



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

**Uso de arilhidrazonas del 1-metilimidazol-2-carbaldehído
como precursores catalíticos en el acoplamiento tipo
Suzuki asistido por irradiación infrarroja**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN QUÍMICA INDUSTRIAL

P R E S E N T A:

DIEGO HERNÁNDEZ AGUAYO

ASESOR: Dr. Fernando Ortega Jiménez

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2018



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN

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

Uso de arilhidrazonas del 1-metilimidazol-2-carbaldehído como precursores catalíticos en el acoplamiento tipo Suzuki asistido por irradiación infrarroja.

Que presenta el pasante: Diego Hernández Aguayo

Con número de cuenta: 413004288 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Química Industrial

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

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 01 de Diciembre de 2017.


PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	
VOCAL	Dr. Enrique Ramón Angeles Anguiano	
SECRETARIO	Dr. Fernando Ortega Jiménez	
1er. SUPLENTE	Dra. María Olivia Noguez Córdova	
2do. SUPLENTE	Dr. Alejandro Solano Peralta	

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

LMCF/cga*





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

Los resultados de dicho trabajo fueron presentados en el VIII Congreso Internacional de Docencia e Investigación en Química en la Universidad Autónoma Metropolitana llevado a cabo los días 6 al 8 de noviembre del año 2017.



Agradecimientos

El primero de los agradecimientos sin duda alguna pertenece a mi madre y a mi padre, ya que al día de hoy y en el futuro nunca habrá alguien que viva tan dispuesto al sacrificio por mí que ellos, siempre han sido y serán la inspiración que me llevó hasta aquí. Hace seis años se los dije con un verso y lo reitero: hoy y para el futuro, son mi camino a seguir.

Mi alma mater, mi querida Universidad Nacional Autónoma de México, donde viví momentos increíbles de dicha y quien me hizo llegar a sobrepasar límites insospechados para lo que era capaz de hacer en realidad. Ese lugar donde se aprende que es más que verdad que Por Mi Raza, Hablará el Espíritu. Gracias por tanto.

A cada uno de mis profesores que año tras año sufrieron por enseñarme un poco más, que dieron su tiempo, energía, paciencia y hoy que ya he alcanzado esta meta sigo viendo hacia arriba, como estrellas que quiero alcanzar, gracias por cada momento de apoyo y dedicación. Siempre serán valorados.

A usted, Doctor Fernando Ortega Jiménez, por las amenas y largas pláticas que sostuvimos, por lo que me enseñó de academia y de responsabilidad. Por tenerme paciencia y soportarme durante más de dos años de trabajo; espero haber aportado a la causa y quedo con un gran sabor de boca tras esta experiencia y sin duda es gracias a su guía.

A Miguel Lewis, a Omar Molina, a Brandon Mares, a Katia Cardoso, Mónica Álvarez y cada uno de mis compañeros que me apoyaron, que tuvieron a bien estar ahí y que algún día espero ver en su propia cima del mundo como el día de hoy me ayudaron sin duda alguna a alcanzar. We must be over the rainbow.

A Carolina Torres, por ser más que una amiga y haber sido un trozo de tierra donde poner los pies cuando más lo necesité. Por ser oso, por ser familia y por ser pasión. Gracias por seguir aquí.

A Lesslie Jiménez, la Willie Wonka de mi historia. Me diste un norte, un sur, una amiga y más de un acierto que hoy me han hecho alcanzar un éxito que nunca imaginé alcanzar, sigo tu trayectoria y espero verte ahí cuando seas aún más grande que yo.

A Ángeles, Wendy, Manuel y Jorge, ya que después de todo lo pasado no hicieron si no ganarse mi admiración y respeto. No podría hacer menos que ponerlos aquí.



Jorge Alberto, Rosa Magalli. Ya tiré mi piedra, ha llegado hasta aquí y no ha sido fácil llegar, pero es su turno de llegar aún más lejos. Espero este trabajo sea una meta que alcanzar para ustedes, por qué sé que llegan aquí y aún más allá.

Finalmente quiero agradecer a la maldad misma y a ti Bibiana, porque desde que te conocí fuiste todo y aún más. Supiste apoyarme del modo correcto en el momento correcto. Has sido incondicional, entregada y lo has dado todo y un poco más. Quiero que sepas que nunca conocí a alguien como tú y que si no te hubiera conocido, posiblemente no hubiera alcanzado a llegar hasta este punto. Agradezco el haberte conocido y que me apoyes como siempre lo has hecho, por el alma que hay detrás del rostro.

Este paso es un principio, no un fin.



UNAM
CUAUTILÁN



Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, **DGAPA-PAPIIT UNAM IN215116** y Programa Interno de Apoyo para Proyectos de Investigación **FES Cuautitlán-UNAM PIAPIC14**

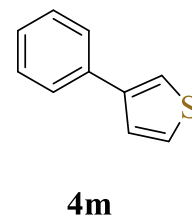
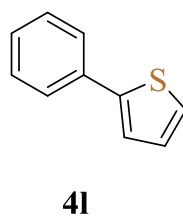
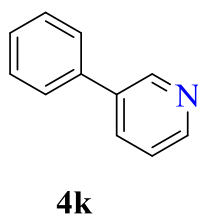
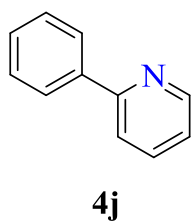
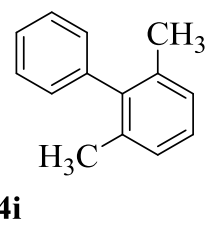
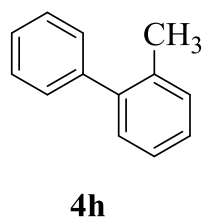
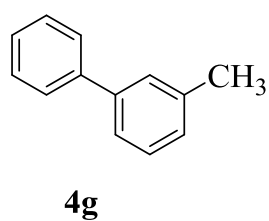
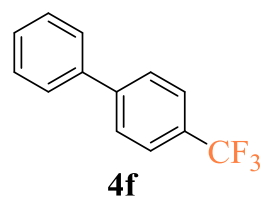
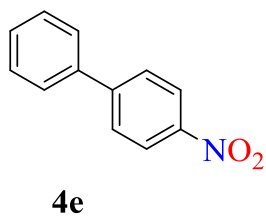
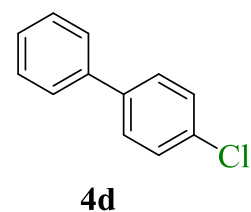
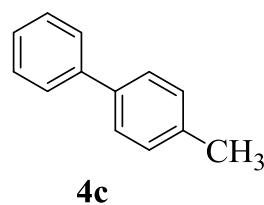
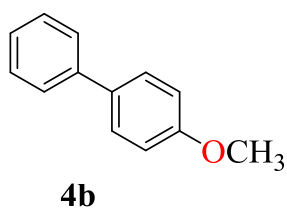
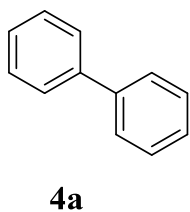
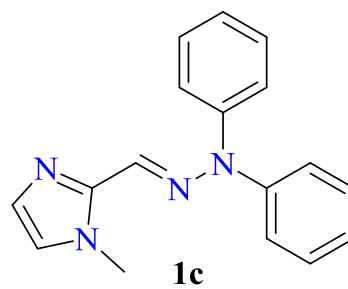
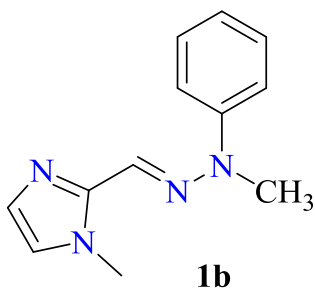
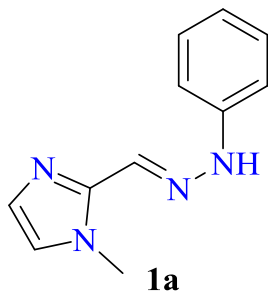
Índice

Agradecimientos.....	IV
Índice.....	VII
Lista de compuestos obtenidos.....	- 1 -
Introducción.....	- 2 -
Generalidades.....	- 4 -
Catálisis.....	- 4 -
Definición y catalizadores.....	- 4 -
Parámetros de eficiencia: TON y TOF.....	- 8 -
Hidrazonas.....	- 9 -
Definición y síntesis.....	- 9 -
Aplicaciones.....	- 11 -
Acoplamiento carbono-carbono.....	- 13 -
Acoplamiento tipo Suzuki.....	- 15 -
Irradiación Infrarroja.....	- 21 -
Definición, características y clasificación.....	- 21 -
Aplicaciones analíticas.....	- 22 -
Fuente no convencional de calentamiento.....	- 24 -
Hipótesis.....	- 28 -
Objetivos.....	- 28 -
General.....	- 28 -
Particulares.....	- 28 -
Parte experimental.....	- 29 -
Materiales y reactivos.....	- 29 -
Metodología general para la síntesis de arilhidrazonas derivadas del 1-metilimidazol-2-carbaldehído.....	- 30 -
Metodología general para el acoplamiento tipo Suzuki.....	- 31 -
Purificación de productos por cromatografía en columna.....	- 31 -
Resultados y discusión.....	- 32 -
Síntesis de heteroarilhidrazonas derivadas del 1-metilimidazol-2-carbaldehído.....	- 32 -



Determinación de condiciones óptimas de reacción.	33 -
Concentración de sistema catalítico (Pd/L1).....	34 -
Base empleada	36 -
Disolvente	37 -
Naturaleza del sistema catalítico por la hidrazona (compuestos 1a-c como ligantes).....	39 -
Presencia de aditivo TBAB	40 -
Fuente de paladio.....	42 -
Alcance del sistema catalítico	44 -
Variación de bromobenzenos sustituidos.	45 -
Variación de ácidos fenilbornónicos sustituidos.	50 -
Caracterización de los productos.	53 -
Uso de heteroarilbromuros.....	55 -
Caracterización de los productos.	58 -
Propuesta de Ciclo Catalítico.....	60 -
Conclusiones.	62 -
Referencias.	63 -
Apéndice espectroscópico.....	68 -

Lista de compuestos obtenidos



Introducción

La vida diaria se encuentra rodeada de química, y es que no existe formalmente algo que no se encuentre directa o indirectamente ligado a ella.

Dentro del quehacer de la química se encuentra la búsqueda de nuevas moléculas y nuevas metodologías para obtenerlas, las cuales puedan ocuparse de las necesidades del ser humano aprovechando al máximo los recursos. Sin embargo, esto no es fácil de lograr y siempre el avance en la investigación, para alcanzar estos objetivos, representa un arduo trabajo por parte de los profesionales en las diversas disciplinas químicas.

En este contexto, la catálisis es un bastión importante para el consecuente desarrollo de la investigación química, ya que en sí misma representa una búsqueda continua de la optimización de los procesos químicos al disminuir la energía que requieren las reacciones químicas para llevarse a cabo (*cf.* Claramunt y Santos 2017).

Dentro del amplio campo de la catálisis se encuentran los acoplamientos tipo carbono-carbono, que son herramientas fundamentales para la obtención de moléculas que por otra vía sería demasiado complicadas de obtener. De este tipo de reacciones existen una amplia gama con diversos sustratos y condiciones, siendo aquellas mediadas por paladio uno de los grupos más importantes.

El acoplamiento tipo Suzuki es un acoplamiento carbono-carbono asistido por paladio que fue descubierto a mediados del siglo XX que ha contribuido de manera importante en la química orgánica sintética, ya que representa condiciones suaves de reacción para la obtención de ciertos intermediarios clave para la producción de moléculas de interés, especialmente farmacológico (*cf.* Nishihara 2012).

Debido a esto, el interés por esta reacción ha ido en aumento, mientras que la optimización de este procedimiento es un eje fundamental para alcanzar el objetivo de maximizar la eficiencia. Por esto, la reacción ha sufrido cambios desde su concepción, pasando por condiciones que van desde catalizadores de paladio en condiciones heterogéneas, hasta por medio de catálisis homogénea en medio acuoso con catalizadores que constan de complejos de paladio (*cf.* Maluenda y Navarro 2015).

Por otro lado, uno de los compuestos más versátiles que existen dentro de la química orgánica, son las hidrazonas, (*cf.* Belskaya y col. 2010) las cuales se consideran derivados del grupo carbonilo, este tipo de compuestos han sido estudiados desde el ámbito de especies orgánicas donde han destacado su uso en

el diseño de fármacos (*cf.* Mao y col. 2007), como ligantes para la formación de complejos metálicos (*cf.* Aiello 2007), en la síntesis de compuestos heterocíclicos y heterocíclicos bioactivos (*cf.* Chen 2012) y su uso como ligantes eficientes en reacciones de acoplamiento carbono-carbono (*cf.* Mino 2008).

De este modo, el potencial de las hidrazonas ha demostrado ser enorme, pero en el campo de la catálisis puede auxiliar a alcanzar las metas de eficiencia esperadas para el acoplamiento tipo Suzuki.

En otro margen de ideas, con el fin de minimizar el consumo de energía, la química moderna ha buscado por nuevas fuentes de energía de activación que lleve a una mayor eficiencia. Por ello a lo largo de los últimos años se han desarrollado diversos estudios acerca de la posibilidad de utilizar diferentes fuentes de calentamiento (*cf.* Anastas y Warner 1998).

La irradiación infrarroja (IR) ha sido utilizada en química desde hace mucho tiempo, empezando como herramienta para la elucidación de estructuras químicas, pero más recientemente ha sido evaluada como una alternativa viable para promover reacciones químicas. Su uso se ha extendido por reacciones orgánicas como transesterificación de ácido laurico (*cf.* Chakraborty y Mandal 2015), la reacción de Diels-Alder (*cf.* Flores-Conde 2012), la síntesis de compuestos heterocíclicos (*cf.* Penieres-Carrillo 2003) entre otras, así como en los ya mencionados acoplamientos promovidos por paladio (*cf.* Ortega-Jiménez 2015a y b).

El equipo de investigación donde se realizó el presente trabajo de tesis ha venido realizando estudios ligados a los acoplamientos asistidos por paladio, especialmente de tipo Heck y Suzuki. Estos trabajos previos han sentado una base sobre la cual se ha conjuntado todo lo antes mencionado y con ello se enfoca una búsqueda continua por encontrar catalizadores y sistemas catalíticos que lleven a avances importantes para los acoplamientos carbono-carbono y así contribuir a una herramienta valiosa en la química sintética.

Dado lo anterior, en este trabajo se presentan los resultados sobre la síntesis de arilhidrazonas derivadas de 1-metilimidazol-2-carbaldehído, así como su estudio como ligantes eficientes en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki asistido por paladio, utilizando como fuente alterna de calentamiento la IR para promover esta reacción.

Generalidades

Catálisis

Hoy en día se ha observado que los objetivos de la química son muy amplios, pero en todos ellos hay un aspecto fundamental que siempre se busca alcanzar, la eficiencia. Así, la catálisis es posiblemente la herramienta más efectiva que existe para alcanzarla.

Definición y catalizadores

La cinética química es el estudio de las interacciones químicas en cuanto a la rapidez con la que éstas se llevan a cabo, así como de la elucidación de las causas fundamentales que lo ocasionan y los factores que afectan dicha rapidez.

Así, la catálisis es una parte de la cinética química que se enfoca en el estudio de los factores y parámetros que modifican la rapidez de las reacciones químicas. Esto se debe a que una reacción normal debe vencer ciertas barreras energéticas (energía de activación), pero la adición de un catalizador reduce estas barreras, facilitando la transición de reactivos a productos (diagrama 1.0).

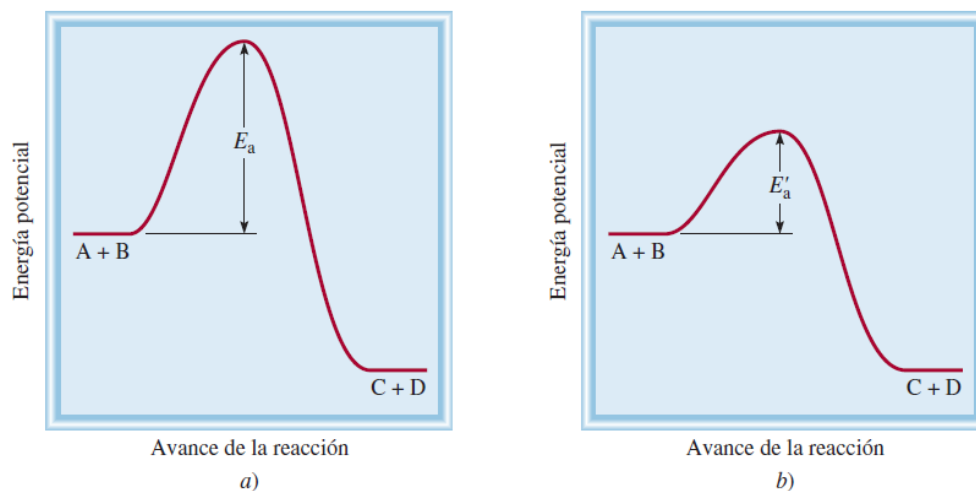


Diagrama 1.0 Diagramas de energía contra avance de reacción a) sin catalizador y b) con catalizador

Al paso de los años esta disciplina ha sido un parteaguas en el avance científico, ya que dio paso a la síntesis de nuevos materiales, menores tiempos de síntesis o nuevos fármacos, entre muchas de sus aplicaciones.

El hablar de catálisis forzosamente lleva a hablar acerca de los catalizadores. Según lo que reporta Bender (*cf.* 1977), la primera definición de catalizador adecuada fue acuñada por el químico alemán Ostwald a inicios del siglo XX, y dice que es “una sustancia que altera la velocidad de una reacción química sin aparecer en el producto final”.

Hoy en día los procesos catalíticos han crecido de manera enorme gracias al diseño de nuevos catalizadores y, gracias a ello, ahora existen catalizadores homogéneos, heterogéneos, orgánicos, ácido-base, organometálicos, asimétricos o enantioselectivos, entre algunos de sus avances importantes al día de hoy (diagrama 1.1).

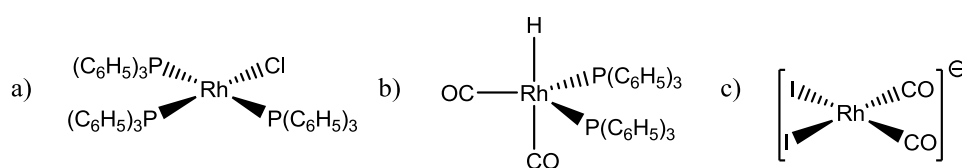


Diagrama 1.1 Ejemplos de catalizadores usados en: a) hidrogenación (Wilkinson); b) hidroformilación (Unión-Carbide); c) carbonilación (Monsanto).

Por otro lado, un sistema catalítico es un conjunto de sustancias químicas que por sí solas no tienen la capacidad para actuar como catalizadores, pero en conjunto sí, o bien muestran actividad catalítica diferente que la mostrada individualmente. Ejemplos de ello se han encontrado en la literatura para muchas reacciones diferentes (*cf.* Suarez 2008; Tamboli 2016).

Sin importar si son catalizadores o sistemas catalíticos, deben cumplir siempre con algunas características como lo son estar presentes en cantidades pequeñas (no estequiométricos), no ser consumido en la reacción y disminuir el tiempo de la misma, o bien aumentar el rendimiento o promover la formación de un producto en particular (estereoselectividad, regioselectividad o enantioselectividad, etc.) entre algunas de sus características más importantes.

Dentro de la catálisis, un punto sumamente importante se encuentra en los ciclos catalíticos, ya que estos son la herramienta a través de la cual se busca fundamentar teóricamente la actividad de un catalizador. Suelen conformarse de diferentes etapas y en él pueden incluirse un sinnúmero de reacciones diferentes, siempre y cuando sean lógicos químicamente y que inicien y terminen en una especie que es aquella conocida como catalíticamente activa.

Todo sistema catalítico se compone de cuatro etapas básicas tal como se observa en la figura 1.0 (cf. Crabtree 1997):

- **Activación:** En este punto el catalizador adopta su forma reactiva, en la cual podrá interactuar con el sustrato.
- **Interacción catalizador-sustrato:** Aquí el catalizador forma una especie nueva con el sustrato uniéndose sin modificar su estructura.
- **Intermediario:** Una vez que se unen catalizador y sustrato ocurre la formación de una especie en la cual el sustrato ya no presenta su estructura original, siendo el punto clave para la formación del producto.
- **Interacción catalizador-producto:** Es el paso final de un ciclo, y en él el catalizador se encuentra con el producto para que éste sea liberado y el catalizador vuelva a ser activado.

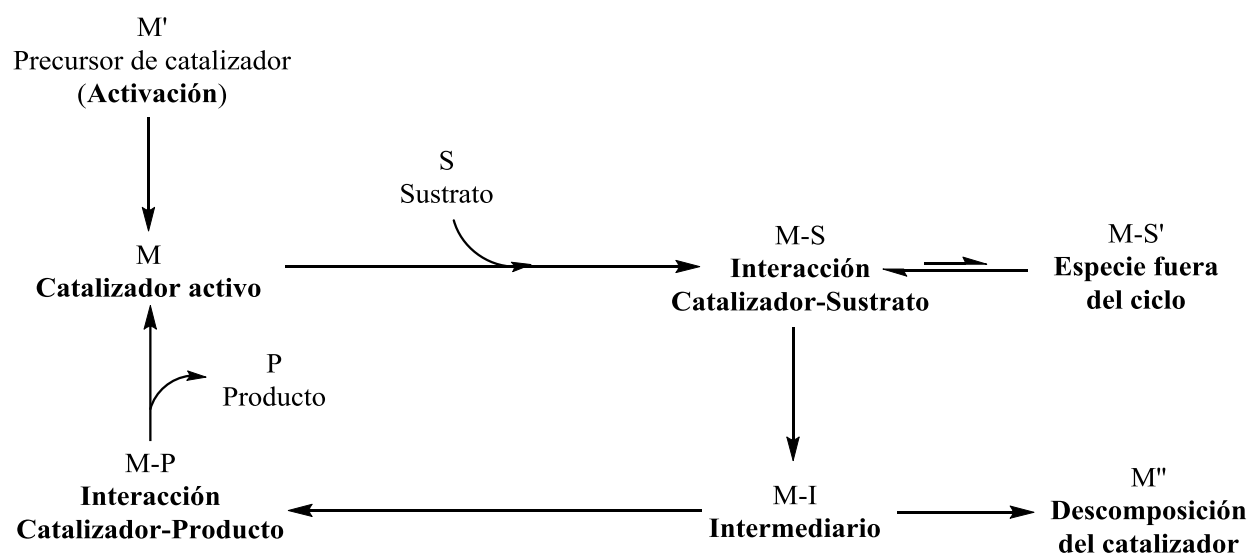


Figura 1.0 Esquema general de un ciclo catalítico

También es posible observar dos aspectos importantes en la figura 1.0, y es que es posible que en los ciclos catalíticos puedan existir procesos secundarios con especies fuera del ciclo que lleven a productos minoritarios y se busca que los catalizadores no presenten esta particularidad. Asimismo, se observa la descomposición del catalizador, ya que, aunque en teoría un catalizador no debe ser consumido, en la realidad tras cierto tiempo de uso éste pierde su actividad.

Un ejemplo en particular para estos ciclos catalíticos puede ser encontrado en la reacción de hidrogenación de Wilkinson. Esta reacción usa un catalizador de rodio $[\text{RhCl}(\text{PC}_6\text{H}_5)_3]$ el cual sufre

reacciones de adición oxidante (1), sustitución de ligante (2), inserción de olefina (3) y eliminación reductora (4) sucesivamente, tal como se observa en el diagrama 1.2 para lograr la hidrogenación de olefinas.

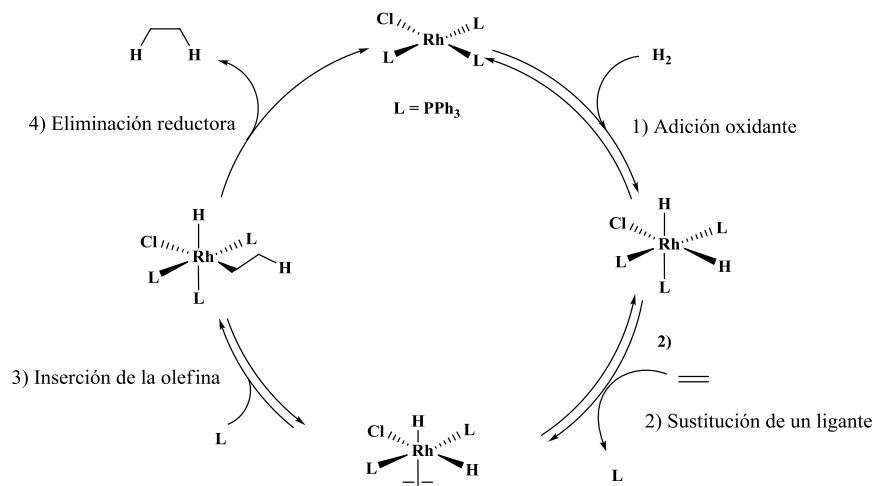


Diagrama 1.2 Ciclo catalítico para la hidrogenación con catalizador de Wilkinson por adición oxidante.

Sin embargo, esta reacción puede ser explicada también por ciclos catalíticos con mecanismos de activación homolítica y activación heterolítica y esto es perfectamente válido porque cumple con las características de los ciclos catalíticos (cf. Crabtree 1997).

Otro aspecto importante para la catálisis se encuentra en el hecho de que en ocasiones se observa que un catalizador presenta actividad en cierta medida, pero que al agregar otras especies químicas al medio de reacción éstas promueven que las reacciones se lleven a cabo en menor tiempo, aumente el rendimiento o incluso la selectividad, por lo que a estos aditivos se les suele llamar promotores (cf. Crabtree 1997).

Ejemplos de estos promotores son abundantes en la literatura; uno de ellos se puede encontrar en el trabajo de Yuefei y colaboradores (cf. 2016), que lograron catalizar la oxidación de tetrabromobisfenol con un catalizador de cobalto usando peroximonosulfato como promotor.

Otro ejemplo importante se encuentra en el trabajo de Yang (cf. 2016) que, utilizando catalizadores de rodio en presencia de agentes oxidantes como promotores, logró anillar sistemas aromáticos mediante activaciones carbono-hidrógeno para dar como productos indoles (diagrama 1.3).

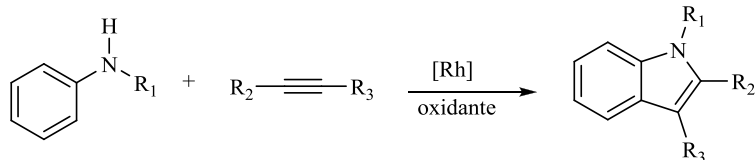


Diagrama 1.3 Síntesis de indoles por medio de catálisis con rodio en presencia de oxidantes como promotores.

Parámetros de eficiencia: TON y TOF

Para poder encasillar un catalizador como eficiente, es necesario tener un parámetro contra el cual medirlo. En respuesta a ello surgieron los parámetros de TON y TOF.

El TON (turnover number) es un parámetro para medir la eficiencia de los catalizadores con base en la cantidad de catalizador empleado en relación a la cantidad en moles de productos que es capaz de producir antes de ser inactivado. La expresión que define al TON está dada en la ecuación 1-0.

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

Ecuación 1.0

Por otro lado, el TOF (turnover frequency) es un parámetro similar al TON, pero en él interviene el tiempo que dicho catalizador tarda en realizar su ciclo. El TOF entonces se define como la cantidad de producto en moles que una cantidad de catalizador es capaz de generar por cada unidad de tiempo. Este parámetro se mide en tiempo⁻¹, expresado comúnmente en horas, y suele expresarse según la ecuación 1.1.

$$TOF = \frac{\text{Cantidad de producto [mol]}}{\text{Cantidad de catalizador [mol]} * \text{tiempo [hrs]}} = \frac{TON}{\text{tiempo [hrs]}}$$

Ecuación 1.1

Cuando en un ciclo catalítico la energía de activación del paso más lento varía, esto forzaría a que el TOF se vea modificado, por lo que este parámetro es utilizado como un indicador indirecto de la eficiencia de un catalizador en términos energéticos (cf. Crabtree 1997).

Cuando se alcanzan valores elevados de TON y TOF se considera que el catalizador o sistema catalítico es eficiente, por lo cual se suelen seguir los parámetros indicados en la tabla 1.0.

Valores de TON y TOF	Eficiencia
<1	Muy baja
1-10	Baja
10-100	Media
100-1000	Alta
>1000	Muy alta

Tabla 1.0 Valores de TON y TOF y su interpretación en términos de eficiencia.

Hidrazonas

Las hidrazonas son especies químicas nitrogenadas insaturadas que han sido estudiadas desde hace tiempo por la química orgánica. Estos compuestos han demostrado tener aplicaciones variadas, que atraviesan diversos ámbitos, por lo que aun hoy día se buscan nuevas aplicaciones para ellos.

Definición y síntesis

La estructura general de las hidrazonas consta de un par de átomos de nitrógeno unidos entre sí, uno de ellos en hibridación sp^2 unido a un carbono. Esta característica en particular proporciona a las hidrazonas su capacidad reactiva, ya que por los electrones libres de los átomos del nitrógeno posee dos puntos nucleofílicos, mientras que la doble ligadura carbono-nitrógeno provee un carbono electrofílico tendiente a sufrir adiciones nucleofílicas según se observa en el diagrama 1.4 (cf. March 2007).

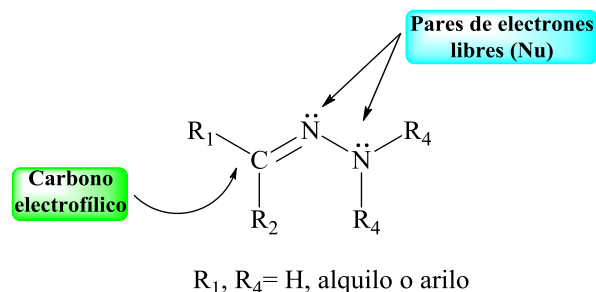


Diagrama 1.4 Estructura general de las hidrazonas.

Esta estructura básica puede verse influenciada por diversos factores, como lo son la naturaleza electrónica de sus sustituyentes, conjugaciones, resonancias o incluso interacción de tipo puente de

hidrógeno. Todas estas variables son probablemente las causantes de la versatilidad de estos compuestos.

Los métodos de obtención de estas especies químicas son variados y los más importantes de ellos son ejemplos claros de las reacciones orgánicas más fundamentales. Debido a ello, estos procesos han sido implementados desde hace algún tiempo y continúan generando especies nuevas por evaluar.

El principal método de síntesis se encuentra en la adición nucleofílica de hidrazinas a grupos carbonilo para obtener como resultado final una doble ligadura carbono-nitrógeno según el diagrama 1.5. Cuando los carbonilos son aldehídos esta adición suele ser espontánea, mientras otros carbonilos requieren de condiciones de calentamiento.

En esta síntesis el grupo carbonilo se ve activado en condiciones ácidas facilitando la reacción, pero en todos los casos se adiciona un átomo de nitrógeno formando un intermediario cuaternario para sufrir una eliminación de agua formando el grupo imino característico de las hidrazonas.

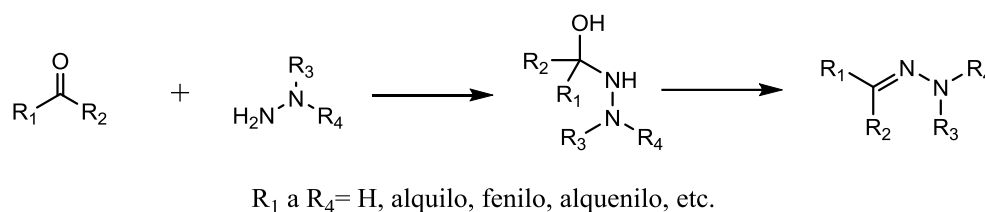


Diagrama 1.5 Reacción general de obtención de hidrazonas a partir de hidrazinas y grupos carbonilo.

Otra síntesis de hidrazonas conocidas es a partir de sales de diazonio, como exponen Aysha y col. (cf. 2013) en el diagrama 1.6; se puede apreciar cómo se puede obtener cetohidrazonas a partir de lactamas y sales de diazonio.

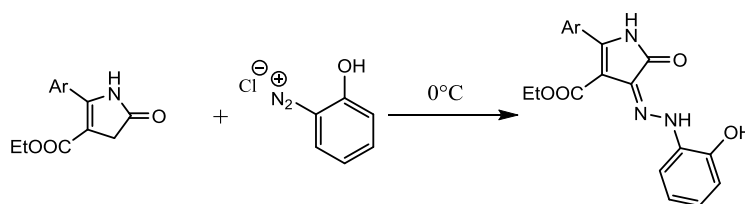


Diagrama 1.6 Obtención de hidrazonas por acoplamiento de sales de diazonio reportado por Aysha y colaboradores.

En dicho trabajo, los autores hacen mención de que esta reacción posee una tautomería cetoimina-hidroxiazo, la cual está orientada mayormente hacia la cetotimina. Además, indican que las variaciones de pH, luz o temperatura influyen sobre la posición del grupo imino en relación al enlace carbono-nitrógeno exocíclico, lo que repercute en su capacidad como ligante.

Esta síntesis es posible únicamente cuando la sal de diazonio se encuentra en presencia de un carbono desprotegido, para formar metilenos activados que puedan realizar la adición nucleofílica al grupo diazonio.

Adicionalmente, se siguen buscando metodologías alternas para la síntesis de hidrazonas, ello queda manifestado en el trabajo realizado por Da Silva y colaboradores (*cf.* 2015), donde su metodología muestra la síntesis de hidrazonas por medio de reactivos que no son comunes en este tipo de síntesis (diagrama 1.7).

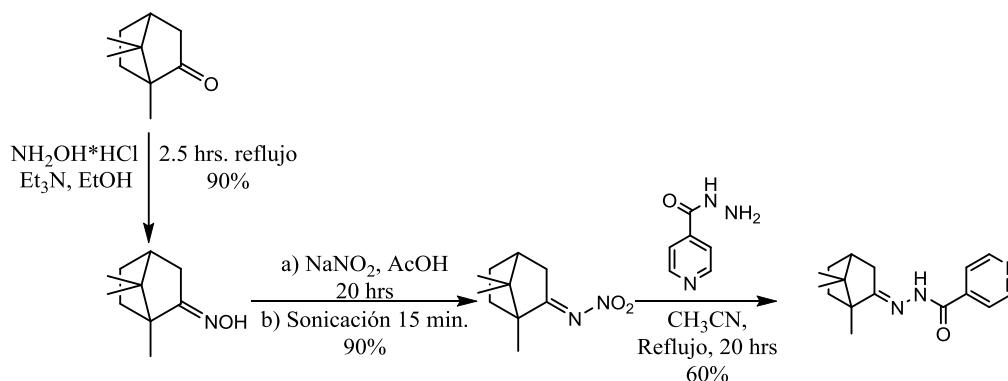


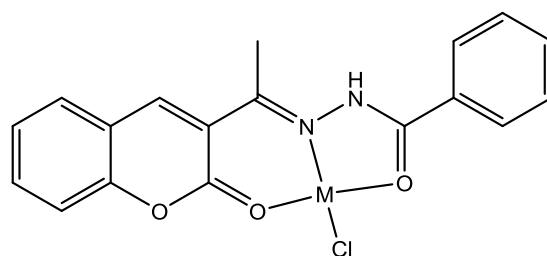
Diagrama 1.7 Síntesis alternativa de hidrazonas a partir de una cetona bicíclica en varios pasos.

Aplicaciones

Las hidrazonas han sido de los pocos compuestos que, dada su larga historia en la química orgánica, continúa siendo objeto de investigaciones para encontrar nuevas aplicaciones debido su potencial como compuesto de valor agregado. Su versatilidad ha llevado a que sea probado en las áreas químicas, médicas y biológicas.

Como muestra de dicha versatilidad, puede tomarse el trabajo de Kaya y colaboradores (*cf.* 2016), donde se observa que el uso de ciertas hidrazonas forman un tratamiento efectivo para el Alzheimer. Por otro lado, ciertos derivados de hidrazonas han sido utilizados como ligantes en diversos complejos.

Según lo informan Shakhofa y colaboradores (*cf.* 2014), las hidrazonas han sido utilizadas para la síntesis de complejos de hierro, galio, cobre o estaño, entre otros, los cuales han sido probados en su actividad antitumoral, antibacteriana, como medicamentos contra tuberculosis, malaria y anticonvulsivo, entre muchas otras aplicaciones (diagrama 1.8).



M= Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II)

Diagrama 1.8 Estructura base presentada por Shakhofa de complejos con actividades antitumorales y antibacteriales entre otras.

En el ámbito catalítico se conoce que los complejos hidrazona-rutenio han tenido buena actividad. La investigación de Prakash y colaboradores (*cf.* 2015) dio a conocer que complejos de este tipo son catalizadores eficientes para reacciones de *N*-alquilación (diagrama 1.9 a). Adicionalmente Prakash (*cf.* 2015) también observó actividad eficiente de complejos dinucleares de cobre sobre la misma reacción (diagrama 1.9 b).

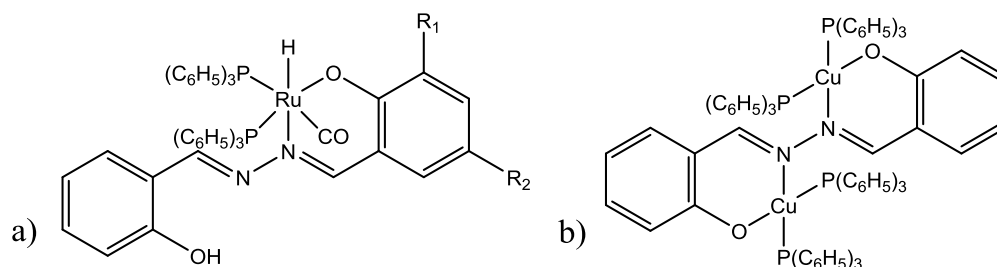


Diagrama 1.9 Complejos reportados por Parkash con actividad catalítica en la reacción de N-Alquilación.

Asimismo, las hidrazonas han sido utilizadas como ligantes en la síntesis de complejos ciclopaladados (cf. Ortega-Jiménez 2015b; Álvarez-Casao 2015) pudiendo actuar como sistemas bidentados **a** o tridentados **b** y **c** (diagrama 1.10).

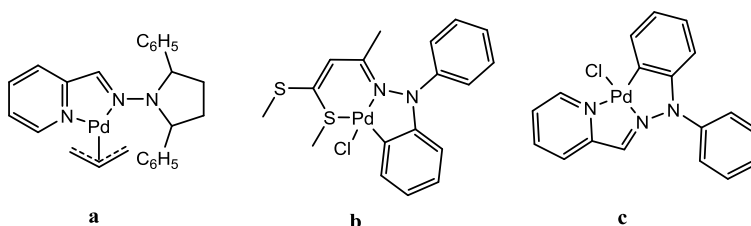


Diagrama 1.10 Paladaciclos derivados de hidrazonas

Además, han resultado ser ligantes eficiente en reacciones de acoplamiento C-C catalizada por paladio (II) tales como la reacción de Mizoroki-Heck **d**, (cf. Ortega-Jiménez 2015b) el acoplamiento Suzuki **e**, (cf. Ortega-Jiménez 2017) la reacción de acoplamiento de Hiyama **f**, (cf. Mino 2006b) así como el acoplamiento de acetatos de alilo con ácido bórico **g** (cf. Mino 2008).

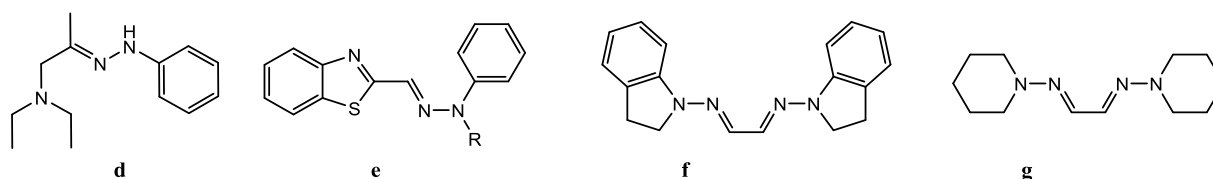


Diagrama 1.11 Ligantes empleados para los acoplamientos tipo Mizoroki-Heck (**d**), Suzuki (**e**), Hiyama (**f**) y el acoplamiento de acetatos de alilo a ácidos borónicos (**g**).

Acoplamientos carbono-carbono

Los acoplamientos carbono-carbono son una clasificación de reacciones catalizadas que tienen como factor común la formación de diferentes enlaces entre átomos de carbono que normalmente, y bajo condiciones de reacción no catalizadas son difíciles de formar o no suelen formarse. Existen diferentes tipos de acoplamiento tipo carbono-carbono y en este trabajo nos centraremos en aquellos acoplamientos que son mediados por paladio.

Los acoplamientos carbono-carbono son reacciones que desataron interés en 1965 con la reacción de Tsuji-Trost, ya que permite la sustitución nucleofílica sobre el carbono alfa a una olefina. Este interés posteriormente desembocaría en la entrega del Premio Nobel de Química en 2010 a Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki por su investigación en este tipo de acoplamientos (tabla 1.1).

Reacción General		
$R_1-M + R_2-X \xrightarrow[\text{Aditivos}]{[Pd]} R_1-R_2 + M-X$		
Heck	$R_1 = \text{---} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \\ R' \end{array}$	$R_2 = R''-X$ $X = \text{Halógeno, triflato.}$ $M = \text{No Necesario}$
Negishi	$R_1 = \text{arilo, alquilo, alquenido, etc.}$	$R_2 = \text{aril, alquilo, alquenido, etc.}$ $X = \text{Halógeno, triflato.}$ $M = \text{Al, Zr, Zn}$
Suzuki	$R_1 = \text{arilo, alquilo, alquenido, etc.}$	$R_2 = \text{arilo, alquilo, alquenido, etc.}$ $X = \text{Halógeno, triflato.}$ $M = \text{B}$

Tabla 1.1 Sustratos para los acoplamientos carbono-carbono tipo Heck, Negishi y Suzuki, acoplamientos promovidos por paladio ganadores del Premio Nobel de Química 2010.

Sin embargo, las reacciones de acoplamiento cruzado han sido reconocidas como una reacción independiente a partir de 1972 cuando a la clásica síntesis de Grignard se agregó níquel para dar enlaces carbono-carbono sp^2 . A esta reacción se le llamó acoplamiento Kumada-Tamao y es considerada la primera reacción de acoplamiento carbono-carbono, debido a que en este trabajo se dio el primer esfuerzo para elucidar un ciclo catalítico que explicara dicha reacción.

Estos acoplamientos han cobrado importancia al día de hoy no solo por su rica aportación a la ciencia en la actualidad, sino que estos acoplamientos han logrado la síntesis de nuevos compuestos con posibles aplicaciones en diferentes ámbitos, además de encontrar nuevas rutas de síntesis a moléculas ya conocidas, pero en condiciones que implican menor inversión de energía o tiempo.

Un ejemplo de ello se encuentra en la síntesis de un ligante no esteroideo para el receptor de glucocorticoide, útil en el tratamiento de enfermedades inflamatorias con efectos secundarios más suaves, denominado A-224817.0; dicha molécula fue sintetizada en pocos pasos y cuya reacción fundamental es el acoplamiento tipo Negishi para la síntesis del biarilo que constituye la base de la molécula, tal como lo ilustra el diagrama 1.11 (*cf.* Nishihara 2012).

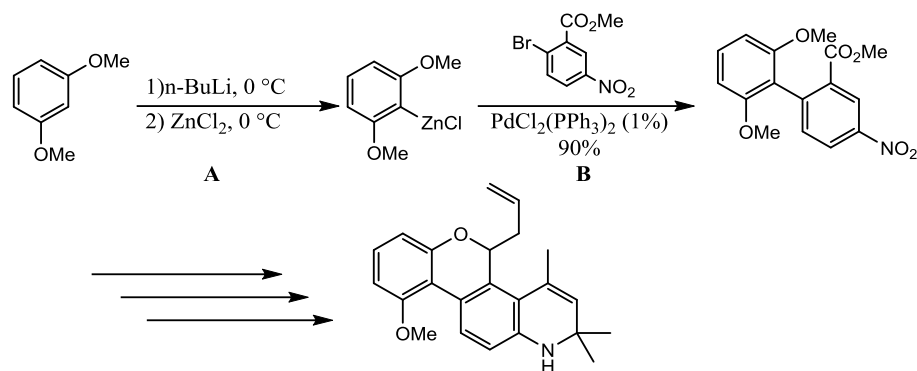


Diagrama 1.11 Síntesis de A-224817.0 donde el paso B es un acoplamiento tipo Negishi

Otro ejemplo de la versatilidad de los acoplamientos carbono-carbono, se observa en la síntesis de polímeros conjugados para formación de nuevos materiales. Utilizando el mismo acoplamiento tipo Negishi se observa la formación de polímeros de 2 y 3-alkiltiofeno a partir de 1,3-dibromotiofenos (diagrama 1.13). Tal como lo reportan Chen y Rieke (*cf.* 1992).

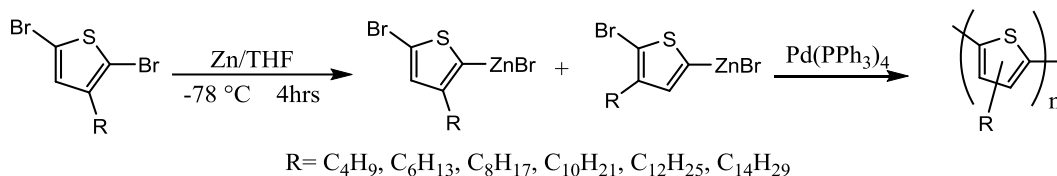


Diagrama 1.13 Síntesis de polímeros a partir de derivados de 1,3-dibromotiofenos por medio de acoplamiento tipo Negishi.

Acoplamiento tipo Suzuki

Hacia el año 1979 en la universidad de Hokkaido en Japón, Akira Suzuki comenzó a realizar estudios sobre reacciones catalizadas por paladio entre organoborónicos y electrófilos, resultando en la formación de enlaces carbono-carbono. A esta reacción se le denomina acoplamiento cruzado tipo Suzuki (diagrama 1.14).

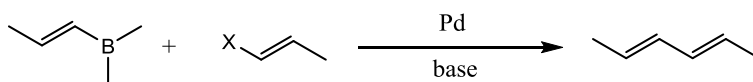


Diagrama 1.14 Reacción reportada por Suzuki (*cf.* 2010) como el inicio de su trabajo en 1979.

Tal como el mismo Suzuki menciona (*cf.* 2010), esta reacción ha demostrado poseer ciertas ventajas como lo son:

- Facilidad de obtención de reactivos.
- Condiciones suaves de reacción con elevados rendimientos.
- Estabilidad en agua.
- Facilidad de uso en condiciones acuosas y heterogéneas.
- Tolerancia a diversos grupos funcionales.
- Buena regio y estereoselectividad de las reacciones.
- Bajo impedimento estérico.
- Cargas bajas de catalizador.
- Uso en síntesis en un solo paso.
- Reacciones no tóxicas.
- Fácil preparación de derivados organoborónicos.
- Protocolo ambientalmente amigable.

La reacción de tipo Suzuki ha despertado interés en particular debido a que los derivados organoborónicos muestran alta estabilidad incluso en atmósferas oxidantes, además de la amplia gama de productos que es posible generar a raíz de la variedad de reactivos que pueden ser usados como sustratos para esta reacción.

Un aspecto fundamental de este acoplamiento se centra en la necesidad de la activación de los reactivos organoborónicos. Debido a la alta estabilidad de estos reactivos, se observó que la adición de una base como promotor de la reacción activa estos sustratos, por lo que es un aspecto fundamental en este acoplamiento.

Como Suzuki lo menciona (*cf.* 2010), la reacción de acoplamiento ha mostrado desde su origen hasta 2010 un avance importante, ya que ha sido evaluada con bases orgánicas e inorgánicas, sales de paladio como acetato, tetracloropaladato de sodio y complejos como tetraquis(trifenilfosfin)paladio(0).

A partir de 2010 hubo un aumento importante en el número de trabajos relacionados con esta línea de investigación, derivado de la entrega del premio Nobel a Akira Suzuki. Debido a ello Maluenda y colaboradores (*cf.* 2015) se dieron a la tarea de realizar un recuento de los avances más importantes en este tópico.

En su trabajo se reporta el uso de diferentes sistemas catalíticos a base de paladio en presencia de diferentes ligantes como fosfanos, *N*-carbenos, hidrazonas, *N*-*O*-fosfanos, organometálicos para la producción regio y estereoselectiva de productos aromáticos, olefinas y alcanos.

Un año después de ello, Chatterjee (*cf* 2016) reunió una gama muy amplia de resultados acerca de la reacción de Suzuki llevada a cabo en agua, donde se observan rendimientos elevados con ligantes donadores por átomos de P y N y que constituye sin duda alguna una de las principales ventajas del acoplamiento tipo Suzuki.

Ciclo catalítico

Como toda reacción catalizada, el acoplamiento cruzado tipo Suzuki está relacionado a un ciclo catalítico. En el caso de este tipo de reacciones es importante la fuente de paladio, ya que esta reacción inicia su ciclo con una especie de paladio cero, por lo que al usar una especie de paladio (II) se requiere de un paso adicional del ciclo, que es la activación.

Tal como lo muestra el diagrama 1.15, el ciclo catalítico de este tipo de acoplamiento consta de 4 pasos importantes, tomando en cuenta el ciclo propuesto por Suzuki (*cf*. 2010).

- Activación.
- Adición oxidante.
- Transmetalación.
- Eliminación reductora.

Según Nishihara (*cf*. 2012), la adición de bases se encuentra ligada al paso de transmetalación, ya que se considera que este es el paso que limita la reacción de acoplamiento al ser tan estables los organoborónicos. En el caso particular de los cloruros de arilo o alilo se ha observado que el paso determinante es la adición oxidante en lugar de la transmetalación.

En general, se ha observado que la adición de bases para acelerar el paso de la transmetalación es exclusivo de la reacción de tipo Suzuki. También se observa que los complejos oxo-paladados muestran una facilidad mucho mayor para llevar a cabo este acoplamiento, llegando incluso a prescindir de ella.

En un intento por explicar este paso en particular, se han propuesto dos posibles caminos por los cuales la transmetalación se ve afectada por bases en el acoplamiento tipo Suzuki. El primero de ellos propone una reacción entre los organoboranos y la base; posteriormente la especie nucleofílica generada

reacciona con el intermediario aril-paladio, vía un ataque nucleofílico tal como lo ilustra el diagrama 1.15.

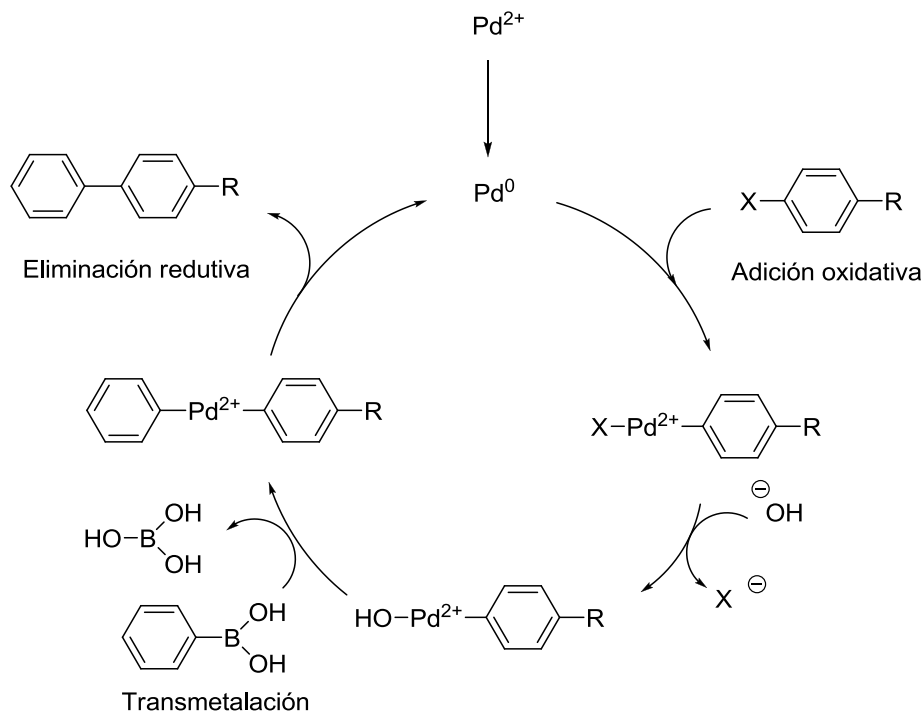


Diagrama 1.15 Ciclo catalítico general para la reacción de acoplamiento cruzado tipo Suzuki donde R y R' son alquil, alquénil o aromático.

En un segundo mecanismo la adición de la base reacciona con el intermediario X-paladio para formar un nuevo intermediario hidroxipaladio, el cual lleva a cabo la transmetalación, con el organoborano neutro (diagrama 1.16). A pesar de estos intentos por explicar la transmetalación asistida por base, hasta hoy no existe una evidencia que soporte alguno de ellos sobre el otro, por lo que no son contundentes.

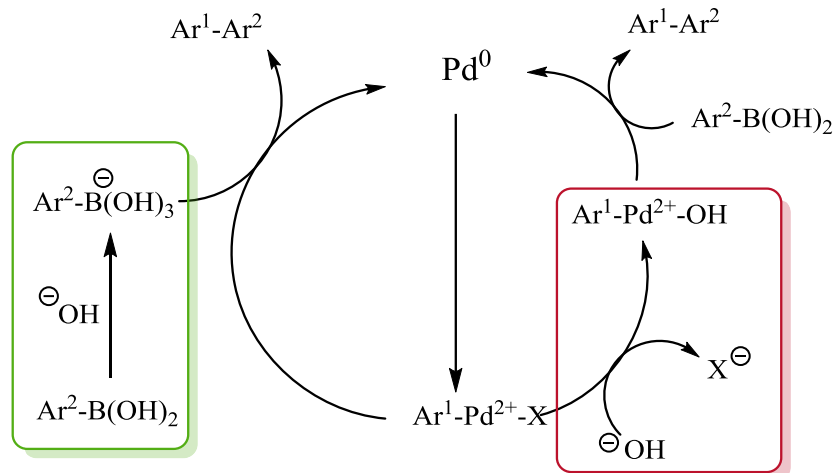


Diagrama 1.16 Vías propuestas para la transmetalación en la reacción tipo Suzuki. En verde, la generación de organoboranos nucleofílicos. En rojo, la formación de complejos de hidroxipaladio.

Aplicaciones del acoplamiento tipo Suzuki

El acoplamiento tipo Suzuki ha tenido un gran éxito en investigación no solo por su interés intrínseco como protocolo químico, sino porque es una reacción que permite la creación de diferentes moléculas mediante la formación de enlaces entre carbonos sp^2-sp^2 , sp^2-sp^3 e incluso sp^3-sp^3 , así como la innovación para la síntesis de diversos compuestos ya existentes.

Uno ejemplo de la versatilidad de la reacción tipo Suzuki una de las síntesis más representativas de este tipo de acoplamiento en la industria se encuentra en lo reportado en 1999 por Ennis y colaboradores (*cf.* 1999), quienes en su trabajo reportan la síntesis de SB-245570, molécula con actividad antidepresiva.

Esta síntesis se reporta como eficiente y poco costosa, además de obtener selectivamente el compuesto deseado por medio del uso de un catalizador de Pd/C en metanol/agua. Los dos puntos más importantes a destacar se encuentran en que fue una síntesis a niveles de kilogramos y que provee un producto con paladio residual menor a 6 ppm, factor importante porque elimina la necesidad de procesos de separación y purificación posteriores, lo que lo vuelve un proceso escalable (diagrama 1.17).

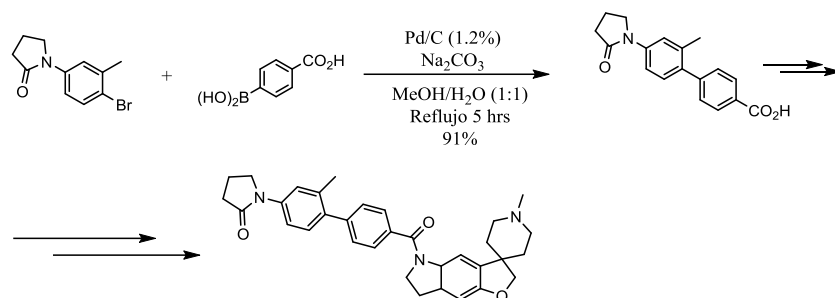


Diagrama 1.17 Ruta sintética del compuesto SB-245570, donde el primer paso se realiza vía un acoplamiento tipo Suzuki.

Por otro lado, el trabajo presentado por Tonogaki (*cf.* 2005) permite observar la síntesis de 1,1-diaril-1-alquenos vía este acoplamiento. De este modo Tonogaki reporta varios compuestos con actividad como anticonvulsiantes e inhibidores de transcripción en VIH (diagrama 1.18).

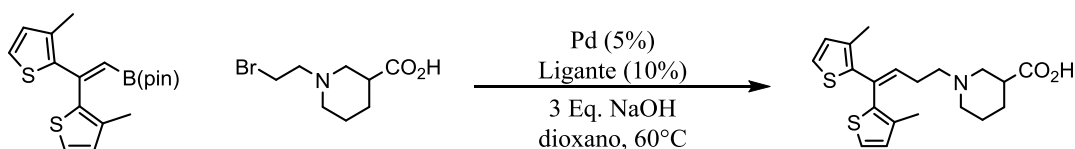


Diagrama 1.18 Síntesis de tiagabina vía acoplamiento cruzado tipo Suzuki, molécula con actividad anticonvulsionante

En el ámbito de materiales, este tipo de acoplamiento ha encontrado su lugar por medio de las síntesis de cristales líquidos y polímeros.

En el caso de los cristales líquidos, se han presentado una amplia variedad de síntesis y como ejemplo se puede mencionar el caso del trabajo de Kiryanov y colaboradores (*cf.* 2001), en el cual logran la síntesis de diversos feniltiofenos con propiedades de cristales líquidos, tal como lo demuestra el diagrama 1.19.

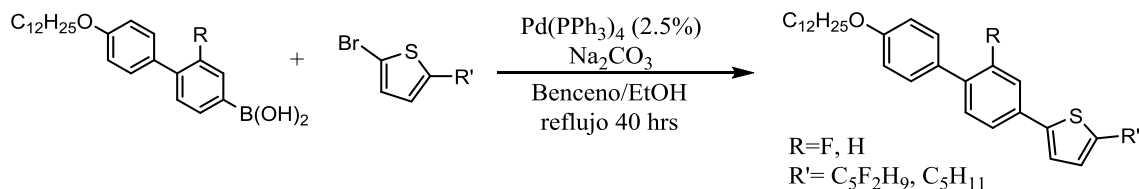


Diagrama 1.19 Síntesis de cristales líquidos realizada por Kiryanov y colaboradores en 2001.

En cuanto a los polímeros se refiere, la síntesis a partir del acoplamiento tipo Suzuki ha encontrado aplicación por medio de la síntesis mencionada por Nishihara (*cf.* 2012), en donde se lleva a cabo la

unión de derivados del fluoreno y del carbazol, para dar como resultados polímeros cuya aplicación en dispositivos optoelectrónicos continúa evaluándose (diagrama 1.20).

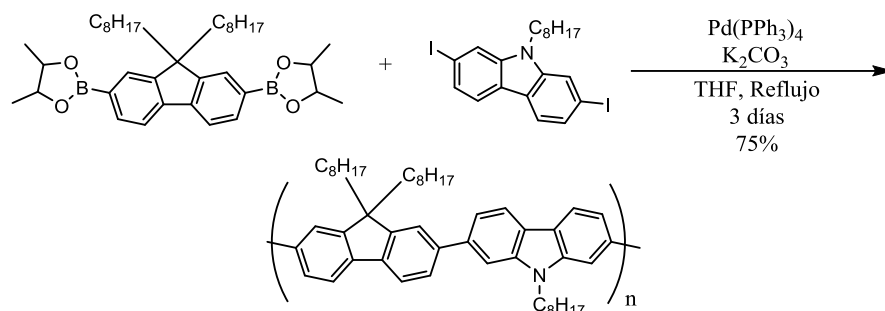


Diagrama 1.20 Acoplamiento tipo Suzuki aplicado en la síntesis de polímeros conjugados.

Irradiación Infrarroja

La irradiación infrarroja (IR) es una onda electromagnética que ha encontrado diversas aplicaciones para en la vida del ser humano, y continúa siendo una herramienta útil de la cual aún puede obtenerse provecho.

Definición, características y clasificación.

Tal como se mencionó, la IR se encuentra catalogada dentro de las ondas electromagnéticas (EM), que son aquellas que poseen un campo eléctrico y un campo magnético perpendiculares entre sí, con la misma longitud de onda, intensidad, velocidad y dirección, y al igual que todas las ondas EM no necesita de un medio para su propagación.

Todas las ondas EM pueden ser conjuntadas y ordenadas en lo que se conoce como espectro electromagnético, el cual posee como escala la longitud de onda o bien la frecuencia de las mismas (figura 1.1). Este espectro, en orden creciente de longitud de onda, abarca irradiaciones gamma, rayos X, ultravioleta, visibles, infrarrojas, microondas y de radio.

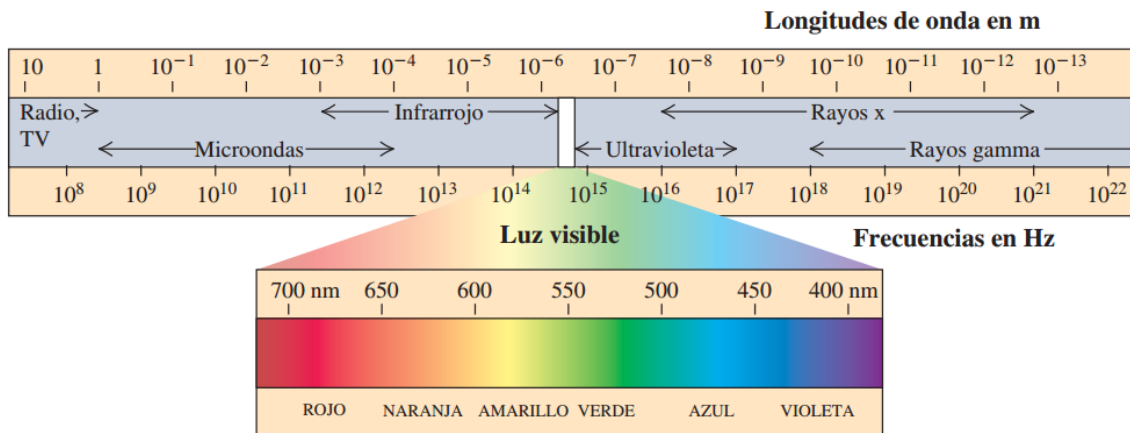


Figura 1.1 Espectro electromagnético, en la escala superior se observan longitudes de onda, en la inferior frecuencias. Entre ellas existe una relación inversa, al aumentar alguna, disminuye la otra.

Cada una de las secciones del espectro EM se ha delimitado y en el caso del infrarrojo comprende la región entre 800 nm y 1 mm, delimitado a mayores longitudes de onda por las microondas y a mayores frecuencias por aquellas correspondientes al color rojo en la región del visible.

El infrarrojo se puede subdividir en tres regiones: infrarrojo cercano (NIR), infrarrojo medio (MIR) y el infrarrojo lejano o térmico (FIR). El primero comprende de los 800 nm a los 3000 nm, el segundo se encuentra de 3000 a 6000 nm y el último de 6000 nm a 1mm. Es necesario puntualizar que, como lo menciona Rodríguez-García (cf. 1999), estos intervalos no son convenciones universales, por lo que diversa información se puede encontrar al respecto.

Aplicaciones analíticas

Sin duda alguna la aplicación más importante para la irradiación infrarroja, dentro del ámbito de la química, se encuentra en sus aplicaciones en espectroscopia infrarroja.

Las moléculas tienen una interacción física con la IR debido a que los estados normales de vibración de los enlaces químicos se ven alterados, generando nuevos estados excitados de mayor energía originados por la energía de los fotones que son absorbidas (cf. Pasto 2003).

Estos estados excitados producen diferentes vibraciones de los enlaces, generando movimientos de tensión (sobre el plano del enlace) y movimientos de flexión (sobre o fuera del plano del enlace). Estos movimientos generan a su vez movimientos variados que dependen de la geometría de las moléculas; en la figura 1.2 se observan los posibles movimientos para una molécula angular.

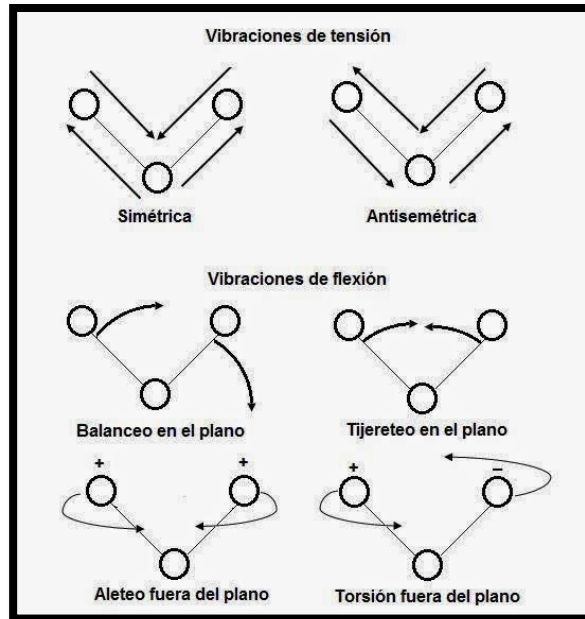


Figura 1.2 Posibles vibraciones de enlace para una molécula angular.

Se ha observado que cada uno de estos movimientos en una molécula requiere de una energía diferente para ser generado, por lo que una longitud de onda diferente es necesaria para generar estos estados excitados por medio de absorción infrarroja. También se observó que, dependiendo de la naturaleza misma del enlace, es decir, número de ligaduras, elementos enlazados o diferencias de electronegatividades, la longitud de onda necesaria para excitar el enlace también difiere.

Estas diferencias son las que hacen que, mediante equipos diferentes, sea posible medir la absorción de radiación infrarroja por diferentes moléculas, midiéndolas a cada número de onda, obteniendo así espectros de absorción con bandas específicas para cada grupo funcional que son también proporcionales en intensidad con la concentración, lo que vuelve a esta herramienta en una técnica importante en la química analítica cualitativa y cuantitativa (figura 1.3).

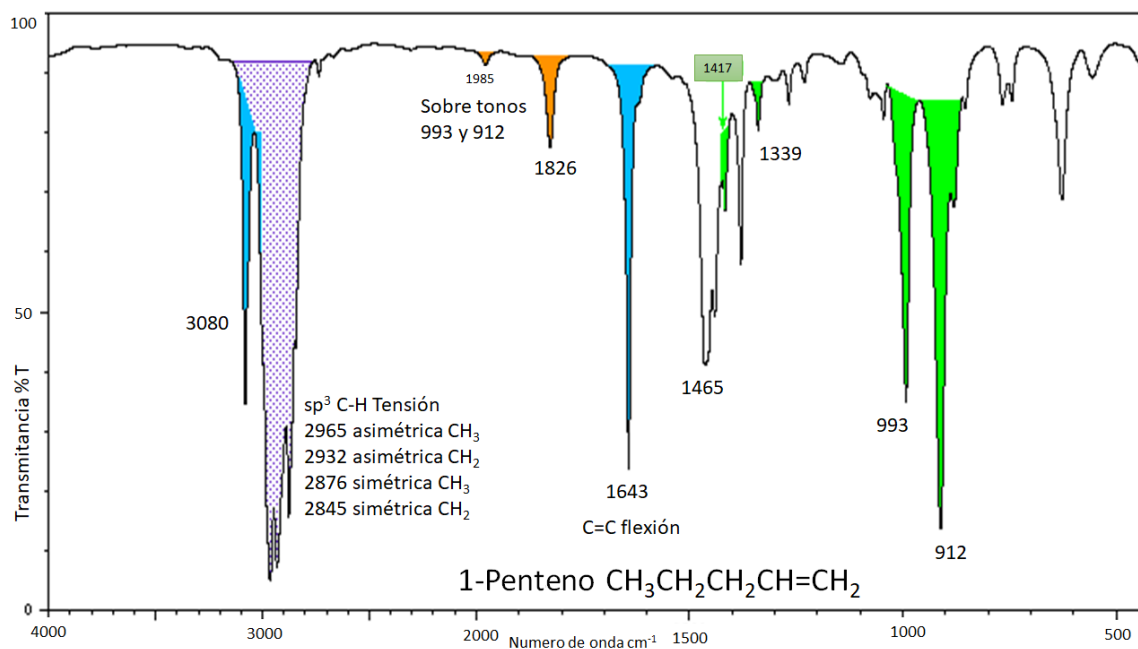


Figura 1.3 Espectro del 1-penteno, observando bandas específicas para los movimientos de tensión y de flexión¹

Fuente no convencional de calentamiento

La química moderna ha tratado de desenvolverse en la vida del ser humano como una herramienta que ayude a facilitarla. Dentro de ello, como se ha mencionado con anterioridad, el principal objetivo de la química hoy en día se encuentra en la eficiencia, lo que conlleva a un ahorro de tiempo y energía, así como el cuidado del medio ambiente.

A partir de ello, se han desarrollado diferentes investigaciones para encontrar diferentes fuentes de energía que sirvan para promover reacciones químicas buscando minimizar su consumo. En este contexto la IR ha desempeñado un papel destacado.

Se ha observado que la IR tiene un efecto físico sobre las moléculas al promover vibraciones de los enlaces, tal como se explicó en la sección anterior. Estos movimientos llevan a que la energía cinética de las moléculas aumente elevando su temperatura, lo que promueve que sea vencida la barrera energética para llevar a cabo una reacción.

¹ Extraído de <http://www.quimicaorganica.org/espectroscopia-infrarroja/779-espectro-infrarrojo-de-alquenos.html> el 28/IX/2017.

Ejemplos del uso de este tipo de energía para la síntesis orgánica han existido en la literatura desde hace cierto tiempo, pero en el trabajo presentado por Miranda y colaboradores (*cf.* 2009) se ofrece una visión muy completa del alcance que la síntesis asistida por irradiación infrarroja tiene en el área de la química orgánica.

En dicho trabajo se pueden encontrar diversas reacciones tales como síntesis de ésteres de Biginelli o Hantzsch así como diindolilmetanos (diagrama 1.21), las cuales se reportan a condiciones pertinentes a la denominada química verde, siempre utilizando como fuente de activación la IR. Estos resultados sientan una base importante para la síntesis eficiente de diversas moléculas de interés y a la vez representan el inicio del uso de la irradiación infrarroja como fuente de calentamiento en trabajos de síntesis orgánica.

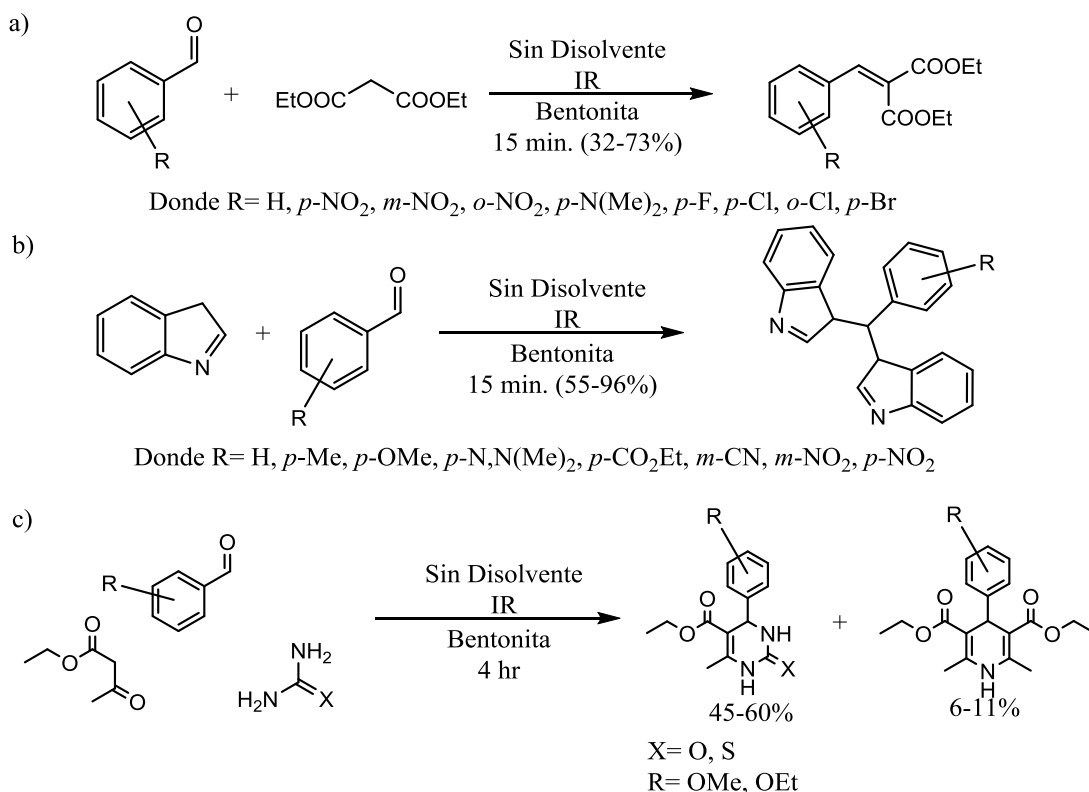
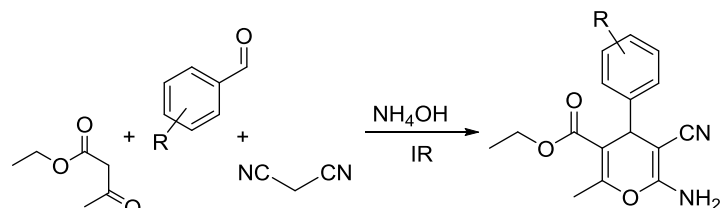


Diagrama 1.21 Algunas de las reacciones recopiladas por Miranda y colaboradores (*cf.* 2009) promovidas por irradiación infrarroja: a) Condensación de Knoevenagel; b) Síntesis de diindolilmetanos; c) Competencia de síntesis de ésteres de Biginelli y Hantzsch

Por su parte, en 2012 Sánchez y colaboradores reportan la síntesis multicomponente en un solo paso de esqueletos de pirano sustituidos. Esta síntesis fue realizada en condiciones de hidróxido de amonio y utilizando irradiación infrarroja como fuente de calentamiento (diagrama 1.22)



R= H, *p*-OMe, *p*-NO₂, *o*-NO₂, *p*-CHO, *m*-CHO, *m*-Cl, *p*-F, 4-Piridil, 2-furil, 2-tienil, propil

Diagrama 1.22 Síntesis de derivados de piranos sustituidos usando irradiación infrarroja como fuente de calentamiento.

Este trabajo demuestra que el uso de irradiación infrarroja en esta reacción multicomponente abate considerablemente el tiempo de la misma, ya que a reflujo convencional se reportan 60 minutos de reacción y 45% de rendimiento aislado, mientras que el uso de irradiación infrarroja arrojó como resultado 98% de rendimiento aislado a 10 minutos de reacción.

Del mismo modo Ortega y colaboradores (*cf.* 2015b) también reporta la síntesis de diferentes hidrazonas a partir de un acoplamiento tipo Mannich en donde nuevamente se observa una tendencia general a la disminución de tiempos de reacción y aumento en los rendimientos de reacción (diagrama 1.23).

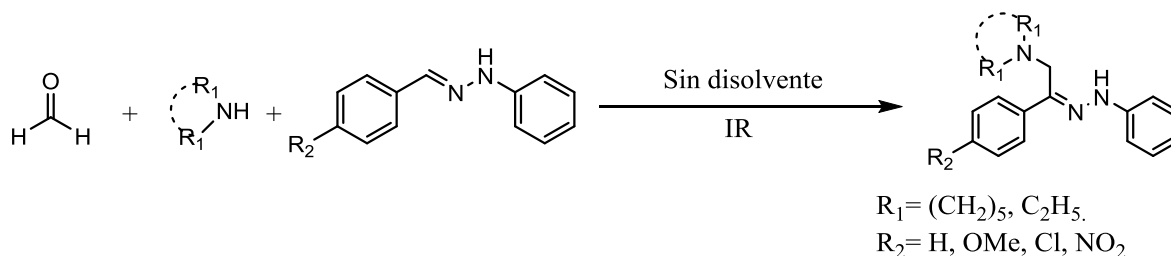


Diagrama 1.23 Síntesis de hidrazonas reportada por Ortega y colaboradores (cf. 2015) vía acoplamiento tipo Mannich promovida por irradiación infrarroja.

Finalmente, Ortega y colaboradores (*cf.* 2015a y b) así como Balam (*cf.* 2016) reportaron el uso de la IR para llevar a cabo acoplamientos carbono-carbono promovidos por paladio de tipo Mizoroki-Heck (diagrama 1.24 a); por otro lado, Medina (2015) desarrolló su trabajo alrededor de la síntesis de bifenilos por medio de un acoplamiento cruzado tipo Suzuki promovido por IR (diagrama 1.24 b).

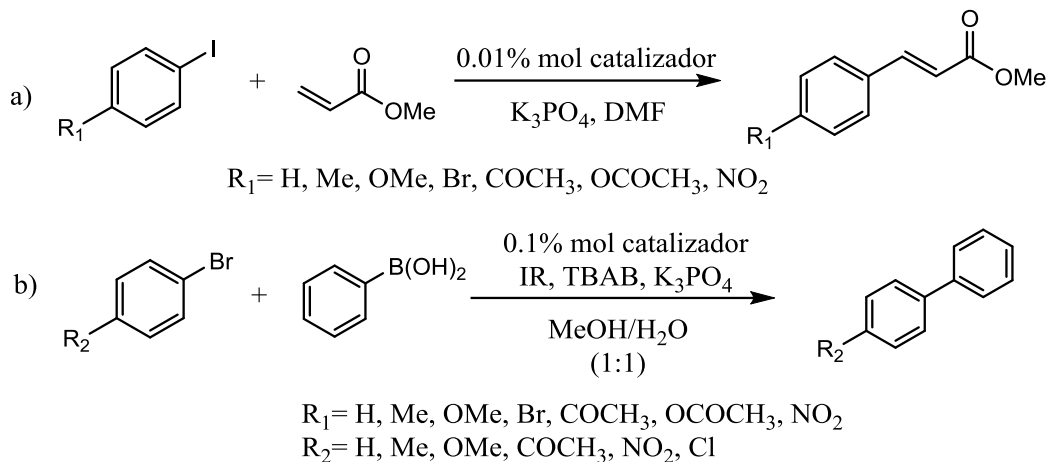


Diagrama 1.24 Acoplamiento carbono-carbono promovidos por irradiación infrarroja en presencia de catalizadores de paladio para: a) Tipo Mizoroki-Heck y b) Tipo Suzuki.

Ambos acoplamiento, al ser promovidos por IR, muestran resultados prometedores, ya que continúa la ya mencionada tendencia a tiempos bajos de reacción y altos rendimientos. Estos resultados en particular motivan al desarrollo del presente trabajo.

Hipótesis

Si arilhidrazonas han sido empleadas como ligantes eficientes en reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio y promovidas por irradiación infrarroja, entonces será posible que arilhidrazonas derivadas del 1-metilimidazol-2-carbaldehído podrán ser utilizadas como precursores catalíticos en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki en presencia de paladio, usando irradiación infrarroja como fuente de activación para promover dicha reacción.

Objetivos

General

- Evaluar por medio de TON y TOF la actividad catalítica y alcance del sistema conformado por arilhidrazonas derivadas del 1-metilimidazol-2-carbaldehído y una fuente de paladio en el acoplamiento tipo Suzuki empleando irradiación infrarroja como fuente de calentamiento, con la finalidad de proporcionar nuevos sistemas catalíticos para este tipo de acoplamiento.

Particulares

- Llevar a cabo la síntesis de tres arilhidrazonas derivadas del 1-metilimidazol-2-carbaldehído.
- Usar las arilhidrazonas derivadas del 1-metilimidazol-2-carbaldehído como ligantes en la reacción de Suzuki en presencia de sales de paladio bajo irradiación infrarroja.
- Establecer las condiciones óptimas de la reacción tipo Suzuki mediante una reacción modelo.
- Determinar el alcance del sistema catalítico a las condiciones óptimas de reacción cuando se tiene como sustratos diferentes halogenuros de arilo y ácidos fenilborónicos.

Parte experimental.

Materiales y reactivos.

Los reactivos utilizados durante el presente trabajo fueron obtenidos de Sigma-Aldrich y fueron: cloruro de sodio (99.5%), acetato de paladio (98%), acetato de potasio (99%), ácido 4-clorofenilborónico (95)%, ácido fenilborónico (97%), ácido 4-metoxifenilborónico (95%), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (95%), bis(trifenilfosfin)dicloropaladio(II) (99%), bis(benzonitrilo)dicloropaladio(II) (95%), 4-bromoanisol (99%), 1-bromo-4-clorobenceno (99%), 4-bromonitrobenceno (99%), bromobenceno (99.5), 2-bromo-1,3-dimetilbenceno (98%), 2-bromopiridina (99%), 3-bromopiridina (99%), 2-bromotiofeno (98%), 3-bromotiofeno (97%), 2-bromotolueno (99%), 3-bromotolueno (98%), 4-bromotolueno (98%), bromuro de tetrabutilamonio (98%), carbonato de potasio (99%), fosfato de potasio (98%), hidróxido de potasio (85%), 1-metilimidazol-2-carbaldehído (98%), *N,N*-difenilhidrazina (99%), *N*-fenilhidrazina (97%), *N*-metil-*N*-fenilhidrazina (97%).

En el caso de los disolventes empleados para llevar a cabo las reacciones fueron provistos por Sigma Aldrich a part of Merck, y fueron utilizados sin ningún tratamiento previo a su uso. Dichos disolventes fueron: Agua grado HPLC, etanol absoluto, metanol y *N,N*-dimetilformamida anhidra (DMF). Para las purificaciones se utilizó disolventes provistos por Reactivos y Productos químicos finos S.A. de C.V. y fueron sometidos a pretratamiento por medio de destilación en presencia de sulfato de sodio anhidro y carbón activado.

La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno y carbono-13 (RMN-¹H y RMN-¹³C) se realizó en un espectrómetro Varian +300 a 300 MHz para ¹H y a 75 MHz para ¹³C, utilizando como disolvente cloroformo (CDCl₃). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) relativo al TMS (tetrametilsilano) usado como referencia interna.

El equipo usado para la irradiación infrarroja fue empleando un empaque cilíndrico de metal, al cual se adapta una lámpara Osram modelo Thera-Therm de irradiación infrarroja media a 1100 nm de longitud de onda, 250 W y 125 V, la temperatura fue controlada empleando un reóstato. (figura 2. Ortega y col. 2015a)

Para el seguimiento de las reacciones se utilizó cromatografía en capa fina (CCF) empleando cromatofólios Macherey-Nagel de 0.25 mm de grosor usando como revelador luz ultravioleta de onda corta ($\lambda = 250$ nm), mientras que la cromatografía en columna fue llevada a cabo usando sílica gel de

malla 70-230 provista por Macherey-Nagel como fase estacionaria, empleando como fase móvil hexano y/o un gradiente de hexano/acetato de etilo.

Para efectos de pesaje de reactivos y productos fue utilizada una balanza analítica Sartorius M-Power.

Metodología general para la síntesis de arilhidrazonas derivadas del 1-metilimidazol-2-carbaldehído.

La metodología seguida para la síntesis de arilhidrazonas utilizadas como precursores para la reacción tipo Suzuki es la reportada con anterioridad por el equipo de trabajo (*cf.* Vega, 2016).

En un matraz de bola de 50 mL se colocan 1.8 mmol de 1-metilimidazol-2-carbaldehído y 1.8 mmol de la hidrazina correspondiente (*N,N*-difetilhidrazina, *N*-fenilhidrazina y *N*-fenil-*N*-metilhidrazina) y 5 mL de etanol como disolvente. La mezcla de reacción se coloca a reflujo usando IR por 90 min (figura 2.0).



Figura 2.0 Equipo de irradiación infrarroja [Ortega y col. (2015a)].

Posteriormente, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se evapora el disolvente mediante destilación a presión reducida, se lava el concentrado con 10 mL de agua y se realiza una extracción líquido-líquido con acetato de etilo 3x10 mL. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el disolvente por medio de destilación a presión reducida.

Se realiza CCF para corroborar la pureza del producto correspondiente; en caso de no encontrarse puro se realiza su purificación por medio de cromatografía en columna.

Metodología general para el acoplamiento tipo Suzuki.

En un matraz de bola de 50 mL se colocan 0.6 mmol del ácido fenilborónico correspondiente, 0.5 mmol del halogenuro de arilo correspondiente, 1 mmol de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB, por su acrónimo en inglés), 1 mmol de base y 3 mL de disolvente, en presencia de la cantidad correspondiente de hidrazona y fuente de paladio sistema catalítico [Pd/hidrazona]. La mezcla se coloca a reflujo en presencia de IR de acuerdo a la figura 2.0.

La reacción fue monitoreada cada 5 minutos por medio del uso de CCF usando como fase móvil un sistema de hexano/acetato de etilo en proporción 9:1, respectivamente. La referencia a utilizar fue el halogenuro de arilo. El tiempo de reacción se determinó una vez que la materia prima es consumida y deja de mostrarse en la CCF.

Una vez concluida la reacción, se realiza una extracción líquido-líquido de 3x10 mL, utilizando hexano y/o acetato de etilo según fuera necesario. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y finalmente se elimina el disolvente por medio de destilación a presión reducida para determinar el rendimiento por gravimetría.

Se realiza CCF para corroborar la pureza del producto obtenido; en caso de no encontrarse puro, se realiza su purificación por medio de cromatografía en columna.

Purificación de productos por cromatografía en columna.

Se monta una columna cromatográfica, la cual se eluye con hexano (de ser necesario, se aumenta la polaridad con acetato de etilo) y, debido a que todos los productos obtenidos son incoloros, se sigue la purificación por CCF usando como fase móvil un sistema de hexano/acetato de etilo en proporción 9:1. Una vez identificadas las fracciones que contienen el producto, éstas se mezclan y el disolvente se elimina por medio de destilación a presión reducida. Se seca a vacío el producto y el rendimiento se determina por medio de gravimetría.

Todos los compuestos obtenidos fueron caracterizados por medio de RMN-¹H y RMN-¹³C. Los datos obtenidos son concordantes con lo reportado por la literatura.

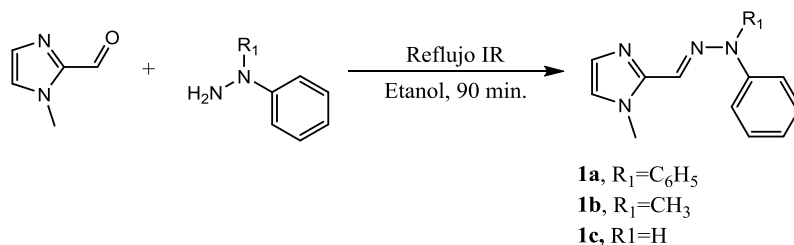
Resultados y discusión.

La síntesis orgánica hoy en día es un importante tópico en la química, debido a que se buscan nuevas moléculas que cumplan con las necesidades del ser humano en cuanto a medicamentos, pesticidas o materiales entre muchos otros usos (cf. Smith M. B., 2010; Nishihara, 2012). Dentro de este contexto, la obtención de ciertos derivados se vuelve complicada por métodos convencionales, por lo que la investigación en cuanto a acoplamientos carbono-carbono es clave.

Síntesis de heteroarilhidrazonas derivadas del 1-metilimidazol-2-carbaldehído.

En primera instancia, se llevó a cabo la síntesis de tres heteroarilhidrazonas derivadas del 1-metilimidazol-2-carbaldehído por medio de una reacción de condensación, como se ilustra en la tabla 2.0 de acuerdo a lo reportado previamente por el grupo de investigación (cf. Vega, 2016). Esto se realizó para obtener las hidrazonas **1a-c**, las cuales serían utilizadas como precursores catalíticos en el acoplamiento tipo Suzuki. Los rendimientos y puntos de fusión se muestran en la tabla 2.0

Tabla 2.0.-Síntesis de heteroarilhidrazonas 1a-c



Producto	Descripción física	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
1a	Sólido café oscuro cristalino	92	99
1b	Sólido anaranjado fino	98	92
1c	Sólido amarillo cristalino	70	64

Los compuestos obtenidos fueron sólidos cristalinos correspondientes en color y puntos de fusión, concordante con lo reportado con anterioridad (cf. Vega 2016). Asimismo, se puede observar que los

rendimientos obtenidos son excelentes en todos los casos, con lo que se observa que la irradiación infrarroja, como fuente de activación, permite la obtención de hidrazonas en altos rendimientos.

Los compuestos **1a-c** fueron los ligantes “L” utilizados para el sistema catalítico Pd/L, el que fue evaluado como se presenta en las secciones siguientes.

Determinación de condiciones óptimas de reacción.

Una vez sintetizadas y purificadas las hidrazonas derivadas del 1-metilimidazol-2-carbaldehído, se plantearon una serie de experimentos para evaluar su uso como precursor catalítico en el acoplamiento tipo Suzuki. Para ello, se propuso una reacción modelo que sirviera como eje de este estudio.

Según se observa en el diagrama 2.0, fue elegido el acoplamiento entre el bromobenceno y el ácido fenilborónico, con base al esquema de reacción general ilustrado en el diagrama 2.0. Esto fue debido a que en la literatura este acoplamiento ha sido reportado con anterioridad (*cf.* Suzuki, 2010; Muthumari y col., 2016), teniendo así acceso a información de los reactivos y productos para su correcto manejo, así como referencias adecuadas para dar seguimiento a la reacción.

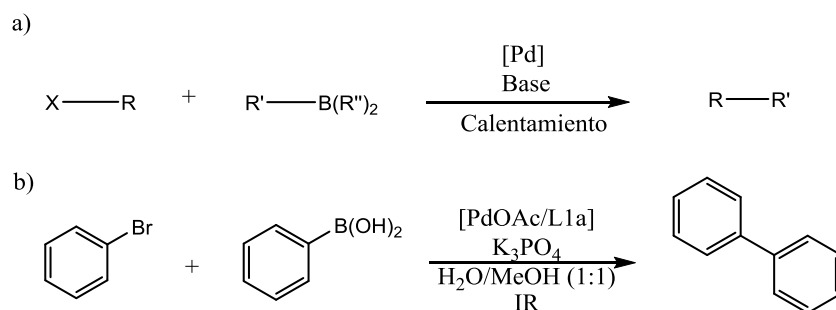


Diagrama 2.0 Reacción general tipo Suzuki (a) y reacción modelo utilizada en el presente trabajo (b)

Se decidió iniciar el estudio catalítico empleando como fuente de paladio Pd(OAc)₂, debido a que esta sal es de fácil acceso y de solubilidad adecuada para los sistemas polares, además de que se ha reportado su empleo en trabajos anteriores, mostrando buenos resultados que sientan un antecedente de su uso (*cf.* Martin 2008; Gao 2013). Asimismo, se usó K₃PO₄ como base, ya que existen resultados previos obtenidos por el grupo de trabajo en acoplamientos de tipo Suzuki (*cf.* Medina 2015) y tipo Mizoroki-Heck (*cf.* Balam y col. 2016; Ortega y col. 2015a y b), que muestran que al emplear esta base se obtienen excelentes rendimientos en los acoplamientos antes descritos.

En el caso del disolvente, es conocido que el acoplamiento tipo Suzuki tiene buenos resultados en disolventes polares (siendo en ocasiones agua el disolvente utilizado) y de más fácil adquisición, así como menor impacto ambiental que los disolventes orgánicos no polares (*cf.* Maluenda 2012; Gao 2013).

Finalmente, el uso de TBAB se ha mencionado anteriormente como un “agente de transferencia de fase”, el cual es utilizado en medios acuosos para lograr que, tanto reactivos como sistema catalítico, se encuentren adecuadamente estabilizados en el medio (*cf.* Mao y col. 2012a), por lo que, al utilizar medios acuosos fue agregado a la reacción.

Una vez que fueron establecidas las condiciones iniciales y la reacción modelo a utilizar, el estudio para realizar la evaluación catalítica fue el siguiente:

- Determinar la concentración óptima de sistema catalítico [Pd(OAc)₂/L1a]
- Evaluar el tipo de base
- Establecer el mejor disolvente para realizar el acoplamiento
- Identificar la naturaleza del sistema catalítico por la hidrazona (compuestos **1b** y **1c** como ligantes).
- Evaluar la presencia de aditivo TBAB en la reacción
- Determinar la mejor fuente de paladio

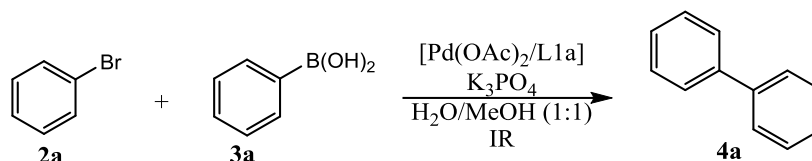
Debido a ello se desarrolla enseguida una evaluación detallada de dichas variables.

Concentración de sistema catalítico (Pd/L1)

En un primer paso se llevó a cabo la reacción modelo con la variación de la concentración de sistema catalítico. Se ha observado en diferentes trabajos (*cf.* Balam 2016; Gao 2013; Tonogaki 2005) que las concentraciones de catalizador en el acoplamiento Suzuki, se pueden encontrar entre un 5% y 0.005%, pasando por valores intermedios.

Estos valores son considerados bajos, por estar en niveles catalíticos (inferiores a 1% en mol), lo que es una de las principales virtudes del acoplamiento tipo Suzuki y es lo que motivó a nuestro equipo de trabajo para plantear las diferentes concentraciones de catalizador presentadas en la tabla 2.1.

Tabla 2.1 Variación de concentración de catalizador para la reacción modelo tipo Suzuki



Ensayo	Concentración de catalizador [Pd(OAc) ₂ /L1a] (% mmol)	Tiempo (min.) ^a	Rendimiento (%) ^b	TON ^c
1	1	25	95	95
2	0.5	10	99	198
3	0.1	20	70	700

Bromobenceno 0.5 mmol (2a), ácido fenilborónico 0.6 mmol (3a), K₃PO₄ 1 mmol, metanol/agua 3mL (1:1), TBAB 0.5 mmol, bajo irradiación infrarroja, ^a Determinado por CCF, ^b Rendimiento aislado, ^c Cantidad de moles de producto por cada mol de catalizador.

En primera instancia estos resultados muestran que, para las condiciones de reacción, sin importar la concentración de catalizador, se reportan tiempos cortos de reacción. De acuerdo a lo reportado (*cf.* Gao 2013; Mao 2012a), la reacción de tipo Suzuki, en condiciones de calentamiento convencional, reporta tiempos de reacción superiores a una hora, mientras en los ensayos 1 a 3 muestran como mayor tiempo de reacción 25 min.

Por otra parte, es observado también un valor de TON muy variante, siendo el mejor resultado observado en el ensayo 3 con un valor de 700. Sin embargo, este valor presenta un rendimiento regular (70%), así como un tiempo de 20 minutos, lo que evita que sea considerada la concentración óptima de catalizador para este acoplamiento.

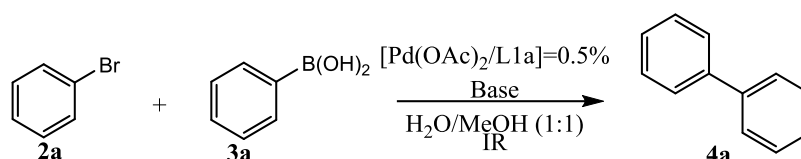
El ensayo 2 muestra una actividad con TON de 198, además que se observa un rendimiento excelente, así como el mejor tiempo de reacción. Debido a esto, se consideró como la mejor concentración de sistema catalítico a 0.5%. Esto es importante debido a que se pudiera pensar que a mayores concentraciones de catalizador la reacción se llevaría a cabo con mayor velocidad y rendimiento, por aumentar el número de moléculas que pueden entrar en el ciclo catalítico, pero la evidencia experimental muestra que este caso no presenta ese comportamiento.

También, como ya se ha comentado, esta concentración de catalizador se encuentra dentro de los niveles normales para la reacción de tipo Suzuki, de modo que para los siguientes ensayos se decidió realizar el estudio utilizando 0.5% como concentración de catalizador como la concentración óptima.

Base empleada

Uno de los aspectos fundamentales del acoplamiento cruzado tipo Suzuki es la adición de una base. Por ello fue necesario realizar diferentes ensayos para determinar la base que desarrolle un mejor desempeño. Los resultados se encuentran en la tabla 2.2.

Tabla 2.2 Base empleada para la reacción modelo tipo Suzuki



Ensayo	Base	Tiempo (min.) ^a	Rendimiento (%) ^b	TON ^c
1	K ₃ PO ₄	10	99	198
2	K ₂ CO ₃	25	99	198
3	KOAc	30	25	50
4	KOH	15	95	190

Bromobenceno 0.5 mmol (2a), ácido fenilborónico 0.6 mmol (3a), 0.5% en mol de sistema (PdOAc/L1a), Base 1 mmol, metanol/agua 3mL (1:1), TBAB 0.5 mmol, bajo irradiación infrarroja, ^a Determinado por CCF, ^b Rendimiento aislado, ^cCantidad de moles de producto por cada mol de catalizador.

El caso particular de la variación de la base debe ser analizado en diversos aspectos. El primero de ellos se encuentra girando alrededor de la solubilidad de las sales en el medio. Se ha reportado el uso de sales orgánicas solubles en medios acuosos como el *ter*-butóxido de potasio (*cf.* Mao 2012b; Boubakri 2017), sin embargo, el uso de sales inorgánicas ha mostrado tener excelentes resultados en los mismos estudios.

La facilidad para llevar a cabo el acoplamiento tipo Suzuki con sales inorgánicas vuelve mucho más accesible esta metodología, ya que la disponibilidad de este tipo de reactivos es mayor a la de ciertas sales orgánicas.

Por otro lado, se observa que las bases utilizadas presentan diferente fuerza de basicidad de Brønsted. La base más fuerte (ensayo 4, tabla 2.2), la cual presentó resultados buenos en rendimiento, tiempo y TON. Del mismo modo, en el ensayo 3 de la tabla anterior se plasman los resultados de una base más débil, observando un pobre desempeño en todos los parámetros.

Se pudiera pensar que la fuerza de la base es un factor determinante para el acoplamiento tipo Suzuki, pero al observar los ensayos 1 y 2, se pueden encontrar excelentes resultados en rendimiento y en TON, pero las bases evaluadas son débiles, mostrando que la fuerza de la base no es un factor determinante para este tipo de acoplamiento.

Este detalle es importante, ya que según lo que menciona Nishihara (2012), la base actúa en la formación de un organoborano más nucleófilo o bien para la formación de un intermediario de paladio (II) que facilite la transmetalación. Desafortunadamente, dados los presentes resultados experimentales, no es posible determinar cuál de los dos posibles mecanismos se presenta en presencia de estas bases. Así es, como se puede observar en la tabla 2.2, que los ensayos 1 y 2 muestran valores de rendimiento y TON iguales, siendo los mayores. Para decidir cuál es la base más eficiente se tomó en cuenta el tiempo de reacción, siendo el K_3PO_4 la base que logra el mejor rendimiento y el mejor TON en el menor tiempo.

Disolvente

Una vez obtenidas las condiciones de base y concentración de catalizador, fue necesario determinar el disolvente adecuado para llevar a cabo este acoplamiento.

En las últimas décadas, se ha puesto de manifiesto la importancia de la búsqueda de nuevas rutas de síntesis respetuosas con el medioambiente. Parámetros antes desconocidos como los “12 principios de la Química Verde” han experimentado una creciente relevancia para considerar un proceso químico como sostenible y, entre ellas, los disolventes son una de las principales claves. Por tanto, para el diseño de un proceso químico sostenible, la mejor alternativa es la ausencia de disolvente y, en caso de utilizarse, se deben considerar aquellos ambientalmente menos perjudiciales.

Según se ha informado con anterioridad, el acoplamiento tipo Suzuki puede ser llevado a cabo en una variedad de disolventes como lo pueden ser metanol (*cf.* Balam y col. 2016), dimetilformamida (*cf.* Jia y Zhao 2017) e incluso tolueno (*cf.* Boubakri 2017), por lo que no es posible generalizar que un disolvente o tendencia en ellos es el adecuado para llevar a cabo estos acoplamientos.

Dado lo anterior y con la finalidad de encontrar una mejora en la metodología de la reacción de Suzuki en el uso de un disolvente con las características antes mencionadas, se llevó a cabo un estudio sobre el uso del disolvente o mezcla de disolventes en dicho acoplamiento empleando una serie de ellos catalogados como disolventes verdes, que son aquellos obtenidos de fuentes renovables, con baja

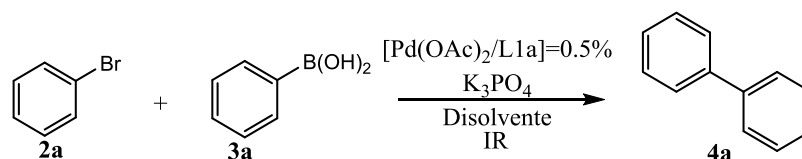
persistencia en el ambiente (biodegradabilidad), baja toxicidad, no cancerígenos, no mutagénicos y que representan bajo riesgo de trabajo en el laboratorio.

Se eligieron disolventes como etanol, metanol e inclusive agua, lo que nos permitiera alcanzar un mejor tiempo, mayor rendimiento y un menor impacto al medio ambiente (tabla 2.3).

Para el diseño adecuado de este experimento fueron elegidos como disolventes aquellos que fueran similares en características a la mezcla metanol/agua (1:1) con la que fueron llevadas a cabo las determinaciones de concentración óptima de reacción, así como la base ideal.

Para ello se planteó el uso de disolventes de elevada polaridad; también fue tomada en cuenta la toxicidad y el peligro que representa el uso de estos disolventes. Se utilizó como la base del estudio al metanol, etanol y agua por ser sustancias de bajo impacto ambiental, pequeño peligro por su uso y elevada polaridad.

Tabla 2.3 Evaluación del disolvente usado para la reacción modelo tipo Suzuki



Ensayo	Disolvente	Tiempo [min.] ^a	Rendimiento [%] ^b	TON ^c
1	MeOH/H ₂ O	10	99	198
2	MeOH	10	65	130
3	H ₂ O	5	99	198
4	EtOH	10	70	140

Bromobenceno 0.5 mmol (2a), ácido fenilborónico 0.6 mmol (3a), 0.5% en mol de sistema (PdOAc/L1a), K₃PO₄ 1 mmol, 3mL de disolvente, TBAB 0.5 mmol, bajo irradiación infrarroja, ^a Determinado por CCF, ^b Rendimiento aislado, ^c Cantidad de moles de producto por cada mol de catalizador.

En los ensayos 2, 3 y 4 de la tabla 2.3, se utilizaron disolventes puros, mientras que el ensayo 1 es una mezcla de dos de ellos. En estas circunstancias, el disolvente de mayor polaridad es el agua, mientras el disolvente con menor polaridad es el etanol y a pesar de que el agua posee los mejores valores de tiempo, rendimiento y TON y que el etanol no arrojó los valores más bajos, el metanol es aquel que presenta el rendimiento y valor de TON más precarios.

La diferencia en tiempo entre los ensayos 1 y 3 puede deberse a que el metanol como disolvente puro entregó resultados regulares mientras el agua pura presentó los mejores resultados, de modo que al estar en mezcla con agua el rendimiento no se afectó, pero si el tiempo.

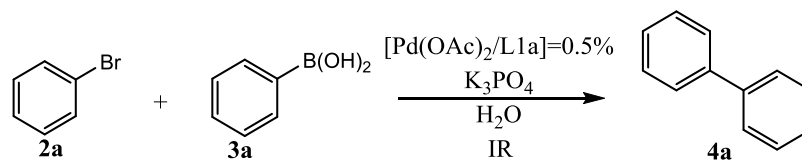
Finalmente es posible decir que, de acuerdo a los resultados obtenidos, el agua es el disolvente ideal para el acoplamiento tipo Suzuki y fue usada como tal de este punto en adelante. Esto es debido a que, a pesar de que los resultados de la mezcla MeOH/H₂O son similares a los mostrados para el agua, ésta última arrojó un menor tiempo de reacción además de ser el disolvente predilecto para seguir los principios de la Química Verde.

Naturaleza del sistema catalítico por la hidrazona (compuestos 1a-c como ligantes).

Como ya fue mencionado anteriormente, se realizó la síntesis de tres heteroarilhidrazonas derivadas del 1-metilimidazol-2-carbaldehído, que son los productos **1a-c**. De estos tres productos fue utilizado el producto **1a** para realizar el desarrollo experimental mostrado anteriormente.

Según lo reportado por Gao (2012), se puede obtener una familia de moléculas que pueden fungir como ligantes para la formación de un complejo, pero no necesariamente tienen la misma actividad al aplicar dichos ligantes en reacciones de acoplamiento como parte de catalizadores. Impulsado por esto se realizaron tres experimentos para poder determinar la actividad como ligante de cada uno de los productos **1a-c**, cuyos resultados se encuentran en la tabla 2.4

Tabla 2.4 Evaluación de las heteroarilhidrazonas 1a-c usadas para la reacción modelo tipo Suzuki



Ensayo	Ligante	Tiempo [min.] ^a	Rendimiento [%] ^b	TON ^c
1	-	360	5	20
2	1a	5	99	198
3	1b	10	70	140
4	1c	20	99	198

Bromobenceno 0.5 mmol (2a), ácido fenilborónico 0.6 mmol (3a), 0.5% en mol de sistema (PdOAc/L1) donde L1 representa a los compuestos 1a-c, K₃PO₄ 1 mmol, 3mL de agua, TBAB 0.5 mmol, bajo irradiación infrarroja, ^a Determinado por CCF, ^b Rendimiento aislado, ^c Cantidad de moles de producto por cada mol de catalizador.

En primera instancia, se puede observar que la ausencia de hidrazona representa una diferencia significativa al tener valores de rendimiento y TON mucho menores en un tiempo mucho más largo (ensayo 1), por lo que es importante la adición de un ligante al medio de reacción.

La hidrazona **1c** presenta menor densidad electrónica para aportar en la formación de un posible complejo, sin embargo, su participación en el sistema catalítico arrojó el máximo valor de TON de la prueba. Por otro lado, el compuesto **1a** mostró el mismo rendimiento y valor de TON, pero éste es el compuesto que mayor densidad electrónica puede aportar a un complejo.

La diferencia en la actividad de estas hidrazonas fue observada en el tiempo requerido para realizar el acoplamiento, ya que mientras el compuesto **1a** requiere solo de 5 minutos, a las mismas condiciones el compuesto **1c** requiere de cuatro veces dicho tiempo para completar la reacción.

Retomando nuevamente el diagrama 1.14, el ciclo catalítico del acoplamiento tipo Suzuki tiene en sus pasos fundamentales la adición oxidante, la transmetalación y la eliminación reductora, siendo el segundo paso aquel que es determinante.

Como lo menciona Li (2016), existe una gran variedad de complejos que facilitan la transición de los complejos a través de los pasos del ciclo catalítico y la adición de grupos fenilo a ligantes monofosfina ha mostrado tener un excelente desempeño en la catálisis del acoplamiento tipo Suzuki. A pesar de que en este caso los ligantes evaluados son tipo fenilhidrazona, el compuesto **1a** muestra un excelente desempeño al estar sustituido por grupo fenilo, lo que concuerda con lo reportado por Li.

Según los resultados de los ensayos 2 a 4 se puede observar que conforme la densidad electrónica de los ligantes aumenta, el tiempo de reacción en el acoplamiento tipo Suzuki también aumenta, de modo que se puede establecer una tendencia favorable a la densidad electrónica de los ligantes. En contraparte es posible notar que no se observa una tendencia clara del TON respecto a la densidad electrónica de las hidrazonas, por lo que se puede asegurar que ésta no afecta el rendimiento.

Presencia de aditivo TBAB

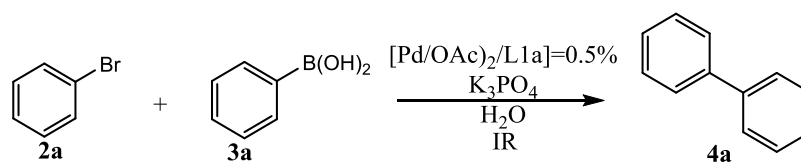
Hasta este punto todo el desarrollo experimental fue realizado en presencia de TBAB, debido a que, como se mencionó anteriormente, se ha reportado su uso como agente de transferencia de fase en medios acuosos.

En este contexto, es conocido que la reactividad del paladio en ausencia de ligantes externos, es suficiente para que tenga lugar la adición oxidante en la mayoría de enlaces C-X, aunque algunos procesos libres de fosfina pueden alcanzar una alta actividad catalítica, incluso en el caso de trabajar con sustratos impedidos estéricamente. En un principio esta metodología no se empleó tan constante, debido a la aceptada creencia de la necesidad de un ligante (por ejemplo, fosfinas) para reducir el Pd(II) a Pd(0) y estabilizar este último, ya que es el Pd(0) el que interviene en el ciclo catalítico.

Sin embargo, Jeffery (*cf.* 1984, 1985, 1987) descubrió el efecto beneficioso que proporcionaba el uso de sales cuaternarias de amonio, que actúan como estabilizantes incrementando el tiempo de vida del Pd(0) sin necesidad de ligantes auxiliares.

No obstante, se ha reportado que es posible llevar a cabo el acoplamiento tipo Suzuki en agua sin la presencia de este tipo de aditivos (*cf.* Hettmanczyk L. y col. 2016), e incluso acoplamientos en ausencia de ligantes con tosilatos como sustratos (*cf.* Kutonova K. V. y col. 2016), de modo que esto impulsó a estudiar el acoplamiento en ausencia de TBAB.

Tabla 2.5 Evaluación de la presencia de TBAB para la reacción modelo tipo Suzuki



Ensayo	TBAB	Tiempo [min.] ^a	Rendimiento [%] ^b	TON ^c
1	Si	5	99	198
2	No	10	93	186

Bromobenceno 0.5 mmol (2a), ácido fenilborónico 0.6 mmol (3a), 0.5% en mol de sistema (PdOAc/L1a), K₃PO₄ 1 mmol, 3mL de agua, bajo irradiación infrarroja, ^a Determinado por CCF, ^b Rendimiento aislado, ^c Cantidad de moles de producto por cada mol de catalizador.

Al llevar a cabo este par de ensayos, se pudo observar que la diferencia entre ellos no es significativa en ninguno de los parámetros, ya que el rendimiento y el TON no varían de manera importante, mientras que el tiempo tiene una diferencia de únicamente 5 minutos.

Estos resultados dieron la pauta para que se dejara de utilizar TBAB en el resto del trabajo experimental, lo que acerca este procedimiento experimental a la eficiencia esperada para un procedimiento de síntesis orgánica.

Por lo tanto, y en comparación con otros trabajos sobre la reacción de acoplamiento cruzado tipo Suzuki disponibles en la literatura, el presente protocolo de reacción es ventajoso en términos de no usar aditivos.

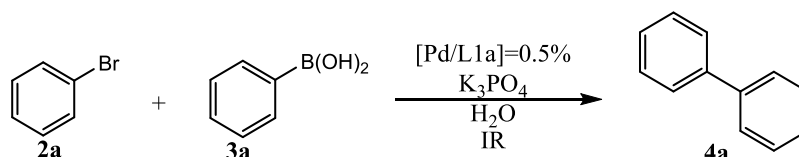
Fuente de paladio

Como última variable dentro de la determinación de las condiciones óptimas de reacción, fue elegida la fuente de paladio.

Esto fue debido a que se han reportado una gran variedad de sales y complejos de paladio como lo son $[Pd(C_3H_4)(Cl)]$ (cf. Álvarez-Cassao 2015), $Pd(PPh_3)_4$ (cf. Nishihara 2007) o $Pd(OAc)_2$ (cf. Martin 2008; Tonogaki 2005). Todos estos ejemplos han sido utilizados tanto en síntesis de complejos ciclopaladados como sistemas catalíticos que involucran como mínimo un paso de síntesis por vía del acoplamiento tipo Suzuki, obteniendo comportamientos diferentes entre sí.

Por esta información previa, se propuso una serie de compuestos de paladio, que han sido reportados en la literatura como fuentes de paladio, usadas anteriormente en acoplamientos mediados por este metal, los cuales se encuentran descritos en la tabla 2.6.

Tabla 2.6 Evaluación de la fuente de paladio empleada para la reacción modelo tipo Suzuki



Ensayo	Compuesto de paladio	Tiempo [min.] ^a	Rendimiento [%] ^b	TON ^c
1	-	360	-	-
2	$Pd(OAc)_2$	10	93	186
3	$Pd(CNPh)_2Cl_2$	10	93	186
4	$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	10	99	198

Bromobenceno 0.5 mmol (2a), ácido fenilborónico 0.6 mmol (3a), 0.5% en mol de sistema (Pd/L1a), K_3PO_4 1 mmol, 3mL de agua, bajo irradiación infrarroja, ^a Determinado por CCF, ^b Rendimiento aislado, ^c Cantidad de moles de producto por cada mol de catalizador.

El ensayo 1 de la tabla 2.6 fue llevado a cabo en ausencia total de paladio, observando que no es posible llevar a cabo la reacción únicamente en presencia de las arilhidrazonas, lo que respalda que la fuente de paladio es necesaria para llevar a cabo el acoplamiento tipo Suzuki.

Al analizar los ensayos 2 a 4 de la tabla 2.6, se nota que, sin importar cuál de ellos se elija, el tiempo de reacción no varía en ningún caso. Esto puede deberse a que la especie de paladio II que sufre la activación antes de entrar al ciclo catalítico (diagrama 1.14) es formada en poco tiempo, independientemente del tipo de ligantes unidos al átomo de Pd antes de sufrir una reacción de sustitución de ligante.

Por otro lado, puede ser observado que los rendimientos asociados a las fuentes de paladio son idénticos para los ensayos 1 y 2, mientras que el último ensayo presenta un rendimiento ligeramente mayor respecto a los anteriores.

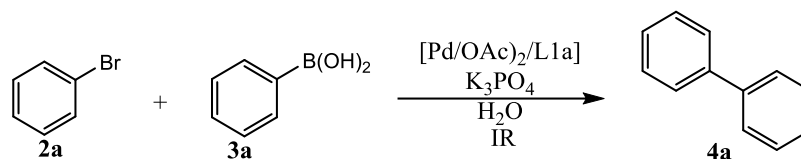
Este aumento, a pesar de ser muy pequeño, pudiera ser relacionado a un mayor rendimiento en la formación de la especie de paladio (II) que entra al ciclo catalítico, de este modo pudiera existir una mayor cantidad de catalizador activo, lo que repercute en un mayor rendimiento sobre el producto esperado.

De acuerdo a estos resultados, se observa que la fuente de paladio no presenta una tendencia clara y significativa sobre el rendimiento y el TON del acoplamiento tipo Suzuki, por lo cual se decidió proseguir el estudio con Pd(OAc)₂, debido a que, a pesar de no reportar el mejor resultado, es un compuesto de menor toxicidad, menor peligro de manipulación y menor peligro de manejo de residuos respecto de la fuente de paladio que obtuvo el mejor resultado. Además, esta sal de paladio resulta ser una de las opciones más económicas del mercado.

Una vez encontradas todas las variables óptimas para llevar a cabo este acoplamiento, se intentó disminuir aún más la concentración de sistema catalítico. Esto debido a que a las condiciones óptimas pudiera observarse una mejor actividad del sistema catalítico.

Así, fueron realizados nuevamente experimentos variando la concentración de catalizador, descritos en la tabla 2.7, mostrando que la mejor concentración de catalizador a las condiciones óptimas descritas es a 0.25%, con un rendimiento de 90% y un TON de 360.

Tabla 2.7 Concentración de catalizador a condiciones óptimas para la reacción modelo tipo Suzuki



Ensayo	Concentración de catalizador (PdOAc/L1) [%]	Tiempo [min.] ^a	Rendimiento [%] ^b	TON ^c
1	0.5	10	93	186
2	0.25	15	90	360
3	0.1	15	66	660

Bromobenceno 0.5 mmol (2a), ácido fenilborónico 0.6 mmol (3a), sistema (Pd/L1a), K₃PO₄ 1 mmol, 3mL de agua, bajo irradiación infrarroja, ^a Determinado por CCF, ^b Rendimiento aislado, ^c Cantidad de moles de producto por cada mol de catalizador.

Dados estos resultados, fue observado que podía utilizarse una concentración de catalizador aún más baja que la observada hasta el momento, por lo cual se puede tomar como condiciones óptimas de reacción las siguientes:

- Concentración de sistema catalítico de 0.25% en mol del sistema compuesto por [Pd(OAc)₂/L1a].
- K₃PO₄ como base.
- H₂O como disolvente.
- Ausencia de aditivo TBAB.
- Uso de IR como fuente de calentamiento

Alcance del sistema catalítico

Para lograr determinar si las condiciones óptimas de reacción van más allá de la reacción modelo, fueron realizados diferentes experimentos en donde fueron aplicadas a diversos sustratos para obtener bifenilos monosustituídos, así como biarilos con una entidad heteroaromática.

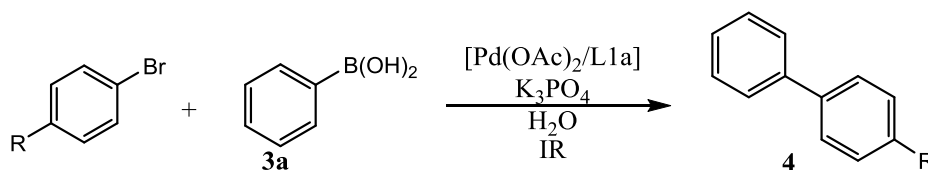
De este modo se plantearon tres etapas:

- 1) variación de bromobencenos sustituidos
- 2) variación de ácidos fenilborónicos sustituidos
- 3) uso de heteroarilbromuros.

Variación de bromobencenos sustituidos.

En una primera instancia se utilizaron una serie de bromobencenos *para*-sustituídos, los cuales incluyeron tanto sustituyentes electroattractores como electrodonadores. Todos los productos obtenidos fueron caracterizados por RMN-¹H y RMN-¹³C (véase anexo espectroscópico). Los resultados se muestran en la tabla 2.8, obteniendo los compuestos **4a-e**.

Tabla 2.8 Acoplamiento tipo Suzuki de diferentes bromobencenos sustituidos.



Ensayo	Compuesto	Sustituyente R	Tiempo [min.] ^a	Rendimiento [%] ^b	TON ^c	TOF ^d
1	4a	H	15	90	360	1440
2	4b	OCH ₃	15	99	396	1584
3	4c	CH ₃	10	99	396	2376
4	4d	Cl	10	95	380	2280
5	4e	NO ₂	15	99	396	1584

Bromuro de arilo correspondiente 0.5 mmol (2), ácido fenilborónico 0.6 mmol (3a), sistema (Pd/L1a), K₃PO₄ 1 mmol, 3mL de agua, bajo irradiación infrarroja, ^a Determinado por CCF, ^b Rendimiento aislado, ^c Cantidad de moles de producto por cada mol de catalizador, ^dTON por cada unidad de tiempo en horas h⁻¹

Con estos resultados puede verse con claridad que los rendimientos son excelentes en general, los tiempos de reacción se encuentran en todos los casos por debajo de la hora, lo que lo califica como un protocolo eficiente para la síntesis de biarilos monosustituídos cuando el sustituyente se encuentra en el bromobenceno.

Retomando el ciclo catalítico del acoplamiento tipo Suzuki (diagrama 1.14), el primer paso de éste es una adición oxidante del halogenuro de arilo a la especie de paladio (0); la naturaleza electrónica del halogenuro puede tener un efecto directo sobre la velocidad o el rendimiento de este primer paso, así

como en la facilidad de rompimiento del enlace Br-C y la formación de los enlaces Br-Pd y C-Pd (Nishihara 2012).

De acuerdo a lo reportado por Boubakri (2017), los sustituyentes electrodonadores muestran rendimientos bajos contra aquellos que son electroattractores, como tendencia general. Sin embargo, Gao (2013) reportó la síntesis de diversos biarilos en donde los sustituyentes provenían del halogenuro de arilo, mostrando una tendencia equitativa tanto para sustituyentes electrodonadores como electroattractores. De este modo, se puede observar que no es posible hacer una generalización para todos los catalizadores o sistemas catalíticos.

Analizando el TON reportado en la tabla 2.8, se puede observar que tanto los sustituyentes electrodonadores como electroattractores mostraron valores alrededor de 390, lo que indica una actividad media.

Según el gráfico 2.0, se tiene que los resultados de TON en todos los sustituyentes son equiparables entre sí, por lo que no es clara una tendencia definitiva entre sustituyentes electrodonadores o electroattractores.

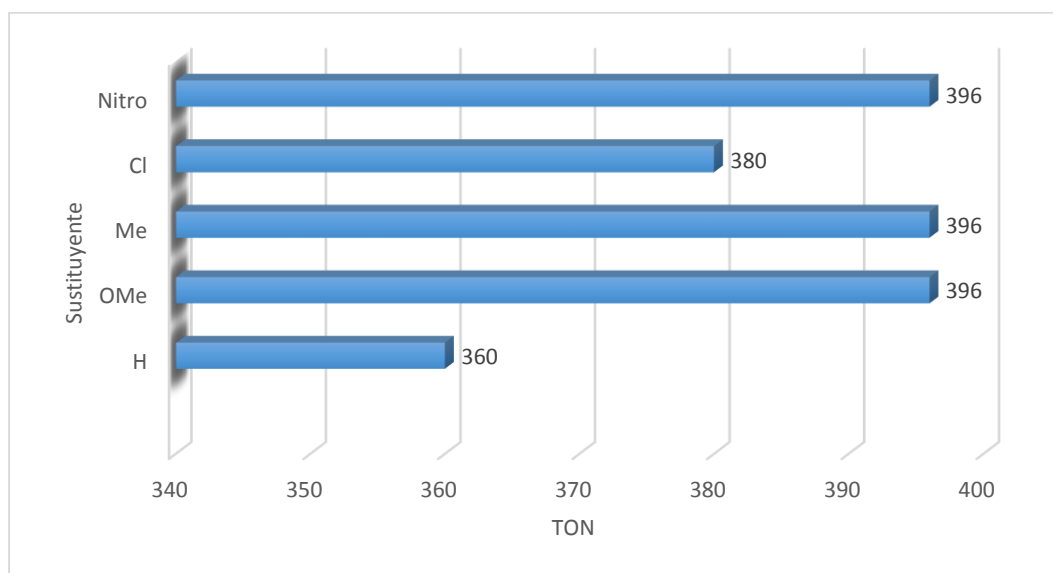


Gráfico 2.0 Valores de TON correspondientes a los productos 4a-e en donde el sustituyente proviene del halogenuro de arilo

Como fue mencionado anteriormente, el tiempo de reacción es un parámetro importante para evaluar la eficiencia de un catalizador y éste se encuentra evaluado en el TOF.

En una primera instancia, es posible observar que en los cinco ensayos plasmados en la tabla 2.8 se reportaron tiempos de reacción mucho menores a una hora. Al utilizar estos valores para el cálculo del TOF se obtuvieron los resultados plasmados en el gráfico 2.1.

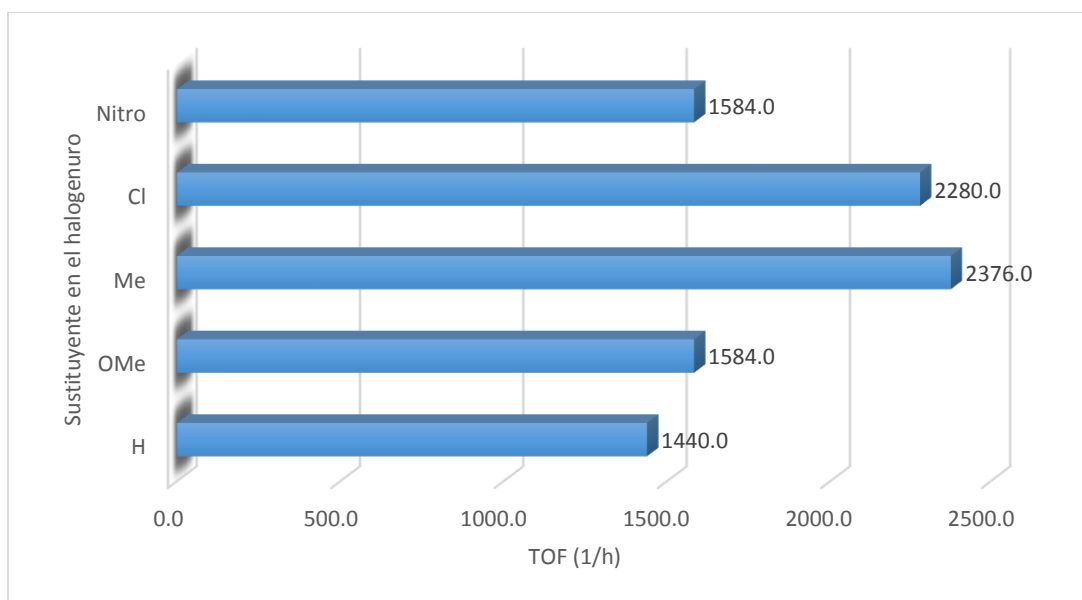


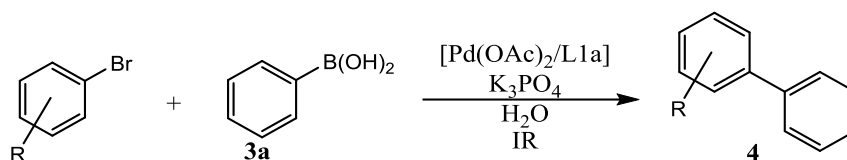
Gráfico 2.1 Valores de TOF correspondientes a los productos 4a-e en donde el sustituyente proviene del halogenuro de arilo

Nuevamente es posible observar que no existe una clara tendencia de acuerdo a la naturaleza de los sustituyentes presentes en el anillo del bromuro de arilo, de modo que la metodología planteada es aplicable tanto para arilos con sustituyentes electrodonadores como electratractores.

De esta forma se puede asegurar que las condiciones óptimas de reacción son aplicables a la reacción de acoplamiento de tipo Suzuki cuando son utilizados bromobencenos *para*-sustituídos como sustratos, sin importar la naturaleza electrónica de los sustituyentes.

Por otro lado, con el fin de conocer la influencia de la posición de los sustituyentes en el anillo del bromobenceno, se realizaron cuatro experimentos utilizando al sustituyente metilo, debido a su ligero efecto estérico e inductivo, para los cuales se obtuvieron los resultados plasmados en la tabla 2.9.

Tabla 2.9 Acoplamiento tipo Suzuki de diferentes bromobencenos sustituidos en diferentes posiciones con el sustituyente metilo



Ensayo	Compuesto	Sustituyente R	Tiempo [min.] ^a	Rendimiento [%] ^b	TON ^c	TOF ^d
1	4c	<i>p</i> -Me	10	99	396	2376
2	4g	<i>m</i> -Me	20	70	280	840
3	4h	<i>o</i> -Me	35	90	360	617
4	4i	2,6-dimetil	55	63	252	275

Bromuro de arilo correspondiente 0.5 mmol (2), ácido fenilborónico 0.6 mmol (3a), sistema (Pd/L1a), K₃PO₄ 1 mmol, 3mL de agua, bajo irradiación infrarroja, ^a Determinado por CCF, ^b Rendimiento aislado, ^c Cantidad de moles de producto por cada mol de catalizador, ^dTON por cada unidad de tiempo en horas h⁻¹

El primer punto importante a resaltar se encuentra en el hecho de que el acoplamiento tipo Suzuki es llevado a cabo en rendimientos superiores al 60% en todos los casos. Esto muestra que el sistema catalítico puede ser aplicado para la síntesis de diferentes sustratos, sin importar la posición de los sustituyentes en el anillo del halogenuro de arilo.

Al observar con detenimiento el dato del TON (gráfico 2.2) sobre la posición del anillo, pueden verse cantidades alrededor de 300, lo que es considerado una actividad media de Turn Over Number. Sin embargo, es importante mencionar que el caso del 1-bromo-2,6-dimetilbenceno es aquel que presenta el menor rendimiento.

Este hecho puede deberse al impedimento estérico que ocasionan los grupos metilo. A pesar de que el grupo metilo no es muy voluminoso, es probable que evite el acercamiento adecuado del organoborano para experimentar la reacción de transmetalación o inclusive la adición oxidante en el ciclo catalítico.

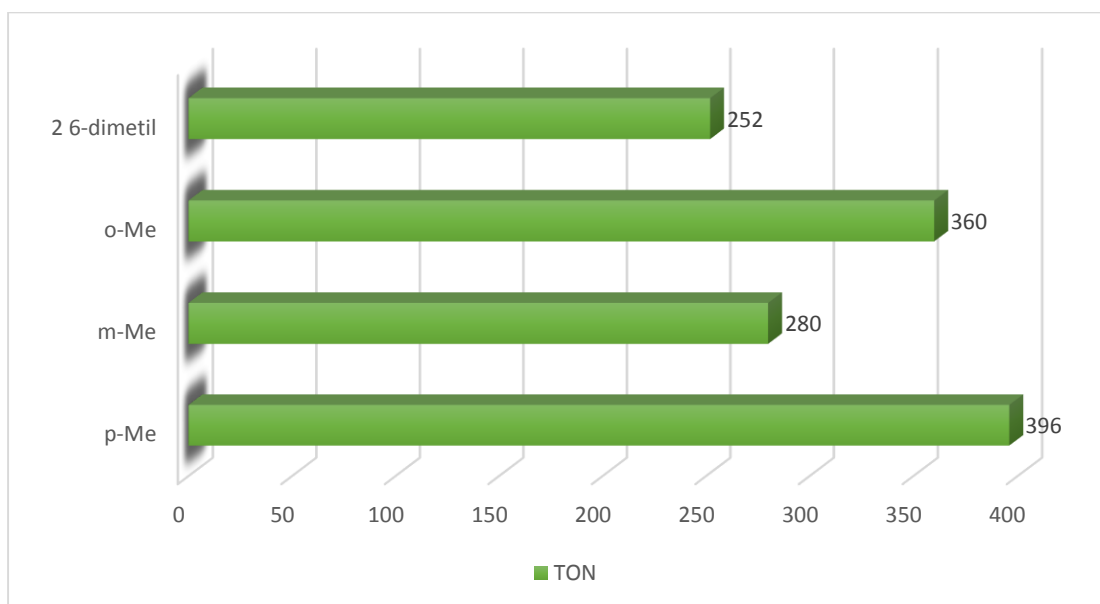


Gráfico 2.2 Valores de TON correspondientes a los productos de acoplamiento 4c, 4f, 4g y 4h donde el sustituyente proviene del ácido fenilborónico.

Cuando se analizan los tiempos de reacción de los ensayos 1 a 4 de la tabla 2.9 se puede notar que en ningún caso se supera la hora. Esto concuerda con los resultados que han sido previamente observados a lo largo del presente trabajo, de modo que las condiciones óptimas de reacción arrojan como resultado general tiempos bajos de reacción cuanto cambia la naturaleza del bromuro de arilo.

En el gráfico 2.3 pueden encontrarse los valores de TOF correspondientes a los resultados de la tabla 2.9. En él es posible observar que dichos valores son notablemente menores para el caso del bromobenceno disustituido.

Por otro lado, el *o*-metilbromobenceno presentó un TOF (gráfico 2.3) menor al correspondiente al *m*-metilbromobenceno, pero en cuanto al TON (gráfico 2.2) se observa un comportamiento inverso, de modo que se muestra que el rendimiento y el tiempo de reacción no necesariamente van de la mano, sino que son independientes uno del otro.

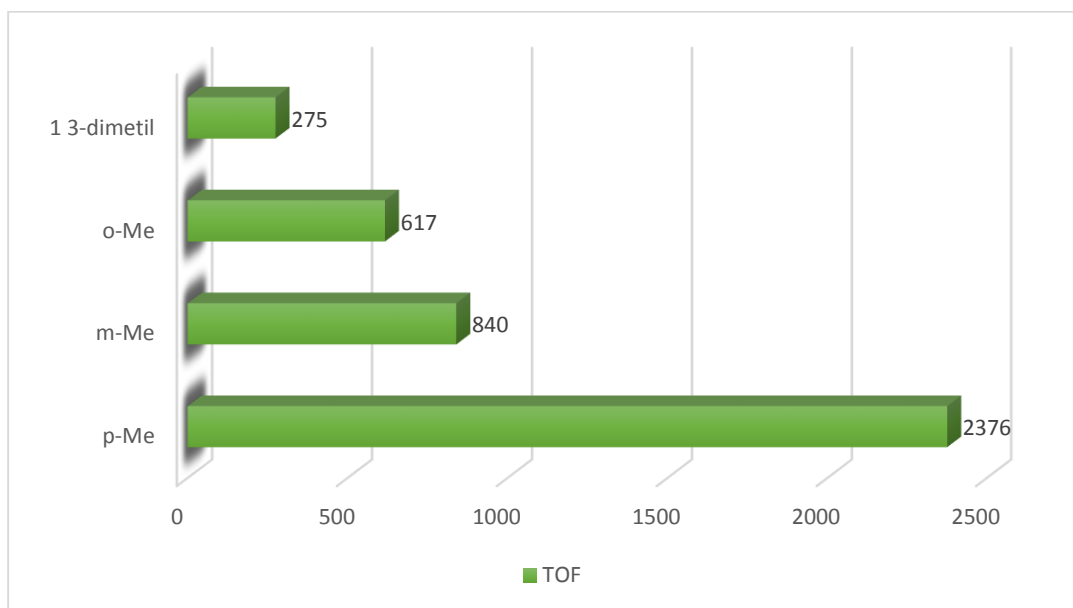
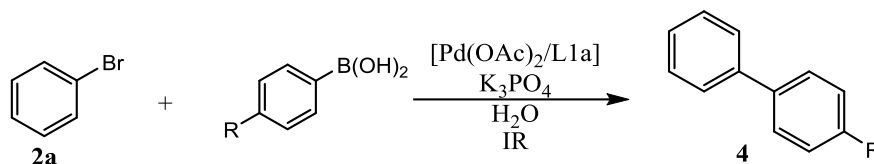


Gráfico 2.3 Valores de TOF correspondientes a los productos 4a-e donde el sustituyente proviene del halogenuro de arilo

Variación de ácidos fenilbornónicos sustituidos.

Una vez que fueron realizados diversos experimentos para conocer el comportamiento de diferentes sustratos de bromuros de arilo sustituidos, se procedió a realizar cuatro experimentos para tener una idea general del comportamiento de diferentes ácidos fenilbornónicos *para*-sustituidos. Los resultados que se observan en la tabla 2.10 corresponden a la aplicación de las condiciones óptimas de reacción empleando bromobenceno como bromuro de arilo para la obtención de productos monosustituidos

Tabla 2.10 Acoplamiento tipo Suzuki de diferentes ácidos fenilborónicos monosustituídos



Ensayo	Compuesto	Sustituyente R	Tiempo [min.] ^a	Rendimiento [%] ^b	TON ^c	TOF ^d
1	4a	H	15	90	360	1440
2	4b	OCH ₃	15	90	360	1440
3	4d	Cl	15	75	300	1200
4	4f	CF ₃	15	99	396	1584

Bromobenceno correspondiente 0.5 mmol (2), ácido fenilborónico 0.6 mmol (3a), sistema (Pd/L1a), K₃PO₄ 1 mmol, 3mL de agua, bajo irradiación infrarroja, ^a Determinado por CCF, ^b Rendimiento aislado, ^c Cantidad de moles de producto por cada mol de catalizador, ^dTON por cada unidad de tiempo en horas h⁻¹

Los resultados de la tabla 2.10 muestran que el tiempo de reacción es exactamente el mismo, esto puede sugerir que el sustituyente presente en el anillo aromático del ácido fenilborónico no tiene un efecto directo sobre el tiempo de la reacción, lo que puede ser trasladado al proceso de transmetalación que sufre dicho reactivo.

También se puede ver que, cuando los sustituyentes se encuentran en el ácido fenilborónico el tiempo entre ellos no tuvo variación, mientras el rendimiento se vio afectado entre los productos **4a** y **4b** contra el comportamiento del producto **4d**, siendo éste el de menor rendimiento. Cuando estos productos fueron obtenidos vía del bromobenceno, se observó, en cambio, que el tiempo no tuvo una variación importante, pero el rendimiento para los productos **4b** y **4d** fue mayor en ambos casos (gráfico 2.4).

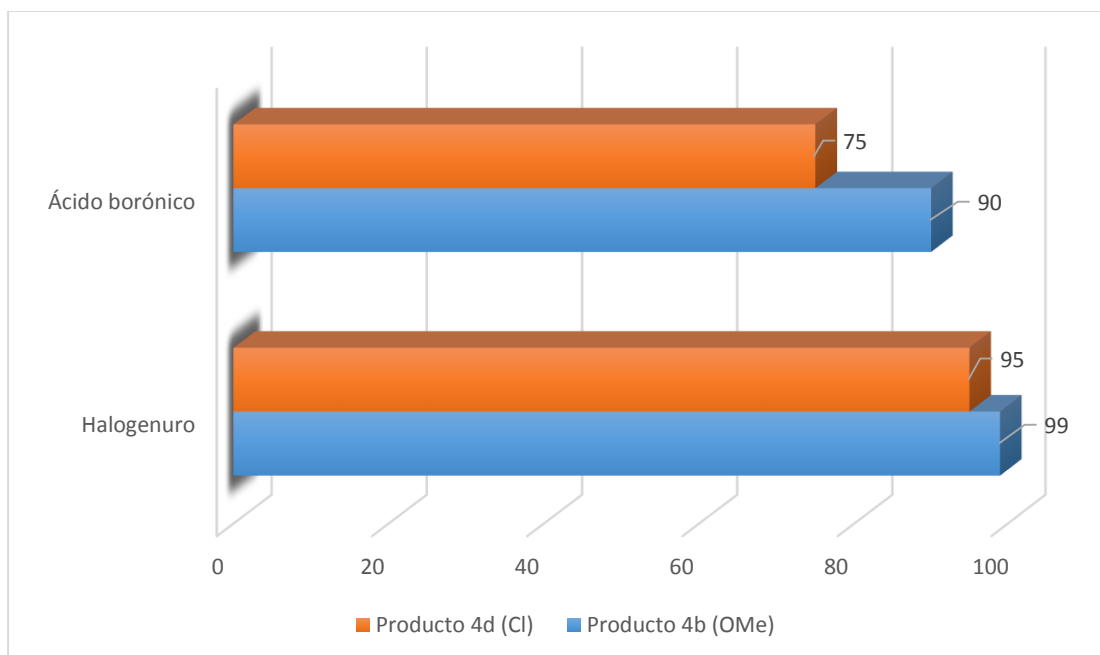


Gráfico 2.4 Comparación de rendimiento para la obtención de los productos 4b y 4d.

Con los resultados de la tabla 2.10 se obtuvieron diferentes valores de TON respecto de los mostrados en la tabla 2.3. En este caso se puede observar que el producto **4d** es aquel que presenta una menor actividad, mientras que los sustituyentes OMe y CF₃ muestran valores más elevados, sin mostrar una tendencia debida a la naturaleza electrónica de los sustituyentes.

Por parte del TOF se obtuvieron valores superiores a 1000, todos ellos muy similares, de modo que puede asegurarse que la naturaleza del ácido fenilborónico no es determinante para el TOF en la obtención de bifenilos monosustituídos (gráfico 2.5).

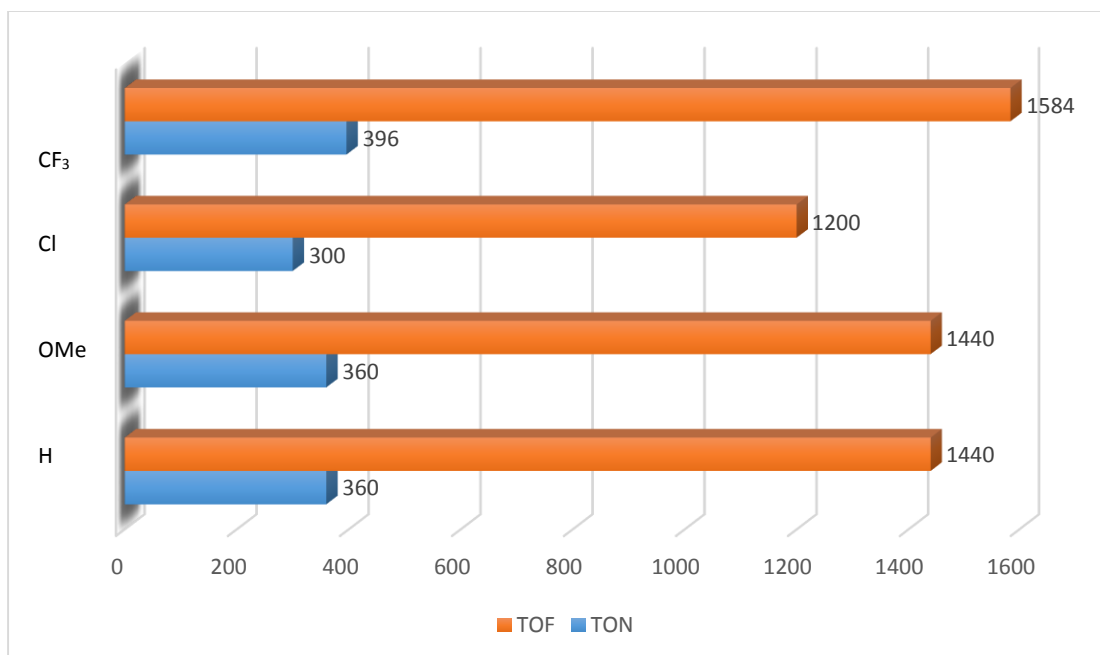


Gráfico 2.5 Valores de TOF y TON correspondientes a los productos de acoplamiento 4a, 4b, 4e y 4m donde el sustituyente proviene del ácido fenilborónico.

Caracterización de los productos.

Todos los productos de acoplamiento fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas de RMN-¹H y RMN-¹³C. Debido a que todos ellos han sido reportados con anterioridad, a modo de ejemplo, se presentará a continuación la interpretación de los espectros correspondientes al compuesto **4b**. Este producto fue elegido debido a que fue obtenido por vía de variación de halogenuro de arilo así como por el ácido fenilborónico.

En espectro de RMN-¹H para el compuesto **4b** (figura 2.1), se observa desplazada a campos alto una señal simple en 3.05 ppm, la cual integra para tres protones correspondiente a los hidrógenos del grupo metoxilo (Ha). Hacia campos bajos en un desplazamiento de 6.96 ppm se aprecia una señal doble (*J* 9 Hz) la cual se acopla otra señal doble que se encuentra en 7.51 ppm (*J* 9 Hz) ambas integran para 2 protones, estas señales fueron asignadas al sistema AA'-BB' del anillo *para* sustituido y corresponden a los hidrógenos Hd y Hc respectivamente. En esta misma zona en 7.30 ppm se logra apreciar una señal triple (*J* 14.7 Hz) la cual integra para un protón y que se encuentra acoplada a otra señal triple que se ubica en 7.41 ppm (*J* 14.7 Hz) que integra para 2 protones, estas señales corresponden a los hidrógenos Hi y Hh respectivamente. Finalmente, en 7.58 ppm aparece una señal doble que integra para 2 protones y que pertenecen a los hidrógenos Hg.

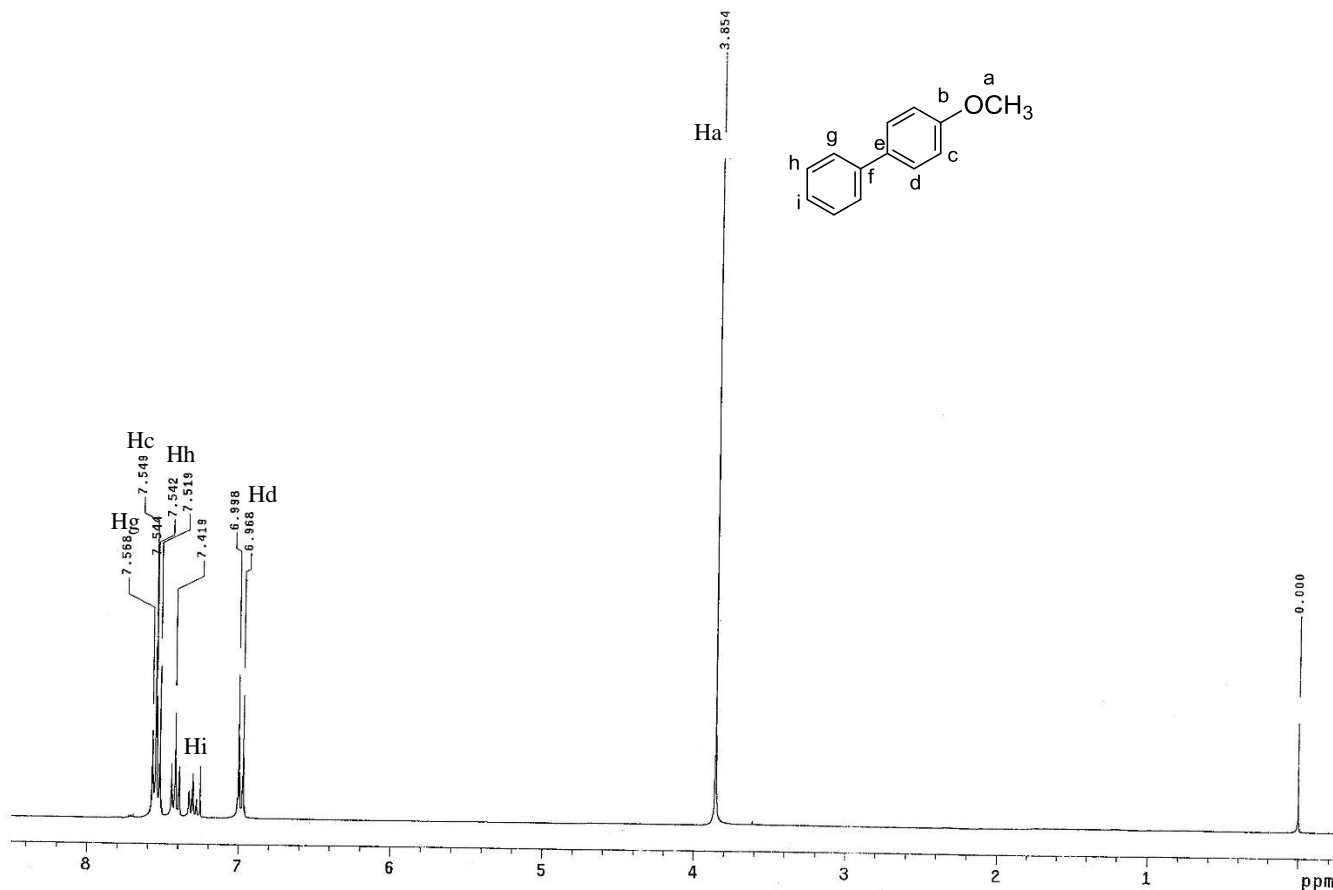


Figura 2.1 Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) compuesto **4b**.

La figura 2.2 muestra el espectro de RMN-¹³C del producto **4b**, donde se observa desplazada a campos altos la señal debida al átomo de carbono del grupo metoxilo en 55.3 ppm (Ca). Hacia campos bajos se pueden apreciar cuatro señales en 126.6 ppm, 126.7 ppm, 128.1 ppm y 140.8 ppm debidas a los átomos de carbono Ci, Ch, Cg y Cf respectivamente, estas señales corresponden a los átomos de carbono del anillo mono sustituido.

Mientras que las señales del anillo *para*-sustituido aparecen en 114.1 ppm la señal del Cc, en 128.7 ppm la señal debida al carbono Cd, en 133.7 ppm la señal perteneciente al Ce y en 159.1 la señal correspondiente al carbono Cb.

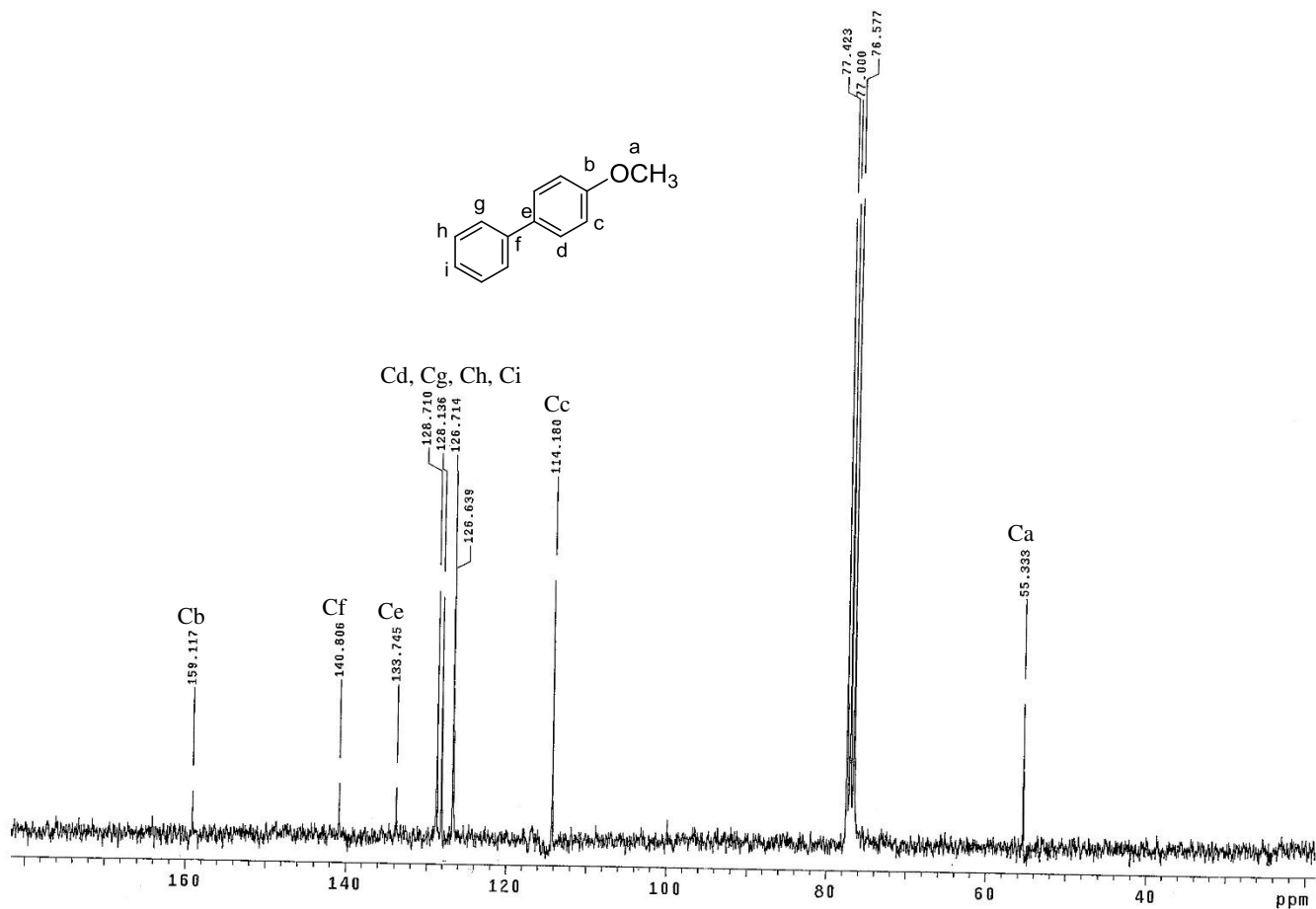


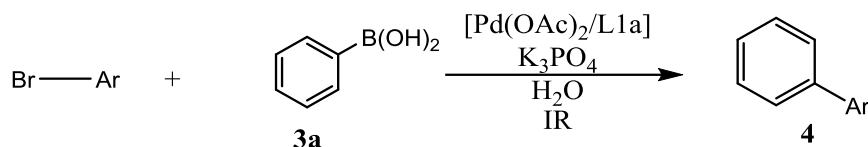
Figura 2.2 Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) compuesto **4b**.

Uso de heteroarilbromuros.

Una vez evaluados sustratos derivados del benceno, se planteó la aplicación de sistemas aromáticos con diferente naturaleza, como lo son piridinas y tiofenos. Del mismo modo, se decidió el uso de halogenuros de dichas especies, debido a que los resultados anteriores muestran un mejor desempeño de éstos sobre los ácidos fenilborónicos.

Para obtener información más precisa fueron utilizados halogenuros de arilo que son isómeros entre sí, de modo que fuera posible conocer la influencia de la posición del heteroátomo en el anillo. En la tabla 2.11 se muestran los resultados referentes a la obtención de los productos **4j-m**.

Tabla 2.11 Acoplamiento tipo Suzuki de diferentes bromuros de arilo heteroaromáticos con ácido fenilborónico.



Ensayo	Compuesto	Heteroarilo	Tiempo [min.] ^a	Rendimiento [%] ^b	TON ^c	TOF ^d
1	4j	2-piridinilo	55	50	200	218
2	4k	3-piridinilo	40	50	200	300
3	4l	2-tionilo	270 (100) ^e	21.2 (75) ^e	84.8 (300) ^e	18.8 (67) ^e
4	4m	3-tionilo	160	55	220	83

Bromuro de arilo correspondiente 0.5 mmol, ácido fenilborónico 0.6 mmol (3a), sistema (Pd/L1a), K₃PO₄ 1 mmol, 3mL de agua, bajo irradiación infrarroja, ^a Determinado por CCF, ^b Rendimiento aislado, ^c Cantidad de moles de producto por cada mol de catalizador, ^dTON por cada unidad de tiempo en horas h⁻¹, ^eValores determinados empleando TBAB.

Cuando se comparan los resultados obtenidos para las tablas 2.0 a 2.10 con los que se observan en la tabla 2.11 el primer detalle a observar es que los tiempos de reacción aumentan considerablemente, particularmente para el caso de los derivados de tiofeno. Por otro lado, los rendimientos se vieron afectados de manera importante, obteniendo valores alrededor del 50%, cuando el menor rendimiento que fue determinado con anterioridad fue de no menos del 60%.

Observando el comportamiento de los derivados de piridina, se encuentran valores idénticos en rendimiento y con variación de 15 minutos en tiempo de reacción. Cuando el átomo de bromo se encuentra en posición 3 en la piridina (ensayo 2) se observó que el tiempo de reacción disminuyó, siendo el valor de TOF más elevado de todos los heteroarilos empleados.

Los derivados del tiofeno, por su parte, mostraron comportamientos claramente diferentes entre sí. Para el 2-bromotiofeno (ensayo 3), se observó que el rendimiento fue bajo (21.2%) en un tiempo de reacción sumamente elevado. Al repetir dicha reacción en presencia de aditivo TBAB, se observó una mejora en cuanto a tiempo y rendimiento, lo que impulsó a buscar mejores resultados mediante el uso de TBAB en los cuatro ensayos, sin embargo, solo el ensayo 3 mostró un cambio significativo.

Al observar el comportamiento del TON para los resultados de la tabla 2.11, se observa que los valores atribuidos a los tiofenos muestran valores ligeramente mayores respecto a las piridinas, mientras que aquellos atribuibles a las piridinas muestran valores superiores en TOF que los tiofenos (gráfico 2.6).

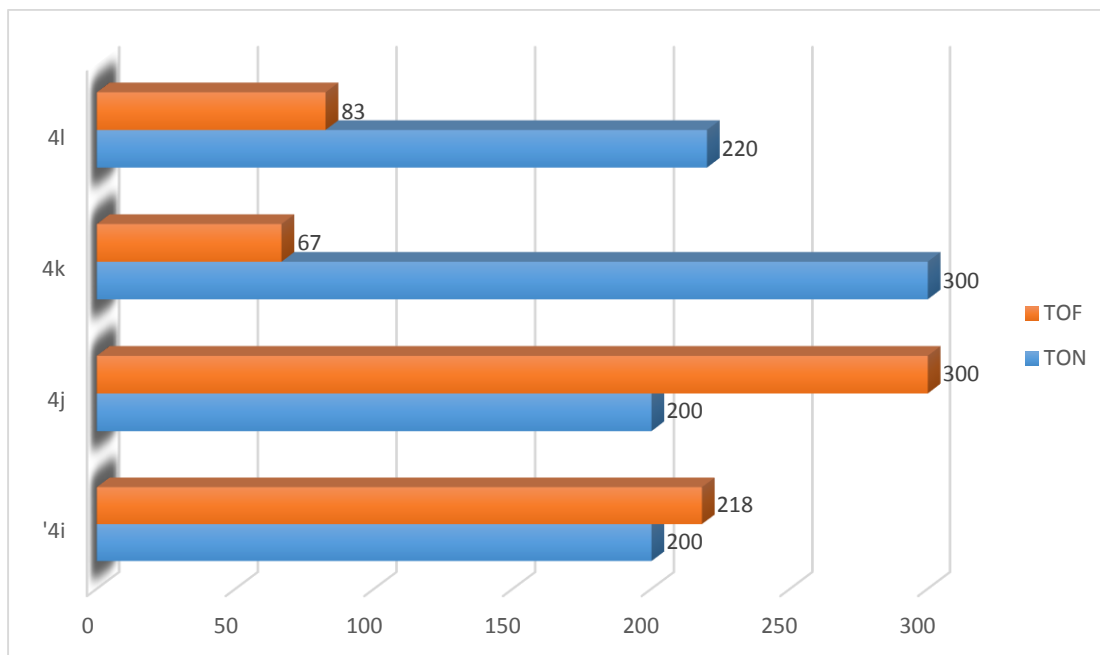


Gráfico 2.6 Valores de TOF y TON correspondientes a los productos de acoplamiento 4i-l.

Dados estos resultados, es posible considerar que las condiciones óptimas de reacción son aplicables a bromuros heteroaromáticos, sin importar la posición del bromo dentro de ellos, obteniendo actividades medias en cuanto a TON y TOF.

Esta diferencia respecto de los sustratos derivados del benceno puede deberse a la diferencia en cuanto a aromaticidad de los sistemas. Del mismo modo, esta diferencia de aromaticidad puede ser la causa de la variación de los resultados entre piridinas y tiofenos, siendo las primeras aquellas que presentan mejores resultados. Por otro lado, también se aprecia una diferencia entre isómeros de aquellos sustratos derivados del tiofeno, lo que puede deberse, en este caso, a la densidad electrónica debida al heteroátomo en cada uno de los isómeros.

Sin embargo, cabe destacar que es posible que, empleando este sistema catalítico, sea necesario optimizar nuevamente las condiciones de reacción a fin de alcanzar mejores resultados para la obtención de biarilos heteroaromáticos por vía acoplamiento tipo Suzuki.

Caracterización de los productos.

Los productos obtenidos fueron caracterizados por medio de técnicas espectroscópicas de RMN-¹H y RMN-¹³C (véase anexo espectroscópico).

A manera de ejemplo para estos compuestos, se presenta la interpretación de los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C para el 2-feniltiofeno (**4I**).

En el espectro de RMN de ¹H para el compuesto **4I** (figura 2.3) se observan diferentes señales entre 7 y 8 ppm, lo que corresponde a la región de aromáticos, lo cual concuerda con la naturaleza de los biarilos.

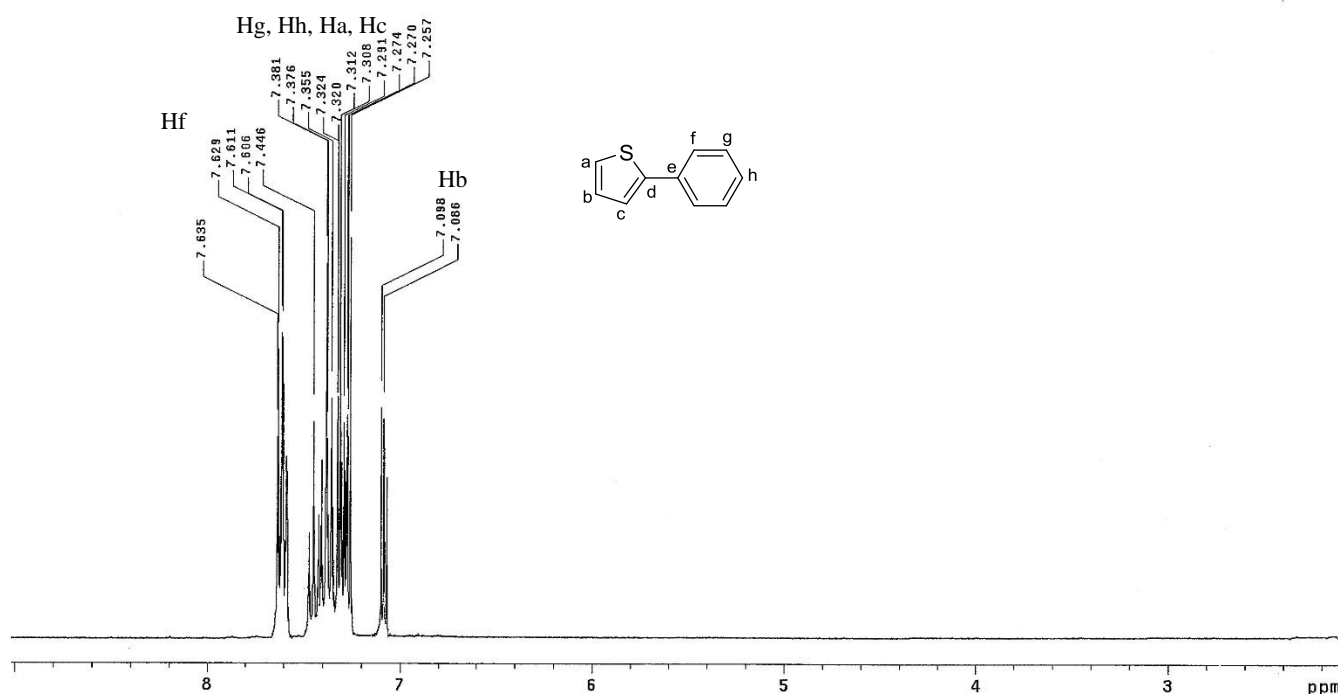


Figura 2.3 Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) compuesto **4I**.

En un desplazamiento de 7.08 ppm se puede observar una señal con multiplicidad doble de dobles (J 3.6 Hz) la cual integra para un protón que es asignada al hidrógeno Hb perteneciente al anillo del tiofeno. En un rango entre 7.26-7.47 ppm aparece una señal múltiple que integra para cinco hidrógenos correspondiente a los protones Hg, Hh, Ha y Hc. Finalmente, desplazada a frecuencias más altas se encuentra una señal doble en 7.62 ppm (J 7.5 Hz) que integra para dos hidrógenos, que pertenece al hidrógeno H-f.

El espectro de RMN-¹³C para el compuesto **4l** (figura 2.4) muestra ocho señales entre 120 y 130 ppm, lo que se encuentra en la región de los aromáticos y que concuerda con el número de átomos químicamente no equivalentes.

En 123.0 ppm se encuentra una señal debida al átomo de carbono Ca, el cual que se encuentra apantallado por la vecindad magnética del doble enlace del anillo tiofeno, así como por la densidad electrónica del átomo de azufre. En un desplazamiento de 124.7 ppm y 125.9 ppm se ubican las señales correspondientes a los átomos de carbono Cb y Ch respectivamente, que sufren los efectos de desapantallamiento de los anillos aromáticos correspondientes.

Las señales para los átomos de carbono Cg, Cc y Cf se presentan consecutivamente a 127.1 ppm, 127.4 ppm y 127.9 ppm, respectivamente. Finalmente, hacia campos bajos en un desplazamiento de 128.7 ppm y 128.8 ppm se observan las señales correspondientes a los átomos de carbonos *ipso* Cd y Ce respectivamente.

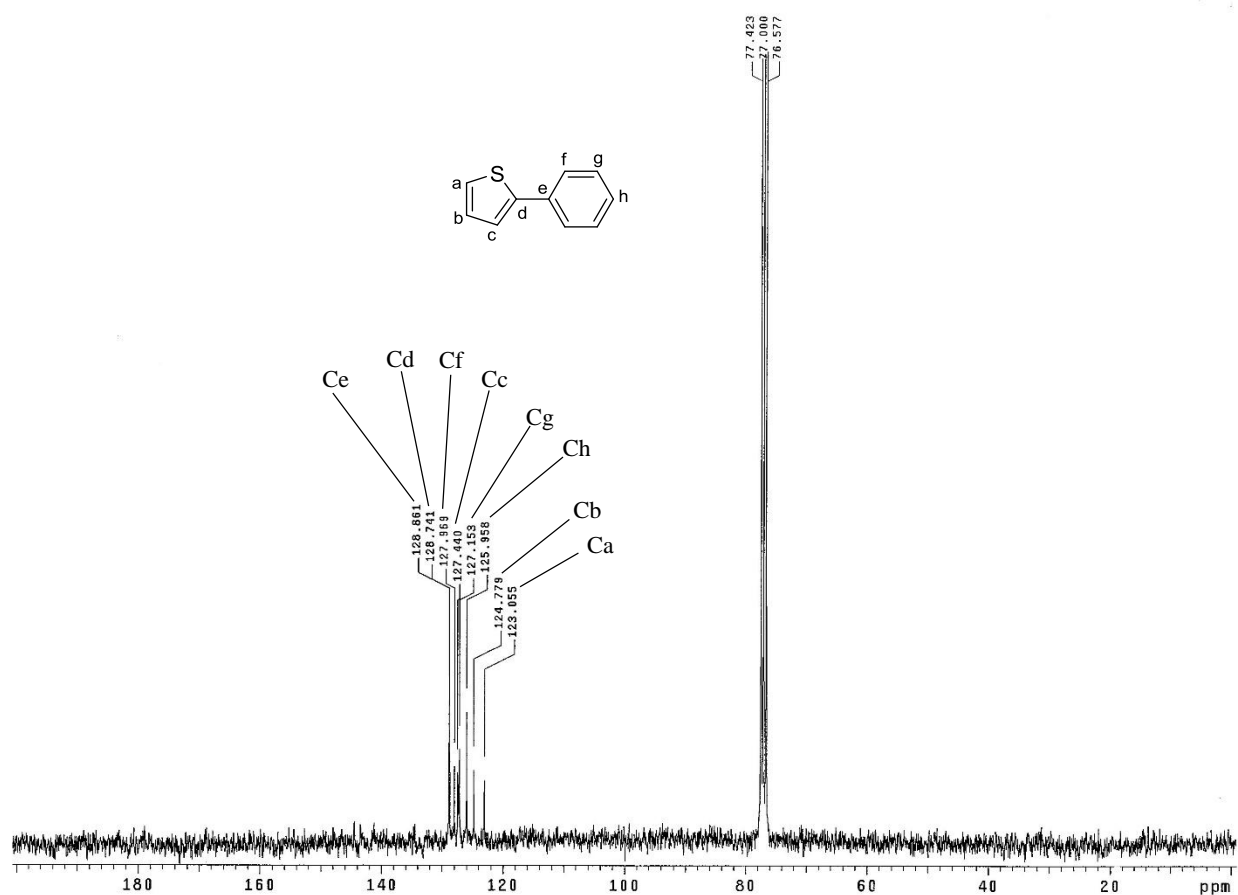


Figura 2.4 Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) compuesto **4l**.

Propuesta de Ciclo Catalítico.

Ha sido puntualizado anteriormente que el acoplamiento tipo Suzuki requiere de una especie de Pd (0) para que sea posible un primer paso de adición oxidante. Al utilizar una fuente de paladio (II) es necesario que ocurra un paso de activación del Pd.

En trabajos anteriores se han propuesto diferentes vías de activación del catalizador; particularmente el equipo de trabajo ha realizado la síntesis de paladaciclos con diferentes arilhidrazonas (Ortega-Jiménez, 2015a). Debido a que en este caso fue usado un sistema catalítico se debe plantear el complejo hidrazona-paladio formado *in-situ* que incluya, a su vez, un proceso de activación del mismo y que se plantea en la figura 2.5.

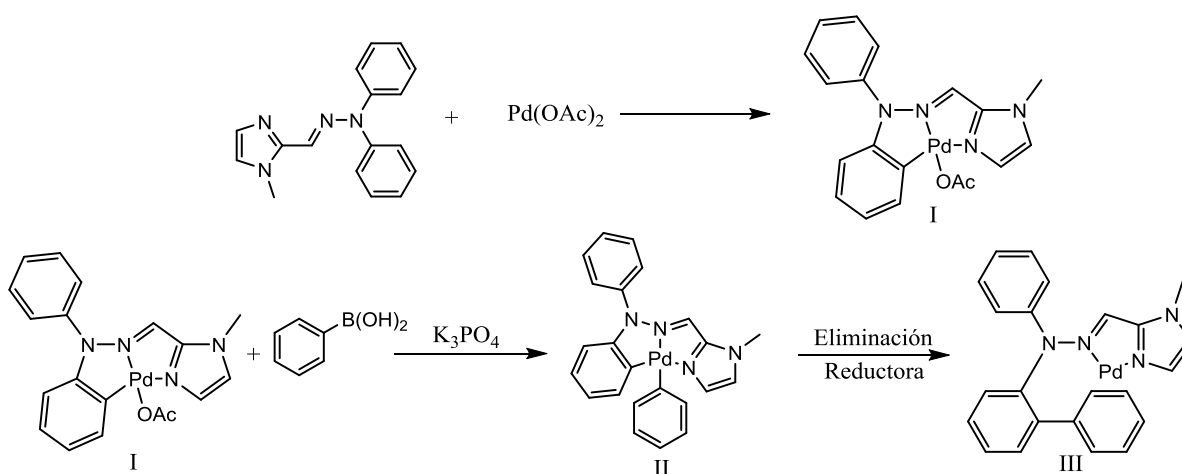


Figura 2.5 Propuesta de formación de especie catalíticamente activa con intermediarios de sustitución de ligante (I), transmetalación (II) y eliminación reductora (III).

El equipo de trabajo ha reportado anteriormente diferentes paladaciclos que han demostrado actividad catalítica; en el caso de lo reportado por Ortega-Jiménez (2017) se informa un complejo Pd/hidrazona con tres puntos de coordinación tipo [C,N,N], por lo que, en el presente trabajo, se propone la formación de una especie similar (especie I). Posteriormente, esta especie puede sufrir una transmetalación con el exceso de ácido borónico en condición básica y formar la especie II, la cual finalmente experimenta una eliminación reductora que genere la especie de paladio (0) catalíticamente activa, que es la especie III (figura 2.5).

Una vez que la especie catalíticamente activa ha sido generada, ésta debe ingresar al ciclo catalítico de la reacción tipo Suzuki (figura 2.6). En un primer paso ocurre una adición oxidante del halogenuro de arilo (en este caso será tomado arbitrariamente el 2-bromotiofeno como ejemplo), generando una especie de paladio (II) que es el intermediario IV. En un segundo paso ocurre una reacción de transmetalación entre el ácido borónico y la especie de paladio (II), generando el intermediario V. Esto puede ser llevado a cabo gracias a la formación de un organoborano más nucleofílico (especie VI) debido a las condiciones básicas.

Como paso final se propone una reacción de eliminación reductora, en donde se obtiene el biarilo correspondiente, así como la regeneración de la especie de paladio (0) catalíticamente activa para reiniciar el ciclo catalítico (especie III).

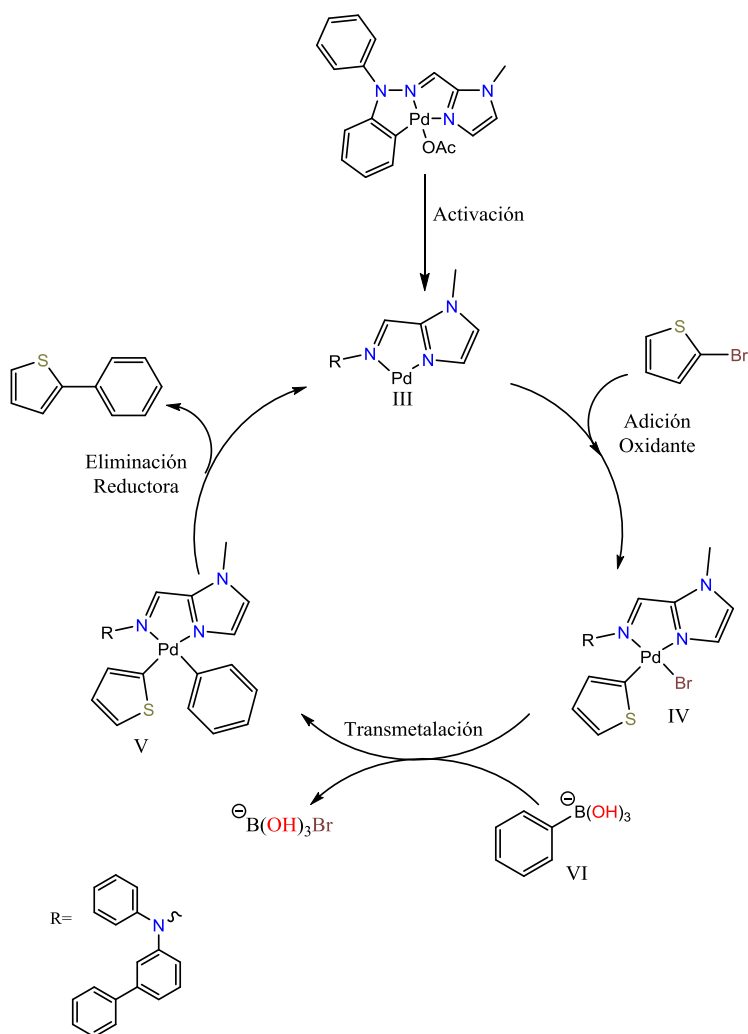


Figura 2.6 Propuesta de ciclo catalítico usando 2-bromotiofeno y ácido fenilborónico como sustratos

Conclusiones.

- ❖ Se logró la síntesis de tres arilhidrazonas derivadas del 1-metilimidazol-2-carbaldehído utilizando irradiación infrarroja como fuente alterna de calentamiento.
- ❖ Fue posible utilizar las arilhidrazonas derivadas del 1-metilimidazol-2-carbaldehído como ligantes eficaces en el acoplamiento tipo Suzuki asistido por paladio bajo irradiación infrarroja como fuente de calentamiento.
- ❖ Se demostró que la irradiación infrarroja es una fuente alterna de calentamiento que puede promover eficazmente el acoplamiento tipo Suzuki.
- ❖ Se determinaron las condiciones óptimas de reacción para el acoplamiento tipo Suzuki entre bromuros de arilo sustituidos y ácidos fenilborónicos sustituidos empleando el sistema catalítico compuesto por $[Pd(OAc)_2/L1a]$
- ❖ Se demostró el potencial del uso del sistema catalítico sobre el acoplamiento tipo Suzuki sobre diferentes ácidos fenilborónicos y bromobencenos monosustituidos obteniendo rendimientos elevados en tiempos de reacción excelentes.
- ❖ Se encontró que el sistema catalítico compuesto por $[Pd(OAc)_2/L1a]$ a las condiciones óptimas de reacción es de alta actividad de frecuencia, (High Turnover Frequency).
- ❖ Fue posible observar el potencial del sistema catalítico sobre la síntesis de biarilos con un fragmento heterocíclico, obteniendo rendimientos buenos en tiempos moderados de reacción y con actividades medias.
- ❖ Dados los resultados de reacciones empleando bromoheteroarilos como sustratos se puede realizar un trabajo más detallado sobre ellos, buscando optimizar las condiciones de la reacción enfocándose en este tipo de sustratos en particular.

Referencias.

1. Ahmed A. H. & Thabet M. S. (2011). Metallo-hydrazone complexes immobilized in zeolite Y: Synthesis, identification and acid violet-1 degradation. *J. Mo. Struct.* 1006, 527-535.
2. Aiello I. & Ghedini M. & La Deda M. & Martino T. (2007). Cyclopalladated hydrazones complexed to pyridinyl ligands. *Inorg. Chem. Commun.* 10, 825-828.
3. Álvarez-Cassao Y. & Monge D. & Álvarez E. & Fernández R. & Lassaletta J. M. (2015). Pyridine-Hydrazones as N,N - Ligands in Asymmetric Catalysis: Pd(II)- Catalyzed Addition of Boronic Acids to Cyclic Sulfonylketimines. *Org. Lett.* 17, 5104-5107.
4. Anastas P. T., Warner J. C. (1998). *Green Chemistry: Theory and practice*. Oxford University Press. New York.
5. Aysha T. & Lycka A. & Lunák-Jr S. & Machalicky O. & Elsedik M. & Hrdina R. (2013). Synthesis and spectral properties of new hydrazone dyes and their Co(III) azo-complexes. *Dyes and Pigments.* 98, 547-557.
6. Balam-Villarreal J. A. & Sandoval-Chávez C. I. & Ortega-Jiménez F. & Toscano R. A. & Carreón-Castro M. P. & López-Cortés J. G. & Ortega-Alfaro M. C. (2016). Infrared irradiation or microwave assisted cross-coupling reactions using sulfur-containing ferrocenyl-palladacycles. *J. Organomet. Chem.* 818, 7-14.
7. Belskaya N. P. & Dehaen W. & Bakuleva V. A. (2010) Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions *Arkivoc.* i, 275-332
8. Bender M. L. & Brubacher L. J. (1997). *Catálisis y Acción Enzimática*. Reverté.
9. Boubakri L. & Yasar S. & Dorcet V. & Roisnel T. & Bruneau C. & Hamdi N. & Ozdemir I. (2017). Synthesis and catalytic applications of palladium N-heterocyclic carbene complexes as efficient pre-catalysts for Suzuki-Miyaura and Sonogashira coupling reactions. *RCS Adv.* 41, 5105-50113.
10. Chakraborty R. & Mandal E. (2005). Fast and energy efficient glycerol esterification with lauric acid by near and far-infrared irradiation: Taguchi optimization and kinetics evaluation. *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* 50, 93-99.
11. Chen T. & Rieke R. D. (1992). The first regioregular Head-to-Tail poly(3-hexiltiophene-2,5-diyl) and regiorandom isopolymer: Ni vs Pd catalysis of 2(5)-bromo-2(5)-(bromozincio)-3-hexiltiophene polymerization. *J. Amer. Chem. Soc.* 114, 10087-10088.
12. Claramunt R. M & Santos E. (2017). *Catálisis en Química Orgánica*. Barcelona: UNED.
13. Crabtree R. H. & Peris Fajarnés E. (1997). *Química Organometálica de los Metales de Transición*. Publicacions de la Universitat Jaume I.

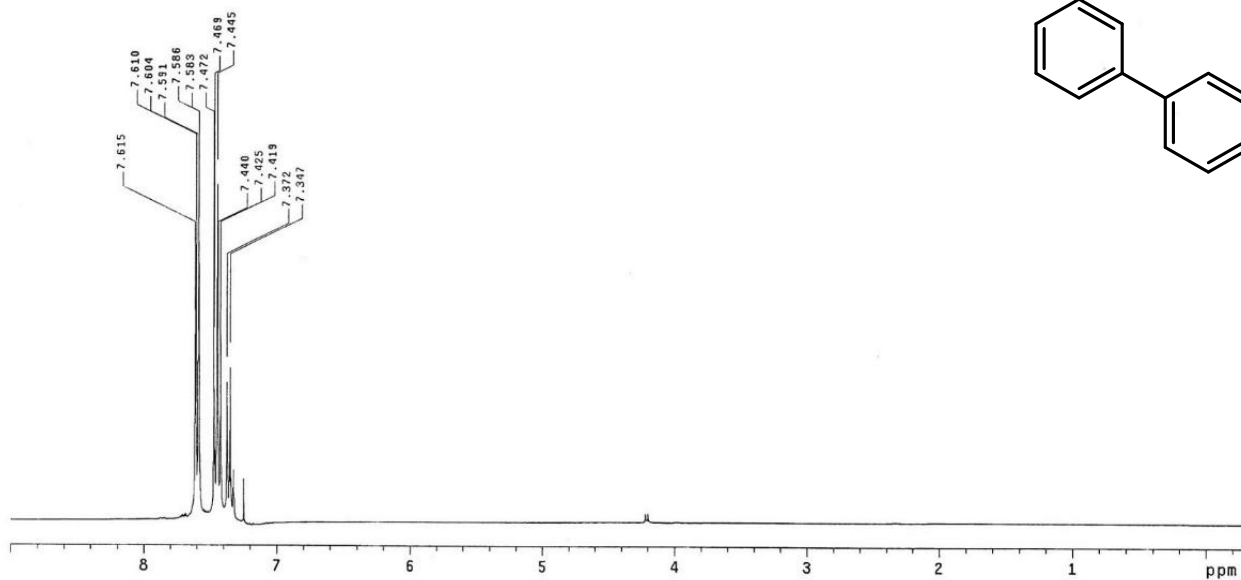
14. Da Silva E. T. & Silva-Araújo A. & Moraes A. M. & Souza L. A. & Silva-Lourenco M. C. & Souza M. V. N. & Wardell J. L. & Wardell S. M. S. V. (2015). Synthesis and Biological Activities of Camphor Hydrazone and Imine Derivatives. *Sci. Pharm.* 84, 467-483.
15. Ennis D. S. & McManus J. & Wood-Kaczmar W. & Richardson J. & Smith G. E. & Carstairs A. (1999). Multikilogram-Scale Synthesis of a Biphenyl Carboxylic Acid Derivative Using a Pd/C- Mediated Suzuki Coupling Approach. *Org. Process Res. Dev.* 3, 248-252.
16. Flores-Conde M. I. & Reyes L. & Herrera R. & Rios H. & Vazquez M. A. & Miranda R. & Tamariz J. & Delgado F. (2012). Highly regio- and stereoselective Diels-Alder cycloadditions via two-step and multicomponent reactions promoted by infrared irradiation under solvent-free conditions. *MDPI.* 13, 2590-2617.
17. Gao C. & Zhou H. & Wei S. & Zhao Y. & You J. & Gao G. (2013). Novel Bisimidazolium Pincers as Low Loading Ligands for in situ Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Reaction in Ambient Atmosphere. *RCS Adv.* 49, 1127-1129.
18. Hettmanczyk L. & Schmid B. & Hohloch S. & Sarkar B. (2016). Palladium(II)-Acetylacetonato Complexes with Mesoionic Carbenes: Synthesis, Structures and Their Application in the Suzuki-Miyaura Cross Coupling Reaction. *Molecules.* 21, 1561-1574.
19. Hu Y. & Chen K. & Li Q. & Lu X. & Yan R. & Zhu H. (2012). Design, synthesis, biological evaluation and molecular modeling of 1,3,4-oxadiazoline analogs of combretastatin-A4 as novel antitubulin agents. *Bioor. Med. Chem. Lett.* 20, 903-909.
20. Janani H. & Rezvani A. R. & Grivani G. H. & Mirzaei A. A. (2015). Preparation and characterization of a new cobalt hydrazone complex and its catalytic activity in the hydrogenation of carbon monoxide (Fischer-Tropsch synthesis). *React. Kinet. Cat. Lett.* 117, 189-203.
21. Jeffery T. (1984). Palladium-catalysed vinylation of organic halides under solid-liquid phase transfer conditions. *Chem. Commun.* 0, 1287-1289.
22. Jeffery T. (1985). Highly stereospecific palladium-catalysed vinylation of vinylic halides under solid-liquid phase transfer conditions. *Tetrahedron Lett.* 26, 2667-2670.
23. Jeffery T. (1987). Palladium-Catalyzed Vinylation of Acetylenic Iodides under Solid-Liquid Phase-Transfer Conditions. *Synthesis.* 1, 70-71.
24. Jia X. & Zhao F. (2017). Novel phosphorus-coordinated palladium(II) complexes derived from 3,5-disubstituted-1H-1,2,4-diazaphospholes: synthesis and catalytic application in Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions. *Inorg. Chim. Acta.* 461, 145-149.
25. Jiménez Jiménez L. L. (2017). *Uso de la irradiación infrarroja en el acoplamiento Suzuki-Miyaura empleando un paladaciclo*. Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México. Cuautitlán Izcalli.

26. Kaya B. & Özkay Y. & Temel H. E. & Kaplancikli Z. A. (2016). Synthesis and Biological Evaluation of Novel Piperazine Containing Hydrazone Derivatives. *Hindawi Journal of Chemistry*. 2016, 1-7.
27. Kiryanov A. A. & Sampson P. & Seed A. J. (2001). Synthesis and mesomorphic properties of 1,1-difluoroalkylsubstituted biphenylthienyl and terphenyl liquid crystals. A comparative study of mesomorphic behavior relative to alkyl, alkoxy and alkanoyl analogs. *J. Mater. Chem.* 11, 3068-3077.
28. Kutonova K. V. & Jung N. & Trusova M. E. & Filimonov V. D. & Postnikov P. S. & Bräse S. (2016). Arenediazonium Tosylates (ADTs) as Efficient Reagents for Suzuki–Miyaura Cross-Coupling in Neat Water. *Synthesis*. 48, A-I.
29. Li C. & Chen D. & Tang W. (2016). Addressing the Challenges in Suzuki–Miyaura Cross-Couplings by Ligand Design. *Synlett*. 27, A-R.
30. Maluenda I. & Navarro O. (2015). Recent Developments in the Suzuki-Miyaura Reaction: 2010–2014. *Molecules*. 20, 7528-7557.
31. Mao J. & Wang Y. & Wan B. & Kozikowski A. P. & Franzblau S. G. (2007). Design, synthesis, and pharmacological evaluation of mefloquine-based ligands as novel antituberculosis agents. *ChemMedChem*. 2, 1624-1630.
32. Mao S. & Sun Y. & Yu G. Zhao C. & Han Z. & Yuan J. & Zhu X. & Yang Q. & Liu S. (2012a). A highly active catalytic system for Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions of aryl and heteroaryl chlorides in water. *Org. Biomol. Chem.* 10, 9410-9417.
33. Mao P. & Yang L. & Xiao Y. & Juan J. & Liu X. & Song M. (2012). Suzuki cross-coupling catalyzed by palladium (II) complexes bearing 1-aryl-3,4,5,6-tetrahydropyrimidine ligands. *J. Organomet. Chem.* 705, 39-43.
34. March J. & Smith M. B. (2007). *March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure*. 6^o edición. United States of America: Wiley.
35. Martin R. & Buchwald S. L. (2008). Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions Employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands. *Acc. Chem. Res.* 41, 1461-1473.
36. Medina Macías M. C. (2015). *Síntesis de Bifenilos por Acoplamiento Suzuki-Miyaura Asistido por Irradiación Infrarroja Empleando un Complejo Ciclopaladado como Catalizador*. Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México. Cuautitlán Izcalli.
37. Mino T. & Shirae Y. & Sakamoto M. & Fujita T. (2003). Phosphine-Free Suzuki–Miyaura Reactions Catalyzed by Bishydrazone-Pd-Complex. *ChemInform*. 34, 882-884.
38. Mino T. & Shirae Y. & Saito T. & Sakamoto M. & Fujita T. (2006a). Palladium-Catalyzed Sonogashira and Hiyama Reactions Using Phosphine-Free Hydrazone Ligands. *J. Org. Chem.* 71, 9499-9502.

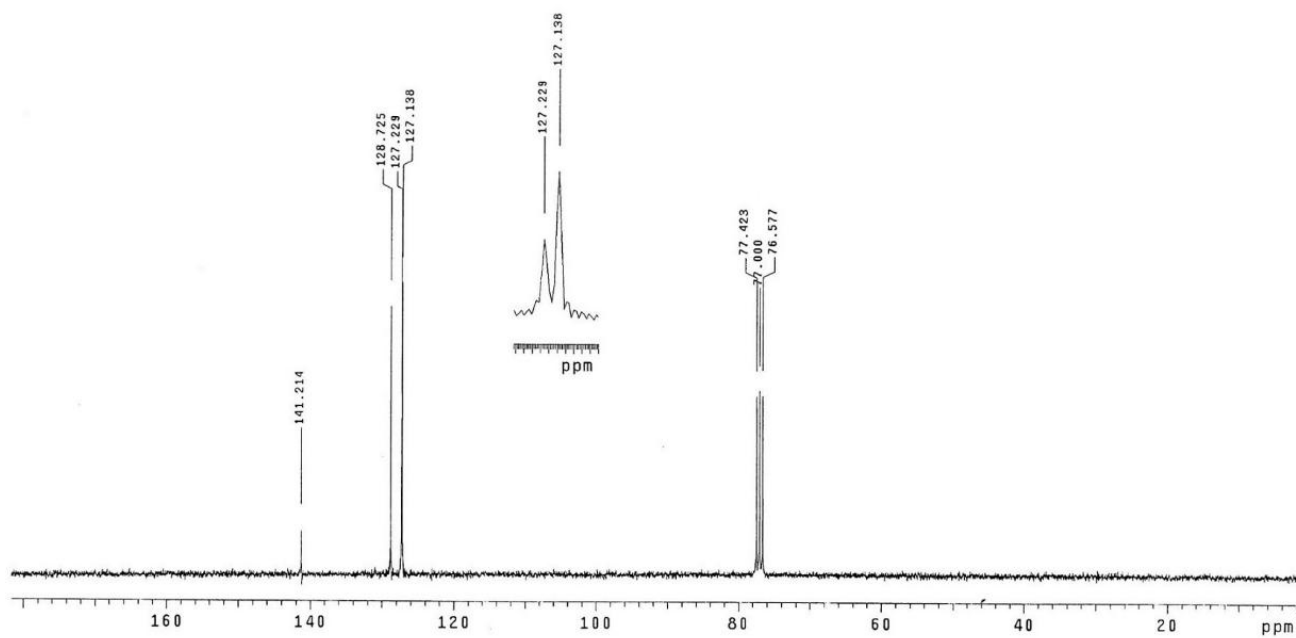
39. Mino T. & Shirae Y. & Sasai Y. & Sakamoto M. & Fujita T. (2006b). Phosphine-Free Palladium Catalyzed Mizoroki-Heck Reaction Using Hydrazone as a Ligand. *J. Org. Chem.* 71, 6834-6839.
40. Miranda R. & Noguez O. & Velasco B. & Arroyo G. & Penieres G. & Martínez J. O. & Delgado F. (2009). Irradiación infrarroja: una alternativa para la activación de reacciones y su contribución a la química verde. *Educación Química.* 421-425.
41. Miyaura N. & Suzuki A. (1995). Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* 95, 2457-2483.
42. Muthumari S. & Ramesh R. (2016). Highly efficient palladium(II) hydrazone based catalysts for the Suzuki coupling reaction in aqueous médium. *RCS Adv.* 6, 52101-52112.
43. Nishihara Y. & Miyasaka M. & Okamoto M. & Takahashi H. & Inoue E. & Tanemura K. & Takagi K. (2007). Zirconocene-Mediated Highly Regio- and Stereoselective Synthesis of Multisubstituted Olefins Starting from 1-Alkynylboronates. *Journal of American ChemComm.* 129, 12634-12635.
44. Nishihara Y. (2013). *Applied Cross-Coupling Reactions.* Londres: Springer.
45. Ortega-Jiménez F. & Dominguez-Villa F. X. & Rosas-Sánchez A. & Penieres-Carrillo G. & López-Cortés J. G. & Ortega-Afaro M. C. (2015a). An expedient approach to enhance Mizoroki–Heck coupling reaction by infrared irradiation using palladacycle compounds. *Appl. Organomet. Chem.* 29, 556-560.
46. Ortega-Jiménez F. & Penieres-Carrillo J. G. & Lagunas-Rivera S. & López-Cortés J. G. & Álvarez-Toledano C. & Ortega-Alfaro M. C. (2015b). Infrared irradiation assisted both the synthesis of (Z)-(aminomethyl)(aryl)phenylhydrazones via the Mannich coupling reaction and their application to the palladium-catalyzed Heck reaction. *RCS Adv.* 5, 80911-80918.
47. Pasto D. J. & Jhonson C. R. (2003). *Determinación de estructuras orgánicas.* México: Reverté.
48. Penieres-Carrillo G. & García-Estrada J. G. & Gutierrez-Ramirez J. L. & Alvarez-Toledano. (2003). Infrared-assisted eco-friendly selective synthesis of diindolylmethanes. *Green Chem.* 5, 337-339.
49. Prakash G. & Ramachandran R. & Nirmala M. & Viswanathamurthi P. & Sanmartin J. (2014). Ruthenium(II) bis(hydrazone) complexes derived from 1,3,4-oxadiazoles: Synthesis, crystal structure and catalytic application in N-alkylation reactions. *Inrog. Chim Acta.* 427, 203-210.
50. Prakash G. & Nirmala M. & Ramachandran R. & Viswanathamurthi P. & Malecki J. G. & Sanmartin J. (2015). Heteroleptic binuclear copper(I) complexes bearing bis(salicylidene)hydrazone ligands: Synthesis, crystal structure and application in catalytic N-alkylation of amines. *Polyhedron.* 89, 62-69.
51. Rodríguez García J. & Virgós J. M. & Virgós Rovira J. M. (1999). *Fundamentos de óptica Ondulatoria.* Universidad de Oviedo.
52. Shakhofa M. M. E. & Shtaiwi M. H. & Morsy N. & Abdel-Rassel T. M. A. (2014). Metal complexes of hydrazones and their biological, analytical and catalytic applications: A review. *Main Group Chem.* 13, 187-218.

53. Suárez Ortíz G. A. (2008). *Síntesis de Benzo[b][1,8]naftiridin-5-onas sustituidas utilizando un sistema catalítico de níquel en medio acuoso*. Tesis de Maestría en Ciencias. Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F.
54. Suzuki A. (2010). *Cross-Coupling Reactions of Organoboranes: An Easy Way For C-C Bonding*. Nobel Lecture. Japón.
55. Tamboli A. H. & Chaugule A. A. & Kim H. (2016). Chitosan grafted polymer matrix/ZnCl₂/1,8-diazabicycloundec-7-ene catalytic system for efficient catalytic fixation of CO₂ into valuable fuel additives. *Fuel*. 184, 233-241.
56. Tonogaki, K., Soga, K., Itami, K., & Yoshida, J. (2005). Versatile Synthesis of 1,1-Diaryl-1-alkenes Using Vinylboronate Ester as a Platform. *Synlett*. 11, 1802-1804.
57. Vega Vallejo O. (2016). *Síntesis de Heteroarilhidrazonas y su Evaluación Catalítica en el Acoplamiento Mizoroki-Heck*. Tesis de Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México. Cuautitlán Izcalli.
58. Willemsse T. & Schepens W. & Van Vlijmen H. W. T. & Maes B. U. W. & Ballet S. (2017). The Suzuki–Miyaura Cross-Coupling as a Versatile Tool for Peptide Diversification and Cyclization. *Catalysts*. 7, 74-106.
59. Yang Y. & Li K. & Cheng Y. & Wan D. & Li M. & You J. (2016). ChemInform Abstract: Rhodium-Catalyzed Annulation of Arenes with Alkynes Through Weak Chelation-Assisted C-H Activation. *Cheminform*. 14.

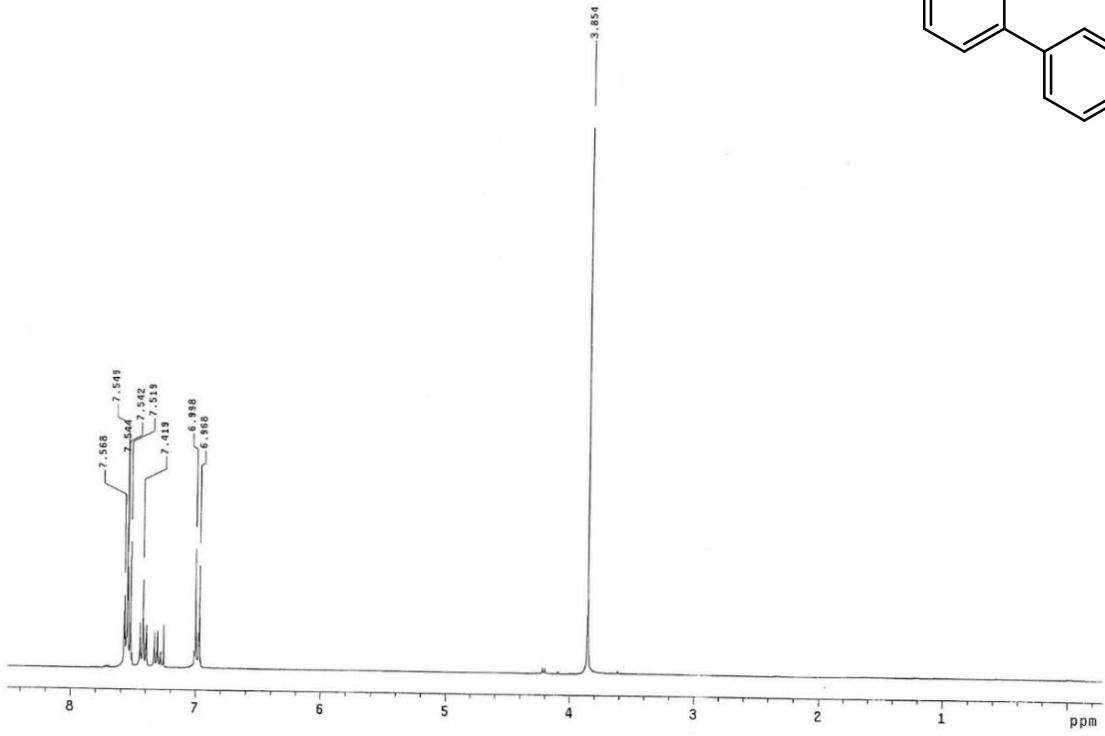
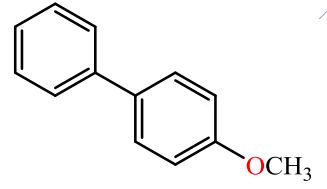
Apéndice espectroscópico



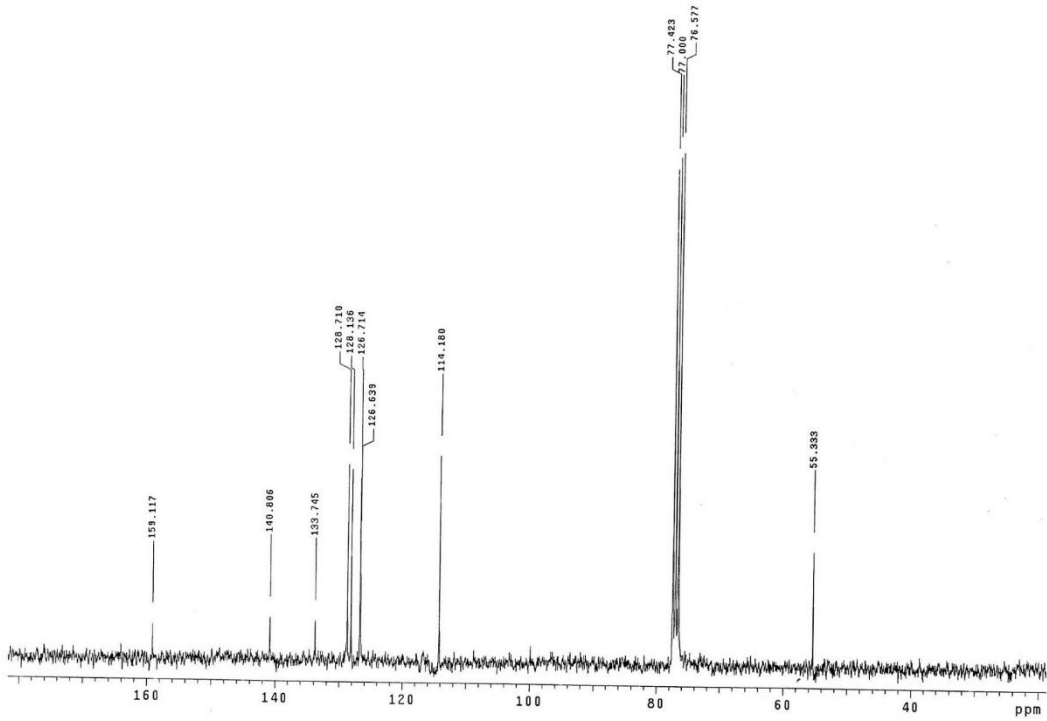
Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) compuesto 4a.



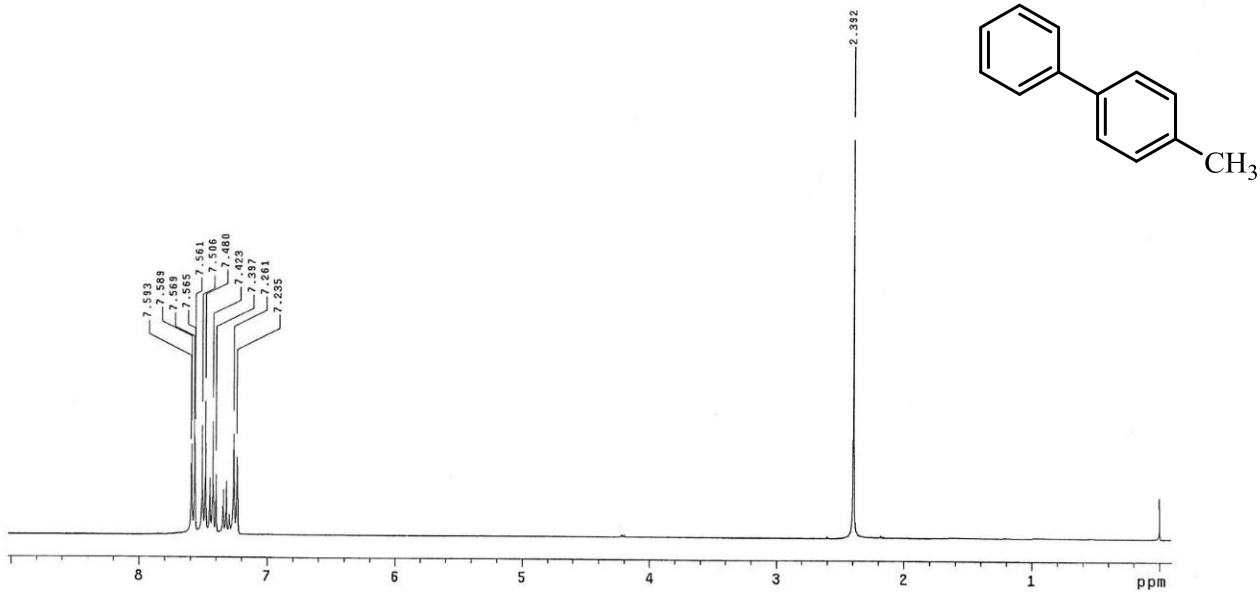
Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) compuesto 4a.



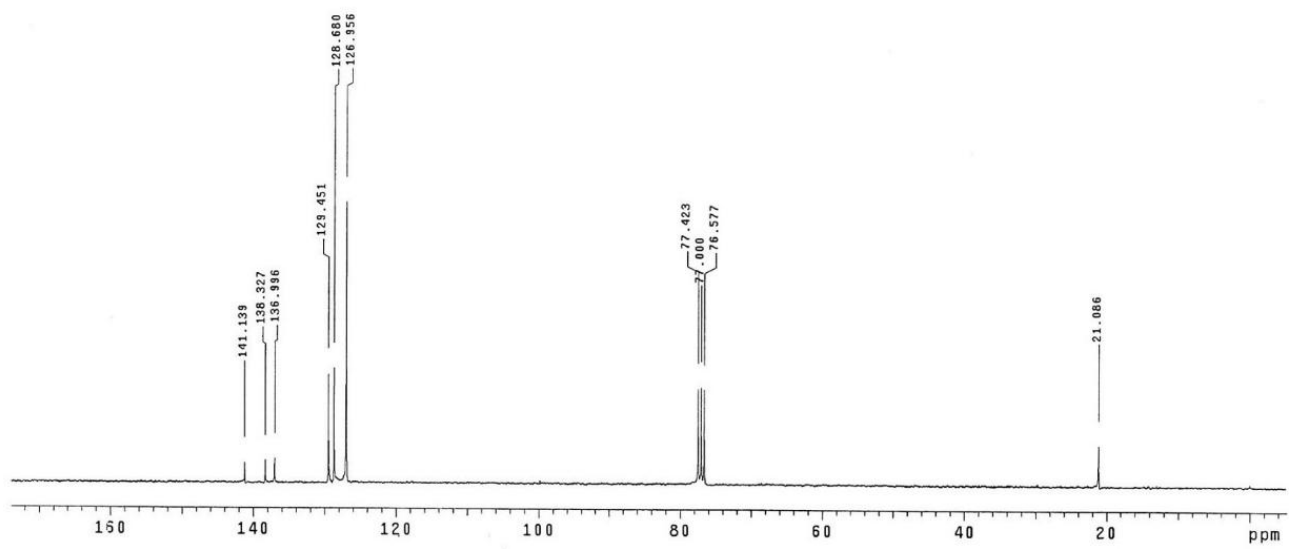
Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) compuesto 4b.



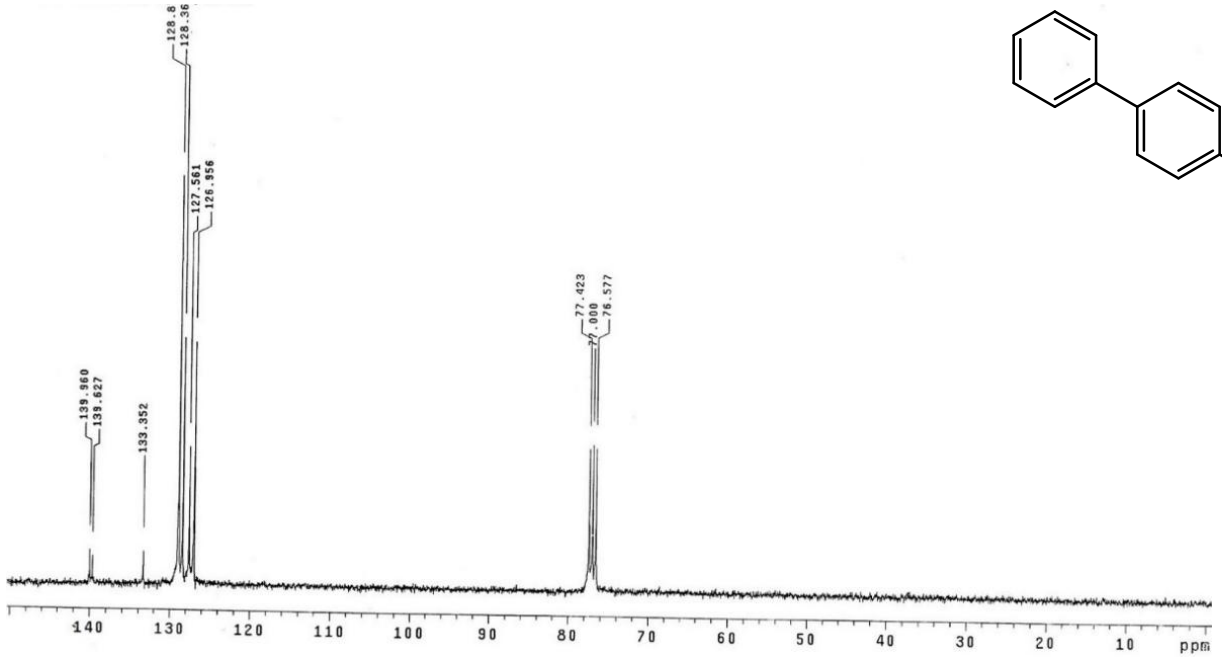
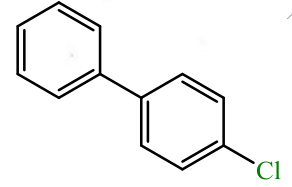
Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) compuesto 4b.



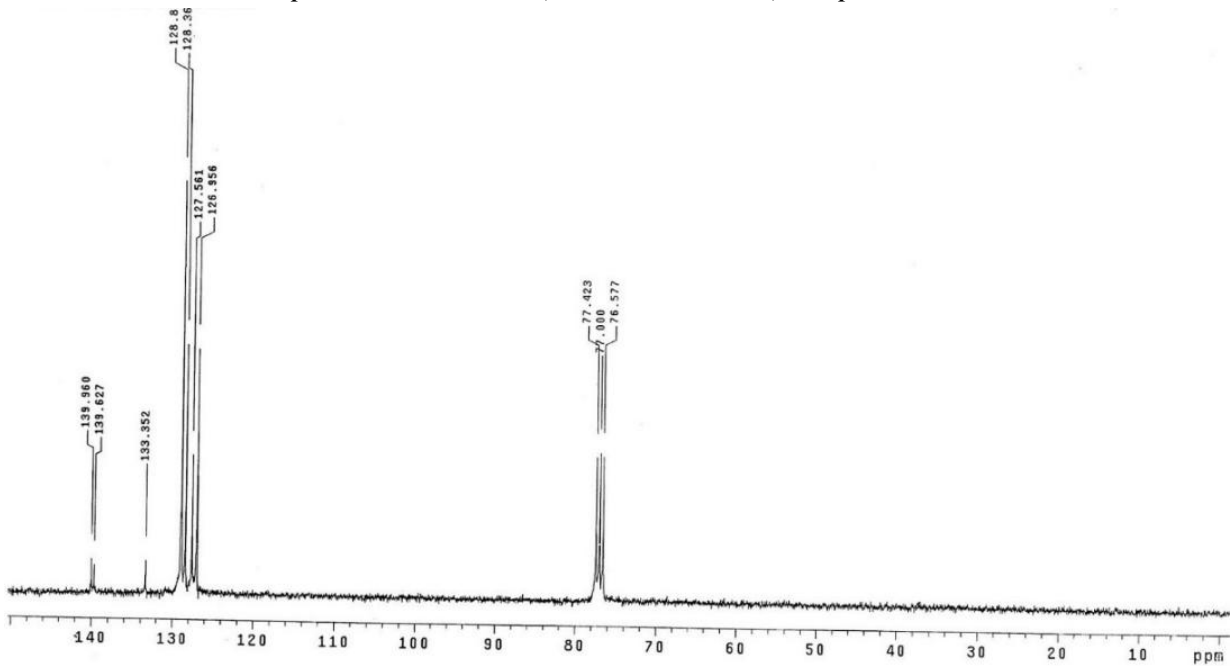
Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) compuesto 4c.



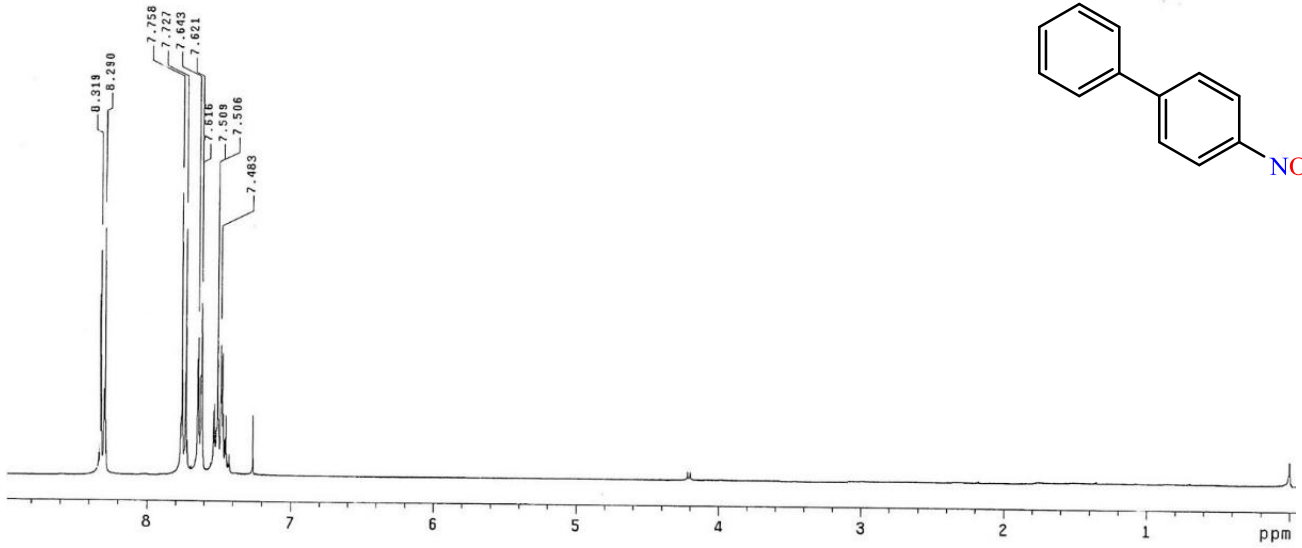
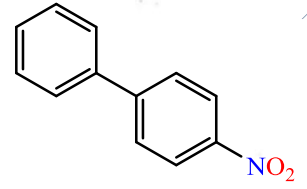
Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) compuesto 4c.



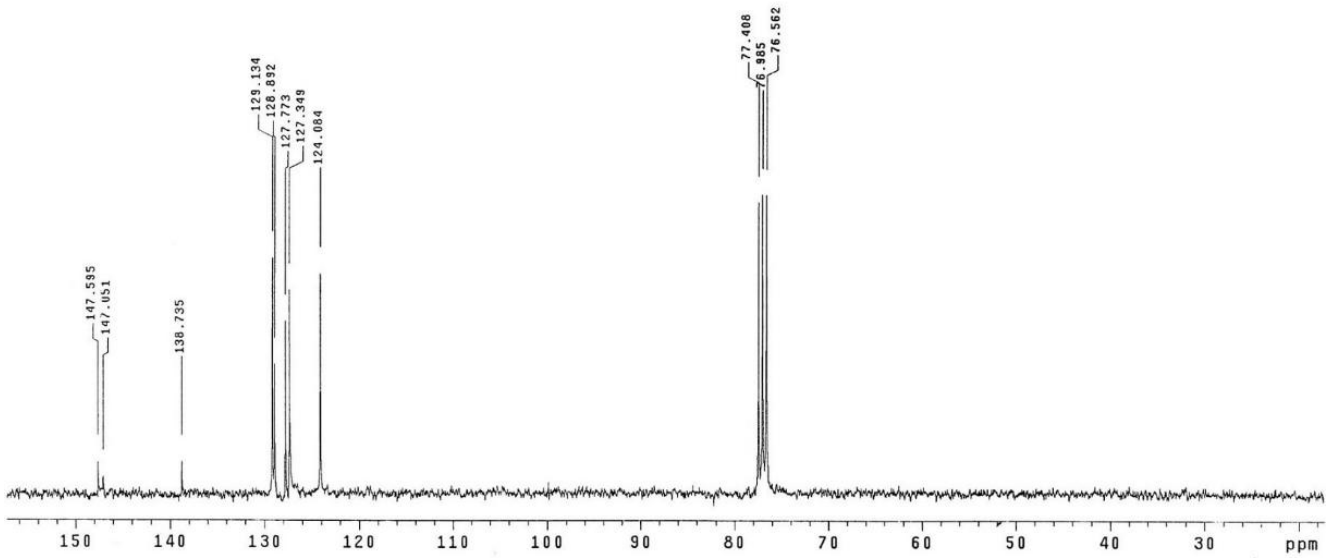
Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) compuesto 4d.



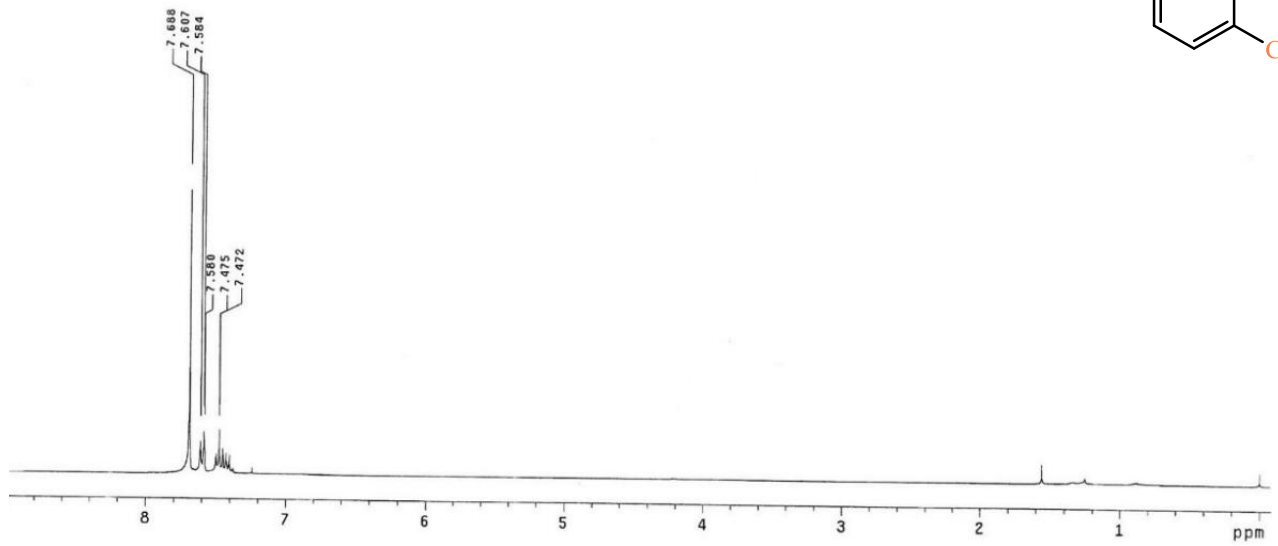
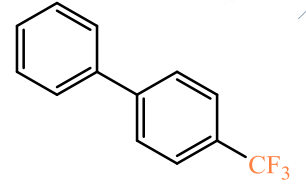
Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) compuesto 4d.



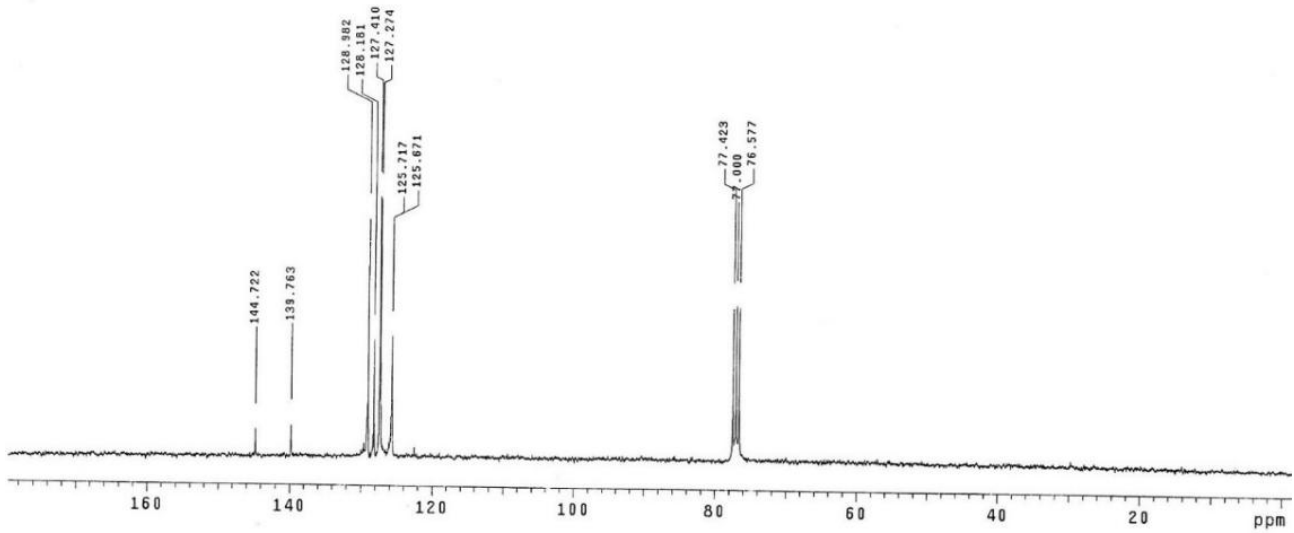
Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) compuesto 4e.



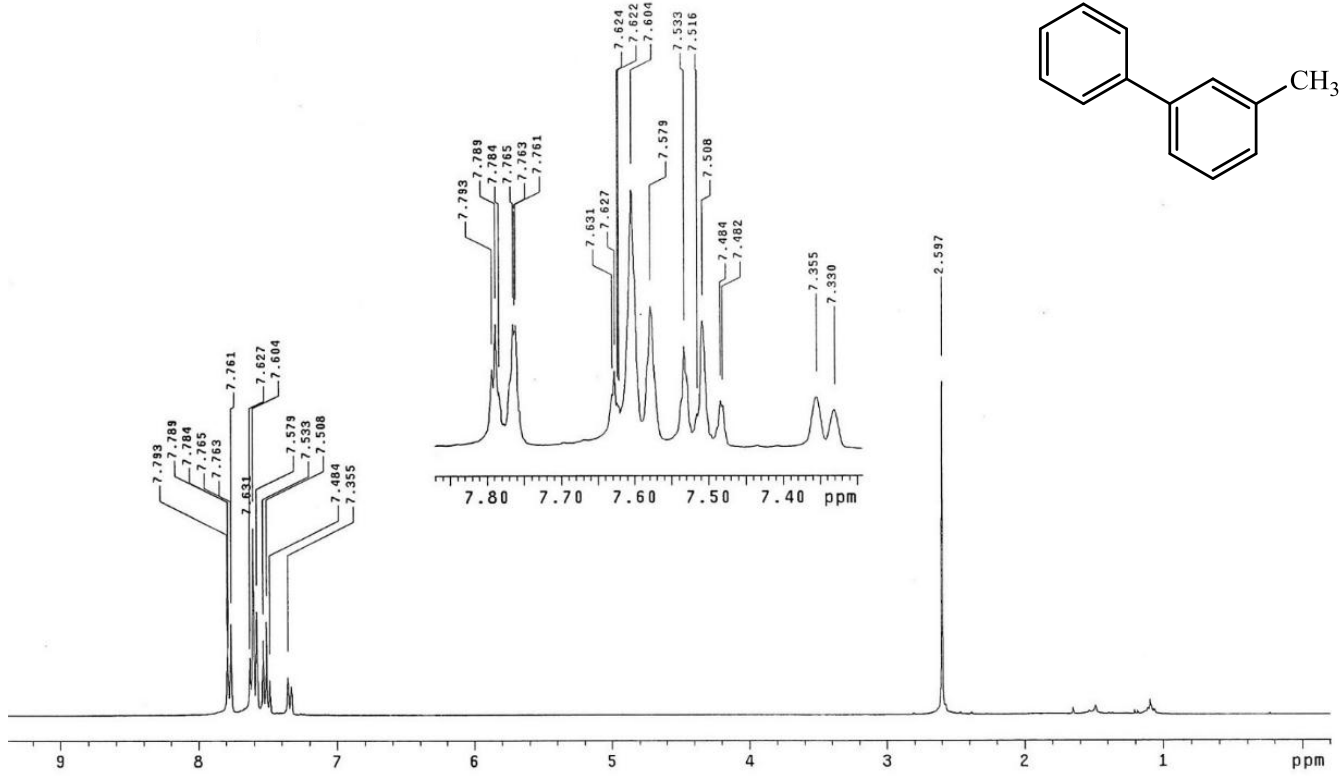
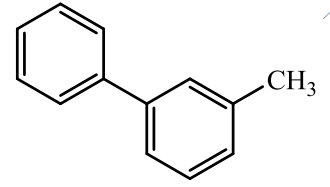
Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) compuesto 4e.



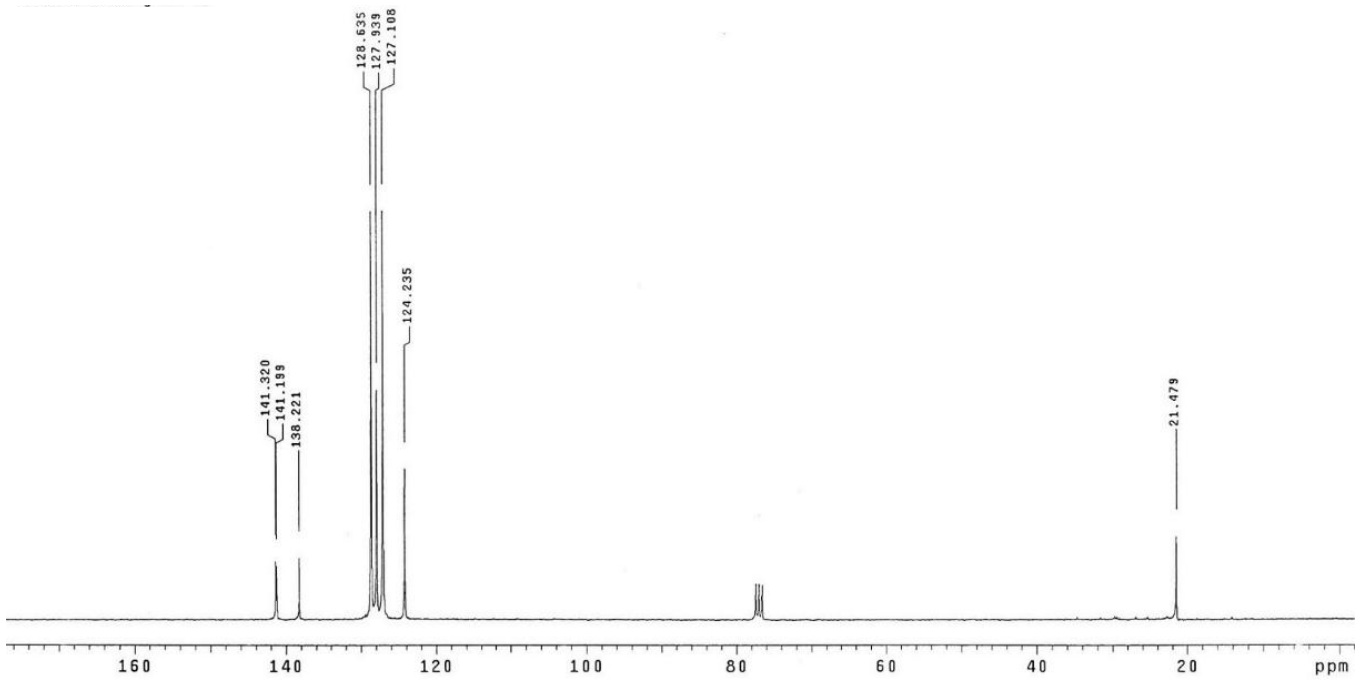
Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) compuesto 4f.



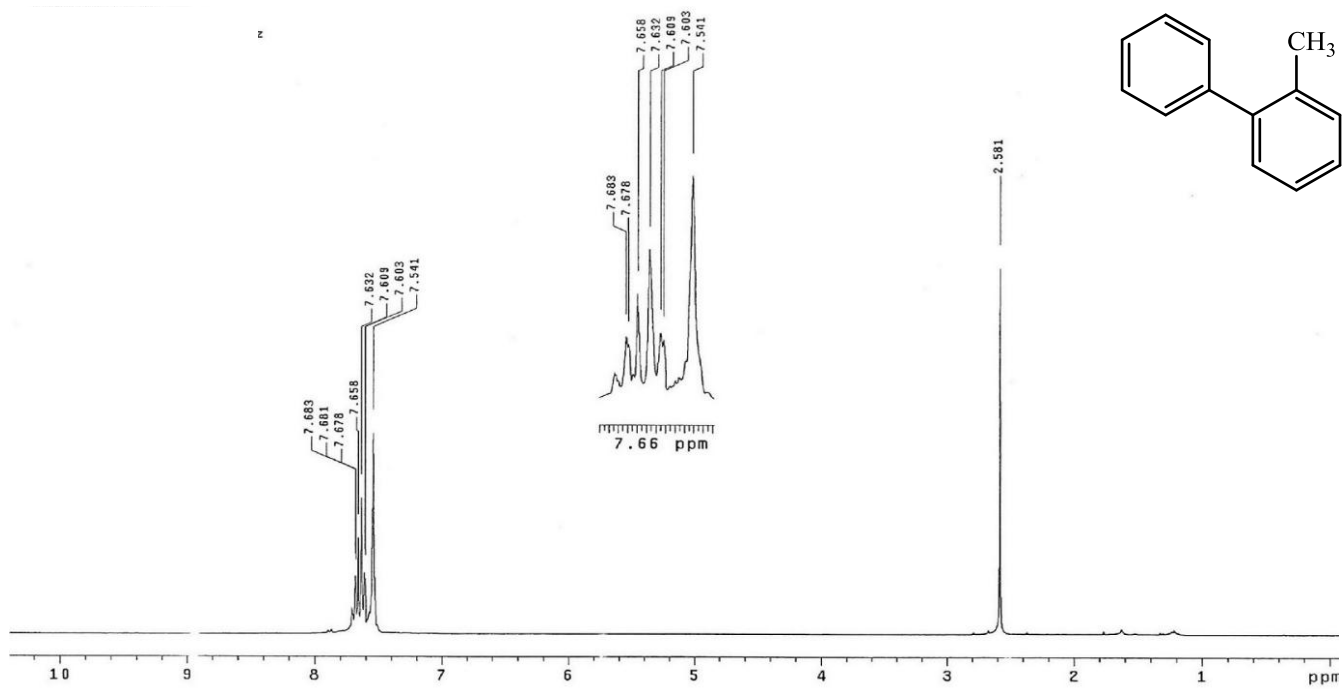
Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) compuesto 4f.



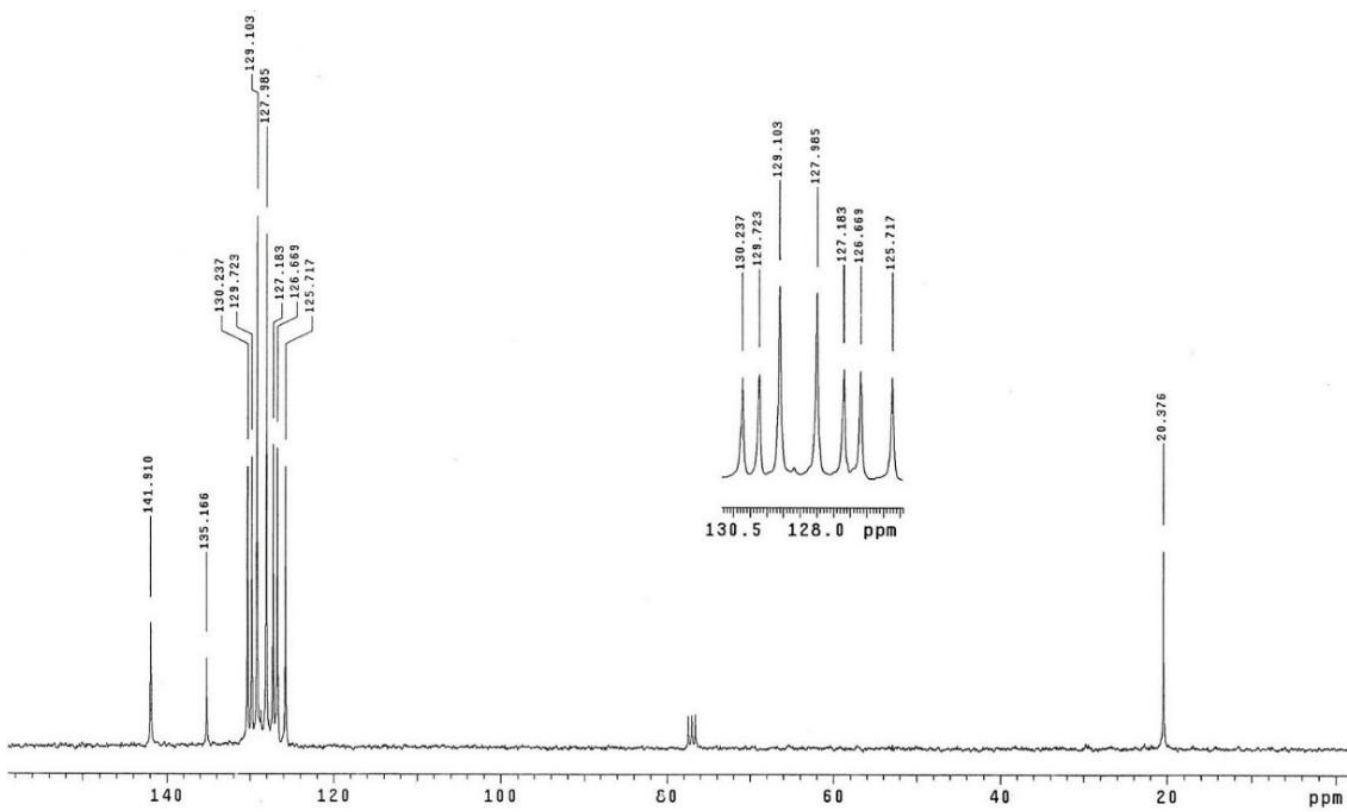
Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) compuesto 4g.



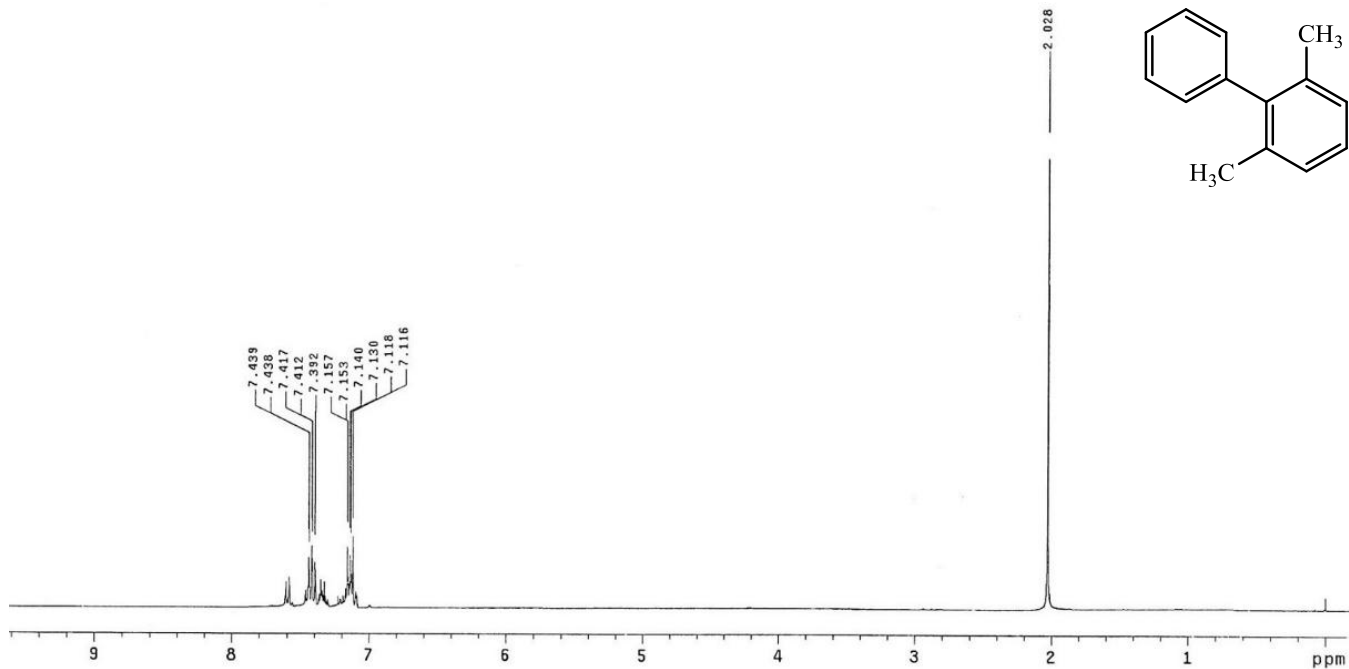
Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) compuesto 4g.



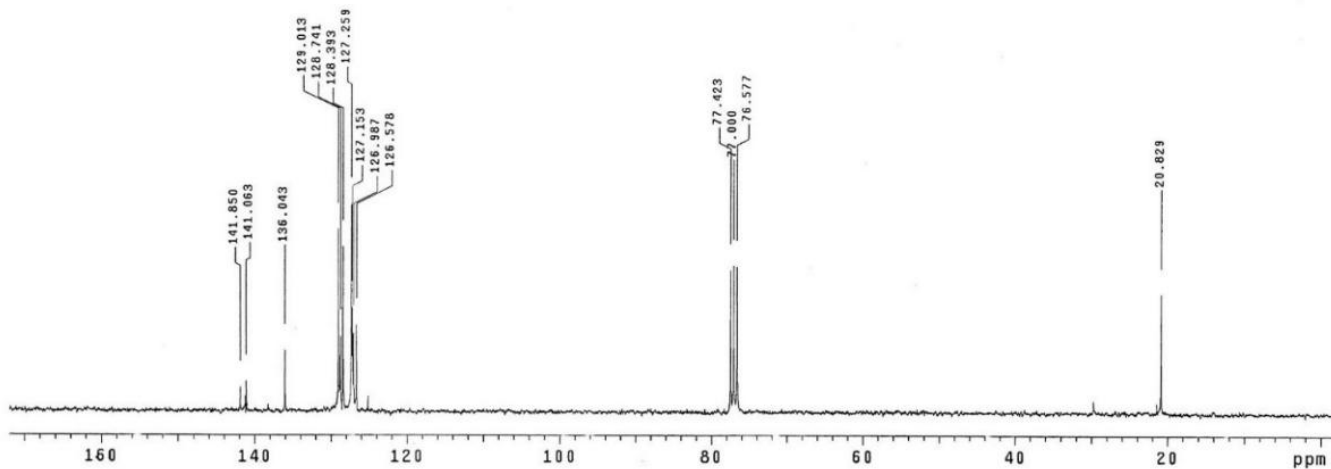
Spectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) compuesto 4h.



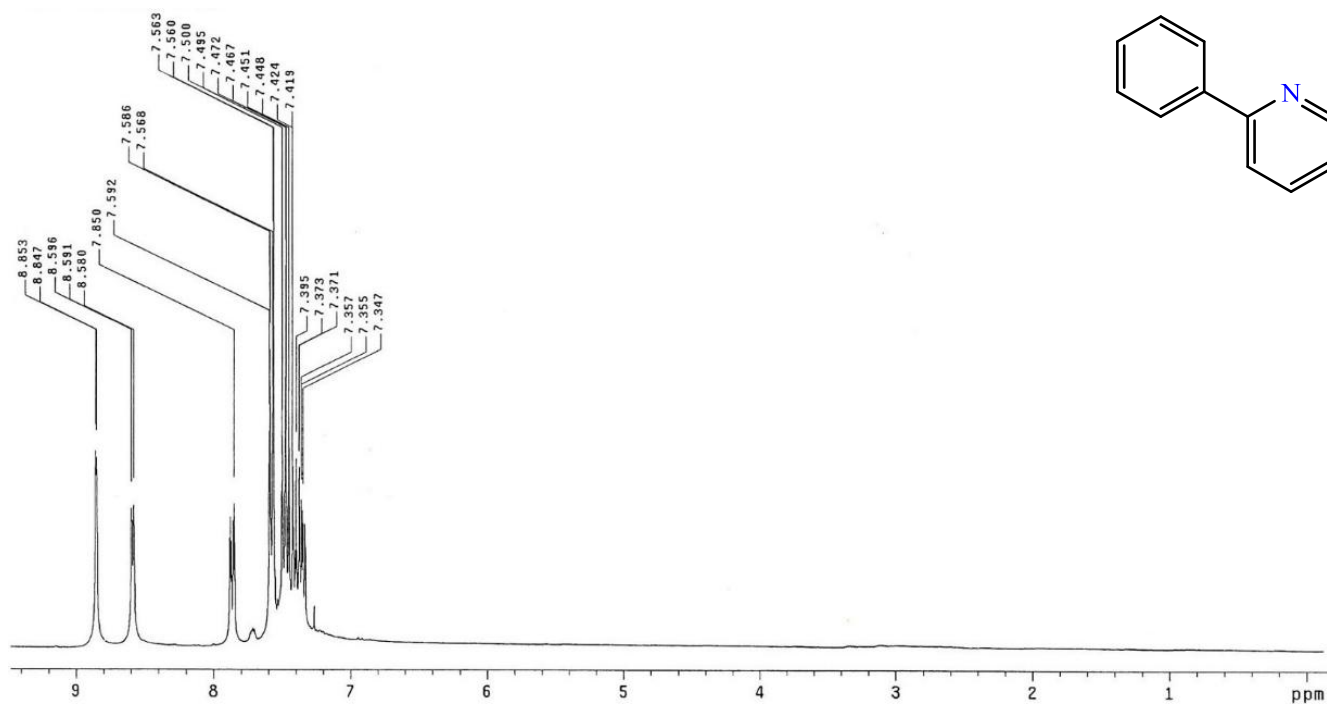
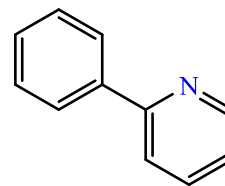
Spectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) compuesto 4h.



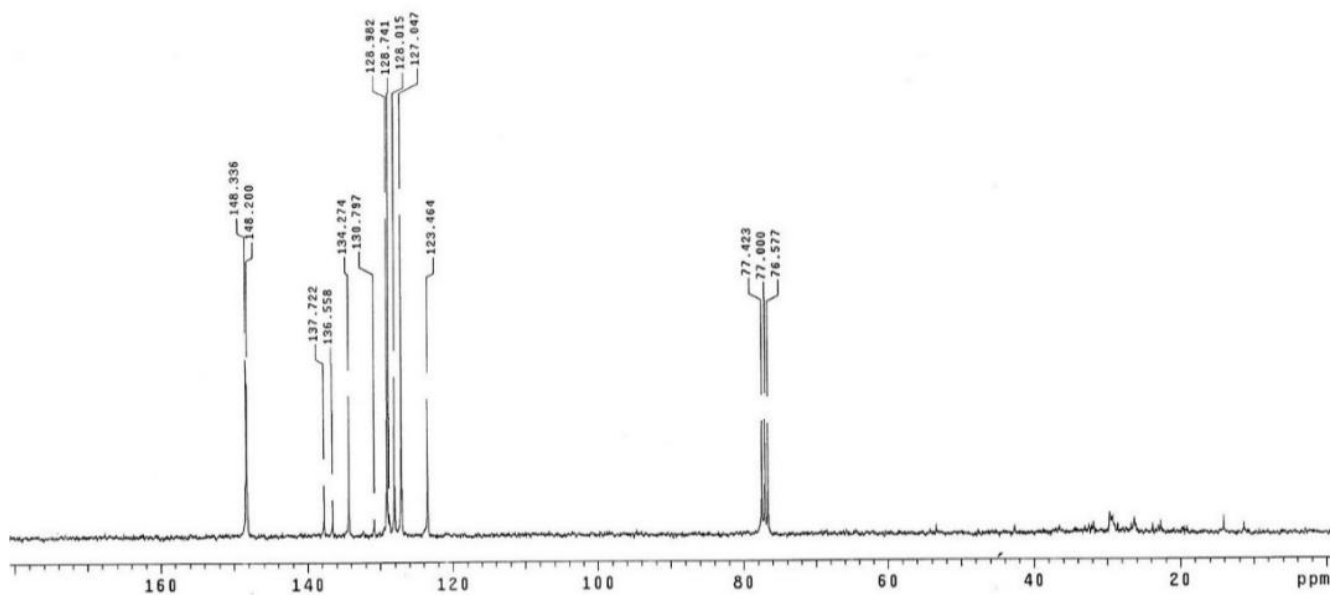
Espectro de RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) compuesto 4i.



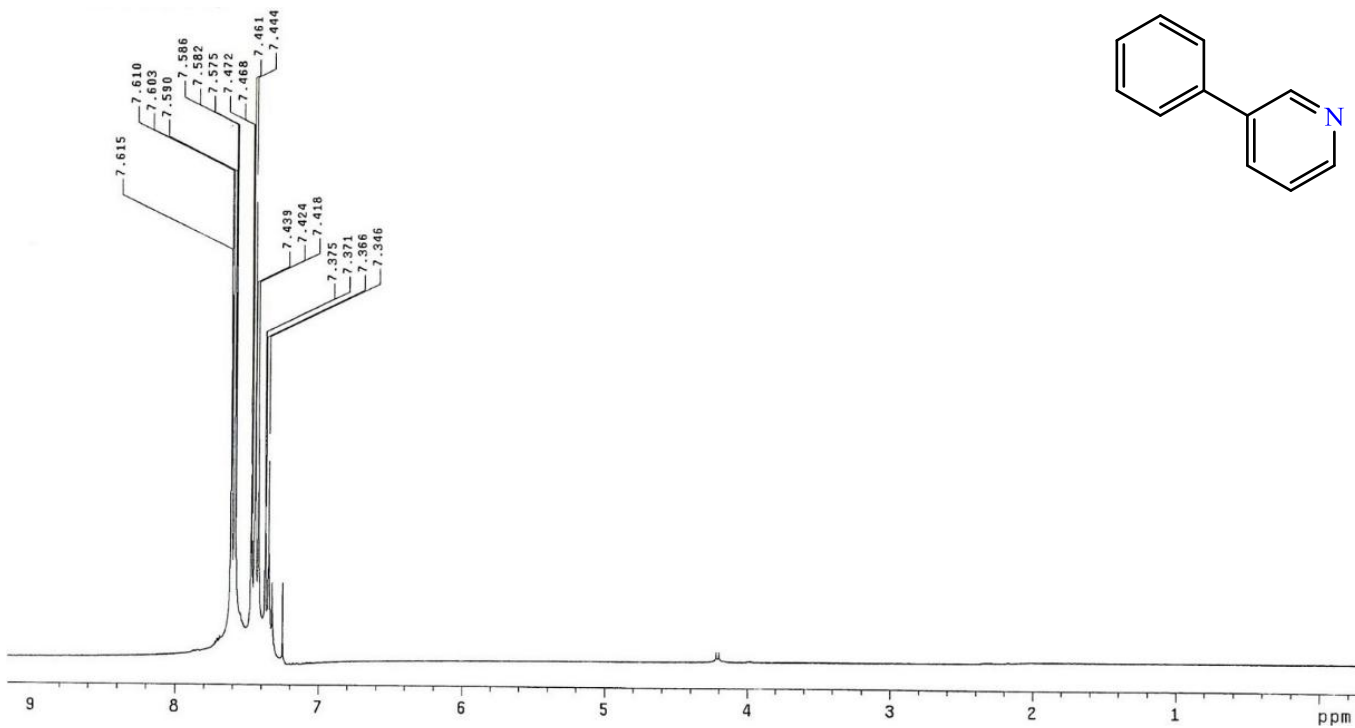
Espectro de RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) compuesto 4i.



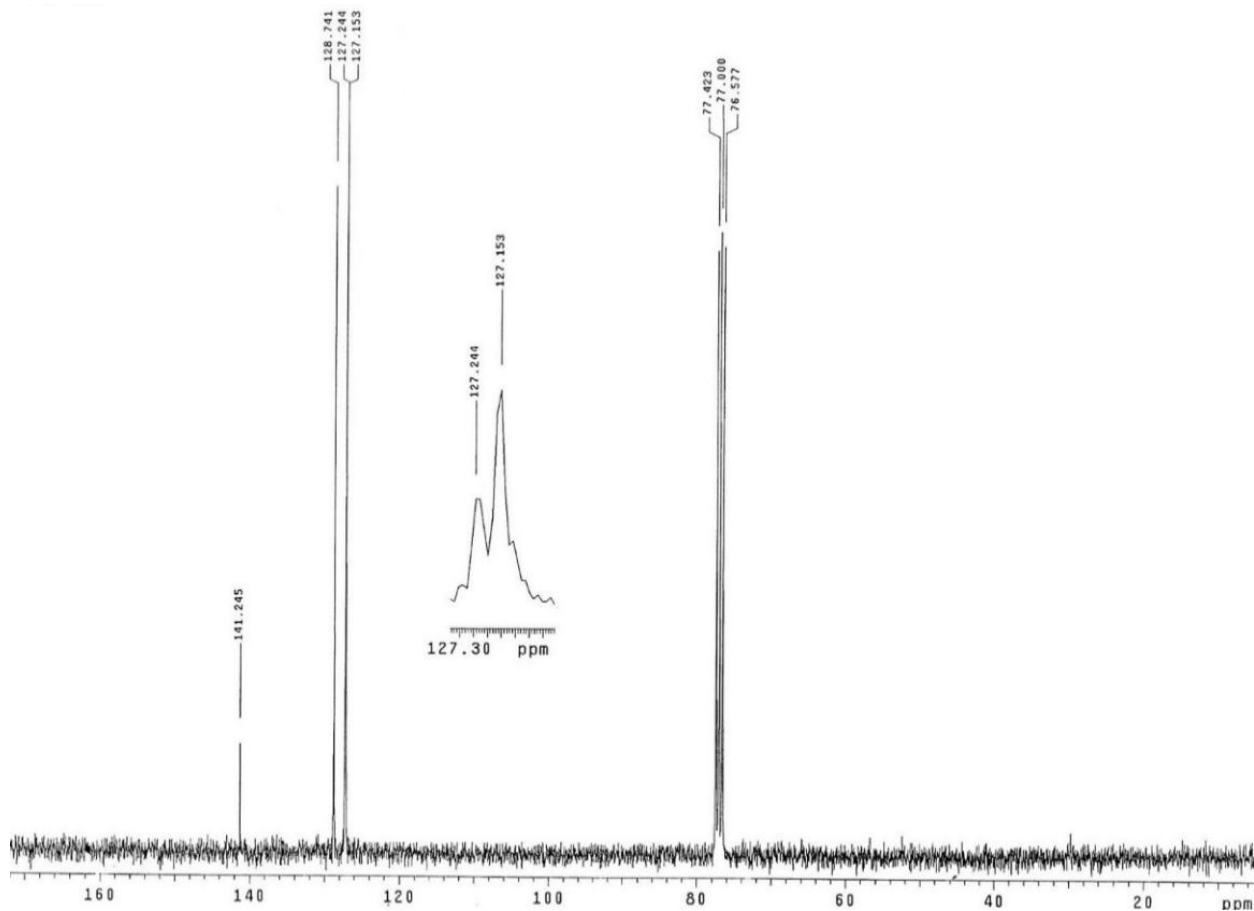
Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) compuesto 4j.



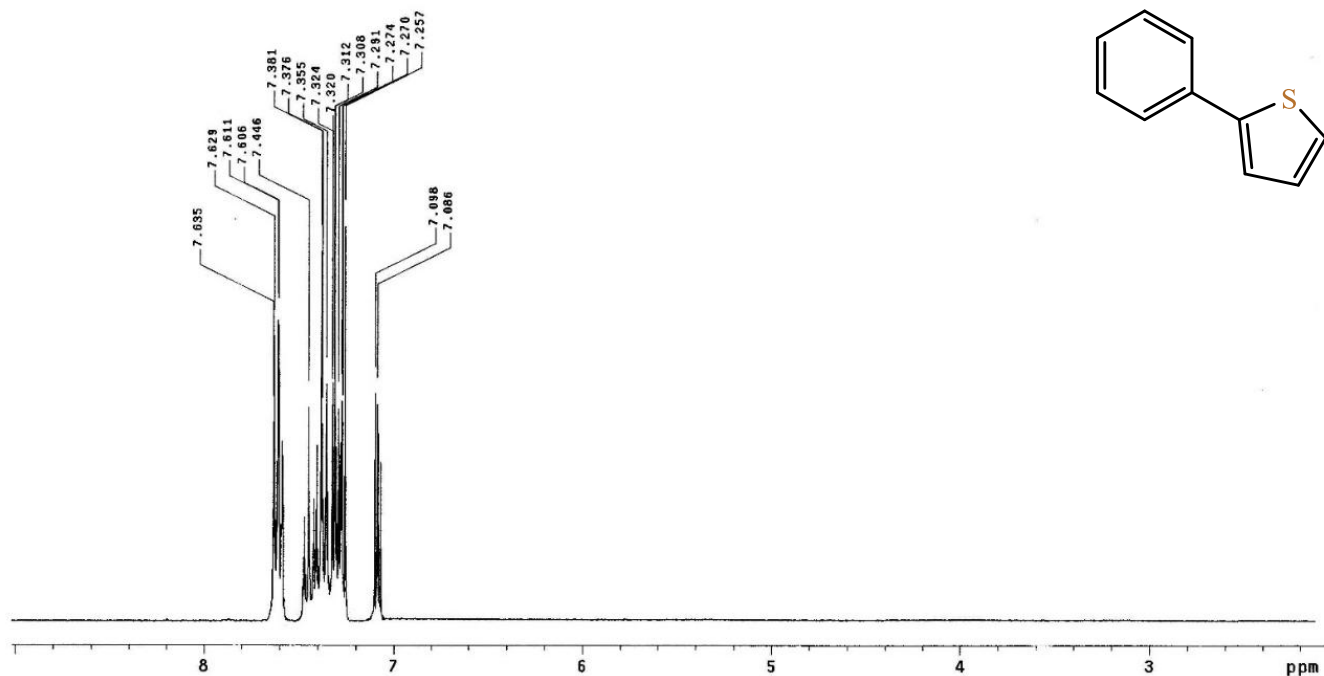
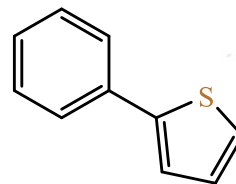
Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) compuesto 4j.



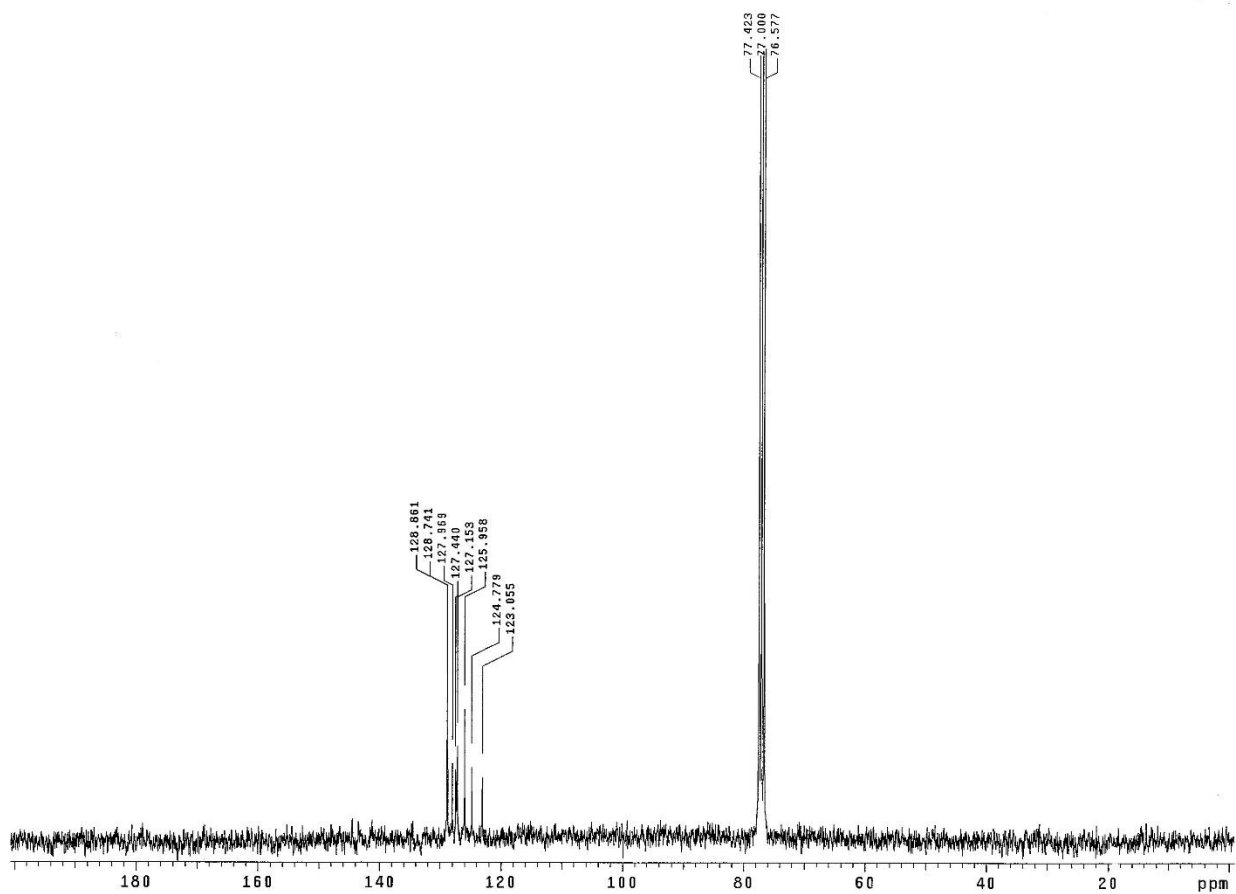
Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) compuesto 4k.



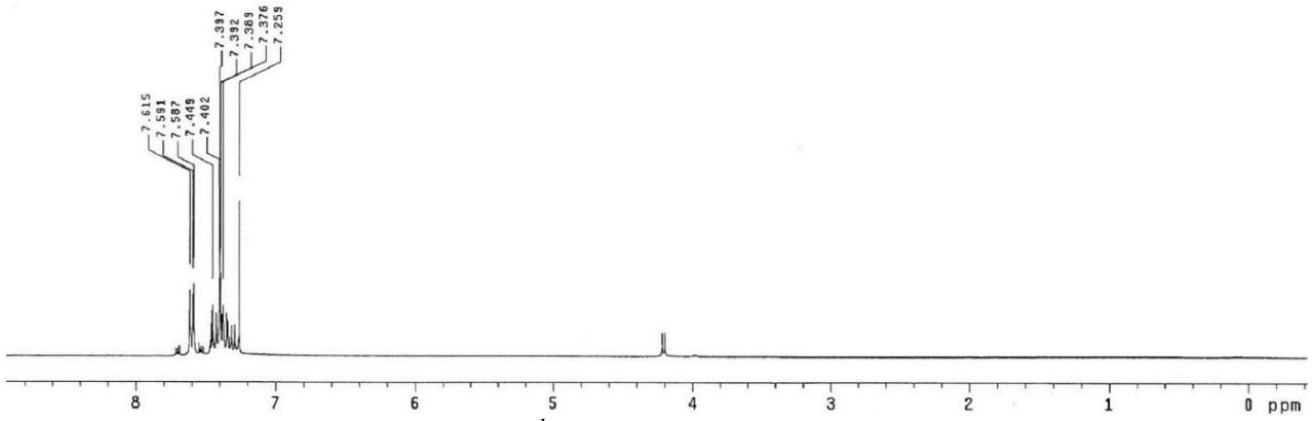
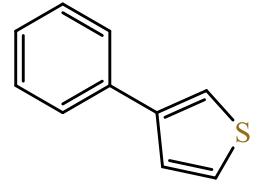
Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) compuesto 4k.



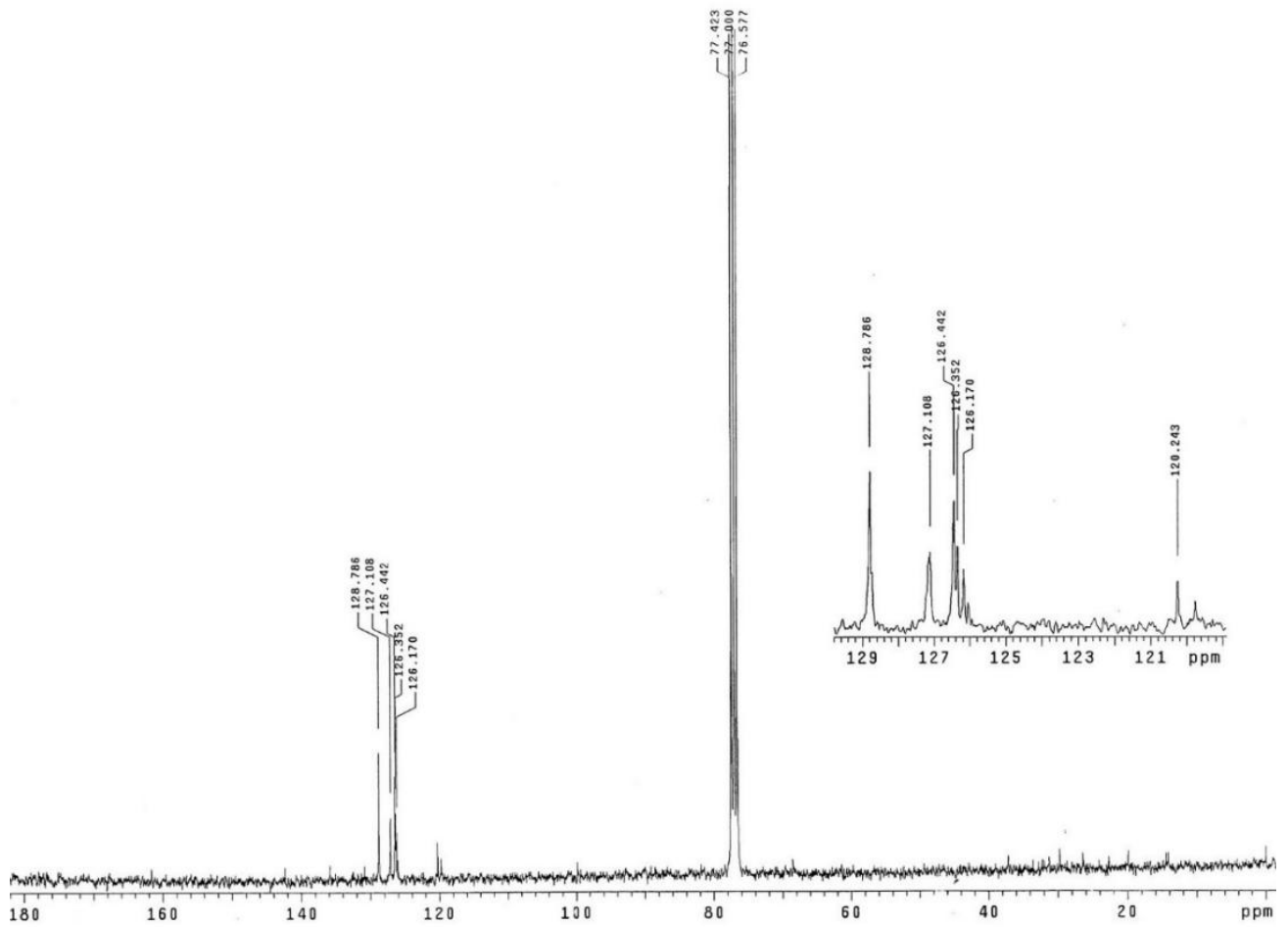
Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) compuesto 4l.



Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) compuesto 4l.



Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) compuesto 4m.



Espectro de RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) compuesto 4m.