



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

“Síntesis de arilhidrazonas con un fragmento heterocíclico y su uso como precursores catalíticos en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck asistido por paladio y promovido por irradiación infrarroja.”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

INGENIERO QUÍMICO

PRESENTA

DANIEL ELÍAS MEJÍA RUÍZ

TUTOR: DR. FERNANDO ORTEGA JIMÉNEZ

CUAUTILÁN 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.

D



antropología
MEXICANA



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE
EXÁMENES PROFESIONALES

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

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa 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 arilhidrazonas con un fragmento heterocíclico y su uso como precursores catalíticos en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck asistido por paladio y promovido por irradiación infrarroja.

Que presenta el pasante Daniel Elías Mejía Ruiz

Con número de cuenta: 410083839 para obtener el Título de la carrera: Ingeniería Química

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 07 de Abril de 2017.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. René Miranda Ruvalcaba	
VOCAL	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	
SECRETARIO	Dr. Fernando Ortega Jiménez	
1er. SUPLENTE	Dra. María Olivia Noguez Córdova	
2do. SUPLENTE	Dr. Julio César Morales Mejía	

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

LMCF/cga*

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





Agradecimientos.

A mi madre Hilada Concepción Ruiz Calzada, por apoyarme y procurarme una educación, por haber inculcado la importancia de estudiar una licenciatura y ser “alguien en la vida”.

Por haber sido mi ejemplo de vida, por vestirme, por alimentarme, por educarme y enseñarme a ser mejor persona cada día. Por nunca haberte dado por vencida, por sacar a tus hijos adelante.

Por enseñarme a ser un hombre de provecho, por los consejos, por las pláticas, por estar ahí para escucharme, en fin por ser mi madre, por estar conmigo en la buenas y en las malas, todo esto te lo debo a ti madre, sin ti no hubiese podido lograrlo y espero retribuir un poco con este trabajo lo mucho que me has apoyado...¡Gracias madre, te amo!

A mis hermanos Héctor Mejía Ruiz e Hilda Eliane Mejía Ruiz, por estar en todo momento; en los buenos, los malos, en los de provechos, en fin por compartir tanto y aunque seamos muy diferentes, al final de cuentas nos aceptamos tal y como somos. Por eso y más, son muy importantes para mí, por todo lo que hemos compartido en esta vida y espero que en esta vida siempre estemos juntos... ¡siempre juntos, los amo hermanos!

Porque al final del viaje, todos tengamos estudios profesionales y seamos hombres de provecho tanto para nuestras familias, como para la sociedad, que es lo único que ha querido nuestra madre de nosotros.

A la familia Paredes Ruiz, por haber decidido ser parte de mi vida; a mi tíos/padres Fernando y Elena. A mis Primas/hermanas: Rosalinda, Ivette y Aby, por haberme cuidado, aconsejado, presionado, por su preocupación hacia mí, por sus buenos deseos, por su oraciones y sobre todo su persistente e inagotable confianza en mí, por ser un pilar fundamental en mi formación, por creer tanto en mi...gracias por todo, gracias por su apoyo, gracias por ser parte de esto también, ¡los amo!

A la familia Martínez Ortega por haberme hecho un miembro más de su familia, a mí y a mi hijo gracias señor Moisés, señora Sandra, a Moy chico, a Luz y a Fer. Gracias por todo jamás tendré como retribuirles lo que han hecho por mí y mi hijo; gracias por aguántame tanto tiempo, por el apoyo incondicional, la confianza, en fin... ¡gracias totales e infinitas!

¡Nunca seremos chivas, seremos universitarios!

Luz Elena Martínez Ortega gracias por ser un ejemplo a seguir y apoyo en este camino de la titulación, gracias por compartir este etapa de mi vida conmigo, de tu apoyo incondicional, tu paciencia y tu aliento de ánimo que fue imprescindible en esta etapa de mi vida, gracias porque contigo comparto más que un logro, es un hijo, al cual amo mucho, lo cual me motiva a seguir adelante en esta vida.

Gracias momia por todo, te amo y espero que... ¡siempre estemos juntos, te amo!

A Elías. Más que agradecerte, esto es para ti también, es un pequeño logro mío pero tan grande como el amor que te tengo, nunca dejes de sonreír y aunque te encuentres en la vida decepción, tristeza y malos momentos, nunca dejes de sonreír que al final de cuentas esos nunca nos lo podrán quitar, los sueños nunca no los podrán quitar, como este que alguna vez soñé que es el de titularme. Con esto quiero demostrar que nada de lo que uno se propone es imposible, todo es



posible, no hay imposibles siempre y que tú te lo propongas, nunca te des por vencido, si yo pude tú también podrás y que nunca nada ni nadie te impida nada.

Espero y trataré de ser el mejor ejemplo de persona pues mi intención es hacerte un hombre, mejor del que yo he sido, que seas un gran hombre (que trasciendas al hombre común, que trates de ser un mejor hombre cada día)... ¡te amo Elías, jamás olvidaré el día que te conocí!

Dr. Fernando Ortega por brindarme su apoyo, confianza, tiempo y palabras en la realización de este trabajo; gracias por abrirme las puertas para poder realizar un trabajo de investigación, así como del laboratorio y el material del mismo, le agradezco infinitamente la ayuda que tuvo para conmigo desde el principio y hasta la culminación de mi tesis. Y de antemano he de mencionar que es de admirar la diligencia con que hace las cosas, he de reconocer que el trabajo que realiza en la FES, es un trabajo excelente y eso es lo que de verdad necesita una Universidad: personas comprometidas y gusto por lo que hacen... ¡gracias Dr. Fernando!

A los sinodales del examen profesional les doy las gracias por el tiempo, la molestia, las observaciones, correcciones y opiniones en la realización de este trabajo... ¡gracias!

A la Universidad Nacional Autónoma de México "UNAM" mi más sincero y profundo agradecimiento y en particular a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por abrirme la puerta a una educación superior de calidad y excelencia, por haberme brindado el conocimiento y las herramientas que hoy sustentan y rigen mi profesión. Más que una Universidad es mi segunda casa, cuna del saber y las ciencias de mi país... ¡POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPIRITU!

Gracias al pueblo de México, a los contribuyentes y a todos aquellos que hicieron posible mi formación académica de muy excelente calidad, gracias por su apoyo, no me queda más que decir que mi deber será contribuir en el futuro para que alguien más goce los mismos derechos que yo gocé al tener una educación pública, gratuita, laica y de calidad internacional como la que recibí en la UNAM.

A mis amigos, compañeros, toda mi generación I.Q. 37 y a todas aquellas personas que de alguna manera contribuyeron en la realización de este logro... ¡Muchas gracias!

Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM IN215116.



Índice

Abreviaturas y acrónimos.....	1
Lista de compuestos sintetizados.....	2
1.-Introducción.....	3
2.- Generalidades.....	4
2.1.- Hidrazonas.....	4
2.1.1.- Definición.....	4
2.1.2.- Métodos de síntesis.....	5
2.1.2.1.- A partir de aldehídos y cetonas.....	5
2.1.2.2.- A partir de sales de diazonio y metilenos activados.....	5
2.1.3.- Aplicaciones.....	6
2.2.-Reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck.....	7
2.2.1.- Definición.....	7
2.2.2.- Mecanismo de reacción.....	8
2.2.3.- Catalizadores utilizados en el acoplamiento Mizoroki-Heck.....	9
2.2.4.- Aplicaciones.....	12
2.3.- Infrarrojo.....	14
2.3.1.- Definición.....	15
2.3.2.- Aplicaciones generales.....	15
2.3.3.- Aplicaciones del Infrarrojo en síntesis química.....	15
2.3.3.1.- Condensación Knoevenagel.....	16
2.3.3.2.- Síntesis de pirrol vía Paal-Knorr.....	16
2.3.3.3.- Síntesis de ésteres de Biginelli y Hantzsch.....	16



2.3.3.4.- Síntesis de diindolilmetanos.....	17
2.3.3.5.- Reacciones de acoplamiento Mannich.....	17
2.3.3.6.- Reacciones de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck.....	18
3.- Hipótesis.....	19
4.- Objetivos.....	20
4.1.- Objetivo general.....	20
4.2.- Objetivos particulares.....	20
5.- Desarrollo experimental.....	21
5.1.- Reactivos y equipos.....	21
5.2.- Metodología experimental.....	22
5.2.1.- Síntesis de arilhidrazonas, compuestos 1a-f.....	22
5.2.2.- Evaluación catalítica en el acoplamiento Mizoriki-Heck.....	24
5.2.2.1.- Procedimiento para la obtención de las condiciones óptimas de reacción.....	24
5.2.2.2.- Procedimiento para el acoplamiento Mizoriki-Heck entre diversos halogenuros de arilo y acrilato de metilo.....	25
6.- Resultados y discusión.....	26
6.1.- Síntesis de arilhidrazonas compuestos 1a-f.....	26
6.2.- Evaluación catalítica de los compuestos 1a-f y obtención de las condiciones óptimas de reacción en el acoplamiento Mizoroki-Heck.....	29
6.2.1.- Tipo de base.....	29
6.2.2.- Disolvente.....	30
6.2.3.- Fuente de paladio.....	31
6.2.4.- Carga de catalizador.....	32
6.2.5.- Tipo de ligante compuestos 1a-f.....	32



6.3.- Síntesis de cinamatos de metilo empleando diferentes halogenuros de arilo y acrilato de metilo.....	33
6.4.- Eficiencia catalítica TON y TOF.....	35
7.- Conclusiones.....	39
8.- Apéndice espectroscópico.....	40
9.- Referencias.....	60

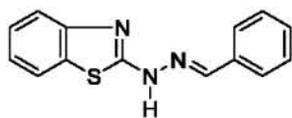


Abreviaturas y acrónimos

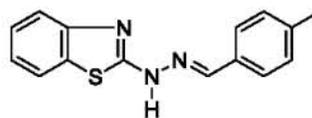
- ADN: ácido desoxirribonucleico
- C-C: acoplamiento Carbono – Carbono
- AcOMe: acetato de metilo
- Ac: acetilo
- CCF: cromatografía en capa fina
- CDCl₃: cloroformo deuterado
- δ : desplazamiento químico
- DHPs: dihidropiridinas
- DHPMs: dihidropirimidinas
- B-3MCR: éster de biginelli
- H-4MCR: éster de Hantzsch
- d: señal doble
- DMA: *N,N*-Dimetilacetamida
- DMF: *N,N*-Dimetilformamida
- EM: espectrometría de masas
- GEA: grupo electro-atractor
- GED: grupo electro-donador
- Hz: hertz
- IR: Infrarrojo
- IR_c: Infrarrojo cercano
- IR_M: Infrarrojo medio
- IR_L: Infrarrojo lejano
- m: señal múltiple
- Me: metilo
- mL: mililitros
- m/z: Relación masa-carga
- NCHs: ligantes tipos carbeno *N*-heterocíclico
- NMP: *N*-metil-2-pirrolidona
- NMe₂: grupo dimetilamino
- pf: punto de fusión
- PPh₃: trifenilfosfina
- PM: peso molecular
- ppm: partes por millón
- OMe: grupo metoxilo.
- OTf: grupo triflato
- RMN ¹³C: resonancia magnética nuclear de carbono
- RMN ¹H: resonancia magnética nuclear de hidrógeno
- RX: halogenuro de Alquilo
- s: señal simple
- TAFF: arcilla bentonita (Tonsil Actisil FF)
- TBAB: bromuro de tetrabutilamonio (por sus siglas en inglés)
- TON: turn Over Number
- TOF: turn Over Frequency
- t: señal triple
- UV: luz ultravioleta
- μ m: micrómetros
- DART: análisis directo en tiempo real (ADTR)
- % a.r. : abundancia relativa
- IE: impacto electrónico



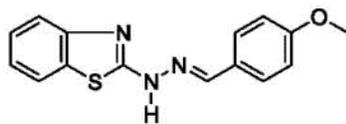
Lista de compuestos sintetizados



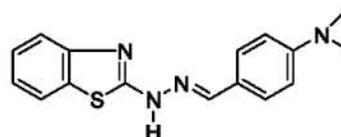
1a



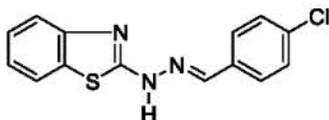
1b



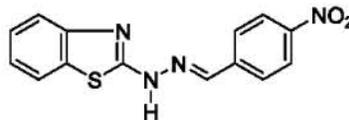
1c



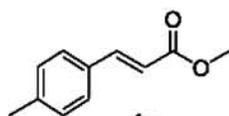
1d



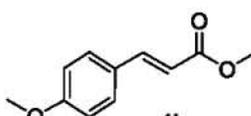
1e



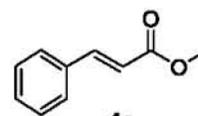
1f



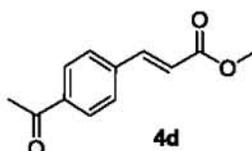
4a



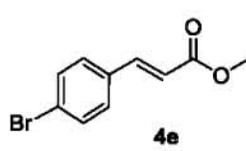
4b



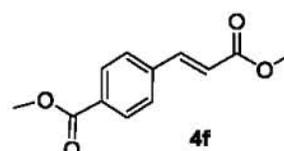
4c



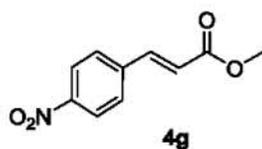
4d



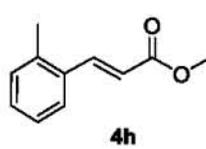
4e



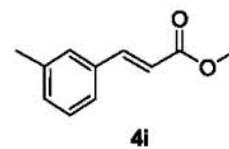
4f



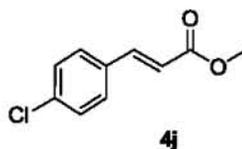
4g



4h



4i



4j



1.- Introducción

La importancia que tiene la química orgánica hoy en día es muy relevante en nuestras vidas desde el punto de vista médico, sintético, estructural-funcional y catalítico. La síntesis de compuestos es una de las áreas más importantes dentro de la química orgánica, ésta tiene como fin la preparación de nuevas moléculas que contengan propiedades químicas, biológicas y/o catalíticas útiles.¹

Uno de los compuestos más versátiles que existen dentro de la química orgánica, son las hidrazonas² los cuales se consideran derivados de grupos carbonilos. Este tipo de moléculas constituyen una clase muy versátil e importante de compuestos debido a su capacidad de reacción con agentes electrofílicos y/o nucleofílicos; esta característica les confiere una gran utilidad en síntesis orgánica, donde han destacado su uso en el diseño de fármacos, como ligantes para la formación de complejos metálicos, en la síntesis de compuestos heterocíclicos y heterocíclicosbioactivos³ y su uso como ligantes eficientes en reacciones de C-C.

En particular, el uso de hidrazonas como precursores catalíticos se ha visto reflejado en la reacción de acoplamiento tipo Mizoroki-Heck, la cual se define como una vinilación de halogenuros de arilo en presencia de una olefina, que frecuentemente se lleva a cabo en presencia de un catalizador de paladio, un ligante fosfina y una base en una solución homogénea.⁴ Esta reacción es importante ya que es considerada como una herramienta fundamental en la formación de enlaces C-C lo que ha permitido la formación de moléculas más complejas.

Por otro lado, el uso de nuevas fuentes de activación en comparación con el calentamiento convencional, tales como el uso de microondas, ultrasonido e (IR) ha tenido gran auge en las últimas décadas. El uso del IR como un medio de activación ha sido apenas explorado para promover distintas transformaciones químicas como por ejemplo, la condensación de Knoevenagel, la síntesis de ésteres tipo Biginelli, la obtención de diindolimetanos, entre otras, dando excelentes resultados⁵. Sin embargo, su uso en la reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck ha sido poco investigado, contando con poca información en la literatura sobre el uso de esta tecnología para promover este tipo de reacción.

Con base en lo anterior, en el presente trabajo de tesis se exponen los resultados sobre la síntesis de una familia de arilhidrazonas con un fragmento heterocíclico derivadas del 2-hidrazinobenzotiazol y diferentes aldehídos aromáticos, así como su evaluación como precursores catalíticos en la reacción de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck asistida por paladio y promovida por irradiación infrarroja. Asimismo, se describe la caracterización de las hidrazonas por medio de su punto de fusión y empleando técnica espectroscópicas tales como espectrofotometría de infrarrojo (IR), espectrometría de masas (EM) y resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C (RMN ¹H, ¹³C).



2.- Generalidades

2.1.- Hidrazonas

Las hidrazonas² son una clase de compuestos orgánicos que contiene a un grupo $>C=N-N<$ que se distinguen de otros miembros de esta clase (iminas, oximas, etc.) por presentar una estructura $R_1 R_2 C=N NH_2$ (**Figura 1**), las cuales están relacionadas con los aldehídos y cetonas por la sustitución del oxígeno del grupo carbonilo por el grupo funcional NNH_2 ,⁶ su clasificación dependerá de los sustituyentes R en el átomo de nitrógeno, por lo que si $R_3 = R_4 = H$ hidrazonas; si $R_3 = H$ y $R_4 =$ alquilo o arilo hidrazonas *N*-sustituidas; si $R_3 = R_4 =$ alquilo o arilo hidrazonas *N,N*-disustituidas.

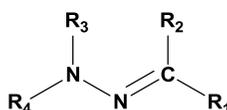


Figura 1.

Las hidrazonas usualmente son consideradas como derivados de grupos, las cuales contienen dos átomos de nitrógeno interconectados entre sí y un doble enlace $C=N$ el cual se conjuga con el par solitario de electrones del átomo terminal de nitrógeno, donde ambos átomos de nitrógeno del grupo hidrazona son nucleofílicos aunque el nitrógeno del grupo amino terminal es más reactivo, el átomo de carbono del mismo grupo tiene ambos caracteres tanto nucleófilo como electrófilo.⁷

Debido a la capacidad de las hidrazonas para reaccionar con agentes nucleofílicos y electrófilos son extensamente utilizados en síntesis orgánica en especial para la preparación de compuestos heterocíclicos⁸ y como posibles ligantes en reacciones de acoplamiento cruzado.

De tal manera que el fragmento triatómico $>C=N-N<$ ⁹ de las hidrazonas es el principal fragmento responsable de las propiedades físicas y químicas, así como su amplia gama de actividades biológicas y clínicas. Por su facilidad de preparación, su estabilidad hidrolítica y su tendencia hacia la cristalinidad son también características deseables de las hidrazonas en química orgánica.

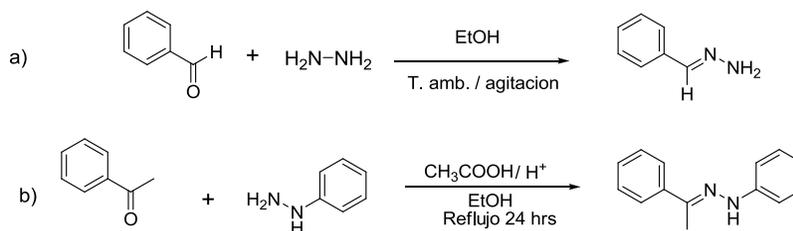


2.1.2- Métodos de síntesis

2.1.2.1.- A partir de aldehídos y cetonas

El método más general y clásico para la síntesis de hidrazonas es por de una reacción de condensación, entre la hidrazina o una hidrazina sustituida y un compuesto carbonilo (ya sea un aldehído o una cetona)¹⁰⁻¹¹ disueltos en un disolvente adecuado (etanol o metanol).¹² La reacción es generalmente sencilla, con muchos aldehídos, se requiere únicamente agitación a temperatura ambiente y la presencia de un agente desecante. Sin embargo, con las cetonas la reacción requiere en algunos casos de un calentamiento o bien de una catálisis ácida.

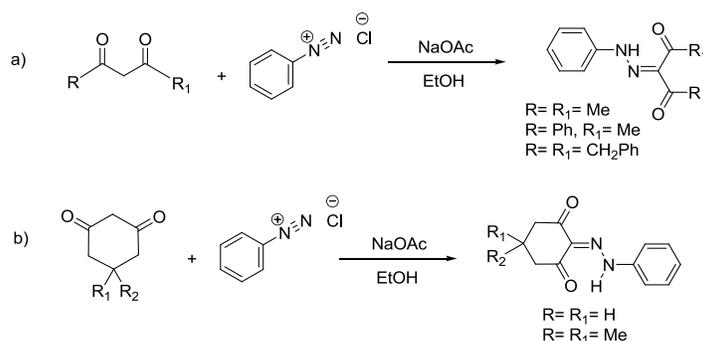
La formación de la hidrazona del benzaldehído a) y obtención de la fenilhidrazona de la acetofenona b) son un ejemplo típico de este tipo de reacciones (**Esquema 1**).



Esquema 1.

2.1.2.2.- A partir de sales de diazonio y metilenos activados

El acoplamiento de sales de diazonio y metilenos activos es uno de los métodos más antiguos para la síntesis de arilhidrazonas.^{7,13,14} La reacción de acoplamiento se lleva a cabo generalmente a temperatura ambiente y en un disolvente orgánico prático en presencia de una base. El acetato de sodio es comúnmente el más usado, aunque el acoplamiento en presencia de hidróxido de sodio o en soluciones de piridina también ha sido reportado. Se han acoplado acetilacetona ($R = R_1 = \text{Me}$), benzoilacetona ($R = \text{Ph}$, $R_1 = \text{Me}$), dibencilpentanodiona ($R = R_1 = \text{CH}_2\text{Ph}$) (**Esquema 2a**)¹⁵⁻²³ y otras 1,3-dicetonas incluyendo cetonas cíclicas (**Esquema 2b**)^{24,25} con sales de diazonio aromáticas en acetato de sodio etanólico, para producir los productos de acoplamiento correspondientes.

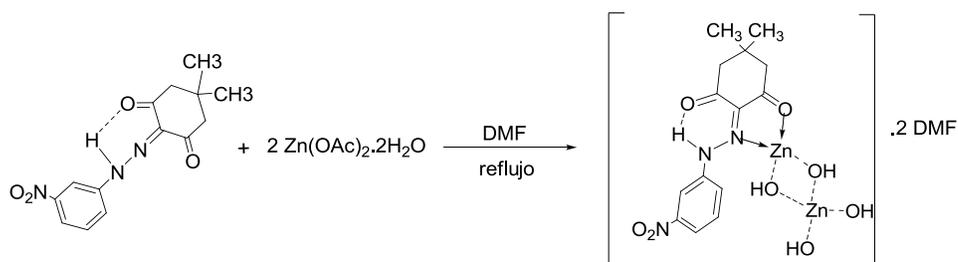


Esquema 2.



2.1.3.- Aplicaciones

Las hidrazonas y sus derivados constituyen una clase versátil de compuestos en química orgánica por lo cual han sido estudiados desde hace mucho tiempo, principalmente por su gran e interesante actividad biológica, tales como antiinflamatoria, analgésica, anticonvulsiva, antituberculosa, antitumoral, anti-VIH, actividad antimicrobiana, vasodilatador, antioxidante, en desórdenes mentales, antidepresiva y antimalaria.²⁶ Además, son compuestos importantes para la síntesis de fármacos, ya que en el grupo de la azometina -NHN=CH- el protón constituye una parte importante para el desarrollo y síntesis de nuevos fármacos, como en la síntesis del complejo $[(Zn)_2L(OH)_4] \cdot 2DMF$ (**Esquema 3**) el cual mostró tener una buena actividad antibacterial de nivel medio, contra el *Staphylococcus aureus* ATCC-25923 en comparación con la ampicilina;²⁷ así como en la industria para la fabricación de insecticidas, herbicidas, reguladores para el crecimiento de plantas, inclusive como plastificantes y estabilizantes para polímeros.^{28,29}



Esquema 3.

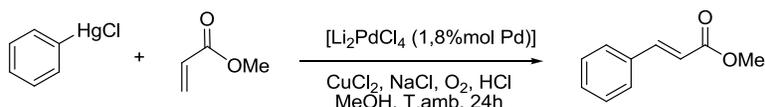
Las hidrazonas, entre otras cosas encuentran también aplicaciones analíticas donde son extensamente utilizadas en la detección, determinación y aislamiento de compuestos que tienen un grupo carbonilo. En métodos fotométricos para la determinación de aldehídos y cetonas como en la reacción con 2,4-dinitrofenilhidrazina en la formación de la hidrazona correspondiente.^{30,31} Aplicaciones fluorométricas, colorométricas en estudios potenciométricos como indicadores en titulaciones ácido-base y determinación de iones metálicos.^{32,33}

Así mismo, las hidrazonas juegan un papel importante en la química organometálica y química de coordinación, donde también son utilizadas como posibles ligandos para complejos metálicos -de acuerdo a la coordinación con el metal éstos pueden ser ligandos bidentados y/o tridentados-, suelen utilizarse en el diseño de la organocatálisis y también para la síntesis de heterocícllos.³⁴ En particular las arilhidrazonas son derivados que han tenido mucha atención debido a que han resultado ser ligandos eficientes en reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio (II) tales como la reacción de Mizoroki-Heck,³⁵ el acoplamiento Suzuki-Miyaura,³⁶ la reacción de acoplamiento de Hiyama,³⁷ así como el acoplamiento de acetatos de alilo con ácido bórico.³⁸



2.2.- Reacción de acoplamiento tipo Mizoroki-Heck

En 1968 el Dr. Heck, que trabajaba en la empresa "Hercules Inc." en Wilmington (Delaware), donde publicó el artículo denominado "reacciones químicas nuevas, utilizando sales de Pd como ingrediente clave para la unión de átomos de carbono", demostrando que las sales de arilpaladio preparadas por transmetalación de compuestos organomercurícos (**Esquema 4**), eran reactivos de utilidad en reacciones de sustitución de grupos vinilo.³⁹ Después se comprobó que los intermedios de órganoaladio podían generarse por paladación electrófila directa. En ambos casos, la sal de Pd(II) se reducía a Pd(0) y estas sales eran caras.

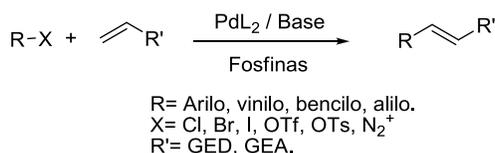


Esquema 4.

El químico japonés Tsutomu Mizoroki⁴⁰ en una investigación a la par, consiguió una mejora importante al descubrir que los haluros orgánicos eran precursores adecuados de especies de órganoaladio, y que la sustitución vinílica podía realizarse con cantidades catalíticas de Pd y una base (como el acetato de potasio), en ausencia de reoxidantes. Se trataba de una nueva reacción catalizada por Pd(0), que hoy conocemos como reacción de **Mizoroki-Heck**. Esta reacción posiblemente constituye una de las metodologías de acoplamiento más importantes en síntesis orgánica y la aportación más importante de estos dos químicos. Estas observaciones no fueron más que el comienzo de las subsecuentes e importantes aportaciones, que Heck hizo dentro de la química de acoplamientos C-C, reconociéndose su trabajo en 2010, al serle concedido el premio Nobel de Química.

2.2.1.- Definición

En particular, la reacción de Heck o Mizoriki-Heck⁴¹ es una reacción que ocurre entre un halogenuro de vinilo o arilo, una olefina deficiente en electrones, una base apropiada y una fuente de paladio, dando como resultado la inserción de la olefina, generando un nuevo enlace carbono-carbono (**Esquema 5**). Este método es una de las herramientas sintéticas más importantes en química orgánica, debido a su potencial para la generación de enlaces C-C, su tolerancia a una amplia variedad de disolventes y grupos funcionales.



Esquema 5.



2.2.2.- Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción propuesto para el acoplamiento cruzado tipo Mizoroki-Heck cuenta con los siguientes pasos, sin antes mencionar la tan relevante activación del Pd, donde las especies catalíticas activas de Pd(0) pueden formarse también *in situ* a través de la reducción en el medio de reacción de una especie de Pd(II) efectuada por ligantes generalmente del tipo fosfina o trialquilaminas.

Una vez efectuada la activación de la especie catalítica de Pd(II) a Pd(0), se procede al inicio del ciclo catalítico el cual consta de los siguientes 4 pasos (**Esquema 6**):

Adición oxidativa. El primer paso es una inserción o adición oxidativa del paladio cero al sistema insaturado del halogenuro generando un complejo $[\sigma\text{-Aril-Pd}^{2+}\text{L}_2\text{-X}]$.

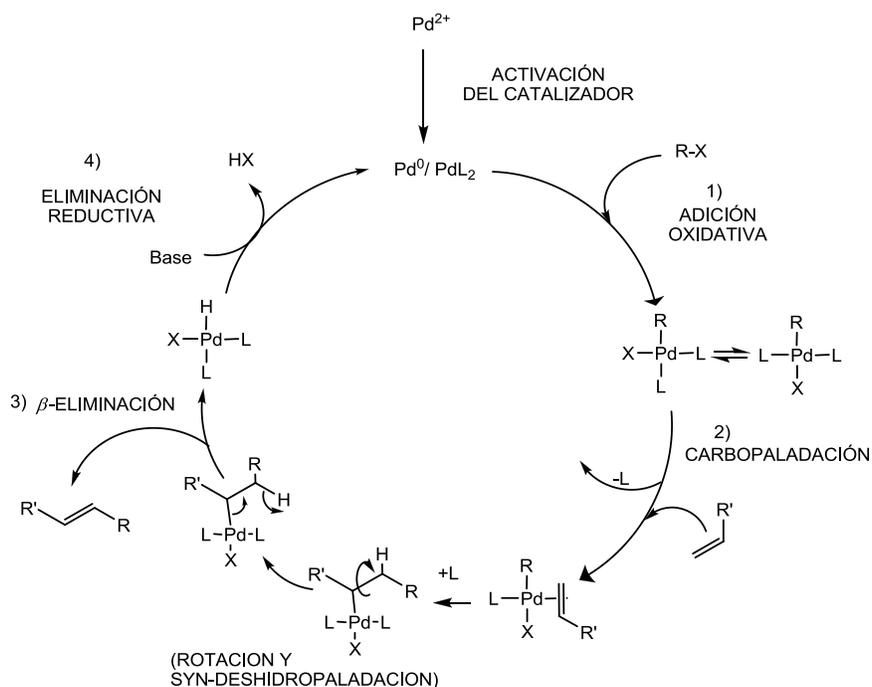
Carbopaladación. Posteriormente se lleva a cabo la coordinación de la olefina con el Pd²⁺ generando, que el ligante más lábil quede libre. A esto le sigue una adición *syn* del alqueno lo cual da como intermediario el complejo $[\sigma\text{-Alquil-Pd}^{2+}\text{L}_2\text{-X}]$

β -eliminación del hidruro. El nuevo enlace C-C sufre una rotación de tal manera que el hidrógeno queda en posición β . Después de esto se da la eliminación del hidruro, generando un halogenuro de hidridopaladio II.

Eliminación reductiva. El halogenuro hidridopaladio II presenta una eliminación del haloácido correspondiente para regenerar la especie reactiva de Pd⁰.⁴²

A menudo la adición oxidativa es el procesos o paso determinante de la velocidad de reacción, la cual está en función tanto de la naturaleza del halogenuro de arilo, que vendrá determinada por la fortaleza del enlace R-X en función del grupo saliente X (I, Br o Cl), el orden de reactividad de los distintos halogenuros en la reacción de acoplamiento cruzado generalmente es el siguiente (I > Otf \geq Br >> Cl), así como el resto orgánico R, los cuales son más reactivos cuando se encuentran activados por un grupo electroattractor, además del ligando y del aditivo añadido (base). En general, esta etapa se encuentra favorecida por el uso de ligantes ricos en densidad electrónica.

Las bases implicadas en la regeneración del catalizador tras la β -eliminación, pueden ser orgánicas (trialquilaminas) o inorgánicas (NaHCO₃, NaOAc, K₂CO₃, KOAc, etc.), los disolventes suelen ser orgánicos aunque a veces pueden mezclarse con agua e incluso utilizar solo agua, y en algunos casos se utilizan sales de amonio cuaternario como aditivos. El esquema completo suele visualizarse de un modo algo más simple en forma de ciclo catalítico.



Esquema 6.

2.2.3.- Catalizadores utilizados en el acoplamiento Mizoroki-Heck

Las reacciones de acoplamiento cruzado C-C catalizadas por paladio se encuentran entre las más prominentes en síntesis orgánica ya que poseen mecanismos complejos que implican formación y ruptura de enlaces C-Pd y que son objeto de continuo estudio. La dificultad que supone su investigación se debe, principalmente, a la gran cantidad de factores que influyen en este tipo de reacciones. La naturaleza o concentración de las especies nucleófila y electrófila implicadas en el proceso, así como la base, el ligando o el disolvente, ejercen una notable influencia. Además, la especie catalítica activa de Pd^0 debe regenerarse en la misma forma y estructura durante el proceso.

La optimización de los ligantes en catálisis homogénea se ha centrado en la estabilización del Pd^0 en disolución, para prevenir así la formación de negro de paladio y en consecuencia la desactivación del catalizador.⁴³ Por ello, la estabilidad térmica de los ligantes, así como su solubilidad en el medio de reacción, juega un rol crucial en la estabilización de las especies catalíticas de Pd para producir compuestos con altos rendimientos y buscar un grado de eficiencia en la reacción disminuyendo la temperatura y la cantidad de disolvente, para dar paso a principios de química verde originando menos residuos, amigables con el medio ambiente no tóxicos y biodegradables.

Por otro lado, las características electrónicas y estéricas de los ligantes tienen una gran influencia en la velocidad de reacción de estos procesos, siendo interesante desarrollar ligantes que sean



mejores dadores electrónicos, con sustituyentes voluminosos, ya que incrementan la densidad electrónica del Pd, además de disminuir la fortaleza del enlace, complejo de Pd sustrato, facilitando así la eliminación reductora y por tanto, aumentando la velocidad de reacción.

Siguiendo estos criterios para mejorar la eficiencia de los procesos de acoplamiento C-C, en las dos últimas décadas se han desarrollado diferentes familias de ligantes, las más comunes se mencionan a continuación.

Complejos de Pd ligantes tipo fosfina.

Los ligantes tipo fosfina fueron la primera familia que se utilizó en reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por Pd, donde su principal efecto es activar al Pd al reducirlo de Pd (II) a Pd (0), así como favorecer la eliminación reductora en el proceso catalítico.

Las más frecuentes son aquellas derivadas de PPh_3 , así como otras más voluminosas y ricas en electrones como tris-ter-butilfosfano $[P(t-Bu)_3]$, el triciclohexilfosfano $[P(Cy)_3]$ (**Figura 2**) o derivados de dialquilbilarilfosfinas, revisadas por Fu.⁴⁴

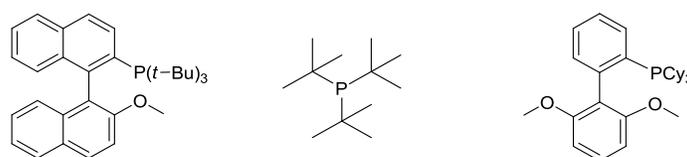
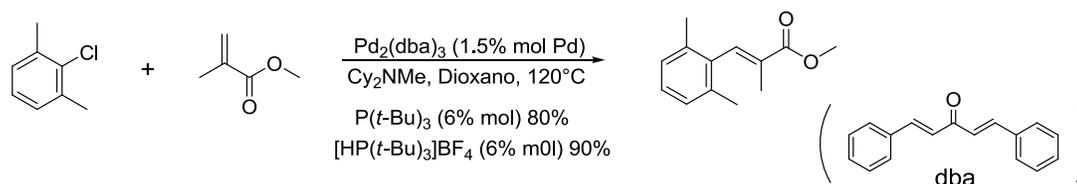


Figura 2.

Los ligantes de tipo fosfina presentan algunas propiedades bastante ventajosas, como la fortaleza del enlace P-Pd; que estabiliza muy bien el centro metálico, además de sus buenas características como dadores de densidad electrónica. Sin embargo, este tipo de ligantes generalmente son sensibles al aire y a la humedad, ya que son fácilmente oxidables y tienden a descomponer a temperaturas elevadas.

Para esto Fu demostró la transformación de estos fosfanos en las correspondientes sales de tetrafluoroboratos como por ejemplo el tetrafluoroborato de tri-ter-butilfosfonio, lo que les confiere una mayor estabilidad, como se puede observar en el **esquema 7**, la sal de fosfonio en la reacción de Heck mejora el rendimiento respecto a los obtenidos con el fosfano libre bajo las mismas condiciones.⁴⁵



Esquema 7.



Complejos de Pd Ligantes tipo carbeno *N*-heterocíclico (NCHs).

Los ligantes (NCHs) generalmente portan sustituyentes voluminosos y/o dadores de electrones, de igual manera presentan excelentes propiedades como dadores de densidad electrónica, similar o incluso mejor que los ligantes de tipo fosfina, además presentan dos ventajas adicionales con respecto a estos últimos. Son mucho menos tóxicos y generalmente muestran una mayor estabilidad térmica⁴⁶ y se enlazan fuertemente al metal (**Figura 3**).

En la última década, es frecuente observar la combinación del uso de paladaciclos con este tipo de ligantes, dada la gran actividad que presentan los centros metálicos de Pd con ligantes de estas características. Todo ello ha hecho que su uso en reacciones de acoplamiento C-C se generalice, donde esto ha conducido a sistemas catalíticos muy efectivos para llevar a cabo acoplamientos con sistemas no activados como los cloruros de arilo.

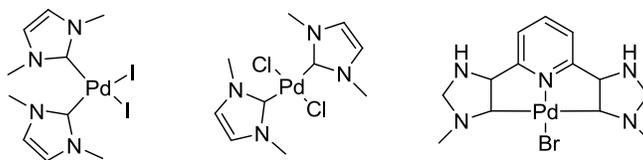


Figura 3.

Complejos ciclopaladados

Un complejo ciclopaladado o paladaciclo⁴⁷ puede ser definido como cualquier compuesto de Pd que contiene un enlace C-Pd estabilizado intramolecularmente por uno o dos átomos donantes neutros (Y), donde la mayoría de estos complejos posee ligandos donadores aniónicos de electrones por lo general si es de $[4e^-]$ son bidentados (a) o bien si es de $[6e^-]$ se denominan complejos tipo pinzas⁴⁸ ó complejos tridentados (b) (**Figura 4**).

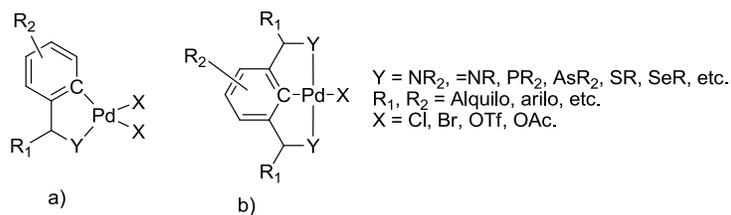


Figura 4.

Los paladaciclos son investigados muy extensamente como catalizadores en reacciones de acoplamiento C-C, y C-Het.⁴⁸ Además presentan una gran número de ventajas, ya que su síntesis es muy simple, lo cual permite modular tanto sus propiedades electrónicas como estéricas



cambiando, por ejemplo, el tamaño del metalociclo, la naturaleza (hibridación) del átomo de carbono enlazado al Pd o el átomo donador (N, P, S, O, etc.) o el ligando X (haluros, triflatos, acetatos, etc.).

Ligante de tipo macrocíclico.

El paladio coordinado a ligantes macrocíclicos (**Figura 5**) muestra una estabilidad térmica extremadamente alta, incluso a temperaturas más altas a las permitidas para que se dé la liberación de Pd, de forma temporal en el medio de reacción y se produzca la catálisis de procesos de acoplamiento C-C. Esta liberación de Pd del complejo parece ser la responsable de la extraordinariamente alta actividad catalítica en la conversión de todo tipo de sustratos. Incluso se ha observado la conversión completa de sustratos ricos electrónicamente y por tanto desactivados para este tipo de procesos, como con el 4-cloroanisol, alcanzándose conversiones cuantitativas y selectividades completas, en pocas horas de reacción, a 160°C y con concentraciones de catalizador menores al 0.1 % en mol, en acoplamientos de tipo Heck y Suzuki.⁴⁹

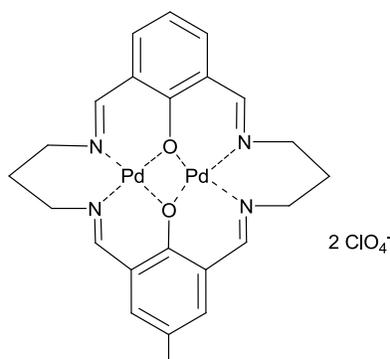


Figura 5.

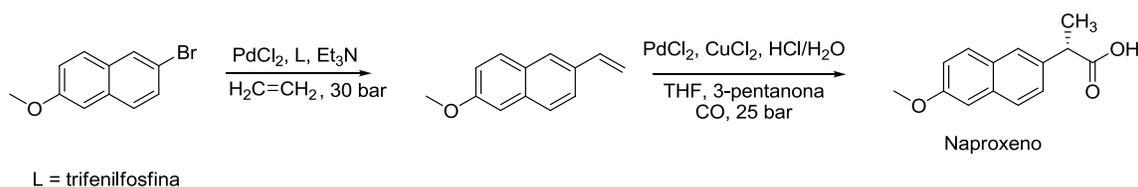
2.2.4.- Aplicaciones

Las reacciones de acoplamiento son una herramienta muy importante en química orgánica, ya que a través de ellas se pueden generar enlaces tan importantes como C-C, C-O, C-N, C-P, C-S, C-B, con excelentes rendimientos y selectividades. Por ello han llegado a adquirir un rol fundamental en la industria de productos fitosanitarios y farmacéuticos. En esta última, en el año 2011, las reacciones de formación de enlaces C-C supusieron el 11.5% del total de procesos llevados a cabo para la síntesis de productos de alto valor añadido, donde el 40.6% de estas transformaciones se llevaron a cabo a través de reacciones de tipo Suzuki-Miyaura o Mizoroki-Heck.

En biología se ha utilizado la reacción de Mizoroki-Heck en la síntesis de sondas no radioactivas (Nonisotopic labeling)⁵⁰ para acoplar colorantes fluorescentes a oligonucleótidos que poseen una secuencia complementaria a una región específica del polinucleótido (ADN o ARN).⁵¹ Los



La reacción de Heck tiene múltiples aplicaciones tanto a escala de laboratorio como industrial; un ejemplo representativo a nivel industrial es la producción de naproxeno⁵⁴ (**Esquema 10**), en la cual uno de los pasos fundamentales se realiza mediante un acoplamiento tipo Heck.



Esquema 10.

2.3.- INFRARROJO

La radiación infrarroja (IR) es una radiación electromagnética cuya longitud de onda comprende desde los 0.76-0.78 μm , delimitando con el color rojo en la zona visible del espectro, hasta los 1000 o 15000 μm (**Figura 7**), delimitando con las microondas. Cabe señalar que la región infrarroja en el espectro electromagnético se divide en tres zonas las cuales se clasifican de la siguiente manera:

- De onda corta, también conocido como "IR cercano" (IR_c) o de "alta intensidad": **0.76 – 2 μm**
- De onda media, también conocido como "IR medio" (IR_m) o de "media intensidad": **2 – 4 μm**
- De onda lejana, también conocido como "IR lejano" (IR_l) o de "baja intensidad": **4 – 1000 μm**

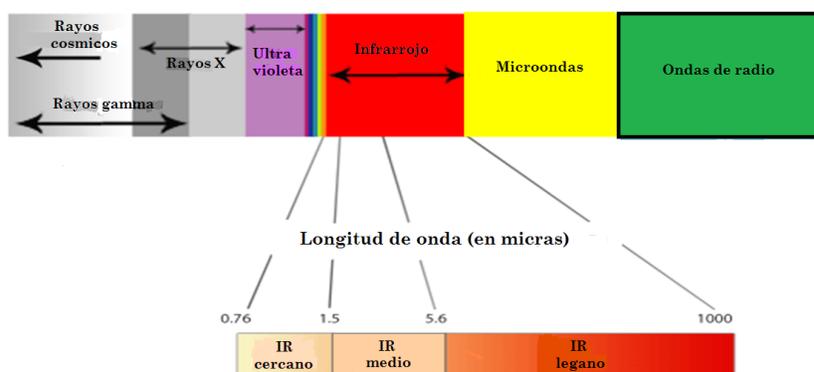


Figura 7.

La radiación infrarroja constituye una forma de calentamiento por conversión; a medida que las moléculas absorben a los fotones o irradiarla con energía IR, van transformándose en calor de este modo las moléculas experimentan un cambio en sus movimientos rotatorios y vibratorios,⁵⁵ por consiguiente la molécula se ve excitada, lo cual puede provocar la ruptura de enlaces químicos.⁵⁶



La radiación infrarroja se produce por los cuerpos calientes ya que se deben a cambios en los estados de energía de electrones en los átomos o en los estados vibracionales y rotacionales de los enlaces moleculares, los cuales se encuentran en el infrarrojo cercano y lejano. Todos los objetos a temperatura superior al cero absoluto (-273 °C o 0 K) emiten radiación IR. La cantidad y la longitud de onda de la radiación emitida dependen de la temperatura y la composición del objeto considerado.

El Sol es la principal fuente natural de IR; constituye el 59% del espectro de emisión solar. Las fuentes artificiales de producción de IR son los emisores no luminosos (que emiten infrarrojos distales) y las lámparas o emisores luminosos (infrarrojos proximales) constituidas por filamentos de tungsteno (en ocasiones de carbono), dispuestos en una ampolla de cristal o cuarzo, que contiene un gas inerte a baja presión, con su reflector correspondiente para mejorar la direccionalidad del haz.⁵⁷ En consecuencia, expone las superficies del producto, que fácilmente se absorben y se calientan. Por lo tanto, la eficacia de calentamiento está relacionada con la línea de visión entre la fuente y el producto; en otras palabras, la irradiación infrarroja es una forma directa de calentamiento. Esto además favorece los modos de vibración en una molécula, los cuales son las principales razones de la alta eficiencia energética de los sistemas de infrarrojos para activar una reacción.

2.3.2.- Aplicaciones generales

No es sorprendente que la tecnología IR haya encontrado un amplio campo de aplicación,⁵⁸ algunos de los sectores en los que la tecnología IR ha tenido éxito con fines cualitativos y cuantitativos son: agricultura/alimentos (productos agrícolas, productos alimentarios industriales y agricultura de precisión / suelo); polímeros (procesamiento de polímeros y características de calidad de polímero), petróleo y combustible (control de calidad, proceso de producción de combustible y caracterización de petróleo), medio ambiente, textiles, biomédica / clínica, farmacia y cosmética.

2.3.3.- Aplicación del infrarrojo en síntesis química.

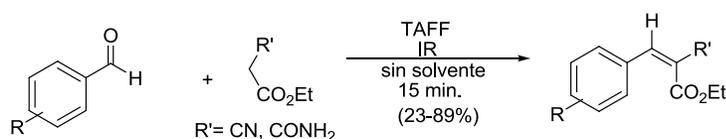
El calentamiento por (IR) ha existido durante mucho tiempo; sin embargo, sólo en los últimos años se han aplicado muchas de sus ventajas para satisfacer una amplia gama de procesos químicos, extracciones de productos naturales y para la promoción de muchos tipos de reacciones. Además, se pone de manifiesto que la irradiación del (IR_c) es más eficiente que las irradiaciones del (IR_M) e (IR_L), siendo fácilmente controlable y con la calidad de una fuente de calor de respuesta rápida. Por lo tanto, uno de los objetivos relevantes de este trabajo es ofrecer la irradiación infrarroja como fuente de energía de alternativa limpia para activar las reacciones, todo ello dentro del protocolo de la Química Verde.⁵⁹



De esta manera se muestran a continuación algunos resultados y ejemplos recientes del uso de IR como fuente de energía alternativa para promover diversos tipos de reacciones orgánicas, destacando en especial el uso del Irradiación infrarroja medio (IR_M).⁵⁹

2.3.3.1.- Condensación Knoevenagel

La bien conocida condensación de Knoevenagel, una reacción de tipo aldólica catalizada por un ácido o una base, se lleva generalmente entre aldehídos aromáticos como sustrato y un metileno activado, han sido promovidas en presencia de un arcilla bentonítica Tonsil Actisil FF (TAFF) como catalizador en ausencia de disolvente.⁶⁰ Estas interesantes reacciones (**Esquema 11**) se ha promovido en muchos casos mediante el uso del (IR_M), por lo general las reacciones se desarrolla con buenos rendimientos y tiempos de reacción cortos.

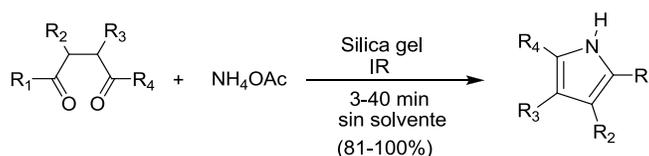


R = H, *p*-NO₂, *o*-NO₂, *p*-N(Me)₂, *p*-OMe, *o*-OMe, *p*-Cl, *o*-Cl, *p*-Br

Esquema 11.

2.3.3.2.- Síntesis de Pirrol vía Paal-Knorr

Es el método sintético más general para preparar furanos, tiófenos y pirroles; Zhang y colaboradores reportaron una síntesis de pirrol vía Paal-Knorr usando sales de amonio inorgánicas como fuente de nitrógeno y gel de sílice como catalizador; (**Esquema 12**). La reacción activada por (IR_M) se llevó a cabo en estado sólido, lo que significa que no había compuestos orgánicos volátiles y se llevó a cabo en tiempos de reacción cortos.⁶¹



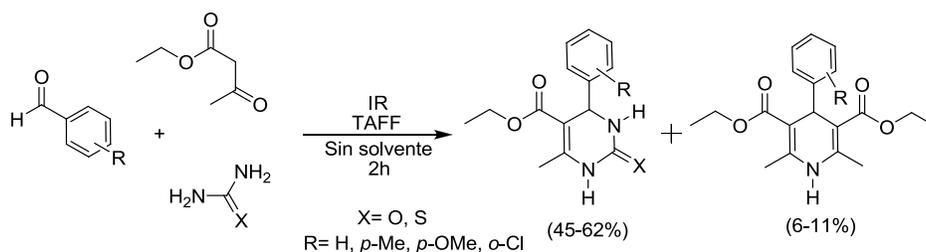
Esquema 12.

2.3.3.3.- Síntesis de ésteres de Biginelli y Hantzsch.

Los procedimientos Biginelli (B-3MCR) y Hantzsch (H-4MCR) son protocolos comunes para la producción de dihidropirimidinonas (DHPMs) y dihidropiridinas (DHPs), también conocidos como ésteres de Biginelli y Hantzsch respectivamente, se formaron mediante la reacción entre una serie de aldehídos, acetoacetato de etilo y urea o tiourea. Ambos productos de reacción tanto DHPMs y DHPs fueron producidos utilizando (IR_M) como medio para la activación de la reacción con (TAFF) como catalizador en condiciones libres de disolvente (**Esquema 13**), donde cabe destacar que la competencia entre la formación de DHPs y DHPMs ha sido detectadas usando el



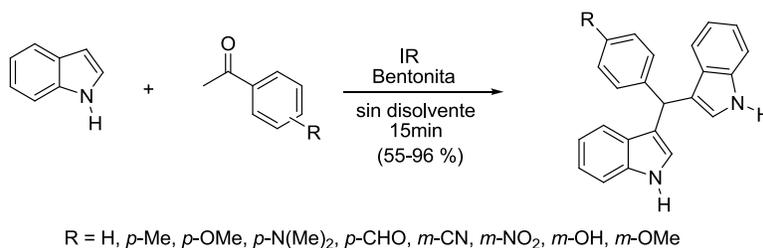
protocolo de Biginelli; donde las dihidropirimidinonas esperadas fueron los principales productos de reacción, mientras que la producción de DHPs fue promovida por el amoníaco producido por descomposición de urea o tiourea empleadas como reactivos, siendo éstos el producto minoritario de reacción.⁴²



Esquema 13.

2.3.3.4.- Síntesis de diindolilmetanos

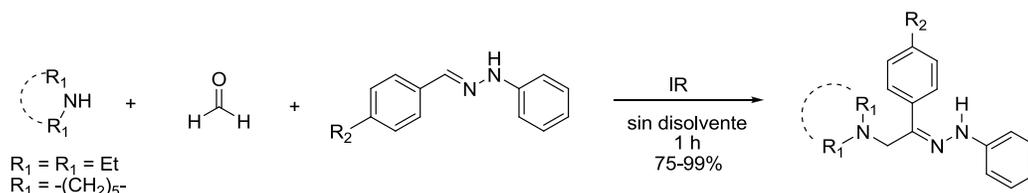
Los diindolilmetanos son una clase muy importante de compuestos químicos; muchos de ellos muestran actividad antineoplásica preventiva. Debido a esto, se logró establecer un procedimiento novedoso, principalmente en el sentido de los principios de la Química Verde. En este sentido, se produjeron varios diindolilmetanos a partir del indol y varios arilaldehídos, utilizando (IR_M) para activar la reacción en presencia de una arcilla bentonítica como catalizador⁵ (**Esquema 14**).



Esquema 14.

2.3.3.5.- Reacción de acoplamiento tipo Mannich

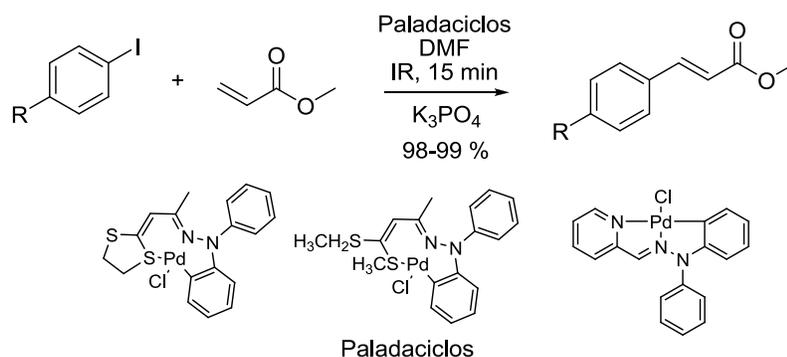
La reacción de acoplamiento entre arilhidrazonas, formaldehído y una amina secundaria para generar las correspondientes (Z)-(aminometil)(aril)fenilhidrazonas, empleando irradiación infrarroja cercano (IR_C) como fuente de energía, en ausencia de disolvente con excelentes rendimientos y tiempos de reacción cortos, siendo esta técnica una buena alternativa tanto eficiente, económica y limpia para llevar a cabo este tipo de acoplamiento⁶² (**Esquema 15**).



Esquema 15.

2.3.3.6.- Reacción de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck.

En comparación con el uso clásico de las condiciones de reflujo y las fuentes comerciales de complejos de paladio. El uso de irradiación infrarroja cercana (IR_c) es una nueva alternativa para promover la activación de reacción en el acoplamiento cruzado tipo Mizoroki-Heck, usando paladacilos como precursores catalíticos, (**Esquema 16**). Los resultados más recientes en esta investigación muestran que el uso de (IR_c) puede considerarse una alternativa excelente, económica, accesible, además de benigna y amigable con el medio ambiente, mostrando ventajas tales como, tiempos cortos de reacción y buenos rendimientos facilitando el acceso a una metodología limpia, sencilla y económica, comparable a las microondas y siendo pioneros en el uso de (IR_c) para asistir reacciones de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck.⁶³



Esquema 16.



3.- Hipótesis.

Si arilhidrazonas, que son sintetizadas a través de una reacción de condensación entre una arilhidrazina y un aldehído o cetona son usadas como precursores catalíticos eficientes en reacciones de acoplamiento C-C, entonces será posible utilizar una reacción de condensación entre el 2-hidrazinobenzotiazol y diferentes benzaldehídos con la finalidad de sintetizar arilhidrazonas que contengan un fragmento heterocíclico y asimismo poder explorar su potencial catalítico en el acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck, usando (IR_c) como energía de activación y una fuente apropiada de paladio.



4.- Objetivos

4.1.- Objetivo general.

- Llevar a cabo la síntesis de arilhidrazonas que contengan un fragmento heterocíclico por medio de una reacción de condensación, con el fin de usarlas como precursores catalíticos en el acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck asistido por paladio y usando como fuente de activación (IR_C).
-

4.2.- Objetivos particulares.

- Realizar la reacción de condensación entre el 2-hidrazinobenzotiazol y diferentes benzaldehídos, para obtener arilhidrazonas que contengan un fragmento heterocíclico.
- Explorar el potencial catalítico de arilhidrazonas con un fragmento heterocíclico en el acoplamiento Mizoroki-Heck, empleando una fuente de paladio e (IR_C) como energía de activación.
- Encontrar las condiciones óptimas de reacción en el acoplamiento Mizoroki-Heck, tales como concentración de sistema catalítico, fuente de paladio, disolvente y tipo de base.
- Explorar el potencial catalítico del sistema [Pd/arilhidrazona], al emplear las mejores condiciones de reacción en el acoplamiento Mizoroki-Heck a través de la síntesis de diversos cinamatos de metilo.



5.- Desarrollo experimental

5.1.- Reactivos y equipo

Reactivos utilizados: 2-hidrazinobenzotiazol, *p*-benzaldehídos, acetato de paladio, PdCl₂(PPh₃)₂, PdCl₂(∅CN)₂, *N,N*-dimetilformamida anhidra (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA) , acrilato de metilo, *N*-metil-2-pirrolidona (NMP), sales de potasio; K₃PO₄ , K₂CO₃, KOAc, son del proveedor Sigma-Aldrich y se emplearon sin ningún tipo de tratamiento previo.

Los disolventes utilizados: hexano, diclorometano y acetato de etilo se adquirieron del proveedor Reactivos y Productos Químicos Finos (REPROQUIFIN) y fueron destilados previo a utilizarlos. Mientras que el metanol fue del proveedor Sigma-Aldrich, que se empleó sin ningún tratamiento previo.

Para el seguimiento adecuado de las reacciones se realizó mediante CCF (cromatografía de capa fina) utilizando cromatofolios de 0.20 mm de espesor DC-fertigfolien ALUGRAM Xtra SIL G/UV₂₅ MACHERY-NAGEL como fase estacionaria y una mezcla de hexano/acetato de etilo en proporción (8:2) como fase móvil y como revelador se empleó luz ultravioleta (UV).

Las purificaciones de algunos de los productos obtenidos se realizaron mediante la técnica de cromatografía en columna, por medio de sílice (malla 70-230) como fase estacionaria y como fase móvil se utilizó hexano al 100% y/o un sistema de elución hexano/acetato de etilo (98:2)

La cuantificación de los rendimientos se hizo mediante la obtención (medición) de las masas (pesos seco) de los productos obtenidos previamente purificados, utilizando una balanza analítica Sartorius M-Power AZ-214, 210 g/0.1 mg.

La espectrofotometría de infrarrojo (IR) se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Sprectrum 1000 FT-IR equipado con un accesorio de polarización ATR, donde las muestras fueron leídas en estado sólido.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H (300 MHz) y ¹³C (75 MHz) se determinaron en un espectrometro Varian +300 MHz, utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl₃), los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) relativo al TMS (tetrametilsilano), usado como referencia interna.

La espectrometría de masas (EM) se realizó utilizando un espectrómetro JEOL-JMS-AX505, mediante las técnicas de impacto electrónico (70 eV) y análisis directo en tiempo real (DART) (19 eV).

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



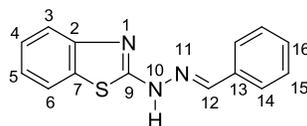
El equipo utilizado para la irradiación con energía IR se creó empleando un recipiente metálico cilíndrico vacío en el que se insertó una lámpara Osram (bulb modelo Thera-Therm, 250 w, 125 V). Esta lámpara es una lámpara IR de onda corta especial (IR-A) para su uso en aplicaciones de cuidado corporal y bienestar, con una radiación máxima a una longitud de onda de aproximadamente 1.1 μm , aseverando que la fuente de activación utilizada es (IR_C), **figura 8**.

5.2.- Metodología experimental.

5.2.1.- Síntesis de arilhidrazonas, compuestos 1a-f.

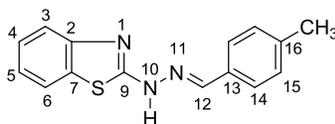
En un matraz Erlenmeyer 50 mL se colocaron 0.9 mmol de 2-hidrazinobenzotiazol y se disolvieron en 5 mL de etanol, posteriormente se agregan 0.9 mmol del benzaldehído correspondiente previamente disuelto en 5 mL de etanol. La mezcla de reacción se deja en agitación por 30 minutos tiempo y una temperatura de 70°C. El sólido obtenido se filtra a vacío y se lava con hexano y de esta manera se obtiene en forma pura el ligante tridentado.

Los compuesto obtenidos se identificaron por medio de punto de fusión y su estructura fue elucidada por medio de técnicas espectroscópicas de (IR), Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C (RMN ^1H y ^{13}C) y espectrometría de masas (EM) y los datos están de acuerdo con lo informado en la literatura.⁶⁴



2-(2-Benzotiazolil)hidrazona del benzaldehído. **1a**

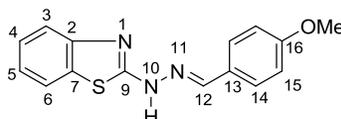
(96 %) Cristales blancos, p.f. 226-228 °C (lit ^[67a] 225-226 °C). IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (ATR): 3056, 2964 (H-Csp²), 1921, 1881, 1805 (Ar), 1625 (C=N), 1632, 1575 (C=C_{Ar}). δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 6.8 (s, 1H, N-H), 7.29-7.35 (m, 2H, H-14), 7.42-7.49 (m, 3H, H-15, H-16), 7.64-7.74 (m, 4H, H-3, H-5, H-6), 8.40 (s, 1H, H12). δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) 116.0 (C-3, C-4), 122.0 (C-6), 124.5 (C-5), 127.8 (C-15), 128.9 (C-14), 131.3 (C-16), 132.5 (C-13), 140.2 (C-12), 150.8 (C-2), 168.3 (C-9). EMADTR (19eV) m/z (%ar) [Asij]: 254 (98) [M+H]⁺.



2-(2-Benzotiazolil)hidrazona del 4-metilbenzaldehído. **1b**

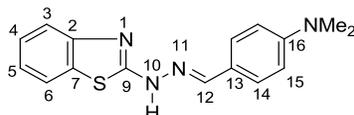


(90 %) Cristales amarillos, p.f. 232-234 °C (lit ^[67a] 231-233 °C). IR v_{\max}/cm^{-1} (ATR): 3202, 3076 (H-Csp²), 2886, 2814 (H-Csp³), 1916, 1878 (Ar); 1624 (C=N), 1577 (C=C_{Ar}). δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 2.39 (s, 3H, CH₃), 7.23 (d, *J* 8.1, 2H, H-15), 7.40 (t, 2H, H-4, H-5), 7.61 (d, *J* 8.1, 2H, H-14), 7.67, (d, *J* 7.5, 2H, H-6), 8.31 (s, 1H, H-12) 9.36 (s, 1H, N-H). δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) 21.6 (CH₃), 116.3 (C-3), 121.8 (C-6), 123.95 (C-5), 125.7 (C-4), 127.4 (C-7), 127.6 (C-14), 129.5 (C-15), 130.1 (C-13), 141.5 (C-16), 142.1 (C-12), 149.6 (C-2), 168.2 (C-9). EMADTR (19eV) *m/z* (%ar) [Asij]: 268 (98) [M+H]⁺*



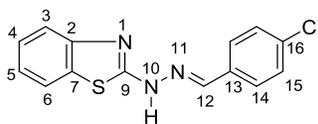
2-(2-Benzotiazolil)hidrazona del 4-metoxibenzaldehído. **1c**

(97 %) Cristales blancos, p.f. 196-198 °C (lit ^[67a] 194-195 °C). IR v_{\max}/cm^{-1} (ATR): 3063, 3000 (H-Csp²), 2931, 2832 (H-Csp³), 1603 (C=N), 1574, 1557, (C=C_{Ar}). δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.97 (s, 1H, N-H), 6.93 (d, *J* 8.7, 2H, H-15), 7.20 (t, 1H, H-4), 7.36 (t, 1H, H-5), 7.55 (d, *J* 7.5, 2H, H-6), 7.64 (d, *J* 8.7, 2H, H-14), 8.18 (s, 1H, H-12). δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) 55.3 (OCH₃), 114.2 (C-15), 116.6 (C-3), 121.7 (C-6), 123.1 (C-5), 126.0 (C-4), 126.9 (C-7), 127.2 (C-13), 129.0 (C-14), 144.7 (C-12), 147.5 (C-2), 161.6 (C-16), 168.2 (C-9). EMADTR (19eV) *m/z* (%ar) [Asij]: 284 (98) [M+H]⁺*



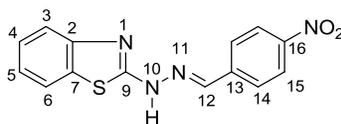
2-(2-Benzotiazolil)hidrazona del 4-dimetilaminobenzaldehído. **1d**

(97 %) Cristales blancos, p.f. 238-240 °C (lit ^[67a] 236-238 °C). IR v_{\max}/cm^{-1} (ATR): 3074, 3040 (H-Csp²), 2883, 2799 (H-Csp³), 1920, 1877 (Ar), 1624 (C=N), 1576, 1556, (C=C_{Ar}). δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 3.01 (s, 6H, NMe₂), 6.72 (d, *J* 8.7, 2H, H-15), 7.13 (t, 1H, H-4), 7.33 (t, 1H, H-5), 7.51 (d, *J* 7.8, 2H, H-6), 7.54 (d, *J* 8.7, 2H, H-14), 7.68 (d, *J* 7.8, 1H, H-3), 7.91 (s, 1H, H-12). δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) 40.2 (NMe₂), 111.5 (C-15), 117.8 (C-3), 121.3 (C-6), 121.6 (C-5), 121.9 (C-13), 125.9 (C-4), 128.3 (C-14), 130.2 (C-7), 144.9 (C-12), 150.0 (C-2), 151.5 (C-16), 168.3 (C-9). EMADTR (19eV) *m/z* (%ar) [Asij]: 297 (98) [M+H]⁺*



2-(2-Benzotiazolil)hidrazona del 4-clorobenzaldehído **1e**.

(97 %) Cristales blancos, p.f. 143-145 °C (lit ^[67b] 140-142 °C). IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (ATR): 3078, 2965 (H-Csp²), 1931, 1884 (Ar), 1626 (C=N), 1575, 1489, (C=C_{Ar}). δ_{H} (300 MHz, CDCl₃) 7.20 (t, 2H, H-4, H-5), 7.35 (d, 1H, H-3), 7.40 (d, *J* 8.4, 2H, H-15), 7.55 (d, 1H, H-6), 7.65 (d, *J* 8.4, 2H, H-14), 7.8 (s, 1H, H-12). δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) 118.3 (C-3), 121.8 (C-6), 124.5 (C-5), 125.3 (C-4), 128.9 (C-15), 130.6 (C-14), 130.8 (C-7), 134.9 (C-13), 136.6 (C-16), 143.3 (C-12), 150.1 (C-2), 169.8 (C-9). EMADTR (19eV) *m/z* (%ar) [Asij]: 288 (98) [M+H]⁺



2-(2-Benzotiazolil)hidrazona del 4-nitrobenzaldehído **1f**.

(99 %) Cristales amarillos, p.f. 118-120 °C (lit ^[67b] 117-119 °C). IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (ATR): 3073, 2966 (H-Csp²), 1936, 1893 (Ar), 1623 (C=N), 1570, 1510 (C=C_{Ar}). δ_{H} (300 MHz, CDCl₃): δ 7.14 (t, 2H, H-3), 7.60-7.67 (m, 2H, H-4, H-6), 7.85 (d, 2H, *J*_{H14H15} = 9.0 Hz, H-14), 7.95-7.96 (m, 2H, H-5, H12), 8.0 (d, *J* 8.4, 2H, H-15). δ_{C} (75 MHz, CDCl₃) 116.9 (C-3), 121.7 (C-6), 123.1 (C-15), 123.2 (C-14), 126.0 (C-5), 126.9 (C-4), 127.2 (C-7), 129.0 (C-13), 144.7 (C-12), 147.5 (C-2), 161.6 (C-16), 168.2 (C-9). EMADTR (19eV) *m/z* (%ar) [Asij]: 299 (98) [M+H]⁺

5.2.2- Evaluación catalítica en el acoplamiento Mizoriki-Heck

5.2.2.1.- Procedimiento para la obtención de las condiciones óptimas de reacción.

En un matraz de bola de 50 mL se adicionó 1 mmol de 4-yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de base y el sistema catalítico [Pd/arilhidrazona] en 4 mL de DMF, la mezcla de reacción se coloca a reflujo utilizando (IR_C) (**Figura 8**). La reacción es monitoreada por medio de (CCF), una vez consumida la materia prima y la reacción se haya llevado completamente a cabo, se enfría la reacción. Se le adicionó 10 mL de agua y se realiza una extracción líquido-líquido



empleando de hexano (3X10 mL). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío, de esta manera el producto se aísla de forma pura.

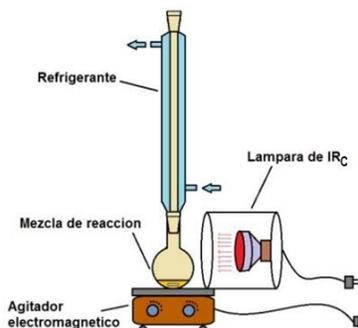


Figura 8.

5.2.2.2.- Procedimiento para el acoplamiento Mizoriki-Heck entre diversos halogenuros de arilo y acrilato de metilo.

En un matraz de bola de 50 ml se colocan 1 mmol de halogenuro de arilo correspondiente, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de KOAc y (0.25% mol) como sistema catalítico [$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ /hidrazona **1d**] en 3 ml de *N*-metilpirrolidona (NMP), ver tabla 7 y 8. La mezcla de reacción se coloca a reflujo utilizando irradiación infrarroja. La reacción se sigue por medio de cromatografía en capa fina y una vez consumidas las materias prima, se enfría la reacción, se adicionan 10 mL de agua y se realiza una extracción líquido-líquido, empleando acetato de etilo (3 X 10 mL). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente a vacío. Los productos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna con gel sílice como fase estacionaria y una elución como fase móvil de hexano:acetato de etilo (98:2).

Nota: cuando se emplearon bromuros y cloruros de arilo se adicionó bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) como aditivo.

Todos los compuestos fueron caracterizados empleando técnicas; IR, Espectrometría de Masas y Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , lo datos están de acuerdo a lo informado en la literatura.⁶⁵



6.- Resultados y discusión

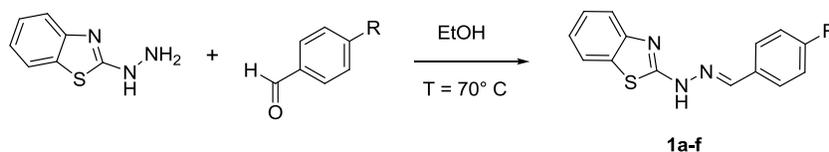
6.1.- Síntesis de arilhidrazonas compuestos 1a-f.

Las hidrazonas son compuestos muy versátiles en química orgánica donde su reactividad más significativa es la nucleofilicidad. Como ya se mencionó en las generalidades las hidrazonas son extensamente utilizadas para el diseño de fármacos, en química organometálica juegan un papel muy importante como posibles ligantes bidentados y tridentados en la formación de complejos metálicos, adicionalmente se emplean en la organocatálisis y también para la formación de compuestos heterocíclicos. En particular las arilhidrazonas son derivados que han tenido mucha atención debido a que han resultado ser ligantes eficiente en reacciones de acoplamiento C-C catalizada por paladio.³⁶⁻³⁹

El equipo de investigación donde se desarrolló el trabajo de tesis, se ha venido enfocando en el diseño de sistemas catalíticos simples y activos para el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck; específicamente se ha interesado en la síntesis de arilhidrazonas derivadas del benzotiazol debido a que su estructura es simple y muy estable; de igual forma, es de su interés extender el empleo de la (IR_d) como una fuente alterna de calentamiento para el acoplamiento Mizoroki-Heck.

Con base a lo anterior, en primera instancia se realizó la síntesis de las arilhidrazonas con un fragmento de benzotiazol, compuestos **1a-f**, la cual se llevó a cabo entre diversos benzaldehídos para sustituidos y el 2-hidrazinobenzotiazol, por medio de una reacción de adición-eliminación, la **Tabla 1** muestra lo resultados alcanzados en la síntesis de estos compuestos.

Tabla 1. Síntesis de arilhidrazonas, compuestos **1a-f**.



R	Compuesto	Punto de fusión [°C]	Rendimiento [%]
H	1a	226-228	96
Me	1b	232-234	90
OMe	1c	196-198	97
NMe ₂	1d	238-240	97
Cl	1e	143-145	97
NO ₂	1f	118-120	99

Los compuestos **1a-f** fueron obtenidos como sólidos.

Dada la similitud estructural de los compuestos solo se presenta el análisis espectroscópico para uno de ellos escogiendo de forma arbitraria el compuesto **1a**.



El espectro de infrarrojo (**Figura 9**) para el compuesto **1a**, presenta en la zona de enlaces sencillos dos bandas en 3056 y 2890 cm^{-1} , las cuales corresponden la vibración de los enlaces H-Csp^2 , hacia 1921 , 1881 , 1805 cm^{-1} se logran apreciar las bandas debidas a los sobretonos de los anillos aromáticos, en la zona de enlaces múltiples; se aprecia una banda en 1625 cm^{-1} , la cual pertenece a la vibración del doble enlace (C=N) de la hidrazona; finalmente, en 1632 , 1575 cm^{-1} se observa la banda debida a la vibración de los dobles enlaces correspondientes a las sistemas aromáticos (C=C_{Ar}).

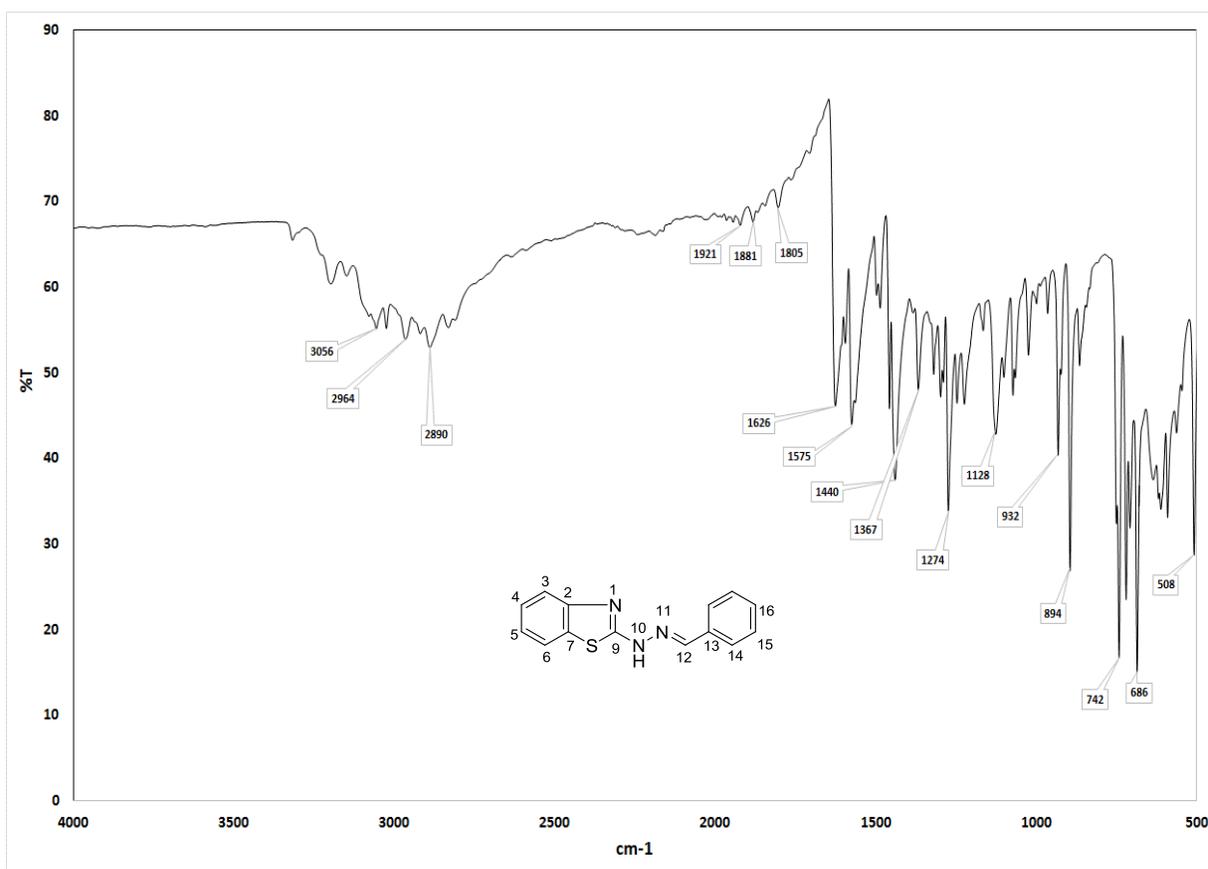


Figura 9. Espectro de IR (película) para el compuesto **1a**.

El espectro de RMN ^1H (**Figura 10**) muestra hacia campos bajos una señal doble que se ubica en 7.29 y 7.35 ppm , la cual integra para dos protones y es debida a la presencia de los hidrógenos H-14; en esta misma zona en el intervalo de 7.42 - 7.49 ppm , aparece una señal múltiple que integra para 3 hidrógenos la cual corresponde a los protones H-15 y H-16, otra señal múltiple se logra apreciar en un rango de 7.64 - 7.74 ppm que integra para cuatro hidrógenos y es asignada a los hidrógenos H-3, H-4, H-5 y H-6). Finalmente, desplazada a campos más bajos una señal simple que aparece en 8.38 ppm y que integra para un protón corresponde al hidrogeno H-12.



Dr. Fernando Ortega
 OMER-H
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.4 degrees
 Acq. time 1.998 sec
 Width 4506.5 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0706220 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 12 min, 58 sec

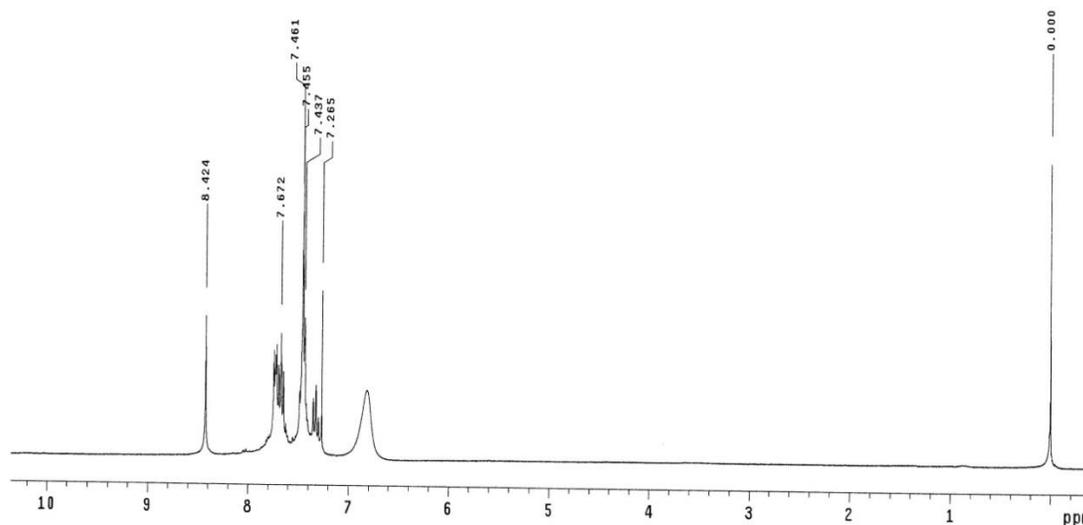
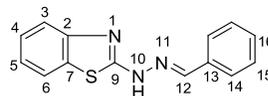


Figura 10. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) para el compuesto **1a**.

En el espectro de RMN ^{13}C (**Figura 11**) del compuesto **1a**, se observan el número de señales correspondientes al número de átomos de carbono magnéticamente no equivalentes con que cuenta la molécula. Desplazadas hacia campos altos en zona de aromáticos se observan señales en 116.0, 122.0, 124.5, 150.8 y 168.3 ppm las cuales pertenecen a los átomos C-3, C-4, C-6, C-5, C-2, C-9, del anillo bencénico del sistema benzotiazol. Mientras que las señales del sistema bencénico se aprecian en 127.8, 128.9, 131.3, 132.8 ppm y corresponden a los átomos de carbono C-15, C-14, C-16, C-13, respectivamente. Finalmente para la señal que aparece en 140.2 ppm se asigna al grupo metino C-12, unido al átomo de nitrógeno por un doble enlace y a un sistema aromático.

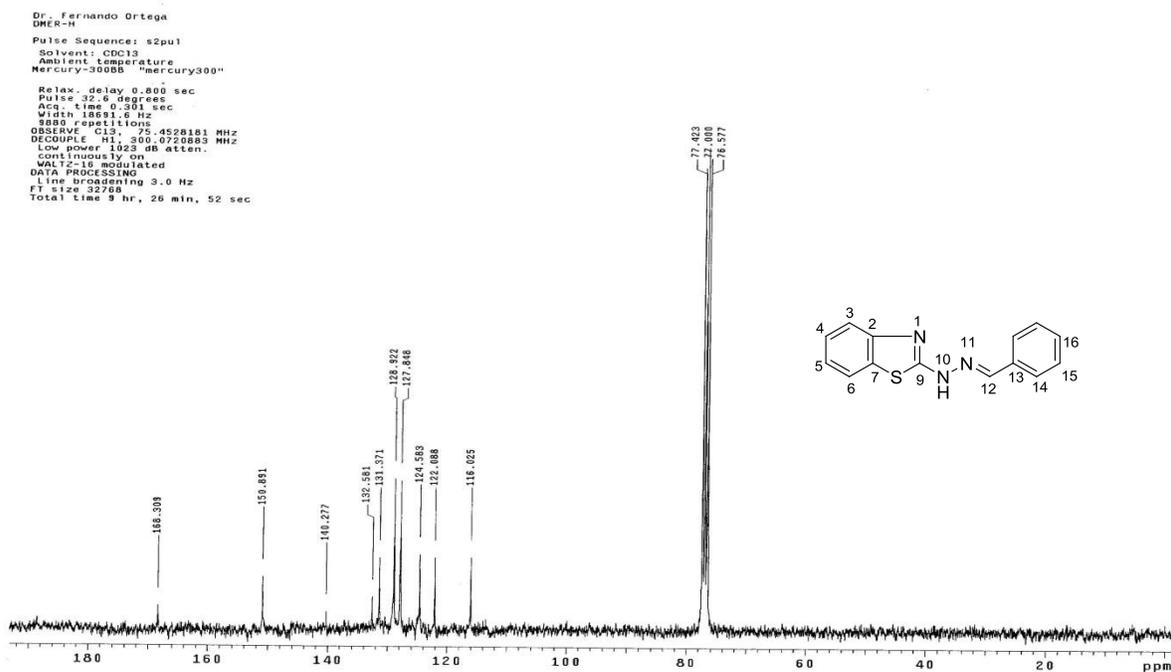


Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para el compuesto **1a**.

En el espectro de masas (**Figura 12**) realizado por la técnica DART para el compuesto **1a**, aparece en m/z 254 el pico correspondiente al artefacto del ion molecular, el cual nos indica la masa molar del compuesto esperado más una unidad.

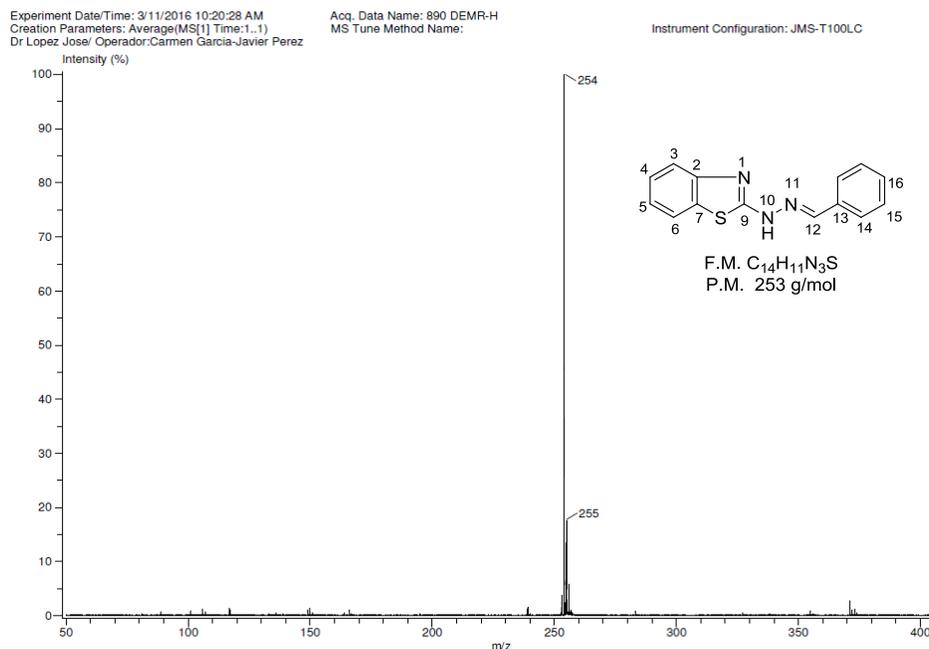


Figura 12. Espectro de masas (DART) para el compuesto **1a**.



6.2.- Evaluación catalítica de los compuestos 1a-f, y obtención de las condiciones óptimas de reacción en el acoplamiento M-H.

Una vez obtenido las arilhidrazonas **1a-f**, se llevó a cabo la evaluación de su potencial catalítico en la reacción de acoplamiento tipo Mizoroki-Heck, catalizado por paladio y empleando como fuente de activación (IR_c), obteniendo las mejores condiciones de reacción evaluando las siguientes parámetros: *i*) tipo de base *ii*) tiempo de reacción, *iii*) disolvente *iv*) fuente de paladio y *v*) carga del sistema catalítico [Pd/ligante **1a-f**] y *vi*) tipo de ligante compuestos 1a-f.

6.2.1.- Tipo de base

En primera instancia se estudió el tipo de base, se utilizó como reacción modelo el acoplamiento entre el 4-yodotolueno (**2a**) y acrilato de metilo (**3**), se empleó como sistema catalítico ([Pd(OAc)₂/hidrazona **1a**]), *N,N*-dimetilformamida (DMF) 4 mL como disolvente y utilizando como fuente de activación IR_c. La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera abierta y el avance de reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina (CCF) para determinar el tiempo óptimo. La reacción da como resultado la formación del cinamato de metilo (**4a**) correspondiente, los resultados se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Evaluación de la base



Ensayo	Bases	Tiempo [min] ^a	Rendimiento [%] ^b
1	K ₃ PO ₄	20	82
2	K ₂ CO ₃	60	87
3	KOAc	10	84

Condiciones de reacción: 1 mmol de 4-yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de Base, [Pd(OAc)₂/1a] = 0.5 % mol, 4 mL de DMF, IR_c como fuente de activación. ^aDeterminado por CCF. ^bRendimiento del producto puro aislado.

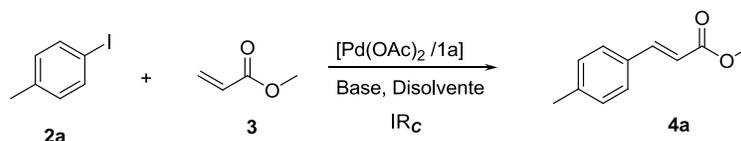
Como se logra apreciar, al emplear otras base no hay una diferencia significativa en el rendimiento de la reacción, no obstante el tiempo de reacción se ve disminuido cuando se emplea acetato de potasio; en este contexto, se puede decir que la mejor base para llevar a cabo el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck empleando las condiciones de reacción descritas en la Tabla 2, es el acetato de potasio.



6.2.2.- Disolvente

Un parámetro importante en las reacciones de acoplamiento es el empleo del disolvente, por lo que se evaluó la influencia del disolvente en la reacción estudiada, de esta forma se varió el disolvente, se realizaron tres experimentos usando *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA) y *N*-metilpirrolidona (NMP), los resultados de esta parte se ven resumidos en la **Tabla 3**.

Tabla 3 Evaluación del disolvente



Ensayo	Disolvente	Tiempo [min] ^a	Rendimiento [%] ^b
1	DMF	10	84
2	DMA	10	87
3	NMP	40	99

Condiciones de reacción: 1 mmol de 4-yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de KAcO, [Pd(OAc)₂/1a] = 0.5 % mol, 4 ml de disolvente, IR_c fuente de activación. ^aDeterminado por CCF. ^bRendimiento del producto puro aislado.

Los datos de la Tabla 3, ilustran que el mejor resultado con base al rendimiento se obtiene cuando se emplea como disolvente *N*-metilpirrolidona (NMP). No obstante que el tiempo con los otros dos disolventes es menor, el rendimiento es más alto al emplear NMP como disolvente.

6.2.3.- Fuente de paladio

Empleando las condiciones óptimas de tipo de base y disolvente, se procedió a evaluar las fuentes de paladio, siendo las especies representadas en la **Tabla 4** las usadas para este procedimiento.



Tabla 4. Evaluación de la fuente de paladio.



Ensayo	Fuente [Pd]	Tiempo[min] ^a	Rendimiento[%] ^b
1	Pd(OAc) ₂	40	99
2	PdCl ₂ (PØ ₃) ₂	10	99
3	PdCl ₂ (ØCN) ₂	10	99

Condiciones de reacción: 1 mmol de 4-yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de KAcO, [Fuente de Pd /1a] = 0.5 % mol, 3 mL de disolvente, IR_c como fuente de activación. ^aDeterminado por CCF. ^bRendimiento del producto puro aislado.

Como se logra apreciar los resultados son similares alcanzado una rendimiento cuantitativo para las tres fuentes de paladio empleadas, no obstante que con acetato de paladio el tiempo es mayor, motivo por el cual es descartado.

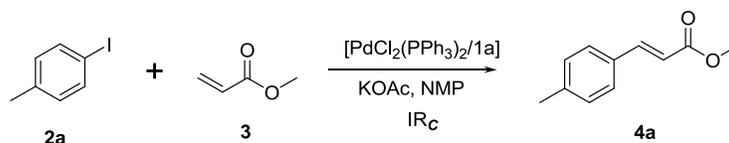
Mientras que para los restantes se considera el costo comercial para determinar qué fuente de paladio es la más viable; analizando este parámetro se encontró que el PdCl₂(PPh₃)₂ sería la mejor fuente de paladio.

6.2.4.- Carga de catalizador

Una vez determinada la mejor base, el mejor disolvente y la mejor fuente de paladio para llevar a cabo el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck, se llevó a cabo el estudio para determinar la mejor carga de sistema catalítico. Los resultados de esta evaluación se resumen en la **Tabla 5**.



Tabla 5. Evaluación de la carga de catalizador.



Ensayo	Carga de catalizador [% mol]	Tiempo [min] ^a	Rendimiento [%] ^b
1	0.5	10	99
2	0.25	20	99
3	0.1	80	85
4	0.05	120	trazas

Condiciones de reacción: 1 mmol de 4-iodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de KOAc, 4mL de NMP, IR_c como fuente de activación. ^aDeterminado por CCF. ^bRendimiento del producto puro aislado.

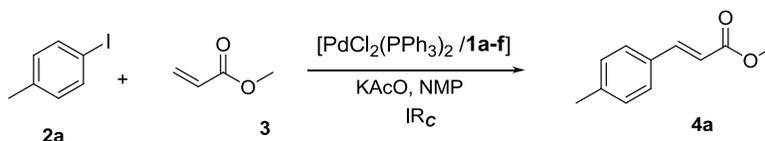
De acuerdo a los resultados de la Tabla 5, se observan excelentes resultados cuando se emplea una carga de 0.5 y 0.25 % mol de sistema catalítico (ensayos 1 y 2), mientras que cuando se baja la carga de sistema catalítico, el rendimiento se ve disminuido y el tiempo de reacción se incrementa considerablemente (ensayos 3 y 4). Si bien los ensayos 1 y 2 muestran un excelente rendimiento, se decide que la mejor carga de sistema catalítico es de 0.25 %, ya que con ésta se alcanza una mejor eficacia y actividad del sistema catalítico.

6.2.5.- Tipo de ligante compuestos 1a-f.

En el presente trabajo, como ya se mencionó se sintetizaron seis diferentes arilhidrazonas compuestos **1a-f**, las cuales se evaluaron en la reacción tipo Mizoroki-Heck utilizando las mejores condiciones encontradas en la Tablas 2-5, los resultados se muestran en la **Tabla 6**.



Tabla 6. Evaluación de ligante.



Ensayo	Compuesto	Tiempo [min] ^a	Rendimiento [%] ^b
1	1a	20	96
2	1b	20	99
3	1c	15	99
4	1d	10	99
5	1e	10	80
6	1f	15	86

Condiciones de reacción: 1 mmol de 4-yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de KAcO, $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2 / 1\text{a-f}] = 0.25\%$ mol, 3 mL de disolvente. IR_C como fuente de activación. ^aDeterminado por CCF. ^bRendimiento del producto puro aislado.

Como se muestra en la Tabla 6, la mayor eficiencia se muestra con el ligante **1d**, con un tiempo de 10 min y un rendimiento del 99 %.

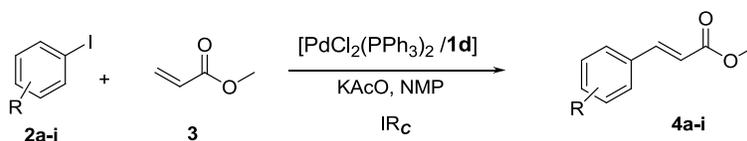
Con los resultados obtenidos e ilustrados en las **Tablas 2-6**, se logró determinar las condiciones óptimas de reacción para el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck: como sistema catalítico $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2 / \mathbf{1d}]$, carga de catalizador=0.25% mol, KOAc como base, NMP como disolvente empleando IR_C como fuente de calentamiento.

6.3.- Síntesis de cinamatos de metilo empleando diferentes halogenuros de arilo y acrilato de metilo.

Una vez definidas las condiciones óptimas de reacción para el acoplamiento Mizoroki-Heck y con la finalidad de extender el estudio sobre el uso de (IR_C) en este tipo de acoplamiento y del sistema catalítico $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2 / \mathbf{1d}] = 0.25\%$ mol, se evaluó la reacción empleando una serie de yoduros de arilo **2a-i**, en presencia de acrilato de metilo (**3**), los resultados se muestran en la **Tabla 7**.



Tabla 7. Acoplamiento Mizoroki-Heck empleando una serie diferentes de Yoduros de arilo con acrilato de metilo empleando $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/1\text{a}]$ como catalizador y asistido por (IR_c) .



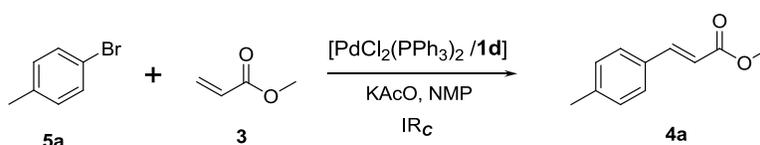
Ensayo	Grupo[R]	Compuesto	Tiempo [min] ^a	Rendimiento [%] ^b	TON ^c	TOF (h ⁻¹) ^d
1	<i>p</i> -CH ₃	4a	20	96	384	1152
2	<i>p</i> -OCH ₃	4b	10	92	368	2208
3	<i>p</i> -H	4c	10	78	312	1872
4	<i>p</i> -Ac	4d	10	87	348	2088
5	<i>p</i> -Br	4e	10	40	160	960
6	<i>p</i> -AcO	4f	10	99	396	2376
7	<i>p</i> -NO ₂	4g	140	25	100	43
8	<i>o</i> -CH ₃	4h	10	99	396	2376
9	<i>m</i> -CH ₃	4i	30	60	240	480

Condiciones de reacción: 1 mmol de 4-yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de KAcO, $[\text{1a}] = 0.25\%$ mol, 3 mL de disolvente, IR_c como fuente de activación. ^aDeterminado por CCF. ^bRendimiento del producto puro aislado. ^cTON = moles de producto formado entre moles de catalizador usado. ^dTOF = TON/t (h).

La tabla anterior nos muestra claramente que es posible obtener rendimientos excelentes con el sistema $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/1\text{d}]$ como catalizador empleando la irradiación infrarroja como fuente de activación.

Por otro lado, para extender el estudio y la eficiencia del sistema catalítico $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/1\text{d}]$ e IR_c como medio de activación, en el presente trabajo se realizó una evaluación estudiando el empleo entre bromuros de arilo y acrilato de metilo.

Bajo las condiciones encontradas para yoduros de arilo se realizó la reacción entre 4-bromotolueno y acrilato de metilo (**Esquema 17**).



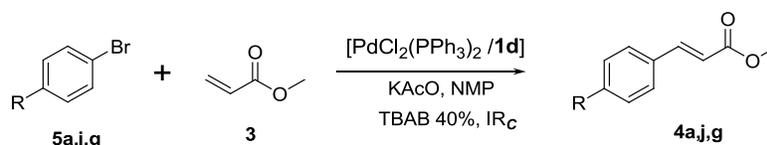
Esquema 17

La reacción mostró un rendimiento bajo del 15% en 35 minutos, por el cual se volvieron a optimizar las condiciones de reacción. Se analizó la carga de catalizador y el empleo de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) como aditivo, encontrando que la reacción procede con un rendimiento del 75 % al utilizar un 40 % de aditivo.



Con estas condiciones de reacción y con la finalidad de estudiar la eficiencia del sistema catalítico para este tipo de acoplamiento, se investigó el efecto de varios bromuros de arilo (**Tabla 9**), encontrando buenos resultados; cuando se emplean bromuros de arilo tanto con sustituyentes atractores como sustituyentes donadores.

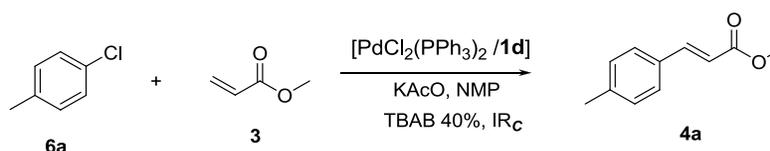
Tabla 8. Acoplamiento Mizoroki-Heck entre diferentes bromuros de arilo y acrilato de metilo, asistido por IR.



Ensayo	Grupo[R]	Compuesto	TBAB [%mol]	Tiempo [min] ^a	Rendimiento [%] ^b	TON ^c	TOF (h ⁻¹) ^d
1	CH ₃	4a	40	30	75	300	600
2	Cl	4j	40	20	92	368	1104
3	NO ₂	4g	40	15	99	396	1584

Condiciones de reacción: 1 mmol de halogenuro de arilo, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de KAcO, [PdCl₂(PPh₃)₂ /1a] = 0.25 % mol, 3 mL de NMP. TBAB 40 % mol. IR_c como fuente de calentamiento. ^aDeterminado por CCF. ^bRendimiento aislado. ^cTON = moles de producto formado entre moles de catalizador usado. ^dTOF = TON/t (h).

Finalmente, se evaluó el alcance de las condiciones de reacción en el acoplamiento entre el *p*-clorotolueno y el acrilato de metilo (**Esquema 18**). No obstante la reacción no procede con buenos resultados, encontrando que el tiempo de reacción se incrementa demasiado y solo se obtienen trazas del producto de acoplamiento. Esto puede ser debido a que átomo de Cl, resulta ser un mal grupo saliente con respecto a los átomos de Br y I.



Esquema 18.

Lo antes ya mencionado, explica el por qué tan rápido y cuantitativo se lleva el acoplamiento Mizoroki-Heck, dependerá de la naturaleza del halogenuro de arilo correspondiente.

6.4.- Eficiencia catalítica TON y TOF

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



Normalmente, todas las reacciones tipo Mizoroki-Heck se realizan con exposiciones variables de tiempo de reacción y los sustratos, además, casi nunca son exactamente establecidos u optimizados. Una estimación aproximada de la reacción cinética se expresa a través de los valores TON y TOF. El otro tipo de dependencia sustrato es un efecto sustituyente grande en los resultados netos (rendimientos, TON y los valores promedio de TOF), que de alguna manera la etapa determinante de velocidad es la adición oxidativa.

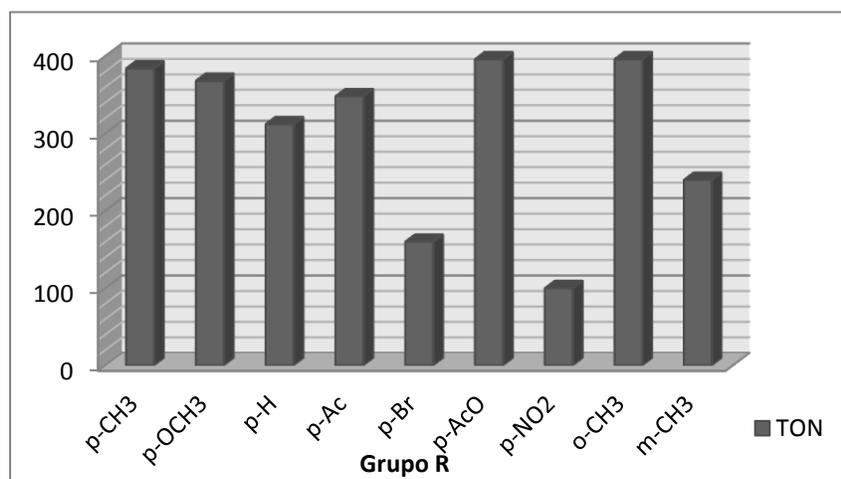
En ese sentido, para determinar la eficiencia del sistema catalítico dentro de la reacción de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck, se obtuvieron los valores correspondientes de TON y TOF de cada producto obtenido. En datos reportados, se puede apreciar que un TON elevado (10^6 - 10^{10}) indica que se tiene un catalizador estable y de vida larga, un TOF elevado indica que se tiene un catalizador muy activo.

- TON (TurnOver Number): Es el número de ciclos catalíticos que es capaz de dar el catalizador antes de verse desactivado.

Para la obtención de los valores TON se hizo mediante la ayuda de la siguiente ecuación.

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

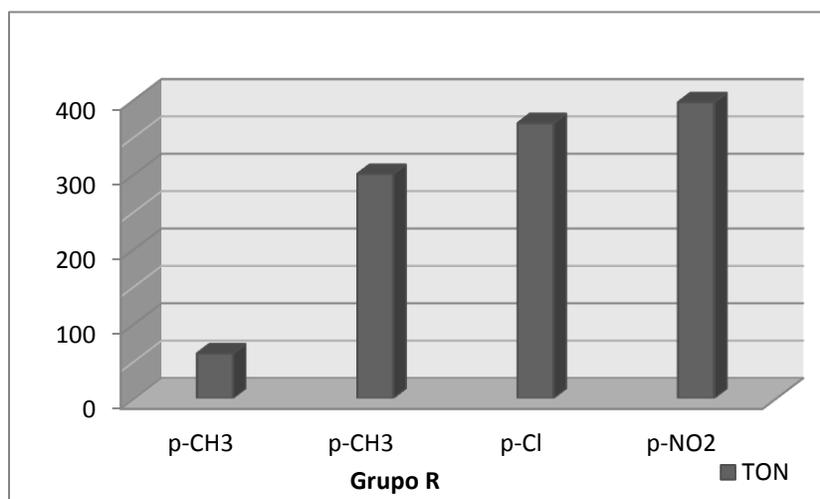
Los resultados obtenidos a partir de la ecuación anterior, cuando se emplearon los yoduros de arilo se muestran en la **Gráfica 1**, donde se puede apreciar que para los diferentes sustituyentes (grupo R) los valores de TON registran un rango entre 1.5×10^2 y 3.9×10^2 , que de acuerdo a lo antes mencionado se puede decir que el catalizador es bueno pero no un excelente catalizador, debido a que los valores son del orden 10^6 quedando de manifiesto que son un catalizador estable y de vida media.



Gráfica 1: Eficiencia catalítica TON en función de los grupos sustituyentes R de yoduros de arilos



De manera similar se realizó la eficiencia catalítica TON, pero ahora para los diferentes bromuros de arilo, donde los resultados se muestran en la (**Grafica 2**), en donde siguen siendo valores de 10^2 como para los antes mencionados, aunque ahora resaltan valores de TON altos para el uso de grupos electroattractores, sin mencionar que el uso de TBAB dan grandes rendimientos en tiempos cortos de reacción, lo cual indica que es de alta relevancia la naturaleza del halogenuro involucrado en la adición oxidativa en este caso, dando mejores resultados la conversación de producto el uso de grupos electroattractores cuando se ocupan Bromuros de aril en comparación con el uso de yoduros de arilo.



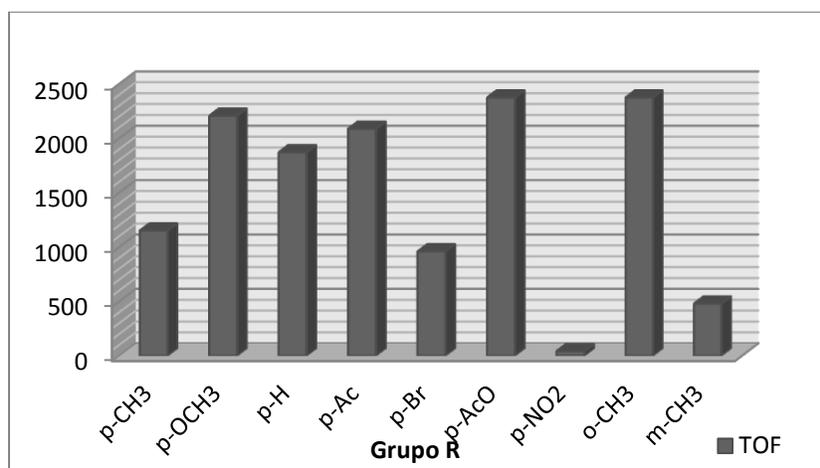
Grafica 2: Eficiencia catalítica TON en función de los grupos sustituyentes R de bromuros de arilos
Nota: para el primer ensayo con p-CH₃, que se muestra en la gráfica éste realizó sin el uso del aditivo (TBAB)

- TOF (TurnOver Frequency): Es el número de ciclos catalíticos que es capaz de dar el catalizador por unidad de tiempo.

Para la obtención de los valores TOF se hizo mediante la ayuda de la siguiente ecuación.

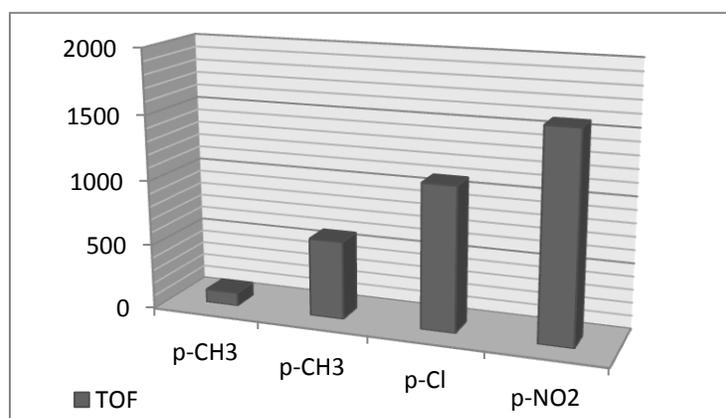
$$TOF = \frac{TON}{\text{Tiempo de reacción (hrs)}}$$

Los resultados obtenidos de TOF a partir de la ecuación anterior para los diferentes sustituyentes en los yoduros de arilo, se muestran en la (**Grafica 3**) en la cual no se aprecia diferencia significativa entre grupos electrodonadores y electroattractores; no obstante, el grupo NO₂ que es un grupo electroattractor muy fuerte, presenta una eficiencia muy mala. De manera concreta se puede decir que el efecto electrónico de los grupo R en el halogenuro no presenta ninguna influencia como especie catalítica.



Grafica 3: TOF en función de los grupos sustituyentes R de yoduros de arilos

De igual manera se realizó para los diferentes sustituyentes, pero ahora para los bromuros de arilo y en comparación con los anteriores que son los de yoduro de arilo hay una diferencia significativa más aún si se enfoca en los grupos electroattractores, ya que en los yoduros son muy bajos, y hasta podría decirse que insignificantes, pero cuando se analizan los resultados de la (**Grafica 4**) se aprecia que los valores de TOF para el grupo NO₂ son muy elevados.



Grafica 4: TOF en función de los grupos sustituyentes R en bromuros de arilo.

Nota: para el primer ensayo con p-CH₃, que se muestra en la gráfica se realizó sin el uso del aditivo (TBAB)



7.- Conclusiones

Se logró la síntesis de diferentes arilhidrazonas con un fragmento heterocíclico por medio de una reacción de condensación entre el 2-hidrazinobenzotiazol y diferentes benzaldehídos con excelentes rendimientos, compuestos **1a-f**.

Se encontró que es posible emplear la hidrazonas con un fragmento heterocíclico y una fuente de paladio como sistemas catalíticos en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck. En donde se comprobó que es factible utilizar IR_C como fuente alterna de energía para la activación del acoplamiento tipo Mizoroki-Heck.

De manera experimental fue posible encontrar las condiciones óptimas para el acoplamiento Mizoroki-Heck siendo estas la carga o concentración del sistema catalítico, tipo de base, disolvente y fuente de paladio.

Una vez obtenidas las condiciones óptimas en el acoplamiento Mizoroki-Heck fue posible la síntesis de diversos cinamatos de metilo utilizando el sistema catalítico [PdCl₂(PPh₃)₂/**1d**], que dio buenos resultados catalogando al sistema como un buen catalizador para este tipo de acoplamientos.

Usando distintos grupos funcionales en diversos haluros de arilo se determinó el efecto electrónico sobre la reactividad de la reacción de acoplamiento C-C.



8.- Apéndice espectroscópico

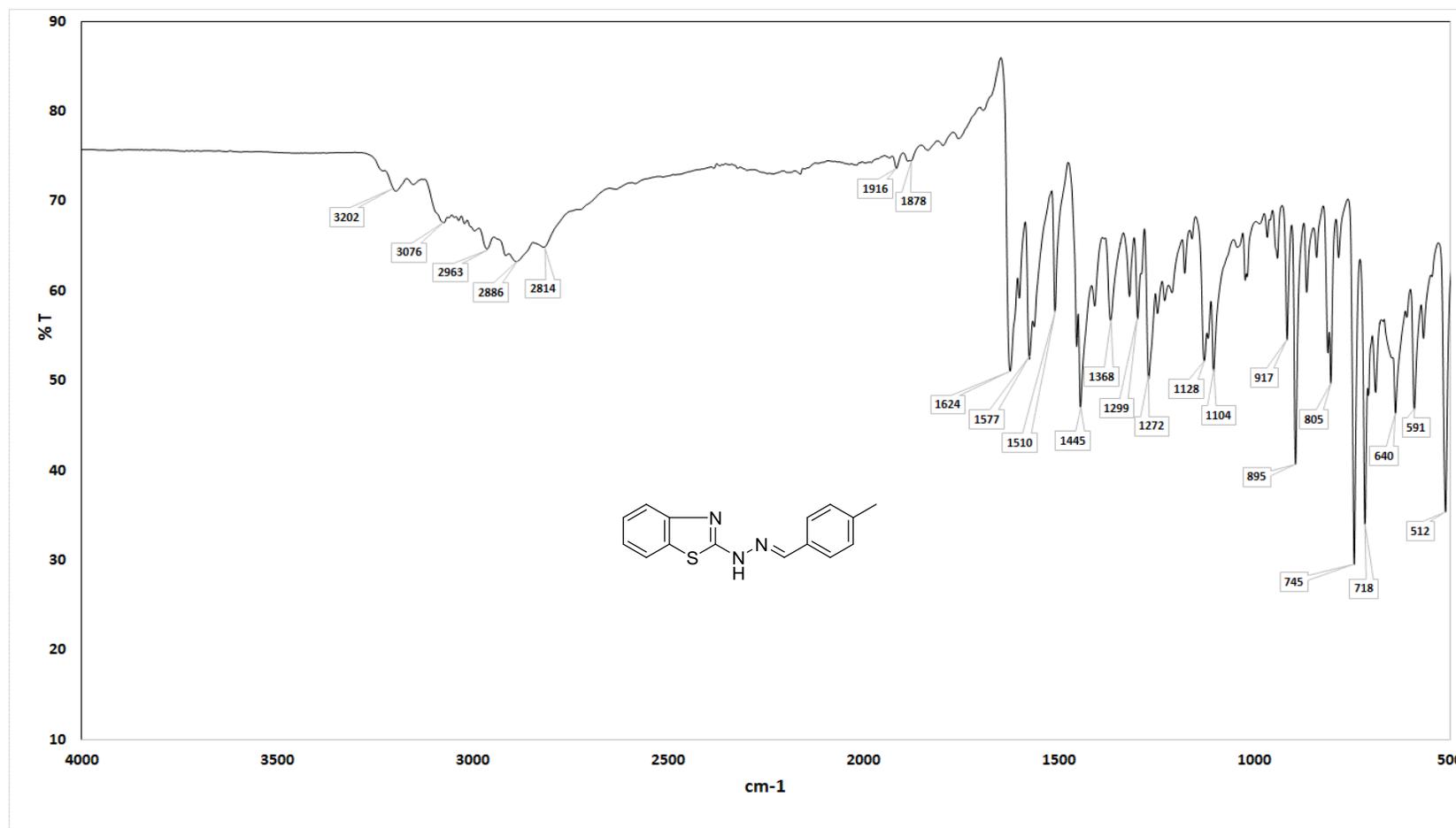


Figura 10. Espectro de IR (film) para el compuesto **1b**.



Experiment Date/Time: 3/11/2016 10:23:29 AM
 Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0..0)
 Dr Lopez Jose/ Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Acq. Data Name: 887 DEMRMe
 MS Tune Method Name:

Instrument Configuration: JMS-T100LC

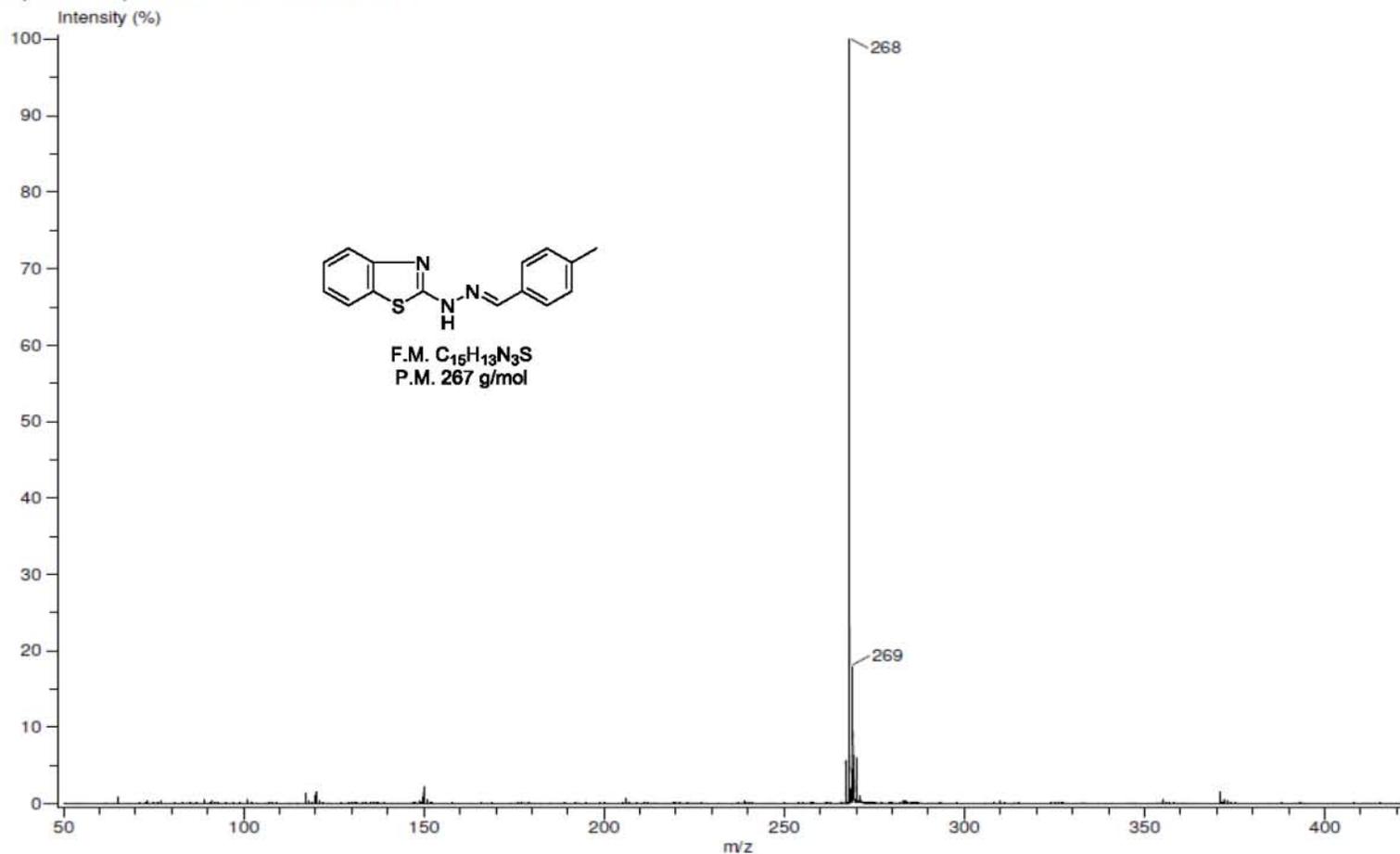


Figura 11. Espectro de masas (DART) para el compuesto **1b**.



Dr. Fernando Ortega
 DEKX-CH3
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.4 degrees
 Acq. time 1.982 sec
 Width 4506.5 Hz
 68 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0706220 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 3 min, 48 sec

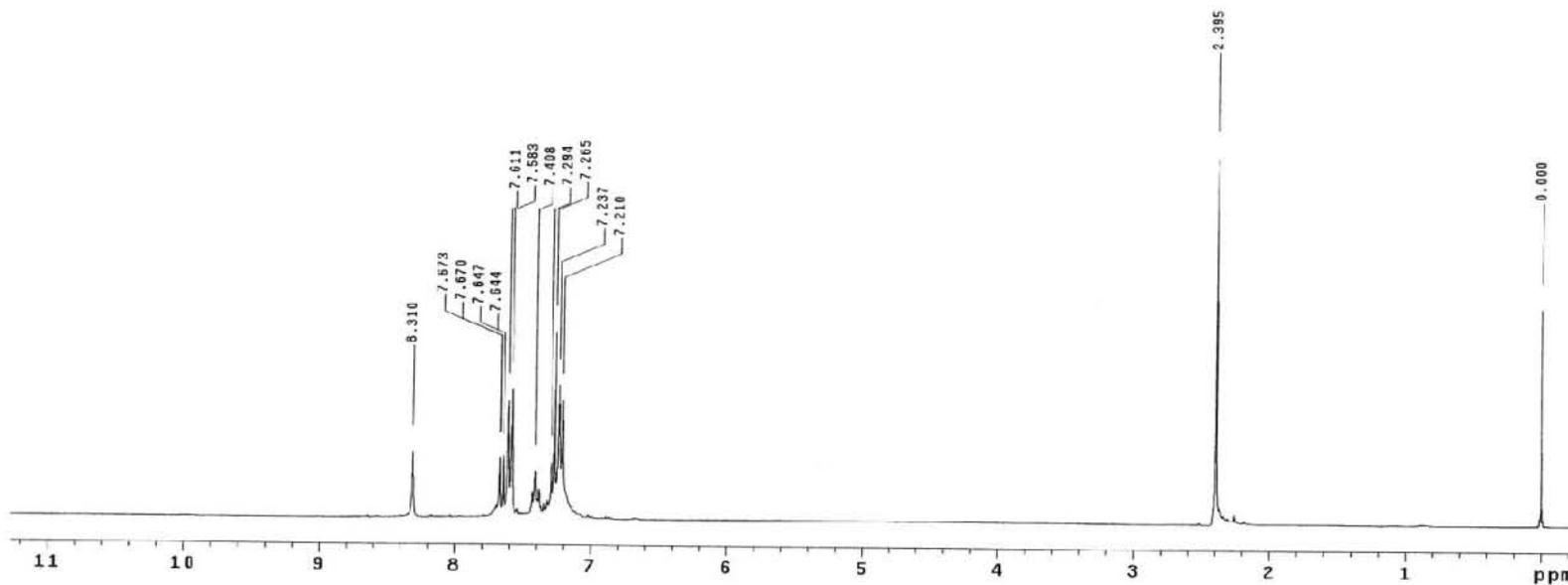
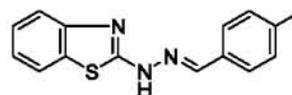


Figura 12. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) para el compuesto **1b**



Dr. fernando Ortega
 DEMR-CH3
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec.
 Pulse 32.6 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 18591.6 Hz
 4880 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4528193 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0720883 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 9 hr, 26 min, 52 sec

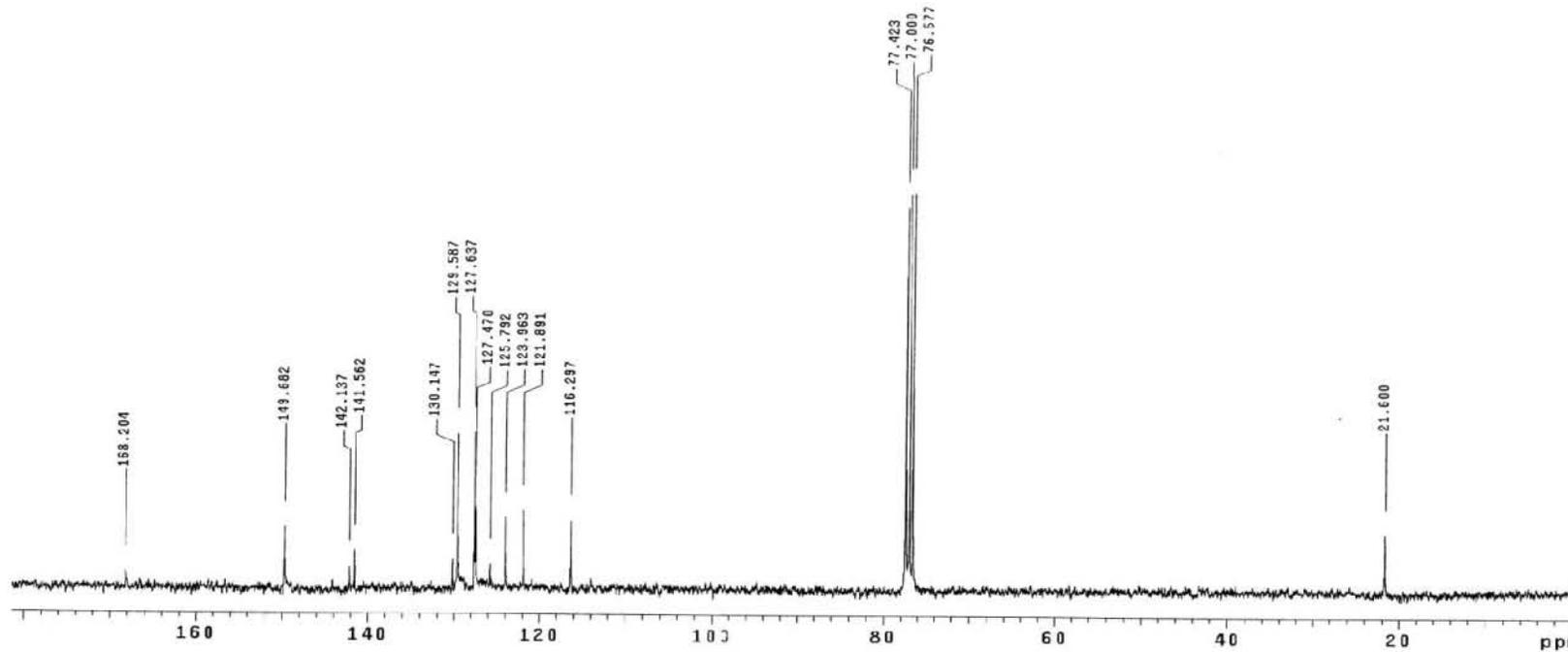
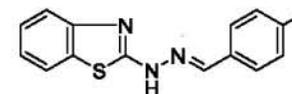


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para el compuesto **1b**.

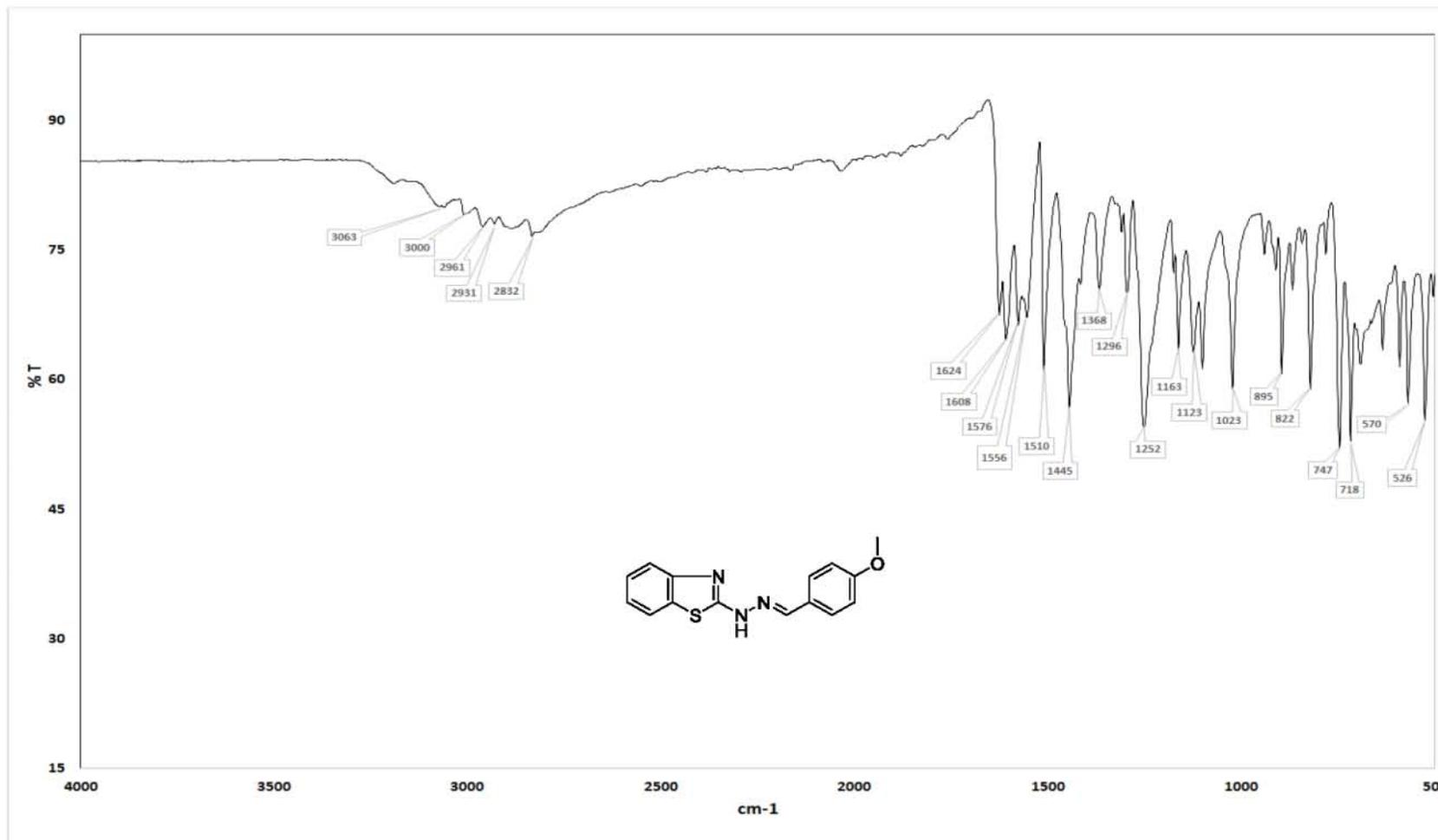


Figura 14. Espectro de IR (film) para el compuesto 1c.



Experiment Date/Time: 3/11/2016 10:26:45 AM
 Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0..0)
 Dr Lopez Jose/ Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Acq. Data Name: 889 DEMROCH3
 MS Tune Method Name:

Instrument Configuration: JMS-T100LC

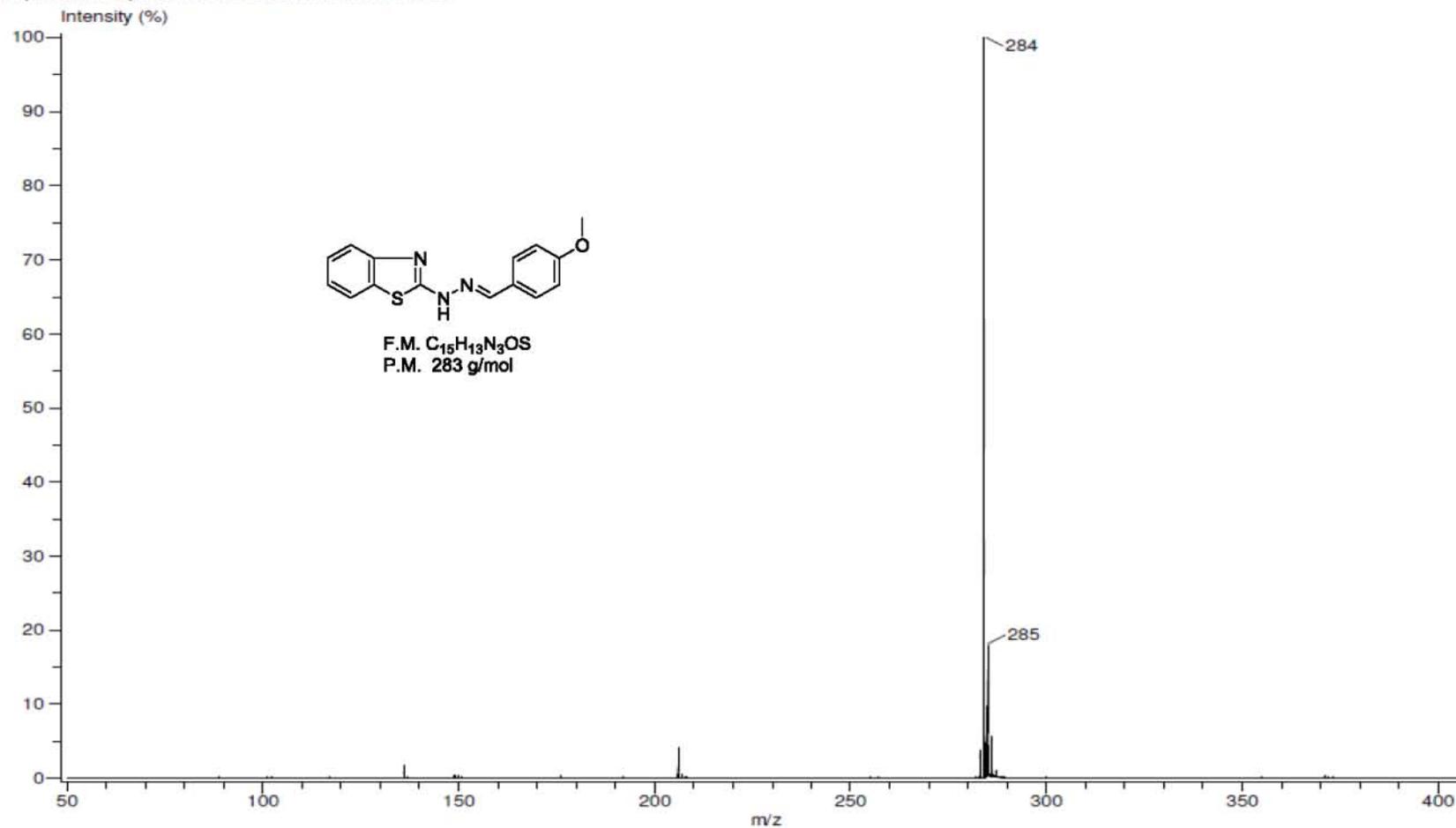


Figura 15. Espectro de masas (DART) para el compuesto 1c.



Dr. Fernando-DEMR-DCH3
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-30085 "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.4 degrees
 Acq. time 1.998 sec
 Width 4506.5 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0706225 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 3 min, 34 sec

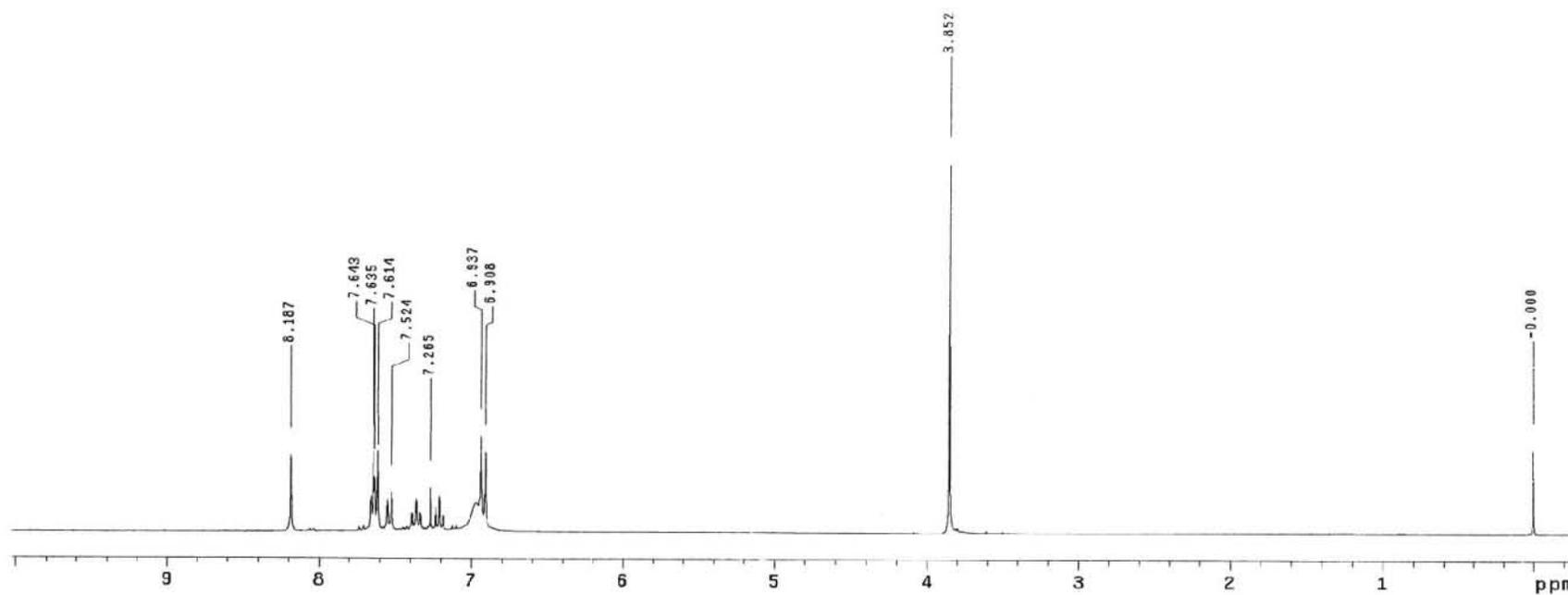
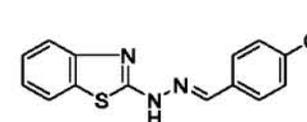


Figura 16. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) para el compuesto 1c.



Dr. Fernando-DEMR-OCH3
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 32.5 degrees
 Acq. time 0.381 sec
 Width 18891.6 Hz
 11160 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4528193 MHz
 DECOUPL H1, 300.0720883 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 8 hr, 19 min, 50 sec

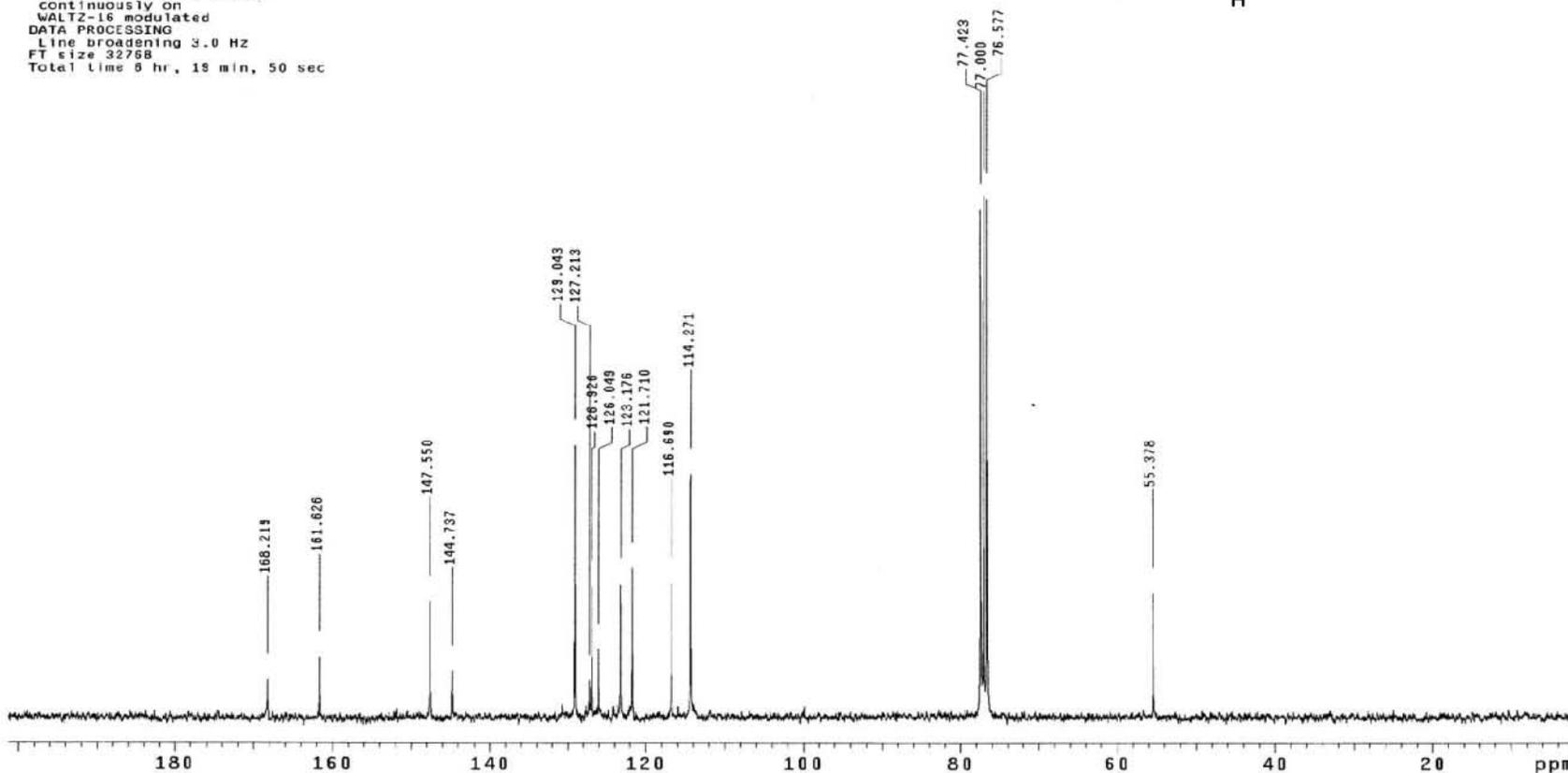
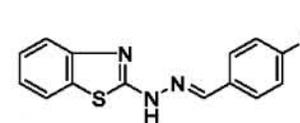


Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para el compuesto **1c**.

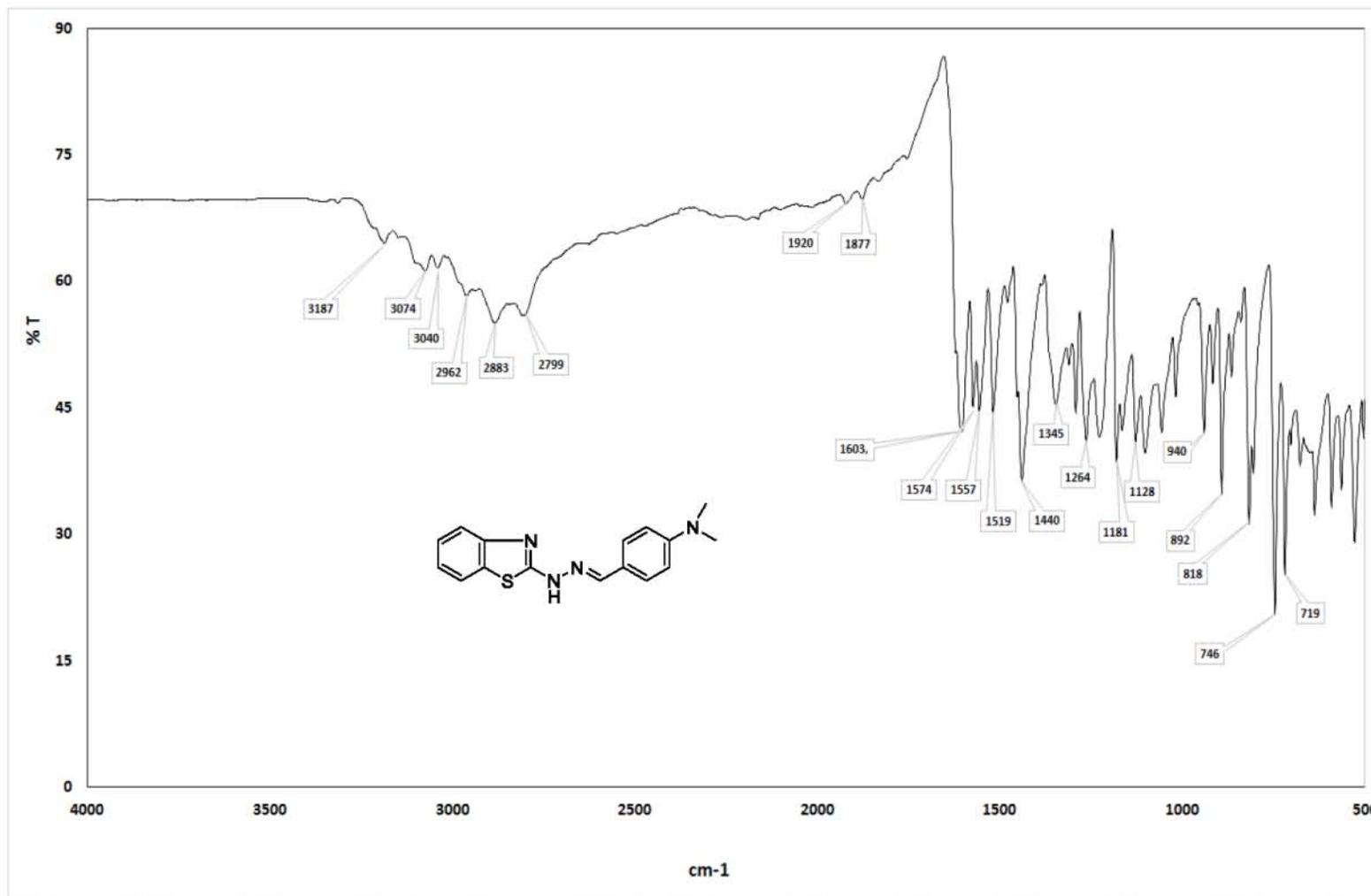


Figura 18. Espectro de IR (film) para el compuesto 1d.



Experiment Date/Time: 3/11/2016 10:38:00 AM
 Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0..0)
 Dr Lopez Jose/ Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Acq. Data Name: 888 DEMRNM
 MS Tune Method Name:

Instrument Configuration: JMS-T100LC

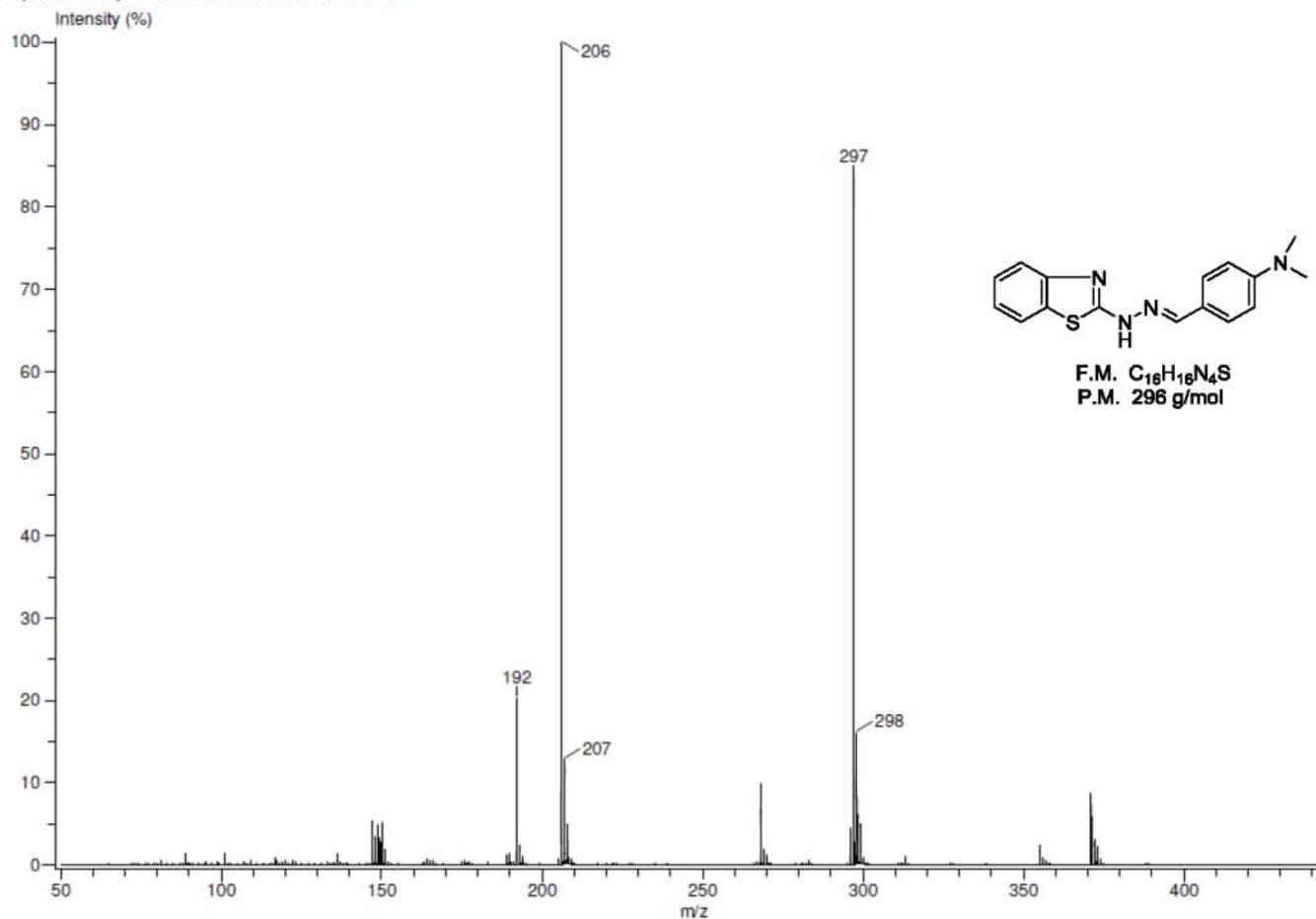


Figura 19. Espectro de masas (DART) para el compuesto 1d.



Dr. Fernando Ortega
 OMER-NMR2
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.4 degrees
 Acq. time 1.958 sec
 Width 4506.5 Hz
 84 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0705228 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 6 min, 43 sec

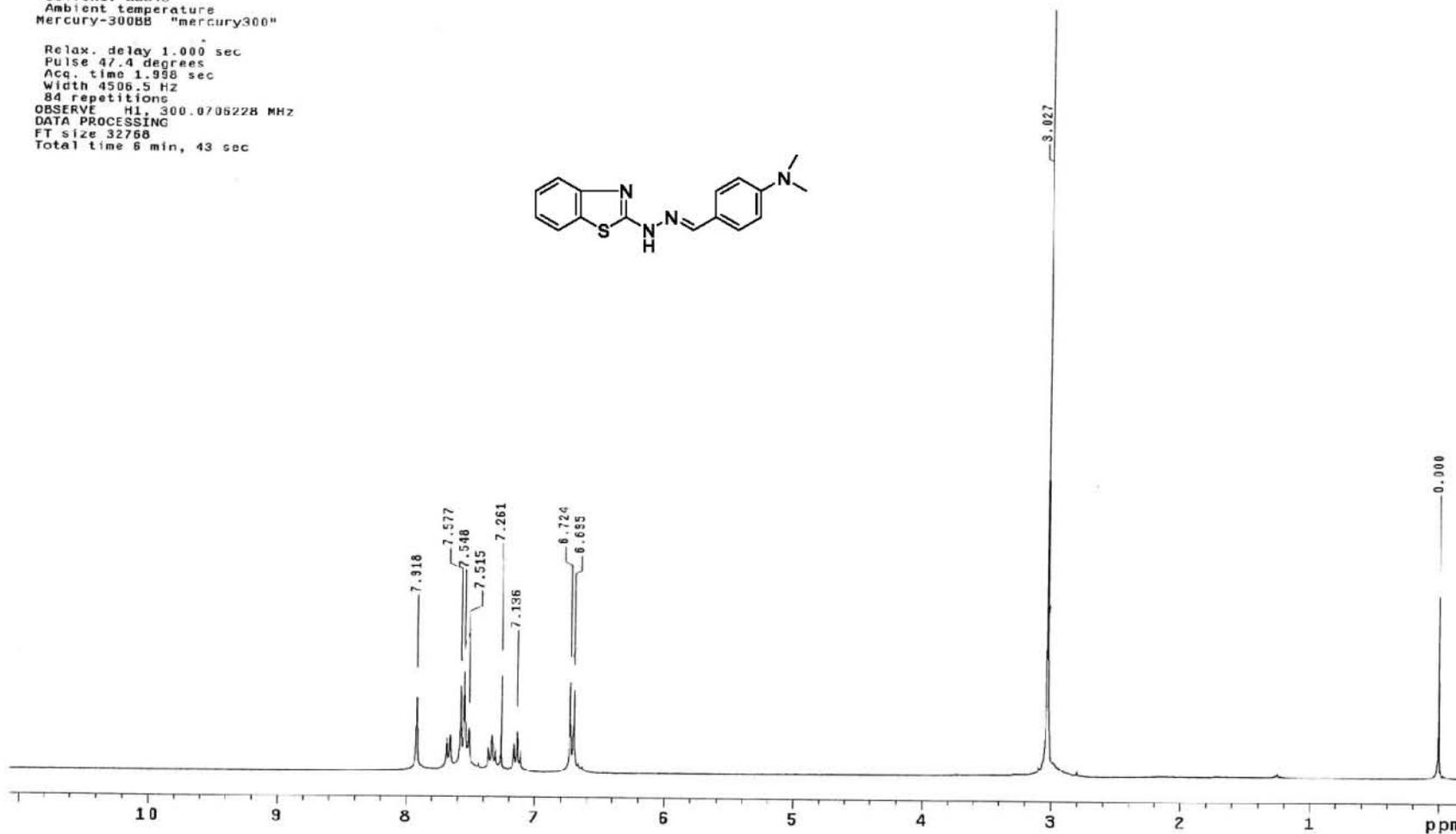
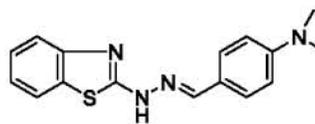


Figura 20. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) para el compuesto **1d**.



Dr. Fernando Ortega
 DMER-NMe2
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 32.6 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 18891.6 Hz
 9360 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4520181 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0720883 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously ON
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 9 hr, 26 min, 52 sec

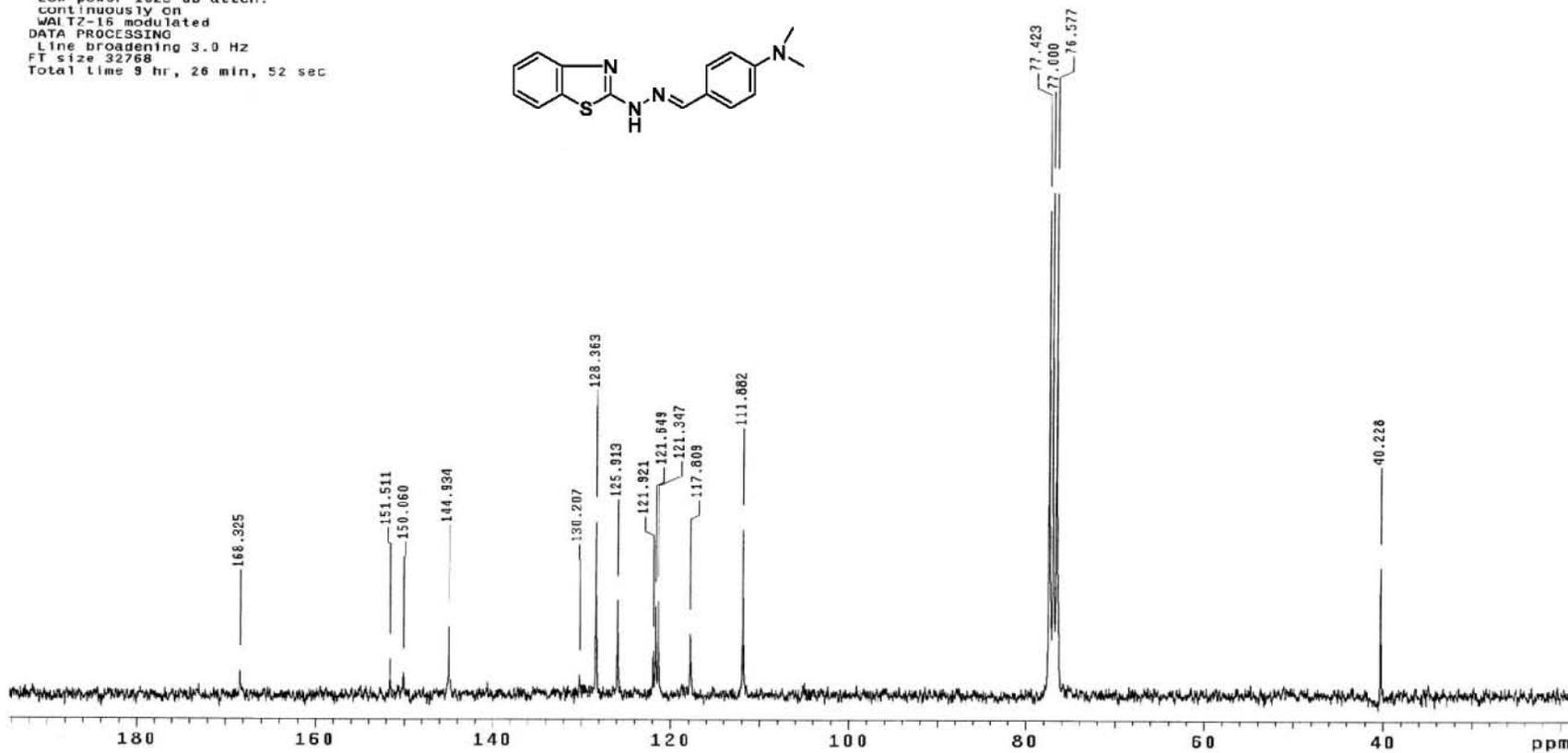
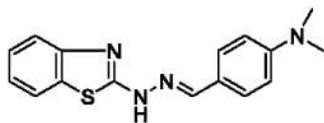


Figura 21. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) para el compuesto 1d.

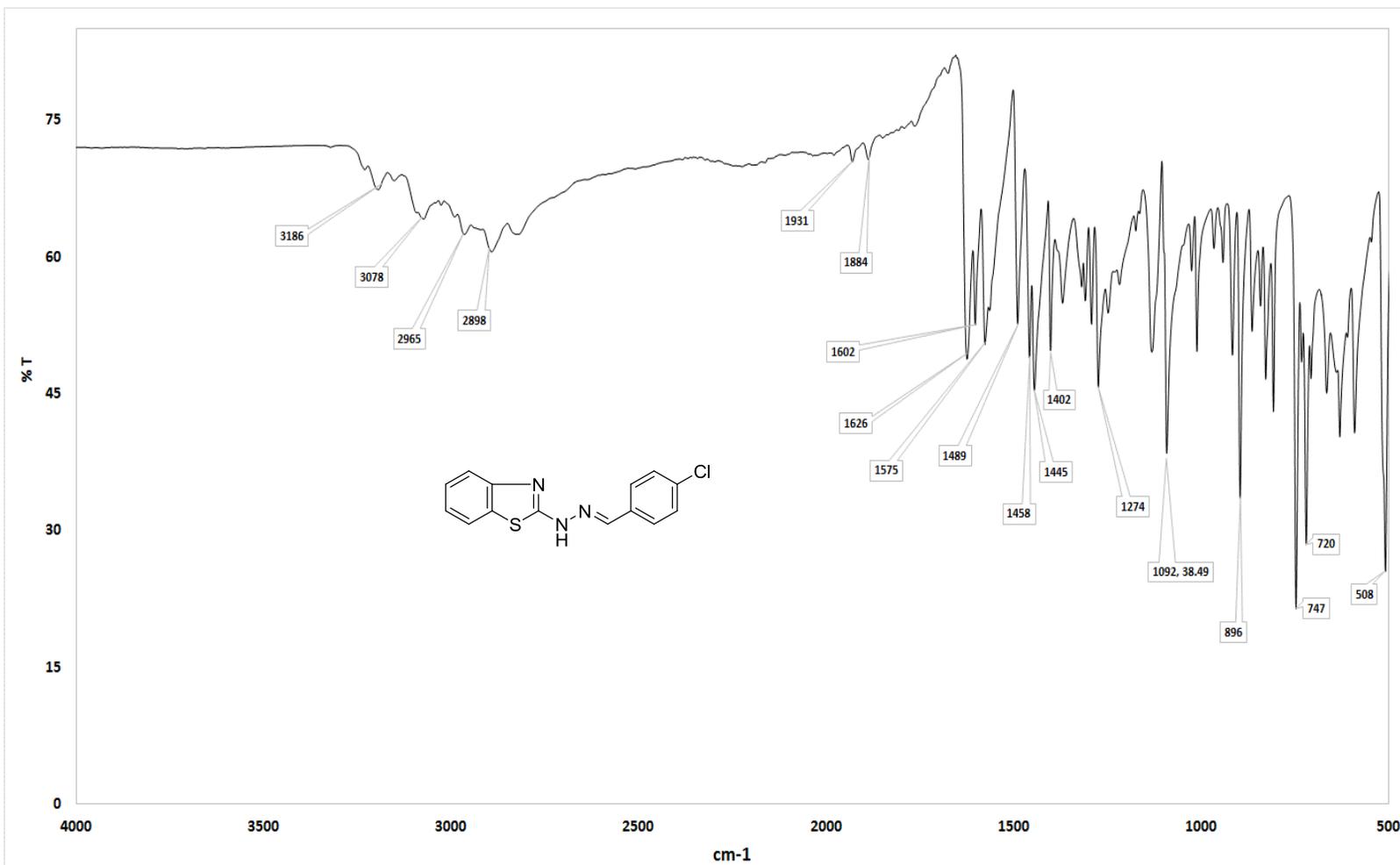


Figura 22. Espectro de IR (film) para el compuesto 1e.



Experiment Date/Time: 3/11/2016 10:35:24 AM
 Creation Parameters: Average(MS[1] Time:1..1)
 Dr Lopez Jose/ Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Acq. Data Name: 891 DEMRCI
 MS Tune Method Name:

Instrument Configuration: JMS-T100LC

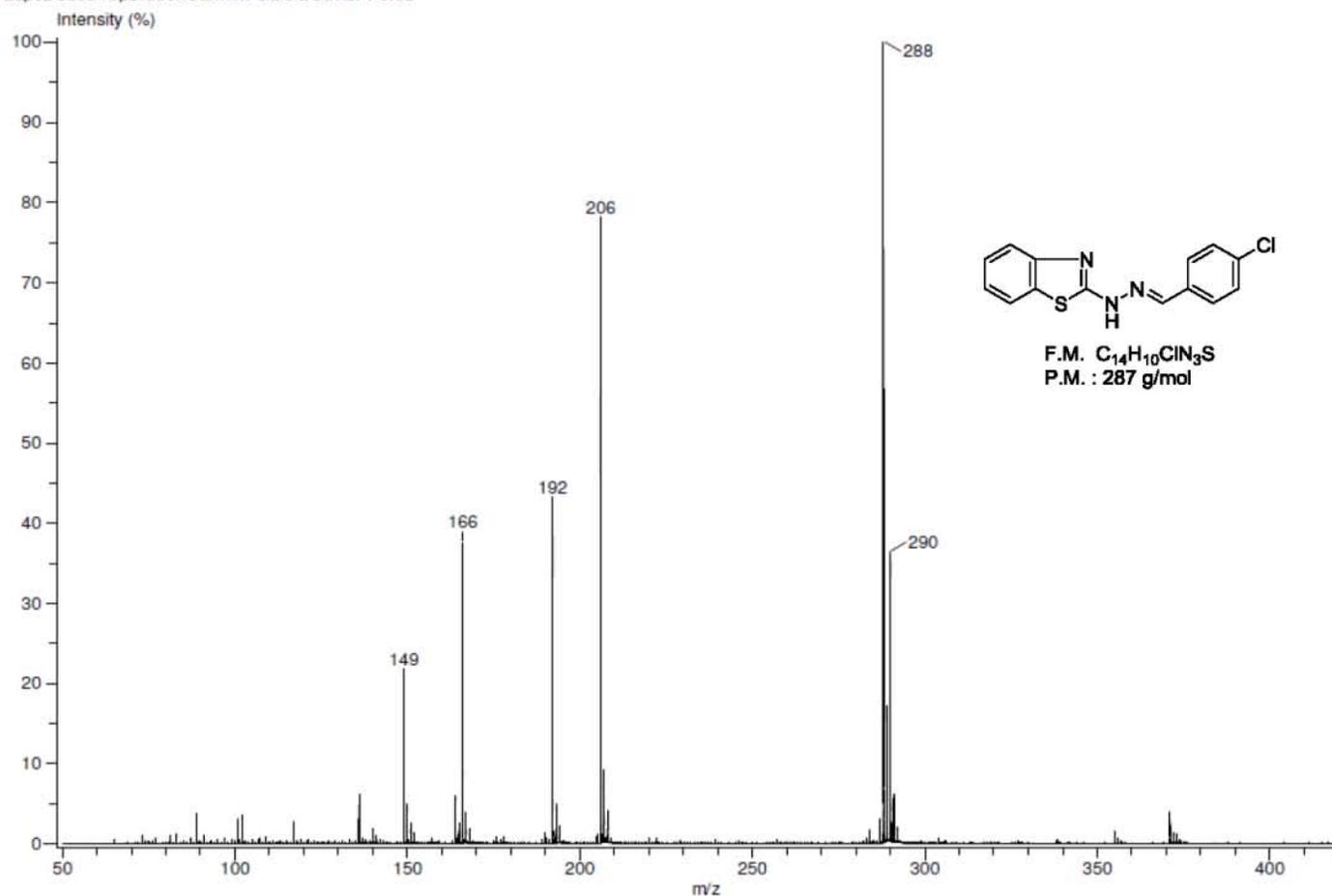


Figura 23. Espectro de masas (DART) para el compuesto **1e**.



Dr. Fernando Ortega
 DEMR-CI
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 32.6 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 18691.6 Hz
 4680 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4528193 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0720883 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 9 hr, 26 min, 52 sec

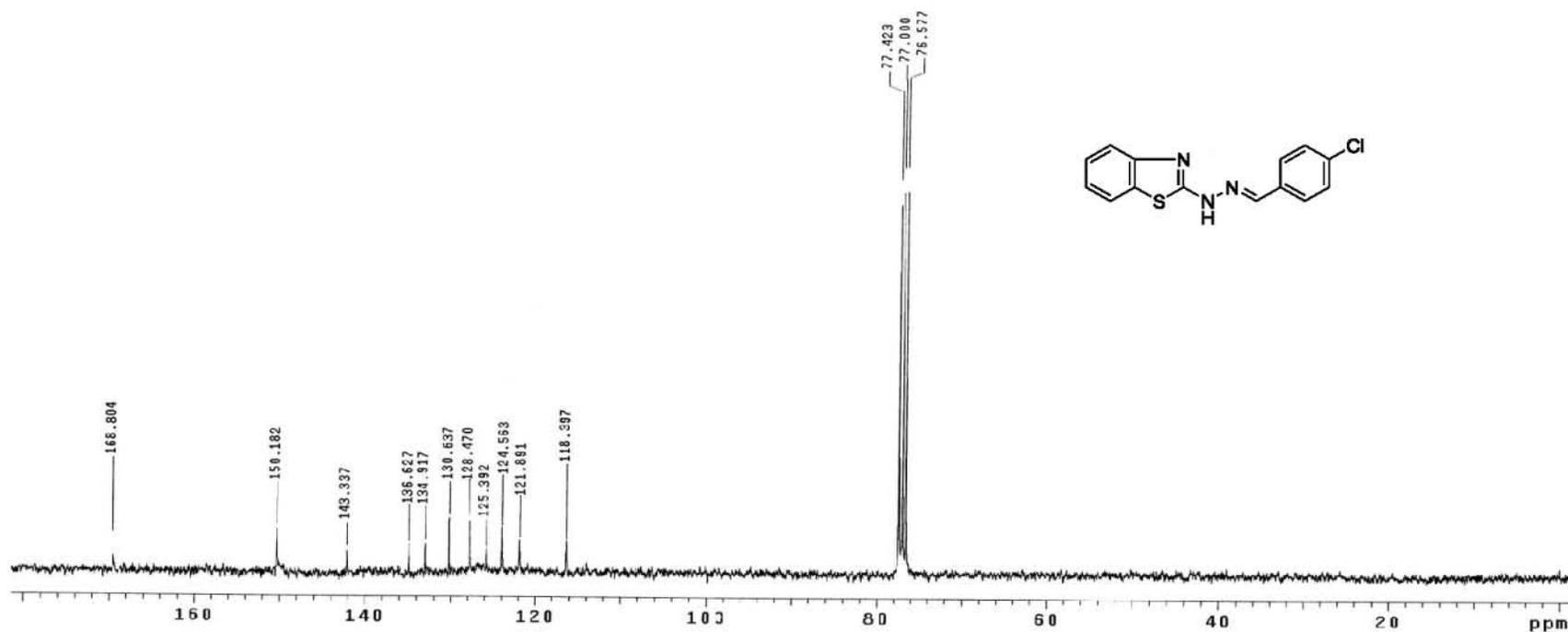


Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para el compuesto 1e.

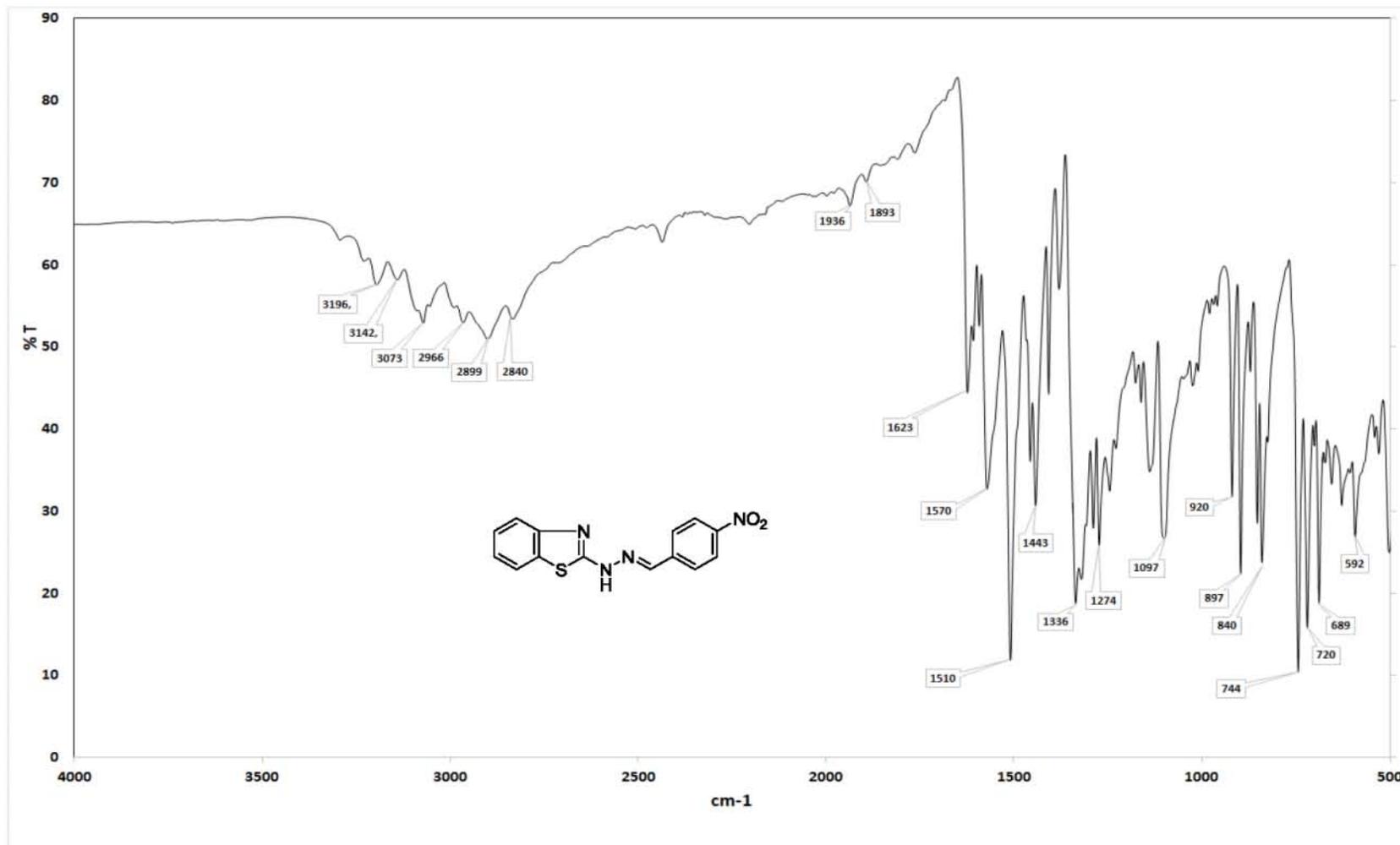


Figura 26. Espectro de IR (film) para el compuesto 1f.



Experiment Date/Time: 3/11/2016 10:38:00 AM
 Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0..0)
 Dr Lopez Jose/ Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Acq. Data Name: 888 DEMRNO2
 MS Tune Method Narr

Instrument Configuration: J

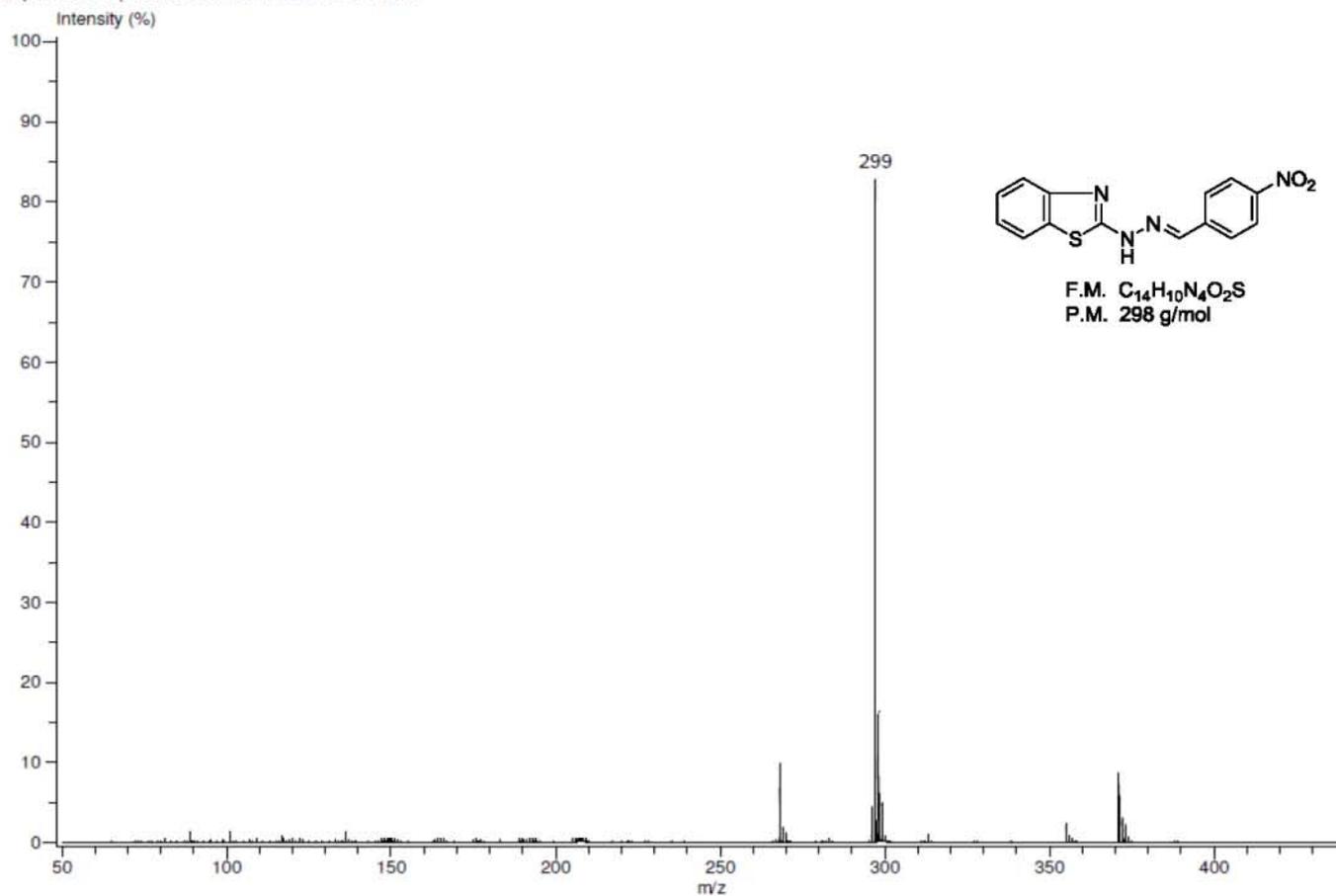


Figura 27. Espectro de masas (DART) para el compuesto **1f**.



Dr. Fernando Ortega//DMER-ND2

Pulse Sequence: s2pu1

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 47.4 degrees

Acq. time 1.998 sec

Width 4508.5 Hz

112 repetitions

OBSERVE H1 300.0706231 MHz

DATA PROCESSING

FI size 32/88

Total time 12 min, 58 sec

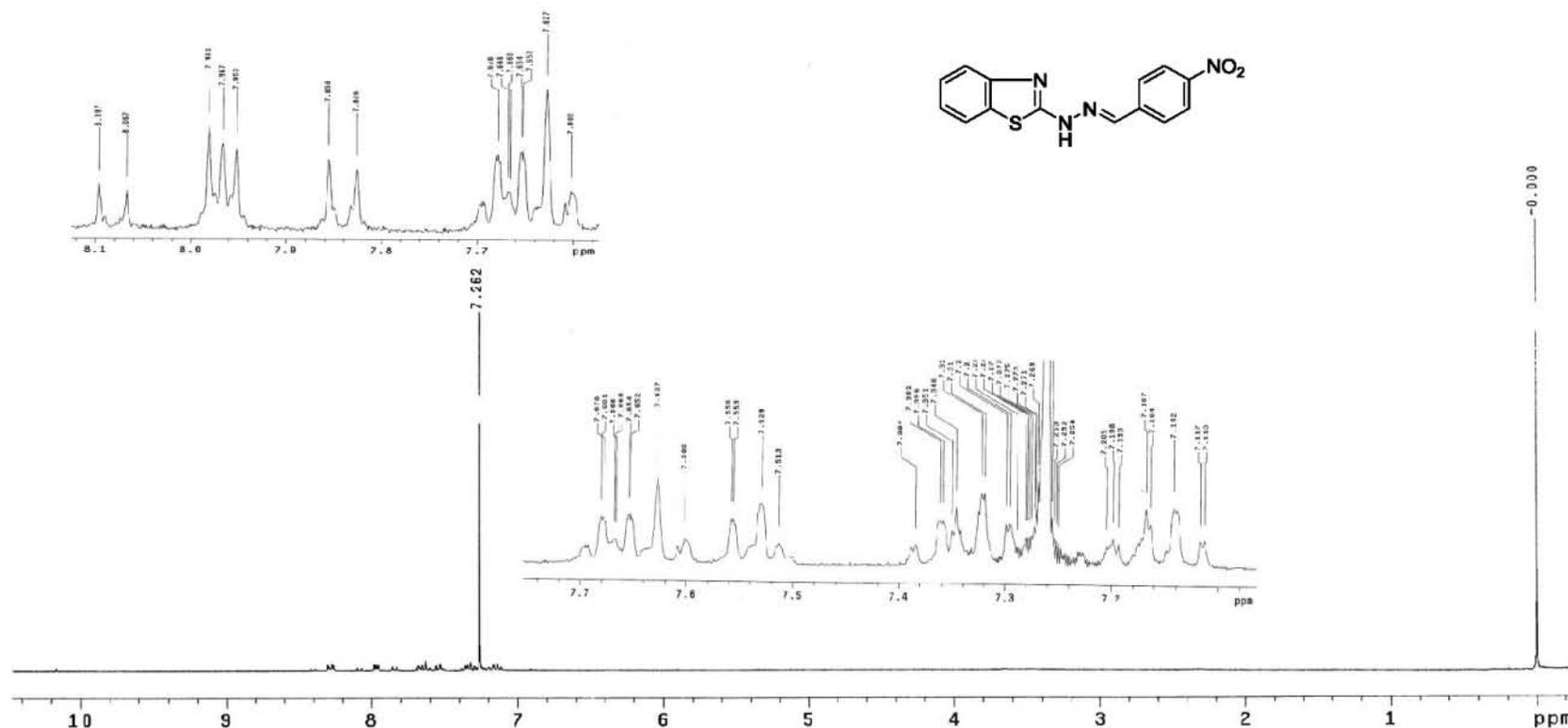


Figura 28. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) para el compuesto 1f.



Dr. Fernando-DEMR-N02
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 32.6 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 18691.6 Hz
 11160 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4528193 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0720883 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 6 hr, 19 min, 50 sec

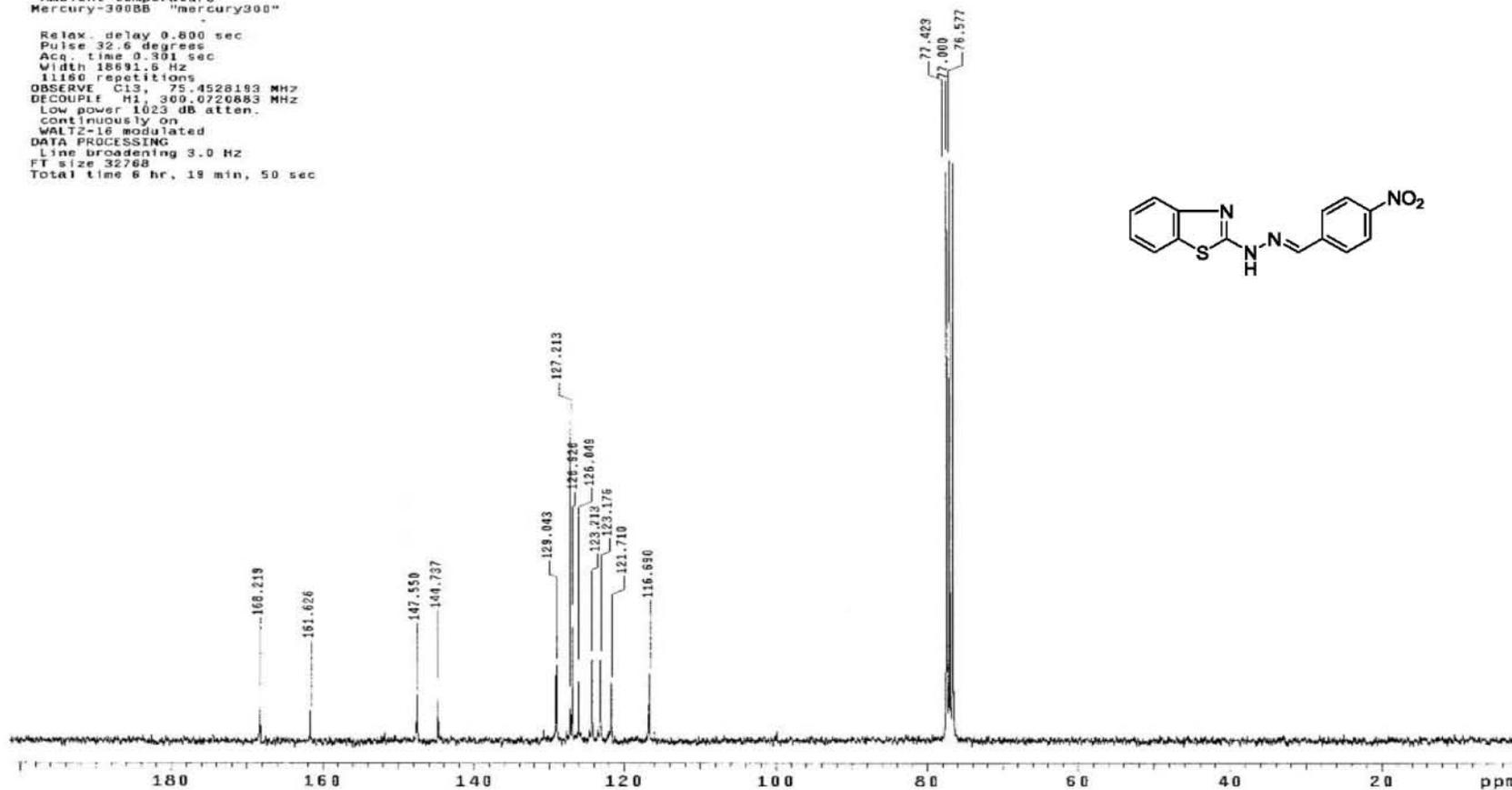


Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para el compuesto 1f.



9.- Referencias.

1. Weininger, J. S.; Stermitz, R. F. *Química Orgánica*, Reverté: España. **1998**.
2. Belskaya, N. P.; Dehaen, W.; Bakuleva, V. A. *Arkivoc* **2010**, i, 275.
3. (a) Samudranil, A.R.; Rao, B. *J. Organomet. Chem.*, **2013**, 731. (b) Chang, J.; Huang, G.; Liu, Y.; Wen, Z.; Yueteng, C.; Junb,i L.; Li, Y.; Yu, X. *J. Org. Chem*, **2013**, 78, 10337.(c) Chen, K.; Hu, Y.; Li, Q.; Lu, X.; Yan, R.; Zhu, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 903.
4. (a) Shaw, B.L. *New. J. Chem.* **1998**, 77 (b) Alyea, E.C.; Dias, S.A.; Ferguson, P.J.; Roberts, J. J. *Chem. Soc.*, **1979**, 948. (c) Mitsudo, T.; Fischetti, W.; Heck, R.F. *J. Org. Chem*, **1984**, 49, 1640.
5. Penieres-Carrillo, G.; García-Estrada, J.; Gutierrez-Ramírez, J. L.; Álvarez-Toledano, C. *Gren. Chem.* **2003**, 5, 337. b) Gómez-Pliego, R.; Osnaya, R.; Zamora, I.; Velasco-Bejarano, B.; Arroyo, G.; Ramírez-San Juan, E.; Trujillo, J.; Delgado, F.; Miranda, R, *J. Mex. Chem. Soc.* **2007**, 51, 181.
6. Singh, N.; Ranjana, R.; Kumari, M., *Int. J. Pharm. and Clin. Res*, **2016**, 162.
7. (a) Kim, S.; Yoon, J.-Y. *Sci. Synth.* **2004**, 27, 671. (b). Brehme, R.; Enders, D.; Fernandez,R.; Lassaletta, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5629.
8. (a) Ghavtadze, N.; Frohlich, R.; Wurthwein, E. U. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3656. (b) Inamoto, K.; Katsuno, M.; Yoshino, T.; Arai, Y.; Hiroya, K.; Sakamoto, T. *Tetrahedron* **2007**, 63, 2695.
9. Deepa, K.; Aravindakshan, K. K. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **2005**, 35, 409.
10. Stork, G.; Benaim, J. *Org. Synth.* **1977**, 6, 242.
11. Day, A. C.; Whiting, M. C. *Org. Synth.* **1970**, 6, 10.
12. Grammaticakis, P. *Compr. Rend.*, **1984**, 226, 189.
13. Enders, E.; Stroh, H. In *Meth. Org. Chem.* **1967**; 10, 410.
14. Parmeter, S. M.; Wiley *J. Org. Reac.* **1959**, 10, 3.
15. Beyer, C.; Claisen, L. *Chem. Ber.* **1888**, 21, 1697.
16. Buelow, C.; Schlotterbeck, V. F. *Chem. Ber.* **1902**, 35, 2187.
17. Auwers, K. von *J. Liebigs Ann. Chem.* **1911**, 379 , 229.
18. Elguero, J.; Jacquier, R.; Tarrago, G. *Bull. Soc.Chim. Fr.* **1966**, 2990.
19. Elgemeie, G. E. H.; El-Zanate, A. M.; Mansour, A. K. *E. Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, 66, 555.
20. AL- Awadi, N. A.; El-Nagdi, M. H.; Mathew, T. *Chem. Kinet.* **1995**, 27, 517.
21. Jain, R.; Agarwal, D. D.; Shrivastava, R. K. *J. Indian Chem. Soc.* **1990** , 67, 204.
22. Potapov, V. M.; Panova, G. V.; Turovets, I. M. *J. Gren. Chem. USSR.* **1984**, 54, 1061.
23. Elgemeie, G. H.; EL-Ezbawy, S. R.; Ramiz, M. M.; Mansour, O. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, 23,645.
24. Drew, M. G. B.; Vickery, B; Willey, G. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1982**, 1297.
25. Lifschitz, J. *Chem. Ber.* **1914**, 47, 1401.
26. (a) Rollas, S.; Kucukguzel, S. G. *Molecules* **2007**, 12, 1910. (b) Chimenti, F.; Maccioni, E.; Secci, D.; Bolasco, A.; Chimenti, P.; Granese, A.; Befani, O.; Turini, P.; Alcaro, S.; Ortuso, F.;



- Cardia, M. C.; Distinto, S. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 707. (c) Mao, J.; Wang, Y.; Wan, B.; Kozikowski, A. P.; Franzblau, S. G. *Med. Chem.* **2007**, *2*, 1624.
27. Turan, N.; Gunduz, B.; Korkoca, H.; Adiguzel, R.; Colak, N.; Buldurun, K; *J. Mex. Chem. Soc.* **2014**, *58*, 65.
28. Ibrahim, K. M.; Gabr, I. M.; Zaky, R. R. *J. Coord. Chem.*, **2009**, *62*, 1100.
29. El-Behery, M.; El-Twigry, H. *Spectrochimica. Acta. (A)* **2007**, *66*, 28.
30. B. Budtsinsky, *Chem. Lisry*, **1960**. 54,916
31. V. A.; Terent'ev and R. K. Andreeva, *Zh. Analit. Khim.*, **1968**, *23*, 1089.
32. El-Sherif, A. A. *Inorg. Chim. Acta*, **2009**, *36*, 4991.
33. Sang, Y. L.; Lin, X-S. *J. Coord. Chem.* **2010**, *63*, 315.
34. (a) Barbazan, P.; Carballo, R.; Covelo, B.; Lodeiro C.; Lima, J. C.; Vázquez-López, E. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 2713. (b) Banerjee, S.; Mondal, S.; Chakraborty, W.; Sen. S.; Gachhui, R.; Butcher, R. J.; Slawin, A. M. Z.; Mandal, C.; Mitra, S. *Polyhedron* **2009**, *28*, 2785.
35. (a) Mino, T.; Shirae, Y.; Sasai, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6834; (b) Mino, T.; Shindo, H.; Kaneda, T.; Koizumi, T.; Kasashima, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5358.
36. (a) Mino, T.; Shirae, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Synlett* **2003**, 882; (b) Mino, T.; Shirae, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2191.
37. Mino, T.; Shirae, Y.; Saito, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9499.
38. Mino, T.; Kajiwara, K.; Shirae, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Synlett* **2008**, 2711.
39. Heck, R.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518.
40. Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
41. (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1505. (b) Dieck, H.; Heck, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133.
42. Osnaya, R.; Arroyo, A.; Parada, L.; Delgado, F.; Trujillo, J.; Salmon, M.; Miranda R.; *ARKIVOC* **2003**, *11*, 112.
43. Balanta, A.; Godard, C; Claver, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4973.
44. Fu, G.C. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555.
45. Netherton, M.R.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4295.
46. Herrmann, W.A. *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, 1342; b) Herrmann, W.A. *Angew. Chem.* **2002**, *41*, 1291.
47. Dupont, J.; Pfeffer, M. *Palladacycles, Synthesis, characterization and applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, 1.
48. Ryabou, A.D. *Synthesis* **1985**, 233. (b) Newcome, G. R.; Puckett, W.E.; Gupta, V.K.; Kiefer, G. E. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 451. (c) Navarro-Ranninger, C.; Lopez-Solera, I.; Perez J.M.; Masaguer, J.R.; Alonso, C. *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, *7*, 57.
49. C. Röhlich; K. Köhler, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2263.
50. a) Kricka L. J. *Nonisotopic DNA Probing Techniques*. Academic Press, San Diego. 1992; b) Hauland, R. P. *Molecular Probes: The Handbook*. 11 edition. cap. 8, Section 8.2.52. **2005**.
51. Brown, P. O.; Botstein, D. *Nature America*. **1999**, 33.



52. Zhang, Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3454.
53. Overman, L. E. *Pure & Applied Chem.* **1994**, *66*, 1423.
54. Harrington, P.D; Lodewyk, E. *Org. Proc. Res. Dev.* **1997**, *1*, 72
55. Mc Murry, J. *Química Organica*, D.F.; Cengage Learning, **2008**.
56. Smith, R. A. ; Jones, F. E; Chasmar, R.P. Clarendon Press Oxford. **1968**.
57. Sendra Portero F.; Martínez Morillo M. *Manual de Medicina Física*. Harcourt Brace de España; **1998**, 232.
58. Pasquini, C. J. *Braz.Chem. Soc.* **2003**, *14*, 198.
59. Escobedo, R.; Miranda, R.; Martínez, J.; *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 453.
60. Obrador, E.; Castro, M.; Tamaríz, J.; Zepeda, G.; Miranda, R.; Delgado, F. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4649.
61. Zhang, C.; Wang, J.; Li, J.H. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 204.
62. Ortega-Jiménez, F.; Penieres-Carrillo, J.G.; Lagunas-Rivera, S.; López-Cortés, J.G.; Álvarez Toledano, C.; Ortega-Alfaro, M.C. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 80911.
63. Ortega-Jiménez, F.; Domínguez-Villa, F.X.; Rosas-Sánchez, A.; Penieres-Carrillo, G.; López-Cortés, J.G.; Ortega-Alfaro, M.C. *Appl. Organometal. Chem.* **2015**, *29*, 556.
64. (a) Park, K. H.; Jun, K.; Shin, S. R.; Oh, S. W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, *21*, 425. (b) Dua, R.; Sonwane, S. K.; Srivastava, S. K.; Srivastava, S.D. *World J. Chem.* **2010**, *5*, 52. (c) Beam, M. J.; Schulz, J.; Sinha, A.; Collins P.; Hallenbeck, S.; Kustin, M.; *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 521.
65. (a) Diebold, C.; Schweizer, S.; Becht, J.-M.; Le Drian C. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4834. (b) Tomašić, T.; Zidar, N.; Šink, R.; Kovač, A.; Blanot, D.; Contreras-Martel, C.; Dessen, A.; MüllerPremru, M.; Zega, A.; Gobec, S.; Kikelj, D.; Mašič, L. P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4600. (c) F. François-Xavier, M. Karinne, S. Jean-Marc, F. Eric, I. Oier, L. Julia, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5191. (d) Ritsuo, I.; Masahiko, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4216. (e) 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) M. Paul, F. B. John, K. C. David, K. G. Ewan, S. P. Jeremy, B. S. Joseph, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 397.