



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Una síntesis rápida de arilhidrazonas derivadas del Benzotiazol-2-carbaldehído y su aplicación como precursores catalíticos en la reacción de Mizoroki-Heck promovida por irradiación infrarroja.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

QUÍMICO INDUSTRIAL

PRESENTA

GERMÁN ANTONIO SOTERO ESPINOZA

TUTOR: DR. FERNANDO ORTEGA JIMÉNEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo fue realizado en el laboratorio L-121 de la Sección de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la asesoría del Dr. Fernando Ortega Jiménez.

Los resultados de este trabajo fueron presentados en el 49 ° Congreso Mexicano de Química. Mérida Yucatán. Septiembre de 2014.



Índice

Abreviaturas, acrónimos y símbolos	7
Lista de compuestos.....	8
1. Introducción	9
2. Generalidades	11
2.1. Hidrazonas.....	11
2.1.1. Métodos de obtención de hidrazonas	11
2.1.1.1. A partir de aldehídos y cetonas.....	11
2.1.1.2. A partir de la reacción de Japp-Klingemann	13
2.1.1.3. Aplicaciones de las hidrazonas.....	13
2.2. Reacción de Mizoroki-Heck.....	14
2.3. Energía de infrarrojo	16
2.3.1. Aplicaciones de la energía infrarroja en química	17
3. Hipótesis.....	19
4. Objetivos	20
4.1. Objetivo general.....	20
4.2. Objetivos particulares	20
5. Parte experimental.....	21
5.1 Reactivos y equipo	21
5.2. Metodología Experimental.....	22
5.2.1. Síntesis de arilhidrazonas derivadas del Benzotiazol-2-carbaldehído. Compuestos 1a-c.	22
5.2.2. Procedimiento para el acoplamiento Mizoroki-Heck entre <i>p</i> -yodotolueno y acrilato de metilo.	26
5.2.3. Procedimiento para el acoplamiento Mizoroki-Heck entre yoduros de arilo y acrilato de metilo.	27
5.2.4. Procedimiento para el acoplamiento Mizoroki-Heck entre 4-Bromoacetofenona y acrilato de metilo.	27
5.2.5. Procedimiento para el acoplamiento Mizoroki-Heck entre Bromuros de arilo y acrilato de metilo.	28
6. Resultados y discusión	38
6.1. Síntesis de las arilhidrazonas derivadas del Benzotiazol-2-carbaldehído.....	38

6.2. Evaluación catalítica de los compuestos 1a-c en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck.....	42
6.2.1. Carga de catalizador.....	43
6.2.2. Tipo de Disolvente.....	44
6.2.3. Fuente de Paladio.....	44
6.2.4. Tipo de Base.	45
6.2.5. Tipo de Ligante.	46
6.3. Síntesis de ésteres cinámicos vía acoplamiento Mizoroki-Heck.	46
6.4. Síntesis de ésteres cinámicos vía acoplamiento Mizoroki-Heck a partir de bromuros de arilo. 48	
6.5. Eficiencia catalítica TON y TOF.....	50
6.5.1. Evaluación de TON y TOF para yoduros de arilo.....	51
6.5.2. Evaluación de TON y TOF para bromuros de arilo.	53
7. Conclusiones.....	56
8. Apéndice espectroscópico	57
9. Referencias.....	65

Abreviaturas, acrónimos y símbolos

Ac: Acetilo

AcOEt: Acetato de etilo.

δ : Desplazamiento químico

d:doblete

DMF: *N,N*-Dimetilformamida

DMA: *N,N*-Dimetilacetamida

EM-IE: Espectrometría de masas por Impacto electrónico

GEA: Grupo electro-atractor

GED: Grupo electo-donador

Hz: Hertz

IR: Infrarrojo

J: Constante de acoplamiento

m: multiplete

Me: Metilo

mL: Mililitros

m/z: Relación Masa-Carga

NMP: *N*-Metil-2-pirrolidinona

Pf: Punto de fusión

PM: Peso molecular

ppm: partes por millón

OMe: Grupo metoxi.

RMN ¹³C: Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13

RMN ¹H: Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno

s: singulete

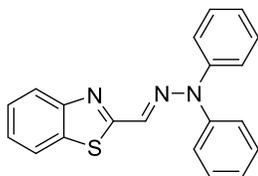
t: triplete

TBAB: Bromuro de tetrabutil amonio

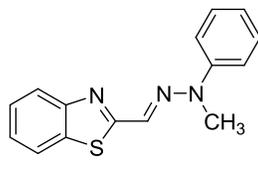
TON: Turn Over Number

TOF: Turn Over Frequency

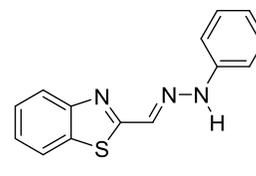
Lista de compuestos



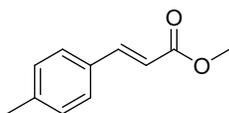
1a



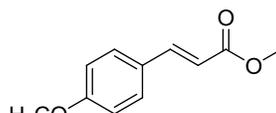
1b



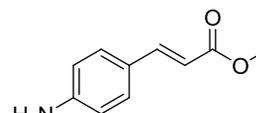
1c



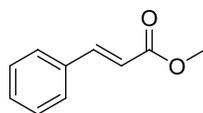
4a



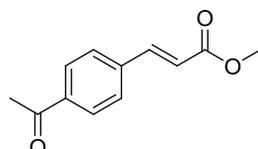
4b



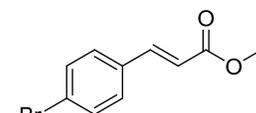
4c



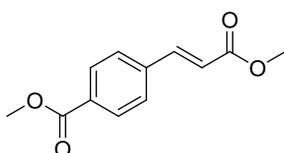
4d



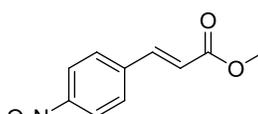
4e



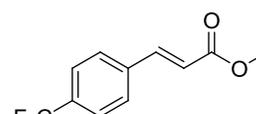
4f



4g



4h



4i

1. Introducción

La síntesis orgánica es una de las áreas más importantes dentro de la química orgánica, esta tiene como fin la preparación de nuevas moléculas que contengan propiedades químicas, biológicas y/o catalíticas útiles.

Dentro de los compuestos orgánicos de interés podemos destacar las hidrazonas, que son derivados nitrogenados de grupos carbonilos.

Estas moléculas son de suma importancia en la síntesis orgánica¹, desde este punto de vista tienen muchas ventajas; alta nucleofilidad en la formación de su especie metalada, regioselectividad en la α -alquilación y la posibilidad de uso como agentes quirales. De igual forma han sido utilizadas como bloques constructores de moléculas de interés biológico,² y en la formación de complejos organometálicos.³

Por otro lado, es conocido que la reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck⁴ catalizada por paladio es sin duda alguna, una herramienta poderosa en la formación de enlaces C-C, esta reacción involucra el acoplamiento de un halogenuro de arilo y una olefina terminal en presencia de un catalizador de paladio, un ligante fosfina y una base, en una solución homogénea. Sin embargo, el costo y la sensibilidad de las fosfinas al aire y a la humedad han dado lugar al desarrollo y empleo de nuevos ligantes para dicho acoplamiento.⁵

Adicionalmente, se ha informado que fuentes alternas al calentamiento convencional tales como la irradiación por microondas y el ultrasonido han sido empleadas en la reacción de Mizoroki-Heck con excelentes resultados, conduciendo a tiempos cortos de reacción, medios limpios y generalmente con la obtención de rendimientos altos.⁶

En este contexto, la irradiación infrarroja es otra fuente de energía alterna, la cual ha sido empleada para promover y/o acelerar diversos tipos de reacciones orgánicas, logrando con esta fuente de energía excelentes resultados.⁷ No obstante su empleo en la reacción de acoplamiento tipo Mizoroki-Heck se ha visto limitada y hasta nuestro conocimiento se cuenta con pocos informes acerca de su uso en este tipo de acoplamiento.

Con base en lo anterior, el presente trabajo de tesis pretende realizar, la síntesis de una familia de arilhidrazonas derivadas del Benzotiazol-2-carbaldehído de manera sencilla y emplearlas como precursores catalíticos en la reacción de Mizoroki-Heck mediada por paladio, usando irradiación infrarroja como fuente de energía.

2. Generalidades

2.1. Hidrazonas

Las hidrazonas son derivados nitrogenados de grupos carbonilo (aldehídos y cetonas), estos compuestos pueden ser clasificados de acuerdo a la combinación de los grupos R sobre el átomo de nitrógeno (**Figura 1**); de esta manera se hace referencia si $R_3 = R_4 = H$ hidrazonas; si $R_3 = H$ y $R_4 =$ alquilo o arilo, hidrazonas *N*-sustituidas; si $R_3 = R_4 =$ alquilo o arilo, hidrazonas *N,N*-disustituidas.⁸

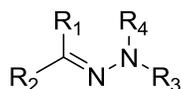


Figura 1.

Las hidrazonas pueden prepararse por una condensación simple entre la hidrazina (o sus derivados) y un aldehído o cetona, o bien, en un caso muy particular para fenilhidrazonas, por reacciones de acoplamiento entre sales de diazonio y un metileno activado.

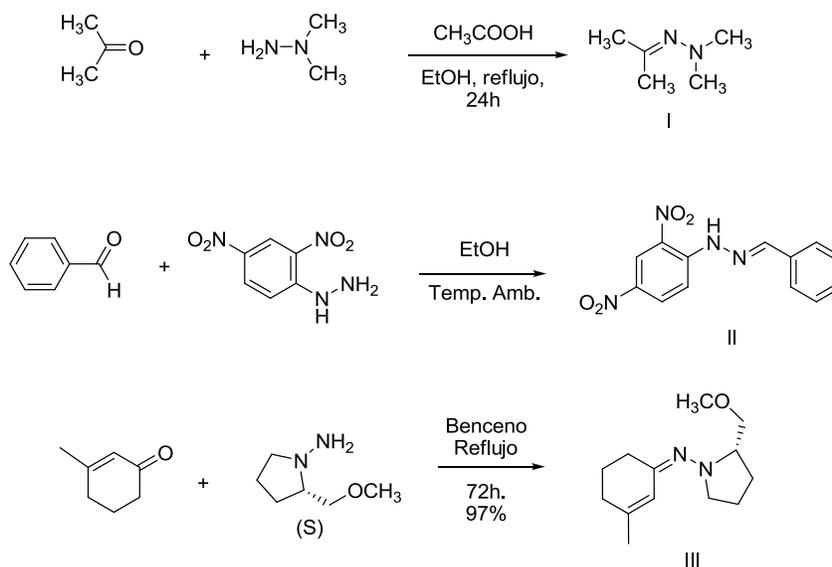
2.1.1. Métodos de obtención de hidrazonas

2.1.1.1. A partir de aldehídos y cetonas

Las hidrazonas se obtienen por reacción de aldehídos o cetonas con hidrazinas, la reacción generalmente es sencilla, el método más clásico es la condensación de éstos con hidrazinas mediante la eliminación de agua para dar el enlace imino.

Con muchos aldehídos se requiere únicamente de agitación a temperatura ambiente y la presencia de un agente desecante. No obstante, con cetonas la reacción requiere de un calentamiento o bien de una catálisis ácida. La formación de dimetilhidrazonas (I),

fenilhidrazonas (II) e hidrazonas quirales (III) son un ejemplo típico de este procedimiento^{9,10} (**Esquema 1**).



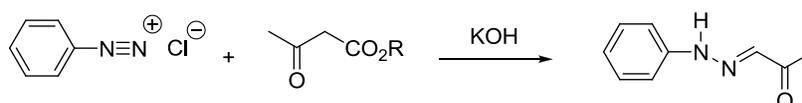
Esquema 1.

Cabe destacar que la síntesis de hidrazonas se ha vuelto un tema importante en la química orgánica, recientes innovaciones en síntesis asistida por microondas han demostrado que esta energía promueve la preparación de hidrazonas; por ejemplo Polsherttiwar y Varma,¹¹ desarrollaron un protocolo eficiente y general para la síntesis de hidrazonas cíclicas, bicíclicas y heterocíclicas usando ácido poliestirensulfónico como catalizador en medio acuoso y microondas como fuente de energía, a partir de aldehído y/o cetonas.

Asimismo en años más recientes La Regina¹² informó un nuevo método asistido por microondas en atmósfera abierta, el método implica un enfriamiento con aire mientras las microondas actúan sobre el seno de la reacción, los resultados son favorables alcanzando rendimientos arriba del 95 % y tiempos cortos de reacción (5 min), la metodología es aplicada tanto a compuestos carbonílicos aromáticos y alifáticos así como hidrazonas e hidrazonas *N*-sustituidas y/o *N,N*-disustituidas.

2.1.1.2. A partir de la reacción de Japp-Klingemann

En particular, la reacción de Japp-Klingemann,¹³ es un procedimiento por el cual se forman compuestos fenilazóicos por la reacción de sales de diazonio con compuestos de metilenos activados. Típicamente no se aísla el compuesto fenilazóico, sino que se hace reaccionar *in situ* con una base, dando como resultado la pérdida de un grupo saliente y la formación de la fenilhidrazona correspondiente (**Esquema 2**).



Esquema 2.

Cuando se tiene un metileno que tiene dos grupos activadores, en primera instancia se forma un azocompuesto inestable, el cual es transformado en arilhidrazona por hidrólisis de uno de los grupos atrectores de electrones; los compuestos que experimentan dicha reacción son: grupos carboxilo, acilo y alcoxycarbonilo.

2.1.1.3. Aplicaciones de las hidrazonas

Algunas de las aplicaciones de las hidrazonas se han visto reflejadas con las *N,N*-dialquilhidrazonas las cuales han demostrado una reactividad muy diversa ya que pueden participar en diferentes reacciones, ya sea polares, de radicales libres, en reacciones pericíclicas e inclusive en reacciones catalíticas de compuestos organometálicos, su mejor uso en síntesis se ve reflejado en su reactividad como equivalentes sintéticos de aldehídos y cetonas.¹⁴

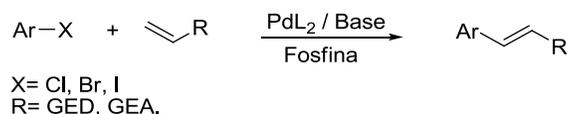
Por otro lado, las arilhidrazonas han sido utilizadas como bloques constructores de moléculas de interés biológico. La importancia biológica² de las arilhidrazonas muestra que este tipo de moléculas poseen una gran gama de actividades que van desde

antidepresivos^{2a}, analgésicos y antiinflamatorios^{2b}, antimicobacterianos^{2c}, antitumorales^{2d}, vasodilatadores^{2e} y antivirales^{2f}.

Adicionalmente y debido a sus características estructurales, las arilhidrazonas han tenido un uso importante como ligantes en reacciones de ciclopaladación,^{3,15} pudiendo actuar como sistemas bidentados o tridentados.

2.2. Reacción de Mizoroki-Heck

La reacción de Mizoroki-Heck⁴ ocurre entre un halogenuro de vinilo o arilo, una olefina deficiente en electrones, una base apropiada y una fuente de paladio, dando como resultado la inserción de la olefina generando un nuevo enlace carbono-carbono (**Esquema 3**). Este método es una de las herramientas sintéticas más importantes en química orgánica, debido a su potencial para la generación de enlaces C-C, su tolerancia a una amplia variedad de disolventes y grupos funcionales.



Esquema 3.

El mecanismo de reacción consta de cuatro pasos, los cuales pueden variar debido a los grupos sustituyentes, catalizadores empleados, bases utilizadas etc.

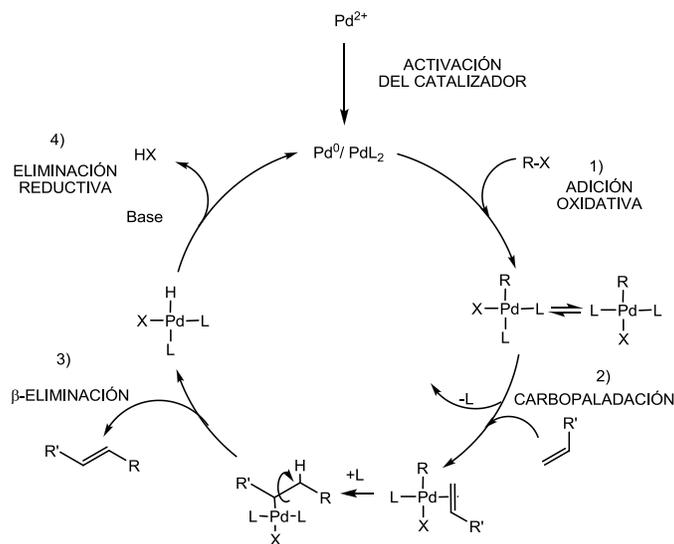
Primeramente el Paladio debe pasar por un proceso de activación, lo cual consiste en la reducción del complejo Pd(II) a Pd(0) y suele llevarse a cabo con la ayuda de fosfinas y nucleófilos duros, o bien se suelen utilizar complejos de paladio(0), tales como hidróxidos, alcóxidos, entre otros.

En ausencia de fosfinas, la reducción puede llevarse a cabo por aminas o incluso por la misma olefina usada como materia prima. En la literatura se ha descrito la posibilidad de una reducción de Pd(II) por medio de sales de amonio o fosfónio, las cuales eliminan el

primer periodo de la reacción en el que es asociado al proceso de activación del catalizador.¹⁶

El mecanismo general muestra los siguientes pasos (**Esquema 4**):

- 1) *Adición oxidativa*. El primer paso es una adición oxidativa del paladio cero al sistema insaturado del halogenuro generando un complejo $[\sigma\text{-Arl-Pd}^{2+}\text{L}_2\text{-X}]$.
- 2) *Carbopaladación*. Posteriormente se lleva a cabo la coordinación de la olefina con el Pd^{2+} generando que el ligante más lábil quede libre. A esto le sigue una adición *syn* del alqueno lo cual da como intermediario el complejo $[\sigma\text{-Alquil-Pd}^{2+}\text{L}_2\text{-X}]$
- 3) *β -eliminación del hidruro*. El nuevo enlace C-C sufre una rotación de tal manera que el hidrógeno queda en posición β , es decir, en posición contraria al plano. Después de esto se da la eliminación del hidruro, generando un halogenuro de hidridopaladio II.
- 4) *Eliminación reductiva*. El halogenuro hidridopaladio II sufre una eliminación del haloácido correspondiente para regenerar la especie reactiva de Pd^0 .



Esquema 4.

2.3. Energía de infrarrojo

La energía de infrarrojo o radiación infrarroja (IR) es la radiación electromagnética cuya longitud de onda comprende desde los 760-780 nm, limitando con el color rojo en la zona visible del espectro, hasta los 10,000 o 15,000 nm (**Figura 2**), delimitando con las microondas.

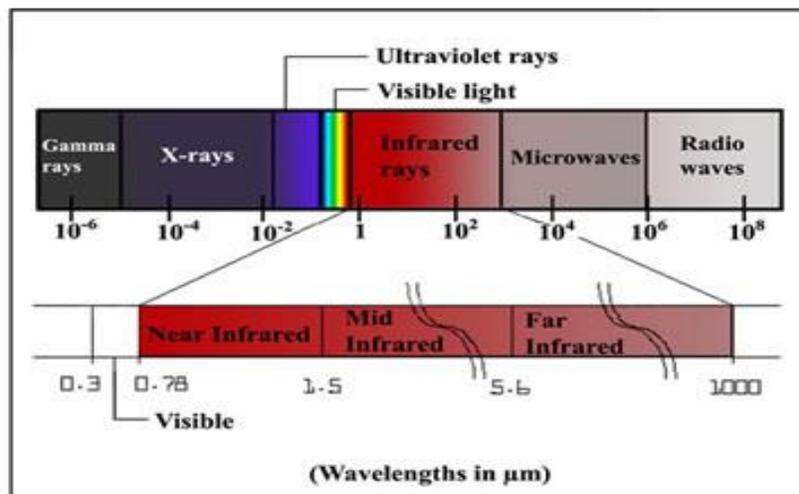


Figura 2.

Su descubrimiento se debe a W Herschel, quien en 1800 detectó en el espectro de la radiación solar un aumento importante de temperatura en la zona situada más allá del rojo, de la que no provenía ninguna luz visible.

Se clasifican las 3 regiones de la radiación infrarroja de la siguiente manera:

IR cercano: 780-1,400nm

IR medio: 1,400-3,000 nm

IR lejano: 3,000-10,000 nm

La radiación infrarroja constituye una forma de calentamiento por conversión; a medida que los fotones se absorben, van transformándose en calor al aumentar la agitación de las moléculas.

La irradiación infrarroja se produce por los cuerpos calientes ya que se deben a cambios en los estados de energía de electrones en los átomos o en los estados vibracionales y rotacionales de los enlaces moleculares. Todos los objetos a temperatura superior al cero absoluto (-273 °C) emiten radiación IR. La cantidad y la longitud de onda de la radiación emitida dependen de la temperatura y la composición del objeto considerado.

El sol es la principal fuente natural de IR; constituye el 59% del espectro de emisión solar. Las fuentes artificiales de producción de IR son los emisores no luminosos (que emiten infrarrojos distales) y las lámparas o emisores luminosos (infrarrojos proximales).

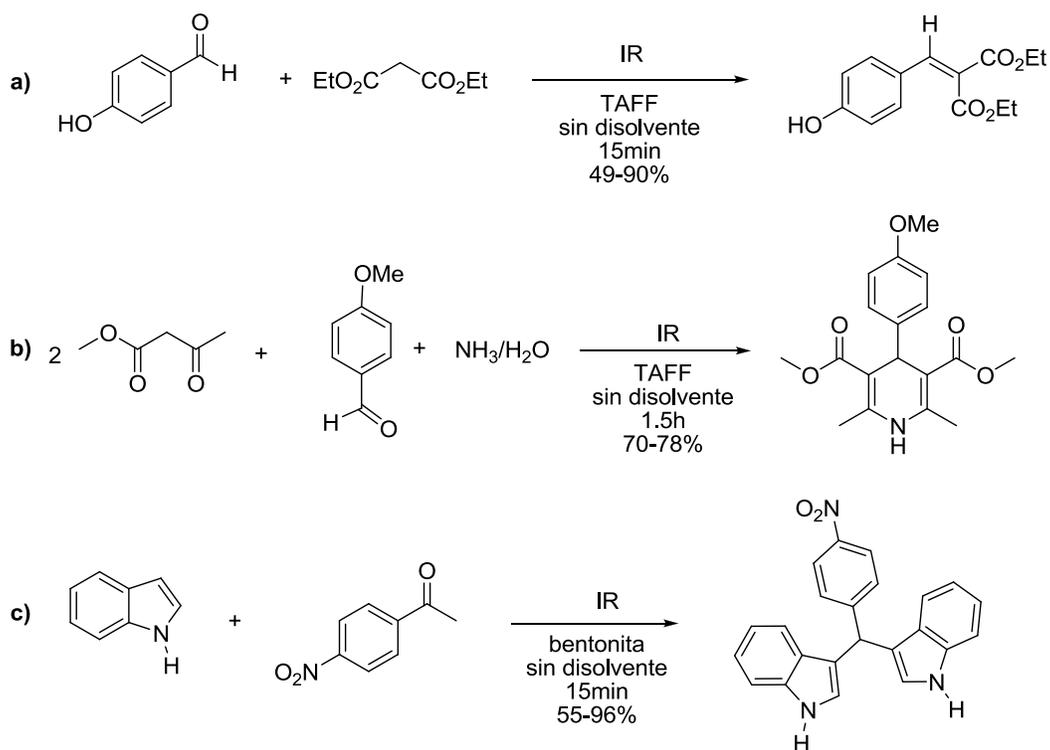
Los emisores no luminosos consisten en resistencias eléctricas dispuestas, generalmente, en espiral, sobre una superficie refractaria cerámica o, menos frecuentemente, en forma de varillas o barras de resistencia rodeadas de una superficie reflectante. Estas fuentes emiten gran cantidad de IR de onda larga, entre los 1,500 y los 12,500 nm, aunque también emiten cierta cantidad de IR proximal.

Los emisores luminosos son lámparas especiales, constituidas por filamentos de tungsteno (en ocasiones, de carbono) dispuestos en una ampolla de cristal, que contiene un gas inerte a baja presión, con su reflector correspondiente para mejorar la direccionalidad del haz.¹⁷

2.3.1. Aplicaciones de la energía infrarroja en química

La irradiación infrarroja (IR) es una fuente de energía que se utiliza normalmente para el uso y aplicaciones espectroscópicas, como calentamiento no convencional ha sido apenas explorado en comparación con otros.

Algunos ejemplos en síntesis orgánica han demostrado que la irradiación infrarroja asiste eficientemente, diferentes transformaciones químicas; tales como: a) la condensación de Knoevenagel,¹⁸ b) la síntesis de ésteres tipo Hantzsch,¹⁹ c) la obtención de diindolmetanos,^{7a} entre otras, dando excelentes resultados (**Esquema 5**).



Esquema 5.

3. Hipótesis

Es posible llevar a cabo la síntesis de la *N,N*-Difenilhidrazona, la *N*-Fenil-*N*-metilhidrazona y la *N*-Fenilhidrazona del Benzotiazol-2-carbaldehído, de manera rápida y sencilla empleando una reacción de adición eliminación entre el Benzotiazol-2-carbaldehído y la correspondiente arilhidrazina.

Así mismo estos compuestos podrán ser empleados como precursores catalíticos para asistir el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck mediado por paladio (II), siendo posible utilizar la irradiación infrarroja como fuente de energía para llevar a cabo dicho acoplamiento.

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Realizar la síntesis de arilhidrazonas derivadas del Benzotiazol-2-carbaldehído por medio de una reacción de adición-eliminación y emplearlas como precursores catalíticos en la reacción de Mizoroki-Heck asistida por paladio (II), usando como fuente de energía la irradiación infrarroja.

4.2. Objetivos particulares

- Llevar a cabo la síntesis de la *N*-Fenilhidrazona, la *N*-Fenil-*N*-metilhidrazona y la *N,N*-Difenilhidrazona del Benzotiazol-2-carbaldehído, de manera rápida y sencilla empleando una reacción de adición-eliminación entre el Benzotiazol-2-carbaldehído y la correspondiente arilhidrazina.
- Caracterizar las arilhidrazonas obtenidas, mediante técnicas espectroscópicas de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , Espectrometría de Masas y Espectrofotometría de Infrarrojo
- Evaluar las arilhidrazonas sintetizadas como precursores catalíticos en la reacción de Mizoroki-Heck empleando paladio (II) e irradiación infrarroja como fuente de energía.
- Encontrar las condiciones óptimas en la reacción de Mizoroki-Heck tales como: concentración de sistema catalítico, fuente de paladio, disolvente, tiempo de reacción y tipo de base.

5. Parte experimental

5.1 Reactivos y equipo

Los reactivos empleados: cloruro de sodio (98%), cloruro de paladio (97.8%), sulfato de sodio (99.7%), *N*-fenil-*N*-metilhidrazina (97%), *N,N*-difetilhidrazina (98%), *N*-fenilhidrazina (97%), 4-yodobenceno (98%), 4-yodobencentrifluride (99%), 4-yodotolueno (99%), 4-yodoanisol (98%), 4-yodoanilina (98%), 1-bromo-4-yodobenceno (98%), 4-yodoacetofenona (98%), 4-yodobenzoato de metilo (97%), 1-yodo-4-nitrobenceno (98%), bromobenceno (99%), 1-bromo-4-nitrobenceno (99%), 1-bromo-4-clorobenceno (99%), 4-bromotolueno (98%), 4-bromoacetofenona (98%), fosfato de potasio (99.8%), *N,N*-dimetilformamida anhidra (99.9%), acrilato de metilo (98%), *N,N*-Dimetil acetamida, *N,N*-Dimetilformamida, Bromuro de tetrabutil amonio, *N*-Metil-2-pirrolidinona, todos los reactivos son marca Sigma-Aldrich y se emplearon sin algún tipo de tratamiento previo.

Los disolventes utilizados: metanol, hexano, diclorometano y acetato de etilo, fueron destilados antes de su uso.

El seguimiento de las reacciones se realizó mediante CCF (Cromatografía en Capa Fina) utilizando cromatofolios de 0.25 mm marca Merk, empleando *h_v* como revelador.

La purificación de algunos productos obtenidos se realizó por medio de cromatografía en columna empleando como fase estacionaria alúmina neutra y/o gel de sílice (malla 70-230) utilizando como fase móvil hexano al 100% o bien un sistema de elución hexano-acetato de etilo (98:2).

Los rendimientos fueron calculados por peso seco utilizando una balanza analítica Sartorius modelo M-Power.

Para la determinación de los puntos de fusión se empleó un aparato Mel-Temp II marca Electrohermal y no están corregidos.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Bruker TENSOR 27 utilizando la técnica de pastilla.

La espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C se realizó en un espectrofotómetro Variant +300 a 300 MHz, para ^1H y a 75 MHz, para ^{13}C utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3) los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) relativo al TMS (tetrametilsilano) usado como referencia interna.

La espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrómetro JEOL JMS-AX505 a una energía de ionización de 70 eV mediante las técnicas de impacto electrónico (IE).

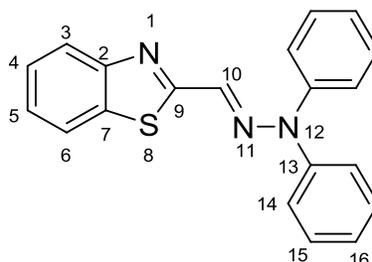
El equipo usado para la irradiación infrarroja fue creado empleando un empaque cilíndrico de metal, al cual se adapta una lámpara Osram modelo Thera-Therm a 250W y 125V, la temperatura fue controlada empleando un reostato.

5.2. Metodología Experimental

5.2.1. Síntesis de arilhidrazonas derivadas del Benzotiazol-2-carbaldehído. Compuestos 1a-c.

En un matraz de bola 50 mL equipado con una barra magnética, se adicionan 1 mmol de Benzotiazol-2-carbaldehído y 1 mmol de la hidrazina correspondiente en 10 mL de metanol, la mezcla de reacción se pone en agitación por 12 horas.

Finalizado el tiempo, el sólido obtenido es filtrado a vacío y recristalizado con metanol para obtener el producto sólido cristalino de color amarillo en forma pura.

1a. *N,N*-Fenilhidrazona del Benzotiazol-2-carbaldehído.

Formula molecular: C₂₀H₁₅N₃S

Peso molecular: 329 g/mol

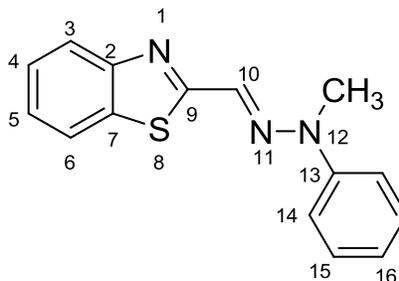
Propiedad Física: Sólido

Color: amarillo

Punto de fusión: 144 °C

Rendimiento: 90%

(1a): IR: (pastilla) ν (cm⁻¹): 3060, 3027, 2994 (H-Csp²); 1711 (C=N); 1711 (C=NHet); 1632 (C=C). **EM-IE:** *m/z* (%): 329 (98) [M⁺], 168 (100) [C₁₂H₁₀N]. **RMN ¹H:** (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.21-7.25 (m, 4H, H-14); 7.26 (s, 1H, H-10); 7.33-7.38 (m, 2H, H-16); 7.40-7.46 (m, 6H, H-15, H-4, H-5); 7.83-7.88 (m, 2H, H-6, H-3). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ : 121.5 (C-3)122.3 (C-6); 122.6 (C-14); 125.5 (C-10); 125.9 (C-4); 129.6 (C-5); 129.9 (C-15, C-16); 134.2 (C-7); 142.2 (C-13); 153.6 (C-2); 167.3 (C9).

1b. N-Fenil-N-metilhidrazona del Benzotiazol-2-carbaldehído.

Formula molecular: C₁₅H₁₃N₃S

Peso molecular: 267 g/mol

Propiedad Física: Sólido

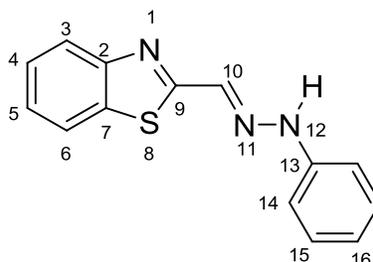
Color: amarillo

Punto de fusión: 152 °C

Rendimiento: 70%

(1b): IR: (pastilla) ν (cm⁻¹): 3034, (H-Csp²); 2967, 2933 (H-Csp³); 1608 (C=N); 1711 (C=NHet); 1458, 1435 (C=C_{Ar}). **EM-IE:** m/z (%): 268 (98) [M⁺ + 1]. **RMN ¹H:** (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.45 (s, 3H, CH₃-N); 7.02-7.08 (m, 1H, H-16); 7.33-7.43 (m, 6H, H-14, H-15, H-4, H-5); 7.76 (s, 1H, H-10); 7.80 y 7.83 (d, 1H, H-6, J_{H6} = 9.0 Hz); 7.93-7.96 (d, 1H, H-3, J_{H3} = 9.0 Hz). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ : 34.2 (CH₃N); 116.3 (C-14); 121.7 (C-16); 122.7 (C-3); 125.4 (C-6); 126.2 (C-4); 126.3 (C-5); 129.4 (C-15); 129.5 (C-5); 134.3 (C-7); 146.7 (C-13); 153.8 (C-2); 168.3 (C-9).

1c. *N*-Fenilhidrazona del Benzotiazol-2-carbaldehído.



Formula molecular: C₁₄H₁₁N₃S

Peso molecular: 253 g/mol

Propiedad Física: Sólido

Color: amarillo

Punto de fusión: 204 °C

Rendimiento: 85%

(1c): IR: (pastilla) ν (cm⁻¹): 3060, 3027, 2994 (H-Csp²); 1711 (C=N); 1711 (C=NHet); 1632 (C=C). **EM-IE:** *m/z* (%): 329 (98) [M⁺], 168 (100) [C₁₂H₁₀N]. **RMN ¹H:** (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.21 (s, 1H, N-H); 7.00-7.06 (m, 1H, H-16); 7.28-7.37 (m, 5H, H-10, H-14, H-15); 7.43 (t, 1H, H-4, *J*_{H4}=14.7 Hz); 7.52 (t, 1H, H-5, *J*_{H5}=14.7 Hz); 7.82 y 7.84 (d, 1H, H-6, *J*_{H6}=8.1 Hz); 8.04 y 8.07 (d, 1H, H-3, *J*_{H3}=8.1 Hz). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ : 113.8 (C-14); 120.1 (C-3); 120.9 (C-6); 122.9 (C-16); 125.8 (C-4); 126.3 (C-5); 126.6 (C-10); 129.4 (C-15); 134.2 (C-7); 142.2 (C-13); 153.6 (C-9); 167.3 (C2).

- Nota: la numeración indicada en las estructuras anteriores no representa la nomenclatura de los compuestos.

5.2.2. Procedimiento para el acoplamiento Mizoroki-Heck entre *p*-yodotolueno y acrilato de metilo.

En un matraz de bola de 50 mL se colocan 1 mmol de *p*-yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de base, sistema catalítico [hidrazona/Pd] en 5 mL de disolvente (de acuerdo a las tablas 2-6). La mezcla de reacción es irradiada usando el equipo de infrarrojo como se ilustra en la figura 3 a temperatura de reflujo bajo atmosfera abierta. La reacción es monitoreada por medio de cromatografía en capa fina, una vez consumidas las materias primas se enfría la reacción, se adicionan 10 mL de agua y se realiza una extracción líquido-líquido, empleando hexano (3 x 10 mL). La fase orgánica se seca por sulfato de sodio y se elimina el disolvente a vacío; el producto de acoplamiento se aísla de forma pura.

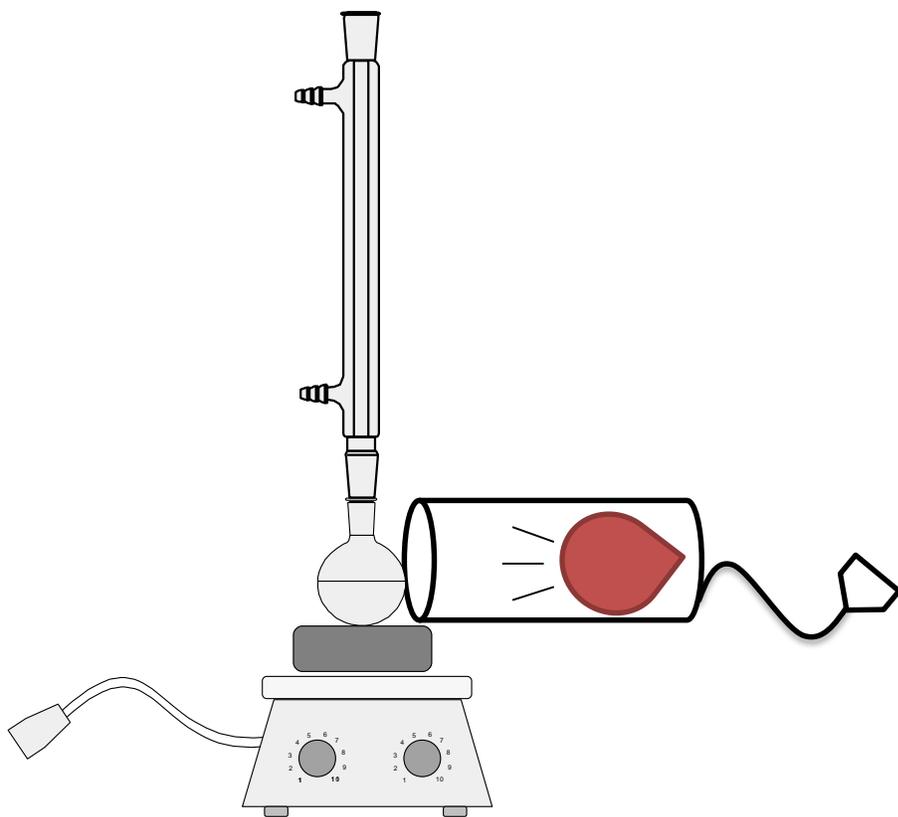


Figura 3. Equipo de irradiación infrarroja.

5.2.3. Procedimiento para el acoplamiento Mizoroki-Heck entre yoduros de arilo y acrilato de metilo.

En un matraz de bola de 50 mL se colocan 1 mmol del yoduro de arilo correspondiente, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de K_3PO_4 y 0.05 % sistema catalítico [hidrazona **1a**/ $Pd(AcO)_2$] en 5 mL de dimetil acetamida (DMA). La mezcla es irradiada usando el equipo de infrarrojo (ver figura 3) a temperatura de reflujo, la reacción se sigue por cromatografía en capa fina y una vez consumidas las materias primas se enfría, se adicionan 10 mL de agua y se realiza una extracción líquido-líquido con AcOEt (3x10mL). La fase orgánica se seca por sulfato de sodio y se elimina el disolvente con vacío.

Algunos productos fueron obtenidos de forma pura y otros se purificaron por cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de Hexano:AcOEt (98:2) como eluyente.

5.2.4. Procedimiento para el acoplamiento Mizoroki-Heck entre 4-Bromoacetofenona y acrilato de metilo.

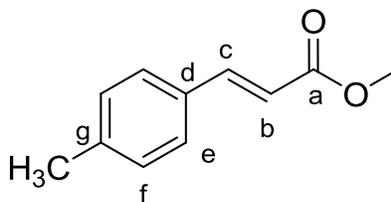
En un matraz de bola de 50 mL se colocan 1 mmol del 4-Bromoacetofenona, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de K_3PO_4 sistema catalítico [hidrazona **1a**/ $Pd(AcO)_2$], bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) (de acuerdo a la tabla 8), en 5 mL de dimetil acetamida (DMA). La mezcla es irradiada usando el equipo de infrarrojo (figura 3) a temperatura de reflujo, la reacción se sigue por cromatografía en capa fina y una vez consumida la materia prima se enfría y se adicionan 10 mL de agua y se realiza una extracción líquido-líquido con AcOEt (3x10mL). La fase orgánica se seca por sulfato de sodio y se elimina el disolvente con vacío.

5.2.5. Procedimiento para el acoplamiento Mizoroki-Heck entre Bromuros de arilo y acrilato de metilo.

En un matraz de bola de 50 mL se colocan 1 mmol del Bromuro de arilo correspondiente, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de K_3PO_4 y 1 % sistema catalítico [hidrazona **1a**/ $Pd(AcO)_2$] y 40 % de TBAB, en 5 mL de dimetil acetamida (DMA). La mezcla es irradiada usando el equipo de infrarrojo a temperatura de reflujo, la reacción se sigue por cromatografía en capa fina y una vez consumidas las materias primas se enfría y se adicionan 10 mL de agua y se realiza una extracción líquido-líquido con AcOEt (3x10mL). La fase orgánica se seca por sulfato de sodio y se elimina el disolvente con vacío.

Algunos productos fueron obtenidos de forma pura y otros se purificaron por cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de Hexano:AcOEt (98:2) como eluyente.

Los datos espectroscópicos para los compuestos de acoplamiento entre halogenuros de arilo y acrilato de metilo están de acuerdo a los informes en la literatura.²⁰

4a. E-3-(p-Tolil)-2-propenoato de metilo

Formula molecular: C₁₁H₁₂O₂

Peso molecular: 176.21 g/mol

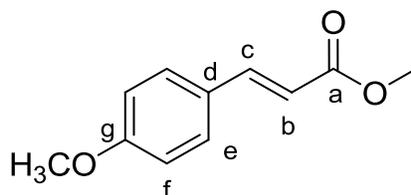
Propiedad Física: Sólido

Color: Blanco

Punto de fusión: 56 °C

Rendimiento: 90%

(4a): IR (pastilla) ν (cm⁻¹): 3060, 3027, 2994 (=C-H, ArH); 2948 (CH₃); 1711 (C=O); 1632 (C=C); 1191, 1170 (C-O); 1001 (C=C *trans*). **EM-IE:** m/z (%): 176 (60) [M⁺], 145 (100) [M⁺-OCH₃], 117 (28) [M⁺-COOCH₃]. **RMN ¹H:** (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.35 (s, 3H, CH₃); 3.79 (s, 3H, OCH₃); 6.39 (d, 1H, H_c, $J_{Hc} = 16.08$ Hz); 7.66 (d, 1H, H_b, $J_{Hb} = 16.08$ Hz); 7.18 (d, 2H, H_f, $J_{Hf} = 8.1$ Hz); 7.41 (d, 2H, H_e, $J_{He} = 8.1$ Hz). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ : 21.53 (CH₃); 51.70 (CH₃); 116.76 (Cb); 128.15 (Ce); 129.71 (Cf); 131.74 (Cd); 140.79 (Cg); 144.96 (Cc); 167.70 (Ca).

4b. E-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato de metilo

Formula molecular: C₁₁H₁₂O₃

Peso molecular: 192.21 g/mol

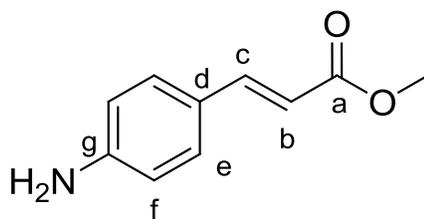
Propiedad Física: Sólido

Color: Blanco

Punto de fusión: 70 °C

Rendimiento: 90%

(4b): IR v (KBr) (cm⁻¹): 3082, 3066, 3032 (=C-H, ArH); 2945 (CH₃); 1717 (C=O); 1637 (C=C); 1202, 1169 (C-O); 983 (C=C *trans*). **EM-IE** m/z (%): 162 (75) M⁺, 131 (100) [M-OCH₃]⁺, 103 (55) [M-COOCH₃]⁺. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.8 (s, 3H, CH₃); 6.45 (d, 1H, H-c, J_{Hc}= 15.9 Hz); 7.69 (d, 1H, H-b, J_{Hb}= 15.9 Hz); 6.91 (d, 2H, Hf, J_{He} = 9.42 Hz); 7.48 (d, 2H, He, J_{He} = 9.42 Hz). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 51.70 (CH₃); 117.8 (C-b); 128.11 (C-e); 128.92 (C-f); 130.34 (C-d); 134.38 (C-g); 144.92 (C-c); 167.49 (C-a).

4c. E-3-(4-aminofenil)-2-propenoato de metilo.

Formula molecular: C₁₁H₁₁NO₂

Peso molecular: 177.20 g/mol

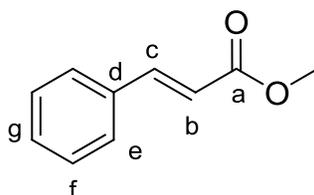
Propiedad Física: Sólido

Color: Blanco

Punto de fusión: 110-112 °C

Rendimiento: 90%

(4c): IR ν (KBr) (cm⁻¹): 3356 (N-H), 1691 (C=O); 1625 (C=C). **EM-IE** m/z (%): 177 (100) M⁺, 146 (69) [M⁺-OCH₃]. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.77 (s, 3H, CH₃); 3.98 (s, 2H, NH₂); 6.23 (d, 1H, H_c, $J_{Hc} = 15.9$ Hz); 7.59 (d, 1H, H_b, $J_{Hb} = 15.9$ Hz); 6.33 (d, 2H, H_f, $J_{Hf} = 8.4$ Hz); 7.33 (d, 2H, H_e, $J_{He} = 8.4$ Hz). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 51.4 (CH₃); 113.2 (C_b); 114.8 (C_f); 124.6 (C_e); 129.8 (C_d); 145.1 (C_c); 148.7 (C_g); 168.1 (C_a).

4d. E-3-fenil-2-propenoato de metilo

Formula molecular: C₁₀H₁₀O₂

Peso molecular: 162.19 g/mol

Propiedad Física: Sólido

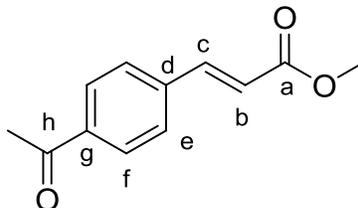
Color: Blanco

Punto de fusión: 37 °C

Rendimiento: 85%

(4d): IR v (KBr) (cm⁻¹): 3060, 3027, 2994 (=C-H, ArH); 2948 (CH₃); 1711 (C=O); 1632 (C=C); 1191, 1170 (C-O); 1001 (C=C *trans*). **EM-IE** *m/z* (%): 176 (60) M⁺, 145 (100) [M-OCH₃]⁺, 117 (28) [M-COOCH₃]⁺. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.35 (s, 3H, CH₃); 3.79 (s, 3H, OCH₃); 6.39 (d, 1H, H-c, *J*_{Hc} = 16.08 Hz); 7.66 (d, 1H, H-b, *J*_{Hb} = 16.08 Hz); 7.18 (d, 2H, H-f, *J*_{Hf} = 8.1 Hz); 7.41 (d, 2H, H-e, *J*_{He} = 8.1 Hz); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 21.5 (CH₃); 51.7 (OCH₃); 116.7 (C-b); 128.1 (C-e); 129.7 (C-g); 131.7 (C-d); 140.7 (C-g); 144.9 (C-c); 167.7 (C-a).

4e. *E*-3-(4-acetilfenil)-2-propenoato de metilo



Nombre químico:

Formula molecular: C₁₂H₁₂O₃

Peso molecular: 204.22 g/mol

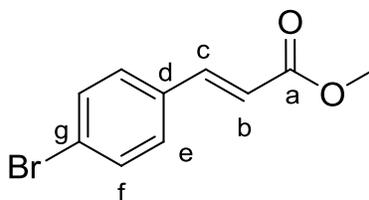
Propiedad Física: Sólido

Color: Blanco

Punto de fusión: 104 °C

Rendimiento: 50%

(4e): IR_v (KBr) (cm⁻¹): 3053, 3038, 3006 (=C-H, ArH); 2957 (CH₃); 1712 (C=O); 1640 (C=C); 1200,1170 (CF₃); 1122, 1065 (C-O); 1000 (C=C *trans*). **EM-IE** *m/z* (%): 230 (45) M⁺, 211 (9) [M-F]⁺; 192 (8) [M-2F]⁺; 173 (1) [M-3F]⁺; 199 (100) [M-OCH₃]⁺; 171 (36) [M-COOCH₃]⁺; 161 (10) [M-CF₃]⁺; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.83 (s, 3H, CH₃); 6.51 (d, 1H, H-c, *J*_{Hc} = 16.2 Hz); 7.70 (d, 1H, H-b, *J*_{Hb} = 16.2 Hz); 7.63 (m, 4H, H-e y H-f). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 51.96 (CH₃); 120.36 (C-b); 122.03 (C-d); 125.9 (C-f); 128.21 (C-e); 132 (CF₃); 137.74 (C-g); 143.03 (C-c); 166.9 (C-a).

4f. *E*-3-(4-bromofenil)-2-propenoato de metilo

Formula molecular: C₁₀H₉BrO₂

Peso molecular: 241 g/mol

Propiedad Física: Sólido

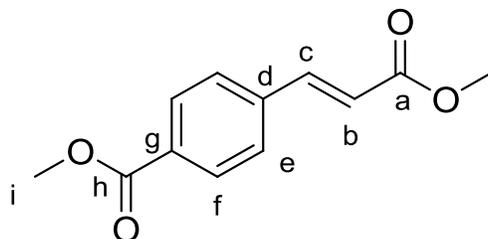
Color: Amarillo

Punto de fusión: 71 °C

Rendimiento: 70%

(4f): IR v (KBr) (cm⁻¹): 3032, 2999 (=C-H, ArH); 2948 (CH₃); 1717 (C=O); 1639 (C=C); 1173 (C-O); 984 (C=C *trans*). **EM-IE** *m/z* (%): 192 (100) M⁺, 161 (90) [M-OCH₃]⁺, 133 (32) [M-COOCH₃]⁺. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.79 (s, 3H, CH₃1); 3.84 (s, 3H, OCH₃); 6.31 (d, 1H, H-b, *J*_{Hb} = 17.14 Hz); 7.65 (d, 1H, H-c, *J*_{Hc} = 17.14 Hz); 6.91 (d, 2H, H-f, *J*_{Hf} = 9.42 Hz); 7.48 (d, 2H, H-e, *J*_{He} = 9.42 Hz). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 51.63 (CH₃); 55.40 (O-CH₃); 114.33 (C-f); 115.24 (C-b); 127.10 (C-d); 129.76 (C-e); 144.57 (C-c); 161.40 (C-g); 167.82 (C-a).

4g. E-3-(4-Carbometoxifenil)-2-propenoato de metilo



Formula molecular: C₁₂H₁₂O₃

Peso molecular: 220.22 g/mol

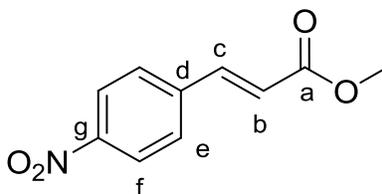
Propiedad Física: Sólido

Color: Blanco

Punto de fusión: 119 °C

Rendimiento: 80%

(4g): IR: (pastilla) ν (cm⁻¹): 3039, 3015 (=C-H, ArH); 2959 (CH₃); 1721 (2 C=O); 1641 (C=C); 1205, 1172 (C-O); 985 (C=C *trans*). **EM-IE:** *m/z* (%): 220 (48) [M⁺], 205 (8) [M⁺-CH₃], 189 (90) [M⁺-OCH₃]; 161 (100) [M⁺-COOCH₃]; 145 (18) [M⁺-(COOCH₃)(CH₂)⁺]; 130 (7) [M⁺-(COOCH₃)(OCH₃)]; 102 (17) [M⁺-2(COOCH₃)]. **RMN ¹H:** (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.82 (s, 3H, CH₃); 3.92 (s, 3H, Hi); 6.51 (d, 1H, Hc, *J*_{Hc}= 15.8 Hz); 7.70 (d, 1H, Hb, *J*_{Hb}= 16.2 Hz); 7.57 (d, 2H, Hf, *J*_{Hf}= 8.3 Hz); 8.04 (d, 2H, He, *J*_{He}= 8.1 Hz). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ : 51.92 (CH₃); 52.32 (Ci); 120.17 (Cb); 127.93 (Cf); 130.12 (Ce); 131.39 (Cd); 138.57 (Cg); 143.46 (Cc); 166.45 (Ca); 166.99 (Ch).

4h. E-3-(4-Nitrofenil)-2-propenoato de metilo

Formula molecular: C₁₀H₉NO₄

Peso molecular: 207.18 g/mol

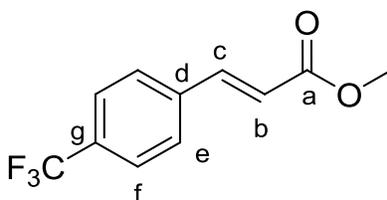
Propiedad Física: Sólido

Color: Amarillo

Punto de fusión: 150 °C

Rendimiento: 35%

(4h): IR: (pastilla) ν (cm⁻¹): 3109, 3079, 3041, 3013 (=C-H, ArH); 2925 (CH₃); 1722 (C=O); 1638 (C=C); 1513, 1344 (C-NO₂); 1192, 1172 (C-O); 993 (C=C *trans*). **EM-IE:** m/z (%): 207 (52) [M⁺], 176 (100) [M⁺-OCH₃]; 161 (4) [M⁺-NO₂]; 130 (25) [M⁺-(OCH₃) (NO₂)]. **RMN ¹H:** (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.84 (s, 3H, CH₃); 6.56 (d, 1H, H_c, $J_{Hc} = 16.2$ Hz); 7.72 (d, 1H, H_b, $J_{Hb} = 16.2$ Hz); 7.67 (d, 2H, H_f, $J_{Hf} = 8.4$ Hz); 8.25 (d, 2H, H_e, $J_{He} = 8.4$ Hz). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ : 51.7 (CH₃); 122.1 (Cb); 124.2 (Cf); 128.7 (Ce); 140.5 (Cd); 141.93 (Cc); 148.51 (Cg); 166.51 (Ca).

4i. *E*-3-(4-trifluorometilfenil)-2-propenoato de metilo

Formula molecular: C₁₁H₉F₃O₂

Peso molecular: 230.18 g/mol

Propiedad Física: Sólido

Color: Blanco

Punto de fusión: 68 °C

Rendimiento: 80%

(4i): IR: ν (KBr) (cm⁻¹): 1068 (Br-*para*); 3033, 2997 (=C-H; ArH); 2946 (CH₃); 1704 (C=O); 1629 (C=C); 99 (C=C *trans*); 1192, 1164 (C-O) **EM-IE:** m/z (%): 241 (64), [M]⁺, 240, (78) [M-H]⁺; 210, (100) [M-OCH₃]⁺; **RMN ¹H:** (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.8 (s, 3H, CH₃) 7.6 (d, 1H, H-b, $J_{Hb} = 16.05$ Hz) 6.4 (d, 1H, H-c, $J_{Hc} = 16.05$ Hz); 7.5 (d, 2H, H-f, $J_{He} = 8.1$ Hz); 7.3 (d, 2H, H-e, $J_{He} = 8.1$ Hz); **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ : 51.8 (CH₃); 118.4 (C-f); 124 (C-b); 129 (C-c); 132 (C-e); 133 (C-g); 143 (C-c); 167 (C-a).

6. Resultados y discusión

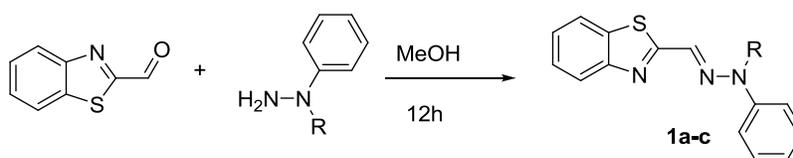
6.1. Síntesis de las arilhidrazonas derivadas del Benzotiazol-2-carbaldehído.

Como se mencionó anteriormente, existen informes en la literatura sobre el uso de ligantes bidentados y tridentados como precursores catalíticos en la reacción de Mizoroki-Heck.

Bajo este contexto nuestro equipo de trabajo ha estado involucrado en la síntesis de ligantes tridentados derivados de arilhidrazonas y su uso como sistemas catalíticos en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck.

Dado lo anterior y con la finalidad de obtener una familia de ligantes tridentados derivados de arilhidrazonas que puedan actuar como precursores catalíticos en reacciones de acoplamiento tipo Mizoroki-Heck y seguir contribuyendo en esta área de la química, se llevó a cabo la síntesis de las arilhidrazonas **1a-c** de manera fácil y sencilla por medio de una reacción de adición-eliminación entre el Benzotiazol-2-carbaldehído y tres diferentes arilhidrazinas (**Tabla 1**).

Tabla 1. Síntesis de arilhidrazonas compuestos **1a-c**



Compuesto	Grupo R	Rendimiento (%)	p. f. (°C)
1a	C ₆ H ₅	90	144
1b	CH ₃	70	152
1c	H	85	204

Las hidrazonas **1a-c** se obtuvieron como sólidos cristalinos de color amarillo y fueron caracterizados empleando técnicas espectroscópicas de Espectrofotometría de Infrarrojo

(IR), Espectrometría de Masas (EM) y Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C (RMN de ^1H y ^{13}C).

Dada la similitud estructural que presentan los compuestos **1a-c**, a manera de ejemplo se ilustra el análisis espectroscópico para uno de ellos, eligiendo arbitrariamente el compuesto **1a**.

En el espectro de infrarrojo para el compuesto **1a** (**Figura 4**) se logran observar bandas en 3034, 2987 y 2933 cm^{-1} las cuales corresponden a la vibración de enlaces H-C sp^2 , una banda que aparece en 1608 cm^{-1} se debe a la vibración del doble enlace C=N correspondiente al grupo amino. Finalmente en 1552 y 1458 cm^{-1} se observa la banda que nos indica la vibración del doble enlace C=C del sistema aromático del anillo bencénico.

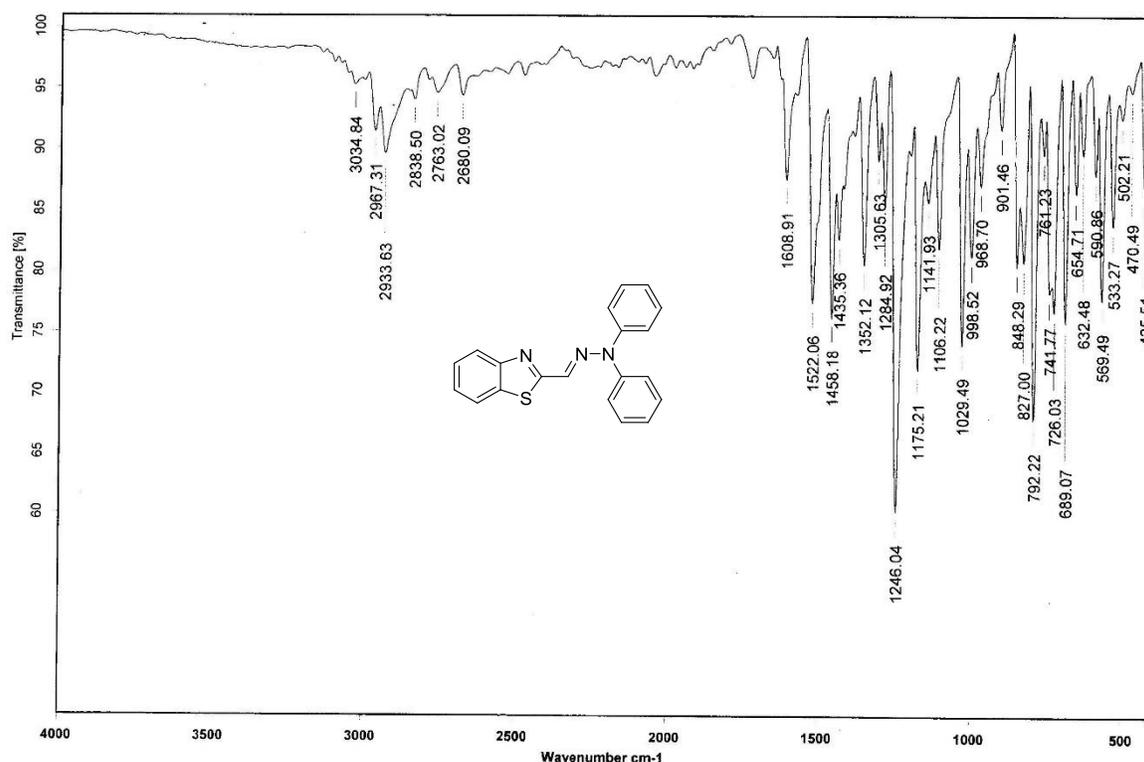


Figura 4. Espectro de IR (pastilla) para el compuesto **1a**.

El espectro de masas (**Figura 5**) hecho por impacto electrónico para el compuesto **1a**, muestra en 329 m/z el ion molecular, el cual representa la masa molecular esperada para

este compuesto, en 168 m/z se observa el segmento $[C_{12}H_{10}N]$ que corresponde al pico base.

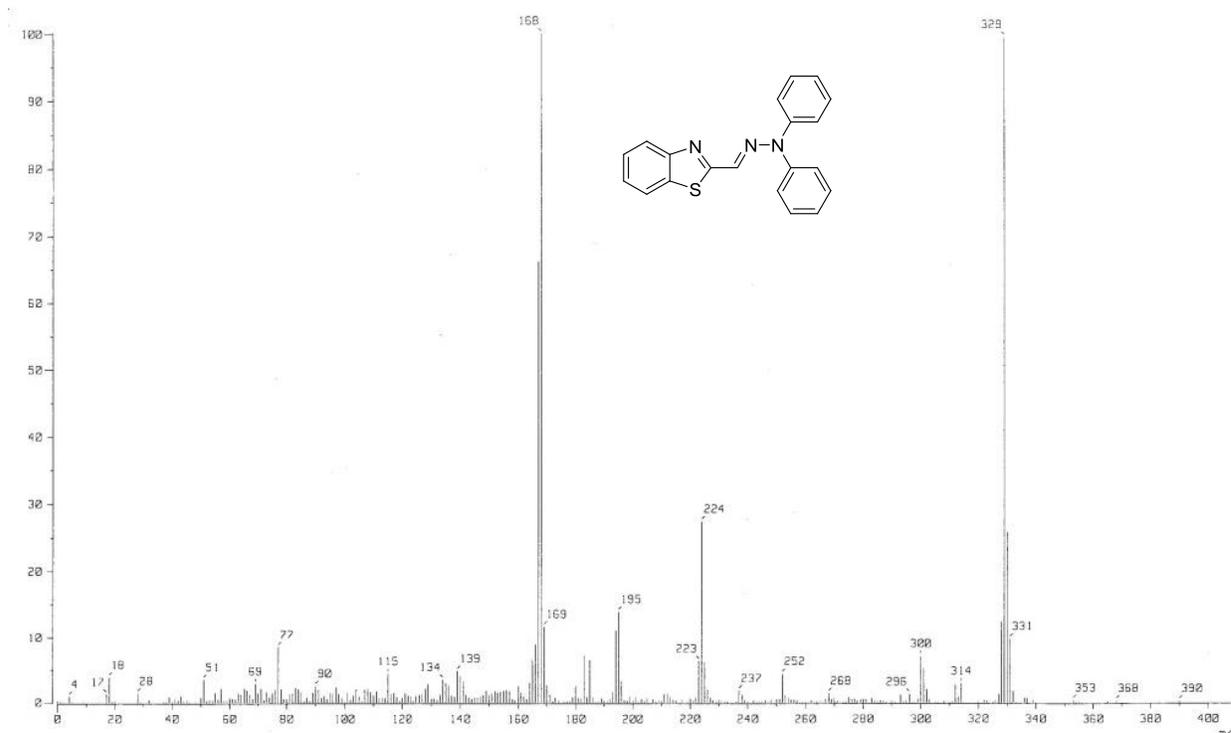


Figura 5. Espectro de Masas por IE^+ para el compuesto **1a**.

La Resonancia Magnética Nuclear de 1H del compuesto **1a** (**Figura 6**), muestra una señal múltiple en un rango entre 7.21 y 7.25 ppm que integra para 4 protones, la cual corresponde a los hidrógenos *orto* del anillo bencénico H-14. La señal simple que aparece en 7.26 ppm que integra para un hidrógeno pertenece al protón H-10; otra señal múltiple que se observa entre 7.33-7.38 ppm integra para 2 hidrógenos, fue asignada a los protones en posición *para* del anillo bencénico H-16; entre 7.40 y 7.47 ppm se puede apreciar un múltiplete que integra para 6 protones la cual indica la presencia de los hidrógenos H-15, H-4 y H-5. Finalmente una señal múltiple que integra para 2 hidrógenos aparece en un rango entre 7.83 y 7.88 ppm y es debida a los protones H-6 y H-3.

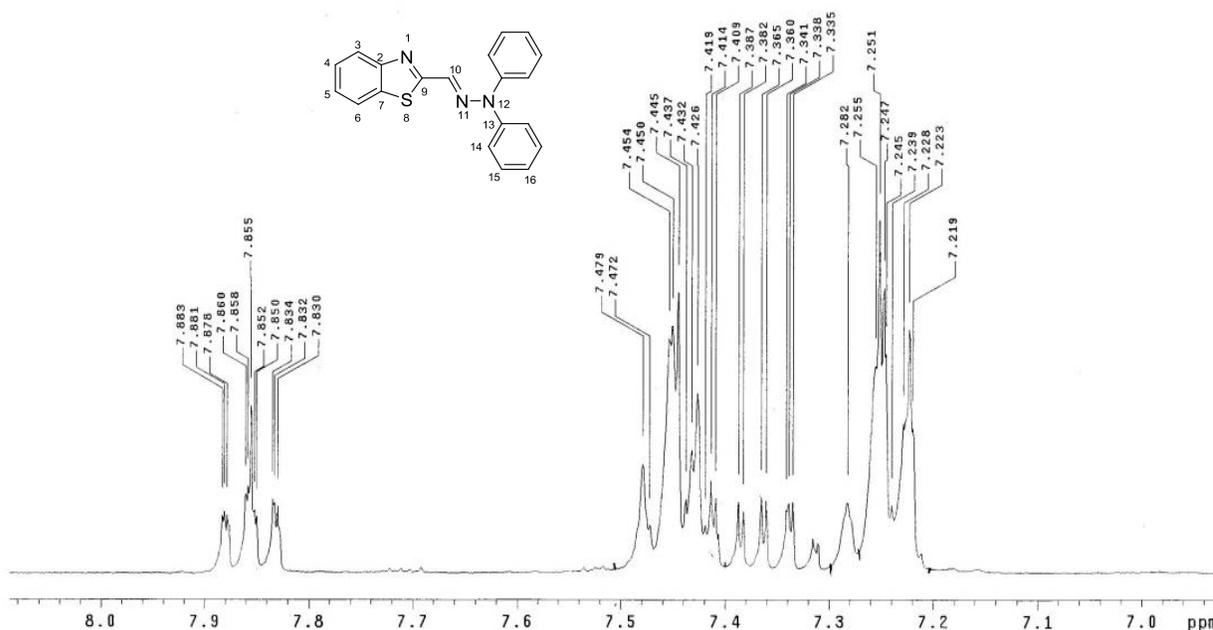


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) para el compuesto **1a**.

El espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C (**Figura 7**) para el compuesto **1a**, muestra 12 señales correspondientes a los átomos de carbono de la molécula; en 121.5, 122.3, 125.9 y 129.6 ppm aparecen las señales correspondientes a los grupos metino (CH) del anillo aromático del sistema benzotiazol, C-3, C-6, C-4 y C-5 respectivamente; en 129.9 ppm se observa una señal intensa la cual es asignada a los átomos de carbono *meta* y *para* del anillo aromático de la amina terciaria C-15 y C-16; mientras que la señal para el átomo de carbono *orto* (C-14) de este mismo anillo aparece en 122.6 ppm; la señal de átomo de carbono imínico C-10 se logra apreciar en 125.2 ppm.

Finalmente cuatro señales de baja intensidad ubicadas en 134.2, 142.2, 153.6 y 167.3 ppm son asignadas a los átomos de carbono cuaternarios C-7, C-13, C-9 y C-2 respectivamente.

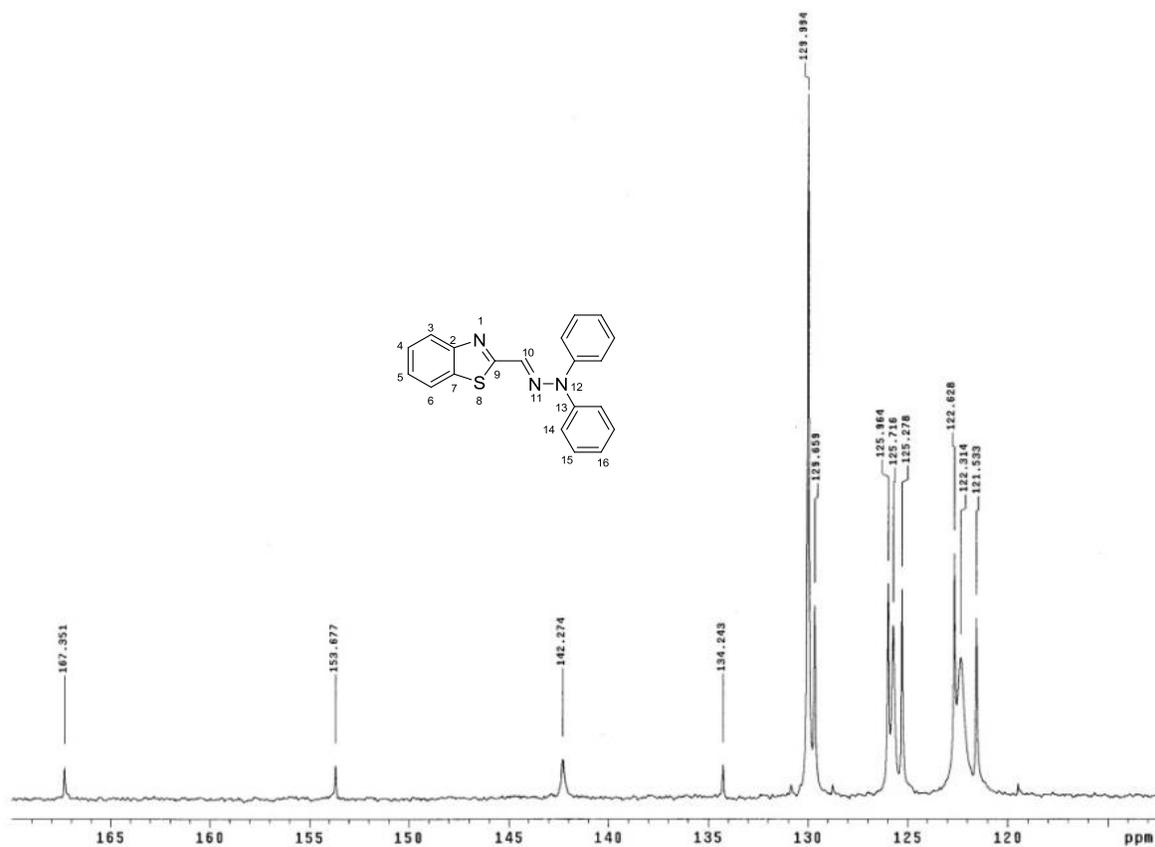


Figura 7. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para el compuesto **1a**.

En la parte experimental se presentan los datos espectroscópicos de las otras dos hidrazonas.

6.2. Evaluación catalítica de los compuestos 1a-c en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck.

La reacción de Mizoroki-Heck ha recibido una enorme atención en las últimas dos décadas, ya constituye probablemente la tecnología más general y útil para la formación de enlaces C-C.²¹

Adicionalmente, es conocido que la irradiación infrarroja, que normalmente se utiliza para fines espectroscópicos, ha demostrado que es capaz de promover eficientemente algunas transformaciones químicas.⁷

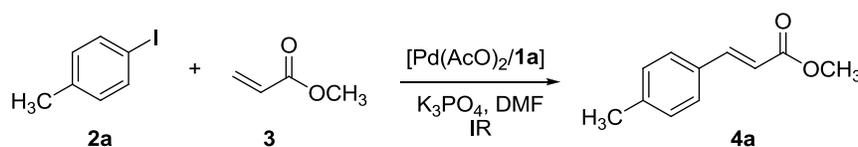
Inspirados en estos resultados y una vez sintetizados los compuestos **1a-c**, evaluamos su potencial catalítico en la reacción de Mizoroki-Heck asistida por paladio (II), empleando como fuente de energía irradiación infrarroja.

6.2.1. Carga de catalizador.

Tomando como modelo la reacción entre 4-yodotolueno (**2a**) y acrilato de metilo (**3**), en base a resultados previos, se empleó K_3PO_4 como base, DMF como disolvente, $Pd(AcO)_2$ y el compuesto **1a** como precursores catalíticos.

La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera abierta a temperatura de reflujo utilizando como fuente de energía irradiación infrarroja. El avance de la reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina para determinar el tiempo de reacción. Se estudió en primera instancia diferentes concentraciones (cargas) de sistema catalítico, los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Análisis de carga de catalizador



Ensayo	Carga de catalizador (% mol)	Base	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^a
1	0.5	K_3PO_4	1.5	70
2	0.1	K_3PO_4	1.5	65
3	0.05	K_3PO_4	1	85
4	0.01	K_3PO_4	1	83

Condiciones: 1 mmol de 4-yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol K_3PO_4 , 5 mL de DMF, IR como fuente de energía. ^aRendimiento aislado

Los datos que se observan en la tabla 2 nos indican que el mejor resultado se alcanza cuando se utiliza 0.05 % mol de sistema catalítico $[\text{Pd}(\text{AcO})_2/\mathbf{1a}]$.

6.2.2. Tipo de Disolvente.

Con la mejor carga de sistema catalítico, se estudió la reacción de Mizoroki-Heck empleando tres diferentes disolventes en la reacción (**Tabla 3**).

Tabla 3. Análisis de disolvente

Ensayo	Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^a
1	DMF	1	85
2	DMA	1	90
3	NMP	0.75	83

Condiciones: 1 mmol de 4-yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol K_3PO_4 , 5 mL de disolvente, $[\text{Pd}(\text{AcO})_2/\mathbf{1a}]$ = 0.05%, IR como fuente de energía. ^aRendimiento aislado

Como se puede observar, los datos de la tabla 3 muestran que se obtiene un mejor rendimiento cuando la reacción se realiza en Dimetil Acetamida (DMA) con tiempo de una hora.

6.2.3. Fuente de Paladio.

Es conocido que para llevar a cabo el acoplamiento Mizoroki-Heck, suelen emplearse diferentes fuentes de paladio y en este sentido se realizó un estudio evaluando tres fuentes diferentes de paladio, los resultados de este estudio se muestran en el tabla 4.

Tabla 4. Análisis de fuente de paladio.

Fuente de Pd	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^a
Pd(AcO)₂	1	90
PdCl ₂ (PhCN) ₂	1	86
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	1	85

Condiciones: 1 mmol de 4-yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol K₃PO₄, 5 mL de DMA, [1a/Pd] = 0.05%, IR como fuente de energía. ^aRendimiento aislado

Los datos descritos en la tabla anterior muestran que el empleo de Pd(AcO)₂ arroja el mejor resultado comparado con las otras dos fuentes utilizadas.

6.2.4. Tipo de Base.

Otro parámetro importante en el acoplamiento Mizoroki-Heck es el uso de bases; de esta manera se realizó la reacción empleando cinco bases distintas (Tabla 5).

Tabla 5. Análisis de bases

Ensayo	Base	Tiempo (hrs)	Rendimiento (%)
1	K₃PO₄	1	90
2	AcOK	1.5	76
3	K ₂ CO ₃	1.5	75
4	Na ₃ PO ₄	1	60
5	Li ₃ PO ₄	4	22

Condiciones: 1 mmol de 4-yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de base, 5 mL de DMA, [Pd(AcO)₂/1a] = 0.05%, IR como fuente de energía. ^aRendimiento aislado

Los resultados ilustrados en la tabla nos indican que el empleo de una base más fuerte como lo es el K₃PO₄ genera mejores resultados, particularmente en relación al tiempo de reacción.

6.2.5. Tipo de Ligante.

Como se mencionó anteriormente, el sistema catalítico está compuesto por una fuente de paladio y un ligante. Con los resultados obtenidos anteriormente y dado que se sintetizaron tres hidrazonas (**1a-c**), se realizó una serie de pruebas con la finalidad de determinar que hidrazona junto con el Pd(AcO)₂ proporcionaran el mejor sistema catalítico, los resultados se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Análisis de ligante.

Ensayo	Ligante	R	Tiempo (hrs)	Rendimiento (%) ^a
1	1a	Ph	1	90
2	1b	Me	1	70
3	1c	H	1	55

Condiciones: 1 mmol de 4-yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de K₃PO₄, 5 mL de DMA, [1a/Pd(AcO)₂] = 0.05%, IR como fuente de energía. ^aRendimiento aislado

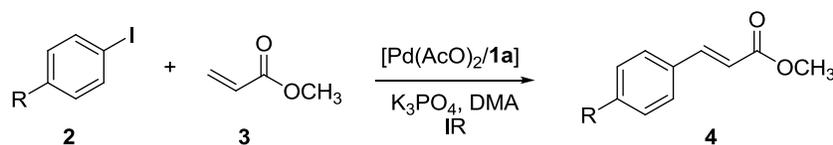
Esta última tabla muestra que se obtiene un mejor rendimiento con la hidrazona **1a**, que es la que tiene como grupo R un grupo fenilo.

De acuerdo a los resultados de las tablas anteriores (1-5), se logró determinar las condiciones óptimas de reacción para el acoplamiento Mizoroki-Heck: K₃PO₄ como base, disolvente DMA, [hidrazona **1a**/Pd(AcO)₂] como sistema catalítico con una carga de 0.05%.

6.3. Síntesis de ésteres cinámicos vía acoplamiento Mizoroki-Heck.

Una vez definidas las condiciones óptimas de reacción para el acoplamiento Mizoroki-Heck y con la finalidad de extender el estudio sobre el uso de IR y del sistema [Pd(AcO)₂/hidrazona **1a**] en este tipo de acoplamiento, se probó la reacción empleando una serie de yoduros de arilo (**2**) en presencia de acrilato de metilo (**3**). Los resultados se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Acoplamiento Mizoroki-Heck de yoduros de arilo con acrilato de metilo, empleando el sistema $[\text{Pd}(\text{AcO})_2/\text{hidrazona } \mathbf{1a}]$, como catalizador, asistido por IR.



Ensayo	Grupo R	Compuesto	Rendimiento (%) ^a	Tiempo (h)	TON	TOF
1	CH ₃	4a	90	1	1900	1900
2	OCH ₃	4b	90	0.5	1880	3760
3	NH ₂	4c	80	0.5	1800	3600
4	H	4d	85	0.5	1700	1700
5	Ac	4e	50	7	1000	200
6	Br	4f	70	1	1400	1400
7	AcOMe	4g	80	0.5	1600	3200
8	NO ₂	4h	35	8	900	150
9	CF ₃	4i	80	7	1600	228

Condiciones: 1 mmol halogenuro de arilo, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol K₃PO₄, DMA (5 mL), T = 165 °C, atmósfera abierta, $[\text{Pd}(\text{AcO})_2/\text{hidrazona } \mathbf{1a}] = 0.05\%$, IR como fuente de energía. ^aRendimiento aislado

La tabla anterior nos muestra claramente que es posible obtener rendimientos excelentes con el sistema $[\text{Pd}(\text{AcO})_2/\text{hidrazona } \mathbf{1a}]$ como catalizador empleando la irradiación infrarroja como fuente de energía, así mismo estos resultados muestran que el tiempo de reacción se ve incrementado con la presencia de grupos electroattractores en el yoduro de arilo.

Adicionalmente se observa que la presencia de grupos donadores vuelve más reactivo al sistema aromático, mientras que los grupos electroattractores al retirar densidad electrónica al sistema se vuelven menos reactivos y esto se aprecia en el tiempo de reacción que fue superior y a su rendimiento que fue disminuyendo. Esto se debe probablemente a que grupos electroattractores provocan por efecto de resonancia una deslocalización electrónica formando un doble enlace carbono-yodo con lo cual ocasiona más tiempo y

energía para romper esta unión, mientras que con grupos electrodonadores esto no sucede (Figura 8).

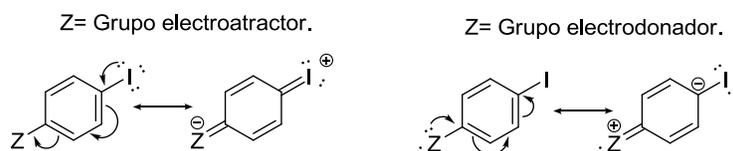
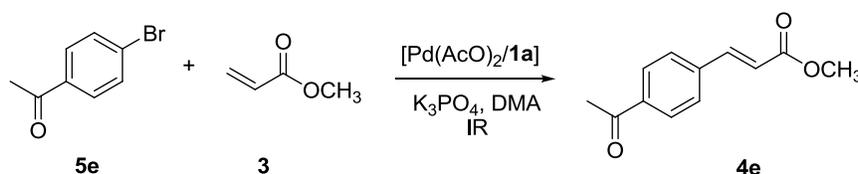


Figura 8.

6.4. Síntesis de ésteres cinámicos vía acoplamiento Mizoroki-Heck a partir de bromuros de arilo.

El alcance de esta metodología se llevó a cabo estudiando el empleo de la reacción entre bromuros de arilo y acrilato de metilo.

Bajo las condiciones encontradas en para yoduros de arilo se realizó la reacción entre 4-Bromoacetofenona y acrilato de metilo (Esquema 6).



Esquema 6.

La reacción mostró un rendimiento bajo de 21%, por el cual se volvieron a optimizar las condiciones de reacción, empleando esta misma reacción.

Se analizó la carga de catalizador y el empleo de bromuro de tetrabutil amonio (TBAB) como aditivo, los resultados alcanzados para este estudio se muestran en la tabla 8.

Tabla 8. Condiciones óptimas de reacción entre 4-Bromoacetofenona y acrilato de metilo en el acoplamiento Mizoroki-Heck.

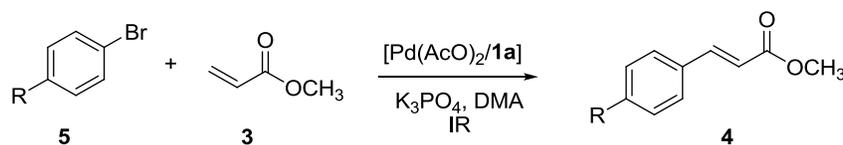
Ensayo	Aditivo TBAB (% mol)	Carga de catalizador (% mol)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^a
1	20	0.05	4	23
2	30	0.05	3	24
3	40	0.05	1	24
4	40	0.1	1	23
5	40	0.5	0.5	28
6	40	1	0.5	35

Condiciones: 1 mmol 4-Bromoacetofenona, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol K₃PO₄, DMA (5 mL), T= 165 °C, atmósfera abierta, [Pd(AcO)₂/1a], IR como fuente de energía. ^aRendimiento aislado

Los datos de la tabla muestran que al aumentar la carga de aditivo y de catalizador se obtienen mejores rendimientos en menor tiempo, siendo los mejores resultados cuando se emplea 40% de aditivo y 1% de sistema catalítico [1a/PdAcO₂].

Con estas condiciones de reacción y con la finalidad de estudiar la eficiencia del sistema catalítico para este tipo de acoplamiento se investigó el efecto de varios bromuros de arilo (Tabla 9), encontrando buenos resultados; cuando se emplean bromuros de arilo con sustituyentes atractores los rendimientos de la reacción son moderados y los tiempos de reacción se ven incrementados, mientras que la presencia de grupos donadores en el bromuro de arilo muestra un incremento en los rendimientos y una disminución en los tiempos de reacción.

Tabla 9. Acoplamiento Mizoroki-Heck entre diferentes bromuros de arilo y acrilato de metilo, asistido por IR.



Ensayo	Grupo R	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^a
1	CH ₃	2	50
2	OCH ₃	2	50
3	H	1	48
4	Cl	1	45
5	NO ₂	1.5	40
6	Ac	1	35

Condiciones: 1 mmol Bromuro de arilo, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol K₃PO₄, DMA (5 mL), T= 165 °C, atmósfera abierta, 40% TBAB, [Pd(AcO)₂/1a] = 1%. IR como fuente de energía. ^aRendimiento aislado

Los resultados que arroja la tabla 9 muestran que, el rendimiento más alto se da con grupos electrodonadores lo que hacen más reactivo al sistema aromático. El rendimiento obtenido es menor en comparación con los yoduros de arilo debido a que es más difícil que se dé el acoplamiento Mizoroki-Heck con bromuros, debido a que la ruptura del enlace C-I (Carbono-Yodo) es más fácil que la del enlace C-Br (Carbono-Bromo) puesto que el Yodo es un mejor grupo saliente en comparación al Bromo.

6.5. Eficiencia catalítica TON y TOF

Para la evaluación catalítica se calcularon los siguientes parámetros ya que dan una buena aproximación para observar el desempeño de un catalizador, estos parámetros son:

TON (TurnOver Number): Es el número de ciclos catalíticos que es capaz de dar el catalizador antes de verse desactivado. El cuál se calcula con la siguiente fórmula.

$$TON = \frac{\text{moles producto}}{\text{moles catalizador}}$$

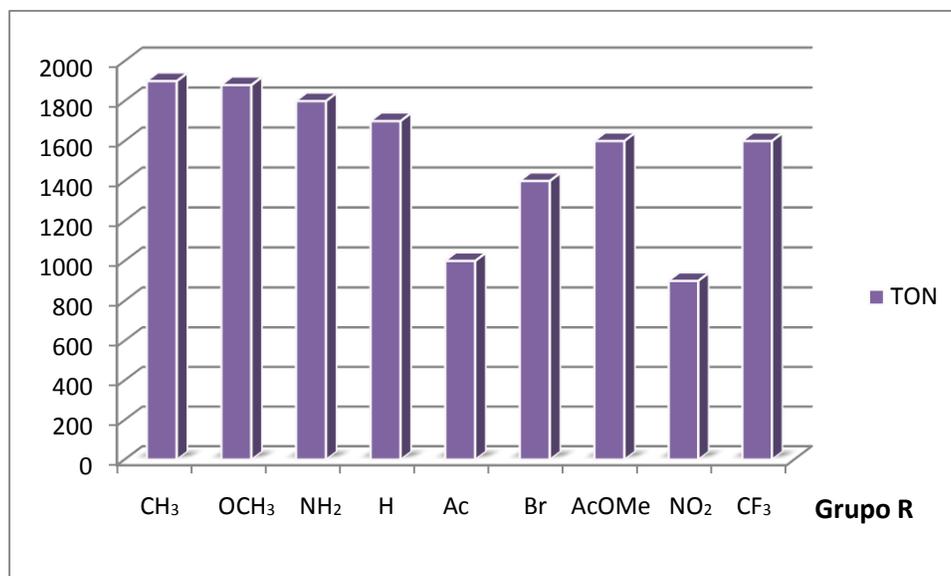
TOF (TurnOver Frequency): Es el número de ciclos catalíticos que es capaz de dar el catalizador por unidad de tiempo. Usando la siguiente fórmula para calcularlo.

$$TON = \frac{TON}{\text{Tiempo de reacción (hrs)}}$$

En ese sentido para obtener la eficiencia del sistema catalítico [Hidrazona/Pd(AcO)₂] dentro de la reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck, se obtuvieron los valores correspondientes de TON y TOF de cada producto obtenido.

6.5.1. Evaluación de TON y TOF para yoduros de arilo.

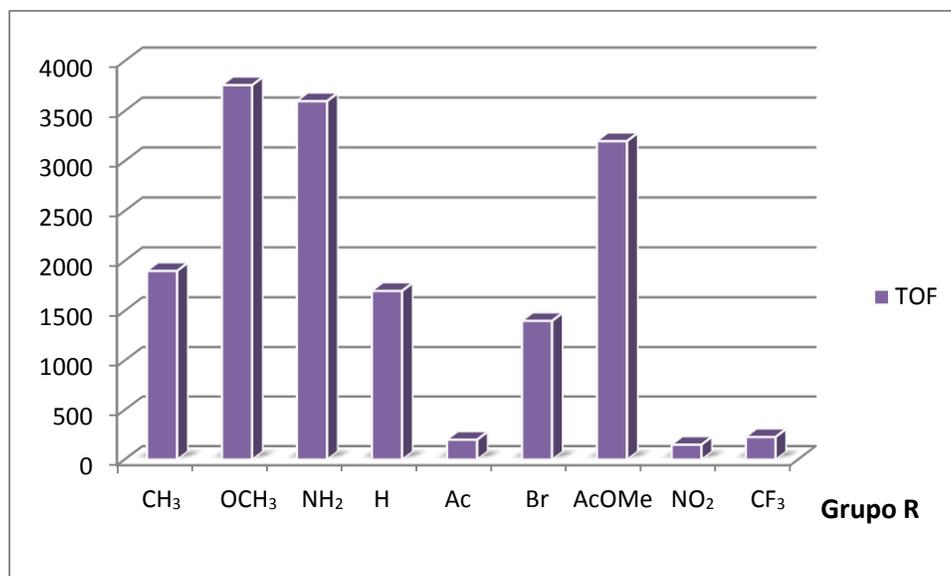
La gráfica 1 muestra la variación del TON para los distintos productos, apreciando que se encuentran en un intervalo entre 1.4×10^3 a 1.9×10^3 , estos datos nos muestran que el sistema [PdAcO₂/hidrazona **1a**], tiene una buena aproximación, ya que puede catalogarse como un catalizador de vida larga.



Gráfica 1. Eficiencia catalítica TON en función del grupo sustituyente R en el Yoduro de arilo

Cabe señalar que en la literatura²² se encuentra informado que el parámetro de eficiencia catalítica TON describe un proceso eficiente a partir de 10^2 .

Por otro lado el TOF en la gráfica 2 muestra los valores obtenidos del cálculo correspondiente con un comportamiento más diverso. Se muestran valores mayores en grupo electrodonadores que en los electroattractores, por lo cual, el sistema catalítico se ve más activado cuando existe aporte de densidad electrónica, en otras palabras se beneficia ya que hay un mayor número de moléculas transformadas (rendimiento) en un tiempo mucho menor.



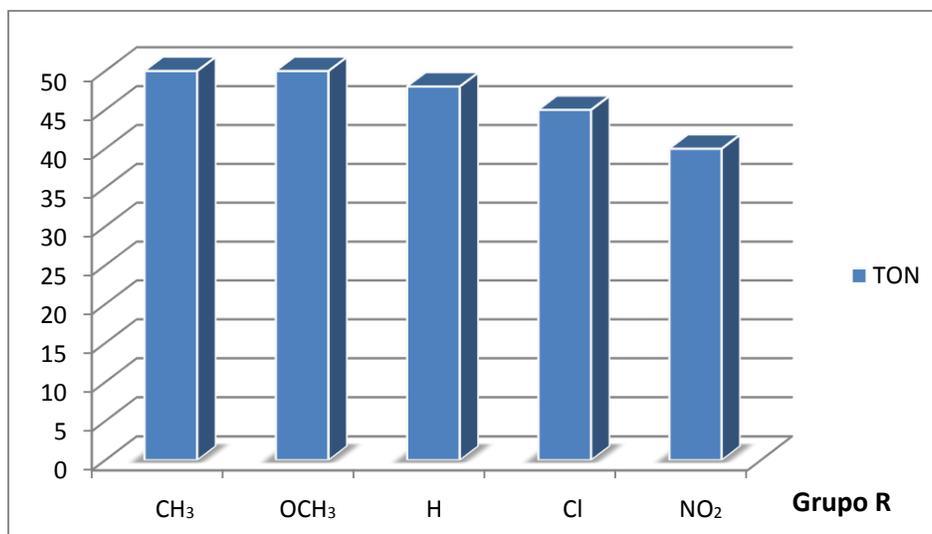
Gráfica 2. Eficiencia catalítica TOF en función del grupo sustituyente R en el Yoduro de arilo

Con base a esto, se puede decir que el sistema catalítico [Pd(AcO)₂/hidrazona **1a**] tiene una actividad media para esta clase de reacción, ya que los valores obtenidos no son tan altos o bajos, es decir que el número de moléculas de sustrato transformadas por molécula de catalizador es buena así como el número de ciclos catalíticos por unidad de tiempo.

Los valores de TOF también se encuentran informados en el orden de 10² h⁻¹ y a partir de esto los resultados obtenidos nos indican un excelente Turn Over Frequency.

6.5.2. Evaluación de TON y TOF para bromuros de arilo.

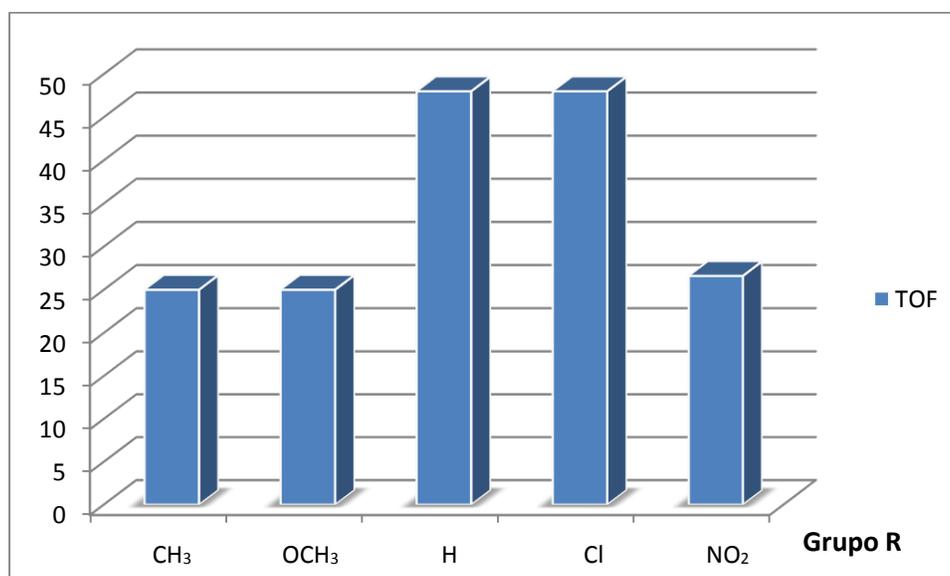
La gráfica 3 ilustra el TON obtenido cuando se emplean bromuros de arilo en la reacción, el cual es bajo en comparación al TON cuando se emplean yoduros de arilo ya que los rendimientos que se obtienen son moderados. Esto es debido a que la activación del enlace C-Br suele ser más difícil que la activación del enlace C-I.



Gráfica 3. Eficiencia catalítica TON en función del grupo sustituyente R en el Bromuro de arilo

Sin embargo, que el sistema catalítico $[\text{Pd}(\text{AcO})_2/\text{hidrazona } \mathbf{1a}]$ pueda no solo activar el acoplamiento entre yoduros de arilo si no también el acoplamiento con bromuros de arilo, vuelve al sistema catalítico más eficiente.

De igual manera la eficiencia catalítica TOF tiene valores bajos, como se puede observar en la gráfica 4, debido a que el valor obtenido de TON es pequeño y el tiempo de reacción fue mayor en comparación con yoduros de arilo.



Gráfica 4. Eficiencia catalítica TOF en función del grupo sustituyente R en el Bromuro de arilo

Los datos de las gráficas ilustran que el sistema [Hidrazona **1a**/PdAcO₂] es un buen catalizador ya que el número de moléculas de sustrato transformadas por molécula de catalizador es buena, así como el número de ciclos catalíticos por unidad de tiempo.

Este estudio muestra que es posible obtener de manera sencilla arilhidrazonas, las cuales pueden ser empleadas como precursores eficientes en la reacción de Mizoroki-Heck, empleando la irradiación infrarroja como fuente de calentamiento no convencional. Lo que permite reducir tiempos de reacción e incrementando posiblemente la eficacia del acoplamiento Mozorki-Heck.

7. Conclusiones

Se logró la síntesis y caracterización de tres arilhidrazonas derivadas del Benzotiazol-2-carbaldehído en buenos rendimientos (compuestos **1a-c**).

La evaluación catalítica de las hidrazonas **1a-c** mediada por paladio (II) mostró que los compuestos pueden ser empleados como precursores catalíticos en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck.

Se confirmó que es posible emplear la irradiación infrarroja como fuente alterna de energía para asistir la reacción de acoplamiento tipo Mizoroki-Heck.

Con el uso de IR como fuente de energía en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck se propone una metodología alterna, fiable, eficiente y económica para este tipo de transformaciones sin el uso de equipos caros y sofisticados.

8. Apéndice espectroscópico

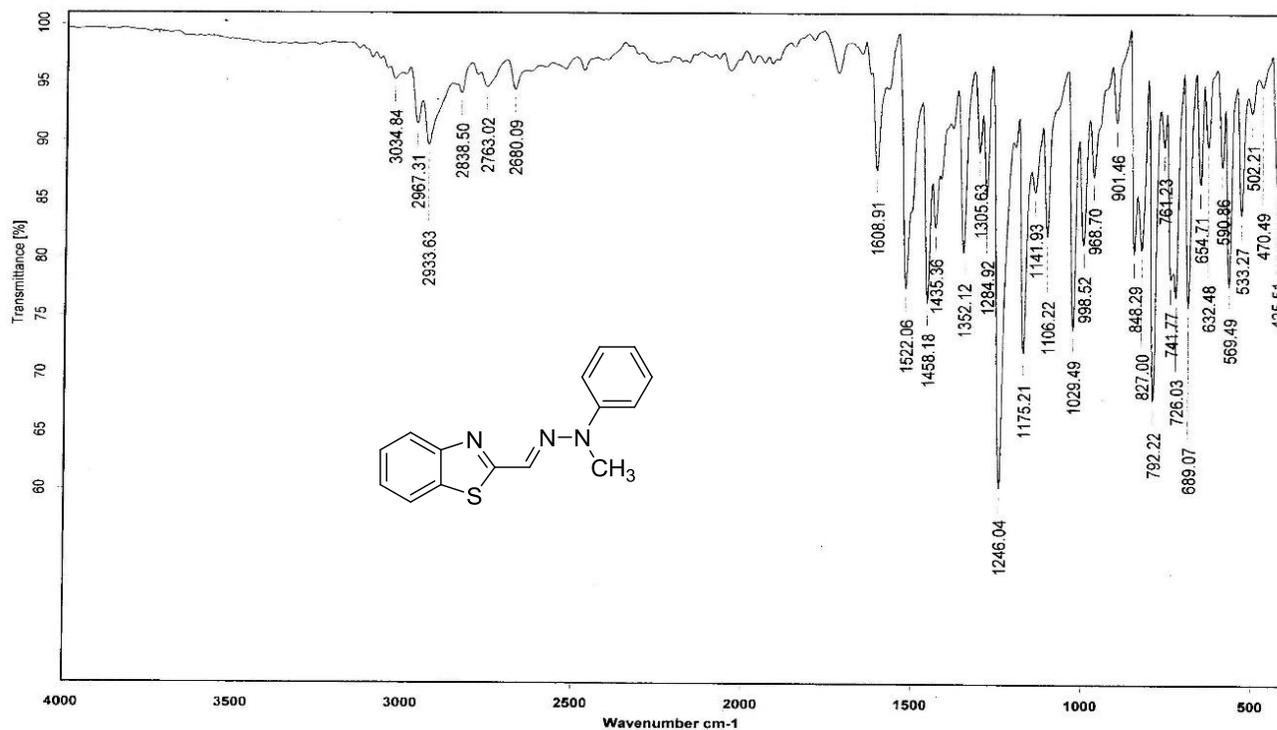


Figura 9. Espectro de IR (pastilla) para el compuesto **1b**.

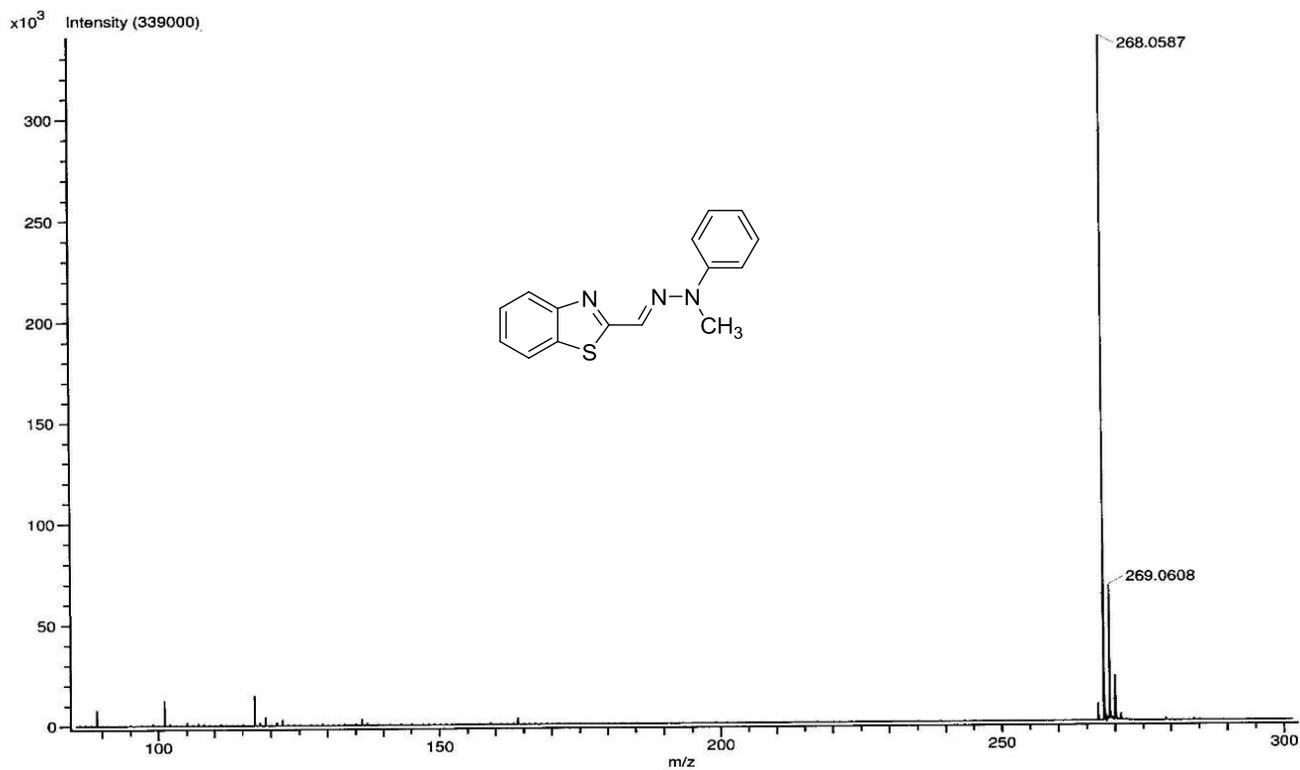


Figura 10. Espectro de Masas por IE⁺ para el compuesto **1b**.

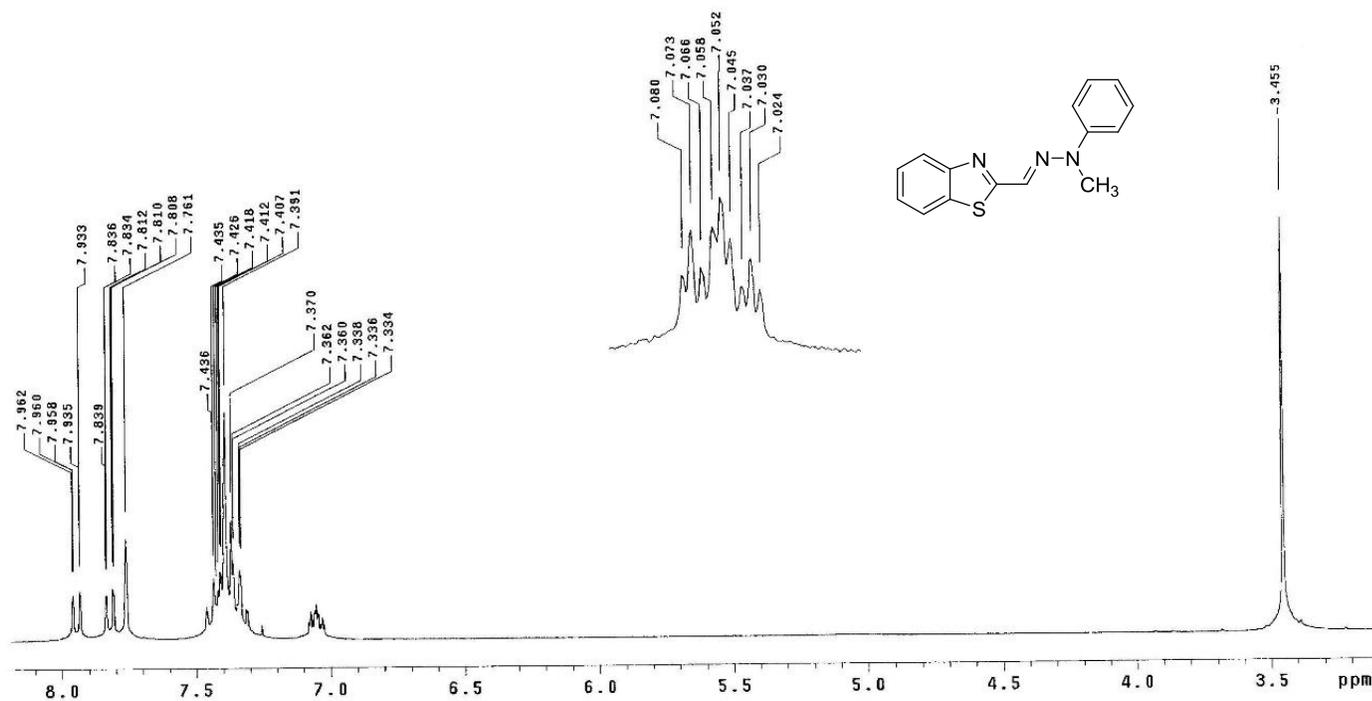


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) para el compuesto **1b**.

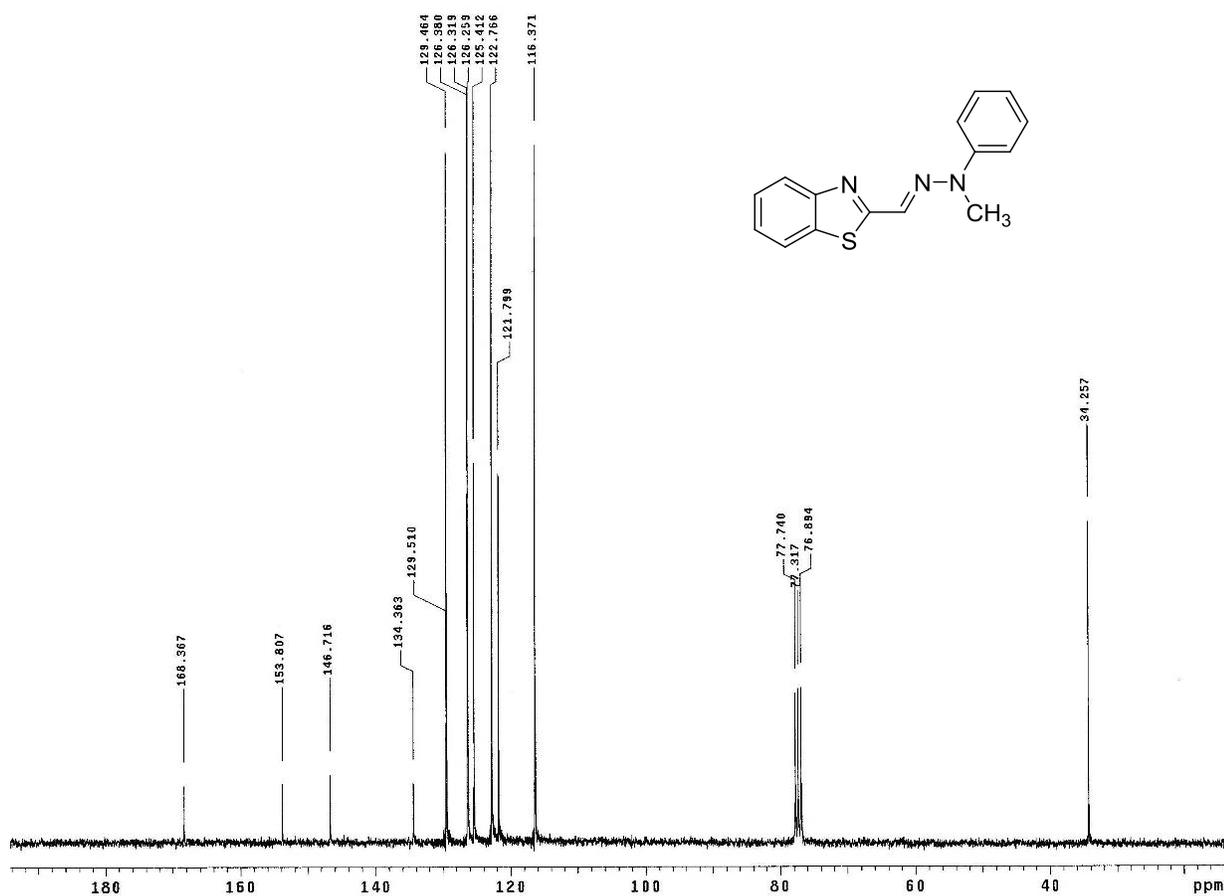


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) para el compuesto 1b.

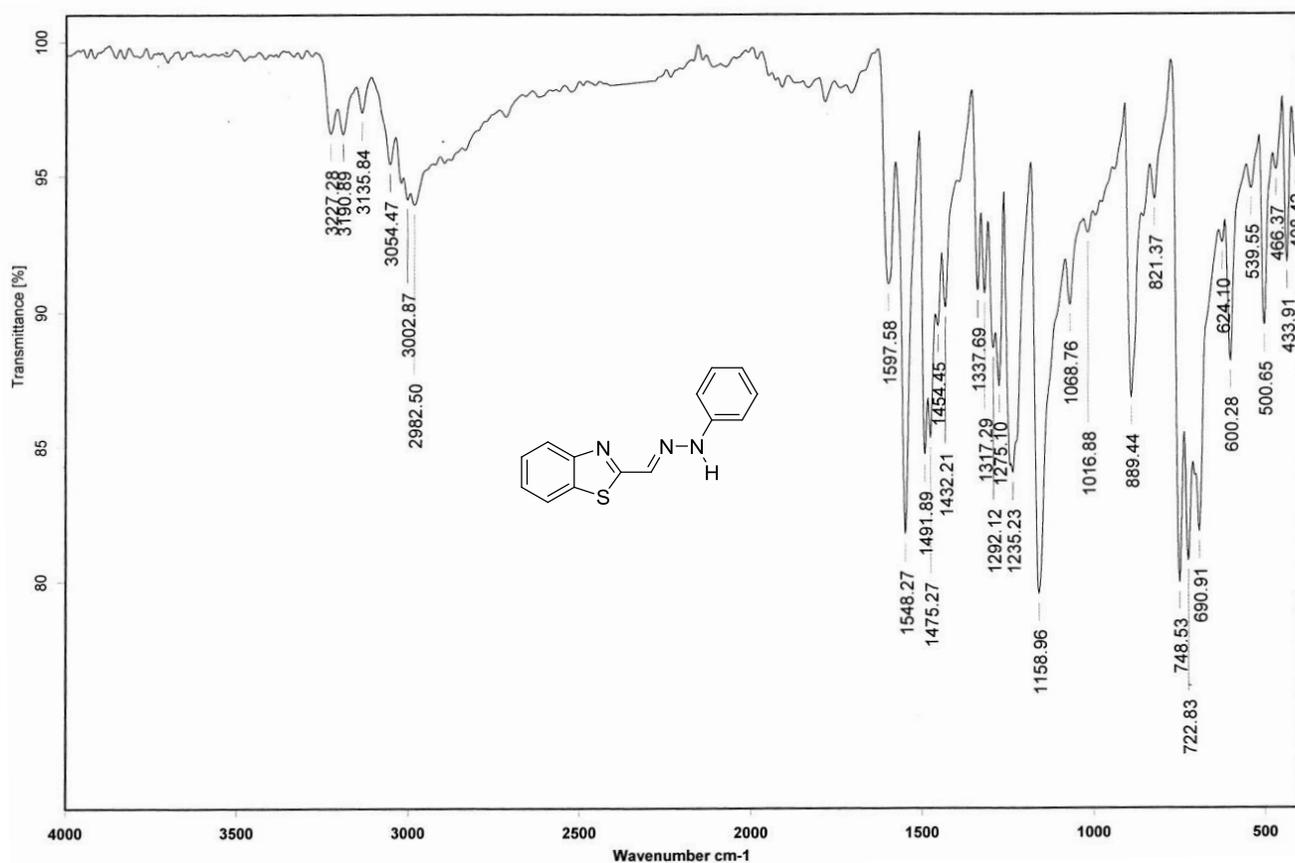


Figura 13. Espectro de IR (pastilla) para el compuesto **1c**.

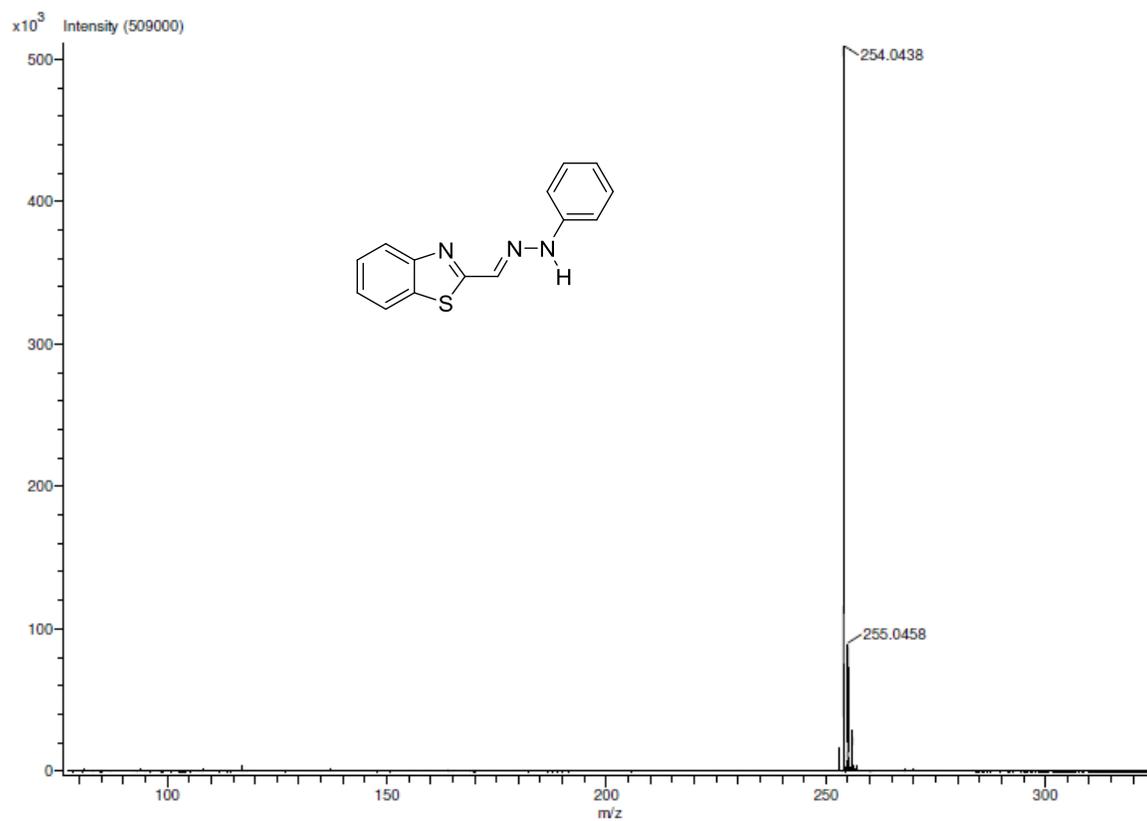


Figura 14. Espectro de Masas por IE⁺ para el compuesto **1c**.

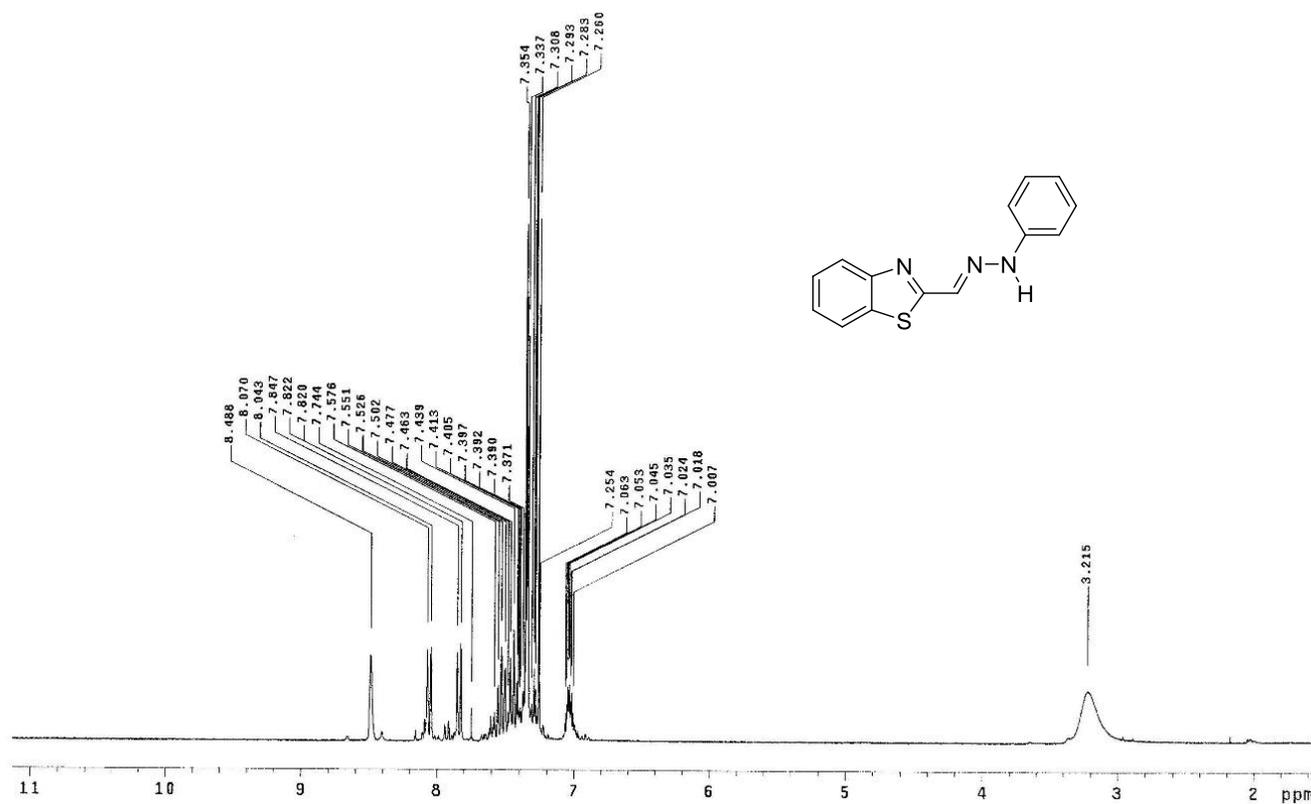


Figura 15. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) para el compuesto **1c**.

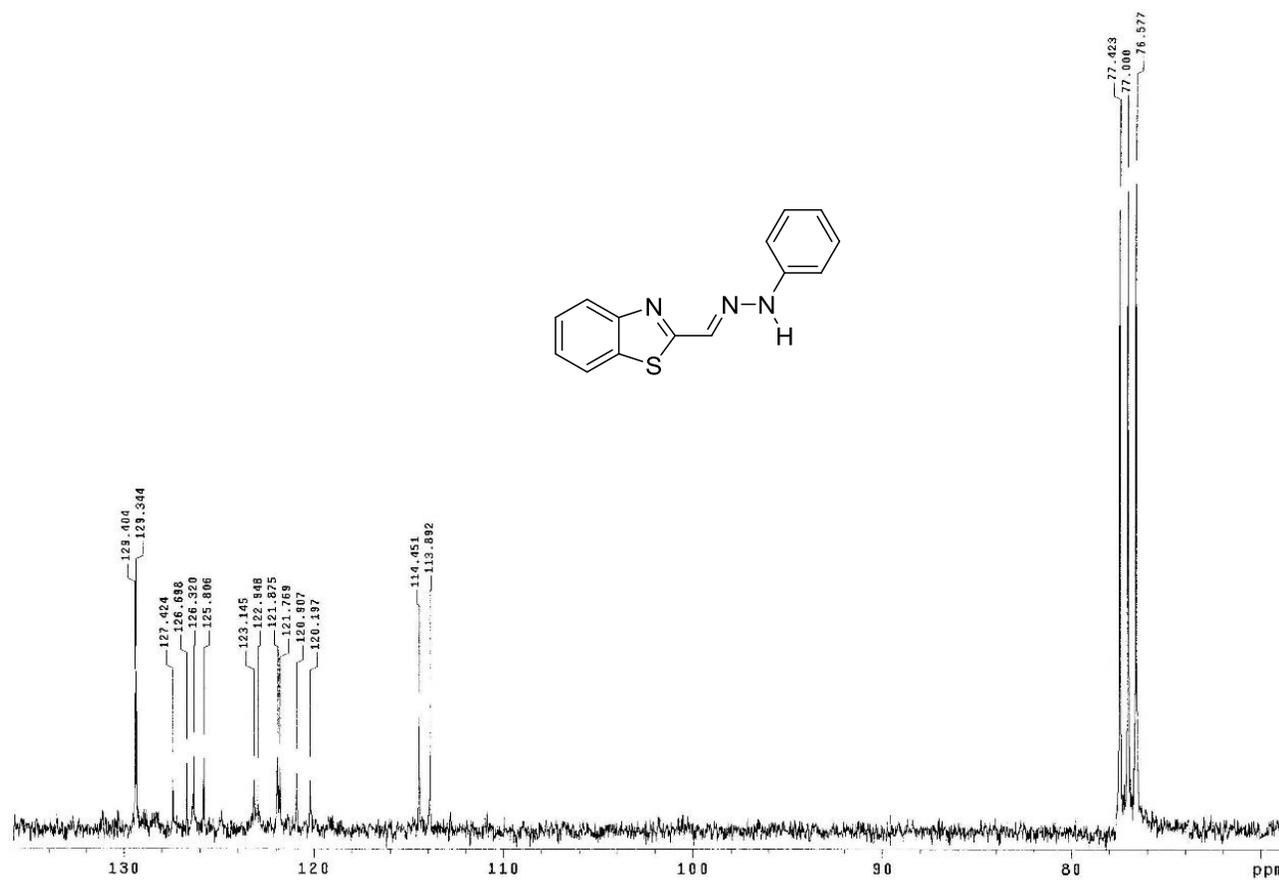


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃) para el compuesto 1c.

9. Referencias

- 1 Lazny, R.; Nodzewska, A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1386.
- 2 a) Rollas, S.; Küçükgülzel, S. G. *Molecules* **2007**, *12*, 1910. b) Ergenç, N.; Günay, N.S. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 143. c) Todeschini, A.R.; Miranda, A.L.; Silva C.M.; Parrini, S.C.; Barreiro, E.J. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 189. d) Bukowski L.; Janowiec, M. *Pharmazie* **1996**, *51*, 27. e) Pandey, J.; Pal, R.; Dwivedi, A.; Hajela, K. *Arzneimittelforschung.* **2002**, *52*, 39. f) Silva, A.G.; Zapata-Suto, G.; Kummerle, A.E.; Fraga, C.A.M.; Barreiro, E.J.; Sudo, R.T. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3431. g) Abdel-Aal, M.T.; El-Sayed, W.A.; El-Ashry, E.H.. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2006**, *339*, 656.
- 3 Ortega-Jiménez, F., Gómez E., Sharma, O.; Ortega-Alfaro, M.C.; Toscano R.A.; Alvarez-Toledano C. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2002**, *628*, 2002.
- 4 a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1505. c) Heck, R.; Nolley, J. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320. d) Dieck, H.; Heck, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133. e) Dieck, H.; Heck, R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1083.
- 5 a) Abdol R. H.; Kazem, K.; Azadeh, P.; Arnold, E. R. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 2548. b) Zhengchang, X.; Nengdong, W.; Mingji, D.; Ang, L.; Jiahua, C.; Zhen, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3337. c) Chi-Tien, C.; Yi-Sen, C.; Yi-Ren, T.; Ming-Tsz, C. *Dalton Trans.* **2004**, 2691. d) Ming-Tsz, C.; Chi-An, H.; Chi-Tien, C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 3142. e) Correa da Costa, R.; Jurisch, M.; Gladysz, J. A. *Inorg. Chimica Acta.* **2008**, *361*, 3205. f) Ming-Tsz, C.; Chi-An, H.; Chi-Tien, C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 4642.
- 6 Palmisano, G.; Bonrath, W.; Boffa, L.; Garella, D., Barge, A.; Cravotto, G. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2338.
- 7 a) Penieres-Carrillo, G.; García-Estrada, J.G.; Gutierrez-Ramires, J.L.; Alvarez-Toledano, C. *Green. Chemistry*, **2003**, *5*, 337. b) Gómez-Pliego, R.; Osnaya, R.; Zamora, I.; Velasco-Bejarano, B.; Arroyo, G.; Ramirez-San Juan, E.; Trujillo, J.; Delgado, F.; Miranda R. *J. Mex. Chem. Soc.* **2007**, *51*, 181.
- 8 Wade, L. G. *Química Orgánica*. 2a. Prentice-Hall, México. 1993.
- 9 López, C.; Granell, J. *J. Organomet. Chem.*, **1998**, *555*, 211.
- 10 Newkome, G. R.; Fishel, D. L. *Org. Synth.*, **1970**, *50*, 103.
- 11 Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5649.
- 12 La Regina, G.; Gatti, V.; Piscitelli, F.; Silvestri, R. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 2.
- 13 a) Chen, C. Y.; Resnik, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3514. b) Klingemann-Japp, F. R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1888**, *247*, 190. c) Phillips, R.R. *Org. Reac.*, **1959**, *10*, 143. d) Bülow, C.; Hailer, E. *Chem. Ber.* **1959**, *35*, 915.
- 14 a) Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253. b) Enders, D. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J.D.; Academic Press: Orlando, 1984; Vol.

3. c) Kim, S.; Yoon, J.-Y. In *Science of Synthesis*; Padwa, A., Ed.; Georg Thieme: Stuttgart, Germany, New York, 2004; Vol. 27. d) Bergbreiter, D. E.; Momongan, M. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K., 1991; Vol. 2.
- 15 a) Fernández, A.; Vázquez-García, D.; Fernández, J.J.; López-Torres, M.; Suárez, A.; Vila, J.M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3669. b) Fernandez, J. J.; Fernandez, A., Lopez-Torres, M.; Vázquez-García, D.; Rodríguez, A.; Varela, A.; Vila, J.M. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 2234
- 16 Herrmann, W.A.; Elison, M.; Fischer, J.; Koecher, C.; Artus, G.R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2371
- 17 Sendra Portero F.; Martínez Morillo M. Manual de Medicina Física. Harcourt Brace de España; 1998. p.232-43.
- 18 Delgado, F.; Tamaríz, J.; Zepeda, G.; Landa, M.; Miranda R.; García, J. *Synth. Commun.* **1995**, *52*, 753.
- 19 Osnaya, R.; Arroyo, A.; Parada, L.; Delgado, F.; Trujillo, J.; Salmon, M.; Miranda R.; *ARKIVOC* **2003**, XI, 112.
- 20 a) R = MeO, Me, H: Diebold, C.; Schweizer, S.; Becht, J.-M.; Le Drian, C. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4834. b) R = NH₂: Tomašić, T.; Zidar, N.; Šink, R.; Kovač, A.; Blanot, D.; Contreras-Martel, C.; Dessen, A.; Müller-Premru, M.; Zega, A.; Gobec, S.; Kikelj, D.; Mašič, L. P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4600. c) R = Br, COOCH₃, François-Xavier, F.; Karinne, M.; Jean-Marc, S.; Eric, F.; Oier, I.; Julia, L. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5191. d) R = CF₃ Ritsuo, I.; Masahiko, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4216. e) R = NO₂, R. Bernini, S. Cacchi, G. Fabrizi, G. Forte, S. Niembro, F. Petrucci, R. Pleixats, A. Prastaro, R.M. Sebastia, R. Soler, M. Tristany, A. Vallribera, *Org. Lett.* **2008**, *4*, 561. f) R = Ac, Paul, M.: John, F. B.; David, K. C.; Ewan, K. G.; Jeremy, S. P.; Joseph, B. S. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 397.
- 21 a) Fairlamb, I.J.S. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B*, **2006**, *102*, 50. b) Whitcombe, N.J.; Hii, K.K.; Gibson S.E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449. c) Beletskaya, I.P.; Cheprakov, A.V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4055–4082. d) Beletskaya, I.P.; Cheprakov, A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066. e) Yin, L.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133.
- 22 Krylov, O. Shub, V. Nonequilibrium process in catalysis, Moscow: CCR Press, **1994**.