediante sustitución no mejoró los rendimientos de forma significativa. Che et al. (2022) señalan en este mismo sentido que el proceso de Wohl-Aue es extremadamente peligroso y difícil de controlar, y que los métodos convencionales en general conducen a productos en rendimientos bajos, limitando considerablemente el alcance de la reacción y la modificación funcional.

Más allá del rendimiento, la falta de selectividad es otra gran limitación. Las condensaciones entre 1,2-diaminobencenos y compuestos dicarbonílicos tienden a generar mezclas complejas cuando el sustrato admite más de una posición reactiva, dificultando el aislamiento del producto deseado en alta pureza. Che et al. (2022) reportan además que los métodos previos emplean reactivos peligrosos, condiciones drásticas y generan contaminación metálica en los productos finales, lo que complica directamente su aplicación en química farmacéutica donde se requiere alta pureza.

El perfil de sostenibilidad tampoco es favorable. Shah et al. (2023) documentan que las rutas clásicas requieren el uso de grandes volúmenes de disolventes orgánicos, oxidantes estequiométricos costosos y condiciones de reacción que incluyen altas temperaturas y presiones, tiempos de reacción prolongados, y riesgo de contaminación metálica en el producto final. Estos autores estiman que más de la mitad del residuo generado en síntesis farmacéutica proviene de disolventes, lo que convierte la dependencia de los métodos clásicos en un problema tanto ambiental como económico.

Finalmente, la escalabilidad de estas rutas presenta dificultades considerables. Aunque algunos métodos convencionales permiten preparar cantidades de miligramos suficientes para estudios biológicos preliminares, como demuestra el trabajo de Yang et al. (2017) con 40 a 650 mg de intermediarios, la eficiencia global del proceso hace que escalar a nivel preparativo o industrial resulte poco práctico sin una reformulación profunda del protocolo. Todo lo anterior justifica, de manera directa, el interés creciente por las metodologías catalizadas por metales de transición que se analizan en las secciones siguientes.

5.3.3 SÍNTESIS MEDIADA POR COBRE (Cu)

La síntesis de fenazinas mediada por Cu representa una estrategia importante dentro de las metodologías modernas de construcción de heterociclos nitrogenados, particularmente por la posibilidad de emplear medios acuosos y condiciones suaves de reacción. Por ejemplo, Yu et al. (2012) desarrollaron una metodología basada en el homoacoplamiento catalizado por Cu de 2-haloanilinas en agua, utilizando un complejo sulfonato-Cu(salen) como catalizador que se puede observar en la Figura 1, los autores describen este método como un protocolo simple, eficiente, económico y ambientalmente amigable. En este sistema, el agua fue utilizada como único disolvente, lo que representa una diferencia importante respecto a rutas previas que requerían medios orgánicos como DMSO (dimetilsulfóxido) o condiciones drásticas de reacción. Posteriormente, Chaudhary y Khurana (2017) incorporaron esta reacción dentro de las rutas contemporáneas de síntesis de fenazinas mediadas por metales de transición, resaltando la relevancia de los procesos catalizados por Cu para la construcción de esqueletos aromáticos nitrogenados.

Aunque Yu et al. (2012) no propusieron un mecanismo detallado para la formación de fenazinas, estudios mecanísticos posteriores sobre acoplamientos radicalarios C–N catalizados por Cu permiten comprender de manera más profunda el posible comportamiento del sistema catalítico. En este contexto, Qi et al. (2017) desarrollaron un estudio teórico basado en cálculos DFT (Density Functional Theory) para explicar el mecanismo de acoplamientos radical–radical C–N mediados por Cu. Los autores demostraron que el mecanismo concertado, en el cual el enlace C–N se forma directamente por ataque del radical carbonado al nitrógeno coordinado al Cu, es cinéticamente desfavorable. En cambio, concluyeron que la ruta de acoplamiento escalonado es más favorecida. Según este modelo, el cobre estabiliza sucesivamente dos especies radicalarias mediante la formación de intermediarios Cu(I), Cu(II) y Cu(III), antes de producir el enlace C–N mediante eliminación reductiva.

Las condiciones experimentales descritas por Yu et al. (2012) fueron relativamente sencillas y compatibles con una estrategia sintética sustentable. La reacción se realizó en agua utilizando K_2CO_3 como base y tetrabutilamonio bromuro como agente de transferencia de fase, empleando 10 mol % del complejo Cu(salen) sulfonado a 120 °C durante 30 h (Figura 2a). Estas condiciones se optimizaron empleando la 2-iodoanilina como sustrato modelo, que bajo el sistema óptimo produjo fenazina con un rendimiento del 79 % como se observa en la Figura 2b. Los autores observaron que la disminución de la temperatura hasta 100 °C reducía considerablemente el rendimiento hasta 17 %, mientras que tiempos de reacción inferiores también disminuían la conversión del sustrato. De manera importante, el reemplazo del agua por disolventes orgánicos como DMF (dimetilformamida), tolueno, diclorometano o dioxano condujo únicamente a trazas de producto, por lo que concluyeron que el agua era el medio de reacción adecuado durante la catálisis. En contraste, Sheng et al. (2018) reportaron una metodología diferente basada en benzoxadiazoles y sales de diaryliodonio catalizada por CuBr, utilizando 1,2-dicloroetano como disolvente a 70 °C, esto se puede observar en la Figura 3a. En este caso, el mecanismo también involucró especies aril–Cu(III) seguidas de procesos de ciclación intramolecular, lo que sugiere que la participación de estados de oxidación elevados del Cu constituye un elemento recurrente en este tipo de transformaciones.

En cuanto a los rendimientos, Yu et al. (2012) reportaron valores entre 38 y 85 % para derivados de fenazina obtenidos a partir de 2-iodoanilinas y 2-bromoanilinas. El mayor rendimiento, correspondiente a 85 %, fue obtenido para la 2-yodo-4,6-dimetilbenzenamina, cuyo homoacoplamiento conduce a la 1,3,6,8-tetrametilfenazina detallado en la Figura 2c. Los derivados yodados mostraron generalmente mejores resultados que los bromados, cuyos rendimientos oscilaron entre 44 % y 80 %. Por otro lado, Sheng et al. (2018) alcanzaron rendimientos de hasta 89 % durante la optimización de la reacción catalizada por CuBr; el producto obtenido en estas condiciones fue un *N*-óxido de fenazina metilado mostrado en la Figura 3b. En ambos sistemas se sintetizaron además otros derivados, que no se analizan

en este trabajo. Estos resultados demuestran que las metodologías mediadas por Cu pueden competir eficientemente con otras estrategias de síntesis de fenazinas.

El efecto de los sustituyentes electrónicos y estéricos también mostró una influencia importante sobre el rendimiento y selectividad de las reacciones. Yu et al. (2012) observaron que los grupos donadores de electrones parecían ser ligeramente beneficiosos para la catálisis. Esto se evidenció particularmente en derivados dimetilados, los cuales proporcionaron los mayores rendimientos de la serie estudiada. Además, los autores señalaron que el impedimento estérico tenía poca influencia sobre la eficiencia global del proceso. Sin embargo, Sheng et al. (2018) reportaron que sustituyentes voluminosos como grupos clorados orto-disustituidos disminuían el rendimiento debido al impedimento estérico. Esta diferencia puede relacionarse con la naturaleza mecanística de cada transformación. De acuerdo con Qi et al., la estabilidad y reactividad de los intermediarios Cu(II) y Cu(III) dependen fuertemente de la interacción electrónica entre radicales y centro metálico. Por ello, grupos donadores de electrones pueden favorecer la estabilización de intermediarios reactivos y facilitar el proceso de eliminación reductiva.

En consecuencia, la síntesis mediada por Cu constituye una de las estrategias más versátiles para la obtención de fenazinas y derivados relacionados. La combinación entre mecanismos basados en especies Cu(I)/Cu(III), buenos rendimientos, tolerancia a grupos funcionales y condiciones relativamente accesibles ha consolidado el interés por este tipo de metodologías. Sin embargo, las diferencias observadas entre sistemas acuosos de homoacoplamiento y procesos de benzociclación electrofílica evidencian que la naturaleza del sustrato y del mecanismo influyen significativamente sobre la eficiencia y selectividad de la reacción. Estas consideraciones resultan fundamentales para establecer una comparación crítica entre los distintos metales empleados en la síntesis de fenazinas, aspecto que será abordado en la siguiente sección.

5.3.4 SÍNTESIS MEDIADA POR PALADIO (Pd)

La catálisis con Pd representa uno de los enfoques más versátiles y eficientes para la construcción del núcleo de fenazina, y ha sido explorada mediante distintas estrategias mecanísticas que comparten como elemento central la capacidad del metal para activar enlaces C–N bajo condiciones controladas. Entre estas estrategias, la reacción en cascada o tipo domino desarrollada por Laha et al. (2013) constituye uno de los aportes más destacados, al permitir la síntesis de fenazinas a partir de 1,2-diaminoarenos y 1,2-dihaloarenos mediante dobles *N*-arilaciones inter e intramoleculares catalizadas por Pd, seguidas de una oxidación in situ como se observa en la Figura 4a. La naturaleza secuencial de este proceso quedó evidenciada cuando, al detener la reacción a las cuatro horas, se aisló el producto monoarilado N1-(2-bromofenil)benceno-1,2-diamina en un 45 % de rendimiento junto con fenazina en un 30 %, lo que confirmó que la reacción sigue efectivamente una vía de reacción domino (Laha et al., 2013).

La optimización de las condiciones de reacción en este sistema reveló que la elección del ligando fosfínico es un factor determinante para el éxito de la catálisis. Al emplear $Pd(OAc)_2$ al 10 mol % con trifenilfosfina (PPh_3) como ligando en tolueno a 110 °C durante 16 horas, solo se obtuvieron trazas del producto deseado. El cambio a PCy_3 mejoró el rendimiento a un 30 %, mientras que la transición a ligandos más especializados produjo un salto cualitativo: tanto S-Phos como BINAP, empleados al 10 mol % con Cs_2CO_3 como base, permitieron alcanzar rendimientos de 89 % y 88 %, respectivamente para fenazina (sustrato modelo) como se detalla en la Figura 4b (Laha et al., 2013). Estos resultados destacan que la arquitectura estérica y electrónica del ligando no es un parámetro secundario sino un factor que puede determinar la diferencia entre una reacción ineficiente y una altamente productiva.

El efecto de la base también resultó ser crítico. Cuando se sustituyó Cs_2CO_3 por bases más débiles como K_3PO_4 o K_2CO_3 en combinación con S-Phos, los rendimientos cayeron a

63 % y 30 %, respectivamente, mientras que el uso de NaOtBu con BINAP redujo el rendimiento a 51 % (Laha et al., 2013). Asimismo, el disolvente ejerció una influencia notable: el reemplazo de tolueno por dioxano, *o*-xileno o *N*,*N*-dimetilacetamida resultó en rendimientos inferiores, de 60 %, 58 % y 40 %, respectivamente, lo que posicionó al tolueno como el medio de reacción óptimo para este sistema catalítico.

Winkler et al. (2012) exploraron una estrategia complementaria denominada ligación arílica, basada en la doble ciclización de Buchwald-Hartwig a partir de bromoanilinas sustituidas, prescindiendo así del uso de 1,2-diaminoarenos como sustratos de partida como se observa en la Figura 5a. En este enfoque, la ausencia de un único ligando fosfínico óptimo fue una observación central: dependiendo de los sustituyentes presentes en el anillo arílico, ligandos como SPhos, XPhos, BrettPhos o RuPhos cuyas estructuras se encuentran en la Figura 5b, condujeron a los mejores resultados. Por ejemplo, con sustratos no sustituidos se alcanzaron rendimientos de hasta 95 % empleando SPhos o XPhos como el ejemplo en la Figura 5c, mientras que sustratos con grupos metilo rindieron 92 % con BrettPhos. Esta ausencia de universalidad en el ligando coincide con lo observado por Laha et al. (2013), quienes también documentaron comportamientos diferenciados según el sustrato, reforzando la idea de que la relación ligando-sustrato debe optimizarse caso por caso.

En una dirección mecanísticamente distinta, Galiè et al. (2025) desarrollaron una ciclización reductiva de 2-nitro-*N*-fenilanilinas catalizada por Pd en presencia de 1,10-fenantrolina (Phen) como ligando, empleando monóxido de carbono gaseoso o formiato de fenilo como fuentes de CO que actúan como reductantes (Figura 6a). Bajo las condiciones optimizadas con formiato de fenilo a 170 °C en DMF durante 24 horas y una carga de $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ de apenas 0.05 mol %, se lograron rendimientos de hasta 79 % como se muestra en la Figura 6b .Un hallazgo especialmente relevante de este estudio es la correlación inversa entre la carga de catalizador y la selectividad hacia la fenazina, a medida que la carga de Pd se redujo de 2 mol % a 0.05 mol %, la selectividad hacia el producto

deseado aumentó progresivamente, lo que los autores atribuyeron a que una alta concentración de Pd favorece la reducción excesiva del intermediario nitrosoareno hasta la amina correspondiente, compitiendo con el paso de ciclización (Galiè et al., 2025).

En términos de limitaciones, los tres estudios convergen en señalar que la síntesis mediada por Pd requiere condiciones cuidadosamente controladas. La necesidad de atmósferas inertes, ligandos fosfínicos específicos y costosos, y en algunos casos equipos de alta presión como autoclaves, representa una barrera práctica y económica. Adicionalmente, Laha et al. (2013) documentaron que una reducción de la carga catalítica a 5 mol % produjo caídas significativas en el rendimiento, acompañadas de la acumulación del producto monoarilado intermedio, evidenciando la sensibilidad del sistema a la cantidad de catalizador empleado.

El conjunto de resultados descritos nos muestra que, aunque el paladio ofrece un alto potencial para la síntesis de fenazinas con rendimientos elevados, la eficiencia del proceso depende de manera crítica de múltiples variables interconectadas: el tipo de ligando, la naturaleza de la base, el disolvente y la carga catalítica. Esta complejidad subraya la necesidad de establecer comparaciones sistemáticas con otros metales de transición, como el cobre, el hierro y el níquel, a fin de identificar cuáles condiciones y sistemas catalíticos ofrecen las mejores perspectivas en función del sustrato y la aplicación final buscada.

5.3.5 SÍNTESIS MEDIADA POR HIERRO (Fe)

El hierro es una alternativa catalítica de particular interés en la síntesis de derivados de fenazina, debido a sus ventajas frente a metales nobles como el Pd. A diferencia del Pd, el Fe es un metal de transición abundante, de bajo costo y con un perfil toxicológico considerablemente más favorable, lo que lo posiciona como una opción atractiva. Estos atributos han impulsado el desarrollo de metodologías catalíticas basadas en Fe que operan

mediante mecanismos distintos a los ciclos redox convencionales de adición oxidante y eliminación reductora propios del Pd.

Uno de los aportes más significativos en este campo corresponde al trabajo de Aoki et al. (2019), quienes desarrollaron una síntesis de 5,10-diaril-5,10-dihidrofenazinas (DADHPs) en un solo paso a partir de diarilaminas, empleando una reacción de aminación C–F catalizada por Fe. Las condiciones optimizadas emplean $FeCl_2$ al 5 mol % como catalizador, 1,2-dibromoetano (2 equiv.) como aditivo oxidante, y tolueno como disolvente a temperaturas de 100–120 °C durante 12 horas, lográndose rendimientos de entre 54 % y 91 % en una amplia variedad de DADHPs sustituidos como se muestra el esquema general en la Figura 7a. Al comparar la eficiencia del Fe frente a otros metales bajo las mismas condiciones, los autores demostraron que $NiCl_2$ y $CoCl_2$ produjeron el producto deseado en rendimientos muy inferiores, de 34 y 15 % respectivamente, evidenciando así la superioridad del catalizador de Fe para esta transformación específica (Aoki et al., 2019). Cuando se emplearon diarilaminas con sustituyentes cloro o bromo en lugar del flúor en posición orto, la reacción no procedió bajo las mismas condiciones, lo que los autores interpretan como evidencia de que la aminación transcurre vía un mecanismo de sustitución nucleofílica aromática. Este mecanismo contrasta con los ciclos Pd(0)/Pd(II) descritos en la sección anterior, y explica la notable tolerancia de este sistema a sustituyentes cloro y bromo en otras posiciones del anillo, una ventaja que los métodos de acoplamiento C–N catalizados por Pd o Cu típicamente no pueden ofrecer debido a la reactividad competitiva de estos halógenos como electrófilos en procesos de adición oxidante (Schlummer & Scholz, 2004). La aplicabilidad práctica del método fue demostrada ampliamente mediante la preparación de DADHPs portadores de grupos cloro y bromo en diversas posiciones del anillo aromático, incluyendo el propio núcleo de fenazina, con rendimientos de 61 a 91 %, así como con la síntesis a escala de gramos con un 63 % de rendimiento a partir de 12 mmol de sustrato (Aoki et al., 2019). Este resultado de escalabilidad es especialmente relevante dado que los métodos previos para la síntesis de DADHPs requerían la construcción previa del núcleo de

dihidrofenazina mediante la reacción de Wohl–Aue o dobles acoplamientos C–N de 2-haloanilinas, procesos que exigen condiciones severas y funcionalizaciones regioselectivas de múltiples pasos (Emoto et al., 2000).

En una aproximación distinta y biomimética, Wang et al. (2026) diseñaron un complejo de Fe-porfirina con un ligando imidazol axial cuya estructura se encuentra ilustrada en la Figura 8, inspirado directamente en la arquitectura del sitio activo de la superfamilia del citocromo P450, donde estudios cristalográficos de alta resolución han revelado que un residuo de histidina proximal coordina al Fe ejerciendo un profundo efecto electrónico denominado "efecto push" que facilita la activación del O_2 y la generación de intermediarios altamente reactivos (Collman et al., 2007). Este catalizador promueve la condensación oxidativa aeróbica de *o*-fenilendiaminas para producir 2,3-diaminofenazinas utilizando aire como único oxidante terminal en 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) a 60 °C (Figura 9a). Bajo estas condiciones, la *o*-fenilendiamina sin sustituir se convirtió en la correspondiente 2,3-diaminofenazina con un rendimiento del 73 % como se muestra en la Figura 9b, mientras que sustratos con sustituyentes halogenados en posición C4 produjeron los derivados deseados en rendimientos menores de 61 al 70 % (Wang et al., 2026).

En conjunto, los sistemas catalíticos basados en Fe aquí descritos demuestran que este metal ofrece dos aproximaciones mecanísticamente distintas pero complementarias para la construcción del núcleo de fenazina: la activación C–F vía sustitución nucleofílica aromática de Aoki et al. (2019) y la oxidación aeróbica biomimética de Wang et al. (2026). Ambas metodologías presentan limitaciones específicas: la primera está restringida a sustratos con flúor orto y requiere el uso estequiométrico de 1,2-dibromoetano; la segunda demanda la síntesis previa de un complejo especializado y presenta rendimientos variables según el patrón de sustitución. Estas observaciones, integradas con los datos obtenidos para los sistemas de Cu y Pd previamente analizados, proporcionan el conjunto de evidencias

necesarias para el análisis comparativo de mecanismos, condiciones y rendimientos que se aborda mas adelante.

5.3.6 SÍNTESIS MEDIADA POR NÍQUEL (Ni)

El níquel a diferencia de metales como el Fe, Cu y Pd mencionados en secciones anteriores es el menos explorado para la síntesis de derivados de fenazinas. Sin embargo, es ampliamente empleado en la síntesis de otros heterociclos nitrogenados. Al compararlo con el Pd, su principal ventaja está en su mayor abundancia y su menor costo, por lo que es una buena opción para ser escalado (Chernyshev y Ananikov, 2022). Por otro lado al compararlo con el Cu ofrece una versatilidad mecanística diferente, ya que puede operar a través de ciclos Ni(0)/Ni(II) clásicos, pero también a través de pares redox Ni(I)/Ni(III) que involucran intermediarios radicalarios de vida media relativamente larga. Esta flexibilidad redox es su mayor fortaleza como la fuente de sus particularidades en la catálisis de formación de enlaces C–N (Diccianni y Diao, 2019). Tomando esto en cuenta y con la evidencia disponible en la literatura se construye esta sección a partir de dos líneas principales: los sistemas catalíticos de Ni desarrollados para quinoxalinas, heterociclo diazínico estructuralmente análogo a la fenazina, y la literatura mecanística general sobre formación de enlaces C–N mediada por este metal.

El estudio que más se acerca para realizar una comparación directa es el de Shee et al. (2020), quienes desarrollaron una síntesis de quinoxalinas a partir de 1,2-diaminas y 2-nitroanilinas empleando un sistema catalítico basado en $NiBr_2$/1,10-fenantrolina, con dioles vecinales como reactivo de acoplamiento y tolueno como disolvente a 150 °C durante 12 horas bajo atmósfera inerte como se muestra en la Figura 10a. Las condiciones optimizadas, con 5 mol % de $NiBr_2$ y 5 mol % de fenantrolina, permitieron alcanzar rendimientos de hasta 93 % para diversas quinoxalinas sustituidas como la detallada en la Figura 9b. Lo que hace a este estudio especialmente relevante para el marco comparativo de este trabajo no son solo

los rendimientos, sino la naturaleza de la especie activa: durante el proceso catalítico, los autores identificaron mediante difracción de rayos X en polvo, espectroscopía fotoelectrónica de rayos X y microscopía electrónica de transmisión la formación de nanopartículas de Ni(0) in situ, sugiriendo que la catálisis no transcurre por un ciclo molecular homogéneo sino a través de una especie heterogénea generada a partir del precursor de Ni(II) (Shee et al., 2020). Esta distinción tiene consecuencias directas sobre cómo se interpreta el ciclo catalítico: las nanopartículas de Ni(0) activan los sustratos por adsorción superficial y procesos redox interfaciales, mecanismo que difiere cualitativamente de la adición oxidante concertada propia del ciclo Pd(0)/Pd(II) descrito por Laha et al. (2013).

Desde el punto de vista mecanístico, la literatura sobre catálisis de Ni en formación de enlaces C–N distingue dos ciclos fundamentales según la naturaleza del ligando y las condiciones empleadas. El ciclo Ni(0)/Ni(II) sigue una secuencia de adición oxidante, coordinación del nucleófilo y eliminación reductora parecida a la del Pd, y es favorecido por ligandos de campo fuerte como carbenos *N*-heterocíclicos o fosfinas voluminosas que estabilizan el estado de oxidación cero. El ciclo Ni(I)/Ni(III), más característico del Ni, transcurre mediante transferencia de un solo electrón y genera intermediarios radicalarios estabilizados por el centro metálico, lo que lo hace particularmente eficiente en el acoplamiento de electrófilos alquílicos (Diccianni y Diao, 2019). Para la construcción del núcleo de fenazina a partir de precursores del tipo 2-haloanilina o *N*-fenil-2-nitroanilina, el ciclo Ni(0)/Ni(II) resulta en principio el más aplicable. En este esquema, el Ni(0) realizaría la adición oxidante sobre el enlace Ar–X, generando un complejo Ar–Ni(II)–X que coordinaría la anilina desprotonada por la base; la eliminación reductora del enlace C–N y la ciclización intramolecular posterior conducirían al producto final. Sin embargo, el Ni tiene una tendencia mayor que el Pd a la disociación del ligando a temperaturas elevadas, lo que puede derivar en la formación de nanopartículas como las observadas por Shee et al. (2020), estableciendo esa dualidad entre catálisis molecular y heterogénea que es uno de los rasgos más complejos y característicos de este metal.

En lo que respecta a las condiciones experimentales generales, los sistemas de Ni descritos en la literatura para heterociclos nitrogenados relacionados operan en el rango de 80 a 150 °C, con cargas catalíticas de 5 a 20 mol %, y favorecen disolventes polares próticos o apróticos como etanol, DMF o dioxano. La presencia de ligandos nitrogenados quelantes, especialmente derivados de 1,10-fenantrolina, resulta consistentemente beneficiosa tanto para la actividad como para la selectividad, a diferencia de lo que ocurre con el Pd, donde son los ligandos fosfínicos los que determinan el desempeño del sistema Shee et al. (2020).

En síntesis, el níquel se perfila como un metal con capacidades reales para la construcción de heterociclos estructuralmente parecidos a la fenazina, pero cuya aplicación directa y sistemática a este núcleo permanece menos desarrollada que la de los otros metales analizados en este trabajo. Los sistemas basados en $NiBr_2$/fenantrolina demuestran que rendimientos competitivos son alcanzables en condiciones suaves, que la especie activa puede ser de naturaleza heterogénea, y que la reutilización del catalizador es una ventaja real. Estos elementos, integrados con las observaciones obtenidas para Cu, Pd y Fe, completan el conjunto de evidencias necesarias para abordar el análisis comparativo de mecanismos y condiciones que se desarrollara a continuación.

5.3.7 OTROS METALES DE TRANSICIÓN: RODIO (Rh) Y PLATA (Ag)

Además de los sistemas catalíticos basados en Cu, Fe, Pd y Ni, se han desarrollado algunas metodologías que emplean otros metales de transición para la síntesis de derivados de fenazinas. Entre estos, el rodio(III) y la plata han demostrado capacidades únicas que los posicionan como alternativas de interés, especialmente en donde se requiere alta regioselectividad o se busca evitar el uso de precursores halogenados.

El rodio (III) ha ganado reconocimiento como catalizador de funcionalización de enlaces C–H, y su aplicación en la síntesis de fenazinas constituye uno de los ejemplos más relevantes de este tipo de química de construcción de heterociclos nitrogenados policíclicos. Lian et al. (2013) desarrollaron una metodología de anulación [3+3] que permite obtener fenazinas asimétricas a partir de azobencenos y azidas aromáticas como se puede ver en la representación general de la reacción en la Figura 11a, empleando el catalizador catiónico de Rh en ácido acético glacial a 110 °C durante 24 horas, alcanzando rendimientos de hasta el 67 % para la carbazolil-fenazina que se encuentra en la Figura 11b. El mecanismo propuesto por estos autores involucra una cascada de tres etapas bien diferenciadas. En primer lugar, el azobenceno o la imina actúa como sustrato director, permitiendo la activación del enlace C–H en posición orto mediante coordinación al centro metálico de Rh. A continuación, la azida aromática se coordina al complejo. La protonación de este intermediario libera una diarilaamina y regenera el catalizador de Rh(III), este mecanismo se encuentra representado en la Figura 12. Finalmente, bajo las condiciones de reacción, la diarilaamina liberada experimenta una sustitución electrofílica aromática intramolecular seguida de aromatización oxidativa, dando lugar al núcleo de fenazina (Lian et al., 2013).

La ventaja principal de la metodología presentada por Lian et al. (2013) es la capacidad de colocar sustituyentes en posiciones especificas de ambos anillos del núcleo de fenazina con una elevada regioselectividad, lo que resulta especialmente útil para la síntesis de derivados asimétricos cuya preparación por métodos convencionales es complicada. El alcance de sustratos es amplio: se demostró tolerancia hacia grupos bromo, cloro, fluoro, trifluorometilo, metoxi, ceto y éster, obteniendo una selectividad total hacia el sitio menos impedido cuando el azobenceno llevaba sustitución en posición meta. No obstante, como limitación, los rendimientos observados para sustratos con grupos electrón-dadores en el azobenceno fueron notoriamente inferiores a los obtenidos con sustratos electrodeficientes o neutros, lo que indica que la densidad electrónica del anillo influye sobre la etapa de activación del enlace C–H.

Por otro lado, la plata, utilizada históricamente como oxidante estequiométrico en procesos de acoplamiento C–C y C–N, ha experimentado un renovado interés como promotor de reacciones radicalarias en la síntesis de heterociclos nitrogenados. Zhang et al. (2026) reportaron una estrategia de cascada radical promovida por Ag_2O para la construcción de fenazinas sustituidas con *N*-heterociclos a partir de 2-arildiazaboroles, mediante un proceso en un solo paso que combina una ciclación intramolecular con un acoplamiento oxidativo C–N intermolecular, como se muestra en la Figura 13a. El proceso opera a través de dos eventos sucesivos: la ciclación/aromatización intramolecular que construye el núcleo de fenazina, y el acoplamiento C–N oxidativo intermolecular que incorpora el fragmento *N*-heterocíclico donador de electrones, generando directamente moléculas con arquitectura donador-aceptor como la la carbazolil-fenazina de la Figura 13b. Mecanísticamente, el Ag_2O actúa como oxidante de un electrón, genera un radical centrado en nitrógeno que, tras migración de arilo, ciclación intramolecular y desboronación oxidativa, construye el núcleo de fenazina, y un acoplamiento radical–radical con el radical carbazolilo instala el *N*-heterociclo, este mecanismo se encuentra desarrollado en la Figura 14. Los productos obtenidos mostraron emisión de fluorescencia en la región del rojo al rojo profundo, lo que los convierte en candidatos para materiales de tercera generación en dispositivos OLED. Esta aproximación resulta destacable porque prescinde completamente del uso de precursores halogenados, algo que contrasta con las estrategias convencionales basadas en acoplamiento cruzado sobre fenazinas prehalogenadas.

En conjunto, las contribuciones del rodio (III) y la plata ilustran que la síntesis de fenazinas mediada por metales de transición continúa expandiéndose hacia nuevas metodologías. Mientras que el rodio aporta un control regioselectivo a través de mecanismos de activación C–H, la plata ofrece una vía radical de mayor economía atómica y compatibilidad con los principios de la química verde. Ambos enfoques complementan el

repertorio sintético disponible y abren perspectivas interesantes para el diseño de derivados de fenazina con propiedades fotofísicas y farmacológicas.

5.4 ANÁLISIS COMPARATIVO DE MECANISMOS CATALÍTICOS

5.4.1 COMPARACIÓN DE CICLOS CATALÍTICOS POR METAL

El análisis conjunto de las metodologías descritas en las secciones anteriores permite identificar patrones mecanísticos recurrentes y diferencias fundamentales en la manera en que cada metal participa en la construcción del núcleo de fenazina. En términos generales, Wang et al. (2016) establecen que la metalación de un enlace C–N por metales de transición puede ocurrir mediante tres vías principales: adición oxidante con metales de valencia baja, eliminación-β de nitrógeno, y activación del enlace C–H con desencadenamiento de activación C–N. Esta clasificación resulta útil como marco ordenador para entender las diferencias mecanísticas entre los sistemas aquí comparados, ya que cada metal tiende a privilegiar alguna de estas vías en función de su configuración electrónica y de las condiciones de reacción empleadas.

El cobre opera principalmente a través de un ciclo que involucra estados de oxidación Cu(I) y Cu(III), sin pasar por el estado de oxidación cero característico del Pd y el Ni. En el sistema desarrollado por Yu et al. (2012) para el homoacoplamiento de 2-haloanilinas, el mecanismo propuesto por Qi et al. (2017) mediante cálculos DFT establece que la formación del enlace C–N no ocurre por ataque concertado del radical carbonado al nitrógeno, sino de manera escalonada: el cobre estabiliza sucesivamente dos especies radicalarias mediante intermediarios Cu(I), Cu(II) y Cu(III), y el enlace C–N se forma finalmente por eliminación reductora desde el estado Cu(III). Este mecanismo escalonado, que involucra la estabilización de radicales por el centro metálico, contrasta con la visión clásica de los acoplamientos C–N y explica la tolerancia del sistema de Cu hacia sustituyentes halogenados

en posiciones distintas a la reactiva, ya que estos no participan directamente en el paso de adición oxidante. La etapa determinante de velocidad en este ciclo es la formación y estabilización del par de radicales, lo que implica que tanto la densidad electrónica del sustrato como la estabilidad del intermediario Cu(II) son variables críticas para el rendimiento.

El paladio, en contraste, opera preferentemente mediante el ciclo clásico Pd(0)/Pd(II), que se inicia con la adición oxidante del enlace C–X o C–N al centro metálico de Pd(0), generando un complejo Ar–Pd(II)–X. Este complejo coordina al nucleófilo nitrogenado desprotonado por la base, y la posterior eliminación reductora del enlace C–N regenera el Pd(0) cerrando el ciclo. En la metodología de Laha et al. (2013), este ciclo ocurre dos veces en secuencia primero inter y luego intramolecularmente lo que constituye el núcleo mecanístico de la reacción domino. La ciclización reductiva de Galiè et al. (2025) introduce una variante mecanística importante: en ese sistema, el CO o el formiato de fenilo actúan como reductores que permiten que el Pd opere como mediador en la reducción del grupo nitro del sustrato hasta el intermediario nitroso o amino, que luego cicla. En este caso, el ciclo no es estrictamente Pd(0)/Pd(II) sino que el metal facilita transferencias de electrones sucesivas. Esta flexibilidad mecanística es característica del Pd y explica por qué puede operar eficientemente a cargas catalíticas tan bajas como 0.05 mol %, siempre que la selectividad de las etapas de reducción esté bien controlada.

El hierro presenta dos ciclos distintos que no tienen equivalente directo en los sistemas de Cu o Pd. En el trabajo de Aoki et al. (2019), el mecanismo propuesto es el de sustitución nucleofílica aromática (SNAr) activada por el Fe, donde la presencia del flúor en posición orto de la diarilaamina es condición necesaria para que la reacción proceda. Aquí el Fe(II) no activa directamente el enlace C–F mediante adición oxidante lo que distingue este sistema radicalmente del ciclo de Pd, sino que actúa como ácido de Lewis coordinando a la diarilaamina y facilitando el ataque nucleofílico intramolecular del nitrógeno al carbono del anillo fluorado. En cambio, Wang et al. (2026) emplean un complejo de Fe-porfirina

biomimético que activa el oxígeno molecular mediante el efecto electrónico del ligando imidazol axial, generando una especie de alta valencia Fe(IV). Esta especie oxida el sustrato *o*-fenilendiamina en dos pasos de un electrón, conduciendo a la condensación oxidativa aeróbica que forma el núcleo de fenazina. Aquí el ciclo catalítico no implica la formación de enlaces C–Fe directos sino la mediación redox del Fe a través de su ligando porfirínico, lo que lo distingue cualitativamente de todos los otros sistemas analizados en este trabajo. Ambos ciclos de Fe comparten como característica diferenciadora la prescindencia de oxidantes estequiométricos convencionales basados en metales pesados: el primero emplea 1,2-dibromoetano en cantidad estequiométrica como oxidante terminal, y el segundo utiliza simplemente el oxígeno del aire.

El níquel, por su parte, exhibe la mayor flexibilidad mecanística del grupo, operando tanto por el ciclo Ni(0)/Ni(II) análogo al del Pd como por el ciclo Ni(I)/Ni(III), que es más característico de este metal y que transcurre mediante transferencia de un solo electrón con generación de intermediarios radicalarios de vida media relativamente larga (Diccianni y Diao, 2019). Para la construcción de heterociclos nitrogenados estructuralmente análogos a la fenazina, Shee et al. (2020) identificaron que la especie activa en su sistema $NiBr_2$/fenantrolina no es un complejo molecular homogéneo sino nanopartículas de Ni(0) generadas in situ, lo que sugiere que la catálisis opera a través de un mecanismo heterogéneo con activación del sustrato por adsorción superficial y procesos redox interfaciales. Esta dualidad entre catálisis molecular y heterogénea es uno de los rasgos más complejos y menos comprendidos del Ni, y tiene consecuencias directas sobre la reproducibilidad y escalabilidad de estos sistemas (Chernyshev y Ananikov, 2022).

El rodio(III), aunque empleado en un número más reducido de aplicaciones a fenazinas, opera por un mecanismo fundamentalmente distinto a todos los anteriores. En el sistema de Lian et al. (2013), el Rh(III) activa el enlace C–H en posición orto del azobenceno o la imina mediante un proceso de metalación-desprotonación concertada dirigida por el grupo heteroatómico, sin cambio formal en el estado de oxidación del metal. El azida aromática se coordina al metalaciclo resultante y experimenta inserción migratoria con

pérdida de N_2, dando lugar a una diarilaamina que luego cicla y aromatiza espontáneamente. Este ciclo Rh(III)/Rh(III), que conserva el estado de oxidación del metal a lo largo de todo el proceso, contrasta con los ciclos de dos estados de oxidación del Cu, Pd y Ni, y explica la alta funcionalidad del sistema con sustratos electrónicamente diversos. La plata, en el trabajo de Zhang et al. (2026), actúa no como catalizador clásico sino como promotor radical: el Ag_2O oxida el diazaborol generando un radical centrado en nitrógeno que inicia la cascada de ciclación/aromatización intramolecular, seguida del acoplamiento C–N oxidativo intermolecular. Aquí el metal no forma intermediarios organometálicos estables sino que actúa como iniciador de cadena radical.

En conjunto, los ciclos catalíticos analizados permiten establecer una jerarquía mecanística clara. El Cu y la Ag operan predominantemente mediante química radical mediada por el metal. El paladio y, en ciertos sistemas, el níquel opera mediante ciclos de dos estados de oxidación con formación de intermediarios organometálicos σ bien definidos. El hierro biomimético opera a través de química de oxígeno de alta valencia sin intermediarios C–M directos. El rodio(III) opera mediante activación C–H dirigida sin cambio de estado de oxidación. Esta diversidad mecanística, implica que la elección del metal no solo determina el rendimiento sino también la naturaleza de los sustratos compatibles, los grupos funcionales tolerados y las condiciones de reacción requeridas, aspectos que se desarrollan en las subsecciones siguientes.

5.4.2 INFLUENCIA DE LA ARQUITECTURA DEL LIGANDO

El ligando después del mismo metal es la variable que mayor impacto tiene sobre el comportamiento y eficiencia de los sistemas catalíticos que se analizan en este trabajo. La arquitectura del ligando hace referencia al conjunto de propiedades estructurales y electrónicas que definen su interacción con el centro metálico, su capacidad para ceder o aceptar densidad electrónica. Todos estos factores modulan de manera directa la estabilidad

de los intermediarios del ciclo catalítico, la velocidad de las etapas elementales de adición oxidante y eliminación reductora, y la selectividad del proceso (Wang et al., 2016; Surry y Buchwald, 2008). La influencia del ligando no es igual para todos los metales, a cada uno le corresponde una clase de arquitectura de ligando, y dentro de esa clase, la geometría y la electronegatividad determinan cuál variante específica resulta óptima. Esta dependencia entre la estructura del ligando y el rendimiento es una de las observaciones más importantes del conjunto de estudios revisados.

En los sistemas que utilizan Pd, la arquitectura del ligando fosfínico es el factor que más consistentemente diferencia entre una reacción eficiente y una ineficiente. Surry y Buchwald (2008) describen en detalle cómo los ligandos deben su actividad superior a dos características estructurales que actúan de manera sinérgica. En primer lugar, es el marcado volumen estérico de los grupos alquilo en el fósforo, que promueve la formación de complejos monoligados altamente reactivos y facilita así la adición oxidante incluso sobre cloruros de arilo poco activados. En segundo lugar, es la capacidad del anillo arílico inferior del ligando para establecer interacciones Pd–areno con el centro metálico; estas interacciones estabilizan el intermediario amidopaladio y reducen la energía del estado de transición de la eliminación reductora, que es la etapa que forma el enlace C–N y cierra el ciclo catalítico. Esta doble función del ligando explica por qué ligandos más sencillos como la trifenilfosfina (PPh_3) son insuficientes para la síntesis de fenazinas: su menor volumen no favorece la especie monoligada y su anillo no puede ejercer las interacciones estabilizantes sobre el intermediario amidopaladio. Esto concuerda con lo observado por Laha et al. (2013) en la síntesis de fenazinas. En ese sistema, el paso de PPh_3 a PCy_3 elevó el rendimiento del casi cero al 30 %, y el salto adicional a SPhos o BINAP lo llevó hasta el 89 % y 88 % respectivamente.

En los sistemas basados en Ni, el papel principal lo ejercen los ligandos nitrogenados quelantes, en particular los derivados de 1,10-fenantrolina, en lugar de las fosfinas. Shee et

al. (2020) demostraron que la combinación $NiBr_2$/fenantrolina a 20 mol % es necesaria para alcanzar rendimientos de hasta 92 % en la síntesis de quinoxalinas; la ausencia del ligando o su sustitución por otras bases de nitrógeno redujo drásticamente la actividad. La fenantrolina actúa como ligando bidentado que estabiliza el estado de oxidación Ni(II) durante las etapas del ciclo. Esta situación contrasta con el Pd, donde las fosfinas evitan precisamente la agregación metálica, y señala que en el Ni el ligando no impide la formación de especies heterogéneas sino que las regula. Diccianni y Diao (2019) añaden que cuando se emplean carbenos *N*-heterocíclicos o fosfinas voluminosas con el Ni, estos estabilizan el estado Ni(0) molecular y favorecen el ciclo Ni(0)/Ni(II) con mecanismo más parecido al del Pd, mientras que ligandos más débiles o la ausencia de ligando derivan el sistema hacia el ciclo Ni(I)/Ni(III) con participación radical.

El hierro ofrece dos situaciones opuestas en cuanto al papel del ligando. En el sistema de Aoki et al. (2019), la reacción transcurre sin ligando externo: el $FeCl_2$ opera como catalizador libre y la selectividad de la reacción viene dada por la propia estructura del sustrato más que por la arquitectura del entorno de coordinación del metal. Esta ausencia de ligando es en realidad una ventaja práctica considerable, ya que simplifica el sistema y lo hace más robusto. En cambio, el sistema biomimético de Wang et al. (2026) depende absolutamente de la porfirina como macroligando y del imidazol axial como quinto ligando del Fe. Aquí la arquitectura del ligando no modula la reactividad sino que la hace posible: sin la porfirina no hay activación del O_2, y sin el imidazol axial el denominado “efecto push” electrónico que facilita la generación de la especie de alta valencia Fe(IV)=O no se produce. Este es el único sistema entre los analizados donde el ligando cumple una función esencial en la generación del oxidante activo, no simplemente en la estabilización de intermediarios organometálicos.

Para el rodio(III), el ligando determinante es el pentametilciclopentadienilo (Cp*), que está incorporado de manera permanente al precatalizador. En el mecanismo de Lian et al. (2013), el Cp* cumple una función dual: por un lado proporciona estabilidad electrónica y

estérica al centro de Rh(III) a lo largo del ciclo catalítico, evitando la reducción del metal a estados de oxidación inferiores; por otro, su naturaleza electrodonadora activa el enlace C–H del sustrato hacia la metalación mediante un proceso de desprotonación asistida por la base. El contraión, que en el sistema de Lian et al. (2013) resultó ser mas efectivo fue $B(C_6F_5)_4^-$, también modula la reactividad al determinar la disponibilidad de sitios de coordinación vacantes en el Rh: un contraión más débilmente coordinante libera sitios de coordinación que facilitan la inserción de la azida en el metalaciclo. Este rol del contraión como modulador de la reactividad no tiene paralelo en los sistemas de Cu, Pd o Fe, y es una particularidad del Rh(III) en catálisis por activación C–H.

La plata, finalmente, no emplea un ligando en el sentido convencional. El Ag_2O actúa como oxidante de un electrón que genera radicales centrados en nitrógeno a partir del diazaborol, sin formar un complejo organometálico estable con el sustrato. En consecuencia, el papel del ligando en el sistema de Zhang et al. (2026) lo juega indirectamente la estructura del propio sustrato diazaborol, cuya arquitectura heterocíclica con el enlace N–H en posición apropiada permite que el radical generado inicie la cascada de ciclación.

Finalizando, la comparación del papel del ligando a lo largo de los seis sistemas analizados revela una escala de sensibilidad decreciente que va del Pd y el Rh, extremadamente sensibles a la arquitectura específica del ligando hacia el Fe sin ligando y la Ag, donde el ligando está ausente o integrado en el sustrato. El Ni ocupa una posición intermedia, donde el ligando es necesario pero actúa regulando la naturaleza de la especie activa más que optimizando un ciclo puramente molecular. Esta heterogeneidad en la función del ligando según el metal es un elemento diferenciador fundamental que debe considerarse en el diseño de cualquier estrategia sintética orientada a la obtención de derivados de fenazina.

5.4.3 EFECTO DEL DISOLVENTE

El solvente también es un componente clave en las reacciones catalizadas por metales de transición, este influye en la solubilidad del catalizador y los sustratos, la estabilidad de los intermediarios organometálicos la capacidad de coordinación al centro metálico y, en algunos sistemas también influye en los subproductos generados durante la reacción. El análisis de los sistemas revisados en esta monografía nos muestra que cada metal requiere un clase de disolvente distinta y que a menudo las razones de esta preferencia se deben al mecanismo por el cual ocurren las diferentes reacciones estudiadas.

El sistema más llamativo es probablemente el del Cu. Yu et al. (2012) en el cual demostraron que su sistema de homoacoplamiento de 2-haloanilinas simplemente no funciona en disolventes orgánicos porque cuando reemplazaron el agua por DMF, tolueno, diclorometano o dioxano, solo obtuvieron trazas de producto. Esto se debe a que el complejo sulfonato-Cu(salen) que emplean tiene carácter aniónico, por lo que solo es soluble y estable en medio acuoso. Además, el agua favorece la transferencia de fase cuando se usa el aditivo de bromuro de tetrabutilamonio, y su alta constante dieléctrica estabiliza las especies iónicas que se generan durante el ciclo Cu(I)/Cu(III). Esto contrasta con el sistema de Sheng et al. (2018), donde el mecanismo involucra especies aril-Cu(III) generadas a partir de sales de diarilyodonio, que son más estables en 1,2-dicloroetano (DCE) que en agua, donde se hidrolizarían.

En el caso del paladio, la elección del disolvente depende del sistema específico. En la reacción domino de Laha et al. (2013), el tolueno fue claramente el mejor medio. Al reemplazarlo por dioxano el rendimiento bajó de 89 % a 6 0%, con *o*-xileno cayó a 58 %, y con *N*,*N*-dimetilacetamida (DMA) a solo 40 %. Aunque los autores no discuten en detalle por qué ocurre esto, el patrón es coherente con lo descrito por Surry y Buchwald (2008) para catálisis con fosfinas biarílicas, donde el tolueno es compatible con la formación del complejo monoligado activo, mientras que disolventes más polares como la DMA pueden coordinarse

al metal y estabilizar en exceso el complejo diligado, que es menos reactivo. En cambio, el sistema de ciclización reductiva de Galiè et al. (2025) requiere DMF como disolvente a 170 °C, lo que se explica porque en ese sistema la fuente de CO es el formiato de fenilo o el gas presurizado, y la DMF ofrece la solubilidad y el punto de ebullición necesarios para operar a esa temperatura.

El caso que presenta la mayor diferencia con el resto en cuanto a la selección del disolvente es el sistema de Fe de Wang et al. (2026). Luego de que realizaran un cribado sistemático que incluyó disolventes halogenados como DCM y DCE, apróticos polares como acetonitrilo, DMF y DMSO, y alcoholes próticos como metanol y etanol, el 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) resultó ser cualitativamente superior, elevando el rendimiento de la reacción modelo desde valores de 20 a 42 % obtenidos con los otros disolventes hasta un 86 %. Los autores atribuyen este comportamiento excepcional del TFE a sus propiedades únicas como disolvente fluorado, su capacidad para estabilizar especies catiónicas de alta valencia mediante interacciones de enlace de hidrógeno con el flúor, y su escasa afinidad al Fe, que evita la inhibición del sitio activo del catalizador de porfirina. Esta misma propiedad de no coordinación es la que hace al TFE compatible con el intermediario Fe(IV)=O. Este mecanismo de selección del disolvente basado en la protección del sitio activo del catalizador no tiene una comparación directa con los sistemas de Cu, Pd o Ni.

El Ni de Shee et al. (2020), en cambio, opera en tolueno, un disolvente apolar, aprótico y de punto de ebullición elevado. Esta elección responde a las exigencias del acoplamiento deshidrogenativo: la reacción necesita 150 °C para deshidrogenar el diol y liberar H_2, condiciones que el tolueno tolera y que un disolvente prótico de bajo punto de ebullición como el etanol no alcanzaría. Además, al ser un medio inerte y no coordinante, el tolueno no compite por el centro metálico ni interfiere con las nanopartículas de Ni(0) generadas in situ. La desprotonación del diol hasta el alcóxido activo no la aporta el disolvente sino la base ($CsOH{\cdot}H_2O$), por lo que no se requiere un entorno prótico.

Para el Rh, el ácido acético glacial representa una elección que tiene un papel más allá de ser simplemente el disolvente, cumple una función química activa en el mecanismo de la reacción. Lian et al. (2013) documentaron que en DCE, el sistema de síntesis de fenazinas a partir de azobencenos solo alcanza un 17 % de rendimiento, mientras que en ácido acético glacial este sube al 48 % y con optimización adicional del contraión llega al 67 %. La explicación propuesta es que el ácido acético facilita la etapa de ciclización electrofílica aromática intramolecular que transforma la diarilaamina en el producto de fenazina y simultáneamente secuestra la anilina liberada durante la aromatización mediante formación de su sal de acetato, evitando así que esta amina libre inhiba el catalizador de Rh por coordinación competitiva al centro metálico. El ácido acético es también suficientemente polar para solubilizar los azobencenos de partida, que son relativamente insolubles en disolventes orgánicos apolares.

En conclusión, lo que se observa al comparar los seis sistemas es que los metales que operan por química radical o de alta valencia, como el Cu en agua y el Fe en TFE, necesitan disolventes con propiedades muy específicas para estabilizar sus intermediarios. Los que operan por ciclos organometálicos clásicos, como el Pd en tolueno y el Ni en tolueno, son algo más flexibles pero siguen mostrando preferencias claras relacionadas con la estabilidad del catalizador activo. Y el rodio es un caso aparte, donde el disolvente tiene un rol químico activo que va más allá de ser solo el medio de reacción.

5.4.4 EFECTO DE LA BASE

La base es una de las variables más estudiadas en catálisis de metales de transición para la formación de enlaces C–N, y los datos disponibles en los sistemas revisados muestran que no solo se utiliza para desprotonar el sustrato nitrogenado, también afecta la estabilidad

del catalizador, la selectividad del proceso y en algunos casos puede llegar a determinar que producto se forma.

En el sistema de Pd de Laha et al. (2013), el efecto de la base está documentado con bastante detalle. El Cs_2CO_3 a 3.3 equivalentes resultó ser la base óptima, permitiendo alcanzar rendimientos de 89 % con SPhos y 88 % con BINAP. Cuando se sustituyó por NaOtBu, que es una base considerablemente más fuerte, el rendimiento con SPhos bajó a 85% y con BINAP cayó a 51 %. El reemplazo por K_3PO_4 o K_2CO_3, que son bases más débiles, redujo el rendimiento a 63 % y 30 % respectivamente. Este patrón muestra que el sistema de Pd requiere una base de basicidad moderada y no coordinante. El Cs_2CO_3 es ideal porque desprotona la amina del sustrato de forma eficiente sin coordinarse al Pd ni promover reacciones secundarias como la hidrólisis de los intermediarios organometálicos. Las bases demasiado fuertes como NaOtBu pueden generar problemas de selectividad al desprotonar en exceso y favorecer rutas secundarias, mientras que las bases débiles como K_2CO_3 no desprotonan suficientemente la amina para facilitar su coordinación al metal y la posterior eliminación reductora. En contraste, Galiè et al. (2025) encontraron una situación distinta en su sistema de ciclización reductiva con Pd. Aquí la base es necesaria para activar el formiato de fenilo que actúa como fuente de CO, pero no todas las bases funcionan igual. Las bases orgánicas como Et_3N o DBU dieron pobres selectividades hacia la fenazina, porque en este sistema la selectividad depende de controlar la profundidad de la reducción del grupo nitro del sustrato. Una base demasiado coordinante o voluminosa puede interferir con esa etapa. Las bases inorgánicas resultaron más adecuadas, y el Na_2CO_3 fue el mejor compromiso, dando 63% de rendimiento con buena selectividad.

Para el cobre, Yu et al. (2012) evaluaron varias bases y encontraron que K_2CO_3 fue la mejor, superando a NaOH, KOH, Cs_2CO_3 y piridina. El rendimiento con NaOH fue de 53 % en las condiciones iniciales, mientras que con K_2CO_3 subió a 79 %. Esto es consistente con

el mecanismo radical Cu(I)/Cu(III) propuesto por Qi et al. (2017), donde una base demasiado fuerte como NaOH puede generar especies de Cu de alta valencia de manera incontrolada o promover la hidrólisis del complejo sulfonato-Cu(salen) en el medio acuoso, mientras que el K_2CO_3 mantiene un pH básico moderado que favorece la desprotonación de la anilina sin desestabilizar el catalizador. Además, la disminución de la cantidad de base resultó en rendimientos menores, lo que indica que la base también cumple un papel estequiométrico en la neutralización de los ácidos generados durante la reacción. Cabe mencionar que el sistema de Sheng et al. (2018) con CuBr no requiere base externa, lo que es una diferencia importante respecto al sistema de Yu et al. (2012). Esto se debe a que las sales de diarilyodonio que se emplean como sustratos son electrófilos activados que reaccionan directamente con el catalizador de Cu sin necesitar que la amina del sustrato esté desprotonada previamente.

Para el Fe, el contraste entre los dos sistemas es igualmente marcado. Aoki et al. (2019) no emplean base externa en su síntesis de DADHPs por aminación C–F: el mecanismo de SNAr intramolecular procede directamente porque el flúor en posición *orto* es suficientemente activante para que el ataque nucleofílico del nitrógeno ocurra sin asistencia básica. Por otra parte, Wang et al. (2026) tampoco requieren base en su sistema biomimético aeróbico, el oxidante terminal es el oxígeno del aire y la función que en otros sistemas cumple la base que es activar el nucleófilo, aquí la cumple la propia especie de Fe de alta valencia generada por el catalizador de porfirina. Esto hace que ambos sistemas de Fe sean notablemente más simples en cuanto al número de elementos necesarios.

En el caso del Ni de Shee et al. (2020) requiere $CsOH{\cdot}H_2O$ como base, que resultó superior al Cs_2CO_3, K_2CO_3 y KOtBu evaluados durante la optimización. La preferencia por una base inorgánica fuerte pero soluble como el hidróxido de cesio es coherente con el mecanismo propuesto. En ese sistema el sustrato reductor es un diol vecinal que necesita ser desprotonado para generar el alcóxido activo que inicia la transferencia de hidrógeno

hacia el metal. Una base débil no puede realizar esa desprotonación eficientemente, mientras que el hidróxido de cesio ofrece la basicidad necesaria sin generar problemas en el medio de reacción.

Por último, el Rh y la Ag no requieren base exógena en sus respectivos sistemas: Lian et al. (2013) trabajan en ácido acético glacial donde no hay base inorgánica añadida, y Zhang et al. (2026) tampoco la emplean porque el mecanismo radical mediado por Ag_2O no pasa por intermediarios que requieran desprotonación.

Bajo este contexto, la necesidad y el tipo de base están directamente relacionados con el mecanismo del paso de formación del enlace C–N en cada sistema. Cuando ese paso requiere que la amina esté desprotonada antes de coordinarse al metal, como en los sistemas de Pd y Cu, la base es imprescindible y su fortaleza debe ajustarse con cuidado. Cuando el enlace C–N se forma por un mecanismo que no pasa por la coordinación de un anión amiduro al metal, como en los sistemas de Fe por SNAr, Rh por activación C–H o Ag por radical, la base externa es prescindible. Esta correlación entre mecanismo y necesidad de base es una de las diferencias más claras y sistemáticas que emergen del análisis comparativo de estos sistemas.

5.4.5 EFECTO DE LA TEMPERATURA Y EL TIEMPO DE REACCIÓN

De todas las variables estudiadas en este trabajo la temperatura es la más fácil de de evaluar, porque su efecto suele ser directo, es decir, mientras más temperatura hay más conversión, hasta un punto en el que empiezan a aparecer problemas de selectividad o descomposición. Sin embargo, los datos de los sistemas revisados muestran que esta relación no es igual de simple en todos los casos, y que el tiempo de reacción a veces compensa o sustituye a la temperatura.

En el sistema de Cu de Yu et al. (2012), la temperatura de 120 °C y el tiempo de 30 h resultaron ser necesarios. Los autores hicieron experimentos de control bajando la temperatura y reduciendo el tiempo y en ambos casos el rendimiento disminuyó. Esto tiene sentido si se piensa en el mecanismo radical Cu(I)/Cu(III) propuesto por Qi et al. (2017) la generación y recombinación de los pares de radicales no es un proceso instantáneo, y un tiempo de reacción más corto simplemente no permite que el ciclo se complete las veces necesarias para alcanzar conversiones altas. El sistema de Sheng et al. (2018) con CuBr, en cambio, opera a temperaturas mucho más bajas (55-70 °C) y ahí el efecto de la temperatura es más sutil, subir de 55 a 70 °C mejoró el rendimiento de 76 a 89 %, pero no se reportan temperaturas más altas, posiblemente porque las sales de diarilyodonio que se usan como sustrato pueden ser térmicamente inestables.

En el Fe, los dos sistemas también muestran comportamientos distintos frente a la temperatura. Aoki et al. (2019) trabajan a 100 °C durante 12 h sin mayor optimización reportada, lo que sugiere que esas condiciones ya eran suficientes para su sistema de aminación C–F. Wang et al. (2026), por su parte, sí hicieron un estudio de gradiente de temperatura en TFE y encontraron una mejora considerable: de aproximadamente 53 % a temperatura ambiente (25 °C) hasta 86 % a 60 °C. Este salto es consistente con lo esperado para un mecanismo que depende de la activación del oxígeno molecular por el Fe, al aumentar la temperatura la velocidad de formación de Fe(IV)=O activa aumenta y eso significa una mayor conversión del sustrato.

El níquel de Shee et al. (2020) opera a 150 °C, y los autores probaron también 140 °C, observando una disminución del rendimiento. Esto es coherente con el mecanismo de transferencia de hidrógeno desde el diol: ese tipo de procesos suelen tener barreras energéticas más altas que los acoplamientos C–N convencionales, por lo que requieren temperaturas elevadas para proceder a velocidad razonable. De los cinco sistemas con datos

completos, el níquel junto con el sistema reductivo de Pd son los que operan a las temperaturas más altas.

El rodio de Lian et al. (2013) trabaja a 110 °C durante 24 h para la síntesis específica de fenazinas a partir de azobencenos. Este tiempo de reacción más largo, comparado con las 12-16 h de otros sistemas, podría estar relacionado con la naturaleza del mecanismo de activación C–H dirigida, que en general es más lento que los mecanismos de adición oxidante clásicos del Pd.

Para la plata, el artículo de Zhang et al. (2026) no detalla un estudio de optimización de temperatura y tiempo en la información disponible, por lo que no es posible incluirla en esta comparación por el momento.

En términos generales, lo que se observa es que los sistemas cuyo paso determinante involucra la generación de una especie reactiva de alta energía —como el Fe(IV)=O del sistema biomimético o la especie reductora del sistema de Galiè— son los más sensibles a la temperatura, mientras que los sistemas que operan por ciclos organometálicos más convencionales, como el Pd domino de Laha et al., alcanzan buenos rendimientos a temperaturas moderadas. El tiempo de reacción, por su parte, parece estar más relacionado con la velocidad intrínseca del mecanismo: los procesos radicales y de activación C–H tienden a requerir tiempos más largos que los acoplamientos organometálicos clásicos.

5.4.6 TABLA COMPARATIVA

Después de todo el análisis hecho en las secciones anteriores es útil reunir en un solo lugar los datos más relevantes de cada sistema. La Tabla 1 reúne en un solo lugar los sustratos, productos, condiciones óptimas y rendimientos de los diez sistemas catalíticos

discutidos en las secciones 5.4.1 a 5.4.5. La idea es que esta tabla funcione como una referencia rápida que resuma todo lo que se discutió a lo largo de este capítulo.

Al revisar la Tabla 1 en conjunto, se observa que los rendimientos elevados no dependen del grado de sustitución del producto: alcanzan valores altos tanto sistemas que generan derivados sustituidos o heterociclos análogos (Sheng et al., 2018; Shee et al., 2020) como sistemas que construyen el núcleo de fenazina sin sustituir (Winkler et al., 2012; Laha et al., 2013), mientras que otros quedan en valores más moderados (Galiè et al., 2025; Wang et al., 2026). Esto sugiere que el rendimiento responde más a la coherencia entre el metal, su mecanismo y las condiciones ajustadas a él que a si el producto está o no sustituido. También se observa que los sistemas con los tiempos de reacción más largos (Yu et al., 2012; Lian et al., 2013) son justamente los que operan por mecanismos que no siguen el ciclo clásico de adición oxidante y eliminación reductora, mientras que los sistemas de Pd y Fe, que sí operan por ciclos más convencionales o por activación directa de oxígeno, alcanzan sus rendimientos óptimos en tiempos más cortos.

Esta tabla, junto con el análisis de las secciones anteriores, responde directamente al segundo objetivo específico de este trabajo, que buscaba comparar los mecanismos catalíticos y las condiciones experimentales reportadas para identificar similitudes, diferencias y tendencias en el uso de los distintos metales de transición.

.

6 CONCLUSIONES

1. La recopilación de la información bibliográfica disponible permitió establecer que la síntesis de derivados de fenazina asistida por metales de transición se sostiene sobre seis sistemas metálicos principales: cobre, paladio, hierro, níquel, rodio y plata. El cobre, el paladio y el hierro disponen de metodologías directas, optimizadas y reproducibles para construir el núcleo de fenazina, mientras que el níquel permanece poco explorado para este heterociclo en concreto, de manera que buena parte de su evidencia procede de heterociclos análogos como las quinoxalinas; el rodio y la plata, por su parte, se documentan como alternativas emergentes orientadas a necesidades específicas como la regioselectividad o la obtención de materiales con propiedades fotofísicas. En conjunto, los catalizadores, reactivos y condiciones experimentales recopilados conforman un panorama suficientemente amplio para sustentar un análisis comparativo riguroso.

2. La comparación de los mecanismos catalíticos y de las condiciones experimentales reportadas evidenció que no existe una vía única para la formación del enlace C–N que conduce a la fenazina, sino que cada metal privilegia una ruta distinta en función de su configuración electrónica. El cobre y la plata operan mediante química radical mediada por el metal; el paladio y, en ciertos sistemas, el níquel transcurre por ciclos de dos estados de oxidación con intermediarios organometálicos bien definidos; el hierro presenta una dualidad entre la sustitución nucleofílica aromática y la oxidación aeróbica de alta valencia de tipo biomimético; y el rodio actúa por activación dirigida del enlace C–H sin cambio formal en su estado de oxidación. Esta diversidad mecanística explica además las tendencias observadas en las condiciones de reacción, pues el disolvente, la base y la

temperatura óptimas de cada sistema están directamente determinadas por la naturaleza de su paso de formación del enlace C–N.

3. La evaluación de los factores determinantes del rendimiento permitió concluir que, después del propio metal, la arquitectura del ligando es la variable de mayor impacto, aunque su influencia no es uniforme entre los sistemas. Se identificó una escala de sensibilidad decreciente que va desde el paladio y el rodio, extremadamente dependientes de la arquitectura específica del ligando, pasando por el níquel, donde la fenantrolina regula la naturaleza de la especie activa, hasta el hierro y la plata, donde el ligando está ausente o queda integrado en el propio sustrato. El disolvente y la base resultaron estar ligados al mecanismo más que a una preferencia general, y la temperatura mostró su mayor efecto en los sistemas cuyo paso determinante implica la generación de una especie reactiva de alta energía. Se concluye así que el rendimiento no depende de una variable aislada, sino del ajuste coordinado del conjunto de condiciones a las exigencias mecanísticas de cada metal.

4. El análisis global de los métodos de síntesis de derivados de fenazina asistidos por metales de transición permitió establecer que no existe un metal universalmente superior, sino que la elección óptima responde a un compromiso entre el rendimiento, la naturaleza del sustrato, la regioselectividad buscada y consideraciones económicas y ambientales. El paladio ofrece los rendimientos más altos y la mayor versatilidad, pero a costa de su elevado precio, su toxicidad y la necesidad de ligandos sofisticados; frente a él, el hierro, el cobre y, potencialmente, el níquel se perfilan como alternativas más alineadas con los principios de la química verde por su abundancia, menor costo y compatibilidad con oxidantes benignos. De este modo, el factor que mayor influencia ejerce sobre el rendimiento global de la síntesis no es una condición aislada, sino la coherencia

entre el metal seleccionado, su mecanismo de reacción y el conjunto de variables experimentales ajustadas a ese mecanismo.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aoki, Y., O'Brien, H. M., Kawasaki, H., Takaya, H., & Nakamura, M. (2019). Ligand-free iron-catalyzed C−F amination of diarylamines: A one-pot regioselective synthesis of diaryl dihydrophenazines. *Organic Letters*, *21*(3), 461–464. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03702

Chaudhary, A., & Khurana, J. M. (2018). Synthetic routes for phenazines: an overview. In *Research on Chemical Intermediates* (Vol. 44, Number 2, pp. 1045–1083). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/s11164-017-3152-8

Che, Y. X., Qi, X. N., Qu, W. J., Shi, B. B., Lin, Q., Yao, H., Zhang, Y. M., & Wei, T. B. (2022). Synthetic strategies of phenazine derivatives: A review. In *Journal of Heterocyclic Chemistry* (Vol. 59, Number 6, pp. 969–996). HeteroCorporation. https://doi.org/10.1002/jhet.4434

Chernyshev, V. M., & Ananikov, V. P. (2022). Nickel and palladium catalysis: Stronger demand than ever. *ACS Catalysis*, *12*(2), 1180–1200. https://doi.org/10.1021/acscatal.1c04705

Collman, J. P., Devaraj, N. K., Decreau, R. A., Yang, Y., Yan, Y.-L., Ebina, W., Eberspacher, T. A., & Chidsey, C. E. D. (2007). A cytochrome c oxidase model catalyzes oxygen to water reduction under rate-limiting electron flux. *Science*, *315*(5818), 1565–1568. https://doi.org/10.1126/science.1135844

Galiè, S., Fouad, M. A., Abbo, C., Ferretti, F., & Ragaini, F. (2025). Phenazines Synthesis by Palladium-Catalyzed Reductive Cyclization of 2-Nitro-*N*-Phenylanilines Using Gaseous CO or Its Surrogates. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 14, e00555.

Elhady, H. A., El-Mekawy, R. E., & Fadda, A. A. (2022). Valuable Chemistry of Phenazine Derivatives: Synthesis, Reactions and, Applications. *Polycyclic Aromatic Compounds*. https://doi.org/10.1080/10406638.2020.1833051

Emoto, T., Kubosaki, N., Yamagiwa, Y., & Kamikawa, T. (2000). A new route to phenazines. *Tetrahedron Letters*, *41*(3), 355-358. https://doi.org/10.1016/s0040-4039(99)02061-4

Huang, W., Wan, Y., Su, H., Zhang, Z., Liu, Y., Sadeeq, M., Xian, M., Feng, X., Xiong, P., & Hou, F. (2024). Recent Advances in Phenazine Natural Products: Biosynthesis and Metabolic Engineering. In *Journal of Agricultural and Food Chemistry* (Vol. 72, Number 39, pp. 21364–21379). American Chemical Society. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c05294

Laha, J. K., Tummalapalli, K. S. S., & Gupta, A. (2013). Palladium-Catalyzed Domino Double N-Arylations (Inter- and Intramolecular) of 1,2-Diamino(hetero)arenes with o,o'-Dihalo(hetero)arenes for the Synthesis of Phenazines and Pyridoquinoxalines. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013, 8330-8335.

Laursen, J. B., & Nielsen, J. (2004). Phenazine natural products: Biosynthesis, synthetic analogues, and biological activity. *Chemical Reviews*, *104*(3), 1663–1685. https://doi.org/10.1021/cr020473j

Lian, Y., Hummel, J. R., Bergman, R. G., & Ellman, J. A. (2013). Facile synthesis of unsymmetrical acridines and phenazines by a rhodium(III)-catalyzed amination, cyclization and aromatization cascade. *Journal of the American Chemical Society*, *135*(34), 12548–12551. https://doi.org/10.1021/ja406131a

Qi, X., Zhu, L., Bai, R., & Lan, Y. (2017). *Stabilization of two radicals with one metal: A stepwise coupling model for copper-catalyzed radical–radical cross-coupling*. Scientific Reports, 7, 43579. https://doi.org/10.1038/srep43579

Robins, K. A., Jang, K., Cao, B., & Lee, D. C. (2010). Tuning the electronic properties of phenazine and bisphenazine derivatives: A theoretical and experimental investigation. *Physical Chemistry Chemical Physics*, *12*(39), 12727–12733. https://doi.org/10.1039/c0cp00836b

Schlummer, B., & Scholz, U. (2004). Palladium-catalyzed C–N and C–O coupling — a practical guide from an industrial vantage point. *Advanced Synthesis & Catalysis*, *346*(13–15), 1599–1626. https://doi.org/10.1002/adsc.200404216

Shah, D., Bambharoliya, T., Patel, D., Patel, K., Patel, N., Nagani, A., Bhavsar, V., Mahavar, A., & Patel, A. (2023). Sustainable Synthesis of Phenazines: A Review of Green

Approaches. *Current Organic Chemistry*, *27*(13), 1143–1163. https://doi.org/10.2174/0113852728257006230921091216

Sharma, D., Kotwal, N., & Chauhan, P. (2023). Electro-Oxidative Synthesis of Phenazines. *Organic Letters*, *25*(20), 3772–3777. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c01270

Shee, S., Panja, D., & Kundu, S. (2020). Nickel-catalyzed direct synthesis of quinoxalines from 2-nitroanilines and vicinal diols: Identifying nature of the active catalyst. *The Journal of Organic Chemistry*, *85*(4), 2775–2784. https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b03104

Sheng, J., He, R., Xue, J., Wu, C., Qiao, J., & Chen, C. (2018). *Cu-catalyzed π-core evolution of benzoxadiazoles with diaryliodonium salts for regioselective synthesis of phenazine scaffolds*. Organic Letters, 20(15), 4458–4461. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01748

Shigehiro, T., Yagi, S., Maeda, T., Nakazumi, H., Fujiwara, H., & Sakurai, Y. (2014). Novel 10,13-disubstituted dipyrido[3,2-a:2′,3′-c]phenazines and their platinum (II) complexes: Highly luminescent ICT-type fluorophores based on D-A-D structures. *Tetrahedron Letters*, *55*(37), 5195–5198. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.07.069

Surry, D. S., & Buchwald, S. L. (2008). Biaryl phosphane ligands in palladium-catalyzed amination. *Angewandte Chemie International Edition*, *47*(34), 6338–6361. https://doi.org/10.1002/anie.200800497

Wang, C., Zhang, S.-C., Zhang, J., Guo, K., & Sun, P. (2026). Aerobic oxidative condensation for the synthesis of phenoxazinone and phenazine derivatives catalyzed by an iron-porphyrin complex with a pendant imidazole ligand. *RSC Advances*, *16*, 23095–23100. https://doi.org/10.1039/d6ra02674e

Winkler, J. D., Twenter, B. M., & Gendrineau, T. (2012). A NEW APPROACH TO THE SYNTHESIS OF SUBSTITUTED PHENAZINES VIA PALLADIUM-CATALYZED ARYL LIGATION. *Heterocycles*, 84(2). 10.3987/COM-11-S(P)76.

Yan, J., Liu, W., Cai, J., Wang, Y., Li, D., Hua, H., & Cao, H. (2021). Advances in phenazines over the past decade: Review of their pharmacological activities, mechanisms of action,

biosynthetic pathways and synthetic strategies. *Marine Drugs, 19*(11), 610. https://doi.org/10.3390/md19110610

Yang, H., Abouelhassan, Y., Burch, G. M., Kallifidas, D., Huang, G., Yousaf, H., Jin, S., Luesch, H., & Huigens, R. W. (2017). A Highly Potent Class of Halogenated Phenazine Antibacterial and Biofilm-Eradicating Agents Accessed Through a Modular Wohl-Aue Synthesis. *Scientific Reports*, 7, 2003. https://doi.org/10.1038/s41598-017-01045-3

Yu, L., Zhou, X., Wu, D., & Xiang, H. (2012). *Synthesis of phenazines by Cu-catalyzed homocoupling of 2-halogen anilines in water*. Journal of Organometallic Chemistry, 705, 75–78. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2011.12.030

Zia, A., Khalid, S., Rasool, N., Mohsin, N., Imran, M., Toma, S. I., Misarca, C., & Andreescu, O. (2024). Pd-, Cu-, and Ni-catalyzed reactions: A comprehensive review of the efficient approaches towards the synthesis of antibacterial molecules. *Pharmaceuticals, 17*(10), 1370. https://doi.org/10.3390/ph17101370

Zhang, H., Huang, W., Shan, J., Cui, K., Yang, X., & Guo, X. (2026). Silver-mediated radical reactions of 2-aryldiazole boranes involving *N*-heterocycles for the rapid synthesis of substituted phenazines. *Tetrahedron Letters*, *181*, 156111. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2026.156111

8 FIGURAS

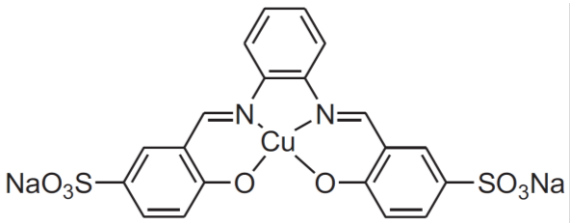


Figura 1 Estructura del complejo de cobre con ligando tipo salen sulfonado (complejo 1). Tomado de Yu et al. (2012)

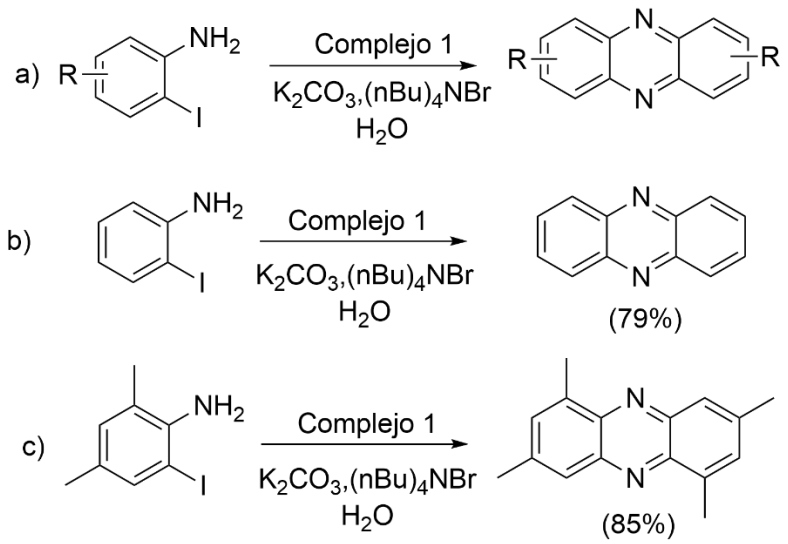


Figura 2 Síntesis de derivados de fenazina por homoacoplamiento de 2-yodoanilinas catalizado por cobre. a) Esquema general de la reacción reportada por Yu et al. (2012). (b) Con 2-yodoanilina se obtiene fenazina (sustrato modelo). (c) Con 2-yodo-4,6-dimetilanilina se obtiene 1,3,6,8-tetrametilfenazina (mayor rendimiento). Se prepararon otros derivados, no incluidos en la figura.

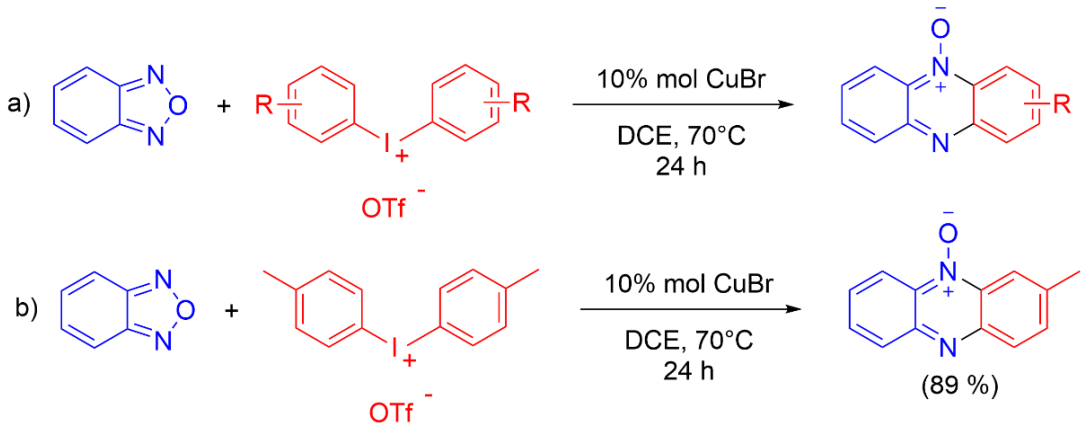


Figura 3 Síntesis de derivados de *N*-óxido de fenazina a partir de benzoxadiazol y sales de diariliodonio catalizada por cobre.(a) Esquema general de la reacción reportada por Sheng et al. (2018). (b) Con triflato de di-p-toliliodonio se obtiene el *N*-óxido de fenazina (mayor rendimiento). Se prepararon otros derivados, no incluidos en la figura.

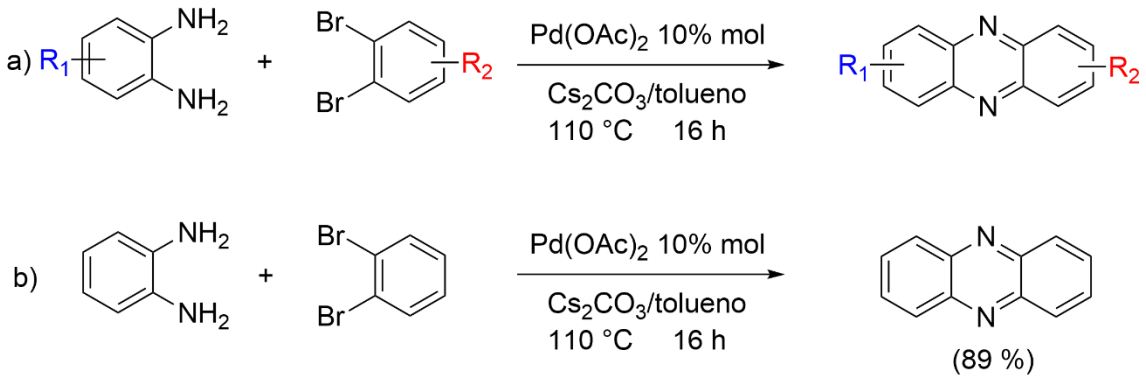


Figura 4 Síntesis de fenazinas por doble *N*-arilación domino de 1,2-diaminoarenos con 1,2-dihaloarenos catalizada por paladio. a) Esquema general de la reacción domino reportada por Laha et al. (2013). (b) Con *o*-fenilendiamina y 1,2-dibromobenceno se obtiene fenazina (mejor rendimiento). Se prepararon otros derivados, no incluidos en la figura.

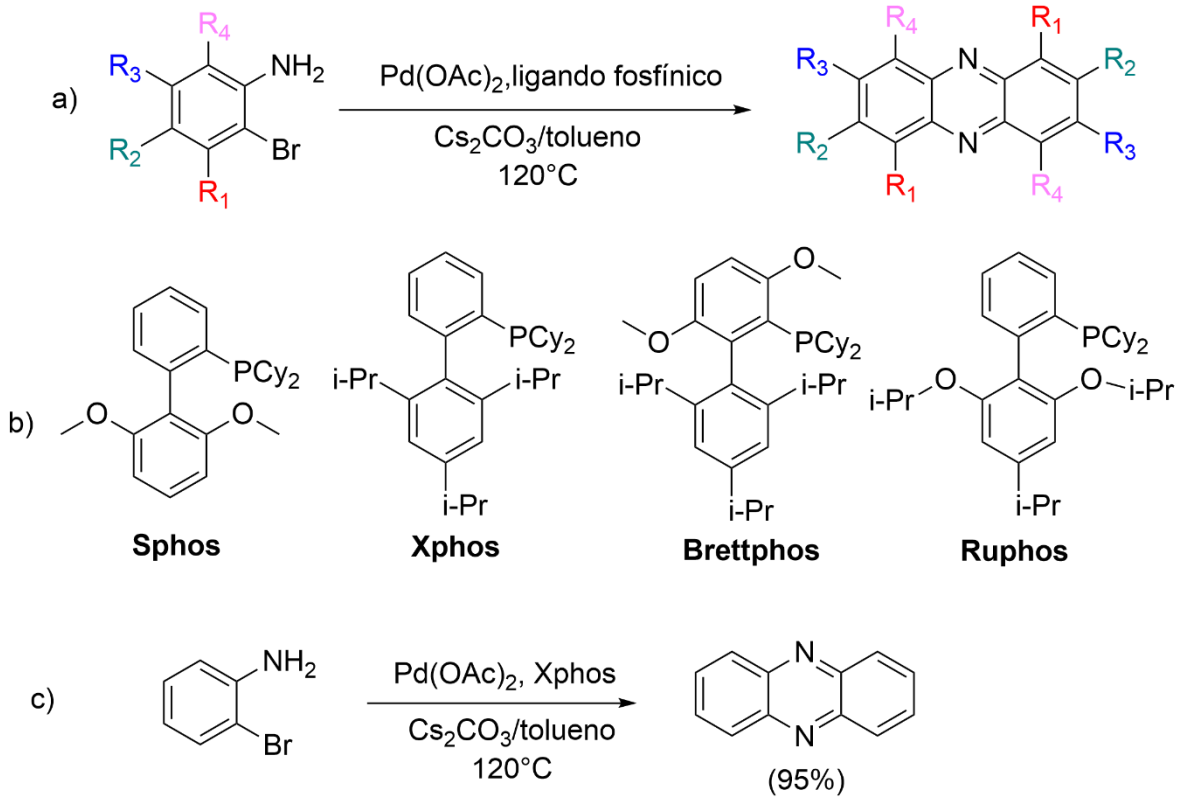


Figura 5 Síntesis de fenazinas por ligación arílica mediante doble aminación de Buchwald–Hartwig de bromoanilinas catalizada por paladio. (a) Esquema general reportado por Winkler et al. (2012) (b) Ligandos fosínicos evaluados. (c) Con el sustrato no sustituido se obtiene fenazina (mayor rendimiento). Se prepararon otros derivados, no incluidos en la figura.

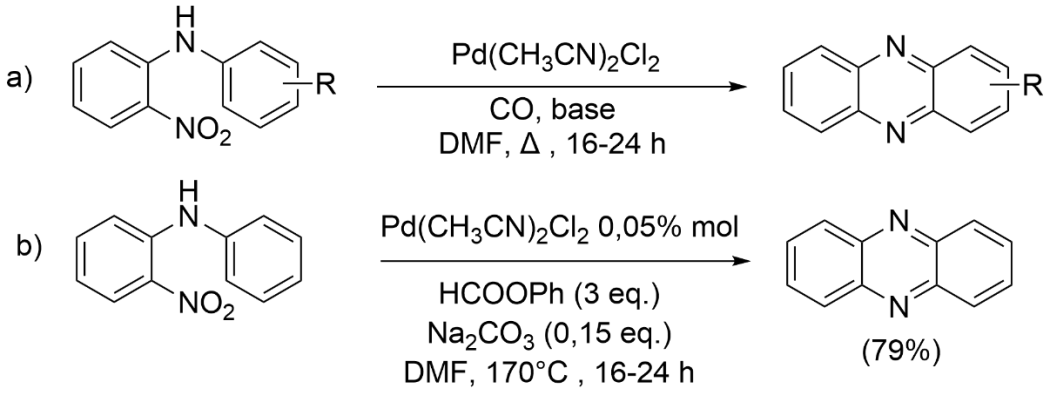


Figura 6 Síntesis de fenazinas por ciclización reductiva de 2-nitro-*N*-fenilanilinas catalizada por paladio. a) Esquema general reportado por Galiè et al. (2025). (b) Con 2-nitro-*N*-fenilanilina se obtiene fenazina (mayor rendimiento). Se prepararon otros derivados, no incluidos en la figura.

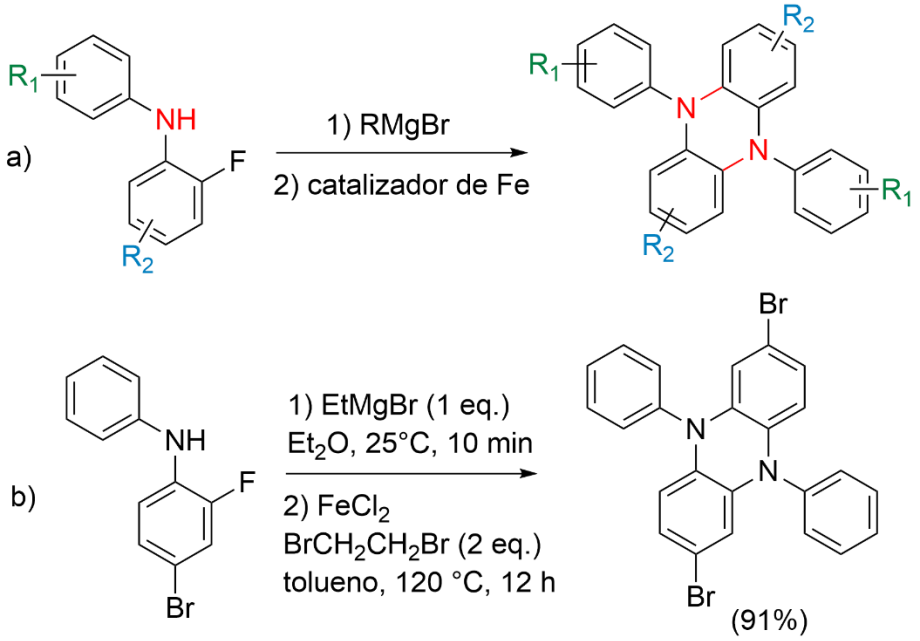
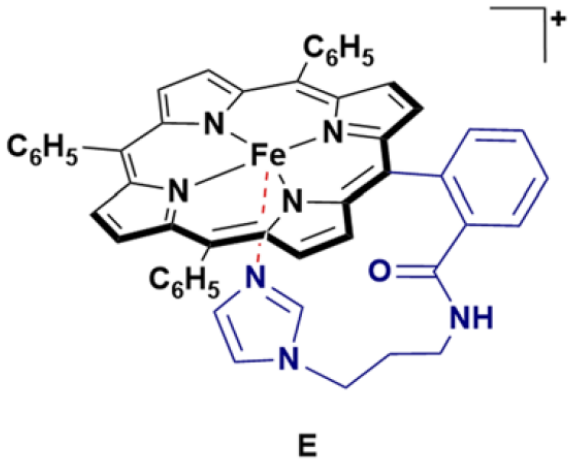


Figura 7 Síntesis de 5,10-diaril-5,10-dihidrofenazinas por aminación C–F de diarilaminas catalizada por hierro. (a) Esquema general reportado por Aoki et al. (2019). (b) Con el sustrato correspondiente se obtiene la 5,10-bis(4-metilfenil)-5,10-dihidrofenazina dibromada, el mayor rendimiento de la serie. Se prepararon otros derivados, no incluidos en la figura.



E

Figura 8 Complejo hierro-porfirina (E). Tomado de Wang et al. (2026)

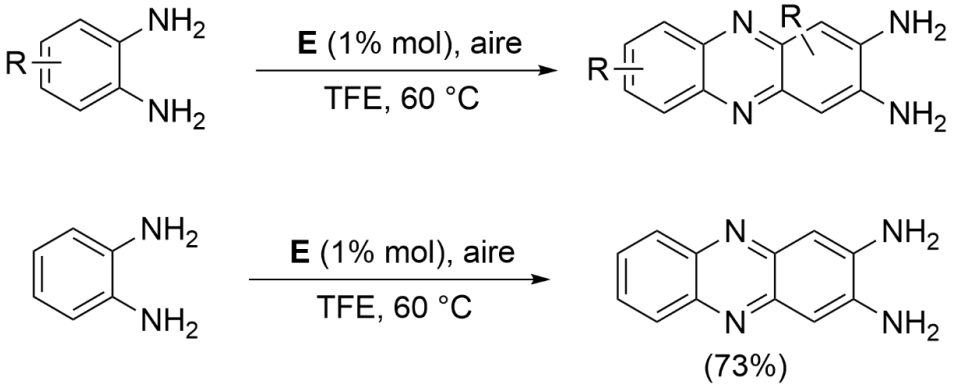


Figura 9 Síntesis de 2,3-diaminofenazinas por condensación oxidativa aeróbica de *o*-fenilendiaminas catalizada por un complejo de hierro-porfirina. (a) Esquema general reportado por Wang et al. (2026). (b) Con *o*-fenilendiamina se obtiene 2,3-diaminofenazina (rendimiento más alto) . Se prepararon otros derivados, no incluidos en la figura.

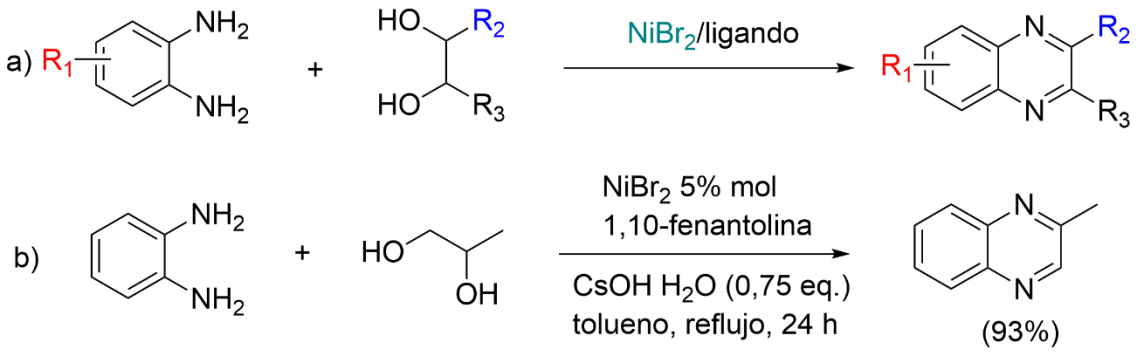


Figura 10 Síntesis de quinoxalinas por acoplamiento deshidrogenativo de dioles vecinales con 1,2-diaminas catalizada por níquel. La quinoxalina es el análogo diazínico de la fenazina; este sistema se incluye con fines comparativos, ya que no se dispone de una síntesis de fenazinas mediada por níquel. (a) Esquema general reportado por Shee et al. (2020). (b) Con 1,2-diaminobenceno y 1,2-propanodiol se obtiene 2-metilquinoxalina (mayor rendimiento). Se prepararon otras quinoxalinas, no incluidas en la figura.

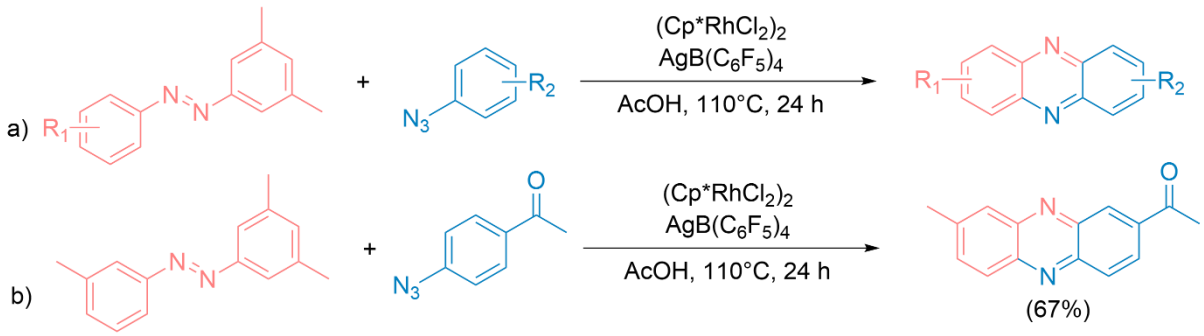


Figura 11 Síntesis de fenazinas asimétricas por anulación [3+3] de azobencenos con azidas aromáticas catalizada por rodio(III). (a) Esquema general reportado por Lian et al. (2013) b) Con (E)-1-(3,5-dimetilfenil)-2-(m-tolil)diazeno y 1-(4-azidofenil)etanona se obtiene 1-(8-metilfenazin-2-il)etanona. Se prepararon otras fenazinas asimétricas, no incluidas en la figura.

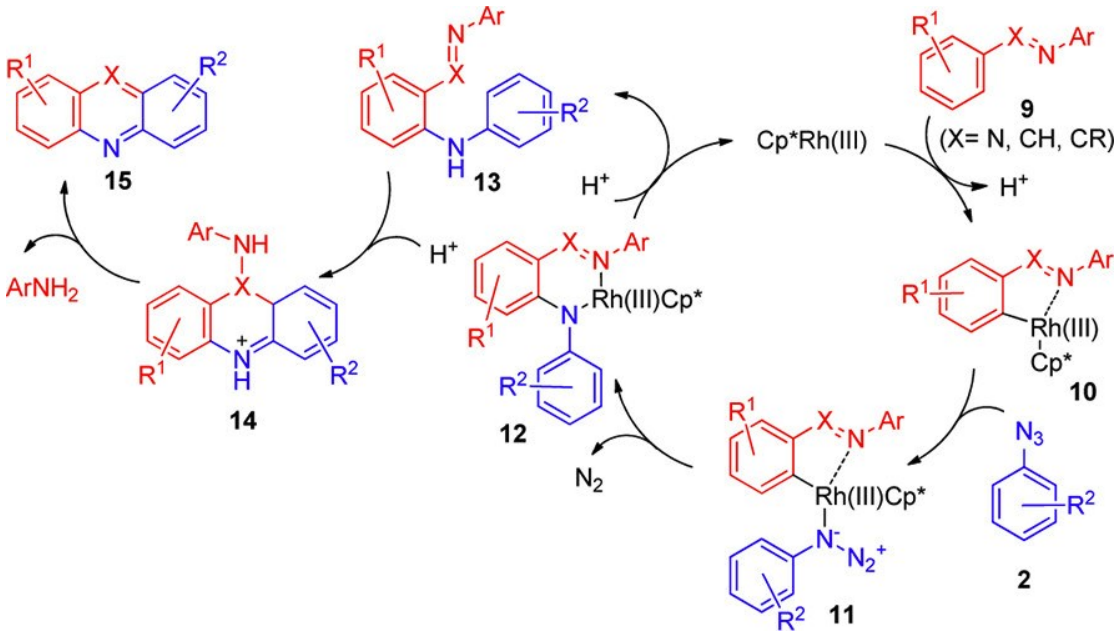


Figura 12 Mecanismo en cascada catalizado por Rh propuesto por los autores. Tomado de Lian et al. (2013)

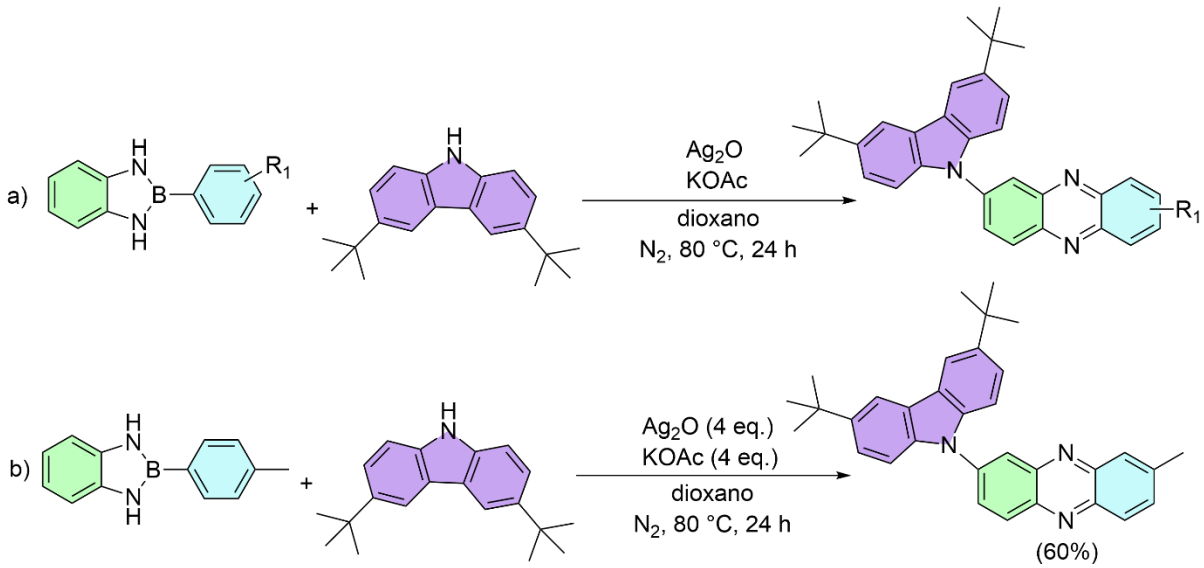


Figura 13 Síntesis de fenazinas sustituidas con *N*-heterociclos por reacción radical en cascada promovida por plata, a partir de 2-arildiazaboroles y *N*-heterociclos. a) Esquema general reportado por Zhang et al. (2026). (b) Con 2-(p-tolil)-2,3-dihidro-1H-benzo[d][1,2,3]diazaborol (1a) y 3,6-di-terc-butilcarbazol (2a) se obtiene la carbazolil-fenazina (mayor rendimiento)

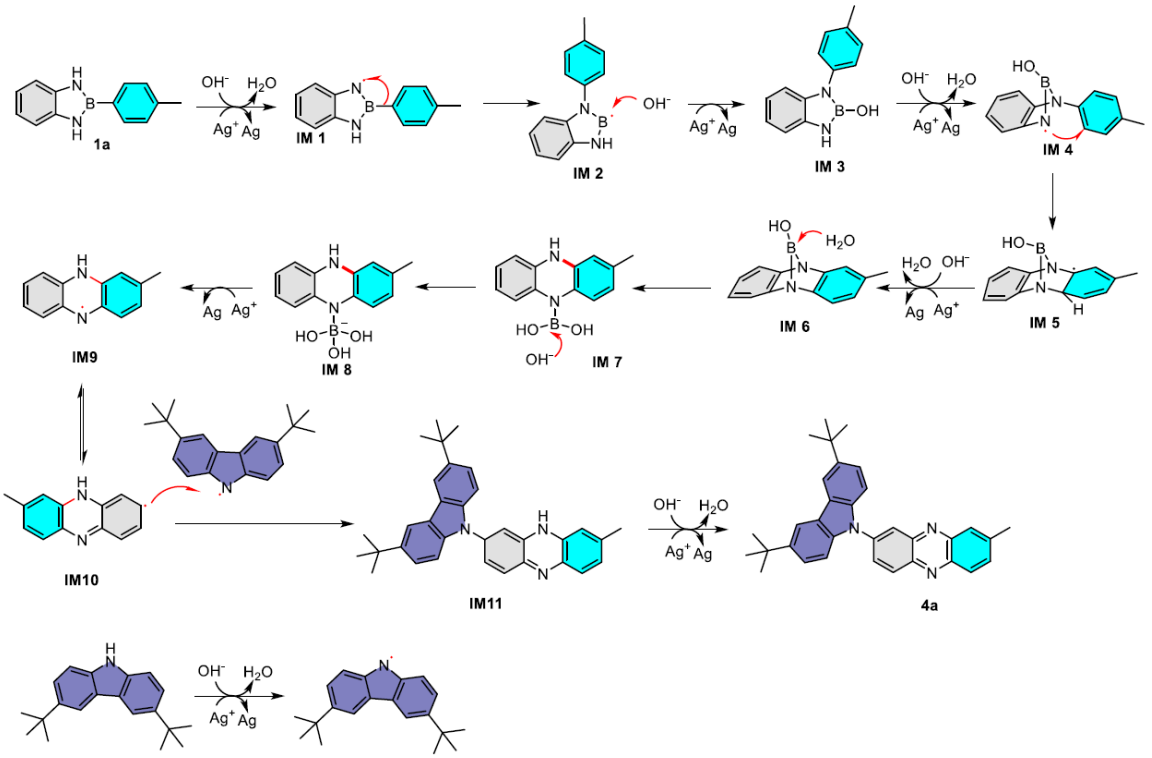


Figura 14 Mecanismo propuesto para la síntesis de fenazinas sustituidas con carbazol promovida por plata. Tomado de (Zhang et al., 2026).

9 TABLAS

Tabla 1 Comparación de los sistemas catalíticos para la síntesis de fenazinas y sus derivados mediada por metales de transición: sustratos, productos, condiciones óptimas de reacción y rendimientos.

Metal	Sustrato(s)	Producto	Sistema catalítico	Base	Disolvente	T (°C)	t (h)	Rend. (%)	Referencia
Cu	2-iodoanilina	Fenazina	Sulfonato-Cu(salen)	K_2CO_3	H_2O	120	30	79 (hasta 85)	Yu et al. (2012)
Cu	Benzoxadiazol + sal de di-*p*-toliliodonio	Fenazina *N*-óxido metilada	CuBr	sin base	DCE	70	24	89	Sheng et al. (2018)
Pd	*o*-fenilendiamina + 1,2-dibromobenceno	Fenazina	$Pd(OAc)_2$ / SPhos	Cs_2CO_3	Tolueno	110	16	89	Laha et al. (2013)
Pd	Bromoanilina	Fenazina	$Pd(OAc)_2$/X-Phos	Cs_2CO_3	Tolueno	120	24	95	Winkler et al. (2012)
Pd	2-nitro-*N*-fenilanilina	Fenazina	$Pd(CH_3CN)_2Cl_2$ / Fenantrolina	Na_2CO_3	DMF	170	16	79 (87 con CO gaseoso)	Galiè et al. (2025)
Fe	2-fluoro-*N*-fenilanilina	5,10-difenil-5,10-dihidrofenazina	$FeCl_2$ / 1,2-dibromoetano	EtMgBr	Tolueno	100-120	12	78 (hasta 91 en la serie)	Aoki et al. (2019)
Fe	*o*-fenilendiamina	2,3-diaminofenazina	Fe-porfirina-imidazol	sin base (O_2 del aire)	TFE	60	n.r.	73	Wang et al. (2026)
Ni*	1,2-diaminobenceno + 1,2-propanodiol	2-metilquinoxalina (a1)	$NiBr_2$ / fenantrolina	$CsOH·H_2O$	Tolueno	150	12	92	Shee et al. (2020)
Rh	(3,5-dimetilfenil)(*m*-tolil)diazeno + 4-acetilfenil azida	1-(8-metilfenazin-2-il)etanona	$[Cp^*RhCl_2]_2$ / $AgB(C_6F_5)_4$	sin base	AcOH glacial	110	24	67	Lian et al. (2013)
Ag	2-aril-diazaborol + carbazol	Fenazina sustituida con carbazol	Ag_2O	KOAc	1,4-dioxano	80	24	65	Zhang et al. (2026)

El sistema de Ni (Shee et al., 2020) produce quinoxalinas, heterociclo diazínico análogo a la fenazina, incluido con fines comparativos.

10 ANEXOS