



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

## **FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**Síntesis de un complejo ciclopaladado derivado de una heteroarilhidrazona y su  
evaluación catalítica en el acoplamiento Mizoroki-Heck**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
QUÍMICO INDUSTRIAL**

**PRESENTA  
MARCO ANTONIO VÁZQUEZ MÉNDEZ**

**TUTOR:  
DR. FERNANDO ORTEGA JIMÉNEZ**

**CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO**

**2017**



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.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

**ASUNTO: VOTO APROBATORIO**

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**

**ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO  
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis**

**Síntesis de un complejo ciclopaladado derivado de una heteroarilhidrazona y su evaluación catalítica en el acoplamiento Mizoroki-Heck.**

Que presenta el pasante: **Marco Antonio Vázquez Méndez**  
Con número de cuenta: **308578160** para obtener el Título de la carrera: **Licenciatura en Química Industrial**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 16 de Febrero de 2016.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

|                      | <b>NOMBRE</b>                        | <b>FIRMA</b> |
|----------------------|--------------------------------------|--------------|
| <b>PRESIDENTE</b>    | Dr. José Guillermo Penieres Carrillo |              |
| <b>VOCAL</b>         | Dr. José Luis Arias Tellez           |              |
| <b>SECRETARIO</b>    | Dr. Fernando Ortega Jiménez          |              |
| <b>1er. SUPLENTE</b> | Dra. Yolanda Marina Vargas Rodríguez |              |
| <b>2do. SUPLENTE</b> | Dra. Maria Olivia Noguez Córdova     |              |

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

IHM/cga\*

---

**El presente trabajo se realizó 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 50° Congreso Mexicano de Química. Querétaro, Querétaro. Septiembre de 2015.**

## **Agradecimientos**

El presente trabajo no hubiera sido posible sin el apoyo incondicional que me brindaron todas esas personas a lo largo de toda mi carrera escolar, universitaria y personal, ya que sin el mismo no hubiera sido posible la realización y el cumplimiento de toda mi formación académica, por ello y más... GRACIAS.

A mis padres María de las Mercedes Méndez Enríquez y familia y Marco Antonio Vázquez Rueda y familia, que aparte de que les debo la vida, les debo todo ese apoyo que siempre me han brindado, así como su gran comprensión, paciencia y ayuda incondicional, tanto en tiempos difíciles como en tiempos excelentes siempre siendo una excelente familia con el gran aporte de conocimientos y experiencias para salir adelante, no hay personas mejores que ustedes. No pude haber tenido mejores padres que ustedes y esto es apenas una parte de lo muy agradecido que estoy por todo y más que, sin pedir nada a cambio más que mi cumplimiento, me brindan; estaré eternamente agradecido de ustedes, los amo.

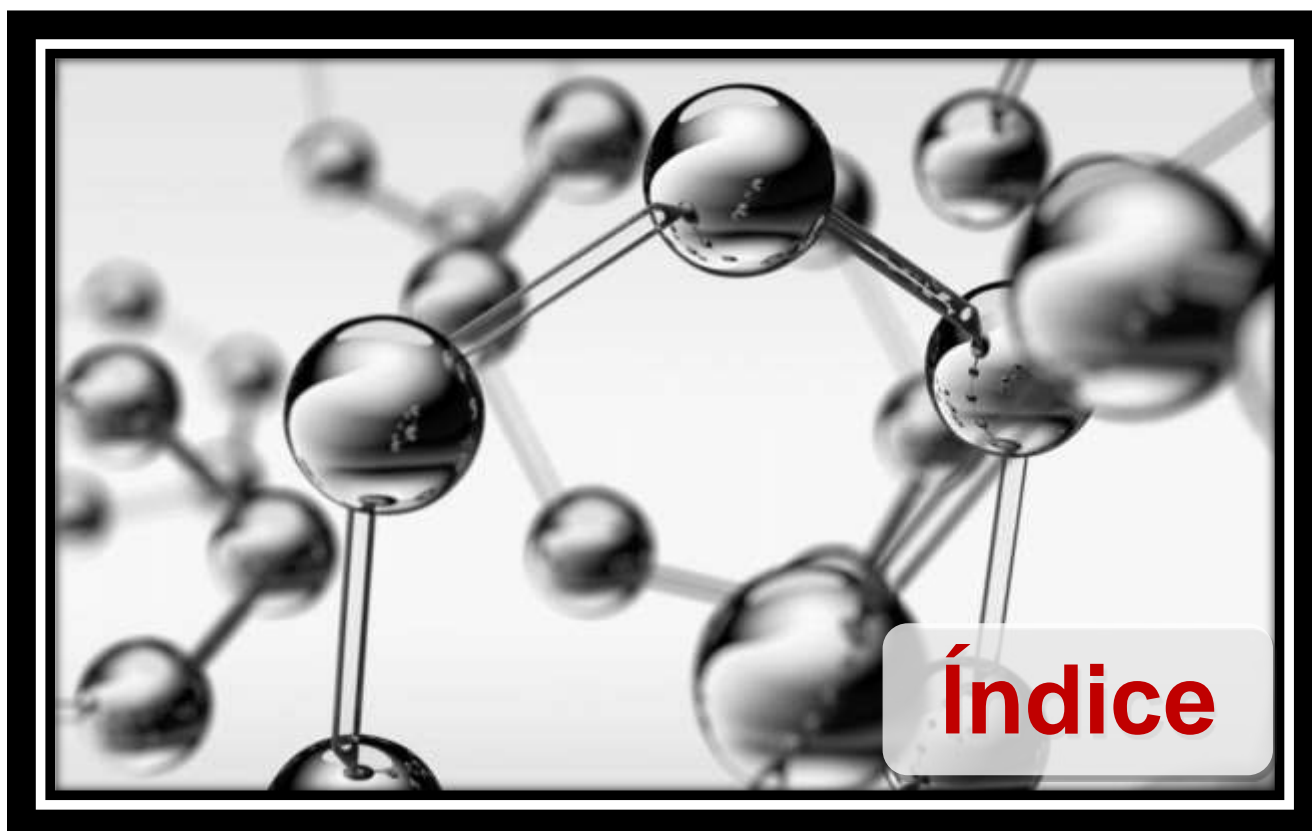
A mi asesor Dr. Fernando Ortega Jiménez, por su paciencia, apoyo y amistad brindada a lo largo de la realización de este trabajo, por su gran aporte de conocimientos y por brindarme todas las armas necesarias para superar esta gran etapa que concluye, pero que gracias a esto se abren más posibilidades de superarme y mejorar en muchos aspectos de mi vida tanto personal como profesional, gracias por todo “Doc”.

A mis compañeros de trabajo y amistades con las que pude compartir mi vida universitaria y personal, así también a esas grandes amistades que creyeron en mí y nunca me abandonaron a pesar del cambio radical que signifique la universidad en nuestras vidas, a todos y cada uno de ustedes les debo mi gratitud por el apoyo incondicional en todo momento, son verdaderamente especiales... jamás olvidare cada detalle y cada palabra de fortaleza y ayuda brindada.

## *Agradecimientos*

---

Agradecimientos también al proyecto **CONACYT 153059** y por la beca otorgada para la realización de la presente tesis y al proyecto **DGAPA-UNAM IN215116** por el apoyo económico para la realización del presente trabajo.



# Índice

|   |           |
|---|-----------|
| Abreviaturas y acrónimos.....   | 4         |
| Introducción .....  | 6         |
| <b>1. Generalidades.....</b>  | <b>9</b>  |
| 1.1. Química organometálica.....                                      | 9         |
| 1.2. Compuestos organometálicos .....                                 | 10        |
| 1.3. Complejos ciclopaladados .....                                   | 11        |
| 1.3.1. Tipos de paladacilos .....                                     | 12        |
| 1.3.2. Preparación de paladacilos .....                               | 13        |
| 1.3.3. Aplicación de los paladacilos .....                            | 16        |
| 1.4. Reacción de Mizoroki-Heck .....                                  | 17        |
| 1.4.1. Mecanismo de la reacción .....                                 | 19        |
| 1.4.2. Sistemas catalíticos en la reacción de Mizoroki-Heck.....      | 20        |
| 1.4.3. Aplicaciones de la reacción de Mizoroki-Heck .....             | 25        |
| 1.5. Irradiación infrarroja .....                                     | 27        |
| 1.5.1. Uso de la irradiación infrarroja en la síntesis orgánica ..... | 27        |
| Hipótesis.....  | 33        |
| Objetivo General .....  | 35        |
| Objetivos Particulares .....  | 37        |
| <b>2. Parte experimental.....</b>                                     | <b>39</b> |
| 2.1. Reactivos y equipos .....  | 39        |
| 2.2. Metodología.....   | 40        |
| 2.2.1. Síntesis del complejo ciclopaladado.....                       | 40        |
| 2.2.2. Metodología general para la reacción tipo Mizoroki-Heck.....   | 41        |
| <b>3. Discusión de resultados.....</b>                                | <b>49</b> |
| 3.1. Síntesis del complejo .....                                      | 49        |
| 3.1.1. Caracterización del complejo ciclopaladado .....               | 50        |
| 3.2. Evaluación catalítica .....                                      | 54        |
| 3.2.1. Análisis estructural del complejo ciclopaladado .....          | 54        |
| 3.2.2. Evaluación de la carga de catalizador.....                     | 55        |
| 3.2.3. Evaluación de la base.....                                     | 56        |



|   |    |
|---|----|
| 3.2.4. Evaluación del disolvente .....    | 57 |
| 3.2.5. Síntesis de ésteres cinámicos..... | 59 |
| Conclusiones.....                         | 67 |
| Bibliografía.....                         | 69 |

## Abreviaturas y acrónimos

CDCl<sub>3</sub>: Cloroformo

DMF: *N,N*-Dimetilformamida

EM: Espectrometría de Masas

GEA: Grupo electro-atractor

GED: Grupo electro-donador

IR: Infrarrojo

Me: Metilo

AcOH: ácido acético

OTf: Triflato

OTs: Tosilato

Pf: Punto de fusión

Pφ<sub>3</sub>: Trifenilfosfina

PM: Peso molecular

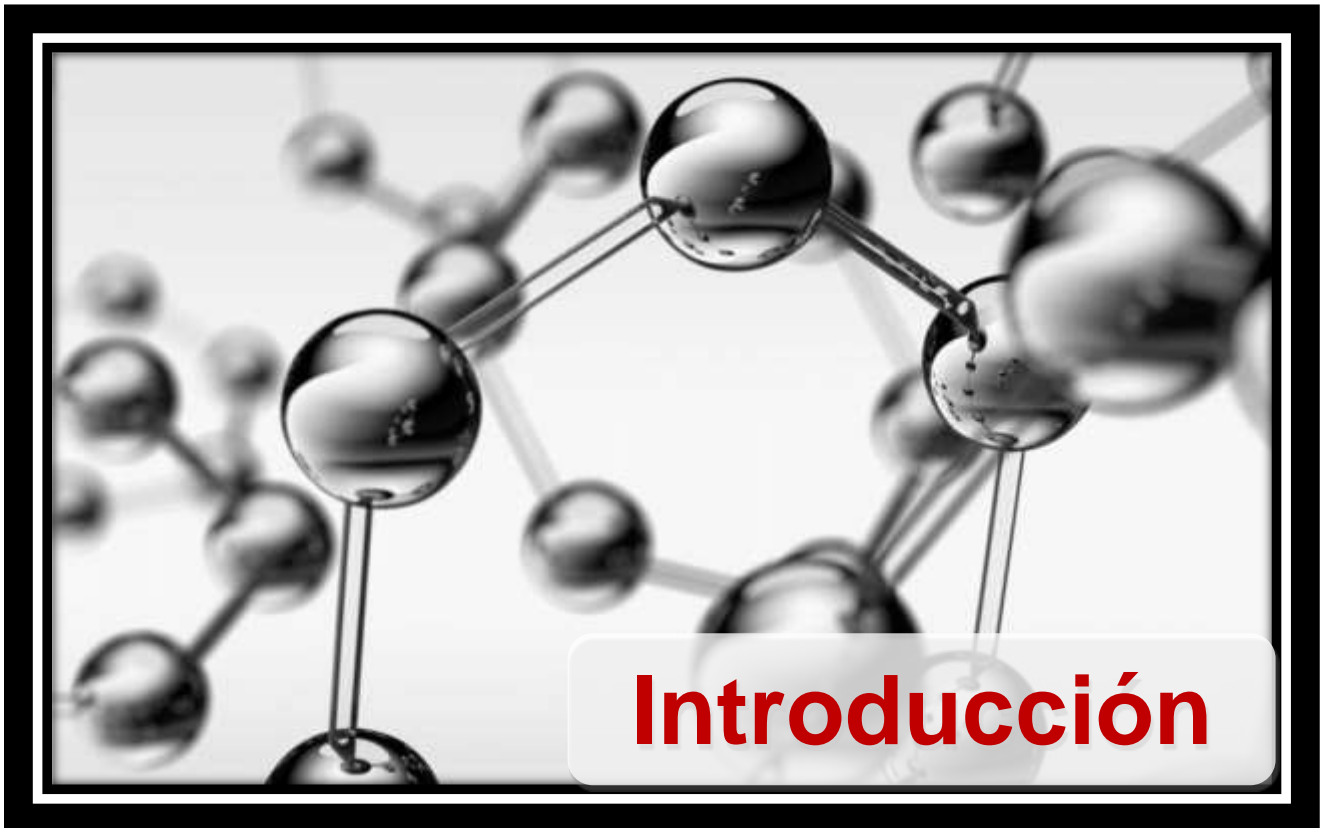
ppm: partes por millón

RMN<sup>13</sup>C: Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13

RMN<sup>1</sup>H: Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno 1

TOF: Turn Over Frequency

TON: Turn Over Number



## Introducción

La química organometálica es una de las áreas más importantes e interesantes de la química contemporánea, ya que incluye en su campo de estudio a todos los compuestos en los que un metal se une a una especie orgánica a través de un átomo de carbono. La química organometálica es un área muy amplia y necesariamente interdisciplinaria.

En general, la química organometálica es la parte de la química que estudia las síntesis y transformaciones de compuestos orgánicos con la ayuda de metales pertenecientes a grupos, principalmente de transición o hasta lantánidos y actínidos, para conformar entre las dos partes (orgánica-metal) un sistema organometálico.<sup>1</sup>

Los sistemas organometálicos tienen gran gama de compuestos involucrados en esta denominación, por lo que hace bastante extenso el estudio de este tipo de compuestos. Existe un grupo denominado organopaladados el cual ha obtenido un gran auge debido a su gran actividad química;<sup>2</sup> dentro de este grupo, los de mayor interés son los denominados paladaciclos o compuestos ciclopaladados.<sup>3</sup>

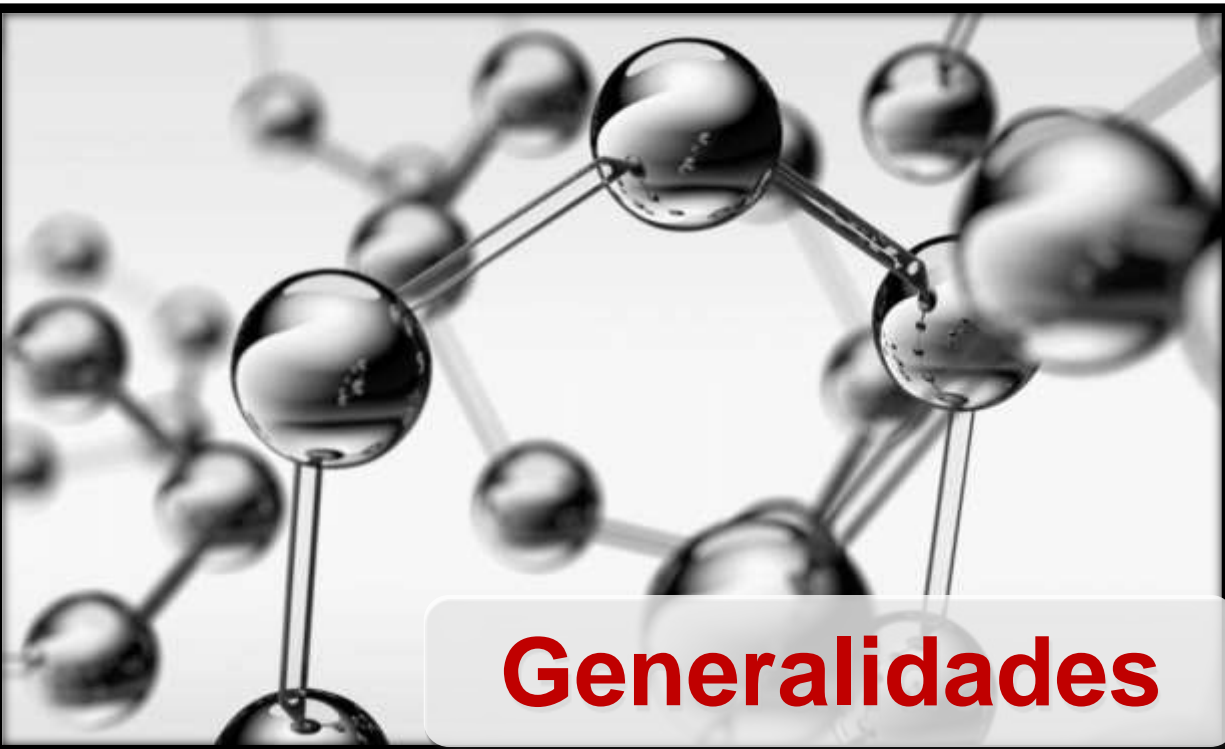
Estos complejos han obtenido una gran importancia biológica para la formulación de compuestos farmacéuticos y alimenticios, entre otros, pero su gran interés está mayormente enfocado a sus propiedades catalíticas, donde se busca encontrar y desarrollar sistemas más especializados en catálisis, gracias a esto, se han logrado abrir líneas de investigación para catálisis donde participan este tipo de paladaciclos.<sup>4</sup>

Con respecto a lo anterior, las reacciones en donde tienen mayor uso los complejos de paladio como catalizadores son las reacciones denominadas de acoplamiento cruzado, tales como las reacciones de Mizoroki-Heck,<sup>5</sup> Negishi<sup>6</sup> y Suzuki,<sup>7</sup> estas reacciones son importantes ya que conducen a la formación de un enlace carbono-carbono, lo cual genera moléculas de mayor tamaño y/o más complejos.

En particular la reacción de Mizoroki-Heck<sup>8</sup>, es una vinilación de halogenuros de arilo o vinilo en presencia de una olefina, frecuentemente se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio, un ligante fosfina y una base, en una solución homogénea.

Por otro lado, la irradiación infrarroja (IR) es una fuente alterna de energía que ha sido apenas explorada en comparación con otras.<sup>9</sup> Algunos ejemplos en síntesis orgánica han demostrado que la irradiación infrarroja puede promover reacciones tales como la condensación de Knoevenagel,<sup>10</sup> la síntesis de ésteres tipo Biginelli,<sup>11</sup> la obtención de diindolmetanos<sup>12</sup>, entre otras.

Con base en lo anterior, el presente trabajo muestra los resultados de la síntesis de un complejo ciclopaladado derivado de un ligante tridentado [C,N,N] de una arilhidrazona y su evaluación como sistema catalítico en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck, demostrando con ello la versatilidad y el potencial catalítico de este tipo de complejos, así como el empleo de la irradiación infrarroja (infrarrojo medio) como una fuente alterna al calentamiento convencional.



## 1. Generalidades

### 1.1. Química organometálica

La química organometálica puede considerarse el puente de unión entre la química orgánica y la química inorgánica, ya que es la rama de la química que estudia la relación entre los iones de metales inorgánicos con las moléculas de compuestos orgánicos. Muchas síntesis de la industria están basadas en reacciones organometálicas y continuamente se han estado desarrollando nuevos procesos para las mismas, tanto que en los últimos años la química organometálica ha proporcionado métodos de síntesis muy efectivos en el campo de la química orgánica, así como también en el campo de la bioquímica.<sup>13</sup>

Estos compuestos con enlace carbono-metal fueron sintetizados hace muchos años, por ejemplo los coloides de oro eran conocidos en la antigüedad por sus aplicaciones decorativas y terapéuticas utilizados en la India alrededor del siglo XII.<sup>1</sup> En el siglo XX empieza a desarrollarse esta clase de química con Philippe Barbier y su compañero de trabajo Víctor Grignard, donde el primero generó una nueva síntesis de lo que se conoce como reacción de Barbier<sup>14</sup> y el segundo hizo reaccionar halogenuros orgánicos con magnesio metálico, que tendría el nombre de reactivo de Grignard con fórmula R-Mg-X (siendo X un halógeno).<sup>15</sup>

Sin embargo, el desarrollo definitivo de la química organometálica fue en los años sesenta y paralelamente hubo estudios acerca de la síntesis y estructura de compuestos con enlaces múltiples carbono-metal. En 1962, Vaska publicó su complejo  $[\text{Ir}(\text{CO})(\text{Cl})(\text{PPh}_3)]$ , el cual lleva su nombre, y que fija de forma reversible el oxígeno que puede experimentar una gran variedad de adiciones oxidativas.<sup>1</sup> En el año de 1964 es sintetizado por primera vez el complejo organometálico con un doble enlace entre el metal y un ligando, siendo éste el carbeno metálico de Fischer  $(\text{CO})_5\text{Cr}(\text{COCH}_3(\text{Ph}))$  por Ernst Otto Fischer, mientras que en

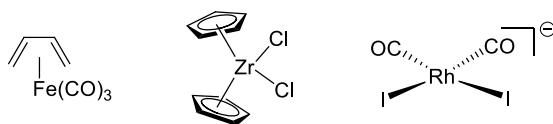
1973 él sintetiza el primer complejo organometálico con triple enlace entre el metal y un ligando siendo éste un carbino con fórmula  $\text{I}(\text{CO})_4\text{Cr}(\text{CR})$ .<sup>16</sup>

En 1972, Richard F. Heck descubre una reacción que es catalizada por un complejo de paladio, la cual lleva su nombre.<sup>5</sup> Gracias a esto, en 2010 recibe junto con Ei-ichi Negishi<sup>6</sup> y Akira Suzuki,<sup>7</sup> el premio Nobel por sus trabajos en la síntesis orgánica con sus respectivas reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.<sup>17</sup>

## 1.2. Compuestos organometálicos

Se denomina compuesto organometálico cuando átomos de carbono forman enlaces covalentes, es decir comparten electrones con un átomo metálico (C-M) dicho enlace puede ser  $\sigma$  o  $\pi$ . Las principales características que deben tomarse en cuenta, son: I) el estado de oxidación del metal, II) número de electrones del subnivel  $d$  del metal, III) el número de coordinación del metal y IV) la disponibilidad de los sitios vacantes para coordinarse. Con estas características será posible determinar la reactividad de los compuestos en estudio.<sup>18</sup>

Gracias a la polaridad  $\text{M}\delta^+-\text{C}\delta^-$  que presentan los compuestos organometálicos, algunos, por su reactividad, han obtenido gran importancia de estudio en la síntesis orgánica, principalmente utilizándolos en catálisis homogénea y heterogénea; también han adquirido importancia considerable en la formación de productos industriales, polímeros, combustibles, productos farmacéuticos, entre otros, (Esquema 1) por lo que los compuestos organometálicos son un área con gran diversidad y demasiados usos.<sup>19</sup>

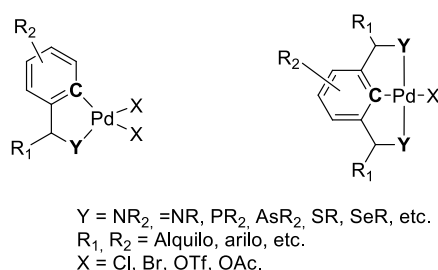


**Esquema 1:** Tipos de enlace en los compuestos organometálicos.



### 1.3. Complejos ciclopaladados

Uno de los sistemas organometálicos que ha tenido un gran auge son los sistemas denominados paladaciclos o ciclopaladados.<sup>3</sup> Un paladaciclo<sup>20</sup> en general se puede definir como cualquier compuesto de paladio que contenga un enlace intramolecular paladio-carbono estabilizado por uno o dos átomos neutros donadores (Y), donde la parte orgánica puede actuar como un ligante C-aniónico de cuatro electrones o como ligante C-aniónico de seis electrones (Figura 1).

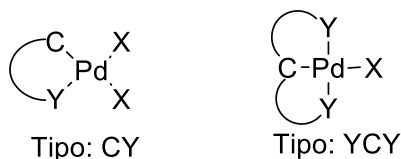


**Figura 1:** Complejos ciclopaladados.

Este tipo de complejos fueron sintetizados inicialmente con derivados del azobenceno y utilizados en primera instancia como intermediarios en la síntesis orgánica. Con el paso de los años han sido mayormente estudiados, descubriendo así sus propiedades catalíticas. En este contexto, han demostrado su capacidad catalítica en las llamadas reacciones de acoplamiento carbono-carbono.<sup>21</sup>

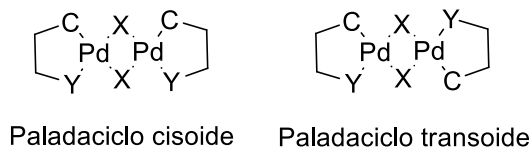
### 1.3.1. Tipos de paladaciclos

Los paladaciclos, pueden ser clasificados en dos tipos: tipo CY donador aniónico de 4 electrones; o YCY donador aniónico de 6 electrones (Figura 2).



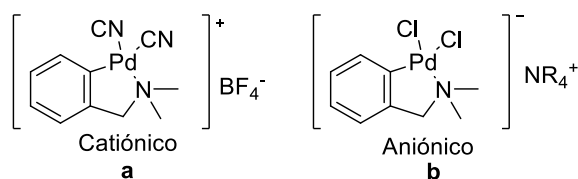
**Figura 2:** Tipos de Paladaciclos.

Los primeros existen usualmente como dímeros unidos por halógenos o el ión acetato como puente, con dos posibles conformaciones: cisoide o transoide (Figura 3).



**Figura 3:** Conformación de las estructuras CY.

Este tipo de paladaciclos también pueden ser catiónicos (a) o aniónicos (b) como se muestra en la figura 4.



**Figura 4:** Especies con carga.

Existen también las especies neutras, las cuales pueden ser monoméricas (c), diméricas (d) o bis-ciclopaladados (e); esto depende de la naturaleza de los otros ligantes<sup>22</sup> (figura 5).

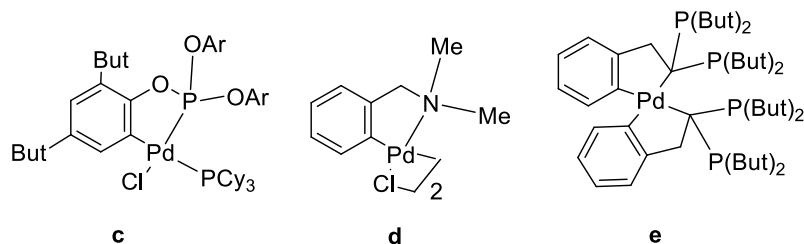


Figura 5: Especies neutras.

Los paladacilos del tipo YCY, usualmente contienen un átomo de carbono aromático  $sp^2$  (**f**) unido al metal y menos común un átomo de carbono  $sp^3$  alifático (**g**) o un átomo de carbono  $sp^2$  del tipo vinílico (**h**)<sup>22</sup> unido al centro metálico (figura 6).

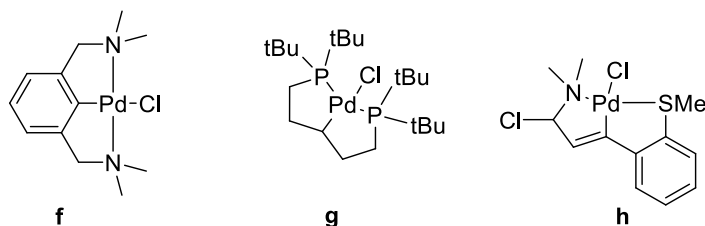


Figura 6: Estructuras YCY.

Además, el grupo donador puede provenir de una gran diversidad de grupos funcionales, adicionalmente a los azobencenos están las aminas, iminas, piridinas, tiocetonas, amidas, oxazolinas, éteres, tioéteres, oximas, hidrazonas, entre otros.<sup>23</sup>

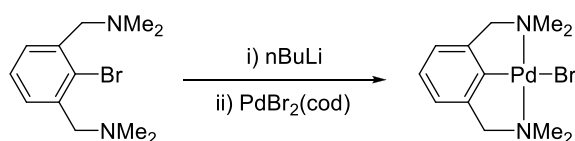
### 1.3.2. Preparación de paladacilos

Los complejos ciclopaladados o paladacilos son utilizados a nivel industrial y en síntesis orgánica; debido a esto, en la actualidad existen diversos métodos para su obtención, donde los compuestos con enlace Pd-C más comunes que se forman son quelatos de 5 o 6 miembros, teniendo como formas de síntesis las siguientes:

- Transmetalación.
- Activación de C-H.
- Adición oxidativa.

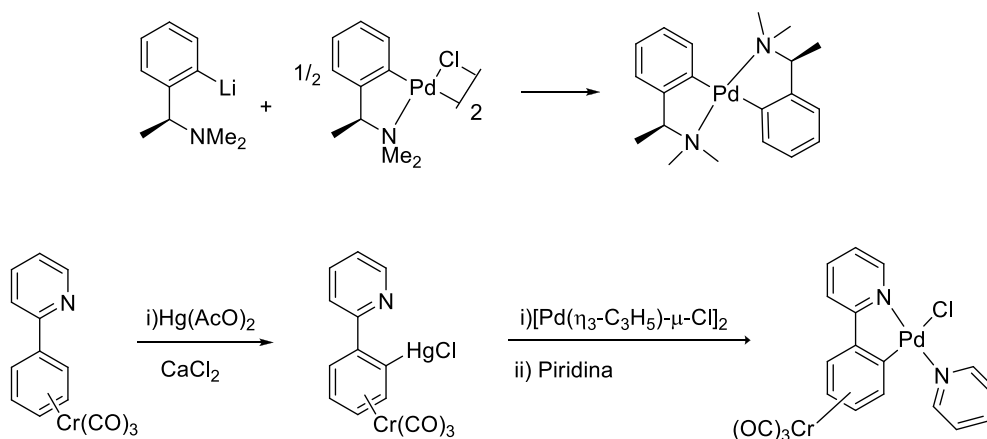
### 1.3.2.1. Transmetalación

También es conocida como adición nucleofílica en un enlace insaturado; ésta consiste en un intercambio de un ligante entre dos metales; quienes interactúan como agentes de transmetalación son los compuestos organomercúricos u organolitiados (Esquema 2), formándose así el paladacilo.<sup>24</sup>



**Esquema 2:** Transmetalación con Litio.

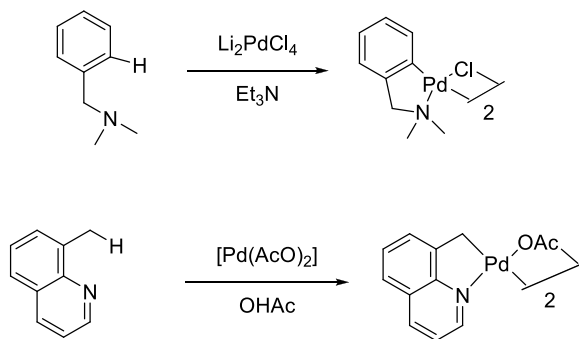
Hay compuestos *bis*-ciclopaladados cuya síntesis es fácil, esto debido a la transmetalación de compuestos organolitiados u organomercúricos con ligantes que tengan en su estructura oxígeno o nitrógeno junto con paladacilos diméricos<sup>25, 26</sup>(Esquema 3).



**Esquema 3:** Síntesis de compuestos *bis*-ciclopaladados.

### 1.3.2.2. Activación de C–H

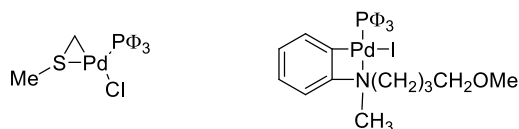
También llamada ortopaladación,<sup>27</sup> la más simple y directa para la formación de paladacilos, debido a que los precursores de paladio que son los más usuales incluyen sales de tetracloropaladato de litio, sodio y/o potasio, en presencia de una base apropiada o bien Pd(AcO)<sub>2</sub> en ácido acético<sup>28</sup> (Esquema 4).



Esquema 4: Ortopaladación.

### 1.3.2.3. Adición oxidativa

Ésta se da entre halogenuros de arilo o alquilo con al menos un grupo donador de dos electrones; aquí se utiliza como fuente de paladio Pd(dba)<sub>2</sub> (bis(dibencilidenacetona) de paladio (0)) o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (tris(dibencilidenacetona) de dipaladio (0)), formándose así paladacilos diméricos, neutros con geometría tipo pinza o monómeros enlazados a trifenilfosfina. A diferencia de la ortopaladación, donde comúnmente se forman ciclos de 5 o 6 miembros; en la adición oxidativa pueden ser de 3 y 4 miembros<sup>29</sup> (Esquema 5).



Esquema 5: Adición oxidativa.

### 1.3.3. Aplicación de los paladaciclos

Los paladaciclos, como ya fue mencionado, tienen gran importancia y relevancia con respecto al aspecto biológico; como por ejemplo complejos ciclopaladados derivados de la *N,N*-dimetil-1-feniletilamina (Figura 7a) y el 1-fenil-3-(*N,N*-dimetilamino)propino (Figura 7b), han sido utilizados como agentes anticancerígenos y antitumorales respectivamente.<sup>30</sup>

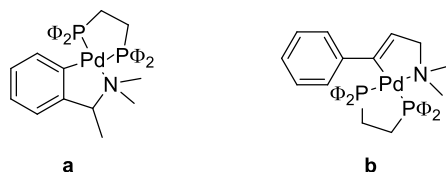


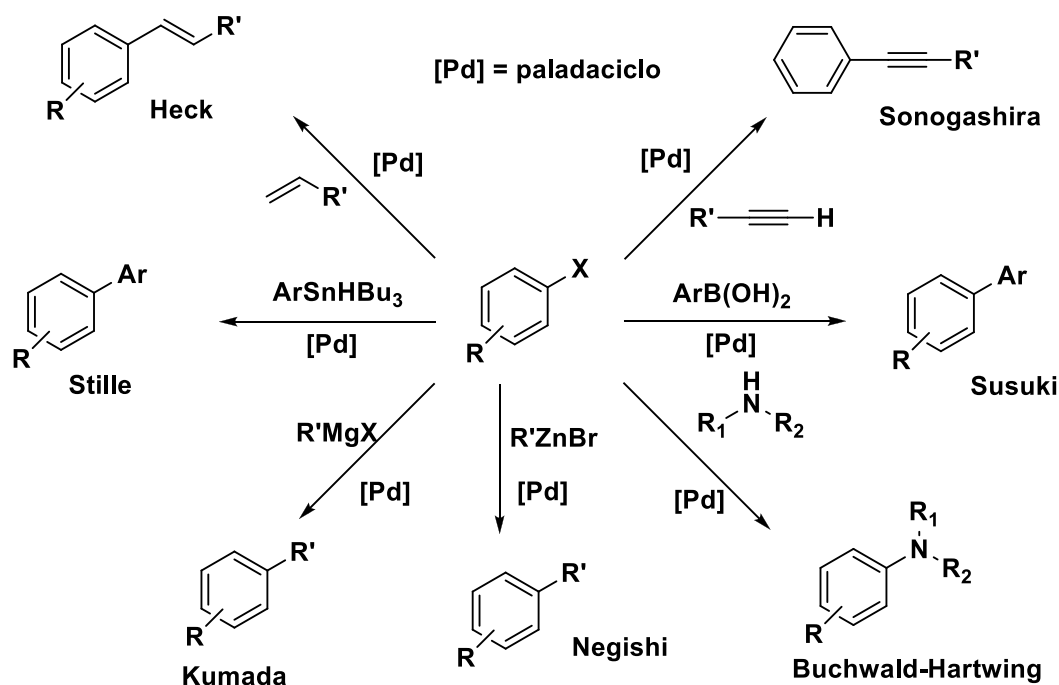
Figura 7: Ejemplos de agentes anticancerígenos y antitumorales.

Sin embargo, su gran interés está mayormente enfocado a sus propiedades catalíticas,<sup>4</sup> donde se busca encontrar y desarrollar sistemas más especializados en esta área, por ello se ha extendido la investigación para catálisis donde se involucra este tipo de paladaciclos.

El fácil intercambio redox entre los estados de oxidación del paladio Pd(II)/Pd(0), la tolerancia de sus complejos a varios grupos funcionales, así como su estabilidad, son características que justifican la importancia que han adquirido los complejos ciclopaladados.

En este sentido, en el esquema 6 se muestran las reacciones de acoplamiento más comúnmente utilizadas en presencia de paladaciclos, donde destacan las reacciones estudiadas por F. Heck,<sup>5</sup> E. Negishi<sup>6</sup> y A. Suzuki,<sup>7</sup> quienes fueron los principales científicos en estudiar e implementar dichas reacciones de acoplamiento, catalizadas por complejos de paladio. Tal fue el descubrimiento realizado por estos tres investigadores que, gracias a ello, recibieron el Premio Nobel en 2010,<sup>17</sup> y también, gracias a su contribución, ha sido

posible continuar con la investigación de reacciones de este tipo utilizando los paladacilos como precursores catalíticos, en lo que se fundamenta esta tesis.



Esquema 6: Reacciones de acoplamiento utilizadas en presencia de paladacilos.

## 1.4. Reacción de Mizoroki-Heck

Desde mediados del siglo XX las reacciones catalizadas por metales han obtenido gran importancia, aunque éstas obtuvieron su auge hasta finales de la década en que llegaron las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. Esto se basa en que dos moléculas son unidas al paladio a través de enlaces carbono-metal, acto seguido los átomos de carbono se unen dando la formación de un nuevo enlace carbono-carbono, el cual era difícil de conseguir por métodos comunes.<sup>2</sup>

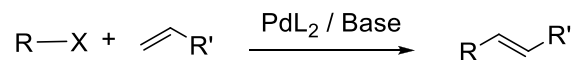
Esto es posible debido a que en 1968, el químico Richard Heck reportó que un grupo de haluros de metilo y fenil-paladio eran adicionados a olefinas; él sabía que este tipo de compuestos de paladio reaccionaban fuertemente con olefinas, pero su manejo era muy

complicado, por lo que buscó la forma de conseguirlos como intermediarios de reacción al añadir cantidades catalíticas de una sal de paladio a una disolución de un compuesto organometálico de mercurio más estable y menormente reactivo. Con esto, era posible controlar la reactividad del compuesto organometálico del paladio, quien es el verdadero catalizador de la reacción.

No obstante, irónicamente la reacción fue documentada primero por Mizoroki en 1971 y posteriormente por Heck en 1972, con pequeñas diferencias experimentales entre una y otra, pero sin duda se trata sustancialmente de la misma reacción, aunque el trabajo previo a este descubrimiento fue informado por Heck trabajando con derivados organomercuriales en lugar de halogenuros orgánicos, hoy en día la reacción es conocida como el acoplamiento de Mizoroki-Heck

La reacción informada por Heck, se favoreció mediante la adición de cloruro de fenil-paladio a etileno, obteniéndose así estireno, parte fundamental del poliestireno. Con este gran descubrimiento, Heck había generado una forma más eficiente para la arilación o alquilación de una olefina, la cual sería una de las más importantes para la formación de enlaces  $\sigma$  carbono-carbono, no obstante había que mejorar el proceso.<sup>31</sup>

De manera general, la reacción de Mizoroki-Heck<sup>32</sup> (Esquema 7) es una vinilación de halogenuros de arilo o vinilo en presencia de una olefina, frecuentemente se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio, un ligante fosfina y una base, en una solución homogénea.



R= Arilo, vinilo, bencilo, alilo.  
X= Cl, Br, I, OTf, OTs, N<sub>2</sub><sup>+</sup>  
R'= GED, GEA.

**Esquema 7:** Reacción de Mizoroki-Heck.

Esta reacción fue el primer ejemplo de una reacción de formación de enlace carbono-carbono<sup>33</sup> que siguió un ciclo catalítico de Pd(O)/Pd(II), el mismo ciclo catalítico que se propone en otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.



La reacción de Mizoroki-Heck es de gran importancia, ya que permite hacer reacciones de sustitución en centros de carbono  $sp^2$ -hibridados. En este tipo de acoplamiento, comúnmente se emplean complejos de paladio con ligantes fosfina como sistemas catalíticos.<sup>34</sup>

Sin embargo, el costo económico y la sensibilidad de las fosfinas al aire y a la humedad han dado lugar al desarrollo de nuevos sistemas catalíticos. En este sentido, actualmente existe una diversidad de catalizadores o precatalizadores basados en compuestos de paladio con una amplia gama de características estructurales, haciendo énfasis en las propiedades térmicas y estabilidad a la humedad<sup>35</sup> y siempre mejorando aspectos catalíticos relacionados con su eficiencia y su actividad.

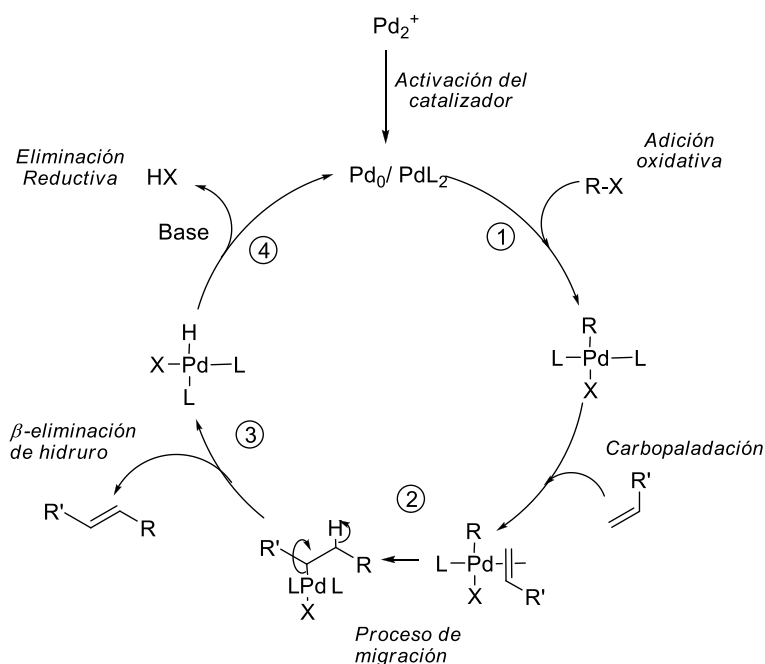
La reacción es una de las formas más sencillas de obtener olefinas sustituidas, dienos y otros compuestos insaturados que son utilizados como compuestos con actividad biológica, productos naturales, colorantes y polímeros.

#### 1.4.1. Mecanismo de la reacción

En el mecanismo de reacción propuesto, la primera parte de la reacción consiste en la oxidación del paladio por medio de la reacción del compuesto organometálico de paladio,  $L_nPd^0$  (L es el ligante unido al paladio) con el haluro orgánico RX, en un proceso que se conoce como adición oxidativa, donde el estado de oxidación del paladio cambia de cero a paladio dos Pd (II) con la formación del compuesto  $L_2RPdX$ ; se genera un nuevo enlace paladio-carbono.

En el siguiente paso (2), la olefina se coordina al paladio por medio de una reacción de carbopaladación y junto con el grupo R se unen al metal, reaccionando uno con el otro. En el tercer paso (3), el grupo R sobre el paladio migra hacia uno de los carbonos de la olefina coordinada y el paladio pasa hacia el otro carbono de la olefina, este proceso se conoce como inserción migratoria y es quien genera el enlace carbono-carbono.

Posteriormente el grupo orgánico es liberado por medio de la  $\beta$ -eliminación de hidruro el cual forma la nueva olefina en la que el grupo R del haluro orgánico RX ha reemplazado a un átomo de hidrogeno que se une al paladio. Finalmente la especie intermedia, HPdX experimenta una eliminación reductiva y pierde HX por acción de la base para regenerar al Pd (0), el cual continúa el ciclo catalítico.<sup>31</sup>



Esquema 8: Mecanismo de reacción de la reacción de Mizoroki-Heck.

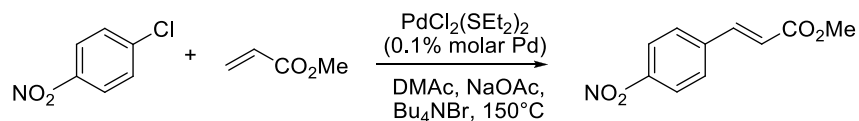
### 1.4.2. Sistemas catalíticos en la reacción de Mizoroki-Heck

En la década pasada han sido desarrollados distintos catalizadores de paladio con y sin fosfinas como ligantes, esto para obtener un tipo de catalizador lo suficientemente versátil que pueda llevar a cabo la reacción de Mizoroki-Heck tanto con sustratos activados como con sustratos desactivados; así como con bromuros y cloruros de arilo.<sup>36</sup> A continuación se desglosan catalizadores de paladio asistidos con fosfina o libres de fosfina que pueden ser agrupados en cuatro categorías:

### 1.4.2.1. Catalizadores de paladio en ausencia de ligantes externos

La reactividad del paladio en ausencia de ligantes externos es suficiente para que tenga lugar la adición oxidativa en la mayoría de los enlaces carbono-halógeno. Por otro lado, algunos procesos libres de fosfinas pueden alcanzar una alta actividad catalítica incluso en el caso de trabajar con sustratos impedidos estéricamente. La desventaja más importante de los sistemas libres de fosfinas es la inestabilidad de los intermediarios del ciclo catalítico, provocado por complejos de paladio con una coordinación no definida, esto es por velocidad de las reacciones que puede verse afectada al desactivarse el catalizador por diferentes factores como la temperatura, variación de la concentración, cambio de la composición de la mezcla durante el curso de la reacción, etc., así que los sistemas libres de ligantes externos deberían ser específicos para cada reacción, si bien aparecen cada vez más reacciones llevadas a cabo en estas condiciones, lo cual pone de manifiesto su gran potencial.

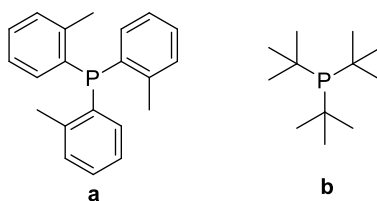
Desde entonces ha sido investigada la efectividad de la combinación Pd(AcO)<sub>2</sub>/Bu<sub>4</sub>NX/Base inorgánica, para los yoduros de arilo<sup>37</sup> realizando variaciones para conseguir que la reacción funcione con bromuros de arilo (con el uso de Et<sub>4</sub>NCl<sup>38</sup> o sustituyendo la sal de amonio por dimetilglioxal, DMG<sup>39</sup>). En el caso de emplear cloruros de arilo, la reacción también se ha llevado a cabo con PdCl<sub>2</sub>(SEt)<sub>2</sub> como catalizador, en presencia de Bu<sub>4</sub>NBr a 150°C.<sup>40</sup> (Esquema 9)



**Esquema 9:** Reacción de Mizoroki-Heck empleando un cloruro de arilo.

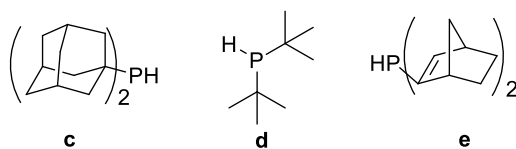
### 1.4.2.2. Complejos de paladio con ligantes fosforados

Lo relevante de utilizar ligantes fosforados es activar el paladio, al reducirlo de Pd(II) a Pd(0) y estabilizarlo en forma de especies tales como PdL<sub>4</sub> o PdL<sub>3</sub>. Entre los ligantes fosforados más empleados en la reacción de Mizoroki-Heck, se puede citar a las triarilfosfinas, las cuales han proporcionado buenos resultados.<sup>41</sup> Para los bromuros de arilo, especialmente la tri(o-tolil)fosfina (Figura 8a). No obstante para obtener mejores resultados empleando cloruros de arilo como sustratos de partida, ha sido necesario recurrir al uso de fosfinas voluminosas ricas en electrones, como es el caso de la tri(*ter*-butil)fosfina<sup>42</sup> (Figura 8b).



**Figura 8:** Ligantes fosforados más empleados en la reacción de Mizoroki-Heck.

Adicionalmente, se ha demostrado que las fosfinas secundarias son también ligantes muy efectivos en la reacción de Mizoroki-Heck.<sup>43</sup> Así, por ejemplo, las fosfinas que se muestran en la figura 9, han proporcionado rendimientos comprendidos entre 77 y 86%, en la reacción entre 4-cloroanisol y acrilato de butilo.



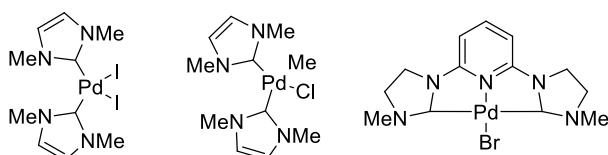
**Figura 9:** Fosfinas secundarias como ligantes.

El problema de estos catalizadores es que son caros, tóxicos y no pueden ser recuperados del medio de reacción debido a su inestabilidad, esto limita seriamente sus aplicaciones industriales, por lo que se ha estudiado el empleo de algunos otros derivados de fósforo menos sensibles al aire como es el caso de fosfitos, óxidos de fosfina, fosforamiditos y las sales de fosfonio en el acoplamiento de yodobenceno y estireno<sup>44</sup> llevado a cabo inicialmente por Sakamoto y colaboradores.<sup>45</sup>

Con esto es posible decir que los ligantes fosforados permiten la obtención de complejos de paladio muy eficaces para la reacción de Mizoroki-Heck, empleando yoduros, bromuros y cloruros de arilo, pero esto presenta una serie de desventajas; además, es prácticamente imposible generalizar las condiciones de reacción para distintos sustratos empleando ligantes fosforados aquí expuestos.

### 1.4.2.3. Complejos de paladio – ligantes tipo carbeno N – heterocíclicos

Los ligantes tipo carbeno N–heterocíclico<sup>46</sup> fueron sintetizados como una forma alterna de los ligantes fosforados en complejos de paladio, esto fue porque se comportan como ligantes  $\sigma$ -donadores, son más baratos, menos tóxicos, relativamente fáciles de obtener y pueden enlazarse fuertemente al metal, por lo que sus complejos obtienen gran estabilidad. Recientemente se han sintetizado muchos de estos complejos, que han mostrado una actividad muy alta en la reacción de Mizoroki-Heck, algunos ejemplos de estos compuestos se ilustran en la figura 10.



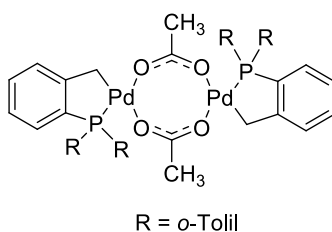
**Figura 10:** Ligantes tipo carbeno N-heterocíclico.

Estos complejos han resultado ser muy activos con gran variedad de sustratos de partida (yoduros,<sup>47</sup> bromuros<sup>48</sup> y cloruros de arilo<sup>49</sup>), no obstante, la desventaja de utilizar este tipo de compuestos se ve reflejada en el hecho de tener que trabajar en atmósfera inerte.

### 1.4.2.4. Complejos ciclopaladados

Como fue mencionado en el apartado de *complejos ciclopaladados*, se denomina a un compuesto ciclopaladado o paladaciclo a los complejos de paladio que contienen por lo menos un enlace  $\sigma$  entre carbono y el metal y que éste mismo sea estabilizado intramolecularmente por uno o más átomos donadores de electrones. Estos pueden ser clasificados en función a los átomos donadores de electrones presentes en los mismos.

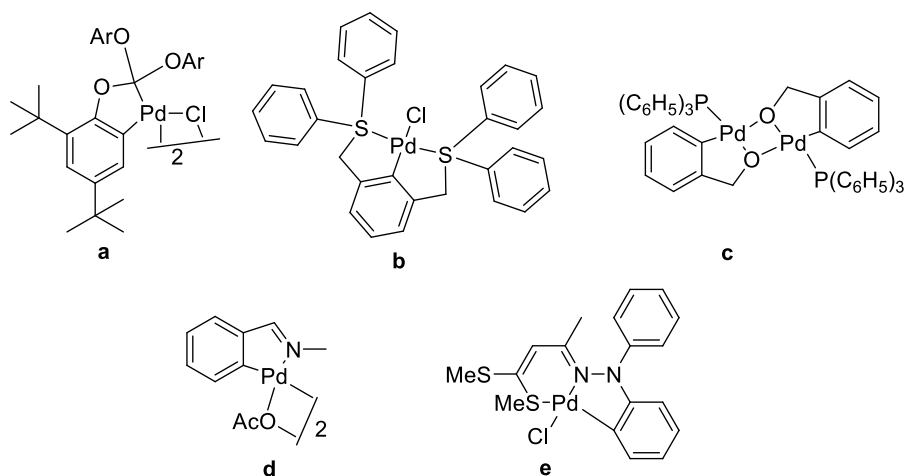
No obstante, y a pesar de que su descubrimiento fue hace casi 50 años, no fue sino hasta 1995 cuando comenzó a plantearse su uso como catalizadores en reacciones de acoplamiento C-C, tras los buenos resultados obtenidos por Herrmann y colaboradores<sup>47</sup> en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck de bromuros y cloruros de arilo con acrilato de butilo usando el complejo dimérico  $\text{Pd}_2[\text{P}(\text{o-Tol})_3]_2(\mu\text{-OAc})_2$ , conocido actualmente como el catalizador de Herrmann (Figura 11).



**Figura 11:** Primer paladaciclo utilizado como catalizador.

Gracias a las propiedades físicas de estos compuestos, como su gran estabilidad térmica, el empleo de paladaciclos como precursores catalíticos presenta una serie de ventajas sobresalientes, como son su sencilla preparación y la fácil modulación de sus propiedades electrónicas y estéricas, simplemente cambiando, entre otros factores, el tamaño del metalociclo, la hibridación del átomo de carbono enlazado al Pd o el átomo donador (N, P, S, O).

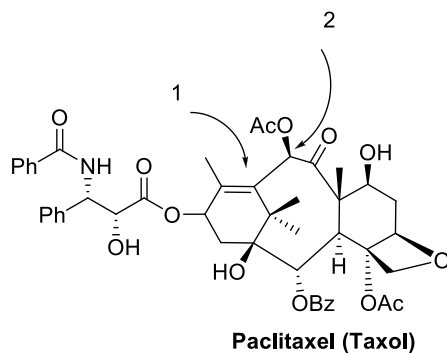
Los paladaciclos empleados como catalizadores en la reacción de Mizoroki-Heck, pueden ser clasificados en función a los átomos donadores de electrones presentes en los mismos. Así podemos hablar de paladaciclos fosforados<sup>50</sup> (Figura 12a), azufrados (Figura 12b),<sup>51</sup> oxigenados (Figura 12c),<sup>52</sup> nitrogenados<sup>53</sup> (Figura 12d) y por último de paladaciclos con átomos donadores mixtos<sup>54</sup> (Figura 12e).



**Figura 12:** Clasificación en función a los átomos donadores de los paladaciclos.

### 1.4.3. Aplicaciones de la reacción de Mizoroki-Heck

Como fue mencionado anteriormente, la reacción es utilizada para diversas aplicaciones, como por ejemplo en la síntesis del medicamento Taxol® el cual es un importante agente antitumoral, conocido genéricamente como paclitaxel,<sup>55</sup> donde los números 1 y 2 indican los carbonos unidos siguiendo la reacción de Mizoroki-Heck.



**Figura 13:** Paclitaxel.

Otro ejemplo es la síntesis de la morfina,<sup>56</sup> donde un acoplamiento intramolecular tipo Mizoroki-Heck crea el esqueleto, para después ser transformado en morfina en pocos pasos.

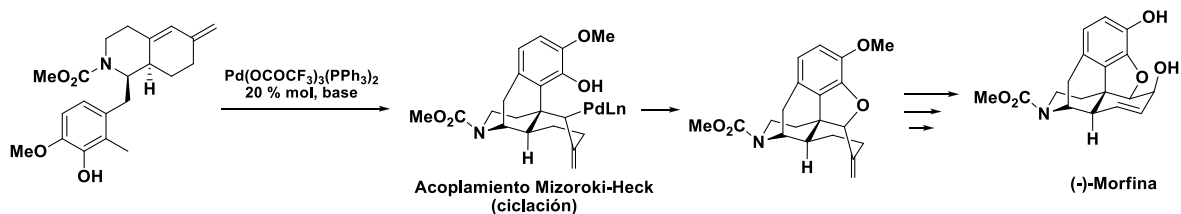


Figura 14: Morfina.

También puede llevarse a cabo a gran escala, por lo que la reacción de Mizoroki-Heck ha sido empleada en procesos industriales, un ejemplo es el herbicida Prosulfuron<sup>®</sup>,<sup>57</sup> que es producido a gran escala; el paso clave es la reacción de Mizoroki-Heck, en la cual se acopla con la olefina.

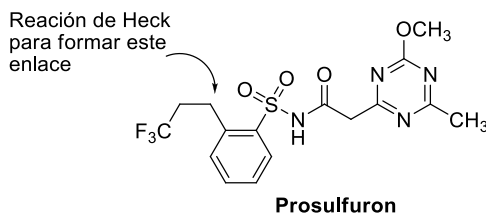
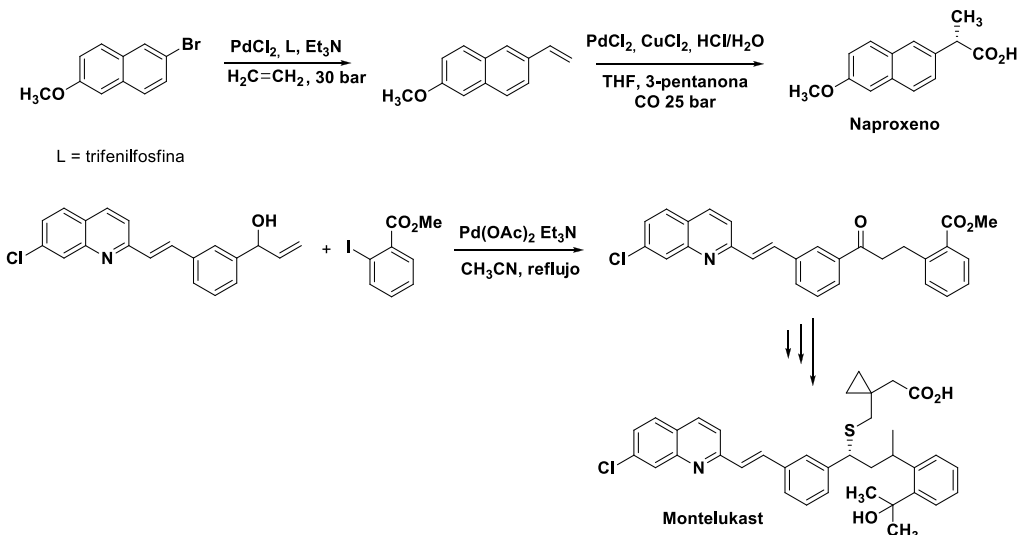


Figura 15: Herbicida Prosulfuron.

Otros ejemplos significativos son el antiinflamatorio Naproxeno<sup>58</sup> y el antiasmático Montelukast,<sup>59</sup> que son producidos a gran escala industrial mediante la reacción de Mizoroki-Heck (Figura 16). Ha tenido también gran repercusión en los campos de la agricultura, materiales de alta tecnología y la investigación académica.<sup>31</sup>





**Figura 16:** Reacción de Mizoroki-Heck a nivel industrial.

Definitivamente se puede concluir que esta reacción ha tenido un gran auge y grandes contribuciones en beneficio a la sociedad y para el desarrollo científico en casi todas las ramas de la investigación en química.

## 1.5. Irradiación infrarroja

La irradiación infrarroja (IR) es una 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, limitando con las microondas.

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. Posteriormente, Kirchoff, Wien y Stephan estudiaron de forma experimental sus leyes y propiedades. Generalmente la parte infrarroja del espectro electromagnético es dividido en tres regiones:

- IR cercano: 780-1,400 nm.
- IR medio: 1,400-3,000 nm.
- IR lejano: 3,000-15,000 nm.

### 1.5.1. Uso de la irradiación infrarroja en la síntesis orgánica

De las muchas aplicaciones que tiene la irradiación infrarroja destaca el uso de equipos emisores de infrarrojo en el sector industrial. En este sector las aplicaciones ocupan una extensa lista pero se puede remarcar su empleo en aplicaciones como el secado de pinturas o barnices, secado de papel, termofijación de plásticos, precalentamiento de soldaduras, curvatura, templado y laminado del vidrio, entre otras.

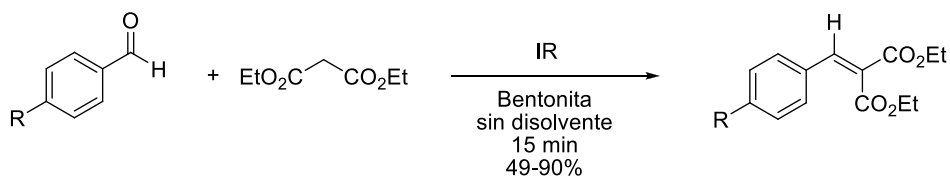
Por otro, la irradiación infrarroja también es empleada para aplicaciones espectroscópicas; sin embargo como calentamiento no convencional apenas ha sido tomada en cuenta para

utilizarse en reacciones químicas en comparación a otras tales como las microondas y el ultrasonido.

Es conocido que la irradiación infrarroja ha sido empleada para promover y/o acelerar diversos tipos de reacciones orgánicas, logrando con esta fuente de energía muy buenos resultados, algunos ejemplos se presentan a continuación.

### 1.5.1.1. Condensación de Knoevenagel

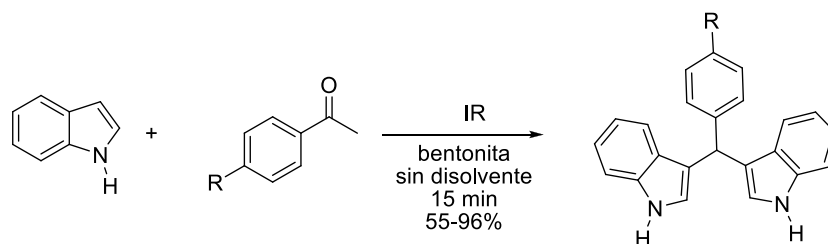
La condensación entre el malonato de dietilo con aldehídos aromáticos empleando como catalizador una arcilla bentonítica mexicana, conocida comercialmente como Tonsil Actisil FF (TAFF), irradiación infrarroja como fuente de activación y en ausencia de disolvente, permite de manera eficiente la formación de los productos  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>10</sup> (Esquema 10)



**Esquema 10:** Condensación de Knoevenagel.

### 1.5.1.2. Obtención de diindolilmetanos

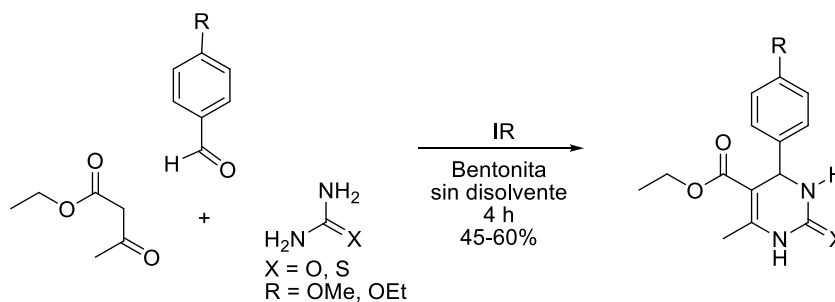
Con el empleo de la irradiación infrarroja como fuente de energía y bentonita como catalizador en ausencia de disolvente, se logró establecer una ruta alternativa y ambientalmente benigna para la síntesis selectiva de varios aril-3,3'-diindolilmetanos, a partir del indol y de una serie de aldehídos aromáticos.<sup>12</sup> Las correspondientes reacciones de sustitución electrofílica aromática procedieron con buenos rendimientos y en tiempos de reacción cortos (Esquema 11).



Esquema 11: Obtención de diindolilmetanos.

### 1.5.1.3. Síntesis de ésteres de Biginelli

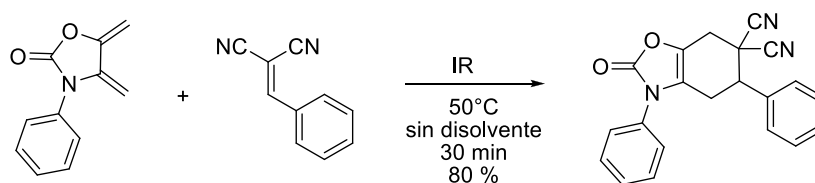
La reacción entre una serie de aldehídos, acetoacetato de etilo y urea o tiourea, empleando bentonita como catalizador e irradiación infrarroja como fuente de activación, en ausencia de disolvente, conlleva a la formación de ésteres Biginelli<sup>11</sup> (Esquema 12).



Esquema 12: Síntesis de ésteres de Biginelli.

### 1.5.1.4. Reacción de Diels Alder

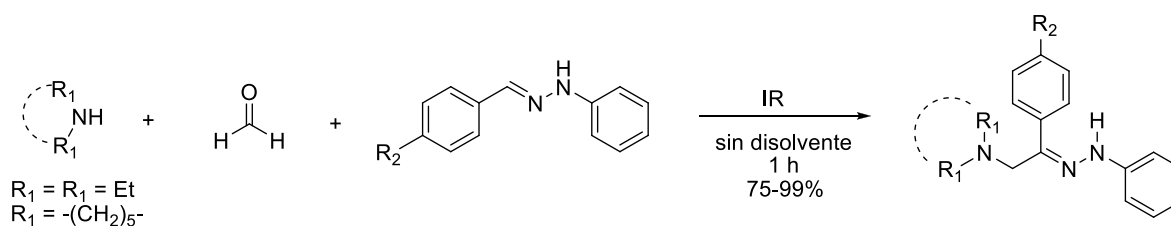
Se ha encontrado también que la irradiación infrarroja es capaz de promover la reacción de cicloadición [4+2] entre compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados y heterodienos en ausencia de disolventes<sup>60</sup> (Esquema 13).



Esquema 13: Reacción de Diels Adler.

### 1.5.1.5. Reacciones de Mannich

La reacción de acoplamiento entre arilhidrazonas, formaldehído y una amina secundaria empleando irradiación infrarroja como fuente de energía en ausencia de disolventes, permite la obtención de (*Z*)-(aminometil)(aril)fenilhidrazonas, en excelentes rendimientos<sup>61</sup> mostrando una alternativa eficiente, limpia y económica para el acoplamiento tipo Mannich entre los reactivos antes mencionados (Esquema 14).

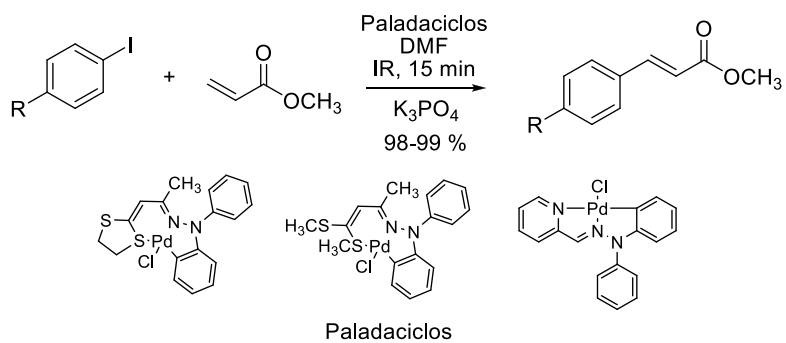


Esquema 14: Reacciones de Mannich.

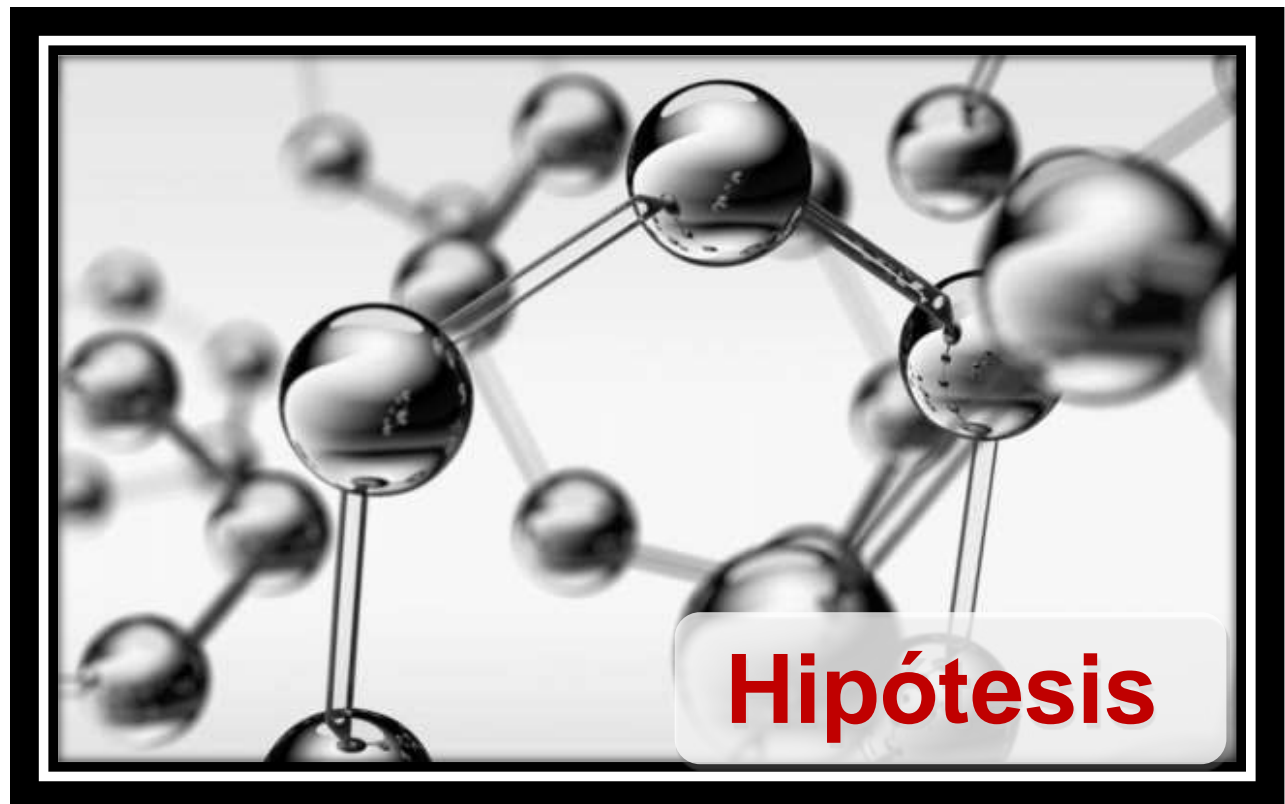
### 1.5.1.6. Reacciones de acoplamiento.

Recientemente<sup>62</sup> se informó sobre el uso de la irradiación infrarroja como una metodología alternativa para promover el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck usando paladacilos como precursores catalíticos. Los resultados de esta investigación muestran que los productos de

acoplamiento se obtienen en rendimientos altos y en tiempos cortos de reacción (Esquema 15).

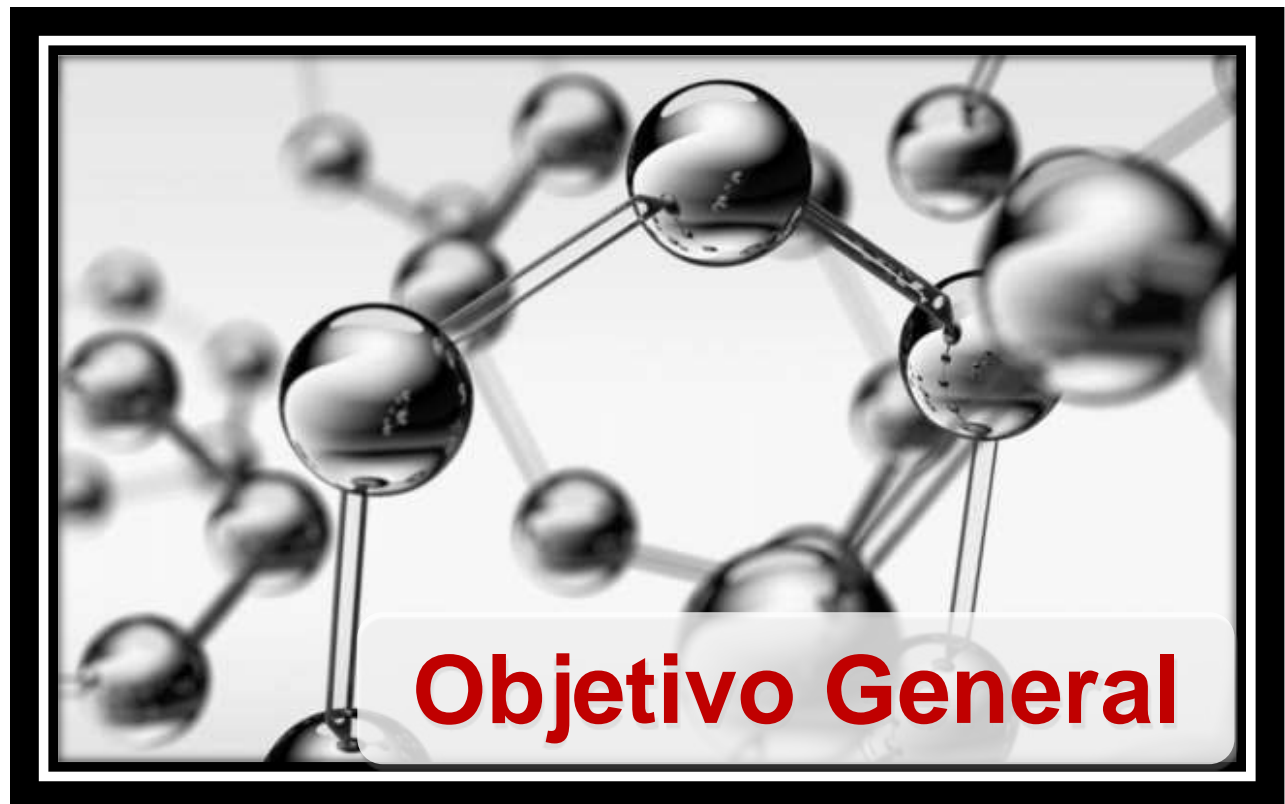


Esquema 15: Reacciones de acoplamiento.



## Hipótesis

Si el 2-(*N,N*-difenílhidrazono-*N*-iliden)-4-metiltiazol, que contiene átomos de nitrógeno, puede actuar como un ligante tridentado [C,N,N] cuando se combine con  $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$ , entonces la reacción conducirá a la formación de un paladaciclo, el cual podrá ser utilizado como un precursor catalítico en el acoplamiento Mizoroki-Heck, empleando para promover esta reacción el calentamiento inducido por irradiación infrarroja.





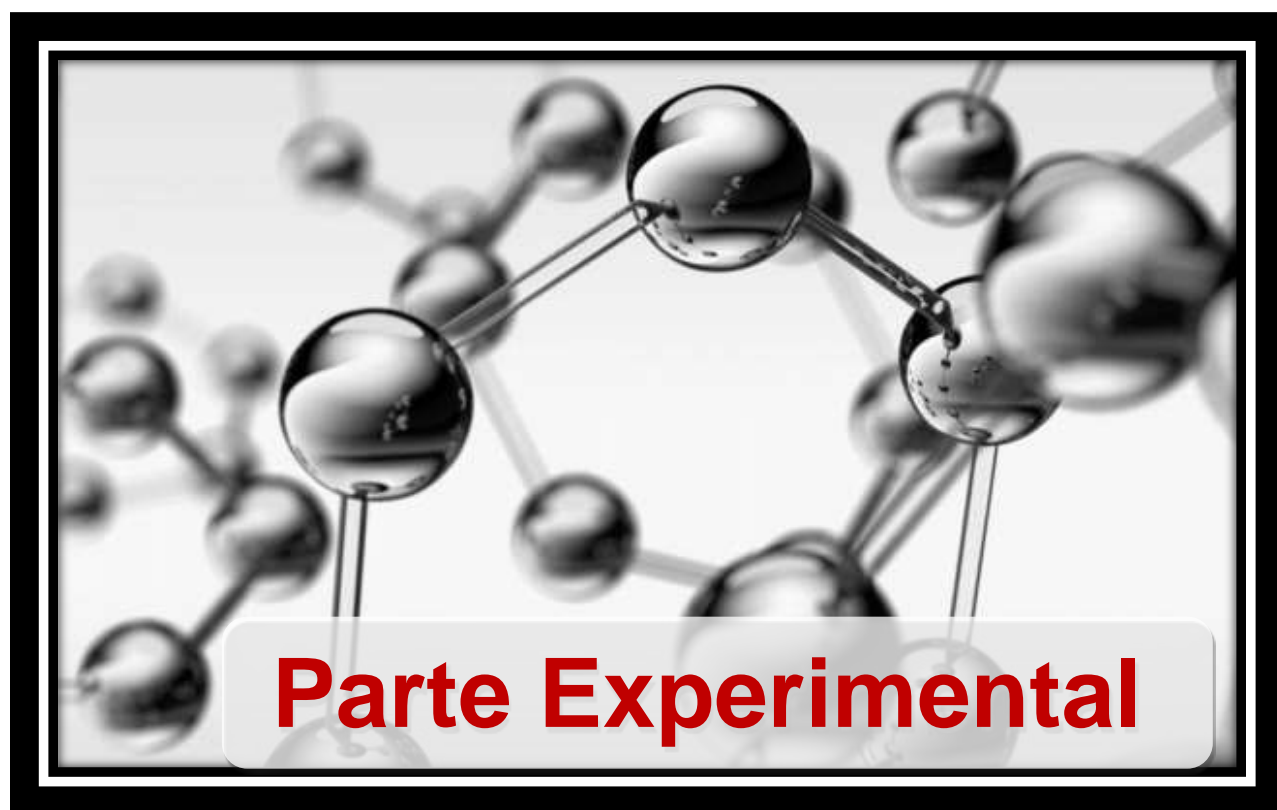
## Objetivo General

Realizar la síntesis de un paladaciclo por medio de una reacción de ciclopaladación entre una heteroarilhidrazona y  $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$  y evaluar su capacidad catalítica en la reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck, empleando como fuente de energía irradiación infrarroja.



## Objetivos Particulares

- Realizar la reacción de ciclopaladación entre el 2-(*N,N*-difenílhidrazono-*N*-iliden)-4-metiltiazol y tetracloropaladato de sodio con la finalidad de obtener el complejo ciclopaladado correspondiente.
- Evaluar el potencial catalítico del paladaciclo anterior en la reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck, utilizando irradiación infrarroja como fuente de energía y establecer las condiciones óptimas de reacción para llevar dicho acoplamiento.
- Realizar la síntesis de cinamatos de metilo *para* sustituidos y determinar la influencia del efecto electrónico de los sustituyentes en el haluro de arilo empleado sobre la reacción de acoplamiento C-C.
- Caracterizar los compuestos obtenidos empleando técnicas espectroscópicas, tales como Espectroscopía de Infrarrojo, Espectrometría de Masas y Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .



## 2. Parte experimental

### 2.1. Reactivos y equipos

Para la realización de este trabajo se utilizaron los siguientes reactivos: 4-metiltiazol-2-carbaldehído (97%), clorhidrato de *N,N*-difenilhidrazina (97%), cloruro de paladio (99%), acrilato de metilo (98%), 4-yodotolueno (99%), fosfato de potasio (98%), *N,N*-dimetilformamida (99.8%), carbonato de potasio (99%), acetato de potasio (99%), trietilamina (99%), ), *N,N*-dimetilacetamida (99.9%), 1-metil-2-pirrolidona (99.5%), 4-yodoanisol (98%), 1-bromo-4-yodobenceno (98%), 1-yodo-4-nitrobenceno (98%), 4-yodoacetofenona (98%), 4-yodoanilina (98%), 4-yodobenzoato de metilo (97%), yodobenceno (98%), 4-yodobenzonitrilo (97%), todos marca *Sigma-Aldrich*, cloruro de sodio (99.5%) marca MERCK y metanol (99.8%) marca *Reactivos y Productos Químicos Finos* (REPROQUIFIN) y fueron empleados sin ningún tratamiento previo.

Los disolventes empleados en las purificaciones fueron de marca *Reactivos y Productos Químicos Finos* (REPROQUIFIN) acetato de etilo, hexano y diclorometano, se destilaron previamente para su uso.

Las reacciones fueron monitoreadas mediante cromatografía en capa fina (CCF) utilizando cromatofolios con revelador de 0.25 mm marca *MERK*; la purificación de algunos de los productos fue realizada mediante cromatografía en columna empleando gel de sílice como fase estacionaria y como fase móvil hexano (100%) o un gradiente de hexano-acetato de etilo (99:1).

Los rendimientos fueron calculados por peso seco utilizando una balanza analítica *SARTORIUS*.

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

La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se realizó en un espectrofotómetro Varian +300 a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y a 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ , utilizando como disolventes cloroformo ( $\text{CDCl}_3$ ) y sulfóxido de dimetilo ( $\text{DMSO-d}_6$ ) deuterados, los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm) relativo al TMS (tetrametilsilano) usado como referencia interna.

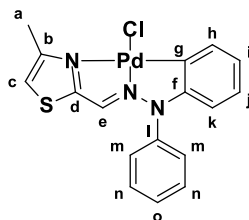
La espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrómetro JEOL JMS-AX505 a una energía de ionización de 70 eV, mediante las técnicas de impacto electrónico y FAB<sup>+</sup> (Fast Atom Bombardment).

El equipo usado para la irradiación infrarroja fue 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 dimer.

## 2.2. Metodología

### 2.2.1. Síntesis del complejo ciclopaladado

En un matraz bola de 50 mL se agregaron 0.511 mmol (0.091g) de  $\text{PdCl}_2$  y 1.02 mmol (0.060g) de  $\text{NaCl}$  en 10 mL de  $\text{MeOH}$ , la mezcla se colocó en agitación durante un hora, pasado el tiempo se agregaron 0.511 mmol (0.15g) del ligante, previamente disuelto en 5 mL de  $\text{MeOH}$ . La reacción fue puesta en agitación por 72 h, finalizado el tiempo, se filtró a vacío el sólido obtenido y se purificó por medio de una cromatografía en columna, empleando gel de sílice como fase estacionaria y un gradiente (50/50) hexano- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y después  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 100%.



**Sólido rojo, p.f = 150 °C(descompone), Rendimiento 60%. IR (pastilla)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3103 (H- $\text{C}_{Ar}$ ); 2949 ( $\text{Csp}^3\text{-H}$ ); 1529 ( $\text{C=N}$ ); 1441 ( $\text{C=C, Ar}$ ); 750 ( $\text{Pd-C}$ ). **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):** 2.56 (s, 3H, H-a); 5.73 (d, 1H, H-h); 6.60 (t, 1H, H-i); 6.80 (t, 1H, H-j); 7.33 (d, 1H, H-k); 7.54 (d, 2H, H-m); 7.63 (s, 1H, H-e); 7.07-7.73 (m, 4H, H-c, H-n, H-o). **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):** 16.8 (C-a), 110.6 (C-e), 116.0 (C-h), 117.6 (C-i), 118.4 (C-j), 121.6 (C-k), 126.2 (C-c), 128.3 (C-m), 129.9 (C-n), 130.3 (C-o), 133.7 (C-f), 135.3 (C-l), 155.2 (C-g). **E.M. (IE) m/z (a. r. %):** 433 [ $\text{M}^+$ ] (4), 398 [ $\text{M}^+\text{-Cl}$ ] (8), 307 [ $\text{M}^+\text{-C}_7\text{H}_7\text{Cl}$ ] (28), 289 [ $\text{M}^+\text{-H}_2\text{PdCl}$ ] (19), 154 [ $\text{M}^+\text{-CHPdCl}$ ] (98), 136 [ $\text{M}^+\text{-C}_{12}\text{H}_{12}\text{PdCl}$ ] (79), 77 [ $\text{C}_6\text{H}_5$ ] $^+$  (30).

## 2.2.2. Metodología general para la reacción tipo Mizoroki-Heck

### 2.2.2.1. Obtención de las condiciones optimas

En un matraz de bola de 50 mL se colocan 1 mmol de yodotolueno, 2 mmoles de acrilato de metilo, 2 mmoles de base y el complejo ciclopaladado, en 5 mL de DMF (de acuerdo a las tablas 1-3). La mezcla de reacción se coloca a reflujo utilizando irradiación infrarroja de acuerdo a la figura 17. La reacción se monitorea por CCF y una vez consumidas las materias primas (Tablas 1-3), 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 con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente a vacío, para obtener de manera pura el compuesto **5a**.

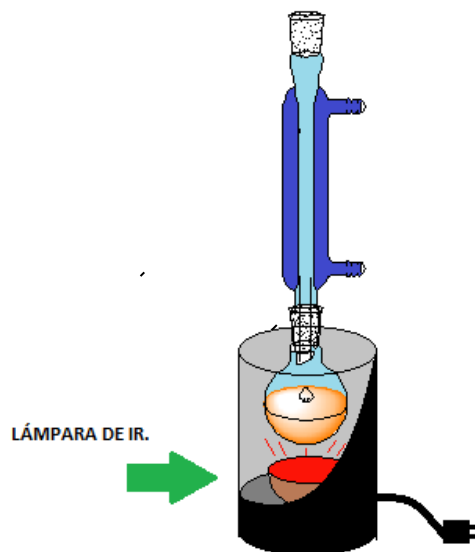


Figura 17: Sistema de reacción.

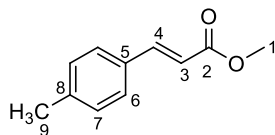
### 2.2.2.2. Síntesis de cinamatos de metilo sustituidos en posición para

En un matraz de bola de 50 mL se colocan 1 mmol del halogenuro de arilo correspondiente, 2 mmoles de acrilato de metilo, 2 mmoles de base y [0.1%] de catalizador en 5 mL de DMF. La mezcla de reacción se coloca a reflujo utilizando irradiación infrarroja de acuerdo a la figura 17. La reacción se monitorea por CCF y una vez consumidas las materias primas (Tabla 5), se enfría la reacción, se adicionan 10 mL de agua y se realiza una extracción líquido-líquido empleando hexano (3 X 10 mL) o diclorometano (3 X 10 mL). La fase orgánica se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se elimina el disolvente a vacío.

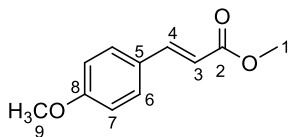
Los cinamatos de metilo *p*-sustituidos (**5a-i**) fueron caracterizados mediante Espectroscopía de IR, Espectrometría de Masas, RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ , los cuales están de acuerdo con lo informado en la literatura.<sup>63</sup>

- ✓ **Nota:** La numeración asignada a los compuestos es arbitraria y no corresponde con la nomenclatura.

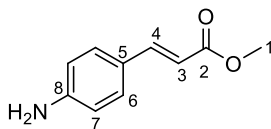




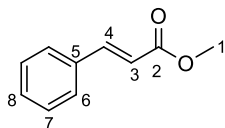
**E-4-Metilcinamato de metilo (5a):** Sólido blanco, pf: 56 °C, PM: 176.21 g/mol. Rendimiento: 97%. **IR:** (pastilla)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3060, 3027 (=C-H, ArH); 2999, 2948 (CH<sub>3</sub>); 1711 (C=O); 1632 (C=C); 1191, 1170 (C-O); 1001 (C=C *trans*). **EM-IE:** *m/z* (%): 176 (60) [M<sup>+</sup>], 145 (100) [M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>], 117 (28) [M<sup>+</sup>-COOCH<sub>3</sub>]. **RMN <sup>1</sup>H:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.35 (s, 3H, H<sub>9</sub>); 3.79 (s, 3H, H<sub>1</sub>); 6.39 (d, 1H, H<sub>4</sub>,  $J_{H4}$ = 15.91 Hz); 7.66 (d, 1H, H<sub>3</sub>,  $J_{H3}$ = 16.08 Hz); 7.18 (d, 2H, H<sub>7</sub>,  $J_{H7}$ = 8.61 Hz); 7.41 (d, 2H, H<sub>6</sub>,  $J_{H6}$ = 8.1 Hz). **RMN <sup>13</sup>C:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 21.53 (C<sub>9</sub>); 51.70 (C<sub>1</sub>); 116.76 (C<sub>3</sub>); 128.15 (C<sub>6</sub>); 129.71 (C<sub>7</sub>); 131.74 (C<sub>5</sub>); 140.79 (C<sub>8</sub>); 144.96 (C<sub>4</sub>); 167.70 (C<sub>2</sub>).



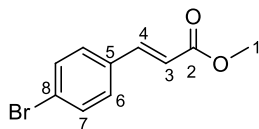
**E-4-Metoxicinamato de metilo (5b):** Sólido blanco, pf: 70 °C, PM: 192.21 g/mol. Rendimiento: 91%. **IR:** (pastilla)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3032 (=C-H, ArH); 2999, 2948 (CH<sub>3</sub>); 1717 (C=O); 1639 (C=C); 1173 (C-O); 984 (C=C *trans*). **EM-IE:** *m/z* (%): 192 (100) [M<sup>+</sup>], 161 (90) [M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>], 133 (32) [M<sup>+</sup>-COOCH<sub>3</sub>]. **RMN <sup>1</sup>H:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.79 (s, 3H, H<sub>1</sub>); 3.84 (s, 3H, H<sub>9</sub>); 6.31 (d, 1H, H<sub>4</sub>,  $J_{H4}$ = 16.98 Hz); 7.65 (d, 1H, H<sub>3</sub>,  $J_{H4}$ = 17.14 Hz); 6.91 (d, 2H, H<sub>7</sub>,  $J_{H7}$ = 8.95 Hz); 7.48 (d, 2H, H<sub>6</sub>,  $J_{H6}$ = 9.42 Hz). **RMN <sup>13</sup>C:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 51.63 (C<sub>1</sub>); 55.40 (C<sub>9</sub>); 114.33 (C<sub>7</sub>); 115.24 (C<sub>3</sub>); 127.10 (C<sub>5</sub>); 129.76 (C<sub>6</sub>); 144.57 (C<sub>4</sub>); 161.40 (C<sub>8</sub>); 167.82 (C<sub>2</sub>).



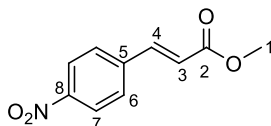
**E-4-Aminocinamato de metilo (5c):** Sólido amarillo, pf: 112 °C. Rendimiento: 90%. **IR:** (pastilla)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3445, 3356, 1593 (N-H); 1328, 1308 (ArC-N); 3030, 3016 (=C-H, ArH); 2998, 2949 ( $\text{CH}_3$ ); 1691 (C=O); 1625 (C=C); 1191, 1173 (C-O); 979 (C=C *trans*). **EM-IE**  $m/z$  (%): 177 (100) [ $\text{M}^+$ ], 146 (69) [ $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ], 118 (32) [ $\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$ ], 91 (13) [ $\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ]. **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.77 (s, 3H, H1); 3.98 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ); 6.23 y 7.59 (2d, 2H, H4 y H3,  $J = 15.9$  Hz); 6.33 y 7.33 (2d, 4H, H6 y H7,  $J = 8.4$  Hz). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 51.40 (C1); 113.20 (C3); 114.77 (C7); 124.62 (C6); 129.85 (C5); 145.09 (C4); 148.70 (C8); 168.07 (C2).



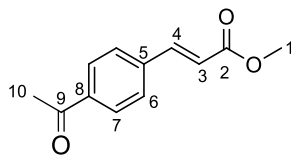
**E-Cinamato de metilo (5d):** Sólido blanco, pf: 37 °C, PM: 162.19 g/mol. Rendimiento: 93%. **IR:** (pastilla)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3082, 3066, 3032 (=C-H, ArH); 2945 ( $\text{CH}_3$ ); 1717 (C=O); 1637 (C=C); 1202, 1169 (C-O); 983 (C=C *trans*). **EM-IE:**  $m/z$  (%): 162 (75) [ $\text{M}^+$ ], 131 (100) [ $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ], 103 (55) [ $\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$ ]. **RMN  $^1\text{H}$** : (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.8 (s, 3H, H1); 6.45 (d, 1H, H4,  $J_{H4} = 15.88$  Hz); 7.69 (d, 1H, H3,  $J_{H3} = 15.9$  Hz); 7.38 (s, 3H, H6 y H8); 7.52 (s, 2H, H7). **RMN  $^{13}\text{C}$** : (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 51.70 (C1); 117.8 (C3); 128.11 (C6); 128.92 (C7); 130.34 (C5); 134.38 (C8); 144.92 (C4); 167.49 (C2).



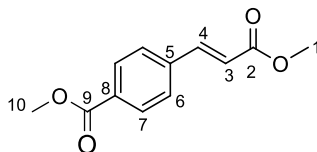
**E-4-Bromocinamato de metilo (5e):** Sólido amarillo, pf: 71 °C, 241 g/mol. Rendimiento 70%.  
**IR:** (pastilla)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 1068 (Br-*para*); 3033, (=C-H; ArH); 2997, 2946 (CH<sub>3</sub>); 1704 (C=O); 1629 (C=C); 1192, 1164 (C-O); 99 (C=C *trans*). **EM-IE:**  $m/z$  (%): 241 (64), [M<sup>+</sup>]; 240, (78) [M<sup>+</sup>-H]; 210, (100) [M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>]. **RMN <sup>1</sup>H:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.8 (s, 3H, H1) 7.6 (d, 1H, H3,  $J_{H3}$ = 15.78 Hz) 6.4 (d, 1H, H4,  $J_{H4}$ = 16.05Hz); 7.5 (d, 2H, H7,  $J_{H7}$ = 8.69 Hz); 7.3 (d, 2H, H6,  $J_{H6}$ =8.4 Hz). **RMN <sup>13</sup>C:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 51.8 (C1); 118.4 (C7); 124 (C3); 129 (C4); 132 (C6); 133 (C8); 143 (C4); 167 (C2).



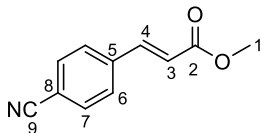
**E-4-Nitrocinamato de metilo (5f):** Sólido amarillo, pf: 150 °C, PM: 207.18 g/mol. Rendimiento: 98%. **IR:** (pastilla)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3109, 3079, 3041, 3013 (=C-H, ArH); 2925 (CH<sub>3</sub>); 1722 (C=O); 1638 (C=C); 1513,1344 (C-NO<sub>2</sub>); 1192, 1172 (C-O); 993 (C=C *trans*). **EM-IE:**  $m/z$  (%): 207 (52) [M<sup>+</sup>], 176 (100) [M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>]; 161 (4) [M<sup>+</sup>-NO<sub>2</sub>]; 130 (25) [M<sup>+</sup>-(OCH<sub>3</sub>)(NO<sub>2</sub>)]. **RMN <sup>1</sup>H:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.84 (s, 3H, H1); 6.56 (d, 1H, H4,  $J_{H4}$ = 16 Hz); 7.72 (d, 1H, H3,  $J_{H3}$ = 16.2 Hz); 7.67 (d, 2H, H6,  $J_{H6}$ = 8.4 Hz), 8.25(d, 2H, H7,  $J_{H7}$ = 8.1 Hz). **RMN <sup>13</sup>C:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 51.7 (C1); 122.1 (C3); 124.2 (C7); 128.7 (C6); 140.5 (C5); 141.93 (C4); 148.51 (C8); 166.51 (C2).



**E-4-Acetilcinamato de metilo (5g):** Sólido blanco, pf: 104 °C, PM: 204.22 g/mol. Rendimiento: 93%. **IR:** (pastilla)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3048, 3012 (=C-H, ArH); 2959 (CH<sub>3</sub>); 1711, 1682 (2 C=O); 1640 (C=C); 1210, 1177 (C-O); 989 (C=C *trans*). **EM-IE:**  $m/z$  (%): 204 (28) [M<sup>+</sup>], 189 (100) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 173 (11) [M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>]; 161 (12) [M<sup>+</sup>-COCH<sub>3</sub>]. **RMN <sup>1</sup>H:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.62 (s, 3H, H10); 3.82 (s, 3H, H1); 6.53 (d, H, H4,  $J_{H4}$ = 15.85 Hz); 7.70 (d, 1H, H3,  $J_{H3}$ = 15.9 Hz); 7.60 (d, 2H, H6,  $J_{H6}$ = 8.1 Hz); 7.97(d, 2H, H7,  $J_{H7}$ = 8.8 Hz). **RMN <sup>13</sup>C:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 26.73 (C10); 51.95 (C1); 120.31 (C3); 128.37 (C7); 128.88 (C6); 138.01 (C5); 138.69 (C8); 143.32 (C4); 166.96 (C2); 197.37 (C9).



**E-4-Carbometoxicinamato de metilo (5h):** Sólido blanco, pf: 119 °C, PM: 220.22 g/mol. Rendimiento: 97%. **IR:** (pastilla)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3039, 3015 (=C-H, ArH); 2959 (CH<sub>3</sub>); 1721 (2 C=O); 1641 (C=C); 1205, 1172 (C-O); 985 (C=C *trans*). **EM-IE:**  $m/z$  (%): 220 (48) [M<sup>+</sup>], 205 (8) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>], 189 (90) [M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>]; 161 (100) [M<sup>+</sup>-COOCH<sub>3</sub>]; 145 (18) [M<sup>+</sup>-(COOCH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)]; 130 (7) [M<sup>+</sup>-(COOCH<sub>3</sub>)(OCH<sub>3</sub>)]; 102 (17) [M<sup>+</sup>-2(COOCH<sub>3</sub>)]. **RMN <sup>1</sup>H:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.82 (s, 3H, H1); 3.92 (s, 3H, H10); 6.51 ((d, 1H, H4,  $J_{H4}$ = 15.8 Hz); 7.70 (d, 1H, H3,  $J_{H3}$ = 16.2 Hz); 7.57 (d, 2H, H7,  $J_{H7}$ = 8.3 Hz); 8.04 (d, 2H, H6,  $J_{H6}$ = 8.1 Hz). **RMN <sup>13</sup>C:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 51.92 (C1); 52.32 (C10); 120.17 (C3); 127.93 (C7); 130.12 (C6); 131.39 (C5); 138.57 (C8); 143.46 (C4); 166.45 (C2); 166.99 (C9).



**E-4-Cianocinamato de metilo (5i):** sólido blanco, p.f. 118–121 °C. Rendimiento: 81%. **IR** (KBr) (pastilla)  $\nu$ , ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3044 (=C-H, ArH), 2956 ( $\text{CH}_3$ ), 2225 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1720 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1639 ( $\text{C}=\text{C}$ ). **EM-IE:**  $m/z$  (%): 187 (52) [ $\text{M}^+$ ], 156 (100) [ $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ ]; 130 (30) [ $\text{M}^+ - (\text{OCH}_3)\text{CN}$ ]. **RMN  $^1\text{H}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.86 (s, 3H, H1), 6.51 (d, 1H, H4,  $J_{H4} = 16$  Hz), 7.72 (d, 1H, H3,  $J_{H3} = 16.2$  Hz); 7.68 (d, 2H, H7,  $J_{H7} = 8.1$  Hz); 7.60 (d, 2H, H7,  $J_{H7} = 8.1$  Hz), **RMN  $^{13}\text{C}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 52.1 (C1); 111.8 (C8); 115.1 (C3); 118.6 (C9); 128.8 (C6); 132.1 (C7); 139.5 (C5); 143.6 (C4); 166.7 (C2)

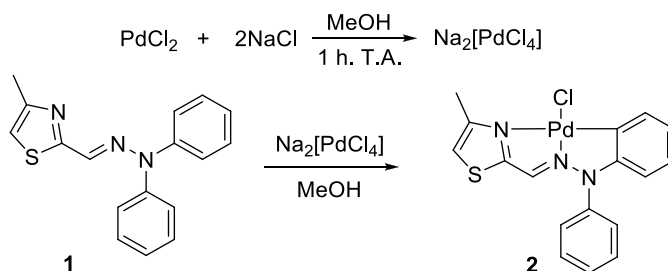


### 3. Discusión de resultados

#### 3.1. Síntesis del complejo

En el equipo de investigación se ha venido trabajando sobre la síntesis de diferentes complejos ciclopaladados derivados de ligantes tridentados de arilhidrazonas;<sup>62</sup> por ello y motivados por los excelentes resultados generados, se dio a la tarea de sintetizar un nuevo complejo ciclopaladado derivado del 2-(*N,N*-difenilhidrazono-*N*-iliden)-4-metiltiazol (**compuesto 1**), previamente obtenido en el grupo de trabajo.

Se llevó a cabo la reacción de ciclopaladación entre el ligante tridentado (**compuesto 1**) junto con  $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$  como fuente de paladio, este último reactivo es formado *in situ* mediante la reacción entre  $\text{PdCl}_2$  y  $\text{NaCl}$  (Esquema 16). La reacción del ligante con esta fuente de paladio dio como producto el compuesto ortopaladado de interés (**compuesto 2**).



**Esquema 16:** Síntesis del compuesto ciclopaladado.

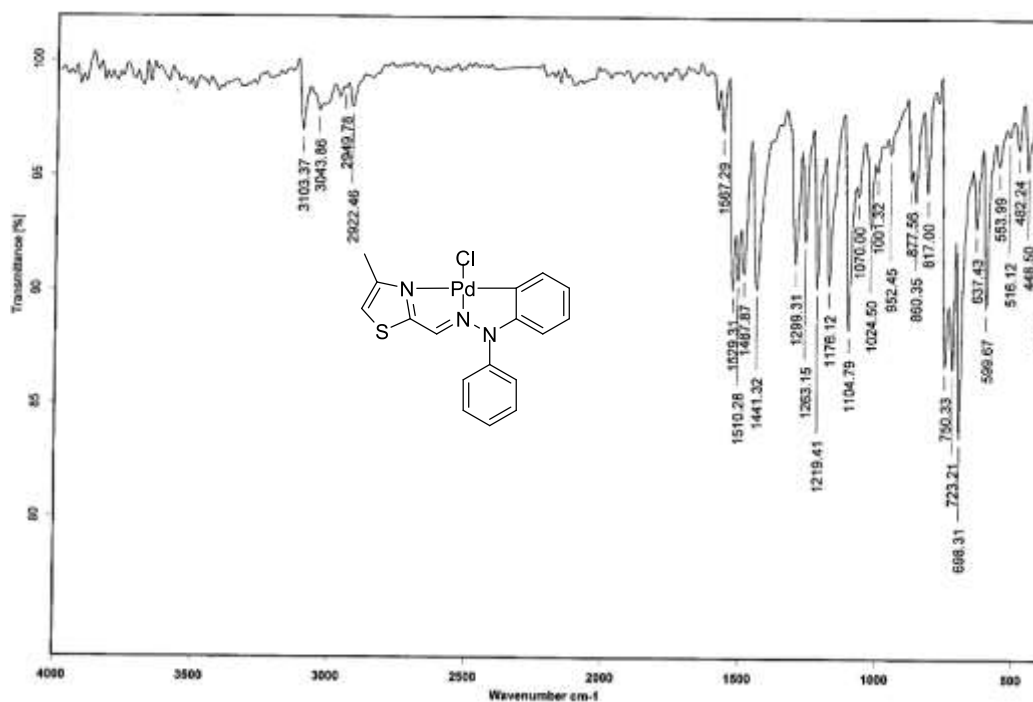
El complejo ciclopaladado fue obtenido como un sólido cristalino de color rojo en un rendimiento del 60%, el cual exhibe un punto de descomposición de  $150\text{ }^\circ\text{C}$ , es estable al aire y soluble en diclorometano.

La estructura del complejo fue establecida por medio de técnicas espectroscópicas, Espectroscopia de Infrarrojo (IR), Espectrometría de Masas (EM) y Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ).

### 3.1.1. Caracterización del complejo ciclopaladado

#### 3.1.1.1. Espectroscopia de Infrarrojo (IR)

En el espectro de infrarrojo (Espectro 1) para el complejo, efectuado en pastilla (KBr), se logran notar dos bandas en 3043.8 y 3103.3  $\text{cm}^{-1}$  que corresponden a la vibración de estiramiento del enlace  $\text{Csp}^2\text{-H}$  de los anillos aromáticos. En 2949.7 y 2922.4  $\text{cm}^{-1}$  se aprecian dos bandas, las cuales corresponden a vibraciones de tensión de un enlace  $\text{Csp}^3\text{-H}$  debido a la presencia del grupo metilo ( $\text{CH}_3$ ). Trasladándose a la zona de enlaces múltiples se puede apreciar una banda en 1529.3  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración de tensión del doble enlace  $\text{C=N}$ ; en esta misma zona también es posible distinguir una banda en 1441.3  $\text{cm}^{-1}$ , debida a las vibraciones entre dobles enlaces de  $\text{C=C}$  característico de un sistema aromático.

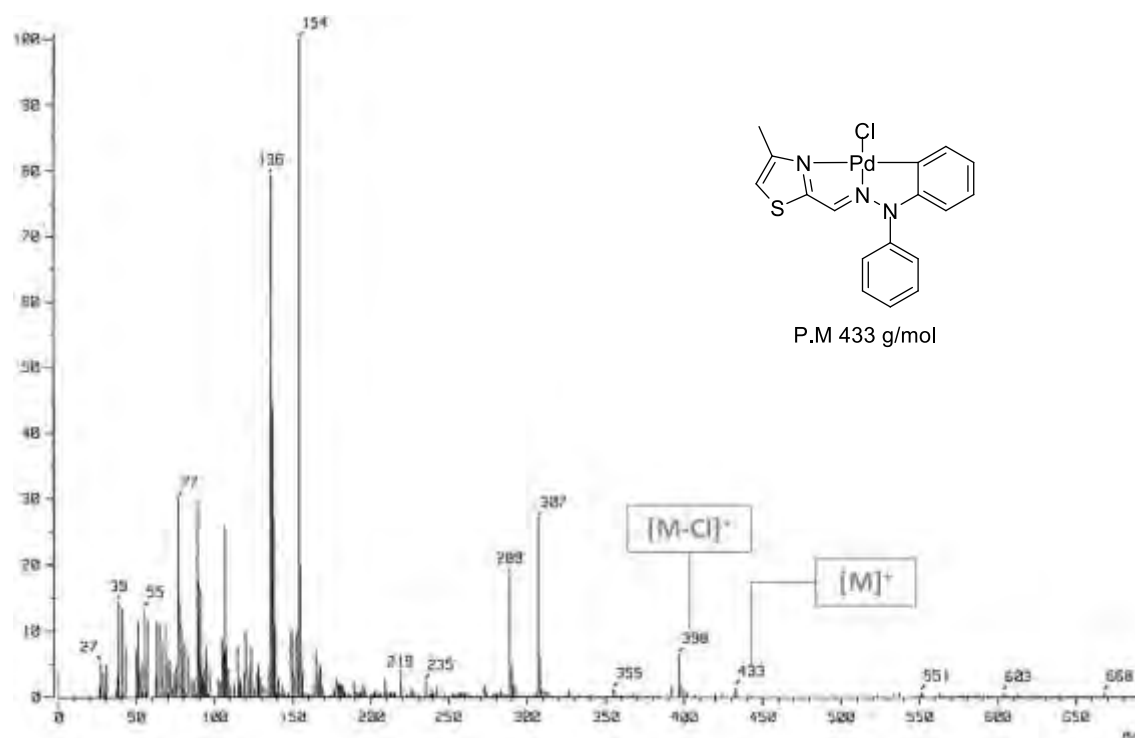


Espectro 1: Espectroscopia de infrarrojo (Pastilla) del complejo.



### 3.1.1.2. Espectrometría de Masas (E.M.)

El espectro de masas (Espectro 2) realizado por la técnica FAB<sup>+</sup> para el complejo, se muestra el ión molecular en 433 *m/z* con una abundancia relativa del 4% que corresponde a la masa molecular esperada para el complejo. El pico que aparece en 398 *m/z* con abundancia de 8% se propone pertenece al fragmento [M<sup>+</sup>-Cl]. El resto de los picos corresponden a la matriz (alcohol-3-nitrobencílico) utilizada en este tipo de técnica.

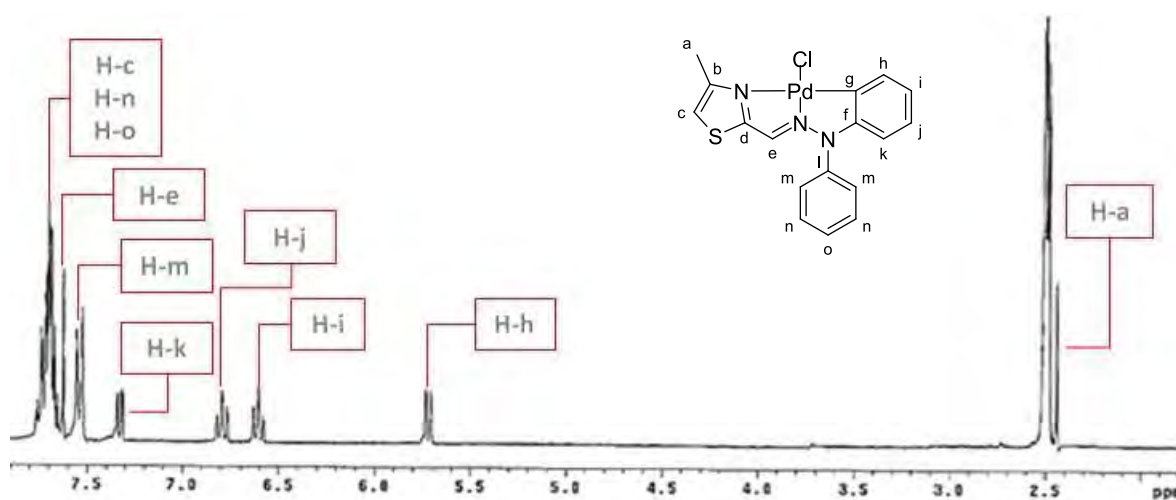


**Espectro 2:** Espectrometría de masas (FAB<sup>+</sup>) del complejo.

### 3.1.1.3. Resonancia Magnética Nuclear de $^1\text{H}$

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Espectro 3), desplazada a campo alto se logra observar en 2.56 ppm una señal simple que integra para tres hidrógenos, la cual corresponde a los H-a del grupo metilo. En 5.73 ppm en un desplazamiento a campo bajo, se aprecia un doblete que integra para un hidrógeno correspondiente al protón H-h; hacia campos más bajos se observan dos señales triples, una en 6.60 ppm y otra en 6.80 ppm las cuales integran para un hidrógeno, cada una asignada a los protones H-i e H-j respectivamente, una señal doble se logra apreciar en 7.33 ppm la cual integra para un protón perteneciente al hidrógeno H-k; las señales antes mencionadas están de acuerdo en multiplicidad y desplazamientos para anillos ortopaladados.<sup>62</sup>

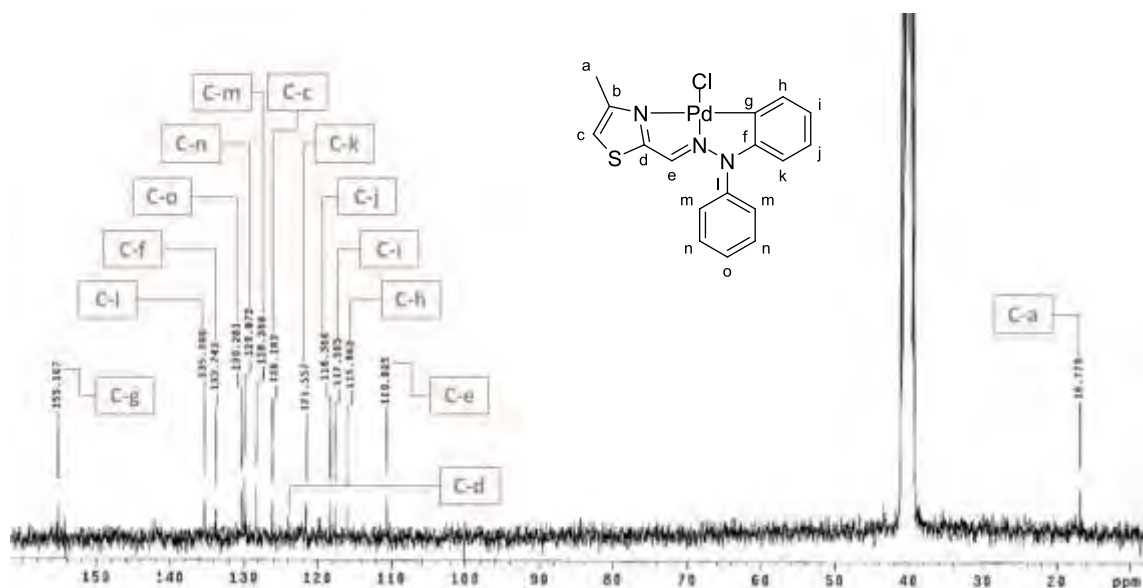
También es posible observar en 7.54 ppm un doblete que integra para dos hidrógenos de los protones H-m; en esta zona se aprecia un singulete que integra para un hidrógeno a 7.63 ppm asignándose este al H-e, y finalmente entre 7.07 ppm y 7.73 ppm es posible observar una señal múltiple que integra para cuatro hidrógenos que lo constituyen los hidrógenos H-c, H-n y H-o.



Espectro 3: RMN de  $^1\text{H}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ) del complejo.

### 3.1.1.4. Resonancia Magnética Nuclear de $^{13}\text{C}$

En este espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Espectro 4) para el complejo ciclopaladado desplazado a campo alto se aprecia en 16.8 ppm la señal correspondiente al carbono C-a. A campo bajo se observa la señal correspondiente al carbono C-e la cual aparece en 110.6 ppm, en la misma zona se observan seis señales correspondientes a los átomos de carbono del anillo ciclopaladado en 115.9 ppm, 117.5 ppm, 118.3 ppm, 121.5 ppm, 133.7 ppm y 155.1 ppm los átomos de carbono (C-h, C-i, C-j, C-k, C-f y C-g, respectivamente) y están de acuerdo con lo informado para este tipo de compuestos.<sup>62</sup> La señal que aparece en 124.1 ppm es asignada al carbono C-d mientras que en 128.8 ppm aparece la señal debida al átomo de carbono C-c. Finalmente las señales que se muestran en 128.3 ppm, 129.8 ppm 130.2 ppm y 135.3 ppm, pertenecen a los átomos de carbono C-m, C-n, C-o y C-l y corresponden al anillo bencénico no ortopaladado.



Espectro 4: RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) del complejo.

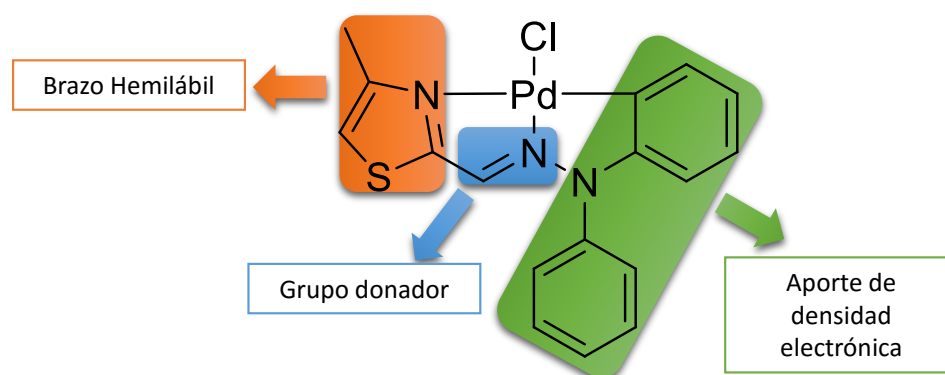
### 3.2. Evaluación catalítica

Una vez sintetizado y caracterizado el complejo ciclopaladado, se procedió a evaluar el potencial catalítico del complejo en la reacción de acoplamiento tipo Mizoroki-Heck, con la finalidad de obtener las condiciones de reacción óptimas para llevar a cabo dicha reacción.

#### 3.2.1. Análisis estructural del complejo ciclopaladado

Cabe señalar que la estructura del complejo ciclopaladado cumple con ciertas características que le permiten ser utilizado como un catalizador en la reacción de Mizoroki-Heck, debido a que los distintos fragmentos de la molécula pueden favorecer determinados procesos durante el ciclo catalítico al emular las funciones de ligantes fosforados; además, los tres anillos de cinco miembros brindan una notable estabilidad a la molécula.

El paladaciclo contiene en su estructura un grupo donador que hace que el complejo sea estable en condiciones aeróbicas, también contiene una parte que incrementa la densidad electrónica sobre el mismo átomo de paladio para promover la adición oxidativa y por último posee un brazo hemilábil que puede estabilizar los diferentes intermediarios (Figura 18).

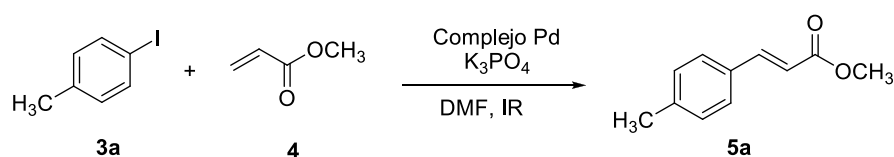


**Figura 18:** Partes del paladaciclo.

### 3.2.2. Evaluación de la carga de catalizador.

El potencial del complejo ciclopaladado como precursor catalítico en la reacción de Mizoroki-Heck fue evaluado en el acoplamiento entre yodotolueno y acrilato de metilo, empleando como base  $K_3PO_4$  y DMF como disolvente, debido a que el complejo no es sensible al aire, las reacciones se pudieron realizar en atmósfera abierta, evaluando diferentes concentraciones de catalizador y diferentes tiempos de reacción empleando como fuente de energía irradiación infrarroja (infrarrojo medio), los resultados se observan en la tabla 1.

**Tabla 1:** Estudio de la carga del sistema catalítico en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck.



| Experimento | % [Catalizador] | Tiempo (min.) <sup>a</sup> | % Rendimiento <sup>b</sup> |
|-------------|-----------------|----------------------------|----------------------------|
| 1           | 0.5             | 10                         | 64                         |
| 2           | 0.1             | 20                         | 68                         |
| 3           | 0.05            | 30                         | 50                         |

Condiciones de reacción: 1 mmol de yodotolueno, 2 mmoles de acrilato de metilo, 2 mmoles de  $K_3PO_4$ , 5 mL de DMF, IR como fuente de energía, <sup>a</sup> determinado por ccf, <sup>b</sup> rendimiento aislado.

Es importante mencionar que a diferencia de otros trabajos, la purificación del *trans*-namato de metilo **5a** se realizó mediante una extracción líquido-líquido utilizando hexano.

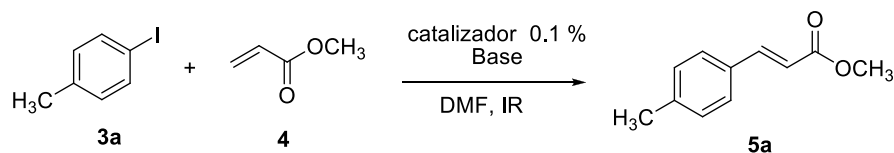
De acuerdo a los resultados de la tabla 1, se puede observar que el mejor rendimiento fue con una carga de 0.1 % de catalizador (exp. 2), no obstante de que el tiempo fue mayor en comparación al resultado del experimento 1. Se obtiene un mejor rendimiento con una carga menor de catalizador. Resultados similares se encontraron donde se han empleado complejos ciclopaladados con estructuras parecidas,<sup>64</sup> y/o diferentes,<sup>54</sup> a diferencia de otros resultados,<sup>65</sup> donde se encontró que un catalizador derivado de una hidrazona catalizó la reacción de Mizoroki-Heck con una concentración del 5%.

### 3.2.3. Evaluación de la base

Ciertas investigaciones<sup>66</sup> han demostrado que los mejores rendimientos para una reacción de Mizoroki-Heck catalizada mediante derivados ciclopaladados de hidrazona se obtienen al utilizar fosfato de potasio como base, por lo cual surge la interrogante si al cambiar la base hubiera un impacto en el rendimiento o en el tiempo de reacción. En este sentido, se llevó a cabo el estudio del comportamiento de la base en la reacción de Mizoroki-Heck.

Empleando las condiciones de reacción anteriores, DMF como disolvente y 0.1% de carga de catalizador, se prosiguió a evaluar diferentes bases, para ello se realizaron cuatro experimentos, en donde fueron empleadas las siguientes base  $K_3PO_4$ ,  $K_2CO_3$ , KOAc y  $(C_2H_5)_3N$ , los resultados alcanzados en esta parte del estudio se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2.** Estudio de la base en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck.



| Experimento | Base  | Tiempo (min.) <sup>a</sup> | % Rendimiento <sup>b</sup> |
|-------------|---|----------------------------|----------------------------|
| 1           | K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>                  | 10                         | 68                         |
| 2           | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                  | 180                        | 68                         |
| 3           | C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> O <sub>2</sub> K  | 10                         | 94                         |
| 4           | (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> N | 10                         | 97                         |

Condiciones de reacción: 1 mmol de yodotolueno, 2 mmoles de acrilato de metilo, 2 mmoles de base, 5 mL de DMF,

[Cat] = 0.1 %, IR como fuente de energía, <sup>a</sup> determinado por ccf, <sup>b</sup> rendimiento aislado.

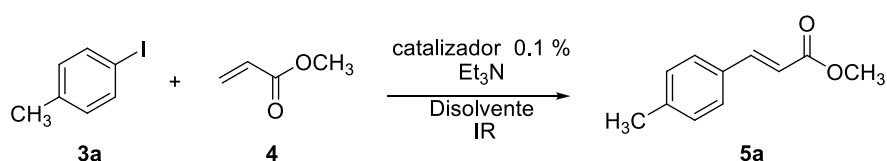
Los resultados en la tabla 2 demuestran que el mejor rendimiento se obtiene cuando se emplea trietilamina amina como base, lo cual se observa en el incremento del rendimiento en un tiempo de 10 minutos, a diferencia de las otras bases. Adicionalmente se puede observar que el uso de carbonato de potasio no es adecuado, ya que el tiempo de reacción se ve aumentado considerablemente y el rendimiento disminuye.

### 3.2.4. Evaluación del disolvente

Un parámetro importante en la reacción de acoplamiento tipo Mizoroki-Heck es el uso del disolvente; en este contexto, se realizó un estudio sobre el efecto del disolvente en la reacción, para lo cual se evaluaron tres distintos disolventes.

Tomando como base las condiciones de reacción obtenidas en las tablas 1 y 2, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento entre el yodotolueno y acrilato de metilo utilizando como disolventes, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA) y 1-metil-2-pirrolidona (NMP). La tabla 3 ilustra los resultados alcanzados para este estudio.

**Tabla 3:** Evaluación de disolventes



| Experimento | Disolvente | Tiempo (min.) <sup>a</sup> | % Rendimiento <sup>b</sup> |
|-------------|------------|----------------------------|----------------------------|
| 1           | DMF        | 10                         | 97                         |
| 2           | DMA        | 20                         | 88                         |
| 3           | NMP        | 10                         | 85                         |

Condiciones de reacción: 1 mmol de yodotolueno, 2 mmoles de acrilato de metilo, 2 mmoles de (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N, 5 mL de disolvente, [Cat] = 0.1 %, IR como fuente de energía, <sup>a</sup> determinado por ccf, <sup>b</sup> rendimiento aislado.

Los datos que se presentan en la tabla 3 demuestran que el mejor resultado se obtiene empleando como disolvente DMF, ya que con el empleo de DMA y NMP los rendimientos son menores e incluso con este último disolvente el tiempo de reacción es mayor.

De acuerdo con los datos obtenidos de las tablas (1-3), se encontró que las condiciones óptimas de reacción son (Tabla 4):



**Tabla 4:** Condiciones óptimas para el acoplamiento de Mizoroki-Heck.

| Condiciones óptimas  |                        |
|----------------------|------------------------|
| Carga de catalizador | 0.1%                   |
| Base                 | Trietilamina           |
| Disolvente           | Dimetilformamida (DMF) |

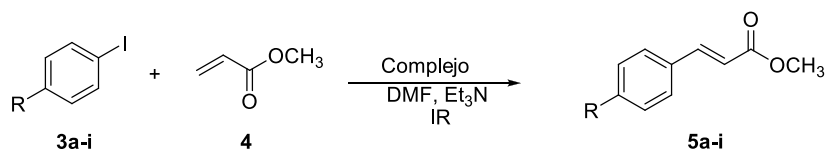
Con estos datos se prosiguió a la síntesis de una serie de ésteres cinámicos para evaluar el potencial como catalizador del complejo en reacciones de acoplamiento de Mizoroki-Heck.

### 3.2.5. Síntesis de ésteres cinámicos

Una vez obtenidas las condiciones óptimas en la evaluación catalítica, se decidió extender el estudio con la realización de la síntesis de una serie de metil ésteres derivados del ácido cinámico, de acuerdo a la tabla 5; variando el grupo R del halogenuro de arilo.

Los resultados en la tabla 5 muestran claramente que es posible obtener rendimientos excelentes empleando el complejo ciclopaladado como catalizador; asimismo, con estos resultados se observa que el tiempo de reacción se ve incrementado con la presencia de grupos electroattractores en el yoduro de arilo.

**Tabla 5:** Síntesis de ésteres cinámicos.



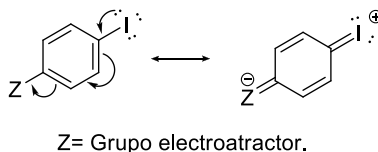
| Experimento | R                | Compuesto | Tiempo <sup>a</sup><br>(min.) | % Rendimiento <sup>b</sup> | TON | TOF  |
|-------------|------------------|-----------|-------------------------------|----------------------------|-----|------|
| 1           | CH <sub>3</sub>  | 5a        | 10                            | 97                         | 970 | 5820 |
| 2           | OCH <sub>3</sub> | 5b        | 40                            | 91                         | 910 | 1365 |
| 3           | NH <sub>2</sub>  | 5c        | 80                            | 90                         | 900 | 675  |
| 4           | H                | 5d        | 30                            | 93                         | 930 | 1860 |
| 5           | Br               | 5e        | 50                            | 70                         | 700 | 840  |
| 6           | NO <sub>2</sub>  | 5f        | 220                           | 98                         | 980 | 267  |
| 7           | Ac               | 5g        | 90                            | 93                         | 930 | 620  |
| 8           | AcO              | 5h        | 90                            | 97                         | 970 | 647  |
| 9           | CN               | 5i        | 180                           | 81                         | 810 | 270  |

Condiciones de reacción: 1 mmol de halogenuro de arilo, 2 mmoles de acrilato de metilo, 2 mmoles de (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>N, 5 mL de DMF, [Cat] = 0.1 %, IR como fuente de energía, <sup>a</sup> determinado por ccf, <sup>b</sup> rendimiento aislado.

Lo observado anteriormente está de acuerdo con resultados previamente descritos,<sup>64</sup> en donde se ha visto que la reacción de Mizoroki-Heck se lleva a cabo de manera más rápida cuando los sustituyentes del yoduro de arilo son ricos en densidad electrónica, ya que esto favorece la eliminación reductiva del yodo durante el mecanismo de reacción.

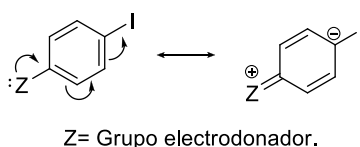
Por otro lado, se sabe que el paso determinante dentro del ciclo catalítico es la adición oxidativa, la cual está condicionada a la fuerza del enlace yodo-carbono del halogenuro de arilo. En este sentido el yodo puede insertar un par de electrones en el anillo aromático por lo que se propone que los grupos electroattractores generan una estructura resonante en la que se forma un doble enlace entre el yodo y el carbono (Esquema 17), dificultando la

ruptura de esta unión; por lo tanto es posible que se requieran tiempos mayores para que la materia prima (yoduro de arilo) se consuma en su totalidad.



**Esquema 17:** Doble enlace entre el yodo y el carbono.

Dado lo anterior, es posible proponer la resonancia para yoduros de arilo 4-sustituidos con grupos electrodonadores (Esquema 18) donde no se forma el doble enlace, por lo tanto la ruptura del enlace entre el halógeno y al anillo aromático podría ser más fácil, de esta manera los tiempos de reacción se ven disminuidos, con la presencia de grupos electrodonadores.



**Esquema 18:** Resonancia para yoduros de arilo 4-sustituidos con grupos electrodonadores.

Por otro lado, es conocido que la actividad de un catalizador puede ser descrita por el número de conversiones, o TON (del inglés Turn Over Number), y la eficiencia catalítica por la frecuencia de conversiones, TOF (del inglés Turn Over Frequency).

TON: Es el número de ciclos catalíticos que es capaz de dar el catalizador antes de verse desactivado, que se calcula con la siguiente fórmula.

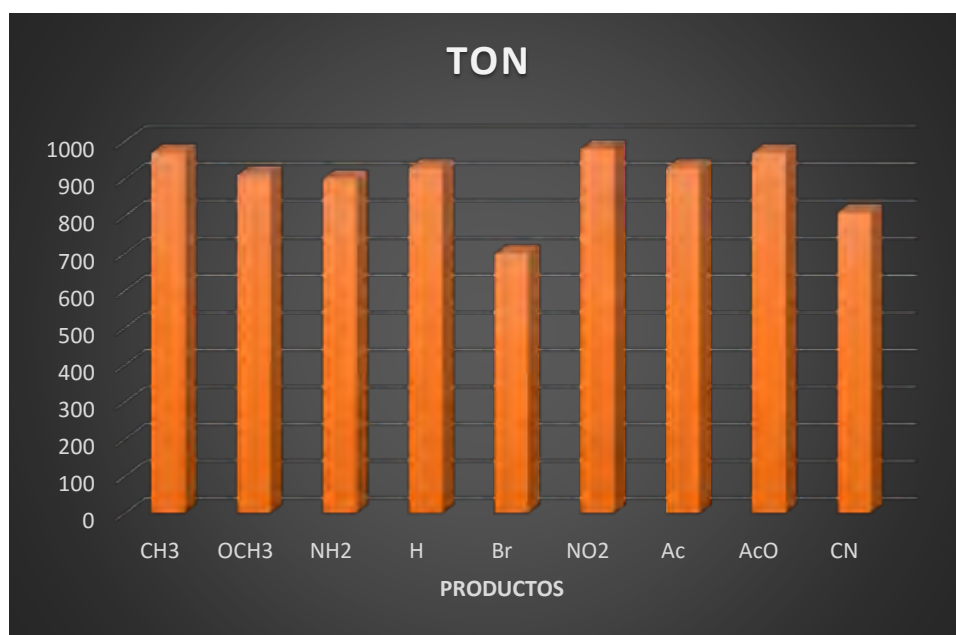
$$TON = \frac{\text{cantidad de producto [mol]}}{\text{cantidad de catalizador [mol]}}$$

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

$$TOF = \frac{\text{cantidad de producto [mol]}}{\text{cantidad de catalizador [mol]} \cdot \text{tiempo [h]}} = \frac{TON}{\text{tiempo [h]}}$$

En ese sentido para obtener la eficiencia del complejo ciclopaladado como sistema catalítico dentro de la reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck, se obtuvieron los valores correspondientes de TON y TOF de cada producto obtenido (Tabla 5).

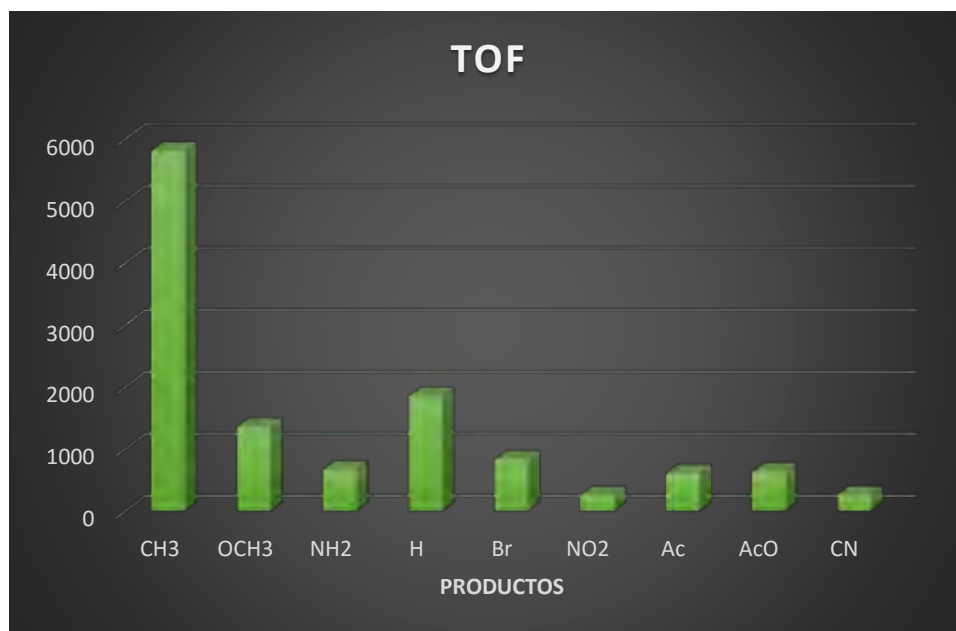
De acuerdo a los valores obtenidos experimentalmente de TON a partir del acoplamiento Mizoroki-Heck ilustrados en la gráfica 1, se puede decir que el complejo ciclopaladado empleado es un catalizador que puede ser considerado como un catalizador de “mediano turn over” debido a que es capaz de generar valores cerca de los 1000.<sup>67</sup>



Gráfica 1: Valores de TON.

Adicionalmente, como se puede observar en la gráfica 1, no hay variación significativa con los valores obtenidos tanto para grupos electrodonadores como para grupos electroattractores.

Por otro lado, los valores de TOF calculados que se muestran en la gráfica 2, ilustran un comportamiento más diverso, los valores son más altos cuando el halogenuro de arilo contienen grupos electrodonadores que cuando contiene grupo electroattractores; por lo cual, el complejo se ve más activado cuando hay un aporte de densidad electrónica en el anillo de halogenuro que cuando no la hay.

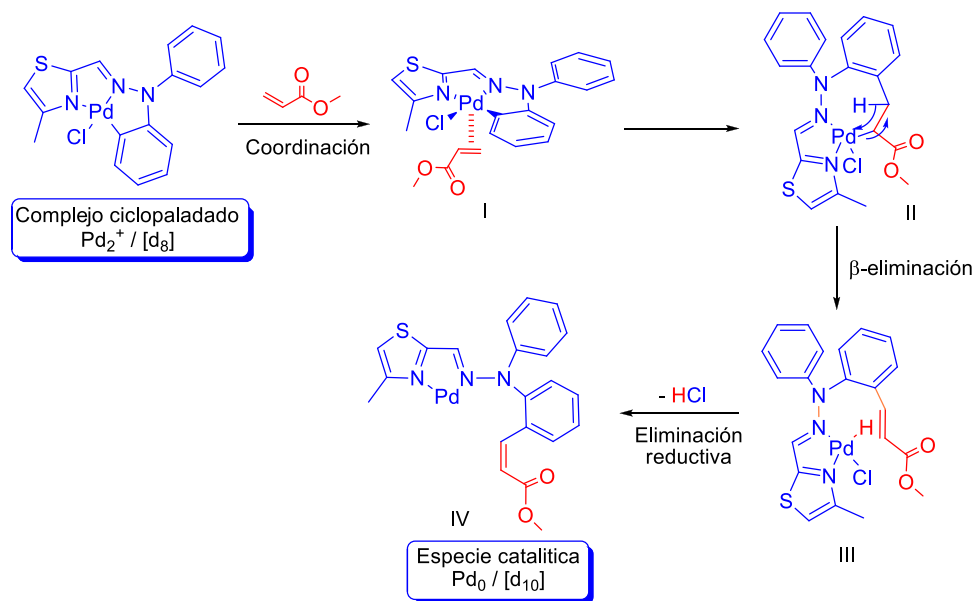


**Gráfica 2:** Valores de TOF.

Con base a los datos antes expuestos, se puede decir que el catalizador tiene una actividad media para esta tipo de reacción, ya que los valores obtenidos no son tan altos; no obstante, el número de moléculas de sustrato transformadas por molécula de catalizador se puede considerar buena (TON), así como el número de ciclos catalíticos por unidad de tiempo (TOF).

Por otro lado, y como se comentó en las generalidades, es conocido que el mecanismo de la reacción de Mizoroki-Heck lleva implícito un primer paso el cual indica una activación de  $\text{Pd}^{2+}$  a  $\text{Pd}^0$  o bien se puede partir de  $\text{Pd}^0$ . En este caso el complejo ciclopaladado tiene un centro metálico de  $\text{Pd}^{2+}$ , por lo que es necesario este primer paso de activación.

En este sentido y de acuerdo con datos previos de la literatura,<sup>20</sup> es probable que dicha activación se lleve a cabo cuando la olefina experimente una coordinación hacia el centro metálico como lo ilustra el esquema 19.



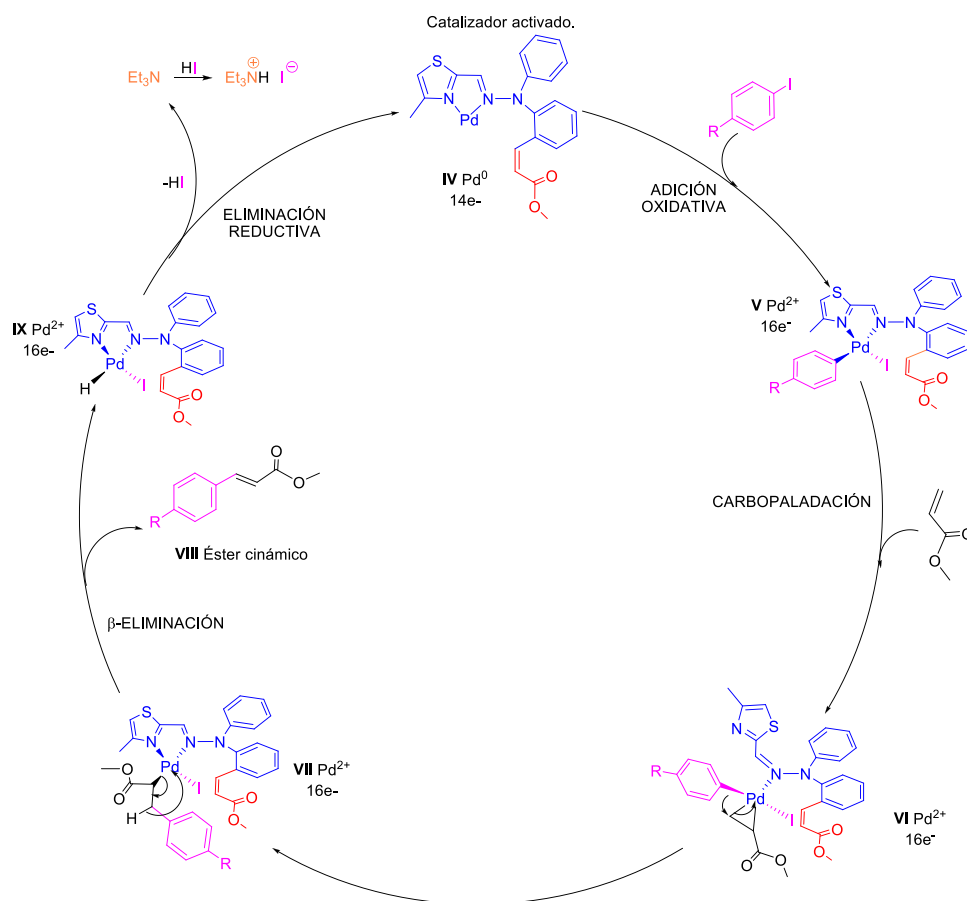
**Esquema 19:** Activación del paladaciclo.

El primer paso es la coordinación de la doble ligadura hacia el centro metálico para generar el intermediario I, que inmediatamente inserta a la molécula del acrilato dentro del ciclo para generar el intermediario II. El intermediario II podría experimentar una migración de un hidruro por un mecanismo de β-eliminación hacia el centro metálico y de esa forma se genera el intermediario III, el que finalmente, por medio de una reacción de eliminación reductiva, forma el intermediario de Pd<sup>0</sup> coordinativamente insaturado IV, que es la posible especie catalítica.

Una vez generada la especie catalíticamente activa IV, se propone que ésta entra al ciclo catalítico, de acuerdo con el esquema 20. En el primer paso, el intermediario IV coordinativamente insaturado, experimenta una adición oxidativa en presencia del halogenuro de arilo, que conduce a la formación del intermediario V y posteriormente se lleva a cabo la coordinación del acrilato de metilo sobre el complejo σ-arilpaladio mediante

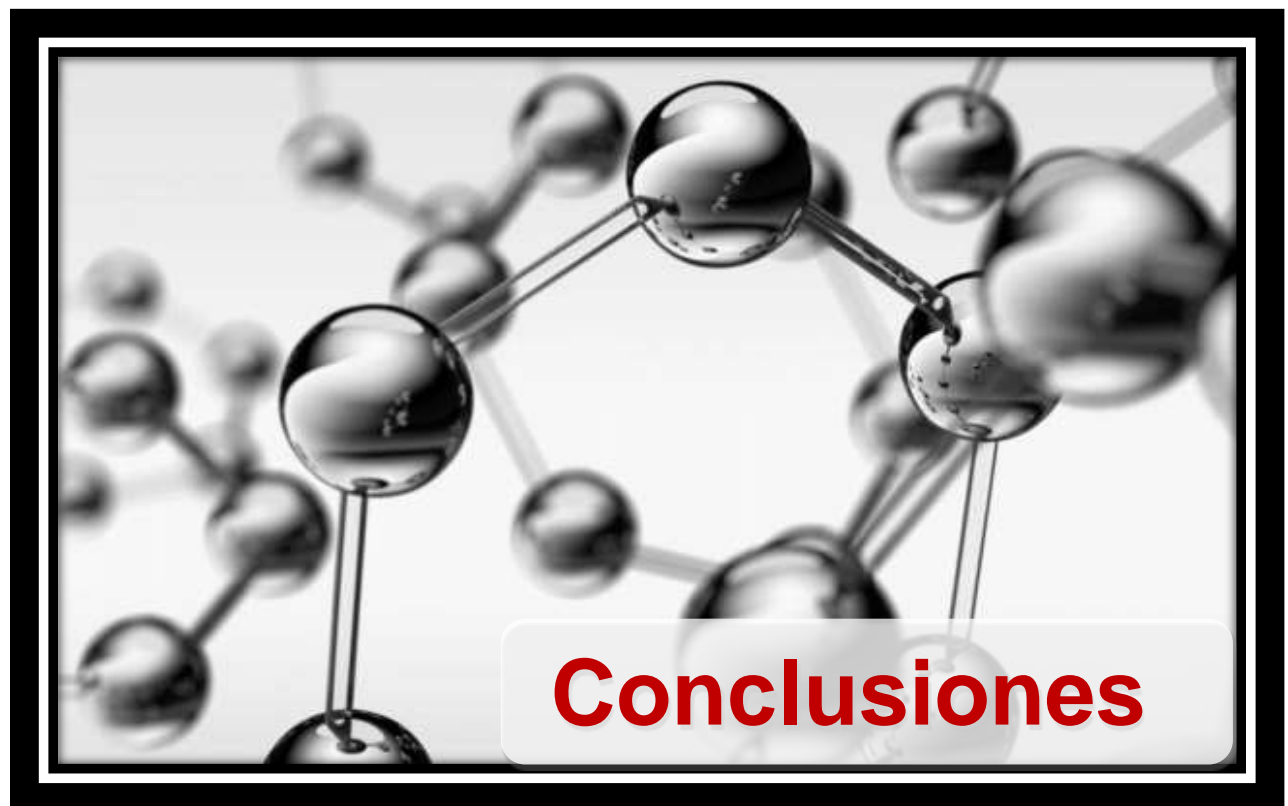
una reacción de carbopaladación vía un proceso asociativo, formando el intermediario **VI**, éste experimenta la descoordinación del areno, que es acoplado simultáneamente a la olefina de acrilato para generar el intermediario **VII**.

Posteriormente se lleva a cabo un proceso de  $\beta$ -eliminación sobre el intermediario **VII** produciendo el éster malónico (**VIII**) producto principal de la reacción.



Esquema 20: Ciclo catalítico.

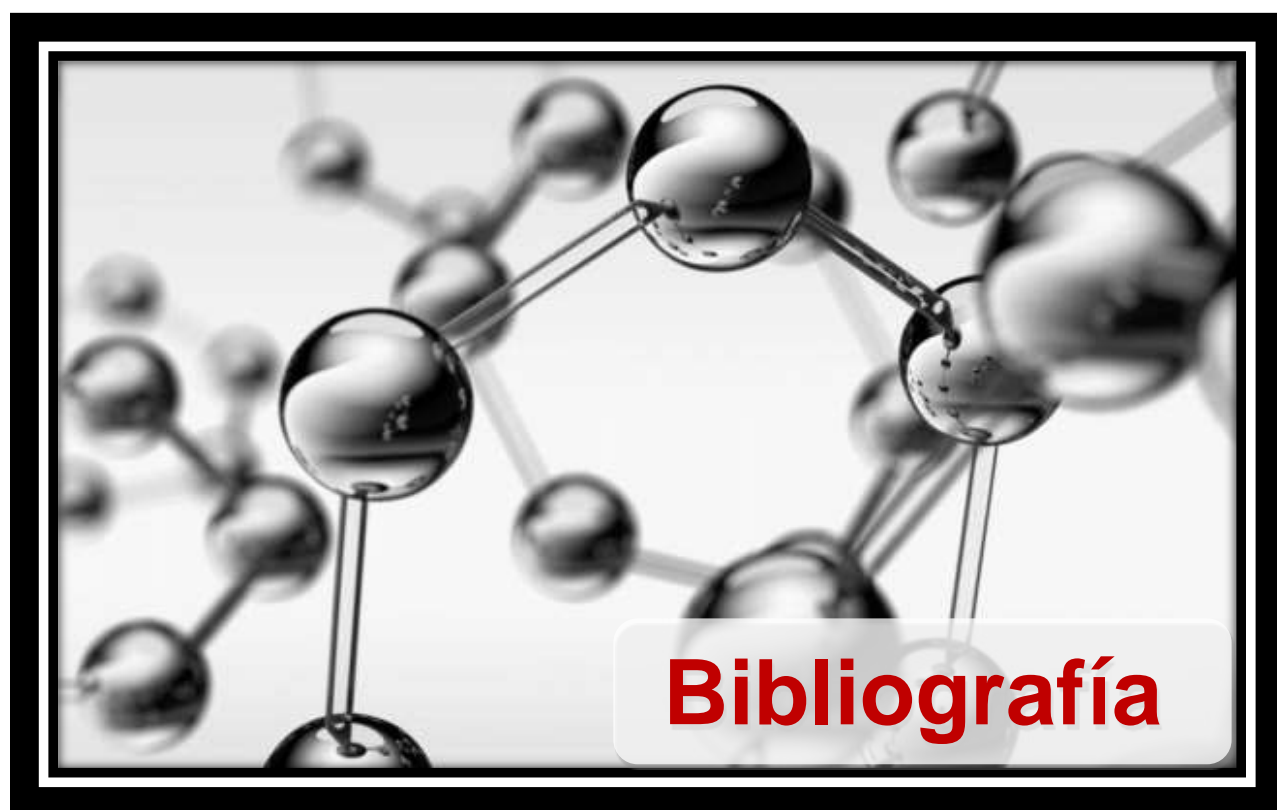
Finalmente el complejo **IX**, que se origina a partir de la  $\beta$ -eliminación sufre una eliminación reductiva generando ácido yodhídrico (HI), que es neutralizado inmediatamente por la trietilamina empleada como base y de esta forma se regenera la especie catalíticamente activa **IV** con centro de  $\text{Pd}^0$  que entra nuevamente al ciclo.





## Conclusiones

- Fue posible la síntesis de un complejo ciclopaladado por medio de una reacción de ciclopaladación, haciendo reaccionar el ligante 2-(*N,N*-difenílhidrazono-*N*-iliden)-4-metiltiazol en presencia de  $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$ .
- La evaluación catalítica del paladaciclo muestra que este complejo puede ser empleado como un buen precursor catalítico en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck.
- Se logró la optimización de las condiciones de la reacción de acoplamiento tipo Mizoroki-Heck, observando que el complejo ciclopaladado muestra buena actividad catalítica, empleando como fuente de energía la irradiación infrarroja (infrarrojo medio) sin utilizar condiciones de atmósfera inerte.
- Se logró la síntesis de una familia de cinamatos de metilo sustituidos en posición *para*, utilizando las mejores condiciones de reacción, con lo que fue posible determinar la influencia del efecto electrónico del grupo sustituyente en el haluro de arilo correspondiente sobre la reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck.
- Se confirmó que es posible emplear la irradiación infrarroja (infrarrojo medio) como fuente de calentamiento no convencional 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 y eficiente para este tipo de transformaciones sin, el uso de equipos caros y sofisticados.



## Bibliografía

---

- 1 Astruc, D. *Química Organometálica*. Barcelona: Reverté, **2003**.
- 2 Chamizo, J.; Morgano, J. *Química Organometálica*. UNAM, México D.F., **1996**.
- 3 Dupont, J.; Consorti, C.S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527.
- 4 Bedford, R.B.; Cazin, C.S.J.; Holder, D. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2283.
- 5 Dieck, H. A.; Heck, F. J. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259.
- 6 Negishi, E.; Anastacia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979.
- 7 (a) Miyaura, N. ; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866.
- 8 Alper, H. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *61*, C62.
- 9 C. O. Kappe, D. Dallinger, S. S. Murphree, *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists Strategies, Instruments and Protocols*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
- 10 Delgado, F.; Tamaríz, J.; Zepeda, G.; Landa, M.; Miranda R.; García, J. *Synthetic Comm.* **1995**, *52*, 753.
- 11 Osnaya, R.; Arroyo, A.; Paranda, L.; Delgado, F.; Trujillo, J.; Salmon, M.; Miranda R.; *ARKIVVOC* **2003**, XI, 112.
- 12 Penieres, G.; García, J.G.; Gutierrez, J.L.; Álvarez, C. *Green Chem.* **2003**, *5*, 337.
- 13 Cabtree, R. H.; Peris, E.; *Química Organometálica de los Metales de Transición*. Publicacions de la Universitat Jaume I, D.L. **1997**.
- 14 Jõgi, A.; Mäeorg, U. *Molecules* **2001**, *6*, 964.
- 15 Shirley, D. A., *Org. React.* **1954**, *8*, 28.
- 16 Fischer, E. O. *Adv. Organomet. Chem.* **1976**, *14*, 1.
- 17 "The Nobel Prize in Chemistry 2010". Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web. 17 Jul 2015. [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2010/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/).
- 18 Hegedus L, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, University Science Books, USA, **1994**.

- 19 Crabtree R; Mingos M, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon Press, New York, Vol. 6, **2006**.
- 20 Dupont, J.; Pfeffer, M. *Palladacycles. Synthesis, Characterization and Applications*. Wiley-VCH. Weinheim, **2008**.
- 21 Dupont, J.; Basso, N. R.; Meneghetti, M. R.; Konrath, R.A.; Burrow, R; Horner, M. *Organometallics*, **1997**, *16*, 2386.
- 22 Valk, J. M. M.; Boersma. J.; M van Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *483*, 213.
- 23 Deeming, A. J.; Rothwell, I. P. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *205*, 117.
- 24 Grove, S. M.; van Koten, G.; Louwen, J. N.; Noltes, J. G.; Spek, A. L.; Ubbels, H.J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6609.
- 25 Cheung, K. M.; Zang, Q.F.; Mak, W. L.; Sung, H. H. Y.; Williams, I. D.; Leung, W.H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 253.
- 26 Wehman, E.; Vankoten, G.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Ossor H.; Pfeffer, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1988**.
- 27 Trofimenko, S. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 1215.
- 28 Goel, A.B.; Pfeffer, M. *Inorg. Synth.* **1989**, *26*, 211.
- 29 Gómez-Quiroga, A.; Navarro-Ranninger C. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 119.
- 30 Rodríguez, E. G.; Silva, L. S.; Fausto, D. M.; Hayashi, M. S.; Dreher, S.; Santos, E.I.; Pesquero J. B.; Travassos, L. R.; Caires, A. C.F. *Int. J. Cancer.* **2003**, *107*, 498.
- 31 Romero, G. A., *Revista de Química PUCP.* **2010**. 17.
- 32 Oestreich, M. *The Mizoroki–Heck Reaction*, John Wiley & Sons, Chippenham, **2009**.
- 33 Yin, L.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133.
- 34 Shaw, B.L.; *New. J. Chem.* **1998**, 77.
- 35 Srinivas, P.; Likhar, P.; Maheswaran, H.; Sridhar, B.; Ravikumar, K.; Kantam, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1578.
- 36 Whitcombe, N.J.; Hii; K.K; Gibson; S.E. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 7449.
- 37 Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Syn. Lett.* **1997**, 1157.
- 38 Gürtler, C. ; Bachwald, S.L. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3107.
- 39 Reetz, M.T.; Westermann, E.; Lohmer, R.; Lohmer, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8449.

- 40 Gruber, A.S.; Pozebon, D.; Monteiro, A.L.; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7345.
- 41 Spencer, A. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *258*, 101.
- 42 Littke, A.F.; Fu, G.C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3387.
- 43 Schnyder, A.; Aemmer, T.; Indolese, A.F. Pittelkow, U.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 495.
- 44 Van Strijdonck, G.P. F.; Boele, M.D.K.; Kamer, P.C.J.; de Vries, J.G.; Van Leeuwen, P.W.N.M.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1073.
- 45 Sakamoto, M.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Chem Lett*, **1995**, 1101.
- 46 Arduengo III, A.J.; Harlow, R.L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.
- 47 Herrmann, W.A.; Böhm, V.P.W.; Reisinger, C.P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23.
- 48 Peris, E.; Loch, J.A.; Mata, J.; Crabtree, R.H. *Chem Commun.* **2001**, 201.
- 49 McGuinness, D.S.; Cavell, K.J.; Skelton, B.W.; White, A.H. *Organometallics.* **1999**, *18*, 1596.
- 50 Albisson, D.A.; Bedford, R.B.; Scully, P.N. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 9793.
- 51 Bergbreiter, D.E.; Osburn, P.L.; Liu, Y.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9531.
- 52 Echeverren, A.M.; Muñoz, M.P.; Martín-Maute, B.; Fernández-Rivas, C.; Cardenas, D.J. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 338.
- 53 Baletskaya, I.P.; Kashin, A.N.; Karlstedt, N.B.; Mitin, A.V.; Chepakrov, A.V.; Kazanov, J.M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *622*, 89.
- 54 Rosas Sánchez, Alfredo. *Evaluación catalítica de un complejo ciclopaladado derivado de un ligante tridentado CNS en la reacción de Heck*. Tesis de Licenciatura. UNAM. **2009**.
- 55 Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843
- 56 Overman, L.E. *Pure & Applied Chemistry.* **1994**, *66*, 1423
- 57 Baumeister, P. *Heterogeneous catalysis and fine chemicals*. Blaser, H. U., Baiker, A., Prins, R. Elsevier Science Bv. Amsterdam. **1997**.
- 58 Harrington, P.J.; Lodewijk, E. *Org. Process Res. Dev.* **1997**, *1*, 72.
- 59 Shinkai, I.; King, A.O.; Larsen, R.D. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1551.
- 60 Flores-Conde, M. I.; Reyes, L.; Herrera, R.; Ríos, H.; Vázquez, M. A.; Miranda, R. Tamariz, J.; Delgado, F. *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, 2590.

- 61 Ortega-Jiménez, F.; Penieres-Carrillo, J. G.; Lagunas-Rivera, S.; López-Cortés, J. G.; Alvarez-Toledano, C.; Ortega-Alfaro, M. C. *RSC Adv.*, **2015**, 5, 80911.
- 62 Ortega-Jiménez, F.; Domínguez-Villa, F. X.; Rosas-Sánchez, A.; Penieres-Carrillo, G.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C. *Appl. Organomet. Chem.*, **2015**, 29, 556.
- 63 a) R = MeO, Me, H: Diebold, C.; Schweizer, S.; Becht, J.-M.; Le Drian, C. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4834. b) R = NH<sub>2</sub>: 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. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 4600. c) R = Br, COOCH<sub>3</sub>, François-Xavier, F.; Karinne, M.; Jean-Marc, S.; Eric, F.; Oier, I.; Julia, L. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5191. d) R = CF<sub>3</sub> Ritsuo, I.; Masahiko, S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4216. e) R = NO<sub>2</sub>, 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.
- 64 Sandoval Chávez, C. I. *Ferroceniltioderivados: ciclopaladación y su aplicación en reacción de acoplamiento tipo Heck* (Tesis de doctorado) UNAM, México DF, **2010**.
- 65 Mino, T.; Shibuya, M.; Susuki, S.; Kiminori, H.: Sakamoto, M.; Tsutomu, F. *Tetrahedron.* **2011**, 68, 2011.
- 66 Mino, T.; Sasai, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2006**, 263, 8522.
- 67 Dupont, J.; Beydoun, N.; Pfeffer, J. *J. Chem. Soc.* **1989**, 1715.