



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUIMICAS
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Paladaciclos derivados de arilhidrazonas [C,N,N]. Síntesis y evaluación catalítica en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura, empleando irradiación infrarroja.

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

Q. Martín Camacho Espinoza

ASESOR:

Dr. Fernando Ortega Jiménez

Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM

Ciudad de México, noviembre 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

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

TEMA DE TESIS

Paladaciclos derivados de arilhidrazonas [C,N,N]. Síntesis y evaluación catalítica en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyuara, empleando irradiación infrarroja.

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Martín Camacho Espinoza



Ciudad de México, 2018.

AGRADECIMIENTOS

H. Jurado.

Al asesor

Al Dr. Fernando Ortega Jiménez

Al técnico académico Draucín Jiménez por su apoyo en la reparación del material de vidrio.

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 PIAPI18024**.

Al CONACYT por la beca otorgada con el No. de registro 771901 para la realización de mis estudios de Maestría.



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

Los resultados alcanzados fueron presentados en el 52° Congreso Mexicano de Química, organizado por la Sociedad de Química de México, celebrado del 26 al 29 de septiembre del 2017 en Puerto Vallarta, Jalisco.

ÍNDICE

Abreviaturas, acrónimos y símbolos.....	3
Lista de compuestos sintetizados.....	5
Ligantes y paladaciclos.....	5
Productos de acoplamiento.....	6
1. INTRODUCCIÓN.....	7
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	9
2.1 Hipótesis.....	9
2.2 Objetivo general.....	9
2.3 Objetivos particulares.....	9
3. GENERALIDADES.....	11
3.1. Hidrazonas.....	11
3.1.1. Métodos de obtención.....	12
3.1.2. Aplicaciones.....	12
3.2. Complejos ciclopaladados.....	13
3.2.1. Métodos de obtención de complejos ciclopaladados.....	14
3.2.2. Complejos ciclopaladados con un fragmento tiazol.....	21
3.2.3. Complejos ciclopaladados de hidrazonas tridentadas.....	22
3.2.4. Aplicaciones.....	26
3.3. Acoplamiento Suzuki-Miyaura.....	29
3.3.1. Ciclo catalítico de la reacción de Suzuki-Miyaura.....	30
3.3.2. Complejos ciclopaladados en la reacción de Suzuki-Miyaura.....	34
3.3.3. Aplicaciones de la reacción de Suzuki-Miyaura.....	40
3.4. Radiación infrarroja.....	42
3.4.1. Acoplamiento de Mannich.....	43
3.4.2. Acoplamiento Mizoroki–Heck.....	44
3.4.3. Acoplamiento Suzuki-Miyaura.....	44
4. RESULTADOS Y DISCUSIONES.....	46
4.1. Síntesis de arilhidrazonas.....	46
4.1.1. Caracterización espectroscópica de los ligantes.....	47
4.2. Complejos ciclopaladados.....	50
4.2.1. Optimización de las condiciones de reacción.....	51
4.2.2 Síntesis de complejos ciclopaladados, compuesto 2a-f.....	56

4.2.3. Caracterización espectroscópica de los complejos.....	57
4.3 Acoplamiento Suzuki-Miyaura.....	60
4.3.1. Determinación de las condiciones ideales	61
4.3.2. Evaluación de los paladacilos como precursores catalíticos.....	65
4.3.3. Alcance del sistema catalítico	67
4.3.4. Comparación con otros complejos ciclopaladados	73
5. CONCLUSIONES	74
Parte experimental.....	75
Reactivos y equipos	75
Metodología General.....	76
Síntesis de los ligantes 1a-f	76
Síntesis de los complejos 2a-f	79
Acoplamiento Suzuki-Miyaura	83
Apéndice espectroscópico.....	87
Referencias.....	107

Abreviaturas, acrónimos y símbolos

AcOH: ácido acético

AcO⁻: acetato

Atm.: Atmosfera

Azb. Azobenceno

Cat. catalizador

C-C: carbono-carbono

CDCl₃: cloroformo deuterado

COD: 1-5 ciclooctadieno

CNH: Carbeno *N*-heterocíclico

dba: dibencilidenacetona

DME: 1,2-dimetoxietano

δ: desplazamiento químico

E: electrófilo

EM-IE: espectrometría de masas por ionización electrónica

Et₃N: trietilamina

h: horas

Hz: hertz

IE⁺: ionización electrónica

IR: infrarrojo

J: constante de acoplamiento

m: señal múltiple

MeOH: metanol

Mes: Sustituyente mesitilo

min: minutos

mL: mililitros

m/z: relación masa-carga

Nu: nucleófilo

Nor: 2-Norbonilo

OMe: sustituyente metoxilo

OTf: sustituyente triflato, también llamado trifluorometanosulfonato

p.f.: punto de fusión

Ph: fenil

PhH: benceno

PPh₃: trifenilfosfina

ppm: partes por millón

Py: Piridina

Rend: rendimiento

RMN ¹³C: resonancia magnética nuclear de carbono

RMN ¹H: resonancia magnética nuclear de hidrógeno

RX: halogenuro de alquilo

s: señal simple

TBAB: bromuro de tetrabutilamonio

TFA: trifluoroacetato

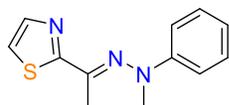
TON: turn over number (Número de recambio)

TOF: turn over frequency (frecuencia de repetición)

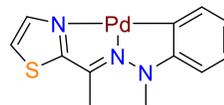
t: señal triple

X: halógeno

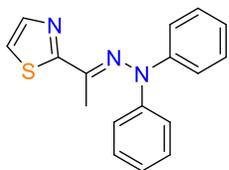
Lista de compuestos sintetizados. Ligantes y paladacilos



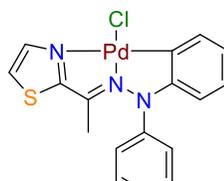
1a



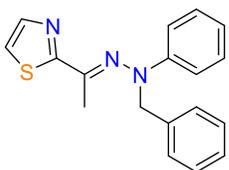
2a



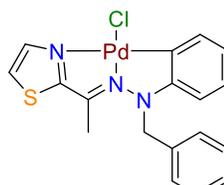
1b



2b



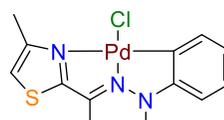
1c



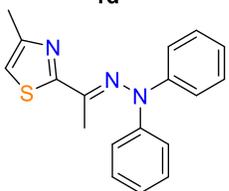
2c



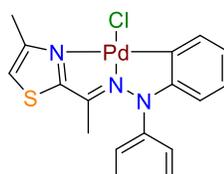
1d



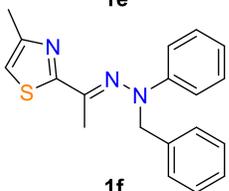
2d



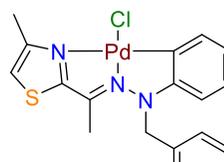
1e



2e

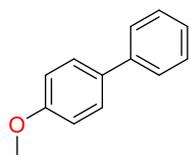


1f

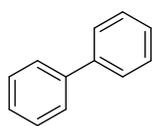


2f

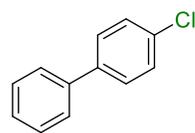
Productos de acoplamiento



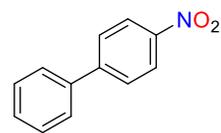
3a



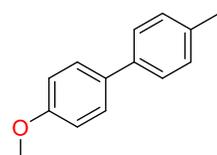
3b



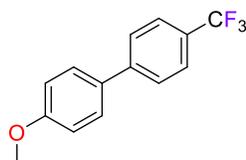
3c



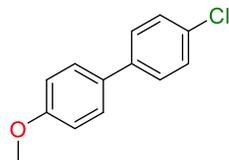
3d



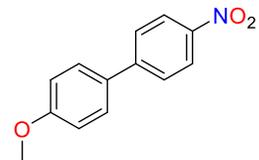
3e



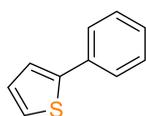
3f



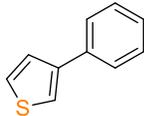
3g



3h



3i



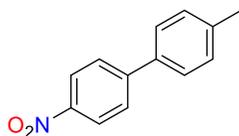
3j



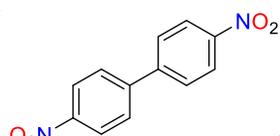
3k



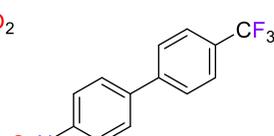
3l



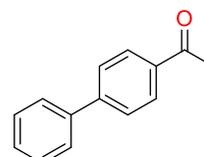
3m



3n



3ñ



3o

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos de organopaladio presentan una química muy rica debido al fácil intercambio redox entre los dos estados de oxidación estables (Pd (II) / Pd (0)) y su compatibilidad con la mayoría de los grupos funcionales. Los compuestos ciclopaladados o paladaciclos son una de las clases más populares de derivados de organopaladio, presentan por lo menos un metalociclo con un enlace paladio-carbono estabilizado intramolecularmente por uno o dos átomos donadores neutros (N, P, As, O, Se o S) que provienen generalmente de azobencenos, aminas, iminas, piridinas, tiocetonas, amidas, amidinas, oxazolinas, fosfinas, arsinas, tioéteres, éteres o hidrazonas.¹

Desde su descubrimiento a mediados de la década de 1960, los paladaciclos han representado un tema de investigación muy interesante, esto debido a su presencia como intermediarios importantes en la síntesis orgánica mediada por paladio y a su aplicación en la catálisis homogénea particularmente en el caso de las reacciones de acoplamiento cruzado C – C.²

El alto precio de los catalizadores de paladio y el creciente interés de la industria por usar reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio ha impulsado la investigación de nuevos catalizadores más eficientes; al respecto los paladaciclos han surgido como una prometedora familia de precursores catalíticos organometálicos para las reacciones de acoplamiento carbono-carbono,³⁻⁵ como en el caso de la reacción de Suzuki-Miyaura. Esta se caracteriza por el acoplamiento cruzado de dos subunidades de arilo, una de un ácido arilborónico o su derivado y la otra de un organohaluro o triflato para dar un fragmento biarílico, que puede ser catalizada por una gran variedad de paladaciclos con ligantes bidentados o tridentados con átomos donadores de N, S, P y Se, en disolventes orgánicos como tolueno, DMF, dioxano, o-xileno, sin embargo pocos paladaciclos han sido empleados en un medio alternativo como el agua.⁶

Desde el punto de vista académico e industrial, los medios de reacción alternativos son de gran importancia en la actualidad para hacer que el proceso de acoplamiento cruzado catalizado por paladio sea "más ecológico", minimizando el uso de disolventes orgánicos. El agua es la primera opción obvia en el contexto de costo, beneficios ambientales y de seguridad⁷. Los paladaciclos con ligantes donadores con nitrógeno empleados en la reacción de Suzuki-Miyaura en medio acuoso presentan una alta actividad, debido a su

mayor estabilidad, a comparación de los ligantes con fosfina que tienden a ser los más activos en medios orgánicos convencionales.

La actividad catalítica en la reacción de Suzuki-Miyaura de los paladaciclos con ligantes tridentados [S,C,N]⁸ y [N,C,N]⁹ cuyos átomos de nitrógeno donadores proviene de un anillo tiazol destaca de otros paladaciclos con ligantes con nitrógeno, no obstante, su empleo en agua no ha sido probado hasta la fecha. Otro antecedente importante es la extraordinaria actividad catalítica que presentan complejos de coordinación de paladio derivados de hidrazonas en agua en la activación de cloroarenos.^{10,11} De ahí el interés de probar una familia nueva de complejos ciclopaladados tridentados que contenga átomos donadores de nitrógeno provenientes de la arilhidrazona y de un fragmento tiazol de un mismo ligante como catalizadores en la reacción de Suzuki-Miyaura en medio acuoso.

Sin embargo, el uso de arilhidrazonas con un fragmento heterocíclico como ligantes tridentados [C,N,N] en la obtención de paladaciclos ha sido poco explorada y existen pocos ejemplos en la literatura, resumiéndose al empleo de derivados de piridina,^{12, 13} pirimidina y piridazina,¹⁴ los cuales no han sido probados como catalizadores en la reacción de Suzuki-Miyaura. Además, este tipo de complejos ciclopaladados presentan metaloaromaticidad¹⁵ en los anillos que lo conforman, lo cual genera sistemas con una mayor estabilidad que puede ser importante en la estabilización de la especie catalíticamente activa que se forma durante el proceso. Este hecho hace que la síntesis de paladaciclos basados en ligantes del tipo heteroarilhidrazonas se vuelva de gran importancia ya que con esto se podrá tener acceso a sistemas interesantes desde el punto de vista estructural, sintético y catalítico.

Por otro lado, reacciones de acoplamiento C-C^{16, 17} entre ellas la de Suzuki-Miyaura¹⁸ se han llevado a cabo con éxito con el empleo de radiación infrarroja disminuyendo tiempos de reacción y mejorando los rendimientos en comparación al calor convencional, esto ha repercutido en el principio 6 de la Química verde que postula la necesidad de disminuir el consumo energético.

Con base en lo anterior, en el presente trabajo se presentan los resultados de la síntesis de nuevos complejos ciclopaladados derivados de ligantes tridentados [C,N,N] de arilhidrazonas con un fragmento heterocíclico y la evaluación de su potencial catalítico en el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura, empleando un sistema acuoso como medio de reacción y radiación infrarroja como fuente alterna de calentamiento.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis.

Si en la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura catalizada por paladacilos derivados de arilhidrazonas con un fragmento de tiazol, el efecto inductivo de diferentes sustituyentes modifica la capacidad del ligante de ceder densidad electrónica al complejo ciclopaladado, estabilizando probablemente la especie de Pd (0) catalíticamente activa y mejorando la adición oxidativa; entonces será posible observar diferencias significativas en la actividad catalítica de los distintos complejos ciclopaladados, obteniéndose mejores tiempos de reacción y rendimientos.

2.2 Objetivo general

Estudiar el efecto de los sustituyentes en complejos ciclopaladados derivados de arilhidrazonas con un fragmento tiazol como precursores catalíticos en el acoplamiento Suzuki-Miyaura, realizando la síntesis de diferentes paladacilos y evaluando su capacidad catalítica en el acoplamiento antes mencionado utilizando como fuente de activación la radiación IR. Lo anterior, con el fin de encontrar al complejo ciclopaladado con la mayor actividad catalítica que pueda ser empleado en la activación de diversos halogenuros de arilo en medio acuoso.

2.3 Objetivos particulares

- Realizar la síntesis de distintas arilhidrazonas con un fragmento tiazol a través de una reacción de condensación entre la arilhidrazina correspondiente y el 4-metil-2-acetiltiazol y/o el 2-acetiltiazol.

- Estudiar las condiciones ideales en la reacción de paladación directa entre las arilhidrazonas y una fuente de paladio, para realizar la síntesis de distintos complejos ciclopaladados.
- Determinar las condiciones ideales para la reacción de Suzuki-Miyaura catalizada con los complejos sintetizados usando la radiación infrarroja como fuente de activación y comparar su actividad catalítica.
- Evaluar la versatilidad de la metodología encontrada empleado diferentes sustratos en la reacción de Suzuki-Miyaura.

3. GENERALIDADES

3.1. Hidrazonas

Las hidrazonas son azometinas caracterizadas por la estructura triatómica C=N-N. Se distinguen de otros miembros de esta clase (iminas, oximas, etc.) por la presencia de los dos átomos de nitrógeno interconectados. Puede presentar diversos sustituyentes, como se observa en la figura 1, tienen una semejanza estructural con las azinas las cuales muestran un arreglo de cuatro átomos de tipo C=N-N=C.¹⁹

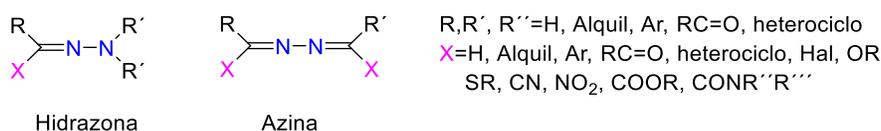


Figura 1. Hidrazonas y azinas.

En la estructura de una hidrazona (Figura 2) es posible observar la presencia de: 1) un carbono imina que tiene carácter electrófilo y nucleófilo debido al par de electrones del nitrógeno de tipo amino que puede entrar en resonancia con el enlace C=N, 2) isomería configuracional derivada de la naturaleza intrínseca del doble enlace C=N, 3) nitrógenos nucleofílicos y de tipo amino (más reactivos) y en la mayoría de los casos un protón N-H ácido. Estas características estructurales dan al grupo hidrazona sus propiedades físicas y químicas, además de desempeñar un papel crucial en la determinación del rango de aplicaciones en las que puede participar.²⁰

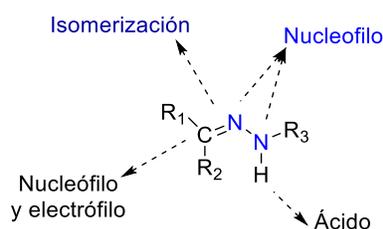
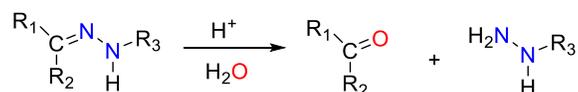


Figura 2. Composición estructural del grupo funcional hidrazona.

En este tipo de compuestos se presenta enlaces sensibles al pH, la velocidad de la reacción hidrólisis del enlace hidrazona es más rápida a un pH ácido (Ecuación 1).²¹



Ecuación 1.

3.1.1. Métodos de obtención

La síntesis de hidrazonas puede lograrse mediante tres rutas sintéticas: (a) condensación entre hidrazinas y cetonas o aldehídos, (b) La reacción de Japp-Klingemann en la que ocurre un acoplamiento entre las sales de arildiazonio y beta-cetoésteres (c) reacción entre halogenuros de arilo e hidrazonas no sustituidas (Figura 3). Las hidrazonas sintetizadas usando estos métodos son generalmente cristalinas y precipitan de la mezcla de reacción, lo que facilita su proceso de purificación,²⁰

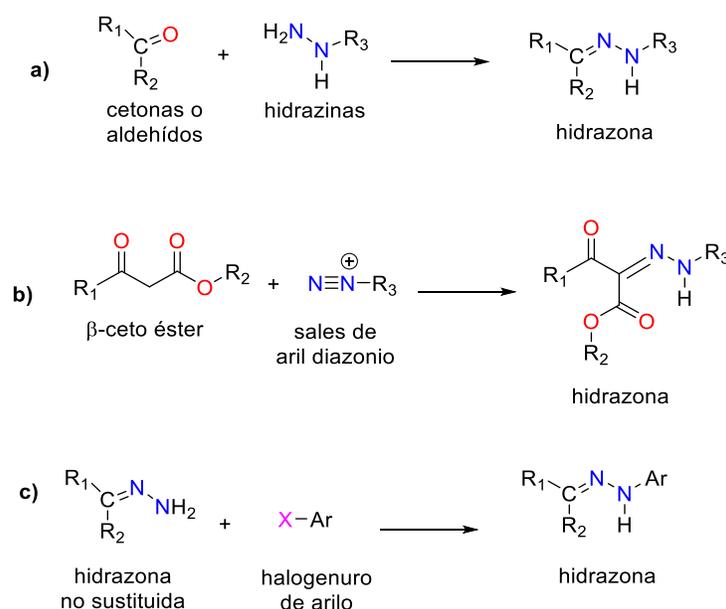


Figura 3. Métodos de síntesis para formación de hidrazonas.

3.1.2. Aplicaciones

El grupo funcional hidrazona está presente en varios campos de la química que van desde la síntesis orgánica,^{22,23} la química medicinal,²⁴ la química supramolecular,²⁵ colorantes²⁶ y en la química de coordinación, en la cual el uso de estos compuestos se ha desarrollado ampliamente durante las últimas décadas a causa de sus propiedades funcionales y la diversidad de geometrías moleculares de sus complejos.

Los complejos con hidrazonas han sido utilizados en diversos campos, como la preparación de materiales conductores y magnéticos, óptica no lineal, química supramolecular, catálisis, química bioinorgánica,²⁷ y en la formación que compuestos organometálicos de Mn,^{28a} Pt^{28b} y de Pd.¹²⁻¹⁴ Su popularidad y versatilidad se pueden atribuir a su facilidad de síntesis, modularidad, la estabilidad frente a la hidrólisis y lo que

es más importante propiedades estructurales únicas que permiten su integración en diferentes aplicaciones.

3.2. Complejos ciclopaladados.

Los complejos de Pd (II) carbometalados, que contienen al menos un enlace metal-carbono, estabilizados intramolecularmente por al menos un átomo donador se denominan compuestos ciclopaladados o paladaciclos.⁶ Los paladaciclos pueden contener una gran variedad de grupos funcionales tales como: aminas,²⁹ iminas,³⁰ piridinas,³¹ tiocetonas,³² amidas,³³ amidinas,³⁴ tioéteres,³⁵ entre otros. Los paladaciclos generalmente se pueden dividir en dos tipos: donador aniónico de cuatro electrones bidentado (Figura 4, inciso a) y donador aniónico de seis electrones tridentado (Figura 4, inciso b) que se abrevian como CY e YCY, respectivamente.⁶

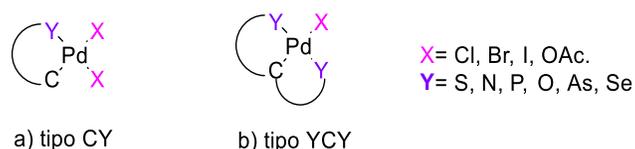


Figura 4. Tipos de paladaciclos.

Los paladaciclos CY pueden ser neutros, catiónicos o aniónicos. Las especies neutras se pueden encontrar como monómeros, dímeros o complejos *bis*-ciclopaladados, dependiendo de la naturaleza de los otros ligantes X (Figura 5).¹

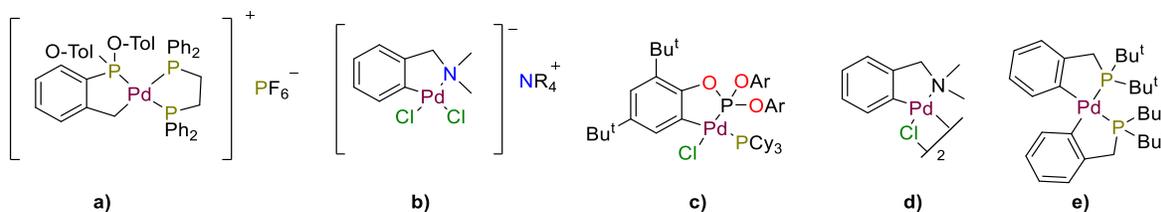


Figura 5. Tipos de paladaciclos, a) catiónico b) aniónico c) monómero d) dímero e) *bis*-ciclopaladado.

Los complejos de tipo YCY reciben el nombre de complejos tipo pinza cuyos átomos donadores pueden ser átomos de N, P, As, O, Se o S (Figura 6). Los ligantes de tipo NCN tienen algunas ventajas sobre los PCP, entre ellas esta que la síntesis de sus complejos es más accesible, tiene menor costo y presentan mayor resistencia contra el oxígeno.³⁶

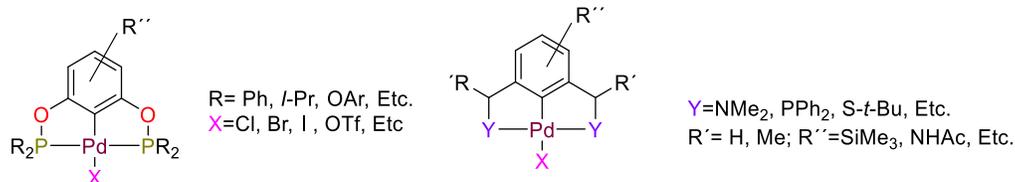
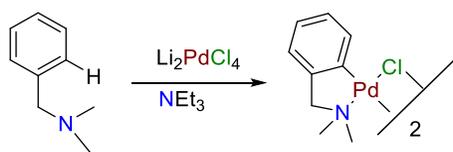


Figura 6. Paladaciclos YCY.

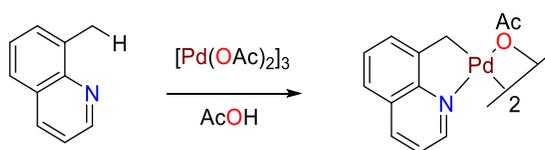
3.2.1. Métodos de obtención de complejos ciclopaladados

3.2.1.1. Activación del enlace C-H

La quelación directa asistida por la paladación de los enlaces C-H es el método más simple y directo para la construcción de paladaciclos, también denominada *ortopaladación*.³⁷ El procedimiento implica la interacción de un ligante orgánico con una sal de paladio (II); generalmente se emplean sales tetracloradas de paladio $M_2\text{PdCl}_4$ o $M_2\text{PdCl}_4/\text{base}$ donde $M = \text{Li}$ o Na y la base puede ser NaOAc o NEt_3 , siendo este a menudo el método de primera elección debido al costo y la facilidad de uso.³⁸ La paladación se realiza en metanol, etanol, acetona, dioxano, cloroformo, ácido acético o diclorometano,³⁹ así como en mezclas binarias de agua y disolventes orgánicos.⁴⁰ La paladación ocurre fácilmente a temperatura ambiente, sin embargo, en ciertos casos se requiere calor,³⁹ también es posible usar acetato de paladio en ácido acético o benceno. El compuesto catiónico altamente electrófilo $[\text{Pd}(\text{NCMe})_4][\text{BF}_4]_2$ también se puede emplear como una fuente de paladio.⁴¹ Otros precursores que puede usarse son los complejos de paladio de tipo $[\text{PdX}_2(\text{NCR})_2]$, donde X es comúnmente Cl. Las fuentes de paladio que contienen ligantes fuertemente unidos, como el $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ son menos utilizados. En la ecuación 2 y 3 se muestran ejemplos de la ciclopaladación vía la activación del enlace C-H usando diferentes precursores de paladio.²

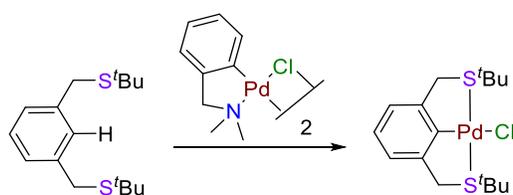


Ecuación 2.



Ecuación 3.

En caso de no funcionar los precursores mencionados anteriormente se puede emplear un proceso de intercambio de ligantes usando otro paladaciclo (transciclopaladación). Un ejemplo de la transciclopaladación en la activación del enlace C-H, es la síntesis de un complejo ciclopaladado con grupos donadores de azufre (Ecuación 4). El empleo de Li_2PdCl_4 no tuvo éxito y con el uso de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en ácido acético solo se obtuvo solo un 10% de rendimiento, mientras que con la transciclopaladación se logró un rendimiento mayor al 90%.⁴² Las investigaciones termodinámicas y cinéticas muestran claramente que la reacción de transciclopaladación tiene lugar debido a la acidólisis del paladaciclo de partida por el ácido acético, el paladio (II) es liberado con lo cual queda disponible para la formación del paladaciclo más resistente a los ácidos.⁴³



Ecuación 4.

3.2.1.1.1. Mecanismo de reacción de la activación C-H

Se sabe que las reacciones de ciclopaladación proceden por una variedad de mecanismos. Las investigaciones iniciales mostraron que las velocidades de reacción se relacionan con la capacidad de los sustituyentes de donar densidad electrónica en el areno donde se lleva a cabo la activación del enlace C-H. Esta estrecha analogía con la sustitución electrofílica aromática además del carácter electrófilo del paladio provocó la formulación de un mecanismo análogo para la ciclopaladación. Se postuló un perfil de reacción que incluye la coordinación inicial del heteroátomo con el centro del metal (Figura 7, estructura 2), seguida de la formación de un complejo π (Figura 7, estructura 4), que posteriormente se reorganiza en un intermedio de arenio denominado complejo σ (Figura 7, estructura 5), finalmente se abstrae un protón para dar el producto de ciclopaladación (Figura 7, estructura 6).⁴⁴ Ni el intermediario σ ni el π , han sido aislados hasta el momento. Se han preparado y caracterizado completamente complejos de arenio análogos con platino, considerados menos electrófilos y cinéticamente a menudo más inertes que el paladio.⁴⁵

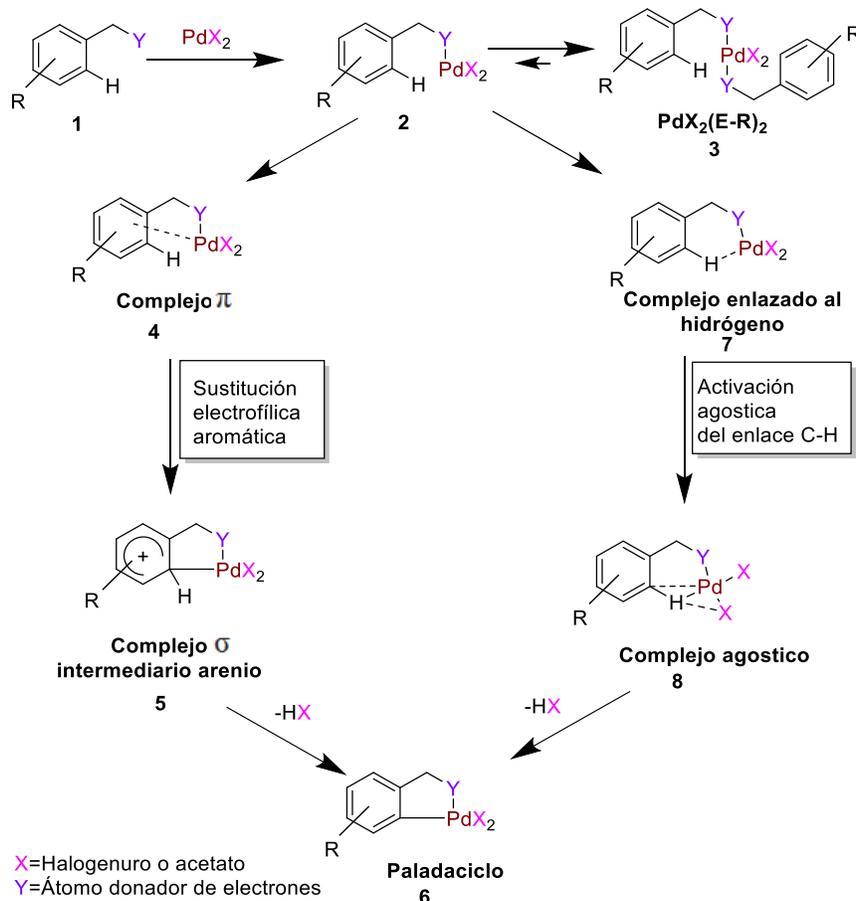


Figura 7. Mecanismos posibles para la activación del enlace C-H.

Otra alternativa sustentada en cálculos teóricos sobre la ciclopaladación de la *N,N*-dimetilbencilamina con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, postula como característica estructural clave una interacción agóstica en el perfil de reacción.⁴⁶ En esta alternativa, el proceso de activación C-H inicia con un estado de transición de seis miembros con la interacción hidrógeno-paladio (Figura 7, estructura 7); posteriormente el oxígeno del acetato interacciona con el hidrógeno lo que permite formación de un intermediario agostico (Figura 8). Se calculó que la reacción posterior de formación del enlace sigma Pd-C en el paladacilo procedía prácticamente sin energía de activación. Por otro lado, se cree que el acetato desempeña un doble papel, actuando como ligante para el paladio y simultáneamente, como base intramolecular para la desprotonación.

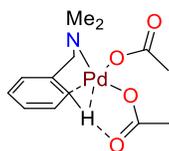


Figura 8. Complejo agostico.

El grupo donador en el ligante es fundamental para determinar la regioselectividad de la ciclopaladación y también para iniciar el proceso de activación del enlace C-H. La sustitución de un ligante débilmente unido en el precursor del metal y la formación de un complejo de coordinación con el ligante es un evento multifacético. Más de un heteroátomo y por lo tanto más de un ligante pueden coordinarse con el centro metálico generando la formación de un complejo de coordinación estable de tipo $[PdX_2(E-R)_2]$ donde X es a menudo un haluro o un acetato monodentado. Para que la reacción de ciclopaladación ocurra es necesaria la disociación de un grupo donador para formar una especie de 14e coordinativamente insaturada $[PdX_2-E-R]$. La fuerza del enlace Pd-E es un parámetro importante para la ciclometalización, una unión fuerte promueve la formación del complejo de coordinación $[PdX_2(E-R)_2]$, que será perjudicial para la disociación de un ligante para proporcionar la especie insaturada reactiva $[PdX-E-R]$. Por el contrario, una coordinación demasiado débil desfavorece la sustitución del precursor del metal por el ligante. Este equilibrio se ajusta típicamente mediante una elección cuidadosa del heteroátomo y del volumen estérico circundante. Por ejemplo, las aminas duras como en dimetilbencilamida o las iminas más blandas como en el diazobenceno han encontrado un amplio uso en la ciclometalización, ya que su unión al paladio blando no es demasiado fuerte.²

3.2.1.2. Adición oxidativa

La adición oxidativa de haluros de arilo y en menor proporción, haluros de alquilo, que contienen un grupo donador de dos electrones, es un método útil para la generación de varios paladacilos que normalmente no pueden obtenerse mediante procedimientos directos de activación del enlace C-H.¹ Las fuentes de paladio utilizadas en la mayoría de los casos pueden ser: $Pd(dba)_2$, $Pd_2(dba)_3$ o $Pd(PPh_3)_4$, (dba= dibencilidenacetona) (Figura 9).⁴⁷

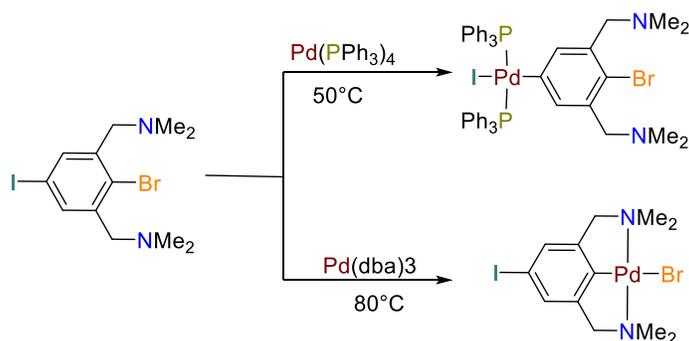
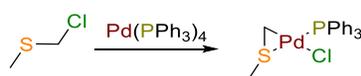


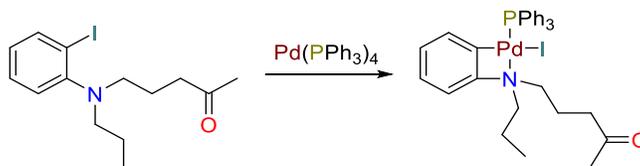
Figura 9. Empleo de diferentes fuentes de paladio para obtener dos paladaciclos diferentes de un mismo ligante a través de la adición oxidativa.

Los paladaciclos que se generan pueden ser diméricos (los cuales presentan puentes de halógenos), neutros tipo pinza o monómeros unidos a PPh_3 , dependiendo de la fuente de paladio y el ligante empleado.¹

Este procedimiento se aplicó con éxito para la generación de paladaciclos con anillos de tres o cuatro miembros que no son accesibles mediante la metodología de activación del enlace C-H (Ecuación 5 y 6).^{48,49} La principal desventaja de esta metodología es la accesibilidad del material de partida del halogenuro de arilo que en muchos casos se prepara mediante un procedimiento de múltiples etapas.



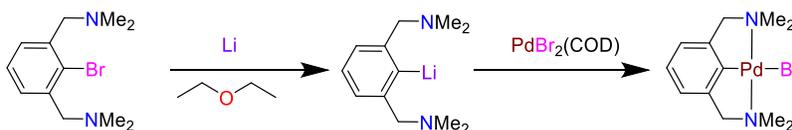
Ecuación 5.



Ecuación 6.

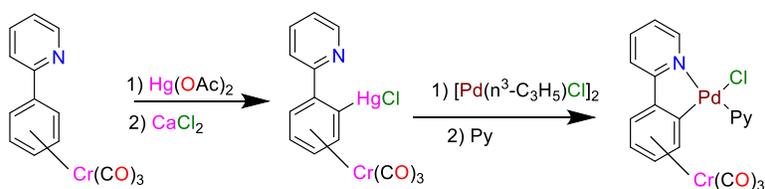
3.2.1.3. Transmetalación

La reacción de transmetalación es una metodología de uso frecuente para la generación de paladaciclos. En la mayoría de los casos, los agentes de transmetalación son reactivos de organolitio u organomercurio. Los reactivos de organolitio pueden prepararse directamente por litación del ligante o por intercambio de Li-halógeno, proceso que generalmente es cuantitativo (Ecuación 7).⁵⁰



Ecuación 7.

Otro ejemplo interesante se encuentra en la reacción de transmetalación mediante compuestos organo-mercurio para la generación de complejos de ciclopaladio planos quirales que contienen el fragmento $\text{Cr}(\text{CO})_3$ (Ecuación 8).⁵¹



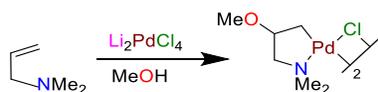
Ecuación 8.

3.2.1.4. Paladación nucleofílica de alquenos o alquinos con heteroátomos

Otra forma de sintetizar complejos de paladio se logra a través de la paladación nucleofílica de sustratos orgánicos insaturados que contienen heteroátomos donadores de electrones. En general, la reacción procede con la coordinación del Pd (II) electrofílico con la olefina o el alquino a través del grupo donador de electrones y el resto insaturado (enlace C=C o C≡C). Este paso es seguido por un ataque nucleofílico regioselectivo de un nucleófilo presente en el medio a uno de los carbonos insaturados, con lo cual se lleva a la formación del paladacilo más estable. En general, esta adición nucleofílica al enlace C=C o C≡C coordinado al centro del metálico, no se produce típicamente por efectos electrónicos o estéricos, sino principalmente por la formación del anillo de cinco miembros, el cual es termodinámicamente más estable que los paladacilos de seis o cuatro miembros.⁴²

3.2.1.4.1. Alcoxipaladación

La paladación nucleofílica en la que se lleva a cabo la adición de alcóxidos a alquenos con un heteroátomo, como las alil o homoalilaminas, recibe el nombre de alcoxipaladación y genera invariablemente paladacilos de cinco miembros (Ecuación 9). Los sistemas alílicos y homoalílicos terminales son mucho más propensos a formar paladacilos que los alquenos internos. Los reactivos nucleofílicos fuertes tienden a atacar el centro metálico, lo que lleva a especies de alcóxido-Pd que se descomponen en paladio metálico.⁵²

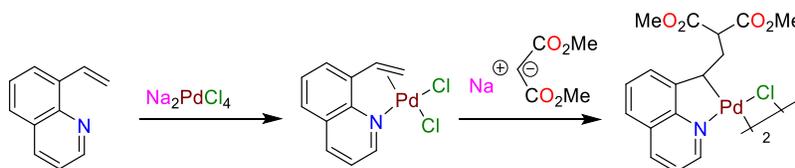


Ecuación 9.

3.2.1.4.2. Carbopaladación de alquenos

La paladación nucleofílica también puede llevarse a cabo con carbaniones estabilizados como agentes nucleofílicos que reaccionan con alil y ,aminas o sulfuros coordinados al paladio (Ecuación 10),⁵³ generando invariablemente paladacilos de 5 miembros con altos

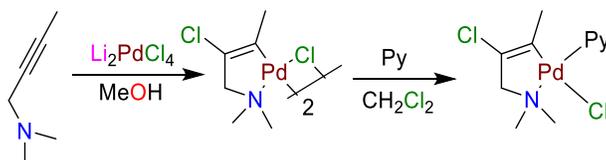
rendimientos, incluso cuando se usan nucleófilos grandes.⁴² A diferencia de la alcoxipaladación, por lo general todos los carbaniones estabilizados no interactúan con el centro metálico y conducen exclusivamente a los paladacilos por adición al enlace C=C.⁵³



Ecuación 10.

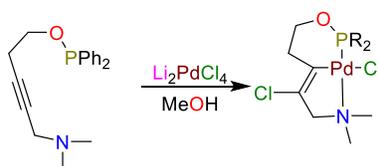
3.2.1.4.3. Cloropaladación de alquinos

La reacción de propargilaminas con Li_2PdCl_4 en presencia de nucleófilos en las mismas condiciones que las alilaminas también genera paladacilos que contienen un enlace Pd-vinilo. Sin embargo, el producto obtenido se genera de la adición nucleofílica del anión cloruro en lugar de los otros nucleófilos presentes en la mezcla de reacción (Ecuación 11).⁵⁴



Ecuación 11.

Esta reacción denominada cloropaladación es un método interesante para la generación de varios tipos de paladacilos de tipo pinza no simétricos (Ecuación 12).⁵⁵



Ecuación 12.

3.2.1.5. Introducción de ligante.

Los métodos descritos hasta el momento pueden ser poco adecuados para la síntesis de complejos tipo pinza YCY que tienen ligantes voluminosos y/o químicamente inestables. Uozumi desarrolló una nueva estrategia sintética a la que denomina: *ruta de introducción del ligante*, en la que el anillo aromático se une al metal antes de completar la

construcción del ligante.⁵⁶ Se comienza con un areno con un grupo saliente triflato sustituido en la posición *orto* con grupos electrófilos, el cual se hace reaccionar con un precursor de paladio. Posteriormente, el complejo obtenido será tratado con un nucleófilo que se unirá a los grupos electroattractores y al centro metálico para completar el ligante (Figura 10).

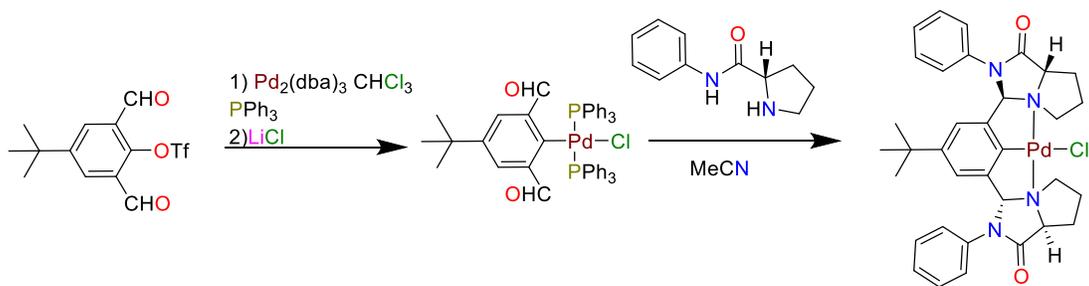
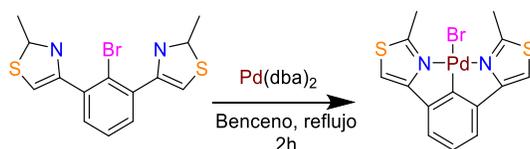


Figura 10. Introducción nucleofílica de ligante.

Con esta estrategia sintética, se sintetizó con éxito una nueva clase de complejos NCN tipo pinza de paladio que tienen grupos pirroloimidazolona voluminosos⁵⁷ y grupos imino sensibles a la humedad, que eran difíciles de sintetizar a través de las vías convencionales.⁵⁸

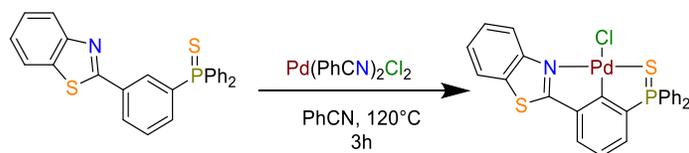
3.2.2. Complejos ciclopaladados con un fragmento tiazol

Como estructuras heterocíclicas de cinco miembros, los tiazoles pueden usarse como ligantes donadores de N en la formación de complejos de Ru,⁵⁹ platino y paladio.⁶⁰ Luo estudio su empleo en la formación de paladaciclos los cuales sintetizo a través de la adición oxidativa del ligante bromado con Pd(dba)₂ (Ecuación 13).⁹



Ecuación 13.

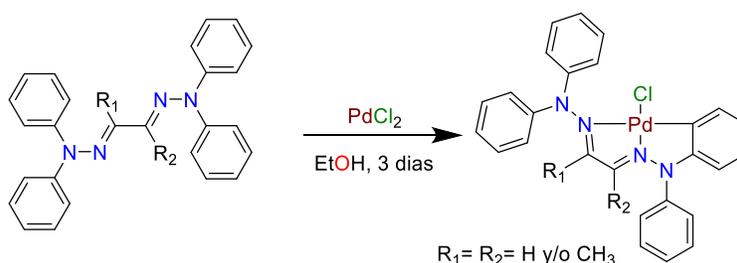
A su vez, Kozlov realizó la síntesis de otro complejo ciclopaladado con benzotiazol a través de la activación del enlace C-H aromático del ligante correspondiente y usando como precursor de paladio al Pd(PhCN)₂Cl₂ (Ecuación 14).⁸



Ecuación 14.

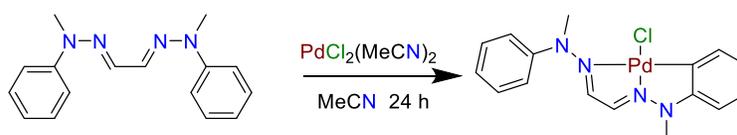
3.2.3. Complejos ciclopaladados de hidrazonas tridentadas.

Granell reportó la síntesis de complejos ciclopaladados con ligantes de arilhidrazonas bidentadas con trifetilfosfina a través de la activación del enlace C-H aromático de la arilhidrazona, empleando cloruro de paladio en etanol a temperatura ambiente y posteriormente tratadas con trifetilfosfina.^{61, 62} Este método ha sido eficiente para la obtención de complejos ciclopaladados con ligantes de hidrazonas tridentadas, como lo demostró Ortega-Jiménez⁶³ y colaboradores quienes realizaron la síntesis de un paladaciclo tipo pinza con un ligante de arilhidrazona del glioxal bis(metilfenilhidrazona), sin el uso de la trifetilfosfina (Ecuación 15).



Ecuación 15.

De forma análoga, Mino sintetizó un complejo similar con el empleo con el ligante glioxal bis(metilfenilhidrazona) empleando Bis(acetonitril)dicloropaladio(II) en acetonitrilo (Ecuación 16).⁶⁴



Ecuación 16.

3.2.3.1. Síntesis de paladacilos derivados de hidrazonas con un fragmento heterociclo

El uso de arilhidrazonas con un fragmento heterocíclico como ligantes tridentados [C,N,N] en la obtención de paladacilos ha sido poco explorada y existen limitados ejemplos en la literatura. A continuación se presentan algunos ejemplos junto con el método de síntesis para su obtención y algunas observaciones interesantes.

Ghedini sintetizó diferentes complejos ciclopaladados de tipo [LPdX] (X = Cl, Br o I) con un ligante tridentado [C,N,N] que contiene una arilhidrazona obtenida de la *N*-fenil-*N*-metilhidrazina y un fragmento heterocíclico de piridina a través de la activación del enlace C-H y utilizando como precursor de paladio al acetato de paladio(II). Observó que cuando se utiliza [Pd(PhCN)₂Cl₂] como precursor de paladio con el ligante correspondiente en CH₃CN solo es posible obtener el complejo de coordinación de tipo [(HL)PdCl₂] bidentado sin la activación del enlace C-H. Luego de 2 h de reacción a temperatura ambiente (Figura 11).¹²

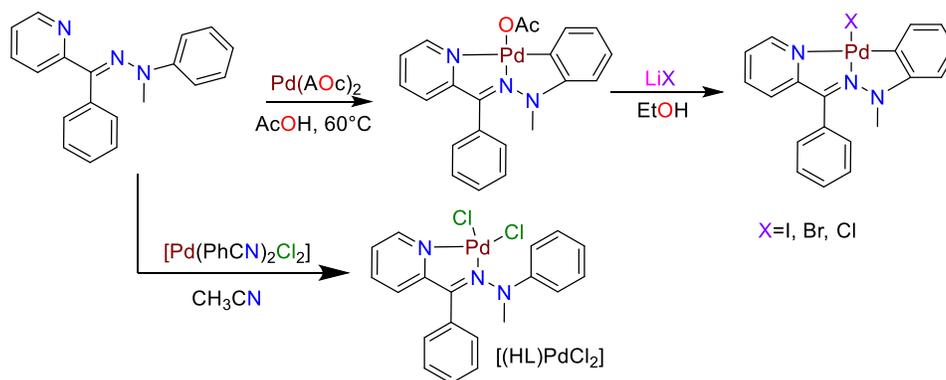


Figura 11. Síntesis de un paladacilo con un ligante hidrazona con un fragmento de piridina.

Fernández, sintetizó dos complejos similares a los de Ghedini de la *N*-fenilhidrazina; la síntesis se realizó a través de la activación del enlace C-H, usando tetracloropaladato de litio en metanol con acetato de sodio y el ligante correspondiente, a temperatura ambiente con lo que logro un 85% de rendimiento (Figura 12). Cabe mencionar que también fue empleado un método similar al de Ghedini empleando acetato de paladio para la obtención de estos complejos, sin embargo, los rendimientos fueron inferiores al obtener solo el 51% del complejo ciclopaladado.¹³

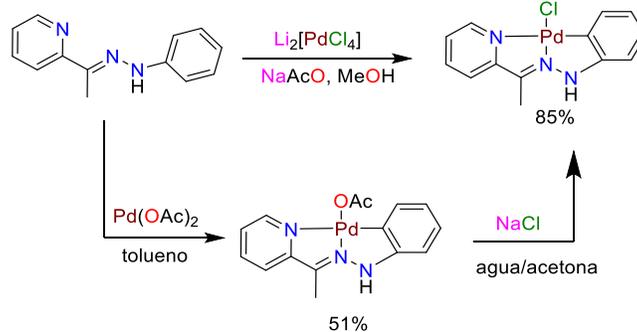


Figura 12. Síntesis de paladaciclos C,N,N con $\text{Li}_2[\text{PdCl}_4]$.

Posteriormente, Fernández¹⁴ sintetizó nuevos complejos ciclopaladados con ligantes derivados de la 2- 4-(trifluorometil)hidrazinpirimidina y de la 3-cloro-6-hidrazinpiridazina, empleando la técnica anterior con $\text{Li}[\text{PdCl}_4]$ con rendimientos del 92-95% (Figura 13).

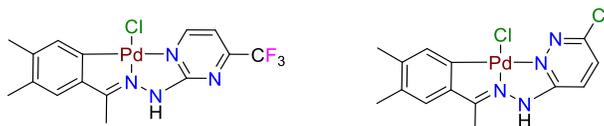


Figura 13. Complejos ciclopaladados con fragmentos pirimidina y piridazina.

3.2.2.1.1. Metaloaromaticidad

El término metaloaromaticidad indica la existencia de propiedades aromáticas en un metalociclo con un anillo plano conjugado donde se presenta la deslocalización de electrones y ordenes de enlace parciales, lo cual puede evidenciarse en los parámetros geométricos de los complejos y longitudes de enlace. La metaloaromaticidad fue descrita por primera vez por Calvin y Wilson en 1945 para explicar la estabilidad de los complejos de β -dicetonato de cobre (II).¹⁵ Esta propiedad que pueden presentar los complejos de paladio con metalociclos, con enlaces C=N puede explicar la reactividad de estos complejos hacia el intercambio de ligantes⁶⁵ o la estabilidad superior de los anillos *endo* (con el doble enlace en interior del anillo) sobre los *exo* por un cierto grado de carácter aromático debido a la deslocalización parcial de electrones dentro del anillo de cinco miembros.⁶⁶ La existencia de un cierto nivel de "aromaticidad" en los anillos de cinco miembros que tienen dos dobles enlaces conjugados (C=N-C=C) y los orbitales llenos de paladio d de simetría apropiada, fue propuesta por primera vez por Crociani con el fin de explicar los espectros IR de los complejos endocíclicos.¹⁵

Una evidencia estructural de metaloaromaticidad está dada por la existencia de interacciones de apilamiento π - π con una distancia promedio de 3.4 Å entre el centro de los anillos de los metalociclos de las moléculas en los arreglos cristalinos. En los estudios de difracción de rayos X de los compuestos sintetizados por Fernández con ligantes 4-(trifluorometil)hidrazinpirimidina y de la 3-cloro-6-hidrazinpiridazina (Figura 14) inciso a y b respectivamente, se observó la influencia de las interacciones π - π intermoleculares en el empaquetamiento cristalino generadas por la metalociclos con una distancia entre el centro de anillos de 3.62 Å,¹⁴ lo cual es un evidencia de la metaloaromaticidad que pueden presentar los complejos con arilhidrazonas.

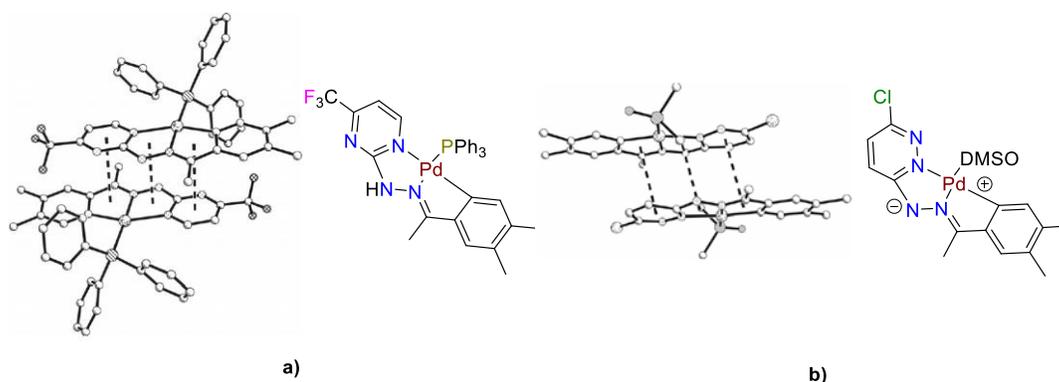


Figura 14. Interacciones intermoleculares π - π de apilamiento en la celda cristalina.

Ghedini reportó la síntesis de paladaciclos con arilhidrazonas que presentan metaloaromaticidad formado de la 2-benzoilpiridina-*N*-fenil-*N*-metilhidrazona, en el cual se observó como la presencia de anillos fusionados formados por los paladaciclos y el fenilo paladado induce la planalidad y la deslocalización de electrones (Figura 15). La caracterización fotofísica de estos complejos ha mostrado la relación que existe entre las interacciones intermoleculares de los anillos aromáticos en la aparición de la luminiscencia, la cual, es muy inusual en los complejos de paladio (II) en el estado cristalino, a temperatura ambiente.^{12,15}

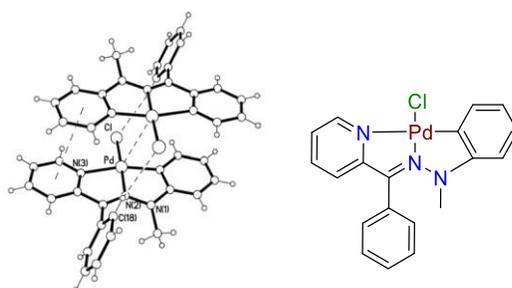


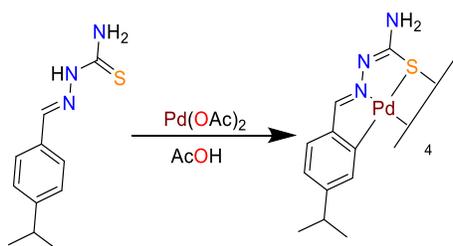
Figura 15. Estructura cristalina del complejo sintetizado por Ghedini.

3.2.4. Aplicaciones.

3.2.4.1. Drogas antitumorales

Un ejemplo de la utilización de complejos ciclopaladados como agentes anticancerígenos lo representa los complejos formados con ligantes tiosemicarbazonas.

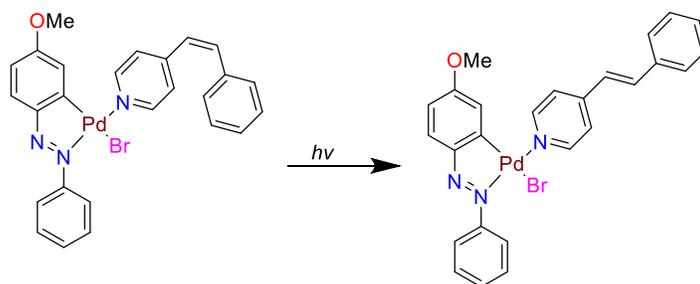
Las tiosemicarbazonas (TSCN) son moléculas con actividad antiparasitaria, antibacteriana y antitumoral. Algunas tiosemicarbazonas aumentan su actividad antitumoral cuando forman quelatos con iones metálicos específicos, este es el caso de los derivados de la *p*-isopropilbenzaldehído tiosemicarbazona, los cuales pueden formar complejos ciclopaladados en determinadas condiciones (Ecuación 17), dichos paladaciclos presentan una actividad citotóxica mayor que las drogas etopósido y adriamicina que son clínicamente usadas en la línea celular Pam-ras (queratinocitos murinos normales transformados con el oncógeno H-ras).⁶⁷



Ecuación 17.

3.2.4.2. Aplicaciones en la fotoquímica.

Wakatsuki estudio complejos ciclopaladados que tiene como ligantes a los cromóforos derivados de azobenceno y al *cis*-4-estilbazol, el cual es un ligante lábil e isomerizable. En este estudio se observó la transferencia de energía, captada de la luz visible a la longitud de onda de máxima absorbancia del azobenceno *ortometalado*, del ligante cromóforo al *cis*-4-estilbazol, con lo cual ocurrió la isomerización del estilbazol. La aparición del *trans*-4-estilbazol en estas condiciones establece que ha ocurrido la activación del cromóforo de azobenceno que puede sensibilizar la isomerización de una molécula de 4-estilbazol no absorbente (Ecuación 18).⁶⁸



Ecuación 18.

3.2.4.3. Resolución óptica

Allen empleó un complejo ciclopaladado con el ligante bidentado ópticamente activo (*R*)-dimetil(1-etil- α -naftil)amina en la resolución óptica de mezclas racémicas de la metilfenil(8-quinolil)fosfina y su análogo con arsénico. Para ello, hizo reaccionar al complejo ciclopaladado del ligante ópticamente activo, di- μ -cloro-bis [(*R*)-dimetil(1-etil- α -naftil)aminato]dipaladio(II), con la fosfina o la arsina correspondiente (Figura 16). Para formar nuevos complejos diastereoisómicos, los cuales fueron después separados a través de la cristalización.⁶⁹

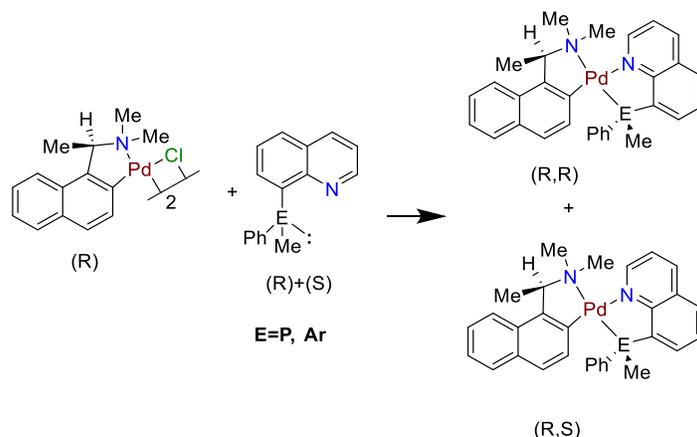


Figura 16. Síntesis de los complejos diastereoisómeros preparados para la resolución óptica de fosfinas y arsinas.

3.2.4.4 Ingeniería de materiales.

En 1982, Ghedini⁷⁰ describió los primeros derivados de complejos ciclopaladados que muestran el comportamiento de cristal líquido utilizando derivados de azobenceno como ligantes. Más tarde, se usaron iminas⁷¹, azinas⁷² y fenilpirimidinas⁷³ (Figura 17), para la producción de tales sistemas.

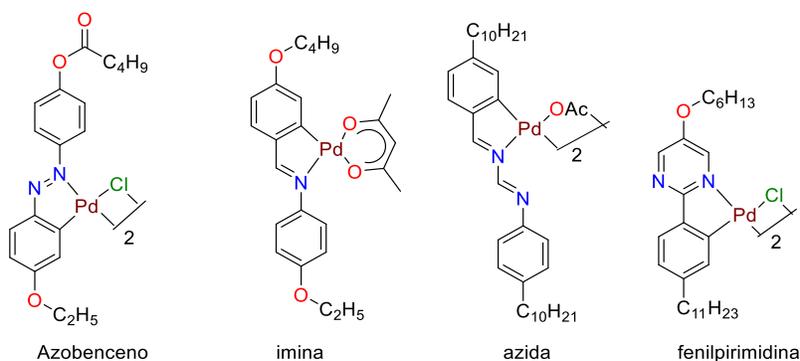
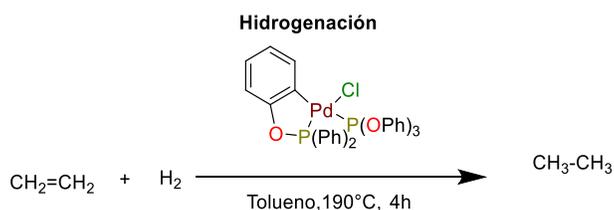


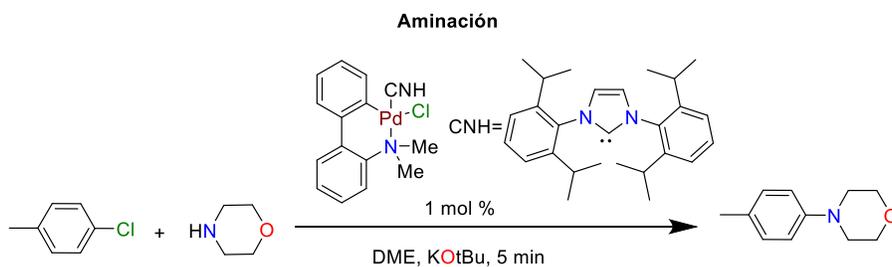
Figura 17. Ejemplos de complejos ciclopladados que pueden formar cristales líquidos.

3.2.4.5. Catálisis

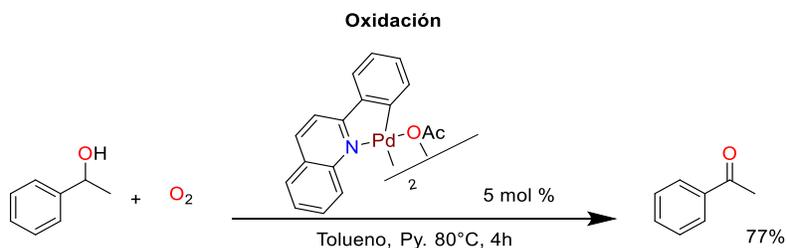
Los complejos ciclopladados se han utilizado como precursores catalíticos en una gran variedad de reacciones como: hidrogenación,⁷⁴ aminación,⁷⁵ oxidación aerobia del alcoholbencilico⁷⁶ y en las reacciones de formación de enlaces C-C, como: Mizoroki-Heck,⁷⁷ Sonogashira y Suzuki-Miyaura⁷⁸ entre otras (ecuaciones 19-22).



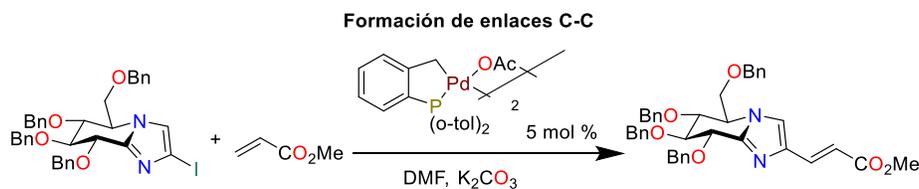
Ecuación 19.



Ecuación 20.



Ecuación 21.



3.3. Acoplamiento Suzuki-Miyaura

Las reacciones de acoplamiento cruzado se llevan a cabo mediante la interacción entre electrófilos orgánicos (R_1-X ; haluros orgánicos o pseudohaluros como triflatos, mesilatos y tosilatos) con reactivos organometálicos (R_2-M ; $M = Mg, Li, Cu, Zn, Al, Zr, Sn, B$ y Si) lo lleva a la formación de productos con un nuevo enlace carbono-carbono (R_1-R_2) y sales (MX) como subproductos. Estas reacciones son catalizadas por complejos organometálicos que poseen un metal de transición como níquel o paladio (Figura 18).⁷⁹



Figura 18. Reacciones de acoplamiento cruzado.

La reacción de Suzuki-Miyaura se caracteriza por el acoplamiento cruzado de dos subunidades de arilo, una de un ácido arilborónico o su derivado y la otra de un organohaluro o triflato para dar un fragmento biarílico, empleando un catalizador de paladio (Figura 19). Este método de acoplamiento fue desarrollado por Suzuki y Miyaura en la Universidad de Hokkaido, Japón en 1979. El orden de reactividad relativa en los halogenuros o triflatos es: $R-I > R-OTf > R-Br \gg R-Cl$. Esta reacción se ha convertido en uno de los métodos más empleados para la formación de enlaces C-C en moléculas orgánicas desde su descubrimiento en 1979.

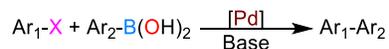


Figura 19. Reacción general de Suzuki Miyaura.

Entre su amplia aplicabilidad, la reacción de Suzuki-Miyaura es particularmente empleada en la formación de dienos conjugados, sistemas de polienos de alta pureza estereoisomérica, así como síntesis de biarilos y sistemas relacionados. Se ha logrado un progreso increíble en el desarrollo de reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura de halogenuros de alquilo no activados, permitiendo procesos de formación de enlaces Csp²-Csp³ e incluso Csp³-Csp³.^{80,81}

A diferencia de los reactivos de Grignard y organozinc más reactivos, la transferencia de los grupos orgánicos (transmetalación) del boro al paladio está limitada por la pobre nucleofilicidad de los ácidos organoborónicos. En 1979, Suzuki y Miyaura revelaron que la adición de una base al sistema de reacción mejora la transmetalación entre los reactivos de organoboro y paladio para realizar la reacción de manera eficiente.⁸¹ Desde entonces, el acoplamiento de Suzuki-Miyaura se ha refinado significativamente y ha aportado importantes mejoras técnicas en el campo de la formación de enlaces carbono-carbono. Puesto que el boro es un elemento no metálico y por lo tanto el enlace carbono-boro es un enlace casi completamente covalente, el enlace carbono-boro de los ácidos organoborónicos es inerte a la protonación con agua y los ácidos, además es estable al aire y al calor. Las compañías farmacéuticas de todo el mundo comercializan en escala de toneladas varios reactivos de organoboro estables, incluso al oxígeno y a la humedad.⁸² Además, los subproductos que contienen boro de esta reacción tienen una baja toxicidad.

3.3.1. Ciclo catalítico de la reacción de Suzuki-Miyaura

Las reacciones de acoplamiento cruzado ocurren en ciclo catalítico a través de tres pasos fundamentales: adición oxidativa, transmetalación y eliminación reductiva (Figura 20).⁷⁹ Los complejos de halógeno(aril)paladio(II) formados de la adición oxidativa de haluros orgánicos al paladio se ha podido aislar con relativa facilidad,^{83, 84} mientras que los intermediarios de diarilpaladio(II) han sido más difíciles de aislar debido a la eliminación reductiva espontánea después de la transmetalación. Osakada ha tenido éxito en el aislamiento y la determinación estructural de los complejos de diarilpaladio (II) después de la transmetalación utilizando ácidos arilborónicos sustituidos con flúor en posición *orto*, lo que produce a un retraso en la eliminación reductiva^{85, 86} tras el calentamiento de los

complejos de diarilpaladio (II) aislados. La eliminación reductiva se produce suavemente para proporcionar biarilos como productos de acoplamiento cruzado. Estos resultados experimentales sugieren que el paso determinante de la velocidad en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura es la transmetalación.

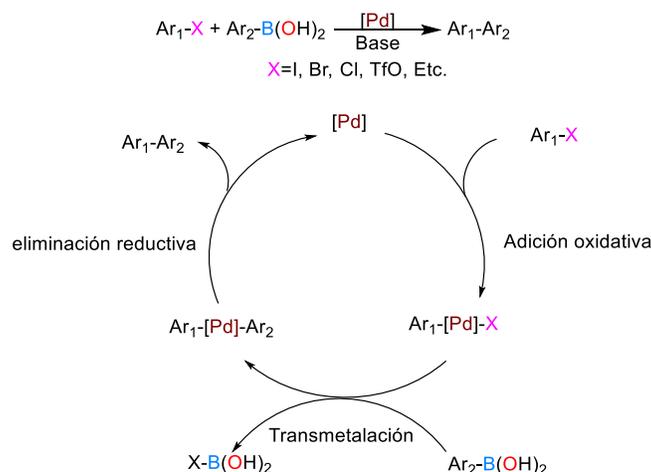


Figura 20. Ciclo catalítico de la reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio.

Las investigaciones realizadas sobre el efecto de los sustituyentes en los haluros orgánicos y los ácidos organoborónicos, sugieren que la transmetalación es el paso determinante de la velocidad de reacción en la mayoría de los acoplamientos Suzuki-Miyaura.⁸⁷ Esta hipótesis también está respaldada por cálculos teóricos; aunque la presunción de que la transmetalación es el paso determinante de la velocidad en todos los acoplamientos Suzuki-Miyaura se ha vuelto incierto en los últimos años debido a la diversidad de sustratos y condiciones de reacción.

Se considerarán dos posibles mecanismos de transmetalación en el acoplamiento Suzuki-Miyaura acelerado por la base. Uno implica la formación de los boratos nucleofílicos a partir de la reacción del ácido borónico con la base añadida, lo que conduce a un ataque nucleofílico al complejo de halogenopaladio(II) (Figura 21, ruta A); el otro implica un ataque nucleofílico de la base (un ion hidroxilo) al complejo de halogenopaladio (II) para generar el intermediario hidroxopaladio (II), que además reacciona con los compuestos de organoboro neutros para completar la transmetalación (Figura 21, ruta B).

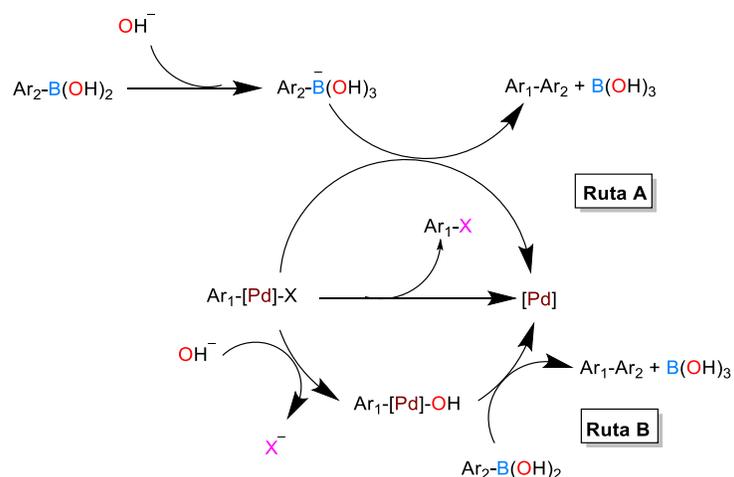
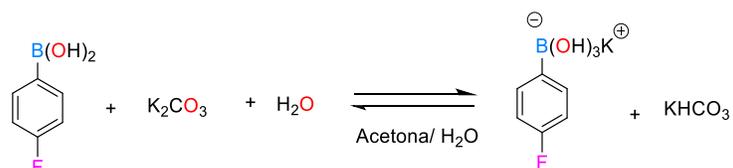


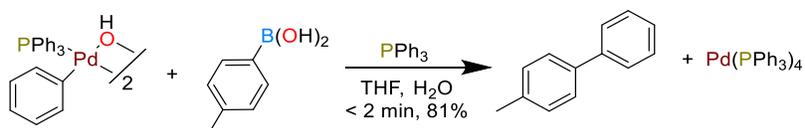
Figura 21. Mecanismos posibles en la transmetalación en el acoplamiento Suzuki-Miyaura.

Un estudio realizado acerca de la interacción del ácido fenilborónico con una de las bases más comúnmente empleada en la reacción de Suzuki-miyaura, K_2CO_3 , reveló que la formación del borato no ocurre cuantitativamente y en el medio se observa la presencia del ácido fenilborónico y el borato en una proporción de 1:1 a 1:3 respectivamente, dependiendo de la cantidad de base utilizada. Lo anterior indica que durante de la catálisis ambas especies están disponibles para interactuar en el ciclo catalítico (Ecuación 23).

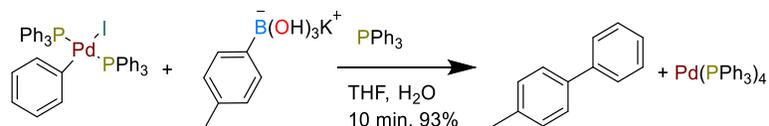


Ecuación 23.

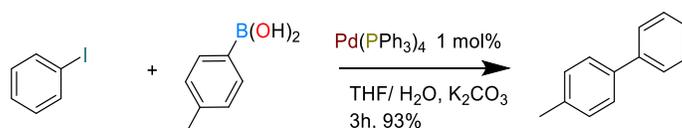
Aunque hasta la fecha no existe evidencia definitiva para explicar qué mecanismo de transmetalación es correcto, recientemente Hartwig proporcionó información sobre el proceso. En primer lugar, Hartwig examinó una serie de reacciones estequiométricas con complejos de arilpaladio (II) aislados con varios reactivos de organoboro; los resultados indicaron que las reacciones de un ácido arilborónico con un complejo de hidroxopaladio (II) (Ecuación 24) y de un arilborato con un complejo de yodopaladio (Ecuación 25) son mucho más rápidos que la reacción catalítica neta (Ecuación 26). Por lo tanto, ambos mecanismos (rutas A y B) pueden estar involucrados en el ciclo catalítico del acoplamiento de Suzuki-Miyaura.⁸⁸



Ecuación 24.

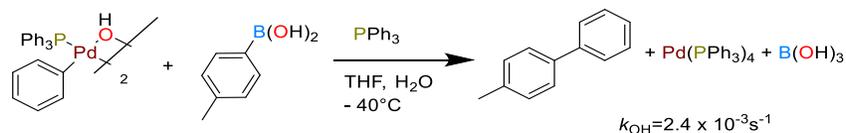


Ecuación 25.

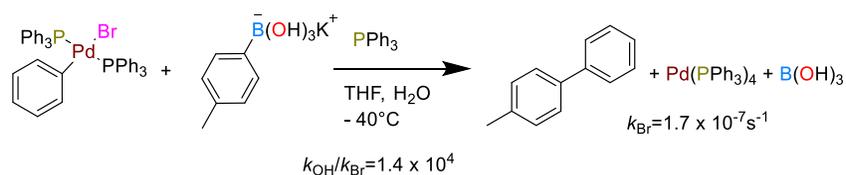


Ecuación 26.

Por otra parte, se compararon las velocidades de reacción de un ácido fenilborónico con un complejo de hidroxopaladio y de un borato con un complejo de bromopaladio. Cuando cada reacción se monitoreo mediante ^{31}P RMN, se encontró que la constante de velocidad para la reacción de un ácido borónico y un complejo de hidroxopaladio era $2.4 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ (Ecuación 27); mientras que el de un complejo de bromopaladio y un borato de potasio fue $1.7 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ (Ecuación 28) dando lugar a proporciones significativamente diferentes por un factor de 1.4×10^4 . Estos resultados experimentales indican que la transmetalación progresa a través de la ruta B. Sin embargo, cabe destacar que: (1) estos datos experimentales no se pueden aplicar a todas las reacciones de Suzuki-Miyaura; (2) aunque se usan bases débiles tales como carbonatos y fosfatos en la mayoría de los casos de reacciones de Suzuki- Miyaura, la ruta B competiría con la ruta A cuando se emplean bases más fuertes.⁷⁹



Ecuación 27.



Ecuación 28.

3.3.2. Complejos ciclopaladados en la reacción de Suzuki-Miyaura

El uso de paladio como catalizador para la formación de enlaces carbono-carbono ofrece importantes posibilidades,⁸⁹ el alto precio de los catalizadores de paladio y el creciente interés de la industria por usar reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio ha impulsado a la investigación hacia la fabricación de estos catalizadores de forma más económica y práctica.⁹⁰ Se han logrado avances significativos en esta dirección durante la última década, siendo evidente un incremento de los esfuerzos dirigidos al desarrollo de nuevos catalizadores de paladio que sean más activos, reciclables y al mismo tiempo más estables.⁹¹

Los paladaciclos han surgido como una prometedora familia de precursores de catalíticos organometálicos para reacciones de acoplamiento carbono-carbono.^{3,92,93} Aunque la síntesis de azobenceno ciclopaladado fue llevada a cabo por Cope en 1965, el verdadero comienzo del campo de los paladaciclos como catalizadores en las reacciones de acoplamiento cruzado se produjo en 1995 con la introducción de paladaciclos de Hermann-Beller, (Figura 22).⁹⁴ Muy rápidamente se presentó una gran variedad de paladaciclos derivados de fósforo, nitrógeno, azufre y oxígeno que presentan un TON extremadamente alto en diferentes reacciones de formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.¹

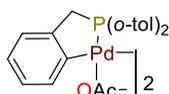


Figura 22. Catalizador de Hermann-Beller.

3.3.2.1. Activación de bromoarenos

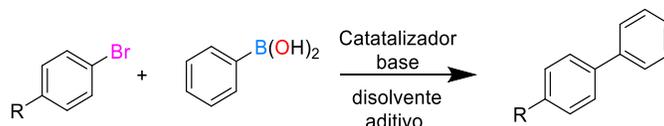
El potencial de una gran diversidad de paladaciclos como precursores catalíticos en la reacción de Suzuki-Miyaura ha sido ampliamente estudiada en la activación de bromoarenos con ligantes tridentados o bidentados, con átomos donadores de fósforo, nitrógeno, azufre, selenio o con carbenos NHC, la actividad catalítica de estos complejos depende de la estructura de sus ligantes, los más eficientes son los que contienen fosfinas o imitaciones de fosfina, como carbenos *N*-heterocíclicos. Esto podría estar

relacionado por la estabilidad adicional proporcionada por estos ligantes en la estabilización de las especies de Pd (0) catalíticamente activas involucradas en el ciclo catalítico principal.

Los complejos con ligantes CN o NCN fueron desarrollados como una alternativa de sistemas catalíticos sin fosfina, debido a su mayor estabilidad; las reacciones catalíticas con complejos con este tipo de ligantes pueden realizarse en presencia de aire, a diferencia de los ligantes con fosfinas que son más inestables y es necesario el empleo de atmósfera inerte, lo cual se convierte en una dificultad si se desean ser empleadas a nivel industrial.

A continuación, se presenta en la tabla 1 un resumen de los resultados reportados en la literatura para diferentes tipos de complejos ciclopaladados, en la activación de bromoarenos.

Tabla 1. Complejos ciclopaladados en la reacción de Suzuki-Miyaura empleando bromoarenos.



Ligantes	Base	Disolvente	t(h)	[Pd]	Ref.
[C,N,N] o [N,C,N]	K ₂ CO ₃ , Na ₂ CO ₃ , K ₃ PO ₄ , Cs ₂ CO ₃	Tolueno, DMF, H ₂ O, DMF/H ₂ O, Dioxano	2 a 4	0.1-0.001	8, 9, 95-98
[C,N]	K ₂ CO ₃ , Na ₂ CO ₃ o K ₃ PO ₄	Tolueno, o-Xileno, H ₂ O, DMF/H ₂ O, Dioxano	2 a 4	0.1-0.01	99-102
[P,C,P] o [P,C]	K ₂ CO ₃	Tolueno, Atm. inerte	16 a 24	0.02- 0.0001	103-106
[C,S] o [S,C,S]	K ₃ PO ₄ y LiOH	DMF o MeOH	6 a 38	0.5-3	107-109
[C,N,S] o [S,C,N]	K ₃ PO ₄	DMF, tolueno o MeOH, N ₂	0.25 a 4	1	8, 110, 111
[C,N,Se]	K ₂ CO ₃	DMF, DMF/H ₂ O	3 a 25	0.01-0.001	112, 113
[CNH,CNH]	K ₂ CO ₃	Tolueno, H ₂ O	2 a 22	0.1-0.5	114,115
[CNH,N]	K ₂ CO ₃	Tolueno, H ₂ O/MeOH 1:1	3 a 24	0.005- 0.0001	116, 117

3.3.2.1.1. Paladaciclos con fragmento tiazol

Los complejos ciclopaladados tipo pinza con un fragmento tiazol (Figura 23), han mostrado ser eficientes precatalizadores en la reacción de Suzuki-Miyaura, ya que presentan excelentes resultados en la activación de bromoarenos con sustituyentes electroatratadores y donadores en atmósfera abierta, mostrando superioridad en cuanto a rendimientos y tiempos de reacción respecto a los complejos con fosfinas con una concentración del catalizador del 0.05-0.001 % mol.^{8,9}

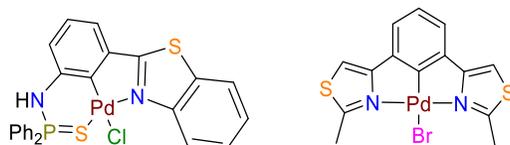


Figura 23. Paladaciclos con un fragmento tiazol que han sido probados en la reacción de Suzuki-Miyaura.

3.3.2.1.2. Paladaciclo con hidrazonas

Otro antecedente importante son los resultados de la actividad catalítica del complejo tipo pinza con fenilhidrazona (Figura 24), el cual fue un eficiente precatalizador en la reacción de Suzuki-Miyaura al presentar un tiempo de reacción corto a comparación con otros sistemas a temperatura ambiente, sin embargo, fue necesaria una carga de catalizador del 2%.⁶⁴

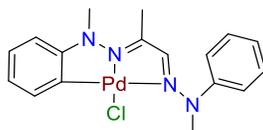


Figura 24. Paladaciclo con derivado de fenilhidrazona que ha sido evaluado en la reacción de Suzuki-Miyaura

3.3.2.1.3. Activación de bromoarenos en medio acuoso

El empleo de agua como una alternativa ambientalmente benigna y económicamente favorable a los solventes orgánicos se ha convertido en un campo de investigación muy activo, debido a que a diferencia de los medios de reacción orgánicos comunes, no es tóxico, no es inflamable y es barato. Particularmente, en las reacciones catalíticas de acoplamiento cruzado en fase acuosa se ha aplicado con éxito.¹¹⁸ Durante la última década, varios grupos de investigación describieron protocolos bifásicos para acoplamientos Suzuki-Miyaura comúnmente basados en catalizadores solubles en agua.¹⁰⁶ Sin embargo, a pesar de una variedad de ventajas, los protocolos de

acoplamiento cruzado en agua típicamente requieren codisolventes o alta carga de catalizador.¹¹⁹ Con el fin de mejorar dichos resultados diversos complejos ciclopaladados solubles en agua han sido desarrollados y empleados con éxito en la reacción de Suzuki-Miyaura, el más eficiente presentan en el ligante un átomo donador de nitrógeno y dos CNH;¹¹⁷ sin embargo, este catalizador requiere como codisolvente metanol (Figura 25, inciso a), también se ha reportado el uso de complejos con ligantes de tipo [CNH,CNH]¹¹⁵, [C,N]¹⁰¹y [C,N,N]⁹⁶ (Figura 25 inciso b, c, d, e) siendo eficientes en H₂O para una variedad de bromoarenos, en cambio, los complejos con fosfinas (Figura 25 inciso f ¹²⁰ y g¹⁰⁶) solo han logrado catalizar bromoarenos con grupos electroattractores en agua.

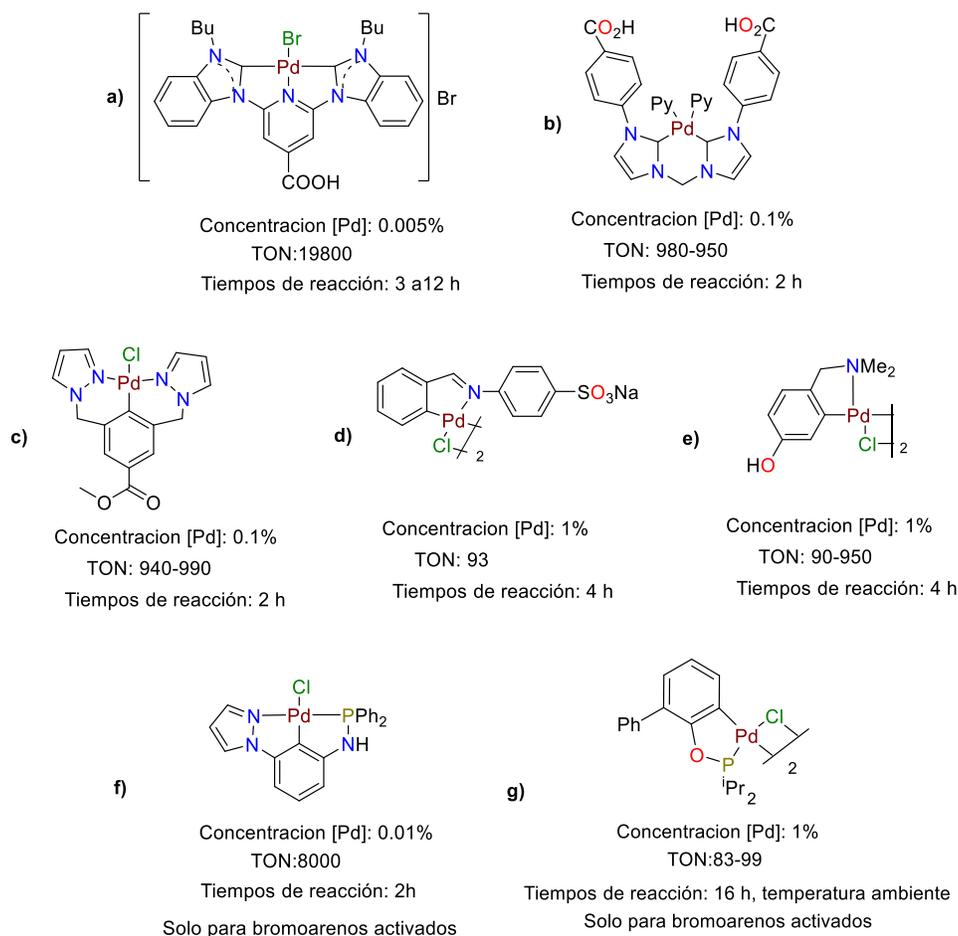
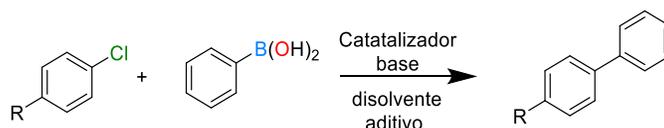


Figura 25. Complejos ciclopaladados empleados en la reacción acuosa de Suzuki-Miyaura de bromoarenos con ácido fenilborónico

3.3.2.2. Activación de cloroarenos

Se han realizado estudios del potencial de los paladaciclos en la activación de cloroarenos en la reacción de Suzuki-Miyaura, esto, motivado por la mayor disponibilidad comercial de cloruros de arilo y menor precio en comparación con bromuros, lo cual es importante para la aplicación industrial. Sin embargo, debido a la dificultad de la adición oxidativa del cloroareno a los complejos de paladio durante el ciclo catalítico, ya que presentan menores rendimientos y mayores tiempos de reacción y es necesaria una mayor concentración de catalizador en comparación a la activación de los arenos con bromo y yodo, por lo cual, es de vital importancia el desarrollo de sistemas con mayor eficiencia. A continuación, se presenta en la tabla 2 un resumen de los resultados reportados en la literatura en la activación de cloroarenos para diferentes tipos de complejos ciclopaladados.

Tabla 2. Complejos ciclopaladados en la reacción de Suzuki-Miyaura empleando cloroarenos.



Ligante	Base	Disolvente	T(h)	[Pd]	Ref.
[C,N,N]	K ₂ CO ₃	Tolueno, Atm. inerte	6	0.01	97
[N,C,N]	K ₂ CO ₃ o K ₃ PO ₄	Tolueno, DMF/H ₂ O, N ₂ y abierta	12 a 24	1	9, 98
[C,N]	K ₂ CO ₃ , Cs ₂ CO ₃ , K ₃ PO ₄ o Na ₂ CO ₃	Tolueno, H ₂ O, DMF/H ₂ O, Atm. Inerte y abierta	6 a 20	0.1-0.01	99, 101, 102, 121, 122
[N,C, P]	CsF	Dioxano, Atm. inerte	27	1	123
[P,C]	K ₂ CO ₃	Dioxano, o-xileno, DMA	16 a 27	1-0.00005	104, 105, 124, 125
[C,S]	K ₃ PO ₄	DMF, Atm. inerte	4 a 21	0.5	107
[C,N,S]	K ₃ PO ₄ y Cs ₂ CO ₃	DMF, tolueno, Atm. inerte	4 a 24	1	110, 111
[C,N,Se]	K ₂ CO ₃	DMF, DMF/H ₂ O	6 a 36	0.1-0.01	112, 113
[CNH,CNH]	K ₂ CO ₃ y	Tolueno, H ₂ O	4 a 48	0.1-0.5	114, 115
[CNH,C,N]	NaOtBu	Propanol	1 a 2	2	126

3.3.2.2.1. Activación de cloroarenos en H₂O

Existen solo dos ejemplos reportados en la literatura de paladaciclos que han sido empleados en la activación de cloroarenos en la reacción de Suzuki-Miyaura en medio

acuoso. El primero de ellos (Figura 26, inciso a)¹⁰¹ fue empleado en el acoplamiento del ácido fenilborónico con 4-clorotolueno usando una concentración del catalizador del 1 %, con lo cual se obtuvo un rendimiento del 22% en cuatro horas. El segundo (Figura 26, inciso b),¹¹⁵ fue usando en el acoplamiento de 4-cloroacetofenona empleando una concentración del 0.1%, con lo cual se obtuvo un rendimiento del 62% en cuatro horas.

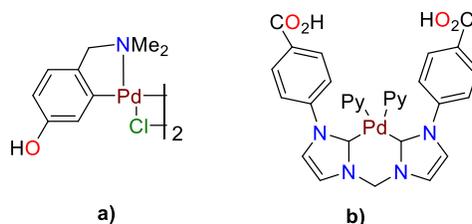


Figura 26. Complejos ciclopaladados empleados en la reacción de Suzuki-Miyaura de cloroarenos en medio acuoso.

3.3.2.3. Proceso de activación del catalizador

Dado que los complejos ciclopaladados por lo general no muestran reactividad con bromuros o cloruros de arilo, es posible que los pasos de transmetalación y eliminación reductiva con el ácido fenilborónico sean los pasos iniciales en la activación de catalizador en la reacción de Suzuki-Miyaura, siendo las especies con biarilos con bajo número de coordinación los responsables de la actividad catalítica. Bedford realizó estudios acerca del mecanismo de activación y desactivación de complejos ciclopaladados de fosfinas, para ello hizo reaccionar estequiométricamente el ácido fenilborónico con un complejo ciclopaladado de fosfina (Figura 27), observando la formación del biarilo en el ligante y la liberación de paladio metálico. El intermediario de este proceso, el cual presenta el ligante de fosfina con el biarilo coordinado al paladio (0) es la especie catalíticamente activa, observando que la coordinación π del anillo de arilo secundario del ligante al centro de metálico puede ayudar a estabilizar al complejo coordinativamente insaturado.¹²⁷ Esto es apoyado por estudios realizados por Wolfe de la reacción de Suzuki-Miyaura catalizada con un sal de paladio con la adición de ligantes de tipo biarilo, con lo cual observó una alta actividad catalítica.¹²⁸ Wolfe postula que los ligantes que son mejores donadores sigma favorecen la adición oxidativa y su unión fuerte al metal evita la precipitación del paladio, también argumenta que el aumento del volumen estérico cerca del paladio promueve la eliminación reductiva y favorece la formación de especies donde solo se une un ligante al metal durante la catálisis.

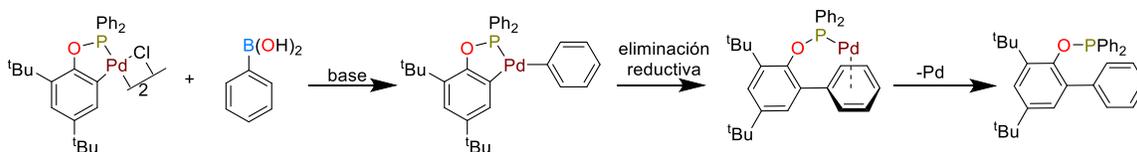


Figura 27. Proceso de activación de paladaciclos.

3.3.3. Aplicaciones de la reacción de Suzuki-Miyaura

Una característica de las reacciones de acoplamiento cruzado es la sustitución con la retención de la configuración en el carbono sp^2 , que no había sido posible mediante reacciones orgánicas convencionales. Estas reacciones también pueden acoplar selectivamente puntos específicos incluso en moléculas complicadas con muchos sitios reactivos. Estas innovaciones han facilitado la síntesis de compuestos tales como productos naturales,¹²⁹ productos farmacéuticos,¹³⁰ cristales líquidos,¹³¹ y polímeros conjugados¹³² así como en materiales de luminiscencia y los semiconductores orgánicos.

3.3.3.1. Síntesis de productos naturales

En la síntesis de productos naturales, las reacciones de acoplamiento cruzados para la formación de enlaces carbono-carbono se han utilizado para la construcción de fragmentos en pasos clave en la síntesis total; sin embargo, acoplamiento Suzuki-Miyaura requiere el uso de bases, por lo que los grupos funcionales que son inestables en condiciones básicas son incompatibles.

A continuación, se describen algunos ejemplos de la aplicación del acoplamiento de Suzuki-Miyaura a la síntesis de productos naturales, que incluyen: i) la síntesis de la eupomatilona-3, en la cual se utilizó como catalizador $Pd(OAc)_2$ con un ligante de fosfina voluminoso con una cadena de biarilo con excelentes resultados al obtenerse un 93% de rendimiento con una carga de catalizador del 0.005 % (Figura 28, inciso a).¹³³ ii) la síntesis de la complanadina A, con el uso del complejo $[PdCl_2(dppf)]$ $dppf=1,1'$ Bis(difenilfosfin)ferroceno (Figura 28, inciso b).¹³⁴ y iii) la síntesis de rutamicina B antibiótico que fue sintetizado utilizando como catalizador el complejo $Pd(PPh_3)_4$, el cual es uno de los más ampliamente usado para la reacción de Suzuki-Miyaura (Figura 28, inciso c).¹³⁵

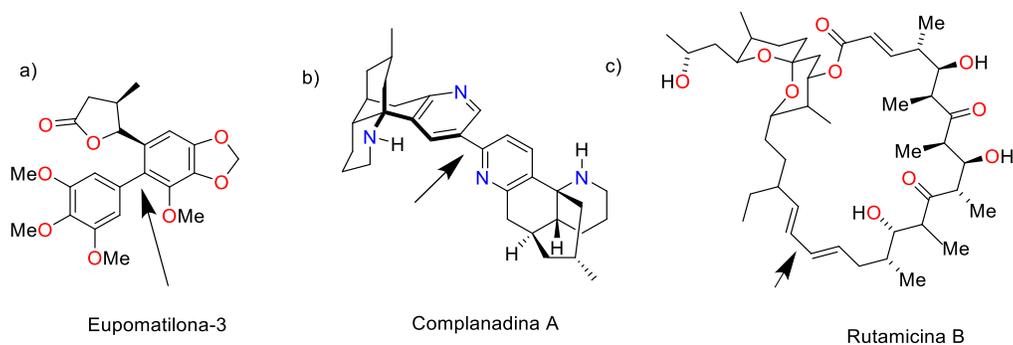


Figura 28. Productos naturales donde ha sido empleada la reacción de Suzuki-Miyaura.

3.3.3.2. Productos farmacéuticos

Los compuestos biológicamente activos candidatos a fármacos se pueden preparar a partir de sustratos disponibles en unos pocos pasos utilizando reacciones de acoplamiento cruzado con condiciones de reacción suaves sin afectar una gran diversidad de grupos funcionales; debido a estas ventajas, las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio se están utilizando en la producción industrial de productos farmacéuticos.

La figura 29 muestra algunos ejemplos que incluyen la síntesis de: i) GABA_A R_{2/3}-agonista usado para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada; el sistema biarilo se sintetizó a partir del acoplamiento Suzuki-Miyaura de un bromuro de arilo con un ácido arilborónico,¹³⁶ ii) el (Z)-Tamoxifen, utilizado ampliamente para todas las etapas del cáncer de mama puede sintetizarse con éxito mediante esta metodología con alta regio y estereoselectividad (>99%)¹³⁷ y iii) ácido 4-[8-(3-Fluorofenil)[1,7]naftiridin-6-il]-*trans*-ciclohexancarboxílico, el cual es un inhibidor de la fosfodiesterasa empleado para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma.¹³⁸

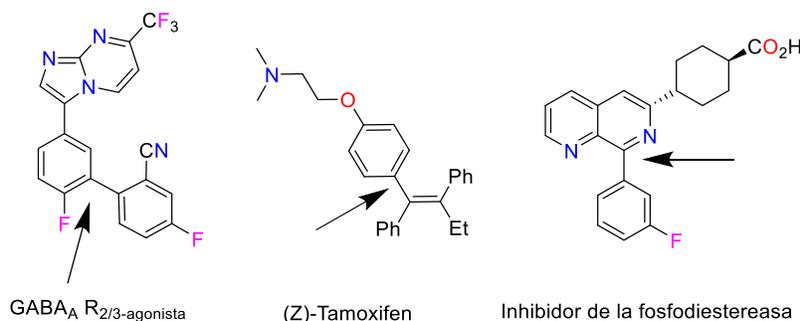


Figura 29. Productos farmacéuticos donde ha sido empleada la reacción de Suzuki-Miyaura.

3.3.3.3. Polímeros conjugados

Los polímeros π -conjugados han recibido una atención considerable debido a que poseen alta conductividad y tienen cualidades electroquímicas únicas, su obtención se ha realizado a través de la polimerización oxidativa con lo cual se ha podido sintetizar una variedad de polímeros π -conjugados que contienen anillos heteroaromáticos. Sin embargo, los métodos de polimerización electroquímica se ven afectados por el volumen de los sustituyentes de los monómeros.

En la figura 30 se muestran distintos ejemplos que incluyen la síntesis de a) (*E*)-poliarilvinilenos, los cuales se obtuvieron estereoselectivamente mediante el acoplamiento de bromuros de (*E*)-estirilo y ácidos arilborónicos¹³⁹; b) copolímeros derivados de carbazoles con Pd(PPh₃)₄ en THF, con un rendimiento del 75%¹⁴⁰; c) copolímeros alternantes que tienen anillos de fenilo y pirrol¹⁴¹

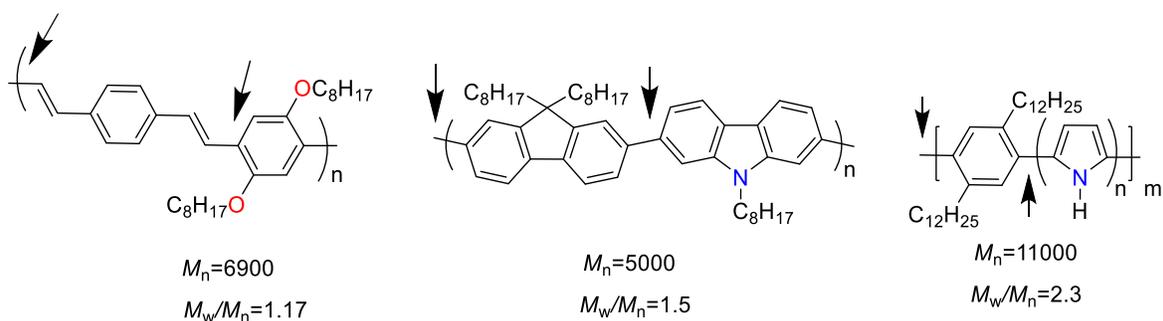


Figura 30. Polímeros donde ha sido empleada la reacción de Suzuki-Miyaura.

3.4. Radiación infrarroja

El Principio 6 de la química verde es uno de los principios más ignorados, no obstante que postula la necesidad de disminuir el consumo energético. Menciona que los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. La mayoría de los procesos químicos (75%) utilizan fuentes de energía térmica que se originan de combustibles fósiles; por lo tanto, con el fin de minimizar los requerimientos de energía, con miras a la química ecológica, se debe de intentar que los aportes de energía en los sistemas químicos sean lo más eficientes posible. A este respecto, se han investigado nuevas posibilidades con las energías no clásicas; sonicación (US), mecánica (triboquímica), microondas (MW) y más

recientemente, la irradiación infrarroja (IR) para minimizar el tiempo de reacción, mejorar el rendimiento del producto y evitar subproductos no deseados.

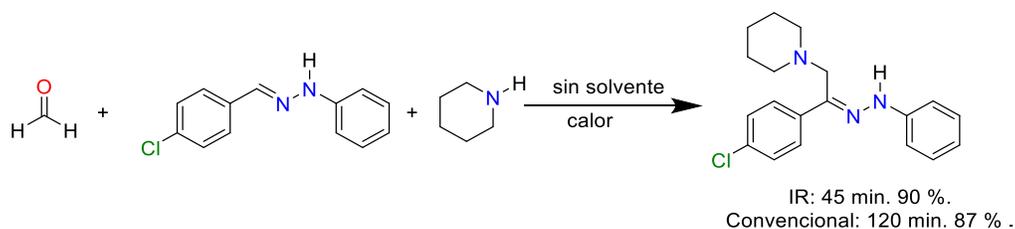
La energía infrarroja se dispersa desde un emisor de radiación (lámpara) y consecuentemente se expone las superficies de materiales, que la absorben fácilmente y se calientan. Por lo tanto, la efectividad del calentamiento está relacionada con la línea de visión entre el origen y el material, en otras palabras, la radiación infrarroja es una forma de calentamiento directa; esto, además de la promoción de ciertos modos de vibración en una molécula, son las razones principales de la alta eficiencia energética inherente de los sistemas infrarrojos para activar una reacción o favorecer la extracción de productos naturales.

Los emisores están diseñados específicamente para diferentes características de energía. Para longitudes de onda largas (FIR), con una longitud de onda pico de 3-5 μm y un tiempo de respuesta de 5min, es usado una resistencia que se intercala con vidrio endurecido o cerámica vitrificada. En relación con la longitud de onda media (MIR), con una longitud de onda máxima de 2,3 μm y un tiempo de respuesta de 30 s, un filamento de aleación de cromo se suspende en una funda de cuarzo o metal. Finalmente, para una longitud de onda corta (NIR), con una longitud de onda máxima de 1,2 μm y un tiempo de respuesta <1s se emplea un filamento de tungsteno que se sella en una envoltura de cuarzo con un gas halógeno.

Este tipo de radiación se ha aplicado en síntesis orgánica, catálisis¹⁴² y en las reacciones de acoplamiento, permitiendo acortar los tiempos de reacción, obtener reacciones más limpias y por lo tanto aumentar en general los rendimientos^{16,17,18}.

3.4.1. Acoplamiento de Mannich

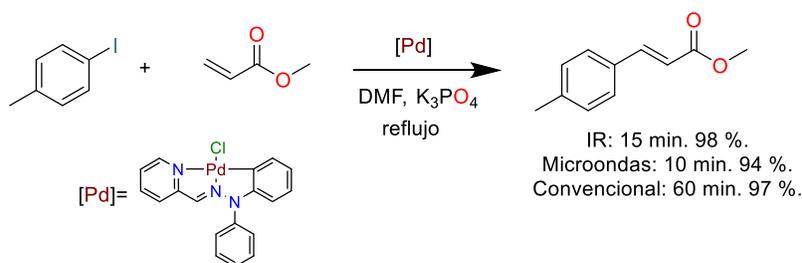
Ortega y colaboradores estudiaron la reacción de acoplamiento entre arilhidrazonas, formaldehído y una amina secundaria para generar (Z)-(aminometil)(aril)fenilhidrazonas sin disolvente y usando irradiación infrarroja como fuente de energía. Este método genera buenos rendimientos y tiempos de reacción inferiores a comparación del uso de calentamiento convencional, particularmente cuando se incluyen grupos que retiran densidad electrónica en la fenilhidrazona (Ecuación 29).¹⁶



Ecuación 29.

3.4.2. Acoplamiento Mizoroki–Heck

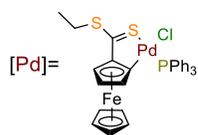
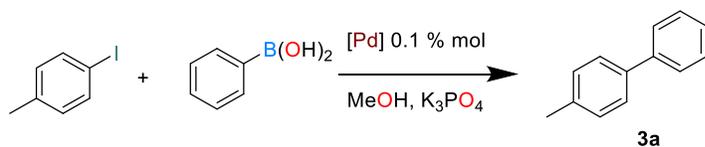
Por otro lado, Ortega y colaboradores realizaron estudios de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck catalizada por complejos ciclopaladados empleando irradiación infrarroja como fuente de calentamiento, en dichos estudios se observó mejores rendimientos y menores tiempo de reacción cuando la radiación IR es utilizada como fuente de calentamiento a comparación del calor convencional por mantilla. Cuando para dichas reacciones fue empleado el calentamiento por microondas se observaron tiempos de reacción un poco menores que cuando se emplea IR, sin embargo, se obtuvieron menores rendimientos (Ecuación 30).¹⁷



Ecuación 30.

3.4.3. Acoplamiento Suzuki-Miyaura

Balam y colaboradores reportaron el empleo de complejos con paladaciclos con ligantes donadores de S derivados de ferrocenil tioéster como catalizadores en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura utilizando energías alternas de reacción. En el trabajo se evaluó el acoplamiento entre yodotolueno y el ácido fenilborónico, haciendo uso diferentes fuentes de energía como: temperatura ambiente, ultrasonido, calor convencional, microondas e irradiación infrarroja, observando que estas dos últimas promueven las reacciones de acoplamiento. El autor destacó que la radiación IR es una fuente de energía eficiente, económica y accesible (Ecuación 31).¹⁸



Ambiente: 25 °C 390 min. 74%.
 Ultrasonido: 40 °C 120 min. 99%.
 Convencional: 65°C, 240 min. 99%.
 IR: 65 °C, 25 min, 98%.
 Microondas: 90 °C 6 min. 98 %.

Ecuación 31.

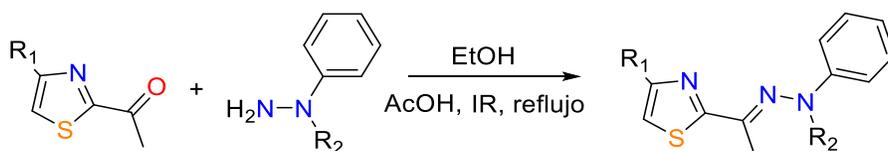
4. RESULTADOS Y DISCUSIONES

4.1. Síntesis de arilhidrazonas

La síntesis de complejos ciclopaladados depende en gran medida de la arquitectura del ligante, si los átomos donadores de par de electrones pueden unirse fuertemente al metal esto llevará a la formación de un complejo de coordinación de tipo $[PdL_2]^{+2}$ el cual no podrá realizar la activación del enlace C-H, sin embargo, si la unión del metal con los heteroátomos de ligante es muy débil no podrá realizarse el desplazamiento de los ligantes iniciales del precursor de paladio.² Por ende es importante diseñar un buen ligante cuya unión con el metal se encuentre en un punto intermedio. En este sentido, tanto las arilhidrazonas y compuestos con un fragmento tiazol^{8,9,12,13} han tenido éxito en la formación de complejos ciclopaladados. Cabe resaltar que no había sido publicado un ligante que contuviera ambos grupos donadores de N y por ello resulta importante encontrar una síntesis eficiente y rápida partiendo de materias primas comerciales.

La obtención de los ligantes tridentados [C,N,N] de arilhidrazonas con un fragmento tiazol (compuestos **1a-f**), se llevó a cabo a través de una reacción clásica de condensación entre el 4-metil-2-acetiltiazol y/o el 2-acetiltiazol en presencia de la arilhidrazina correspondiente (*N*-fenil-*N*-metilhidrazina, *N,N*-difenilhidrazina y *N*-bencil-*N*-fenilhidrazina) en medio ácido usando etanol como disolvente (tabla 3).

Tabla 3. Síntesis de diferentes arilhidrazonas.



Compuesto	R ₁	R ₂	t(h)	p.f (°C)	Rendimiento (%)
1a	H	CH ₃	1.5	52-54	68
1b	H	Ph	3.5	108-110	70
1c	H	Bencil	1.5	66-67	80
1d	CH ₃	CH ₃	1.5	66-69	84
1e	CH ₃	Ph	1.5	71-73	66
1f	CH ₃	Bencil	2.5	80-82	67

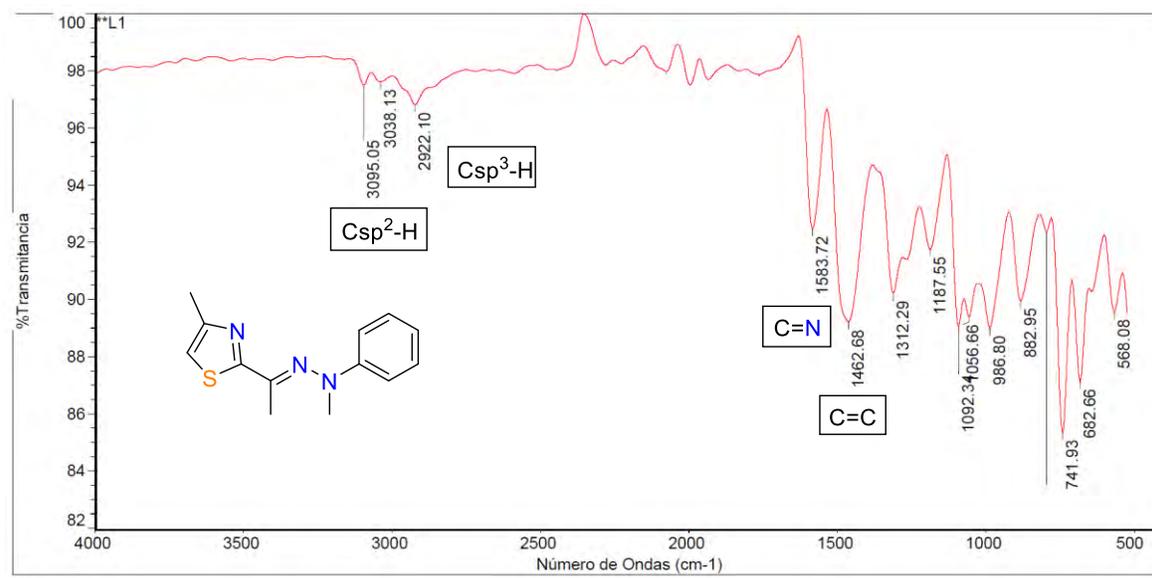
Condiciones de reacción. 1 mmol del compuesto carbonílico, 1 mmol de arilhidrazina, 2 gotas de AcOH, 10 mL de etanol.

Las arilhizaronas **1a-f** se obtuvieron como sólidos cristalinos de color amarillo y fueron caracterizadas por técnicas espectroscópicas de resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , infrarrojo y espectrometría de masas.

4.1.1. Caracterización espectroscópica de los ligantes

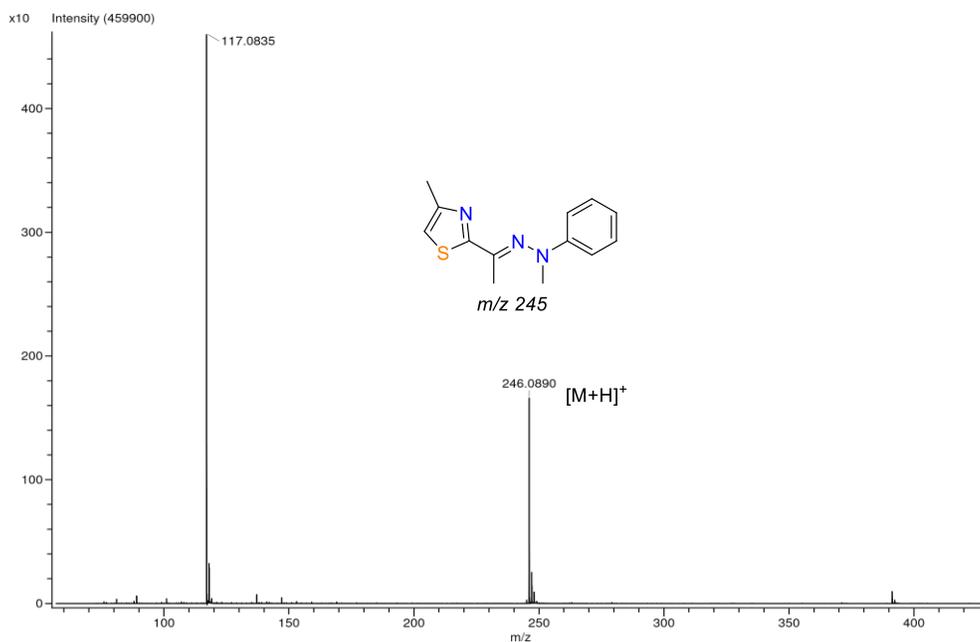
Dada la similitud estructural que poseen los ligantes obtenidos, a continuación se detalla los datos espectroscópicos para uno de ellos escogiendo arbitrariamente el compuesto **1d** 2-[1-(2-metil-2-fenilhidrazinilideno)etil]-4-metiltiazol.

En el espectro de infrarrojo, obtenido en fase sólida, del ligante **1d**, presenta las bandas en 3095 cm^{-1} y 2922 cm^{-1} características de la vibración $\nu_s(\text{Csp}^2\text{-H})$ y $\nu_s(\text{Csp}^3\text{-H})$, respectivamente, en 1538 cm^{-1} se observa la banda debida a la vibración del doble enlace $\nu_s(\text{C}=\text{N})$ correspondiente al grupo imina, la cual indica la formación de la arilhidrazona; en 1462 cm^{-1} aparece otra banda que pertenece a la vibración del $\nu_s(\text{C}=\text{C})$ del anillo aromático (espectro 1).



Espectro 1. IR (ATR) para el compuesto **1d**.

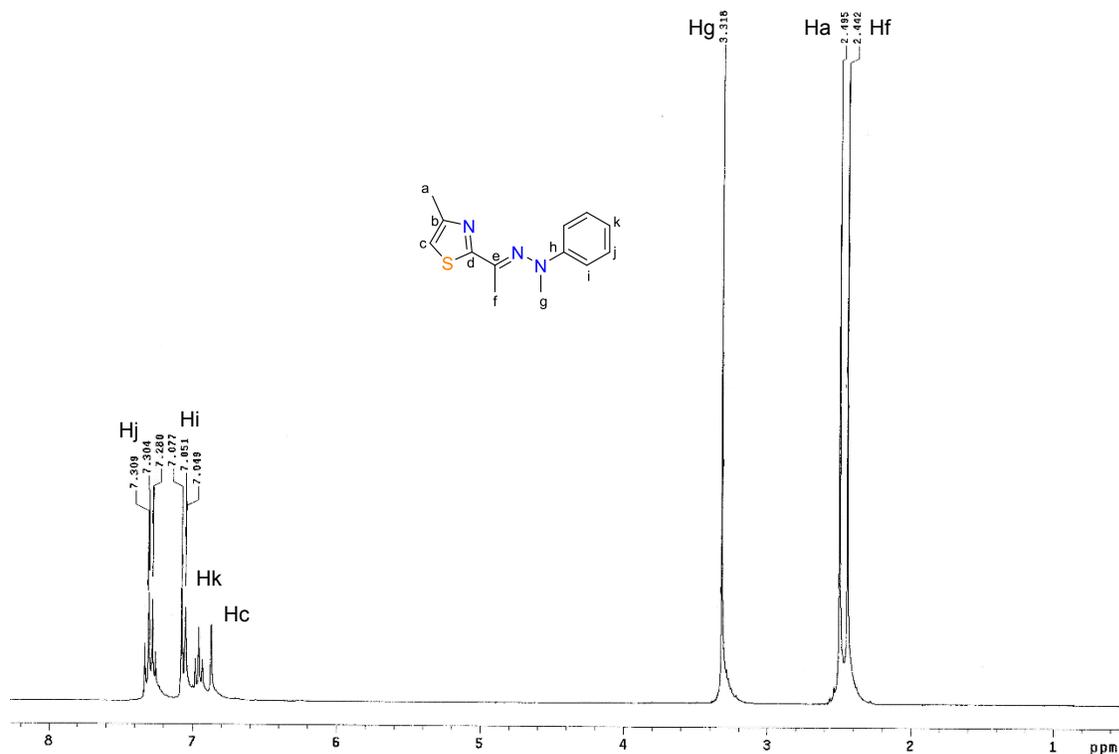
En el espectro de masas del ligante **1d** (espectro 2) obtenido con la técnica de (DART), se observa el pico correspondiente al ion molecular del compuesto esperado más una unidad m/z 246 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Espectro 2. Masas de baja resolución (DART 19 eV) para el compuesto **1d**.

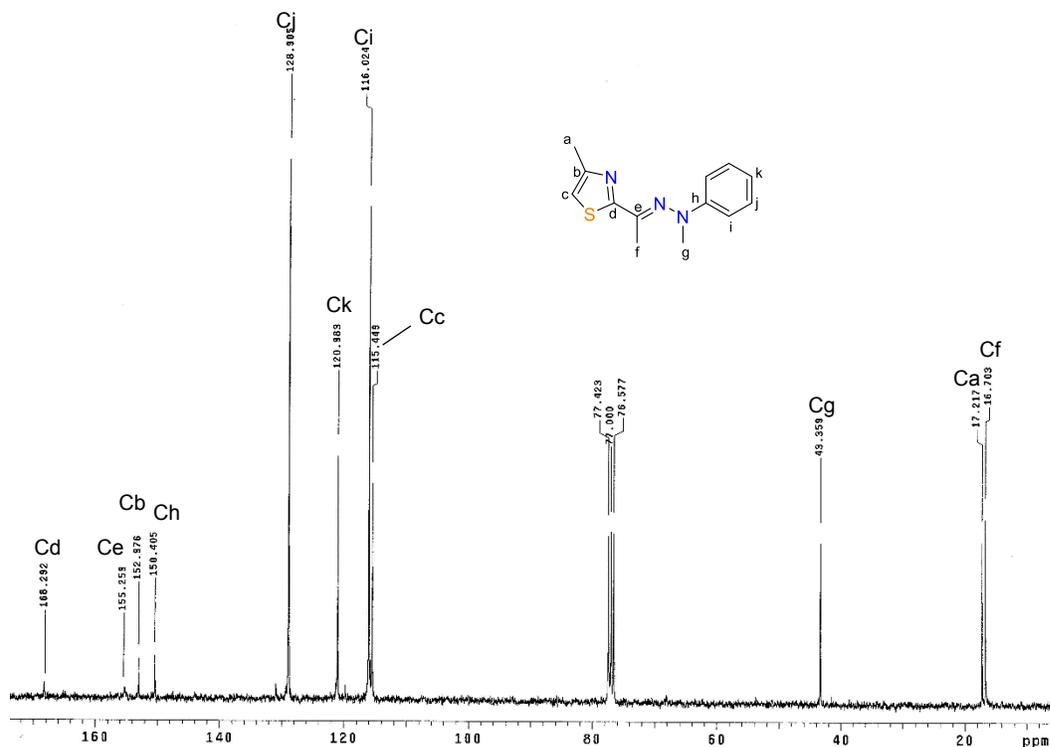
En el espectro de RMN ^1H para el compuesto **1d** (espectro 3) se observan a campos altos tres señales simples con desplazamientos químicos de 2.44, 2.49 y 3.31 ppm y que integran para 3 protones cada una, las cuales corresponden a los grupos metilos H-f, H-a y H-g respectivamente. La señal del grupo metilo H-g se encuentra desplazada a campo bajo por su unión con el átomo de nitrógeno que es más electronegativo que el carbono. A campos más bajos se observa: una señal simple en 6.85 ppm que integra para un protón, la cual fue asignada al protón H-c del anillo de tiazol; una señal triple en 6.95 ppm que integra para un protón, la cual corresponde al protón H-k en posición *para*; una señal doble en 7.05 que integra para dos protones asignada a los protones H-i en posición *orto*; finalmente, en 7.30 se observa la señal triple que integra para dos protones y corresponde a las hidrógenos H-j.

En relación a los desplazamientos químicos de los protones aromáticos, las señales propias de los protones en la posición *orto* y *para* se encuentran a campos más altos que la *meta*, debido al efecto del par de electrones de nitrógeno que son introducidos al anillo aromático dejando a la posición *meta* más desprotegida. Por otra parte, por el efecto inductivo $-I$ del átomo de nitrógeno, el protón H-i se encuentra más desprotegido que el protón H-K lo cual lo desplaza a campos más bajos.



Espectro 3. RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz) para el compuesto **1d**.

En el espectro de RMN ¹³C para el compuesto **1d** (espectro 4) se observan a campos altos tres señales con desplazamientos químicos de 16.7, 17.2 y 43.3 ppm correspondientes a los átomos de carbonos de los grupos metilos de la molécula C-f, C-a y C-g, respectivamente. En el espectro se observan, en la zona de los aromáticos, cuatro señales intensas cuyos desplazamientos químicos son 115.4, 116.0, 120.9 y 128.9 ppm y corresponden a los carbonos C-c, C-i, C-k y C-j, respectivamente. Hacia campo más bajo se observan cuatro señales menos intensas características de los átomos de carbono cuaternarios. En 150.4 ppm se aprecia la señal del carbono unido al nitrógeno del anillo aromático C-h, en 152.9 ppm la señal del carbono unido al metilo del anillo tiazol C-b, en 155.2 ppm la señal correspondiente al átomo de carbono imínico C-e y en 168.2 ppm se puede apreciar la señal del carbono que se une tanto al nitrógeno y al azufre del anillo tiazol C-d. La asignación fue realizada por cálculo de tablas usando las tablas de elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos (Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Badertscher, M.; *Structure Determination of Organic Compounds*, Springer, Alemania, 2009).



Espectro 4 RMN ^{13}C (CDCl_3 75 MHz) para el compuesto **1d**

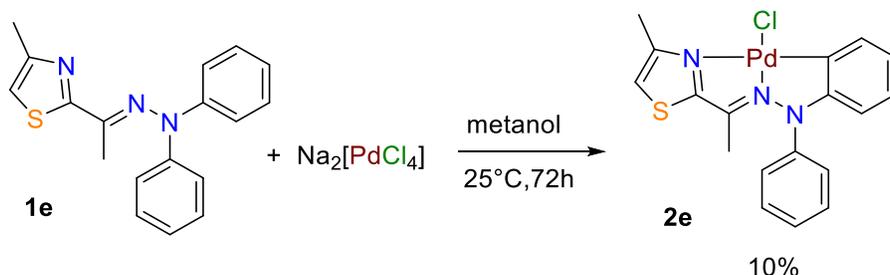
4.2. Complejos ciclopaladados.

Una vez obtenidas las hidrazonas se procedió a su empleo como ligantes tridentados [C,N,N] para la obtención de los complejos ciclopaladados. Para comenzar con la síntesis se utilizaron las condiciones de reacción reportadas para la obtención de complejos ciclopaladados con arilhidrazonas con un fragmento heterocíclico, a través de la activación del enlace C-H.^{12,13}

Para llevar a cabo la reacción de paladación se escogió de manera arbitraria al ligante **1e**, el cual se hizo reaccionar con Na_2PdCl_4 usando metanol como disolvente a temperatura ambiente y en un tiempo de 72 h determinado mediante CCF. Se obtuvo la formación del complejo ciclopaladado **2e** en un rendimiento del 10%, el cual fue caracterizado por técnicas espectroscópicas comunes (Ecuación 32).

Cabe mencionar que en la reacción se obtiene la formación de un subproducto que debido a sus propiedades no fue posible caracterizar, ya que resultó insoluble en la mayor

parte de disolventes y poca estabilidad en solución, además de su alta adherencia a la fase estacionaria de la columna de cromatografía tanto en sílice como en alumina.



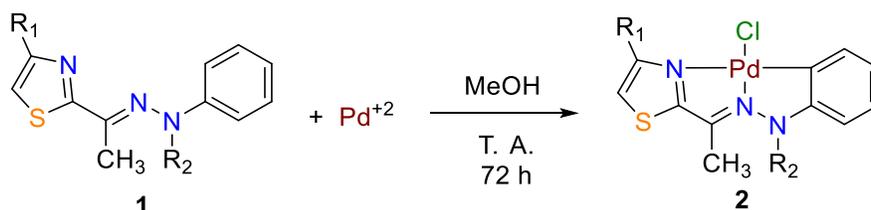
Ecuación 32.

Dado este resultado, se decidió estudiar las condiciones de reacción con el fin de obtener una metodología que permitiera aumentar el rendimiento de la reacción, dichos estudios se describen a continuación.

4.2.1. Optimización de las condiciones de reacción

Otra metodología reportada en la literatura para la obtención de complejos ciclopaladados con ligantes de tipo hidrazonas emplea PdCl_2 como fuente de paladio,⁶³ por lo cual el primer estudio para la optimización de la reacción de ciclopaladación para este tipo de ligantes fue el empleo de este precursor de paladio, los resultados obtenidos se describen en la tabla 4.

Tabla 4. Influencia del precursor de paladio.



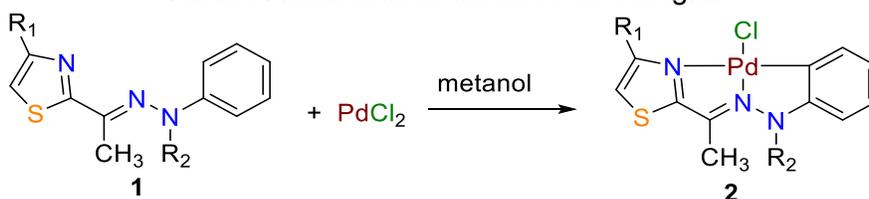
Ensayo	R ₁	R ₂	Complejo	Fuente de paladio	Rendimiento (%)
1 ^a	CH ₃	Ph	2e	$\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$	10
2	CH ₃	Ph	2e	PdCl_2	63
3	CH ₃	CH ₃	2d	PdCl_2	20
4	H	Ph	2b	PdCl_2	12

Condiciones de reacción: 0.3 mmol de arilhidrazona, 0.3 mmol de cloruro de paladio 10 mL de metanol. ^a 0.6 mmol de NaCl

La reacción de paladación entre el ligante **1e** y PdCl₂, mejora en gran medida la obtención del complejo **2e**, al obtener un 63% de rendimiento (ensayo 2); sin embargo, al emplear esta metodología con los ligantes **1d** y **1b** se observaron bajos rendimientos para la obtención de los complejos correspondientes (ensayo 3 y 4), debido a este resultado no se realizó la síntesis de los paladacilos restantes con esta metodología.

Dado el resultado anterior se realizó un segundo estudio para optimizar la síntesis los complejos, en el cual se evaluaron diferentes fuentes de activación; para realizar estas pruebas se eligió la síntesis del complejo **2b**, por ser el que se obtuvo en menor rendimiento con la metodología anterior (ver tabla 4 ensayo 4). Los resultados alcanzados en este segundo estudio se encuentran resumidos en la tabla 5.

Tabla 5. Influencia de la fuente de energía.



Ensayo	R ₁	R ₂	Complejo	Fuente energía	Disolvente	t(h)	Rendimiento. (%)
1	H	Ph	2b	Ultrasonido	Metanol	2	8
2 ^a	H	Ph	2b	mecanoquímica	Sin disolvente	2	7
3	H	Ph	2b	Calor convencional	Metanol	2	18
4	H	Ph	2b	Reflujo IR	Metanol	1	18
5	CH ₃	CH ₃	2d	Reflujo IR	Metanol	1	20
6	CH ₃	Ph	2e	Reflujo IR	Metanol	1	65

Condiciones de reacción: 0.3 mmol de arilhidrazona, 0.3 mmol de cloruro de paladio 10 mL de metanol. ^aRealizada con mortero en silica gel con agitación manual

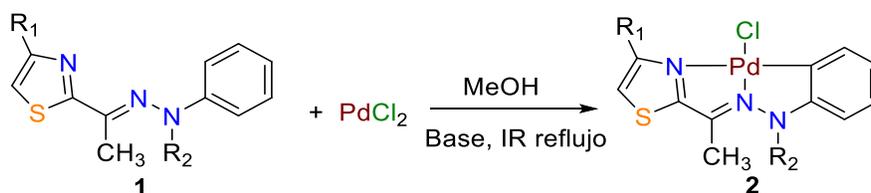
Como puede observarse en la tabla 5, el empleo de diferentes fuentes de activación muestra algunas diferencias, el uso de ultrasonido (sonicación), así como el empleo de mecanoquímica no dan buenos resultados, ya que la reacción se lleva a cabo en 2h y con rendimientos muy bajos (ensayos 1 y 2).

Por otro lado, el incremento en la temperatura al emplear calor convencional y/o radiación IR favorece la obtención del compuesto **2b** (ensayos 3 y 4), no obstante con la radiación IR el tiempo de reacción es menor (ensayo 4).

Con el fin de comprobar esta tendencia se realizó la síntesis de los complejos **2d** y **2e** (ensayo 5 y 6) a reflujo empleando radiación infrarroja obteniendo rendimientos similares a la temperatura ambiente, pero en un menor tiempo de reacción al pasar de 72 h a temperatura ambiente a solo 1 h, con lo cual puede decirse que la radiación IR es útil para promover la reacción de ciclopaladación.

Por otra parte, es usual el empleo de una base comúnmente AcONa en las reacciones de ciclopaladación, en las que ocurre la activación del enlace C-H sp^2 . Esto con el fin de aceptar al protón que se libera de la paladación del enlace C-H sp^2 aromático del ligante lo cual favorece la formación del enlace Pd-C.³⁸ Por ello, se estudio el efecto de distintas bases en la formación de los complejos de interés, en la tabla 6, se muestran los resultados encontrados.

Tabla 6. Empleo de una base en la reacción de ciclopaladación.



Ensayo	Complejo	R ₁	R ₂	Fuente energía	Base	t(h)	Rendimiento. (%)
1	2b	H	Ph	Reflujo IR	Acetato de sodio	1	trazas
2	2e	CH ₃	Ph	Reflujo IR	Carbonato de sodio	1	0
3	2e	CH ₃	Ph	Reflujo IR	Trietilamina	4	50
4	2e	CH ₃	Ph	Reflujo IR	Acetato de sodio	2	53

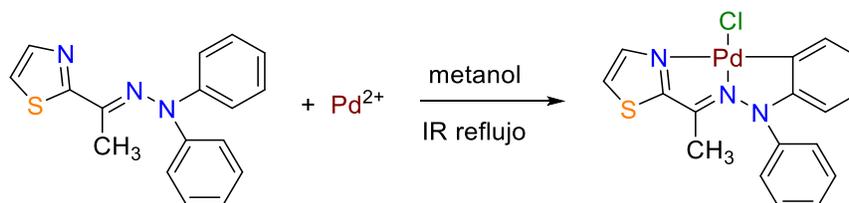
Condiciones de reacción: 0.3 mmol de arilhidrazona, 0.3 mmol de cloruro de paladio, 0.5 mmol base 10 mL de metanol.

Al llevar a cabo la síntesis del complejo **2b** empleando AcONa, se observó solo la formación del subproducto antes mencionando que no se logró indentificar y trazas del complejo ciclopaladado (ensayo 1). Cuando se emplearon distintas bases en la obtención del complejo **2e**, se observó una disminución en el redimiento (ensayo 2-4); por lo cual se concluye que la adición de una base no favore la reacción ciclopaladación para este tipo de ligantes.

Los distintos precursores de paladio empleados en la reacción de ciclopaladación difieren en su carácter electrofilico por lo cual existe para ligantes especificos un precursor que

favorece en mayor medida la reacción de ciclometalación. Debido a los bajos rendimientos obtenidos hasta el momento para el complejo **2b** y con base a los resultados antes mencionado (tablas 4-6), se decidió evaluar otros precursores de paladio comúnmente empleados, usando la radiación IR como fuente de calentamiento. Se llevó a cabo la reacción de paladación entre el ligante **1b** y el $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ que ha sido empleado en la obtención de paladaciclos con un fragmento tiazol⁸, tabla 7.

Tabla 7. Influencia del precursor de paladio con radiación IR.

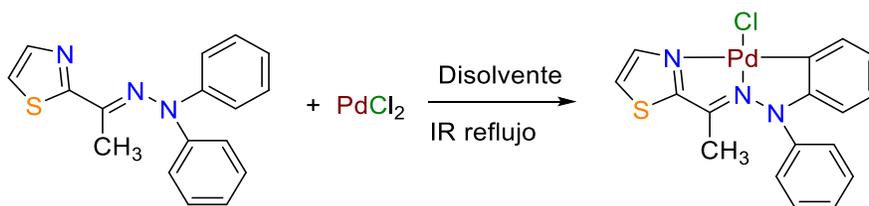


Ensayo	Complejo	Fuente energía	Precursor de paladio	t(h)	Rend. (%)
1	2b	Reflujo IR	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	1	3
2	2b	Reflujo IR	$\text{Na}_2[\text{PdCl}]_4$	1	4
3	2b	Reflujo IR	$\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$	1	13

Condiciones de reacción: 0.3 mmol de arilhidrazona, 0.3 mmol de la sal de paladio, 10 mL de metanol.

Como puede observarse ninguno de los precursores de paladio que se emplearon en este estudio dan mejores resultados que el PdCl_2 . Otra prueba que se realizó fue llevar a cabo la reacción empleando atmósfera inerte con PdCl_2 con radiación IR para la obtención del complejo **2e**; sin embargo, esto no dio ninguna mejora, puesto que se obtuvo el mismo rendimiento que en atmósfera abierta.

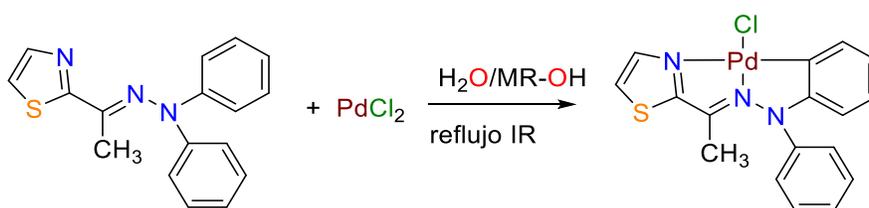
Finalmente, se decidió modificar el medio de reacción probando distintos disolventes que son comúnmente utilizados en la reacción de ciclopaladación, tales como cloroformo, acetona, THF, diclorometano y tolueno, no obstante el empleo de estos disolventes no dio buenos resultados obteniéndose solo trazas del complejo ciclopaladado **2e** (tabla 8).

Tabla 8. Empleo de disolventes aproticos polares y no polares.

Ensayo	Complejo	Fuente energía	Precursor de paladio	Disolvente	t(h)	Rendimiento (%)
1	2e	Reflujo IR	PdCl ₂	Cloroformo	2	trazas
2	2e	Reflujo IR	PdCl ₂	Acetona	1.5	trazas
3	2e	Reflujo IR	PdCl ₂	THF	2.5	trazas
4	2e	Ambiente	PdCl ₂	Diclorometano	72	trazas
5	2e	Reflujo IR	PdCl ₂	Tolueno	3	trazas

Condiciones de reacción: 0.3 mmol de arilhidrazona, 0.3 mmol de PdCl₂, 10 mL de metanol.

Dado los resultados ilustrados en la tabla anterior, deja en evidencia la necesidad de utilizar disolventes polares próticos para favorecer la reacción, por ello se decidió emplear mezclas binarias agua y disolvente orgánico, que ha sido de igual forma empleadas en la obtención de algunos complejos ciclopaladados⁴⁰ y en la obtención de complejos ciclometalados de platino con arilhidrazonas con un fragmento heterocíclico,^{28a} tabla 9.

Tabla 9. Empleo de mezclas binarias.

Ensayo	Complejo	Fuente energía	Precursor de paladio	Disolvente	T(h)	Rend. (%)
1	2b	Reflujo IR	PdCl ₂	Metanol	1	18
2	2b	Reflujo IR	PdCl ₂	Metanol/ agua 2:1	0.5	63
3	2b	Reflujo IR	PdCl ₂	Metanol/agua 1:1	0.5	86
4	2b	Reflujo IR	PdCl ₂	Etanol/Agua 1:2	0.5	97

Condiciones de reacción: 0.3 mmol de arilhidrazona, 0.3 mmol de la sal de paladio, 10 mL de disolvente.

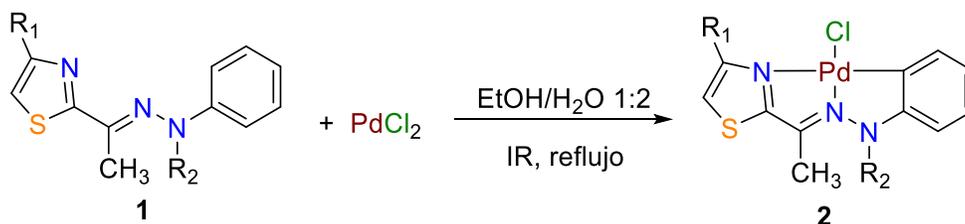
Cuando se utiliza como disolvente una mezcla de MeOH/H₂O 2:1, se obtiene sorprendentemente un aumento significativo en el rendimiento (ensayo 2) y una disminución en el tiempo de reacción, dado este resultado, se decidió aumentar la cantidad de H₂O en una proporción 1:1 (ensayo 3), lo cual reflejó un aumento en el rendimiento al obtener un 86% del producto esperado.

Finalmente se realizó la reacción usando una mezcla menos polar empleando una mezcla de EtOH/H₂O 2:1 en la que se alcanzó sorprendentemente un rendimiento del 97% en el mismo tiempo de reacción (ensayo 4).

Existen algunas probables razones por la cual las mezclas binarias agua metanol favorece la reacción de ciclopaladación para este tipo de ligantes, podemos decir que puede atribuirse a la mejor disociación del PdCl₂ en un medio más polar, la capacidad del agua de aceptar los protones del medio favorecería la activación del enlace C-H, además, su baja capacidad de coordinarse con el Paladio no afectaría en la coordinación del Pd con el ligante. La capacidad de solvatar por puentes de hidrógeno a los nitrógenos del ligante de los intermediarios podría evitar su interacción para formar dímeros o compuesto de coordinación dinucleares o de tipo [PdL₂]⁺², que posiblemente sean el subproducto descrito anteriormente. Sin embargo, es imposible aseverar alguna de las posibles razones anteriores sin más estudios.

4.2.2 Síntesis de complejos ciclopaladados, compuesto 2a-f

Una vez obtenidas las condiciones ideales para la reacción de ciclopaladación fue posible aplicar esta metodología para la obtención de distintos complejos. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. Síntesis de los complejos ciclopaladados.

Ensayo	Compuesto	R ₁	R ₂	t(h)	Rend. (%)
1	2a	H	CH ₃	0.5	60
2	2b	H	Ph	0.5	97
3	2c	H	Bencil	0.5	75
4	2d	CH ₃	CH ₃	0.5	94
5	2e	CH ₃	Ph	1.5	90
6	2f	CH ₃	Bencil	2.0	50

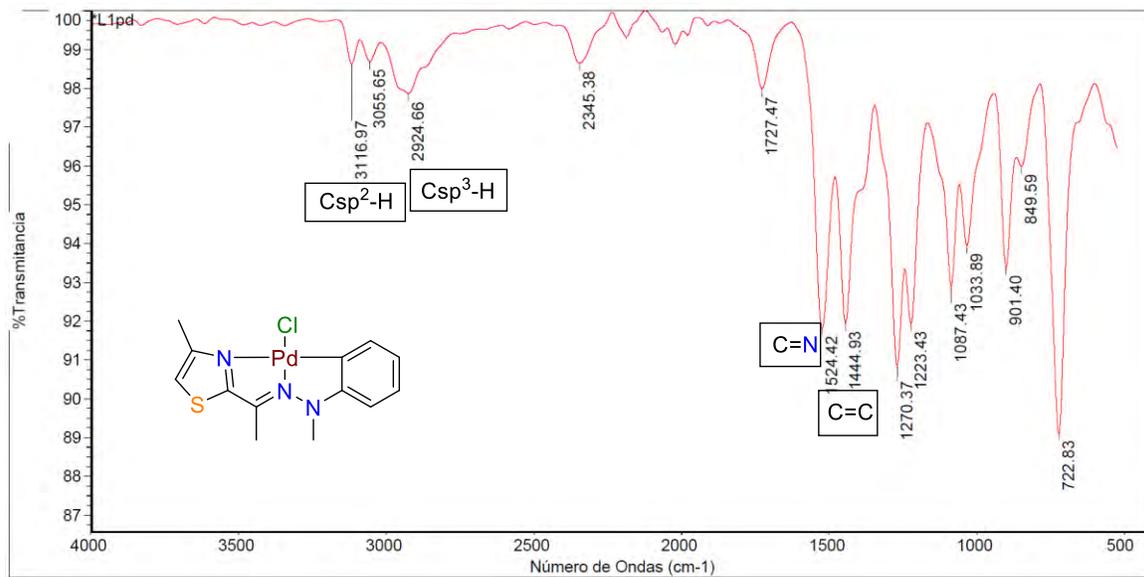
Condiciones de reacción: 0.3 mmol de arilhidrazona, 0.3 mmol de la sal de paladio, 10 mL de etanol/ H₂O 1:2.

Los paladacilos se obtuvieron como sólidos de color naranja y presentan descomposición a temperaturas superiores de los 220°C.

4.2.3. Caracterización espectroscópica de los complejos.

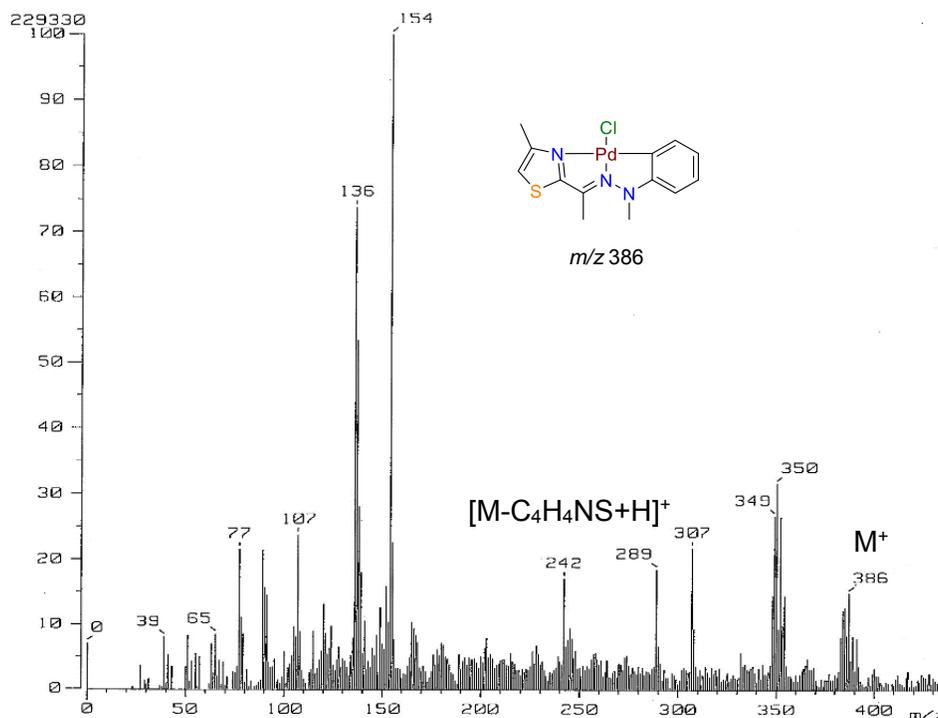
Dada la similitud estructural que poseen los compuestos obtenidos a continuación se detalla los datos espectroscópicos para uno de ellos, escogiendo arbitrariamente al compuesto **2d**.

En el espectro de infrarrojo, obtenido en fase sólida (espectro 5) del complejo **2d**, muestra en 3117 cm⁻¹ y 2924 cm⁻¹ las bandas características $\nu_s(\text{Csp}^2\text{-H})$ y $\nu_s(\text{Csp}^3\text{-H})$, respectivamente. En 1524 cm⁻¹ se observa la banda del doble enlace $\nu_s(\text{C=N})$ correspondiente al grupo imina. En 1444 cm⁻¹ aparece la banda de vibración del $\nu_s(\text{C=C})$ del anillo aromático. Existe pocos cambios significativos con respecto al espectro del ligante (espectro 1), siendo el más importante la disminución del número de onda de $\nu_s(\text{C=N})$ al pasar de 1583 cm⁻¹ a 1524 cm⁻¹ por la coordinación del nitrógeno al paladio.



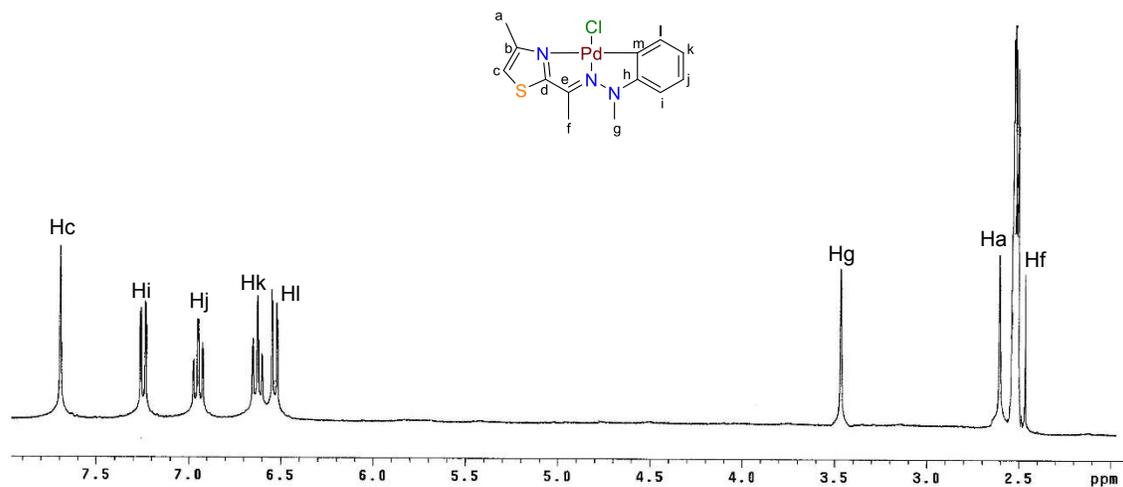
Espectro 5, IR (ATR) para el compuesto 2d.

En el espectro de masas de baja resolución del complejo **2d** (espectro 6) realizado con la técnica de FAB⁺, se observa un pico correspondiente al ion molecular del complejo esperado m/z 386 M⁺ y en 289 m/z se observa el fragmento perteneciente a la pérdida del anillo tiazol en la molécula más una unidad.



Espectro 6 Masas (FAB⁺) para el compuesto 2d.

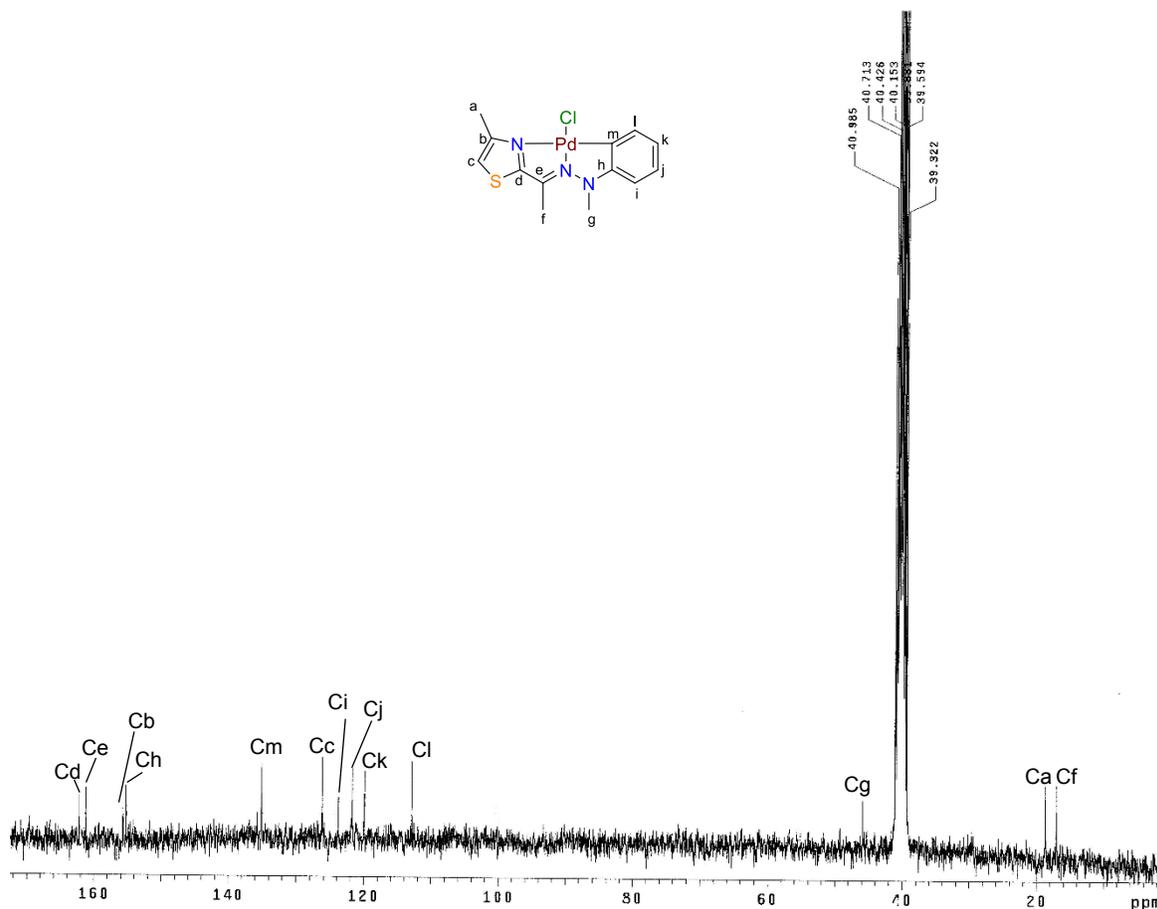
En el espectro de RMN ^1H para el complejo **2d** (espectro 7) se observan en campo alto tres señales simples con desplazamientos químicos de 2.49, 2.60 y 3.49 ppm que integran para 3 protones cada una, que corresponden a los grupos metilos de la molécula H-f, H-a y H-g, respectivamente. En campo más bajo se observan las señales características en cuanto a desplazamientos y multiplicidad de un anillo *ortopaladado*, observándose en 6.62 y 6.94 ppm dos señales triples y en 6.52 y 7.24 ppm dos señales dobles que integran para un protón cada una y corresponden a los hidrógeno H-k, H-j, H-l y H-i respectivamente, mientras que en 7.69 ppm se observa una última señal simple perteneciente al hidrógeno del anillo tiazol H-c.



Espectro 7. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) para el compuesto **2d**.

En el espectro de RMN ^{13}C (espectro 8) del complejo **2d** se observan a campos altos tres señales con desplazamientos químicos de 17.0, 18.6 y 45.7 ppm correspondientes a los carbonos de los grupos metilos Cf, Ca y Cg, respectivamente. En campo más bajo se encuentran las señales propias del anillo aromático *ortopaladado* en, 112.8, 119.8, 121.6, 122.8 ppm que corresponden a los carbonos C-l, C-k, C-j, C-i. La señal del carbono Cm que se une al paladio aparece en 135.0 ppm. A diferencia del ligante libre, los desplazamientos de estas señales tienden a disminuir por la densidad electrónica que el ligante sede al metal. Las señales menos intensas propias de los carbonos cuaternarios C-h, C-b, C-e, y C-d aparecen en 151.2, 155, 161.6, 162.7 ppm, respectivamente.

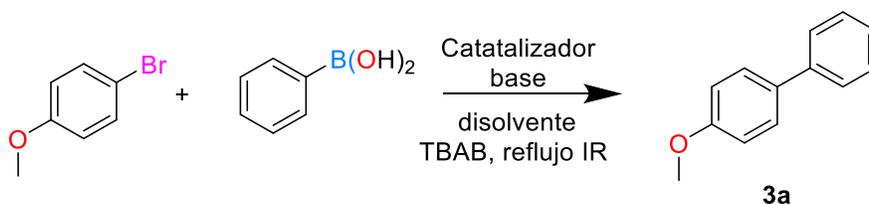
Finalmente, la señal del carbono del anillo tiazol unido al átomo de azufre C-c se encuentra en 126.1 ppm.



Espectro 8. RMN ^{13}C (DMSO-d_6 75 MHz) para el compuesto **1d**

4.3 Acoplamiento Suzuki-Miyaura

Una vez obtenidos los complejos **2a-f**, se llevó a cabo la evaluación de su potencial catalítico en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura. Para ello, se eligió arbitrariamente al complejo **2e** como precatalizador, se utilizó como reacción modelo el acoplamiento entre bromoanisol y ácido fenilborónico de acuerdo a la ecuación 33, evaluando la concentración de catalizador, base y disolvente, para posteriormente con las condiciones ideales evaluar los complejos restantes.

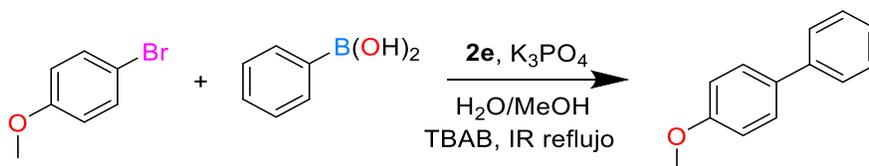


Cabe mencionar que para evaluar la efectividad del proceso catalítico fueron tomados dos parámetros: el rendimiento y el tiempo de reacción, este último debido a que el complejo ciclopaladado actúa como un precursor catalítico que tiene un proceso de activación y desactivación,¹²⁷ tales procesos pueden variar dependiendo de las condiciones. Es por ello, que el determinar el rendimiento en un tiempo determinado puede no ser suficiente para determinar la eficiencia del precatalizador.

4.3.1. Determinación de las condiciones ideales

Inicialmente, se estudió la influencia de la concentración del catalizador (complejo **2e**) en la reacción modelo, para ello se realizaron 5 reacciones similares disminuyendo la proporción de la concentración del precatalizador con los sustratos. Como punto de partida se empleó K_3PO_4 como base, una mezcla de MeOH/ H_2O 1:1 (v/v) como disolvente y bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) como aditivo cuya función es mejorar la solubilidad de los reactivos en el medio acuoso al ser un agente de transferencia de fase. Así mismo, se utilizó radiación infrarroja como fuente de calentamiento ya que estudios reportados en la literatura indican que puede promover la reacción de Suzuki-Miyaura.¹⁸ Las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina para determinar los tiempos de reacción a través del seguimiento de la materia prima, los resultados de este estudio se muestran en tabla 11.

Tabla 11. Resultados de la evaluación de la concentración de catalizador para la reacción tipo Suzuki-Miyaura.



Ensayo	Carga de catalizador [Pd]%	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	1	90	94

Resultados y análisis

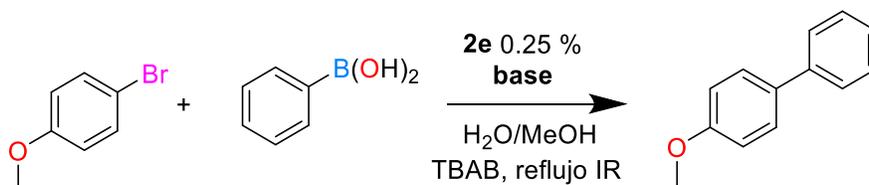
2	0.5	150	93
3	0.25	200	90
4	0.1	330	80
5	0.05	330	69

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de Ar-Br, 0.6 mmol ArB(OH)₂, 1 mmol de K₃PO₄, 1 mmol de TBAB, 3 mL H₂O/MeOH 1:1, reflujo IR. ^aDeterminado con CCF. ^bRendimiento aislado.

Como se observa en la tabla 11, se obtienen buenos rendimientos cuando se emplea 1 %, 0.5 %, 0.25 % y 0.1 % mol de precatalizador (ensayos 1-4), siendo la concentración de catalizador [Pd] del 0.25 % (ensayo 3) la cantidad mínima que puede utilizarse sin afectar demasiado el tiempo y el rendimiento, por lo cual se decidió a utilizar esta concentración en las posteriores evaluaciones.

La base tiene una función esencial en la reacción de Suzuki-Miyaura, ya que influye directamente en la reacción de transmetalación del ciclo catalítico, que es la etapa determinante de la velocidad del acoplamiento. Esto a través de dos rutas posibles que se llevan a cabo en el medio de reacción, ya sea por el aumento del carácter nucleofílico del ácido fenilborónico que al interactuar con la base forma el borato o por la interacción del complejo de paladio con la base, ambos procesos facilitan la transmetalación. Sin embargo, el uso de bases débiles como carbonatos y fosfatos favorecen la formación del borato y las bases fuertes favorecen la unión [Pd-Base] (ver sección 3.3.3). Por ello, se realizó el estudio de la influencia del tipo de base en la reacción modelo con la concentración de catalizador encontrada y con las condiciones descritas anteriormente (tabla 12).

Tabla 12. Resultados de la evaluación de la base para la reacción tipo Suzuki-Miyaura.



Ensayo	Base	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	K ₂ CO ₃	330	79
2	KOH	420	65
3	KOAc	540	15
4	Et ₃ N	540	40

5	K ₃ PO ₄	330	90
---	--------------------------------	-----	----

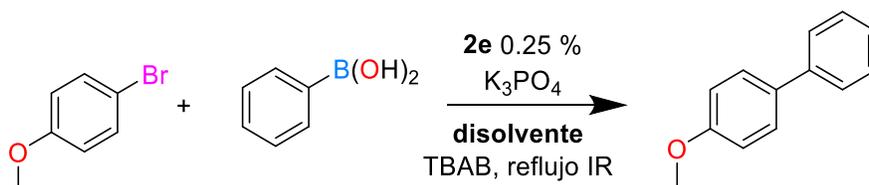
Condiciones de reacción: 0.5 mmol de Ar-Br, 0.6 mmol ArB(OH)₂, 1 mmol de base, 1 mmol de TBAB, 3 mL H₂O/MeOH 1:1, reflujo IR. ^aDeterminado con CCF. ^bRendimiento aislado

El estudio se llevó a cabo con cinco experimentos utilizando K₂CO₃, KOH, KOAc, Et₃N, y K₃PO₄ (ensayos 1-5), no obstante, ninguna de las bases empleadas supera el resultado con K₃PO₄ (ensayo 5).

En las reacciones químicas el disolvente tiene las siguientes funciones: a) facilitar la interacción entre los reactivos, b) estabilizar intermediarios, c) En ciclos catalíticos con complejos puede interactuar con especies coordinativamente insaturadas para estabilizarlas y facilitar su actividad catalítica. En la reacción de Suzuki-Miyaura se observan resultados muy diferentes modificando únicamente el tipo de disolvente y no es posible generalizar un disolvente adecuado para esta reacción ya que dependerá principalmente de la naturaleza del catalizador; existe una gran diversidad de disolventes comúnmente usados como, *o*-xileno, tolueno, dioxano DMF, H₂O o mezclas DMF/H₂O (ver sección 3.3.2.1).

Con el fin de atender el principio número 5 de la química verde que sugiere el uso de disolventes seguros y de baja toxicidad, fueron evaluados únicamente agua, metanol, etanol y mezclas de estos, empleando la mejor base y la concentración de catalizador encontrada, tabla 13.

Tabla 13. Resultados de la evaluación de la influencia del disolvente para la reacción tipo Suzuki-Miyaura.



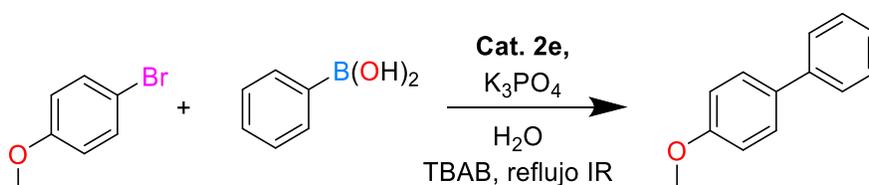
Ensayo	Disolvente	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	H ₂ O	20	90
2	MeOH	400	40
3	EtOH/H ₂ O 1:1 v/v	90	75
4	EtOH	130	89
5	MeOH/H ₂ O 1:1 v/v	330	90

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de Ar-Br, 0.6 mmol ArB(OH)₂, 1 mmol de K₃PO₄, 1 mmol de TBAB, 3 mL de disolvente, reflujo IR. ^aDeterminado con CCF. ^bRendimiento aislado

Como se observa el empleo de los disolventes antes mencionados genera resultados satisfactorios, obteniendo buenos rendimientos (ensayos 1-5); no obstante el uso del agua destaca con el mejor rendimiento y menor tiempo de reacción (ensayo 1).

Una vez encontradas la base y disolvente ideal para llevar a cabo este acoplamiento, se intentó disminuir aún más la concentración de sistema catalítico. En este sentido, fueron realizados nuevamente experimentos variando la concentración de catalizador, dichos experimentos se describen en la tabla 14.

Tabla 14. Resultados de la evaluación de la concentración de catalizador para la reacción tipo Suzuki-Miyaura.



Ensayo	Carga de catalizador [Pd]%	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	0.25	20	90
2	0.1	20	95
3	0.05	40	93
4	0.02	50	90
5	0.01	50	trazas
6 ^c	0.02	60	45
7 ^d	0.02	60	89
8 ^f	0.02	180	86

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de Ar-Br, 0.6 mmol ArB(OH)₂, 1 mmol de K₃PO₄, 1 mmol de TBAB, 3 mL H₂O, reflujo IR. ^a Determinado con CCF. ^b Rendimiento aislado. ^c sin TBAB ^d La reacción se llevó a cabo con dodecilsulfonato de sodio en vez de TBAB ^e calor convencional

Como se observa en la Tabla 14, se logra obtener excelentes rendimientos al bajar la concentración de catalizador a 0.1 %, 0.05 % y 0.02 % mol (ensayos 1-4), observando que con 0.05 % y 0.02 % mol no hay una diferencia significativa en el rendimiento y tiempo de reacción (ensayo 3 y 4). Por lo que se decide trabajar con 0.02 % ya que con esto se tendrá una mejor actividad catalítica.

Hasta este punto todo el desarrollo experimental fue realizado en presencia de TBAB, debido a que, como se mencionó anteriormente, Jeffery reportó su uso como agente de transferencia de fase lo cual beneficia la vinilación de halogenuros orgánicos¹⁴⁵ y ha sido

empleado en la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura catalizada por paladaciclos.^{99,107,108,111,115,114}

Sin embargo, en la mayoría de los casos no es necesaria la presencia del TBAB en medios orgánicos con compuestos ciclopaladados^{8,9, 95,97,99,100,104,105,110,112} ni en medios acuosos con paladaciclos con grupos funcionales que los hacen solubles en agua^{96,101}.

Por todo lo anterior, fue estudiado el acoplamiento en ausencia de TBAB, desafortunadamente al llevar a cabo la reacción en ausencia de este aditivo el rendimiento de la reacción disminuye y se obtiene un 45 % de en un tiempo de 60 minutos (ensayo 6). Con el empleo de un surfactante común como el dodecilsulfonato de sodio (ensayo 7) se observan resultados similares al TBAB, lo cual confirma su función como agente de transferencia de fase.

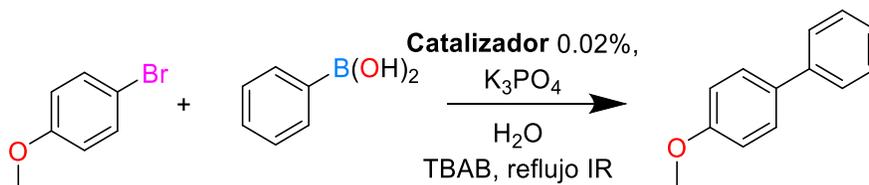
Con el fin de comprobar la efectividad de la radiación infrarroja como fuente de activación que ha sido empleada debido a los buenos resultados reportados para este tipo de reacciones,¹⁸ fue probado el empleo de calor convencional, con el cual se aprecia un aumento significativo del tiempo de reacción, demostrando la efectividad de la radiación IR en la reacción (ensayo 8).

De acuerdo a las tablas 12-14, las condiciones óptimas para la reacción de Suzuki-Miyaura en el acoplamiento del ácido fenilborónico con bromoanisol empleando con el complejo ciclopaladado **2e** son: Base (K_3PO_4), disolvente (H_2O), concentración del catalizador (0.02% mol) y TBAB como aditivo.

4.3.2. Evaluación de los paladaciclos como precursores catalíticos

Con las condiciones ideales encontradas en los estudios anteriores, se evaluó el potencial catalítico los cinco complejos ciclopaladados sintetizados restantes **2a-d** y **2f**. Los resultados se describen en la tabla 15.

Tabla 15. Resultados de la evaluación de los catalizadores sintetizados para la reacción tipo Suzuki-Miyaura.



Ensayo	catalizador	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	2a	60	68
2	2b	60	70
3	2c	90	64
4	2d	50	77
5	2e	50	90
6	2f	60	60

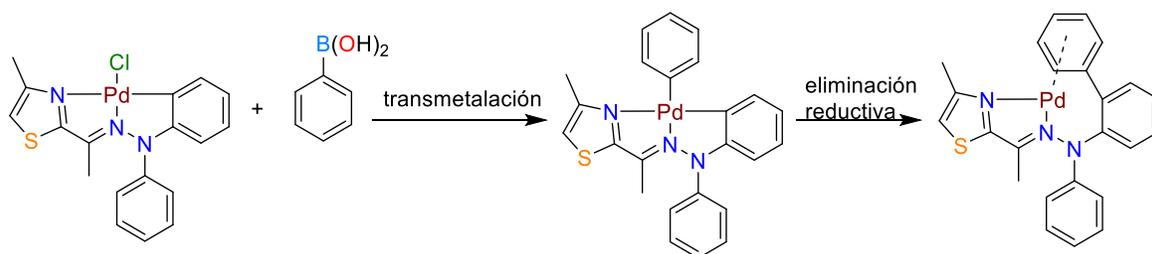
Condiciones de reacción: 0.5 mmol de Ar-Br, 0.6 mmol ArB(OH)₂, 1 mmol de K₃PO₄, 1 mmol de TBAB, 3 mL H₂O, reflujo IR. ^a Determinado con CCF. ^b Rendimiento aislado

Como se observa en la tabla 15, existe una mayor actividad catalítica para los compuestos que presentan un grupo metilo en el anillo tiazol, complejos **2d**, **2e** y **2f** (ensayos 4, 5 y 6); Esto es debido por el efecto inductivo +I del metilo al anillo tiazol que aumenta la densidad electrónica sobre el nitrógeno que puede compartir al metal, lo cual puede ayudar a estabilizar las especies de paladio (0) activas catalíticamente evitando que el paladio (0) precipite y se desactive. Además mientras mayor densidad electrónica pueda ceder el ligante a la especie catalíticamente activa se facilitara en mayor medida la adición oxidativa del bromoareno durante la catálisis.¹²⁸

En cuanto al efecto de los sustituyentes en la arilhidrazona, se observa que los complejos **2b** y **2e** que contienen al fenilo que es el mejor donador de densidad electrónica, mostraron la mejor actividad catalítica. Cabe recordar que la especie catalíticamente activa surge de la reacción del complejo con el ácido fenilborónico, que a través del acoplamiento C-C del fenilo del ácido con el ligante se forma un complejo de paladio (0) insaturado con un fragmento biarilo, que es estabilizado por la coordinación π del anillo de arilo secundario del fragmento biarilo.¹²⁷ la propuesta de la activación del catalizador se

muestra en la ecuación 35. La especie de paladio (0) formada por este proceso, catalizara la reacción entre el halogenuro de arilo y con otro ácido fenilborbónico para formar el producto hasta que ocurra la desactivación del catalizador por la disociación del ligante y la formación de paladio (0) metálico.

El sustituyente fenilo en la hidrazona cede densidad electrónica en mayor medida que los otros sustituyentes al nitrógeno unido al biarilo de la especie catalíticamente activa lo cual mejoraría su capacidad de estabilizar a la especie insaturada de paladio.



Ecuación 35

El complejo **2e** que combina a los sustituyentes que son mejores donadores de densidad electrónica, presenta la mejor actividad catalítica de acuerdo a lo anterior.

Cabe mencionar que la probable especie catalíticamente activa presenta una unión a dos nitrógenos del ligante formando un heterociclo con el paladio de tipo *endo* (con el enlace C=N en el interior del anillo), el cual puede presentar metaloaromaticidad como lo reportado para un sistema similar que contiene un ligante de tipo hidrazona y un fragmento heterocíclico.¹² Esto proporciona una mayor estabilidad a la especie catalíticamente activa evitando su desactivación por la formación de Pd (0) metálico.

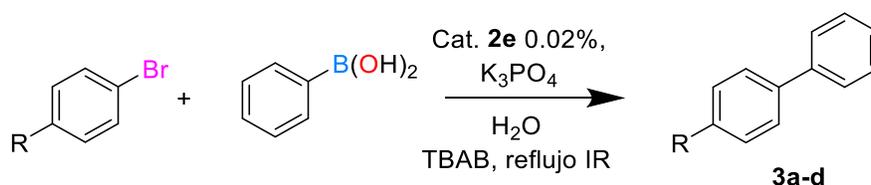
4.3.3. Alcance del sistema catalítico

Una vez encontradas condiciones ideales para la reacción y el paladaciclo con el ligante de arilhidrazona con fragmento tiazol con la mejor actividad catalítica para la reacción de Suzuki-Miyaura complejo **2e**, se procedió con el estudio de la versatilidad de la actividad catalítica frente a diversos sustratos para evaluar el alcance y las limitaciones del procedimiento actual. Para ello, se utilizaron como halogenuros de arilo diversos bromoarenos, heteroarilbromados y cloroarenos que se hicieron reaccionar con distintos ácidos fenilborónicos sustituidos. Los productos obtenidos fueron caracterizados por RMN ¹H y RMN ¹³C y los resultados obtenidos fueron comparados con los reportados con la literatura.

4.3.3.1. Empleo de bromoarenos

En primer lugar, se estudiaron distintos bromoarenos con sustituyentes electroattractores o donadores, en la posición “*para*” con el fin de que el efecto estérico de los sustituyentes no interviniera en el resultado de la catálisis, los resultados se muestran en la tabla 16.

Tabla 16. Resultados de la evaluación catalítica con distintos bromoarenos



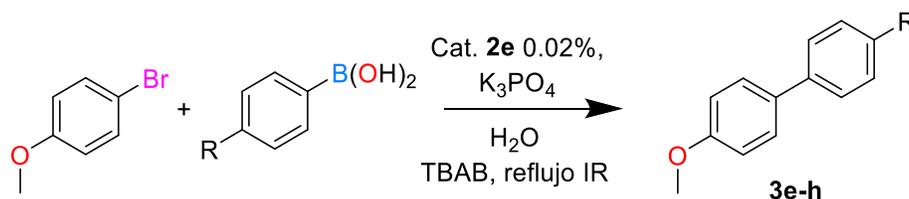
Ensayo	R	compuesto	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b	TON ^e	TOF (h ⁻¹) ^f
1	OCH ₃	3a	50	92	4600	5520
2	H	3b	180	99	4950	1650
4	Cl	3c	45	50	2500	3333
5 ^c	Cl	3c	45	15	750	1500
6 ^d	Cl	3c	45	75	3750	5000
7	NO ₂	3d	30	95	4750	9500

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de Ar-Br, 0.6 mmol ArB(OH)₂, 1 mmol de K₃PO₄, 1 mmol de TBAB, 3 mL H₂O, reflujo IR. ^a Determinado con CCF. ^b Rendimiento aislado. ^c La reacción fue llevada a cabo con la adición de unas gotas de metanol. ^d La reacción fue llevada a cabo con la adición de unas gotas de hexano. ^e TON = moles de producto formado por moles de catalizador empleado. ^f TOF = TON/t (h).

En la tabla 16, ensayo 1 y 7 se observan resultados similares para el grupo donador OCH₃ y electroattractor NO₂. El empleo de bromobenceno y 4-cloro-1-bromobenceno, ensayo 2 y 4, muestran resultados diferentes, esto es debido a las dificultades que plantea el uso de H₂O como disolvente; ya estos reactivos además de ser completamente insolubles en agua, tienen a ser muy volátiles y en el caso del 4-cloro-1-bromobenceno llega a sublimar y tienden a quedar atrapados en el refrigerante durante el reflujo. Con la adición de una pequeña proporción de disolvente orgánico se logró regresar al sustrato a la mezcla de reacción con lo cual se observó un aumento del rendimiento en el caso del 4-cloro-1-bromobenceno. Los resultados obtenidos demuestran que el proceso desarrollado en este trabajo resulta ser eficientes con bromoarenos que presentan una solubilidad parcial en el agua y en el caso contrario los resultados pueden ser mejorados con la adición de unas gotas de hexano.

Posteriormente, se realizó la evaluación de la reacción de Suzuki-Miyaura con distintos ácidos fenilborónicos con grupos electroattractores y donadores empleado bromoanisol como halogenuro de arilo, estos resultados se ilustran en la tabla 17.

Tabla 17. Actividad catalítica con diferentes ácidos fenilborónicos



ensayo	R	compuesto	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b	TON ^c	TOF (h ⁻¹) ^c
1	CH ₃	3e	90	92	4600	3066.6
2	CF ₃	3f	50	93	4650	5580
3	Cl	3g	180	86	4300	1433.3
4	NO ₂	3h	180	65	3250	1083.3

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de Ar-Br, 0.6 mmol ArB(OH)₂, 1 mmol de K₃PO₄, 1 mmol de TBAB, 3 mL H₂O, reflujo IR. ^aDeterminado con CCF. ^bRendimiento aislado. ^cTON = moles de producto formado por moles de catalizador empleado. ^dTOF = TON/t (h).

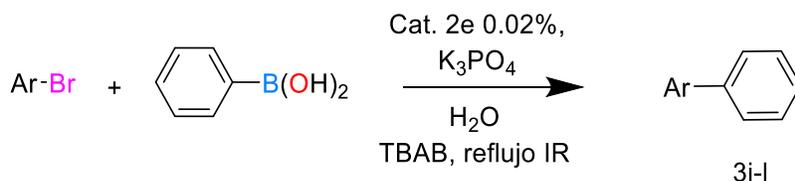
Aunque la presencia de grupos electroattractores en el ácido fenilborónico aumenta su acidez¹⁴³ y su capacidad de formar el borato, la cual es la especie que puede llevar a cabo con mayor facilidad la transmetalación en el ciclo catalítico. Los boratos que se forman con grupos electroattractores presentaran una menor densidad electrónica y serán menos capaces de reaccionar con el complejo paladio (II) electrófilo, que se forma en el ciclo catalítico después de la adición oxidativa del bromoareno, (ver sección 3.3.1) lo que dificultara la transmetalación. Por ello los electroattractores fuertes generan un cambio importante en el rendimiento y tiempo de reacción, la tabla 17. En cuanto al grupo CH₃- se observa que es importante aumentar el tiempo de reacción debido a su baja solubilidad en agua.

4.3.3.2. Empleo de heteroarilbromados

El acoplamiento Suzuki-Miyaura en la formación de enlaces C-C de arilos unidos con heterociclos resulta de vital importancia para la obtención de productos naturales, farmacéuticos e inclusive polímeros conjugados,¹²⁹⁻¹³² por ello es necesario estudiar el alcance y limitaciones que puede presentar la metodología desarrollada en este tipo de

sistemas. A continuación en la tabla 18, se presenta el estudio del acoplamiento de heteroarilbromados con ácido fenilborónico empleando las condiciones ideales encontradas.

Tabla 18. Actividad catalítica con diferentes heteroarilbromados



ensayo	R	compuesto	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b	TON ^c	TOF (h ⁻¹) ^d
1	2-tienilo	3i	120	60	3000	1500
2	3-tienilo	3j	420	12	600	85.7
3	2-piridinilo	3k	600	48	2400	240
4	3-piridinilo	3l	300	58	2900	580

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de Ar-Br, 0.6 mmol ArB(OH)₂, 1 mmol de K₃PO₄, 1 mmol de TBAB, 3 mL H₂O, reflujo IR. ^aDeterminado con CCF. ^bRendimiento aislado. ^cTON = moles de producto formado por moles de catalizador empleado. ^dTOF = TON/t (h).

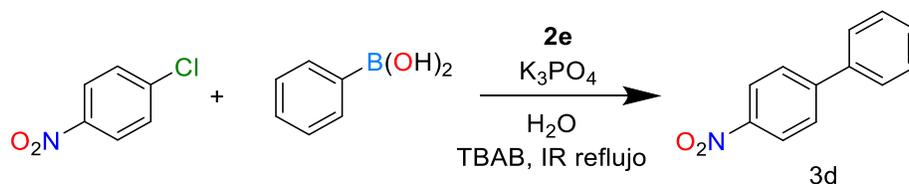
Las limitaciones que con lleva el empleo de heteroarilbromados en la reacción de Suzuki-Miyaura están en mayor medida relacionadas con la capacidad de los heteroátomos presentes de coordinarse con el catalizador de paladio disminuyendo su actividad, por ello puede explicarse la disminución en el rendimiento y el aumento en los tiempos de reacción obtenidos que se observan en la tabla 18. Sin embargo, puede observarse buenos resultados con la 2-bromotiofeno y el 3-bromopiridina en cuanto a rendimientos y tiempos de reacción (ensayos 1 y 4).

4.3.3.3. Activación de cloroarenos

El empleo de cloruros de arilo como sustratos en reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura en la formación de biarilos en lugar de los bromuros de arilo comúnmente empleados, es ventajosa por dos razones. En primer lugar, hay muchos más cloruros de arilo disponibles comercialmente que bromuros y segundo son mucho más baratos. En consecuencia, la búsqueda de catalizadores que puedan activar estos sustratos es un campo de estudio altamente importante. En los estudios reportados en la literatura es común el empleo de una mayor concentración del complejo de paladio en el sistema catalítico con cloroarenos que cuando se emplea bromoarenos, por ello como punto de

partida fue necesario estudiar la influencia de la concentración del catalizador en una nueva reacción modelo empleando 4-cloronitrobenzoceno y ácido fenilborónico con las condiciones ideales encontradas anteriormente. Además, resulta necesario adicionar unas gotas de hexano debido a la sublimación de los cloroarenos en el refrigerante. Los resultados se presentan a continuación en la tabla 19.

Tabla 19. Influencia de la concentración del catalizador con diferentes cloroarenos.

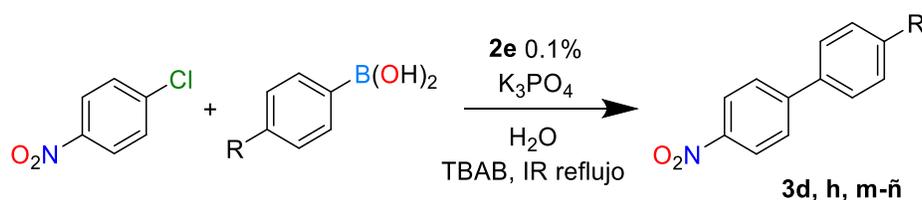


Ensayo	Carga de catalizador [Pd]%	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	0.02	420	54
2	0.1	330	95
3 ^c	0.5	270	82
4 ^c	1	240	80

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de Ar-Cl, 0.6 mmol ArB(OH)₂, 1 mmol de K₃PO₄, 1 mmol de TBAB, 3 mL H₂O, 0.2 mL hexano, reflujo IR. ^a Determinado con CCF. ^b Rendimiento aislado. ^c Se observa la formación de bifenilo

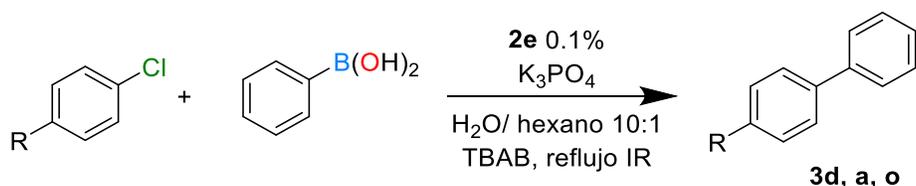
La disminución del rendimiento al aumentar la concentración del complejo ciclopaladado va acompañada de la formación de bifenilo, el cual sólo puede provenir del homoacoplamiento del ácido fenilborónico, cabe mencionar que en la literatura ha sido reportado que tal homoacoplamiento es posible y que se ve favorecida con ácidos fenilborónicos con grupos electrodonadores con complejos de paladio de fosfina con una concentración del 2% en ausencia del halogenuro de arilo.¹⁴⁴ Es necesario resaltar que al emplear la concentración del paladaciclo utilizado en las reacciones con bromoarenos se observa un bajo rendimiento (ensayo 1). La concentración ideal encontrada para la activación de cloronitrobenzoceno es del 0.1 % sin que se presente el homoacoplamiento del fenilboronico y siendo suficiente catalizador para llevar a cabo la reacción efectivamente (ensayo 2).

Con el fin de evaluar el alcance y limitaciones de esta nueva metodología para la activación de cloroarenos fueron evaluados diferentes ácidos fenilborónicos que se hicieron reaccionar como cloronitrobenzoceno, (tabla 20); posteriormente fueron probados diferentes cloroarenos (tabla 21).

Tabla 20. Actividad catalítica con diferentes ácidos fenilborónicos en la activación de 4-cloronitrobenceno

ensayo	R	compuesto	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b	TON ^c	TOF (h ⁻¹) ^d
1	H	3d	330	95	950	172
2	OCH ₃	3h	390	85	850	130
3	CH ₃	3m	420	95	950	135
4	NO ₂	3n	360	55	550	91
5	CF ₃	3ñ	300	95	950	190

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de Ar-Cl, 0.6 mmol ArB(OH)₂, 1 mmol de K₃PO₄, 1 mmol de TBAB, 3 mL H₂O, 0.2 mL hexano, reflujo IR. ^aDeterminado con CCF. ^bRendimiento aislado. ^cTON = moles de producto formado por moles de catalizador empleado. ^dTOF = TON/t (h).

Tabla 21. Resultados de la evaluación catalítica con distintos cloroarenos

ensayo	R	Compuesto	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b	TON ^c	TOF (h ⁻¹) ^d
1	NO ₂	3d	330	95	950	172
2	OCH ₃	3a	720	12	120	10
3	COCH ₃	3o	720	32	320	26

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de Ar-Cl, 0.6 mmol ArB(OH)₂, 1 mmol de K₃PO₄, 1 mmol de TBAB, 3 mL H₂O, 0.2 mL hexano, reflujo IR. ^aDeterminado con CCF. ^bRendimiento aislado. ^cTON = moles de producto formado por moles de catalizador empleado. ^dTOF = TON/t (h).

Los estudios de la versatilidad de esta metodología en la utilización de diferentes ácidos fenilborónicos resulta generalmente viables al obtener buenos rendimientos en la reacción de acoplamiento con 4-cloronitrobenceno, el empleo de otros cloroarenos menos

activados como el 4-cloroanisol y la cloroacetofenona muestra malos resultados en cuanto a tiempo y rendimientos.

4.3.4. Comparación con otros complejos ciclopaladados

La actividad catalítica del complejo **2e** en la reacción de Suzuki-Miyaura en la activación de bromoarenos con ácido fenilborónico presenta un TON de 3750-4950 que es muy superior en comparación con otros complejos ciclopaladados que han sido empleados en medio acuoso de tipo [N,C],¹⁰¹ [N,C,N],⁹⁶ [C,P]¹²⁰ y [CNH, CNH]¹¹⁵ (ver sección 3.3.3.1). Cabe resaltar que el tiempo de reacción empleando el catalizador **2e** es inferior a todos los sistemas antes mencionados, lo cual es una gran ventaja.

En cuanto a los cloroarenos existen solo dos ejemplos de complejos ciclopaladados, que fueron encontrados, empleados en medio acuoso en la reacción de Suzuki-Miyaura^{101, 115} y ninguno de ellos fue empleado en la activación de 4-cloronitrobenceno en el cual se observó excelentes resultados.

5. CONCLUSIONES

- ✓ Fue desarrollada una metodología eficiente para la obtención de hidrazonas con el empleo de la radiación infrarroja obteniendo 6 distintas arilhidrazonas con un fragmento tiazol en excelentes rendimientos.
- ✓ Los estudios realizados en la reacción de ciclopaladacion con arilhidrazonas con un fragmento tiazol proporcionaron un procedimiento eficiente de síntesis que mejora los resultados que pueden obtenerse aplicando los métodos reportados en la literatura, siendo novedoso el empleo de radiación infrarroja para promover la formación del complejo ciclopaladado en una mezcla binaria agua-etanol en presencia de cloruro de paladio. Se logró un protocolo amigable con el medio ambiente con el empleo de una energía alterna y un disolvente seguro y no tóxico. El método desarrollado fue aplicado para la obtención de 6 complejos ciclopaladados con buenos resultados.
- ✓ En el estudio de la actividad catalítica de los complejos ciclopaladados obtenidos, en la reacción de Suzuki-Miyaura se encontró que los sustituyentes en el anillo tiazol y en la hidrazina tienen una influencia en la actividad catalítica, al modificar los tiempos de reacción y rendimientos, observándose mejores resultados con los complejos con sustituyentes que ceden en mayor medida densidad electrónica.
- ✓ Se logró la optimización de las condiciones de reacción en el acoplamiento Suzuki-Miyaura haciendo uso de un enfoque verde con el uso de una energía alterna y el empleo de agua como disolvente.
- ✓ Se logró desarrollar una metodología eficiente en comparación con sistemas similares reportados para la activación de distintos bromoarenos y para el 4-cloronitrobenzeno.

Parte experimental

Reactivos y equipos

Los reactivos utilizados: *N,N'*-metilfenilhidrazina, *N,N'*-difenilhidrazina, *N*-bencil-*N'*-fenilhidrazina, 4-metil-2-acetiltiazol, 2-acetiltiazol, ácido acético, sulfato de sodio, cloruro de paladio, ácido fenilborónico, ácido 4-metilfenilborónico, ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico, ácido 4-clorofenilborónico, ácido 4-nitrofenilborónico, ácido 4-metoxifenilborónico, bromobenceno, 4-bromoanisol, 4-clorobromobenceno, 4-nitrobromobenceno, 2-bromopiridina, 3-bromopiridina, 2-bromotiofeno, 3-bromotiofeno y agua; todos ellos fueron de marca Aldrich de alta pureza y no se realizó ningún tratamiento previo.

Los disolventes, etanol, metanol, diclorometanoacetato de etilo, todos ellos de grado técnico fueron destilados antes de su uso.

El seguimiento de las reacciones se realizó mediante CCf (Cromatografía en capa fina) con cromatoplasmas de 0.25 mm marca Macherene-Nagel, para el seguimiento a la reacción de obtención de hidrazonas se empleó un eluyente de hexano:acetato de etilo (8:2) para la obtención de complejos fue usado diclorometano y para la reacción acoplamiento una mezcla de hexano: diclorometano (5:2).

El equipo usado para la irradiación infrarroja consiste de 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.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato MEL-TEM II y no están corregidos.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en estado sólido en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Spectrum 100 Ft-IR equipado con un accesorio de polarización ATR.

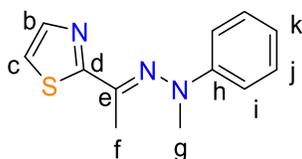
Los espectros de resonancia magnética nuclear se obtuvieron en un espectrofotómetro Variant a 300 y 500 MHz y para ^1H , a 75 y 125 MHz para ^{13}C respectivamente, utilizando cloroformo deuterado para los ligantes y DMSO y/o diclorometano deuterados para los complejos, los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm) usando TMS (tetrametilsilano) como referencia.

Los espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro JEOL JMS-SX102 a una energía de ionización de 70 Ev., empleando la técnica de bombardeo rápido de átomos FAB⁺ (Fast Atom Bombardment) y en un equipo AccuTof JMS-T100LC para la técnica de análisis directo a tiempo real (DART) a una energía de ionización de 19 ev.

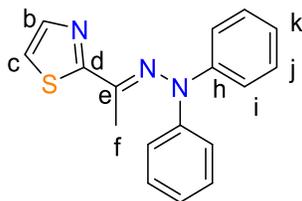
Metodología General

Síntesis de los ligantes 1a-f

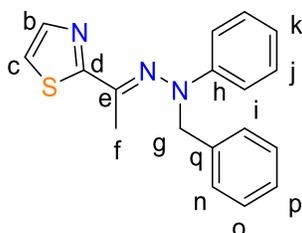
En un matraz balón de 50 mL equipado con una barra magnética, se adicionaron: 1 mmol del 2-acetiltiazol o del 4-metil-2-acetiltiazol según el caso, 1 mmol de la arilhidrazina correspondiente (*N,N*-difenilhidrazina, *N*-fenil-*N*-metilhidrazina y/o *N*-bencil-*N*-fenilhidrazina), 2 gotas de ácido acético en 15 mL de etanol. La mezcla de reacción se coloca bajo reflujo con radiación IR en agitación de 1.5 a 3.5 h. El avance de la reacción fue monitoreado por cromatografía en capa fina; posteriormente se realizaron extracciones líquido-líquido (acetato de etilo-agua) y la fase orgánica obtenida fue tratada con sulfato de sodio y el disolvente es evaporado, posteriormente se realizó la purificación con cromatografía en silica gel usando como eluyente hexano o mezcla de hexano/acetato de etilo 99:1, una vez evaporado el disolvente se obtiene un sólido cristalino de color amarillo.



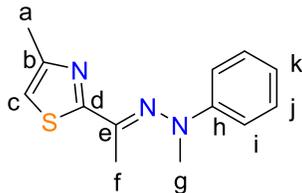
2-[1-(2-metil-2-fenilhidraziniliden)etil]tiazol, **1a**, sólido cristalino amarillo, p.f. 52-54°C rendimiento 68%. **IR:** (ATR) ν (cm⁻¹): 3086 (ν_s , H-Csp²), 2896, 2805 (ν_s , H-Csp³), 1580 (ν_s , C=N), 1477 (ν_s , C=C, Ar). **EM-DART:** m/z (%): 231 M⁺. **RMN ¹H:** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.45 (s, 3H, H-f), 3.32 (s, 3H, H-g), 6.96 (t, 1H, H-k), 7.06-7.09 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 2H, H-j), 7.28-7.34 (m, 3H, H-i, H-c), 7.85 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-b). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 16.6 (C-f), 43.4 (C-g), 116.0 (C-i), 121.0 (C-k), 128.9 (C-j), 130.8 (C-b), 143.1 (C-c), 150.4 (C-h), 155.3 (C-e), 169.1 (C-d).



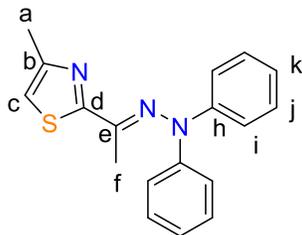
2-[1-(2,2-bifenilhidraziniliden)etil]tiazol, **1b**, sólido cristalino amarillo, p.f. 108-110 °C rendimiento 70%. **IR:** (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3068 (ν_s , H-Csp²), 2927 (ν_s , H-Csp³), 1584 (ν_s , C=N), 1479 (ν_s , C=C, Ar). **EM-DART:** m/z (%): 293 M⁺. **RMN ¹H:** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.02 (s, 3H, H-f), 7.12-7.15 (m, 6H, H-i, H-k), 7.29-7.367 (m, 5H, H-j, H-c), 7.81 (d, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H, H-b). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ : 16.9 (C-f), 120.7 (C-b), 122.0 (C-i), 124.0 (C-k), 129.1 (C-j), 142.9 (C-h), 147.2 (C-c), 152.5 (C-e), 169.7 (C-d).



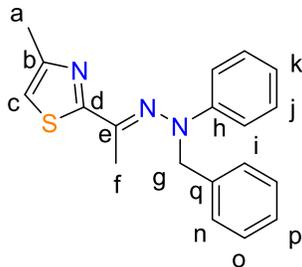
2-[1-(2-bencil-2-fenilhidraziniliden)etil]tiazol., **1c**, sólido cristalino amarillo, p.f. 66-67°C rendimiento 80%. **IR:** (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3100 (ν_s , H-Csp²), 2920 (ν_s , H-Csp³), 1589 (ν_s , C=N), 1486 (ν_s , C=C, Ar), **EM-DART:** m/z (%): 308 [M + H]⁺. **RMN ¹H:** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.20 (s, 3H, H-f), 4.85 (s, 2H, H-g), 6.98-7.01 (m, 3H, H-j, H-k), 7.23-7.34 (m, 8H, H-c, H-i, H-n, H-o, H-p), 7.80 (m, 1H, H-b) **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 16.8 (C-f), 62.8 (C-g), 118.7 (C-i), 120.7 (C-k), 122.2 (C-p), 127.0 (C-b), 127.8 (C-o), 128.3 (C-j), 128.9 (C-n), 138.2 (C-q), 143.0 (C-c), 149.7 (C-h), 154.53 (C-e), 169.3 (C-d).



2-[1-(2-metil-2-fenilhidraziniliden)etil]-4-metiltiazol., **1d**, sólido cristalino amarillo, p.f. 66-69°C rendimiento 84%. **IR** (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3095 (ν_{s} , H-Csp²), 2922 (ν_{s} , H-Csp³), 1583(ν_{s} , C=N), 1462(ν_{s} , C=C, Ar). **EM-FAB**: m/z (%): 246 [M+ H]⁺. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{ppm})$: 2.44(s, 3H, H-f), 2.49 (s, 3H, H-a), 3.31(s, 3H, H-g), 6.85 (s, 1H, H-c), 6.95 (s, 1H, H-k), 7.04-7.07 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H, H-i), 7.28-7.30 (dt, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H, H-j). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{ppm})$: 16.7 (C-f), 17.2 (C-a), 43.3 (C-g), 115.4 (C-c), 116.0 (C-i), 120.9 (C-k), 128.9 (C-j), 150.4 (C-h), 152.9 (C-b), 155.2 (C-e), 168.2 (C-d).



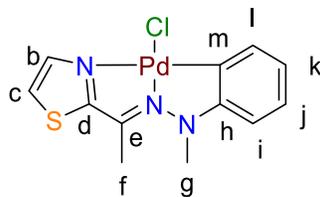
2-[1-(2,2-bifenilhidraziniliden)etil]-4-metiltiazol, **1e**, sólido cristalino amarillo, p.f. 71-73 °C rendimiento 66%. **IR**: (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3035 (ν_{s} , H-Csp²), 2917 (ν_{s} , H-Csp³), 1581 (ν_{s} , C=N), 1480(ν_{s} , C=C, Ar). **EM-DART**: m/z (%): 308 [M + H]⁺. **RMN ¹H**: (300 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{ppm})$: 2.03 (s, 3H, H-f), 2.49 (s, 3H, H-a), 6.87 (s, 1H, H-c), 7.11-7.16 (m, 6H, H-i, H-k), 7.34 (t, 4H, H-j). **RMN ¹³C**: (75 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{ppm})$: 14.0 (C-f), 17.1 (C-a), 115.47 (C-c), 122.0 (C-i), 124.0 (C-k), 128.7 (C-h), 129.2 (C-j), 130.8 (C-b), 147.2 (C-e), 168.0 (C-d).



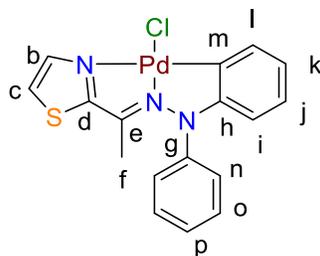
2-[1-(2-bencil-2-fenilhidraziniliden)etil]-4-metiltiazol, **1f**, sólido cristalino amarillo, p.f. 80-82 °C, rendimiento 67%. **IR:** (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3096 (ν_{s} , H-Csp²), 2913 (ν_{s} , H-Csp³), 1591 (ν_{s} , C=N), 1491(ν_{s} , C=C, Ar), **EM-DART:** m/z (%): 321 [M+ H]⁺. **RMN ¹H:** (300 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{ppm})$: 2.22 (s, 3H, H-f), 2.48 (s, 3H, H-a) 4.87 (s, 2H, H-g), 6.86 (s, 1H, H-c), 6.99-7.02 (d, 3H, H-j, H-k), 7.27-7.36 (m, 7H, H-i, H-p, H-o, H-n). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) $\delta(\text{ppm})$: 16.8 (C-f), 17.2 (C-a), 62.8 (C-g), 115.4 (C-c), 118.5 (C-i), 122.0 (C-k), 127.0 (C-p), 127.8 (C-o), 128.3 (C-j) 128.9 (C-n), 138.3 (C-q), 149.7 (C-h), 153.0 (C-b), 155.3 (C-e), 168.2 (C-d).

Síntesis de los complejos 2a-f

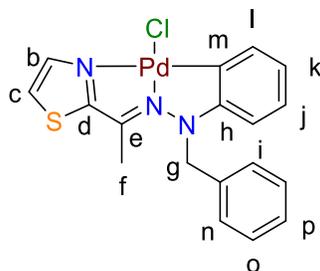
En un matraz balón de 50 mL equipado con una barra magnética, se adicionaron: 1.2 mmol de PdCl₂ y 10 mL de agua la mezcla se coloca bajo reflujo empleando radiación IR por 10 min; posteriormente se adicionó lentamente una solución de 1 mmol del ligante correspondiente en 4 mL de etanol. La mezcla de reacción se dejó bajo reflujo con radiación IR de 30 min a 60 min. El avance de la reacción fue monitoreado por cromatografía en capa fina. Finalizada la reacción se realizaron extracciones líquido-líquido (diclorometano-agua), seguido de una purificación por cromatografía en columna con alúmina y diclorometano al 100% como disolvente, obteniéndose el producto como un sólido naranja.



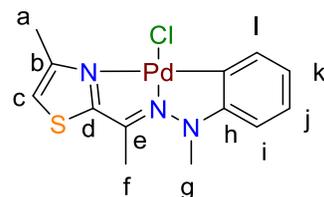
Cloro[2-[1-metil-2-[1-(2-tiazol- κ M)etiliden]hidrazino- κ N²]fenil- κ C]paladio(II) **2a**, sólido anaranjado, rendimiento 60%. p.f. 220 °C (descompone). **IR:** (ATR) ν (cm⁻¹): 3112 (ν_s , H-Csp²), 2908 (ν_s , H-Csp³), 1530 (ν_s , C=N), 1441 (ν_s , C=C, Ar). **EM-FAB:** m/z (%): 372 M⁺. **RMN ¹H:** (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.61(s, 3H, H-f), 3.47(s, 3H, H-g), 6.51 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H, H-l), 6.61 (td, J = 15, 1.5Hz, 1H, H-k), 6.94 (td, J = 15, 1.5Hz, 1H, H-j), 7.15 (dd, J = 7.5, 1.5Hz, 1H, H-i), 7.72 (d, J = 3Hz, 1H, H-c), 8.10 (d, J = 3Hz, 1H, H-b). **RMN ¹³C:** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.6 (C-f), 46.0 (C-g), 111.9 (C-l), 119.0 (C-k), 121.9 (C-j), 124.0 (C-i), 125.1 (C-b), 126.0 (C-c), 135.6 (C-m), 150.0 (C-h), 152.0 (C-e), 164.0 (C-d).



Cloro[2-[1-fenil-2-[1-(2-tiazol- κ M)etiliden]hidrazino- κ N²]fenil- κ C]paladio(II) **2b**, sólido anaranjado, rendimiento 96%. p.f. 220 °C (descompone). **IR:** (ATR) ν (cm⁻¹): 3044 (ν_s , H-Csp²), 2923, 2862 (ν_s , H-Csp³), 1544 (ν_s , C=N), 1479 (ν_s , C=C, Ar). **EM-FAB:** m/z (%): 434 [M+ H]⁺. **RMN ¹H:** (500 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 1.76 (s, 3H, H-f), 5.98 (dd, J = 10Hz, 1H, H-l), 6.65 (td, J = 15Hz, 1H, H-k), 6.76 (td, J = 15Hz, 1H, H-j), 7.36 (dd, J = 10Hz, 1H, H-i), 7.47-7.56 (m, 5H, H-o, H-n, Hc), 7.67 (m, 1H, H-p), 7.81 (d, J = 5Hz, 1H, H-b). **RMN ¹³C:** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.0 (C-f), 112.2 (C-l), 120.7 (C-k), 122.3 (C-j), 125.3 (C-i), 128.7 (C-o), 128.9 (C-b), 129.6 (C-h), 130.3 (C-p), 130.8 (C-n), 132.4 (C-c), 135.3 (C-m), 142.7 (C-g), 143.5 (Ce), 158.9 (C-d).

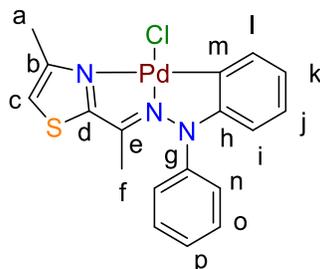


Cloro[2-[1-bencil-2-[1-(2-tiazol- κ N)etiliden]hidrazino- κ N²]fenil- κ C]paladio(II) **2c**, sólido anaranjado, rendimiento 75%. p.f. 220 °C (descompone). **IR:** (ATR) ν (cm⁻¹): 3044 (ν_s , H-Csp²), 2921 (ν_s , H-Csp³), 1540 (ν_s , C=N), 1434 (ν_s , C=C, Ar). **EM-FAB:** m/z (%): 448 [M+H]⁺. **RMN ¹H:** (500 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm): 2.35 (s, 3H, H-f), 4.70 (s, 1H, H-g), 6.23 (dd, J = 10Hz, 1H, H-l), 6.68 (td, J = 5Hz, 1H, H-k), 6.94 (t, J = 15Hz, 1H, H-j), 7.32-7.34 (m, 5H, H-p, H-n, H-o), 7.38-7.40 (m, 2H, H-i, H-c), 7.48 (d, 1H, J = 5Hz, H-b). **RMN ¹³C:** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 18.2 (C-f), 67.0 (C-g), 111.0 (C-l), 119.7 (C-k), 121.2 (C-j), 122.1 (C-i), 125.7 (C-o), 126.1 (C-n), 127.74 (C-p), 127.8 (C-q), 129.1 (C-b), 129.3 (C-c), 134.9 (C-h), 137.9 (Cm), 142.2 (C-e), 143.8 (C-d).

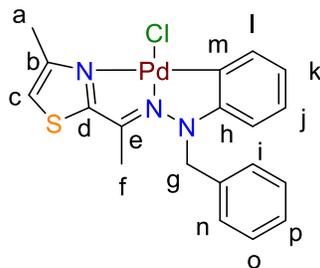


Cloro[2-[1-metil-2-[1-(4-metil-2-tiazol- κ N)etiliden]hidrazino- κ N²]fenil- κ C]paladio(II) **2d**, sólido anaranjado, rendimiento 94%. p.f. 220 °C (descompone). **IR** (ATR) ν (cm⁻¹): 3116 (ν_s , H-Csp²), 2924 (ν_s , H-Csp³), 1524(ν_s , C=N), 1444(ν_s , C=C, Ar). **EM-FAB+:** m/z (%): 386 M⁺. **RMN ¹H:** (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.49 (s, 3H, H-f), 2.60 (s, 3H, H-a), 3.49 (s, 3H, H-g), 6.52 (td, 1H, H-l), 6.62 (t, 1H, H-k), 6.94 (t, 1H, H-j), 7.24 (d, 1H, H-i), 7.04-7.07 (s, 2H, H-c). **RMN ¹³C:** (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 17.0 (C-f), 18.6 (C-a), 45.7 (C-g),

112.8 (C-l), 119.8 (C-k), 121.6 (C-j), 122.8 (C-i), 126.1 (C-c), 135.05 (C-m), 151.21 (C-h), 155 (C-b), 161.6 (C-e), 162.7 (C-d).



Cloro[2-[1-fenil-2-[1-(4-metil-2-tiazol-κN)etiliden]hidrazino-κN²]fenil-κC]paladio(II) **2e**, sólido anaranjado, rendimiento 90%. p.f. 220°C (descompone). **IR:** (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3104 (ν_{s} , H-Csp²), 2923 (ν_{s} , H-Csp³), 1552 (ν_{s} , C=N), 1488 (ν_{s} , C=C, Ar), **EM-DART:** m/z (%): 308 [M + H]⁺. **RMN ¹H:** (CD₂Cl₂ 500 MHz) $\delta(\text{ppm})$: 1.78 (s, 3H, H-f), 2.66 (s, 3H, H-a), 6.05 (d, $J=10$ Hz, 1H, H-l), 6.69 (t, $J=15$ Hz, 1H, H-k), 6.80 (t, $J=15$ Hz, 1H, H-j), 7.08 (d, 1H, H-i), 7.31 (s, 1H, H-c), 7.48-7.55 (m, 5H, H-o, Hp, H-n). **RMN ¹³C:** (125 MHz, CD₂Cl₂) $\delta(\text{ppm})$: 16.8 (C-f), 17.82 (C-a), 112.19 (C-l), 116.22 (C-k), 121.84 (C-j), 125.13 (C-i), 128.41 (C-o), 129.19 (C-p), 130.1 (C-n), 130.57 (C-h), 134.97 (C-c), 138.25 (C-m), 142.27 (C-g), 144.3 (C-b) 152.05 (C-e), 156.82 (C-d).



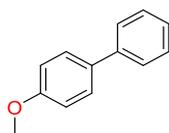
Cloro[2-[1-bencil-2-[1-(4-metil-2-tiazol-κN)etiliden]hidrazino-κN²]fenil-κC]paladio(II) **2f**, sólido anaranjado, rendimiento 50%. p.f. 220°C (descompone). **IR:** (ATR) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 2925 (ν_{s} , H-Csp²), 2861 (ν_{s} , H-Csp³), 1525 (ν_{s} , C=N), 1442 (ν_{s} , C=C, Ar). **EM-FAB:** m/z (%): 462 M⁺. **RMN ¹H:** (500 MHz, CD₂Cl₂) $\delta(\text{ppm})$: 2.36 (s, 3H, H-f), 2.58 (s, 3H, H-a), 5.00 (s, 1H, H-g) 6.25 (dd, $J=5$ Hz, 1H, H-l), 6.68 (t, $J=10$ Hz, 1H, H-k), 6.85 (t, 1H, H-j), 7.05 (s, 1H, H-c), 7.30-7.33 (m, 3H, H-o, H-p), 7.37-7.40 (m, 2H, H-n), 7.43 (d, 1H, H-i). **RMN ¹³C:** (125

MHz, CD₂Cl₂) δ(ppm): 16.7 (C-f), 18.2 (C-a) 60.1 (C-g), 111.1 (C-l), 116.6 (C-k), 121.8 (C-j), 125.5 (C-i), 126.3 (C-o), 127.7 (C-p), 128.6 (C-q), 129.0 (C-n), 130.8 (C-h), 134.7 (C-c), 135.9 (Cm), 143.9 (C-b) 156.5 (C-e), 159.2 (C-d).

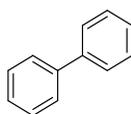
Acoplamiento Suzuki-Miyaura

En un matraz de bola de 50 mL equipado con una barra magnética, se adicionaron: 0.5 mmol del bromuro de arilo y 0.6 mmol del ácido fenilborónico correspondiente, 0.5 mmol de TBAB, 1 mmol de Base y el complejo ciclopaladado en 3 mL de disolvente. La reacción se irradió con energía IR durante el tiempo indicado en las tablas 11-21. Posteriormente, la reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 10 ml de agua y se extrae con hexano o AcOEt (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio anhidro. El producto es purificado finalmente por cromatografía en columna de gel de sílice empleando hexano y mezclas hexano: acetato de etilo como eluyentes.

Los productos purificados se identificaron por medio de la determinación de pf y mediante RMN de ¹H y RMN de ¹³C, los datos obtenidos son consistentes con la literatura.¹⁴⁶⁻¹⁵¹

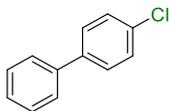


4-Metoxibifenilo **3a**.¹⁴⁶ Sólido blanco. Pf. 88-90 °C. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar), 7.50-7.57 (m, 4H, Ar). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 55.3, 114.1, 126.6, 126.7, 128.1, 128.7, 133.7, 140.8, 159.1.

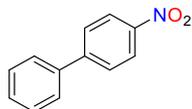


Parte experimental

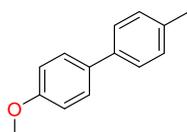
Bifenilo **3b**.¹⁴⁶ Sólido blanco. Pf. 68-70°C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ar), 7.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H, Ar), 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H, Ar). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 127.1, 127.2, 128.7, 141.2.



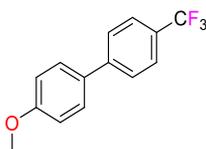
4-Clorobifenilo **3c**.¹⁴⁷ Sólido blanco. Pf. 78-80°C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.35-7.46 (m, 5H, Ar), 7.49-7.56 (m, 4H, Ar). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 126.1, 127.1, 128.5, 141.0



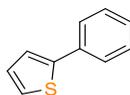
4-Nitrobifenilo **3d**.¹⁴⁶ Sólido amarillo. Pf. 112-114 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.44-7.52 (m, 3H, Ar), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, Ar), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 124.0, 127.3, 127.7, 128.8, 129.1, 138.7, 147.0, 147.5.



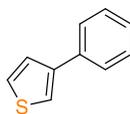
4-Metoxi-4'-metilbifenilo **3e**.¹⁴⁸ Sólido blanco. mp 112-114 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2.38 (s, 3H, CH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 21.0, 55.3, 114.1, 126.5, 127.9, 128.7, 129.4, 130.8, 133.7, 136.3, 137.9, 158.8.



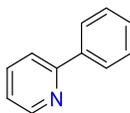
4-Metoxi-4'-(trifluorometil)bifenilo **3f**.¹⁴⁹ Sólido blanco. Pf. 124-126 °C. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 3.86 (s, 3H, OCH₃), 7.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar), 7.65 (s, 4H, Ar). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 55.3, 114.4, 122.5, 125.6, 126.1, 126.8, 128.3, 128.8, 130.8, 132.1, 144.2, 159.8.



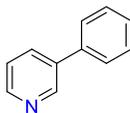
2-Feniltiofeno **3i**.¹⁵⁰ Aceite incoloro. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.06-7.09 (m, 1H, Ar), 7.25-7.44 (m, 5H, Ar), 7.60-7.63 (m, 2H, Ar). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 123.0, 124.7, 125.9, 127.1, 127.4, 127.9, 128.7, 128.8.



3-Feniltiofeno **3j**.¹⁵¹ Aceite incoloro. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.29-7.47 (m, 6H, Ar), 7.61 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H, Ar). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 119.7, 120.2, 126.1, 126.3, 126.4, 127.1, 128.7.

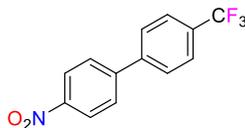


2-Fenilpiridina **3k**.¹⁵⁰ Aceite incoloro. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.32-7.59 (m, 6H, Ar), 7.87 (d, *J* = 7.2 Hz 1H, Ar), 8.59 (d, *J* = 6.3 Hz 1H, Ar), 8.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, Ar). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 123.4, 127.0, 128.0, 128.7, 128.9, 130.7, 134.2, 136.5, 137.7, 148.2, 148.3.

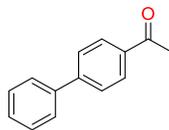


Parte experimental

3-Fenilpiridina **3i**.¹⁴⁸ Aceite incoloro. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.34-7.37 (m, 3H, Ar), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz 2H, Ar), 7.58 (d, *J* = 7.2 Hz 2H, Ar), 8.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, Ar). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 121.2, 127.1, 127.2, 128.7, 141.2, 150.1, 152.1.

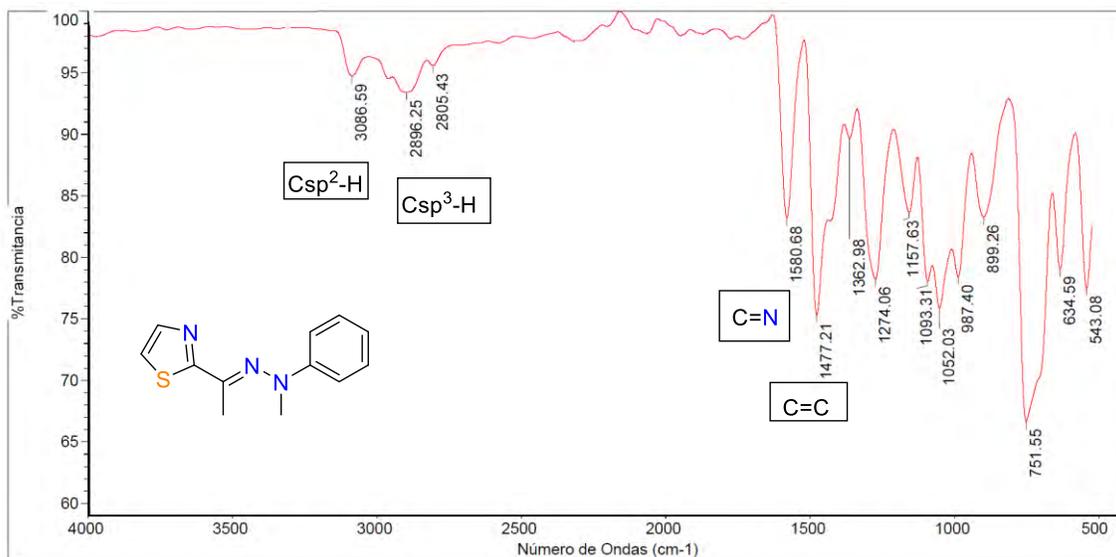


4-Nitro-4'-(trifluorometil)bifenilo **3ñ**.¹⁴⁹ Sólido blanco. Pf. 108-110 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.75-7.78 (m, 4H, Ar), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 124.3, 126.1, 126.2, 127.7, 128.1, 128.8, 130.8, 146.0, 147.6.

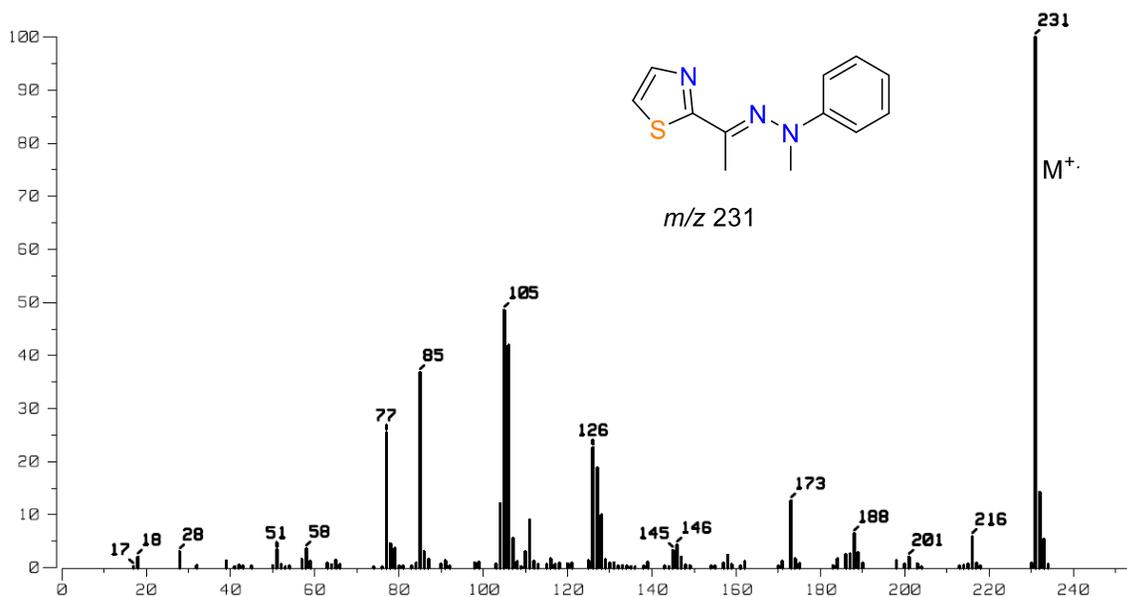


4-Acetilbifenilo **3o**.¹⁴⁶ Sólido blanco. Pf. 120-121°C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2.64 (s, 3H, CH₃), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ar), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ar), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 197.9, 145.7, 139.8, 135.8, 128.9, 128.2, 127.3 127.2, 26.6.

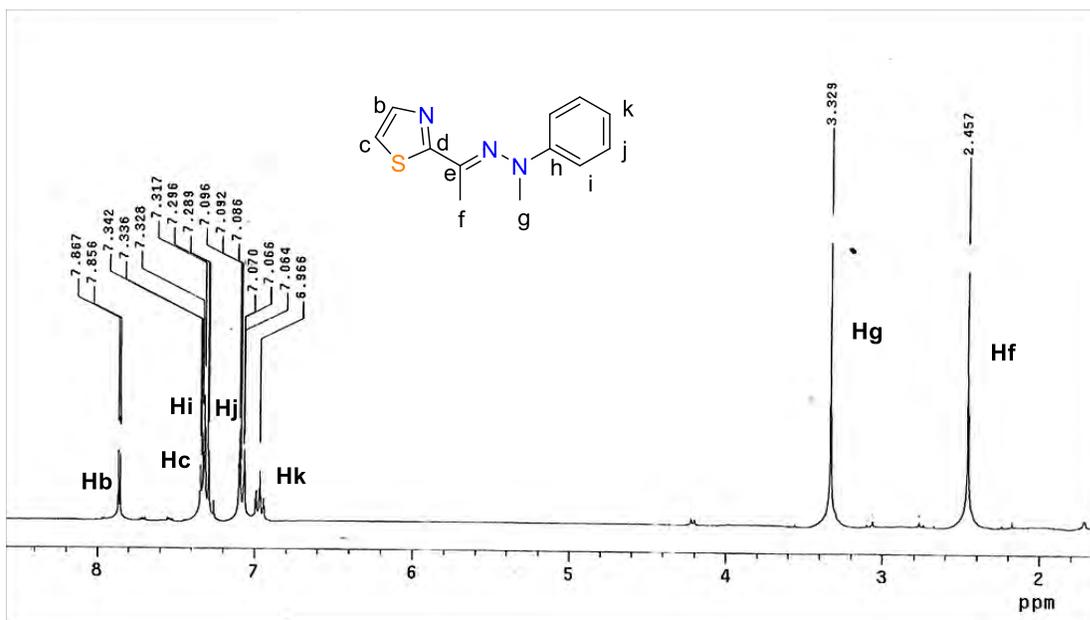
Apéndice espectroscópico



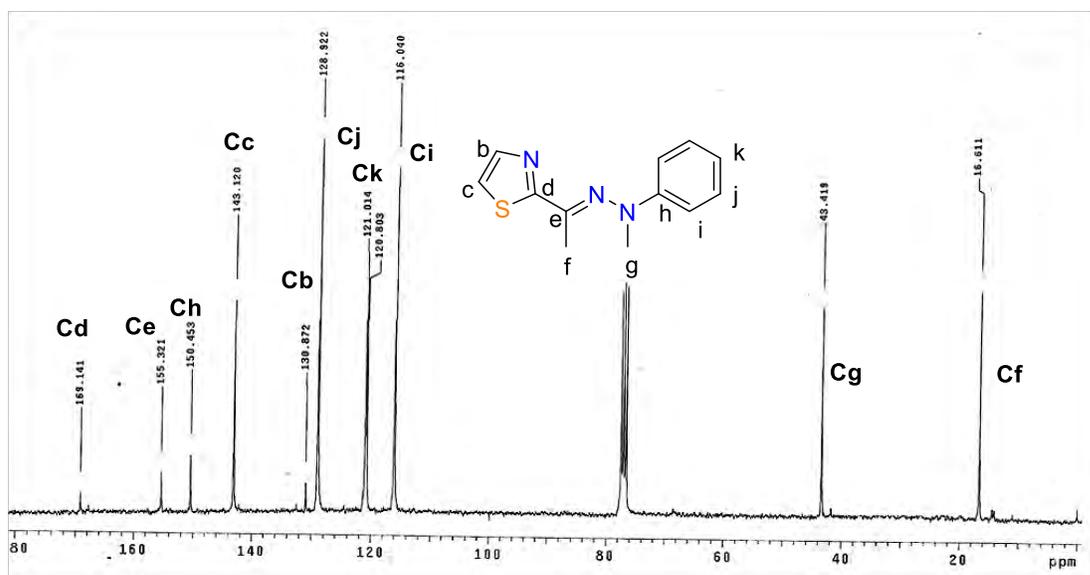
Espectro 9. IR (ATR) para el compuesto **1a**



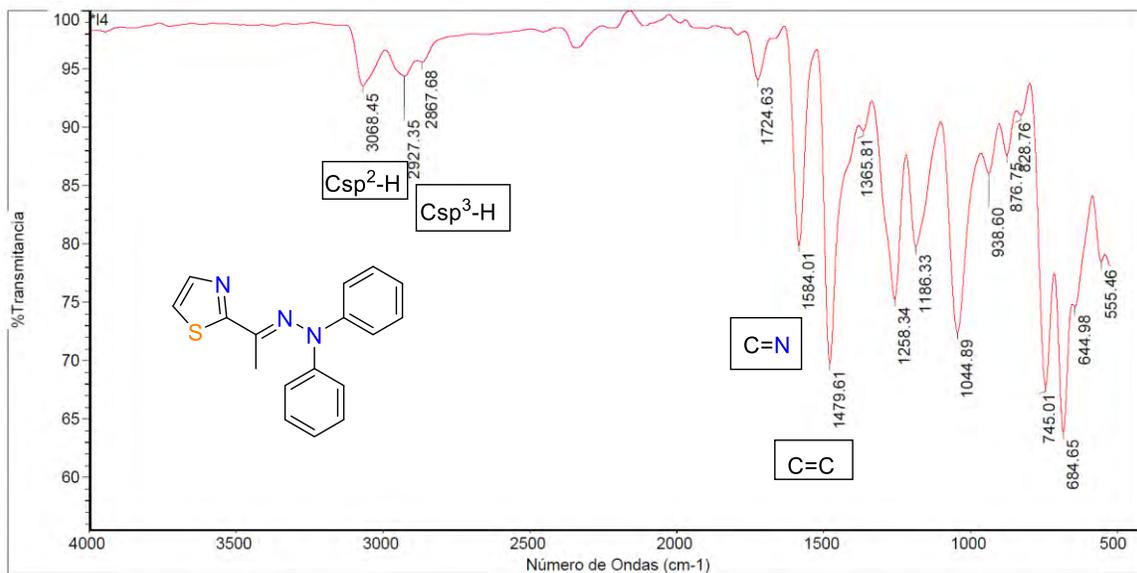
Espectro 10. Masas (DART 19 eV) para el compuesto **1a**



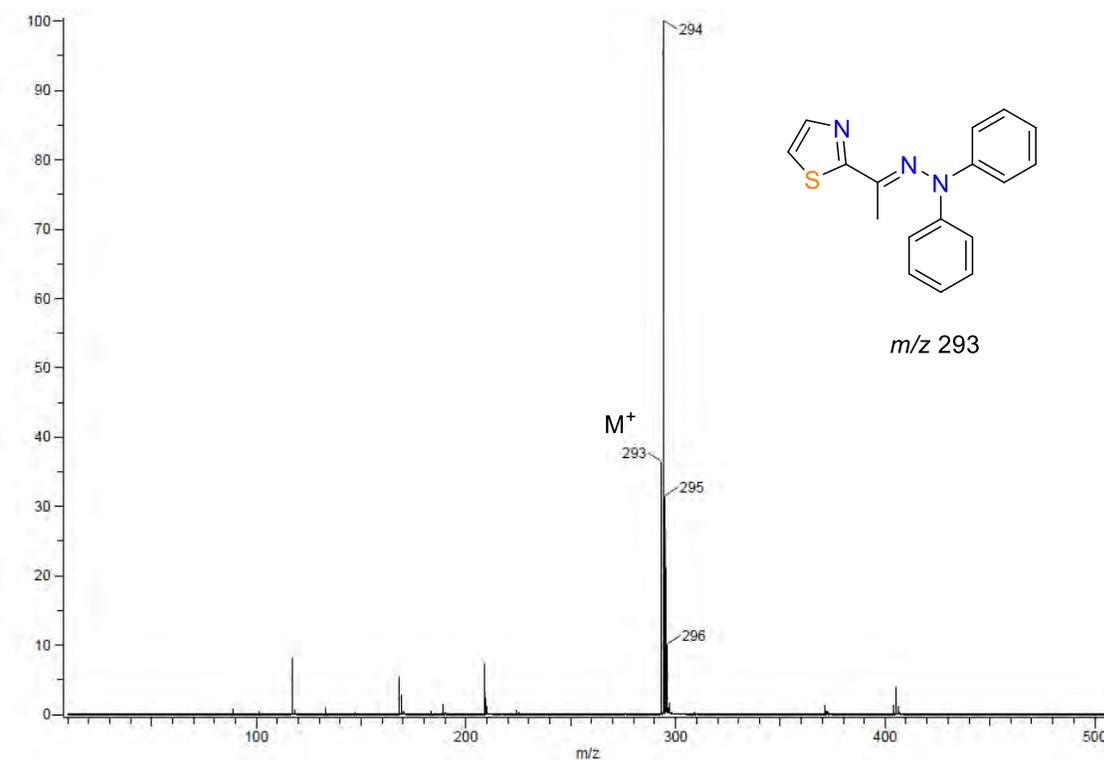
Espectro 11. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) para el compuesto 1a



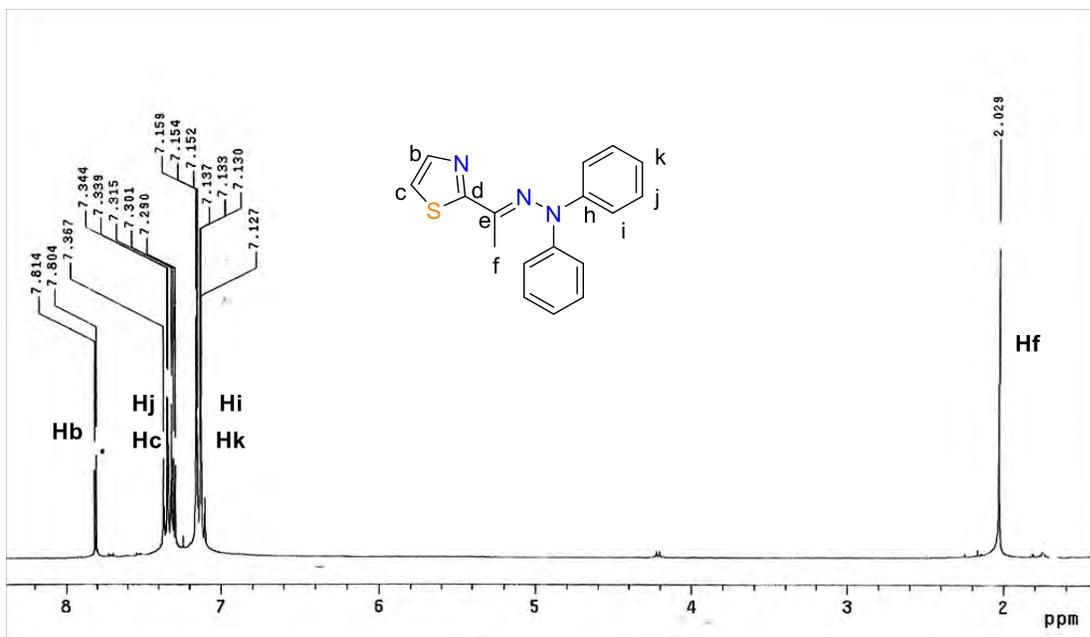
Espectro 12. RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) para el compuesto 1a



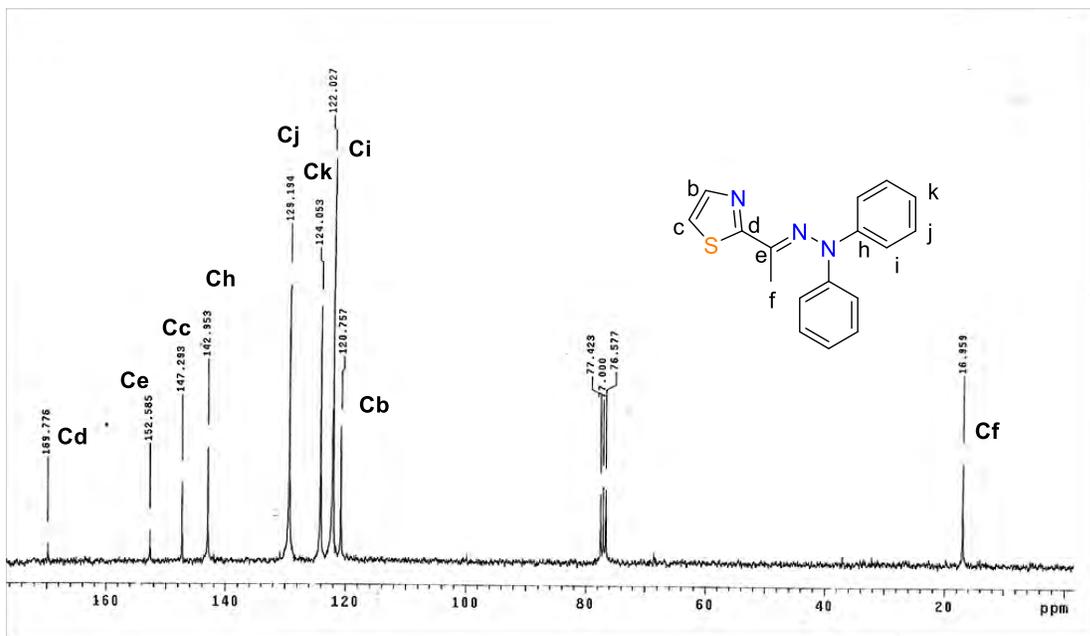
Espectro 13. IR (ATR) para el compuesto **1b**



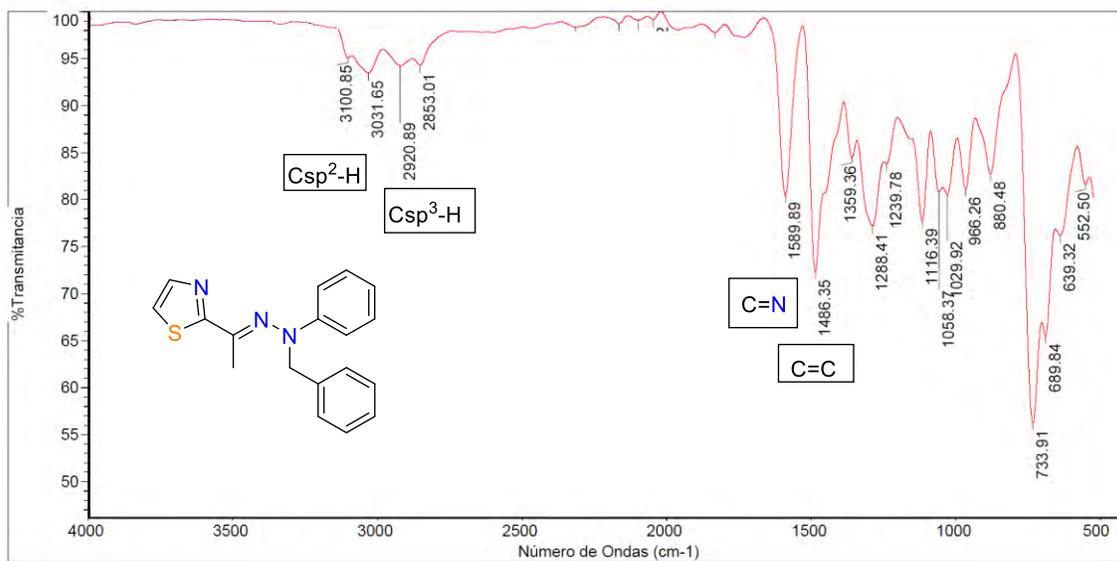
Espectro 14. Masas (DART 19 eV) para el compuesto **1b**



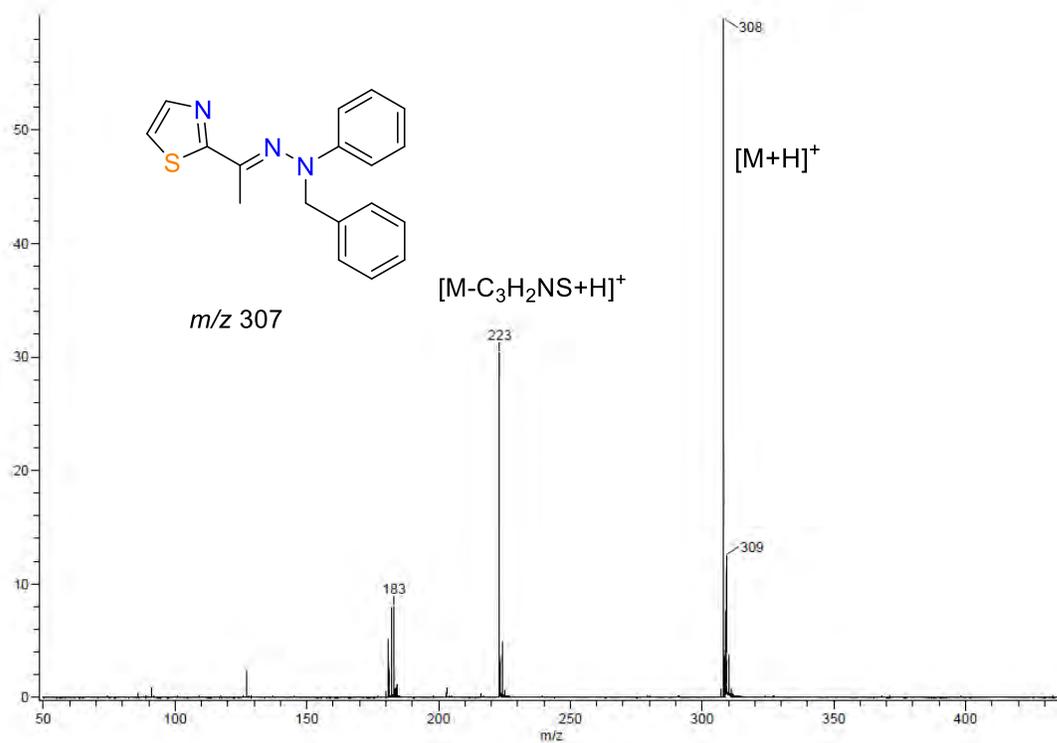
Espectro 15. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) para el compuesto **1b**



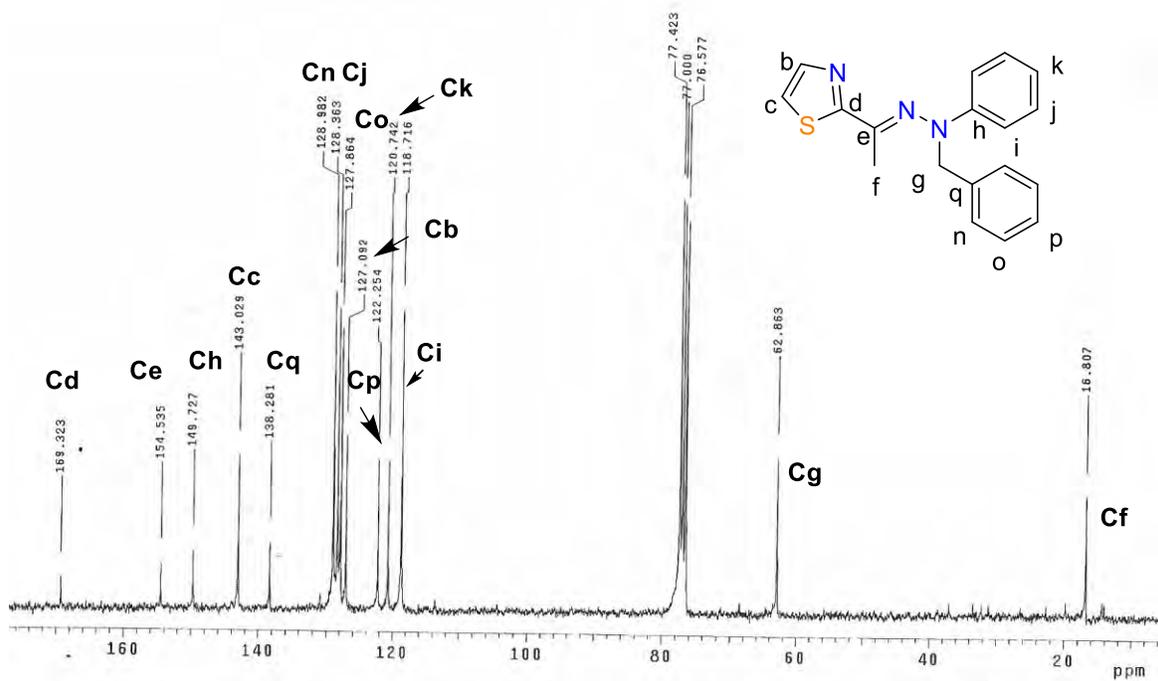
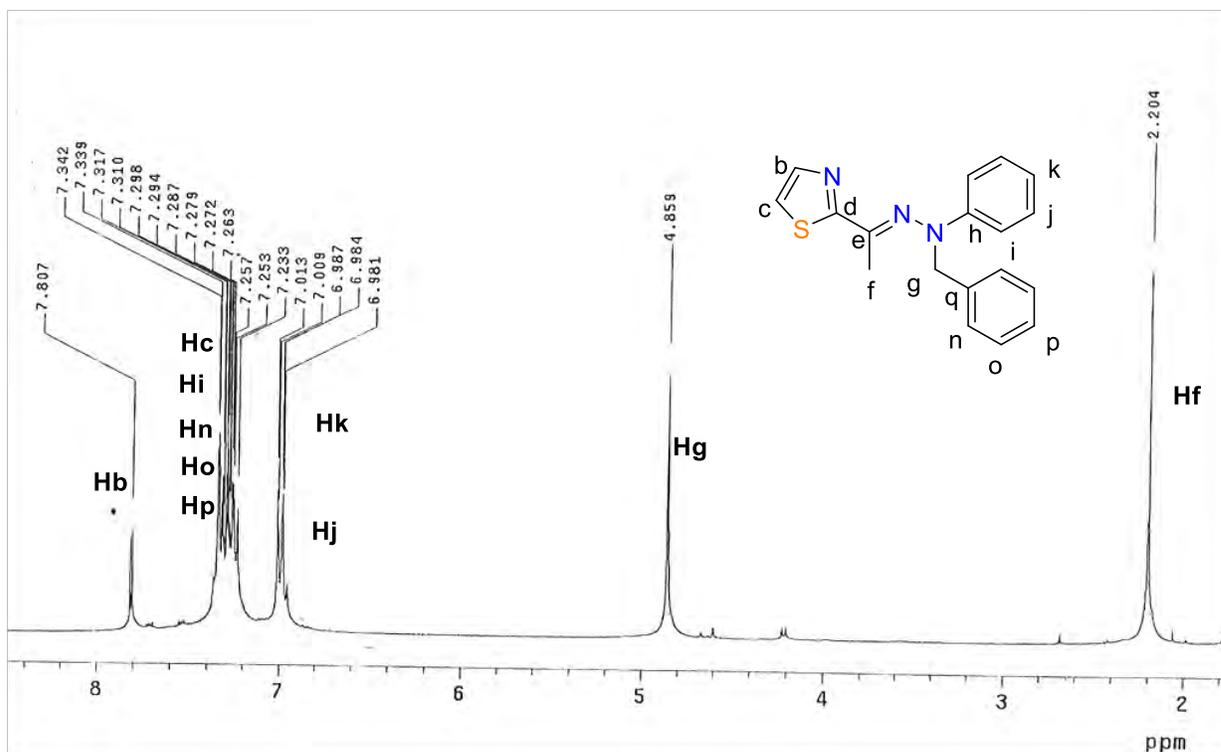
Espectro 16. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para el compuesto **1b**

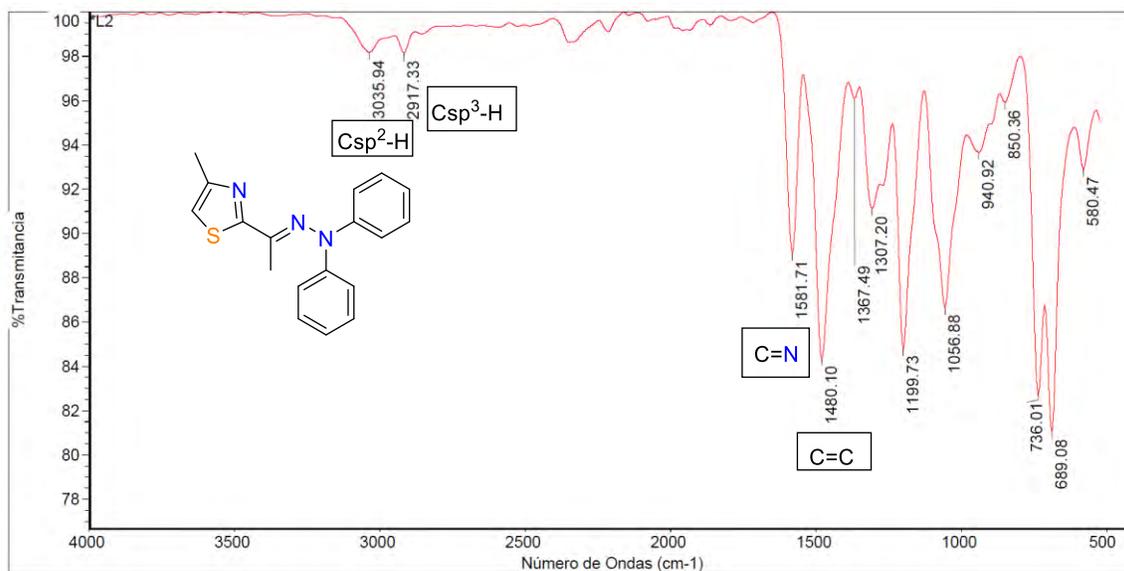


Espectro 17. IR (ATR) para el compuesto **1c**

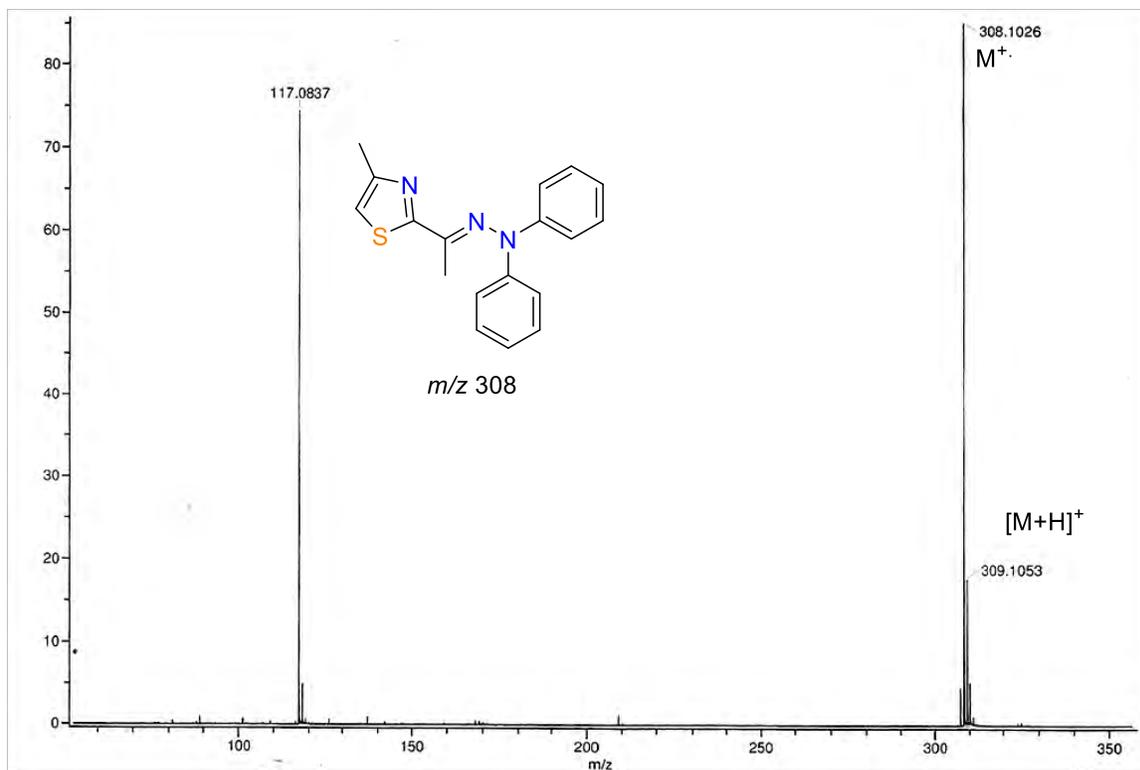


Espectro 18. Masas (DART 19 eV) para el compuesto **1c**

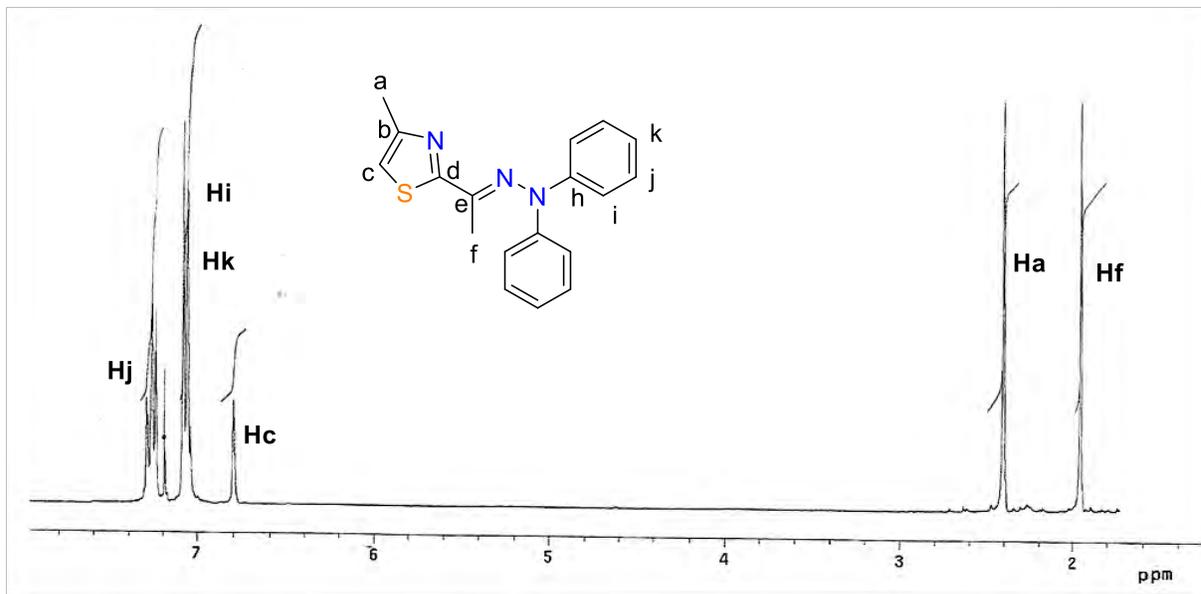




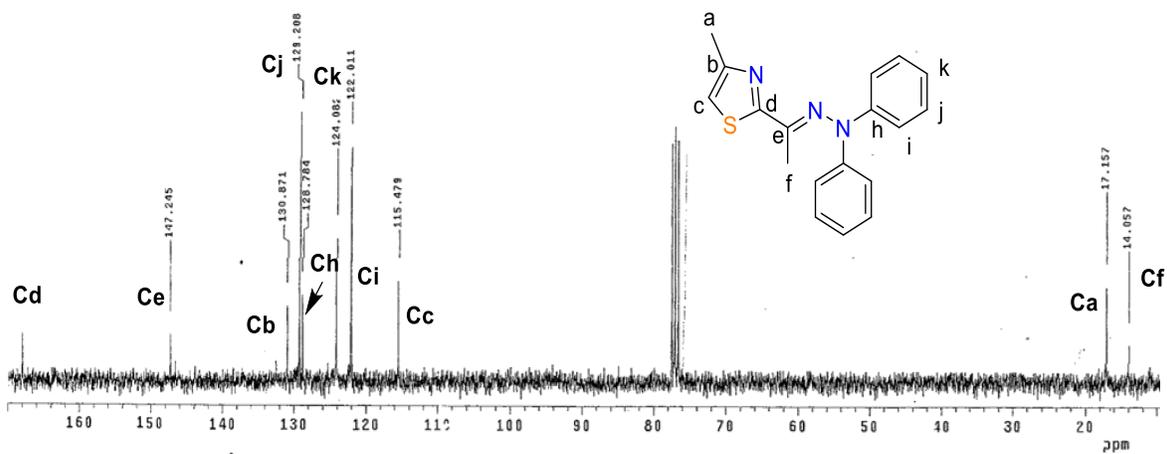
Espectro 21. IR (ATR) para el compuesto **1e**



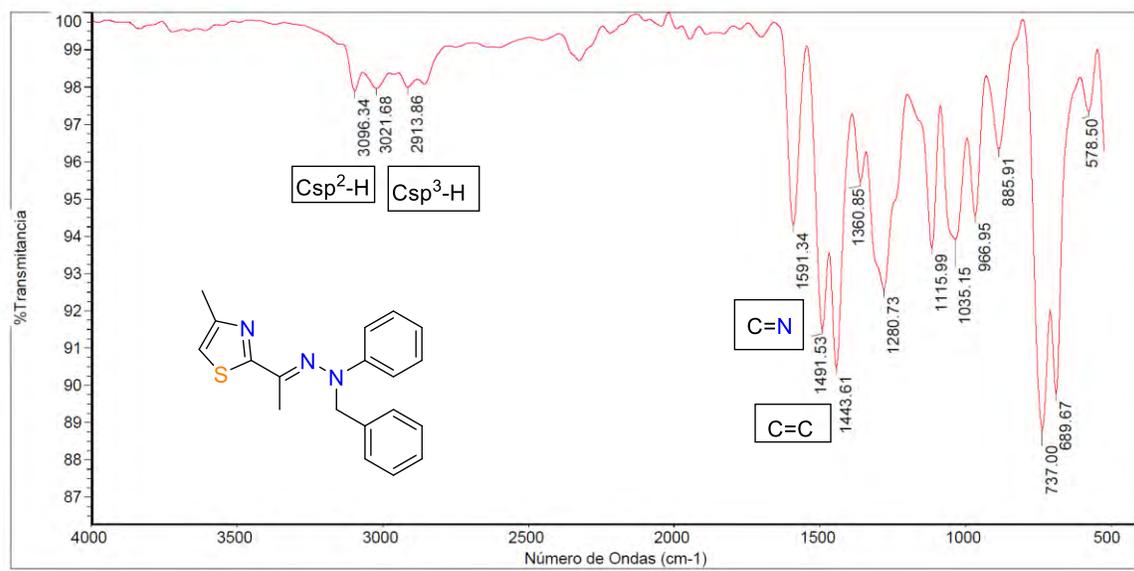
Espectro 22. Masas (DART 19 eV) para el compuesto **1e**



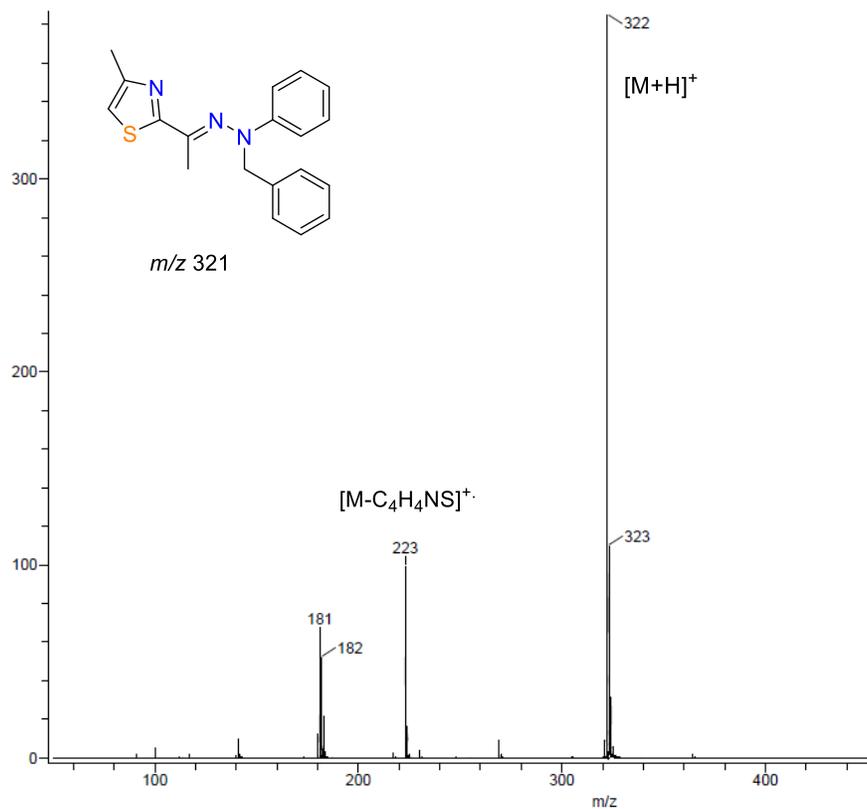
Espectro 23. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) para el compuesto **1e**



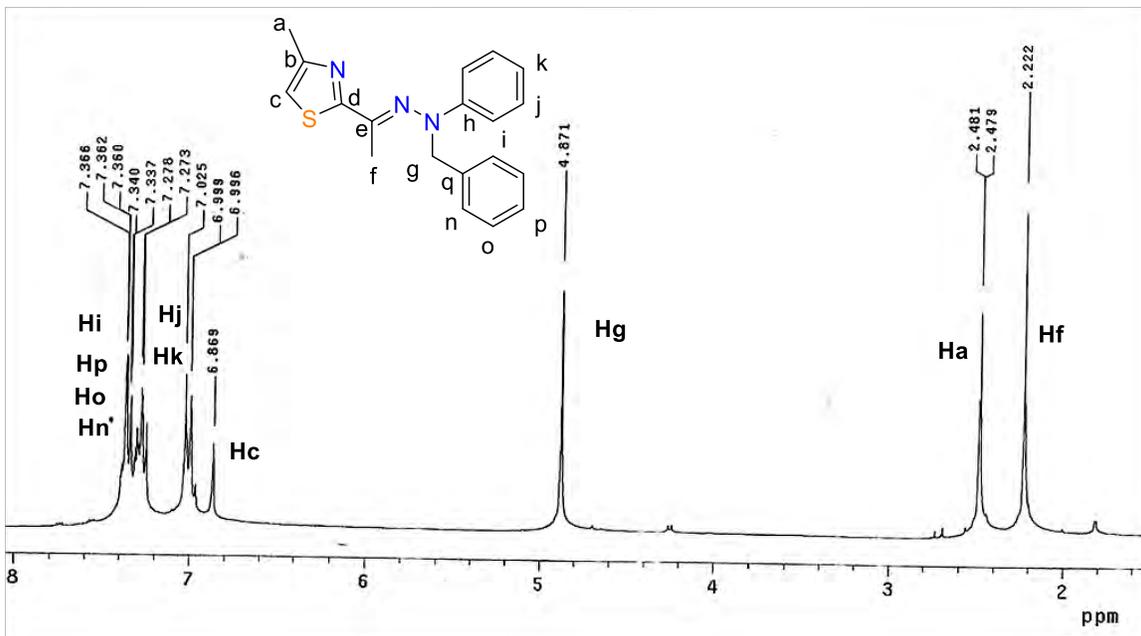
Espectro 24. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para el compuesto **1e**



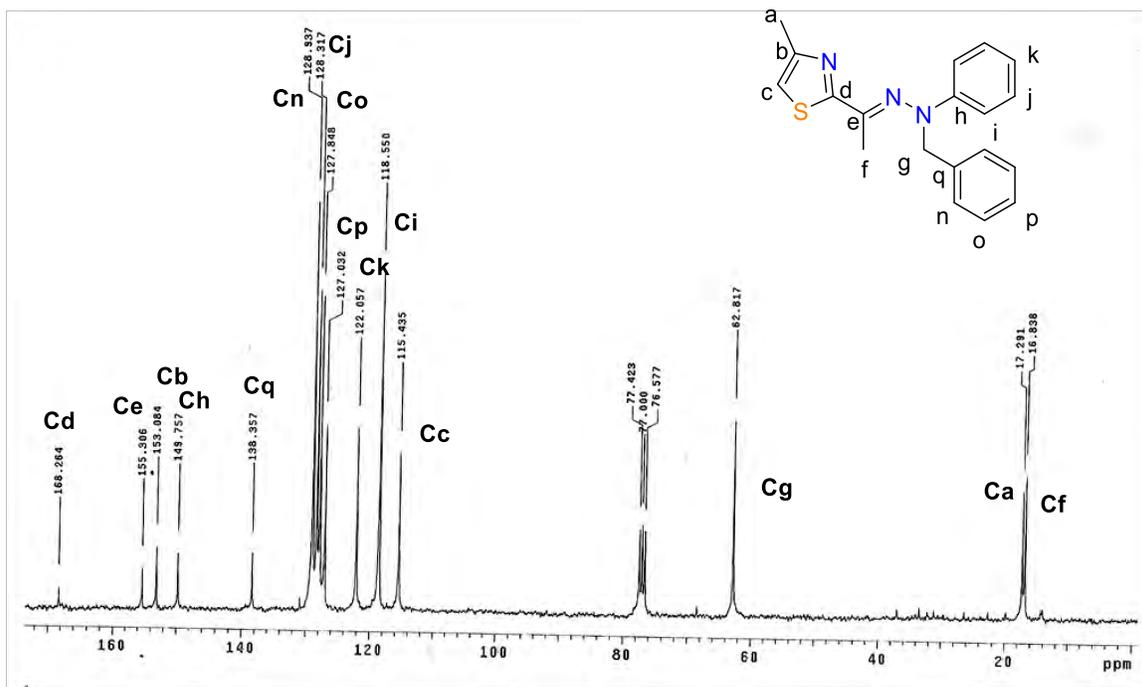
Espectro 25. IR (ATR) para el compuesto 1f



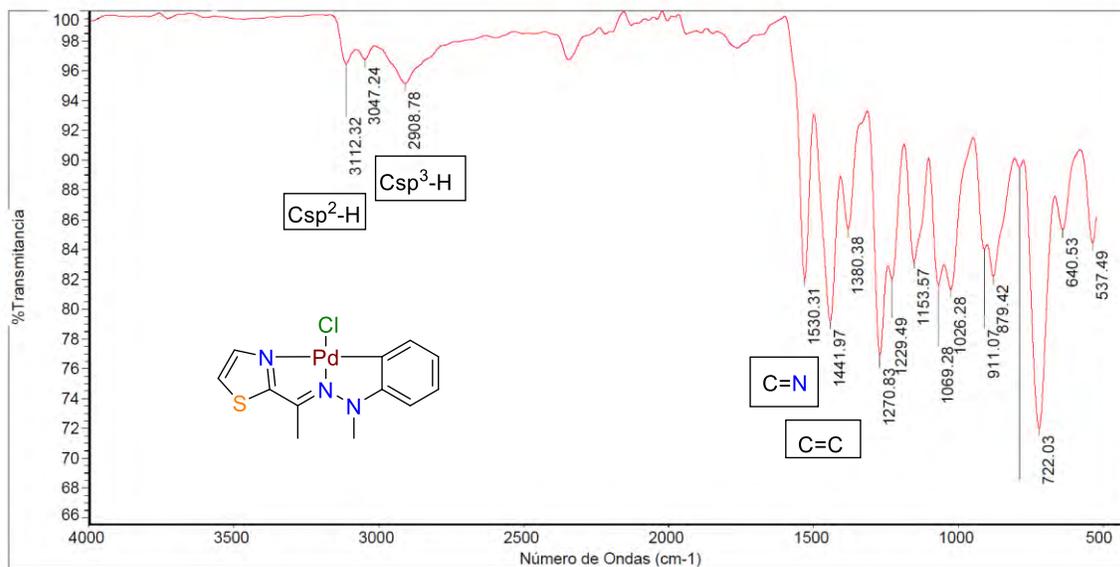
Espectro 26. Masas (DART 19 eV) para el compuesto 1f



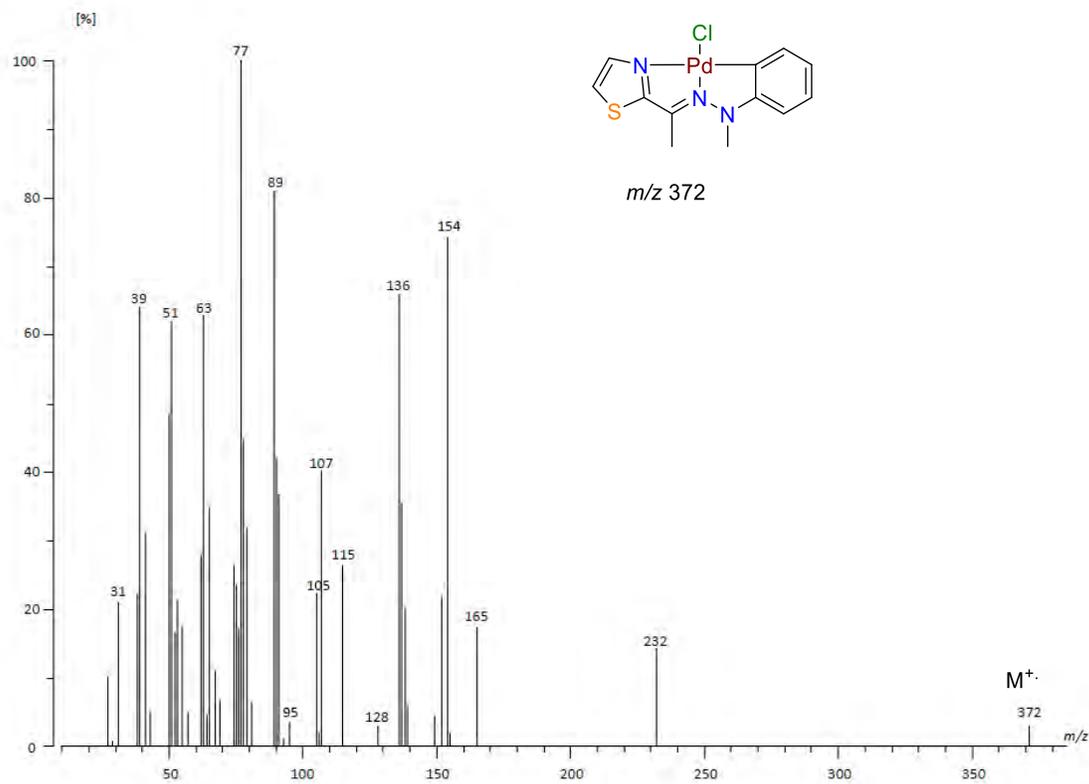
Espectro 27. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) para el compuesto 1f



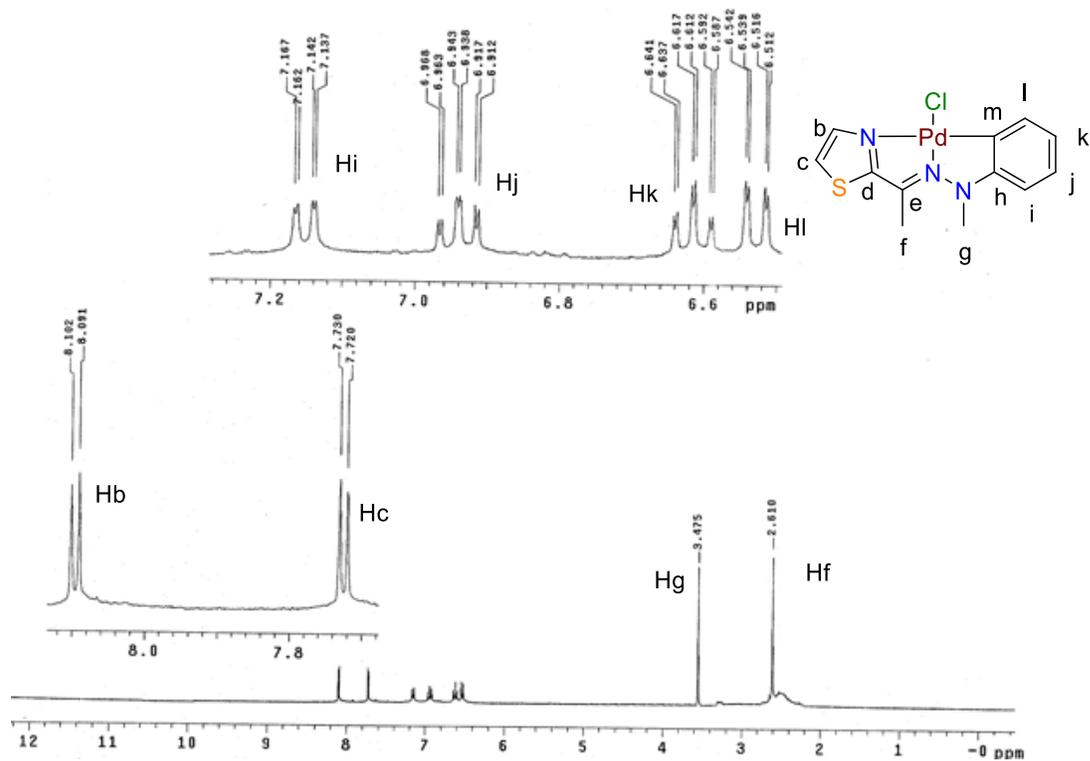
Espectro 28. RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para el compuesto 1f



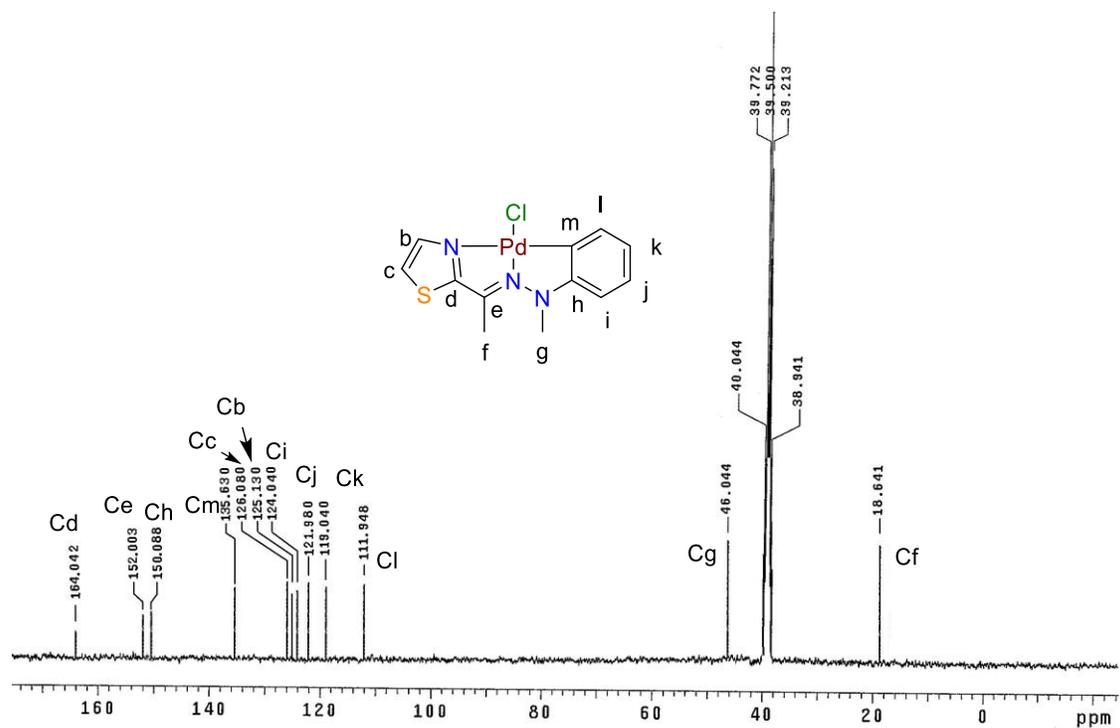
Espectro 29. IR (ATR) para el compuesto **2^a**



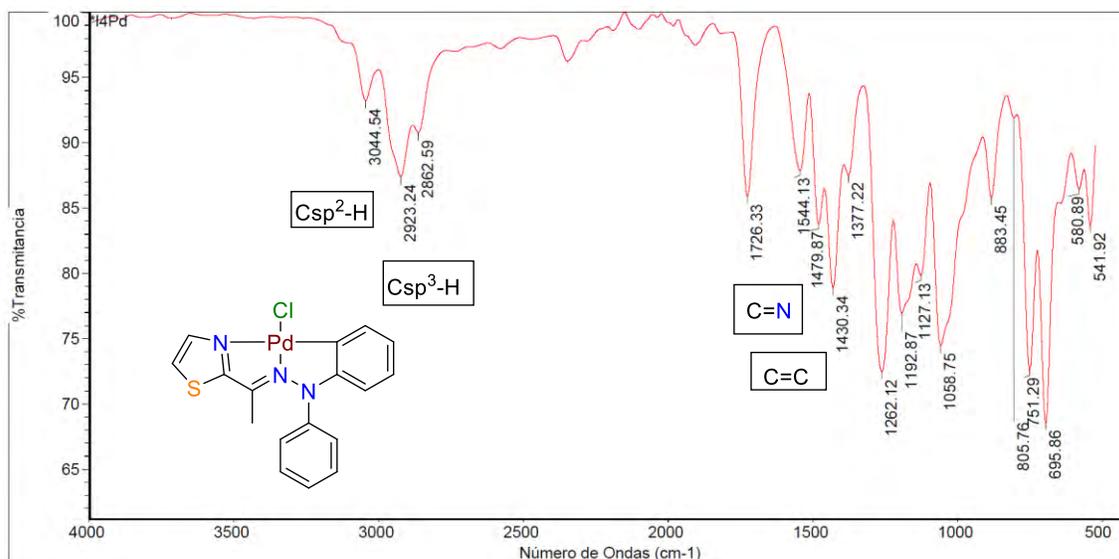
Espectro 30. Masas (FAB⁺) para el compuesto **2a**



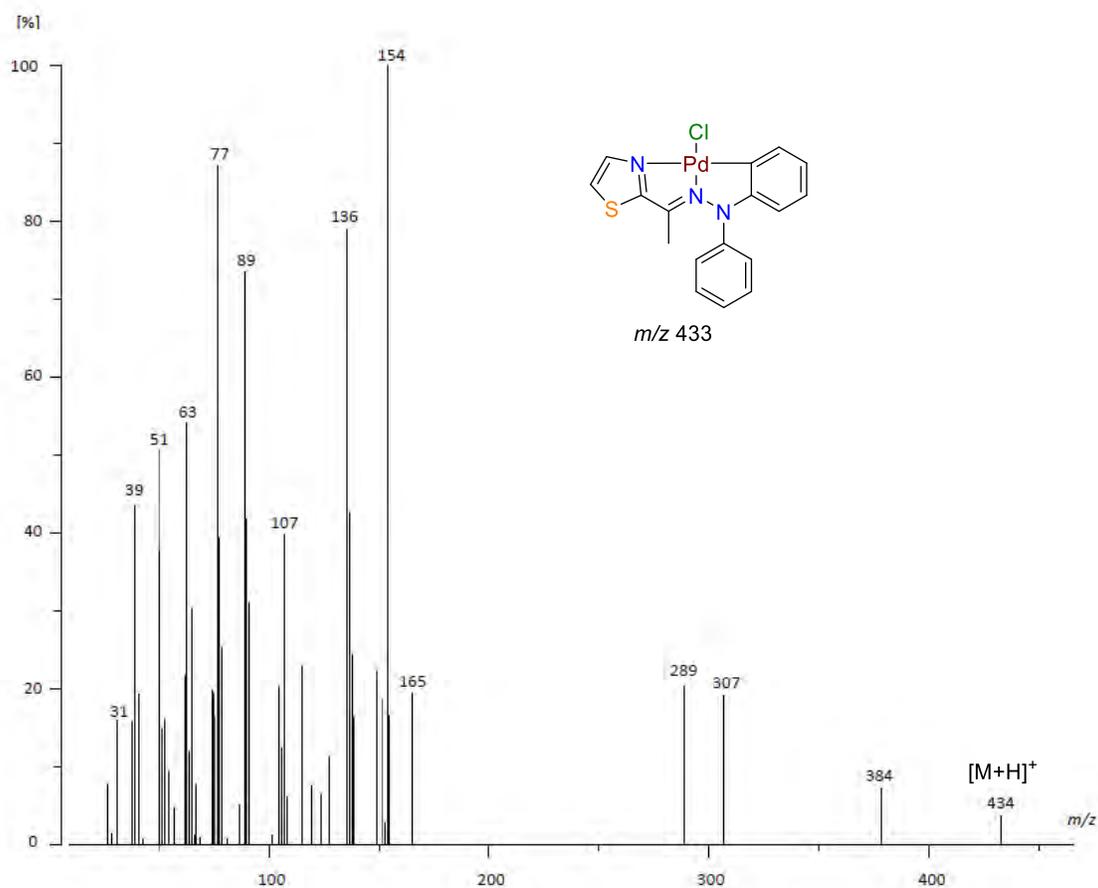
Espectro 31. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) para el compuesto 2a



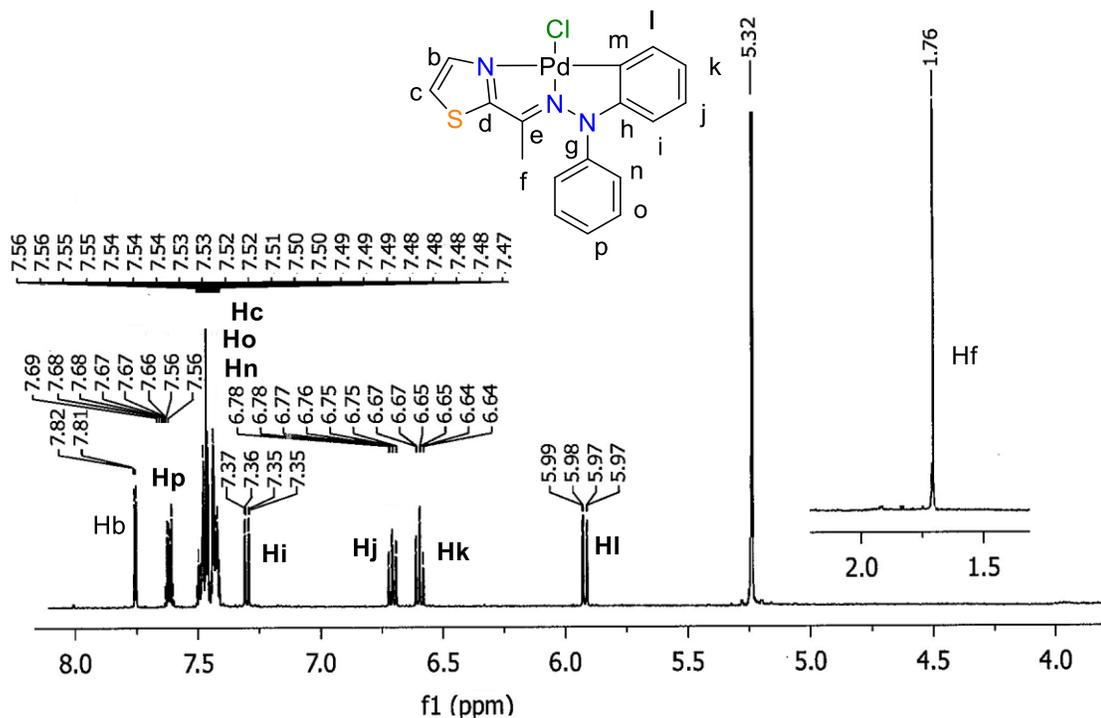
Espectro 32. RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) para el compuesto 2a



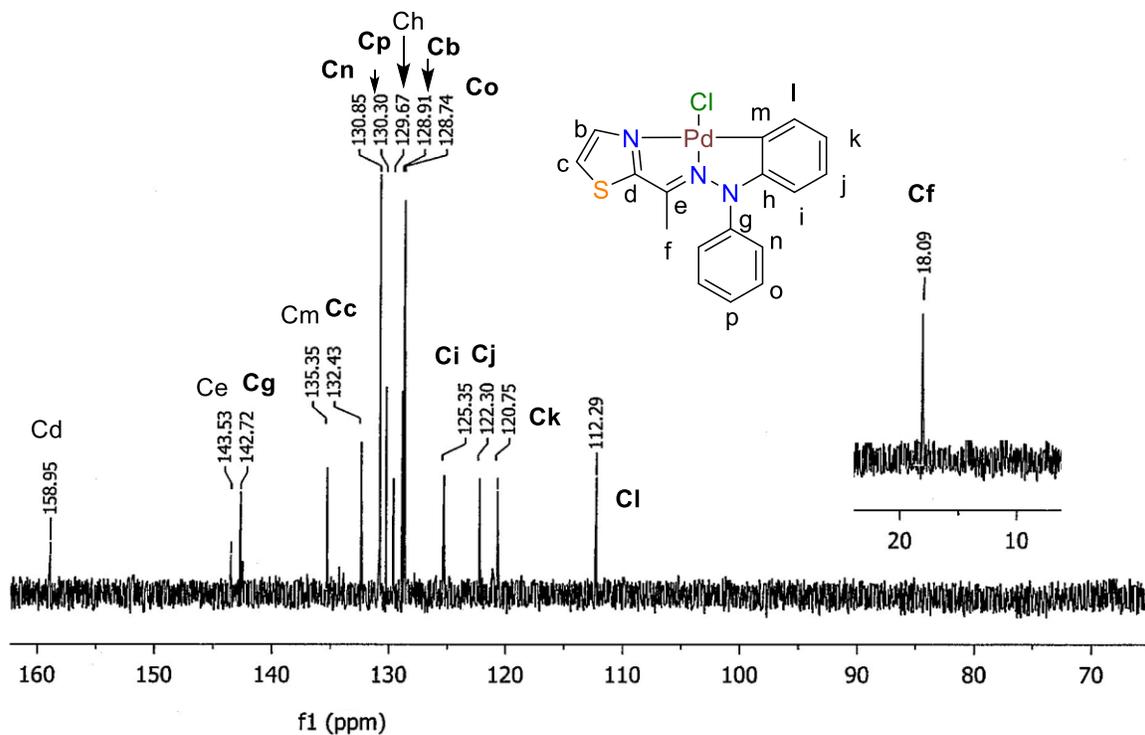
Espectro 33. IR (ATR) para el compuesto 2b



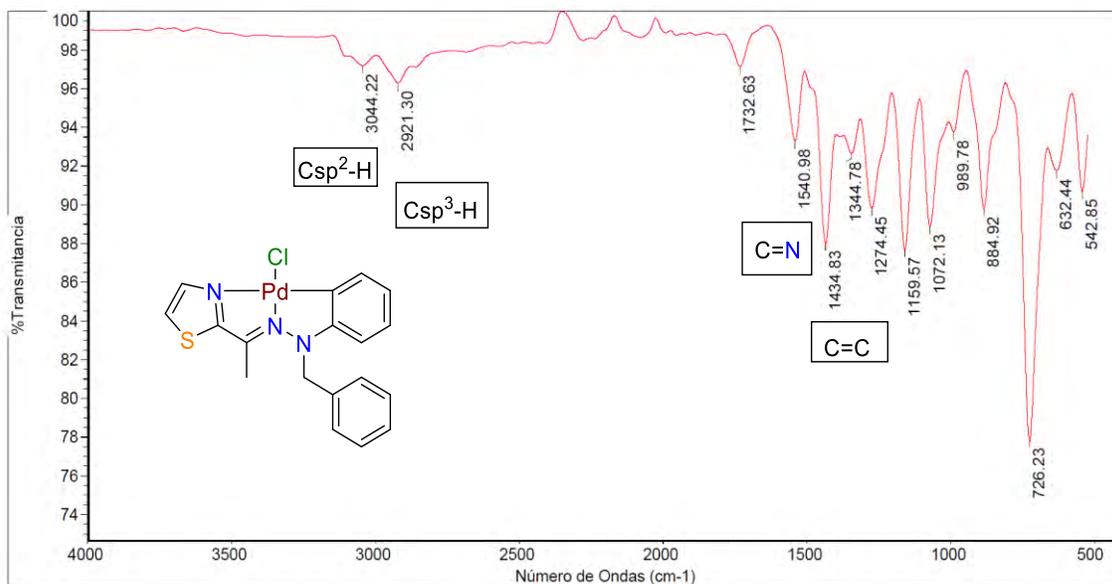
Espectro 34. Masas (FAB⁺) para el compuesto 2b



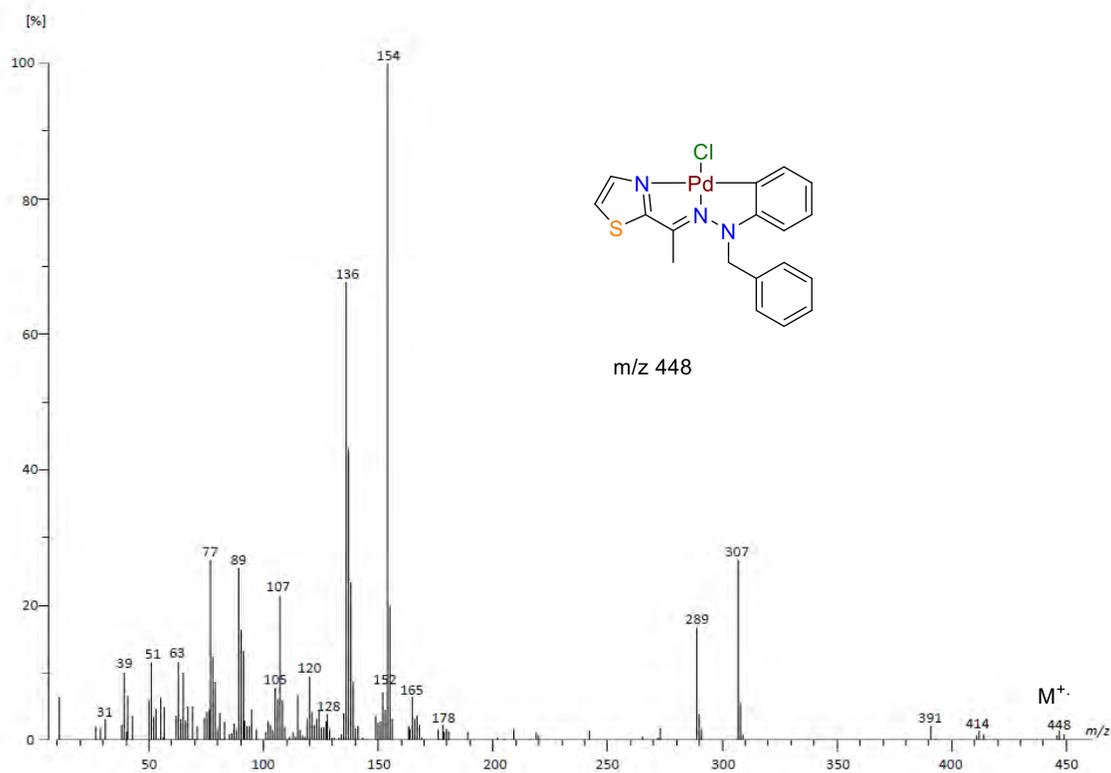
Espectro 35. RMN ¹H (CD₂Cl₂, 500 MHz) para el compuesto **2b**



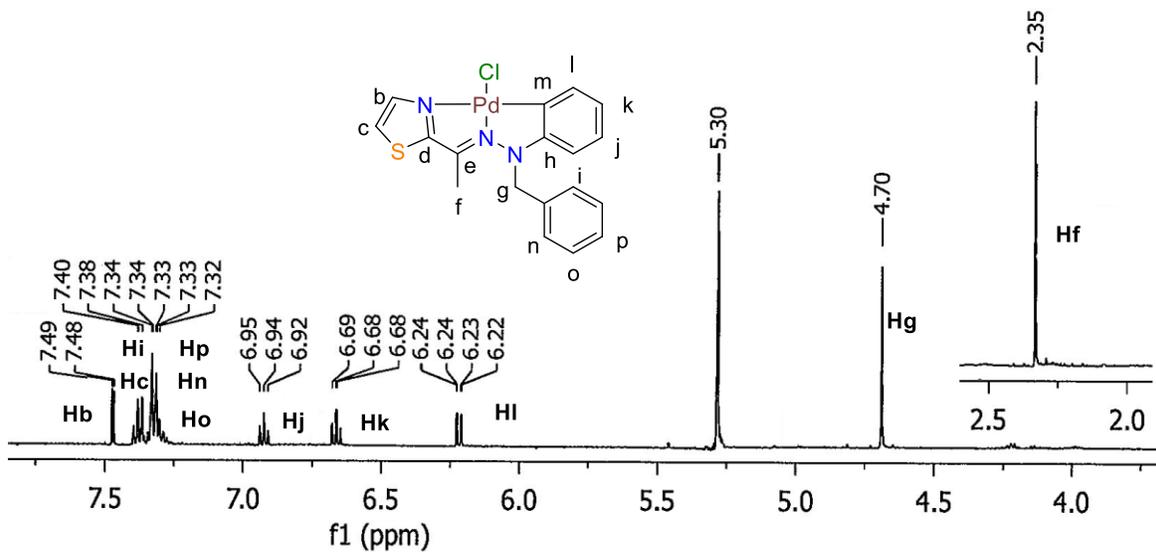
Espectro 36. RMN ¹³C (CD₂Cl₂, 125 MHz) para el compuesto **2b**



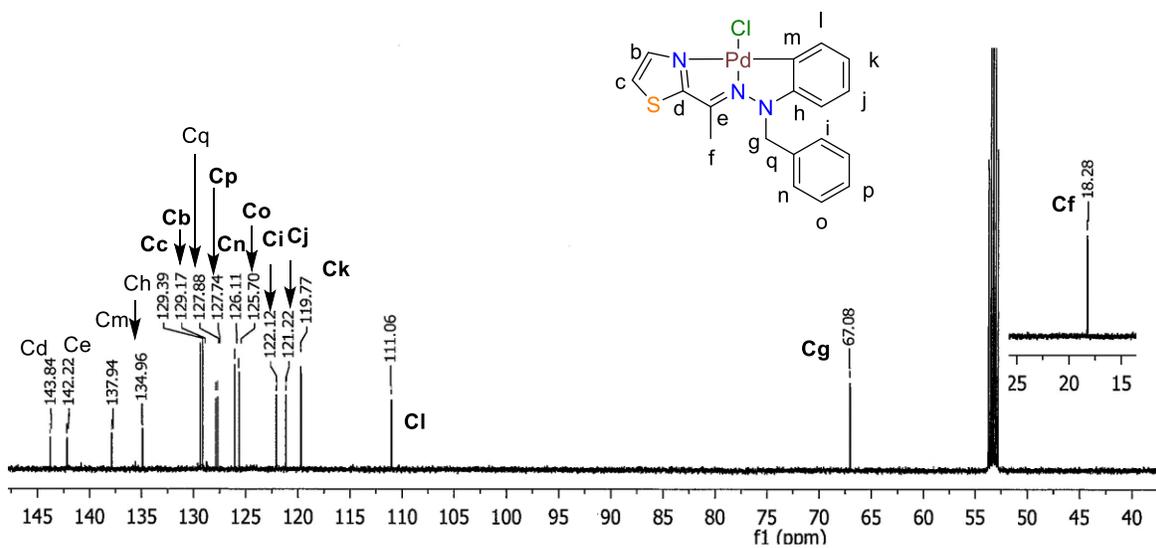
Espectro 37. IR (ATR) para el compuesto **2c**



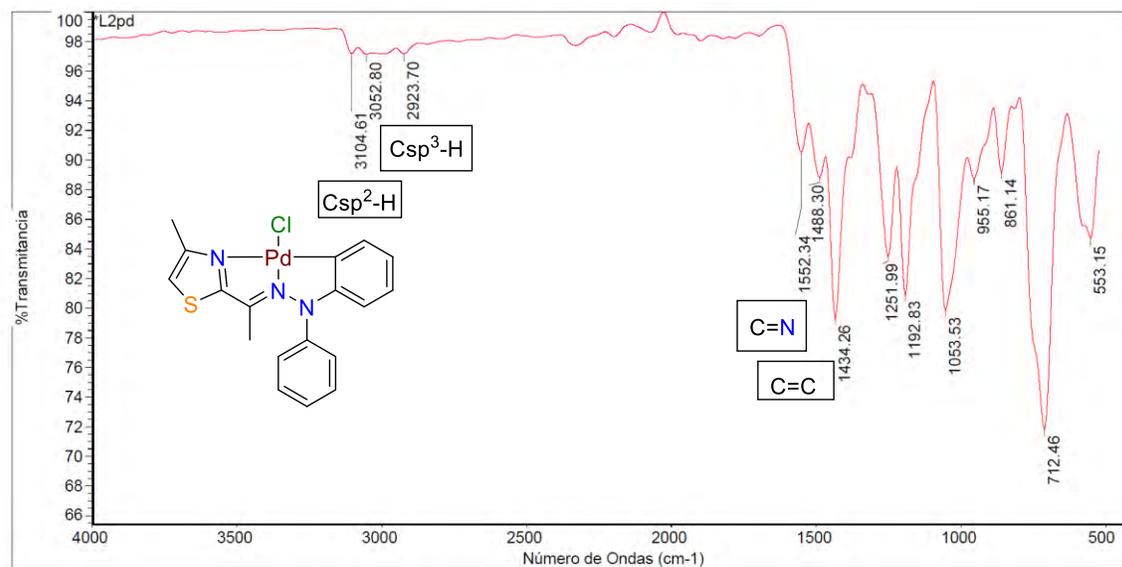
Espectro 38. Masas (DART 19 eV) para el compuesto **2c**



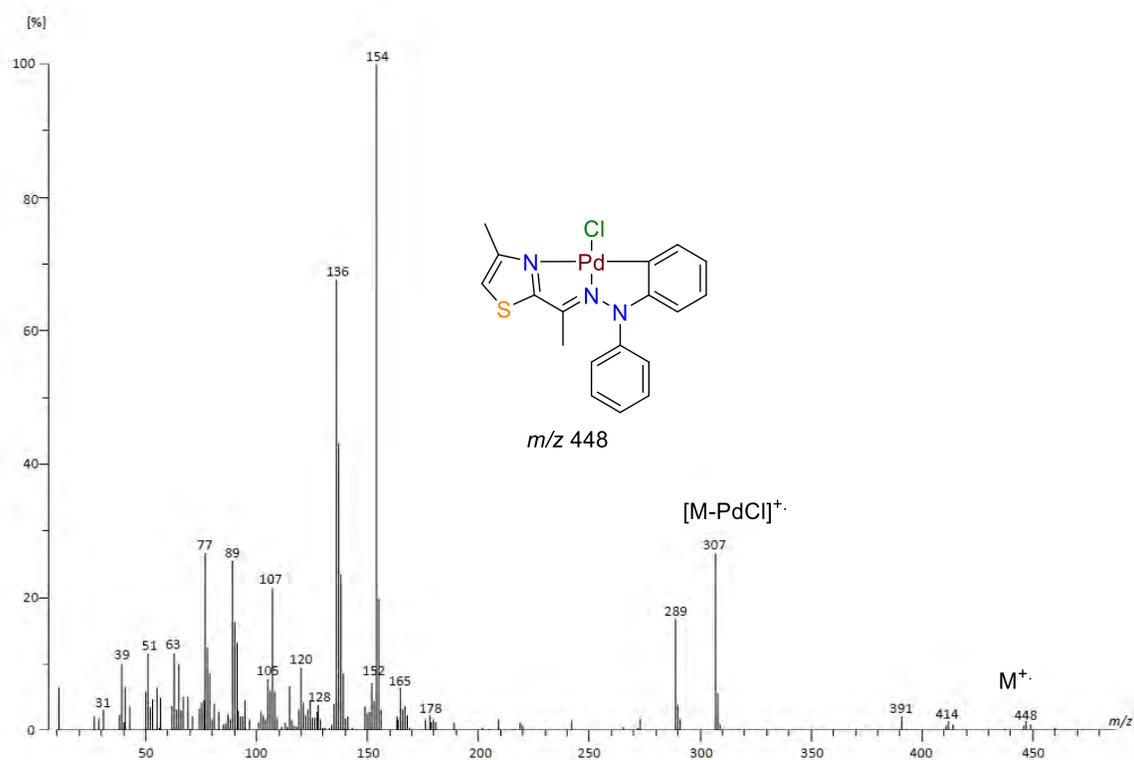
Espectro 39. RMN ¹H (CD₂Cl₂, 500 MHz) para el compuesto **2c**



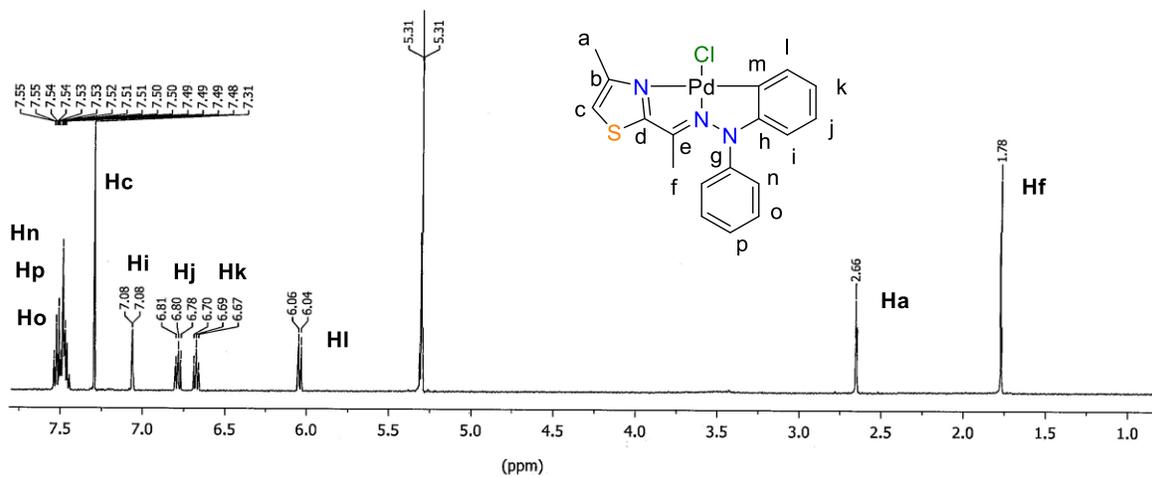
Espectro 40. RMN ¹³C (CD₂Cl₂, 125 MHz) para el compuesto **2c**



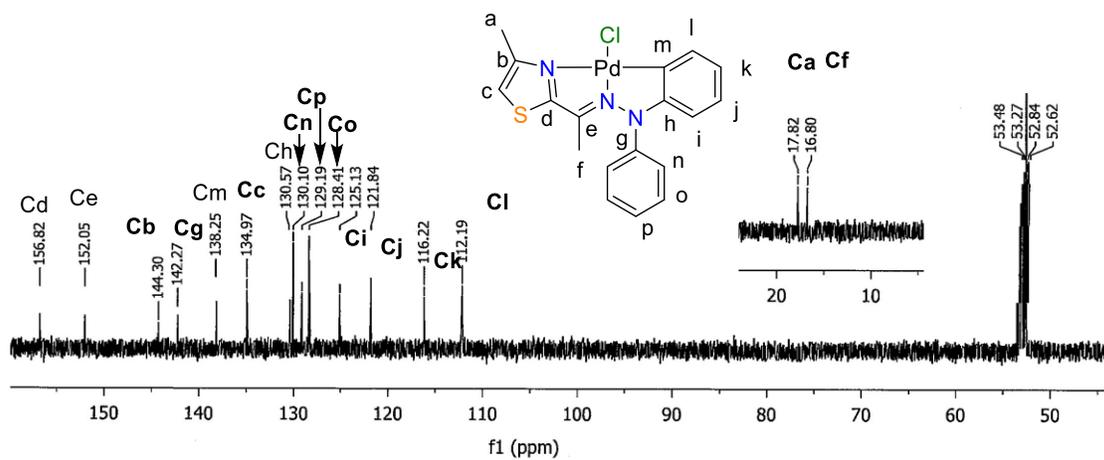
Espectro 41. IR (ATR) para el compuesto 2e



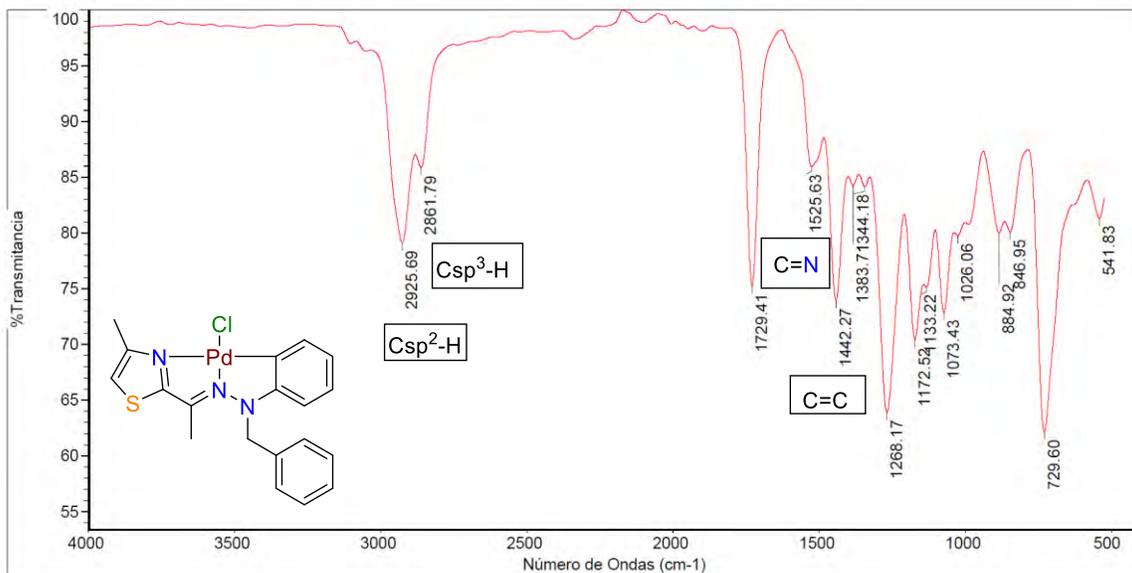
Espectro 42. Masas (FAB⁺) para el compuesto 2e



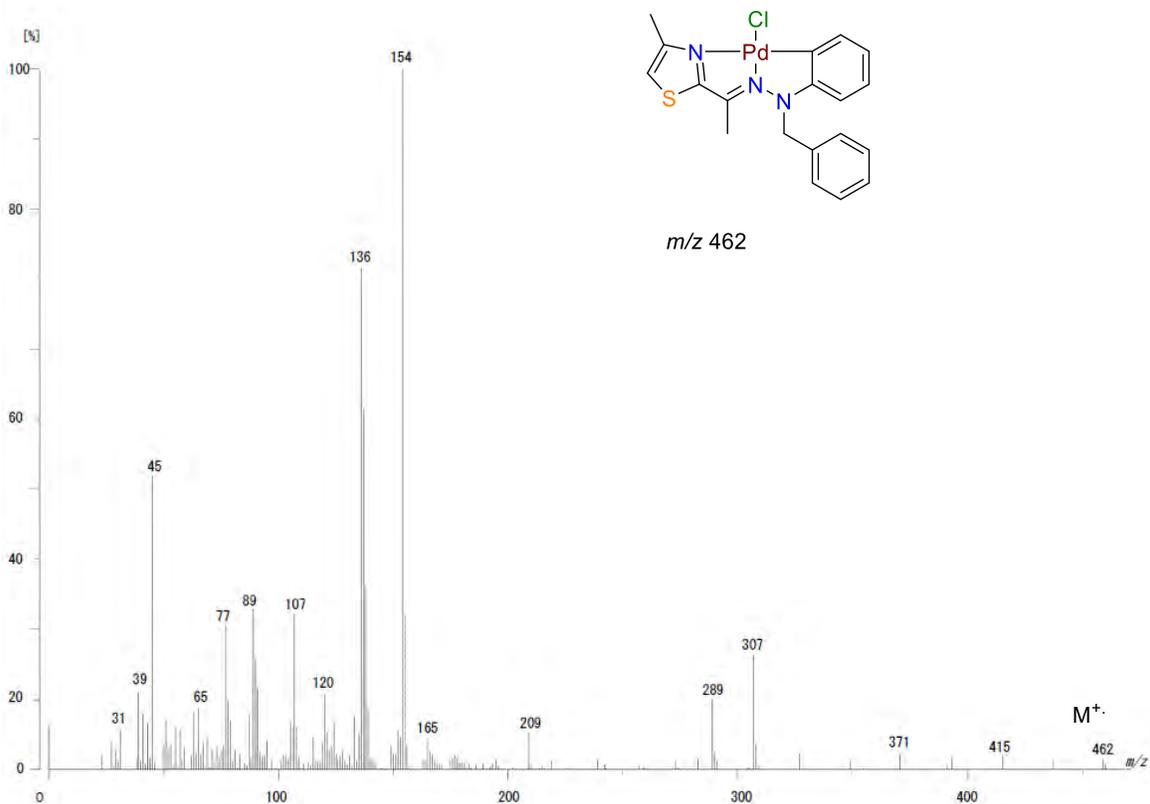
Espectro 43. RMN ^1H (CD $_2$ Cl $_2$, 500 MHz) para el compuesto **2e**



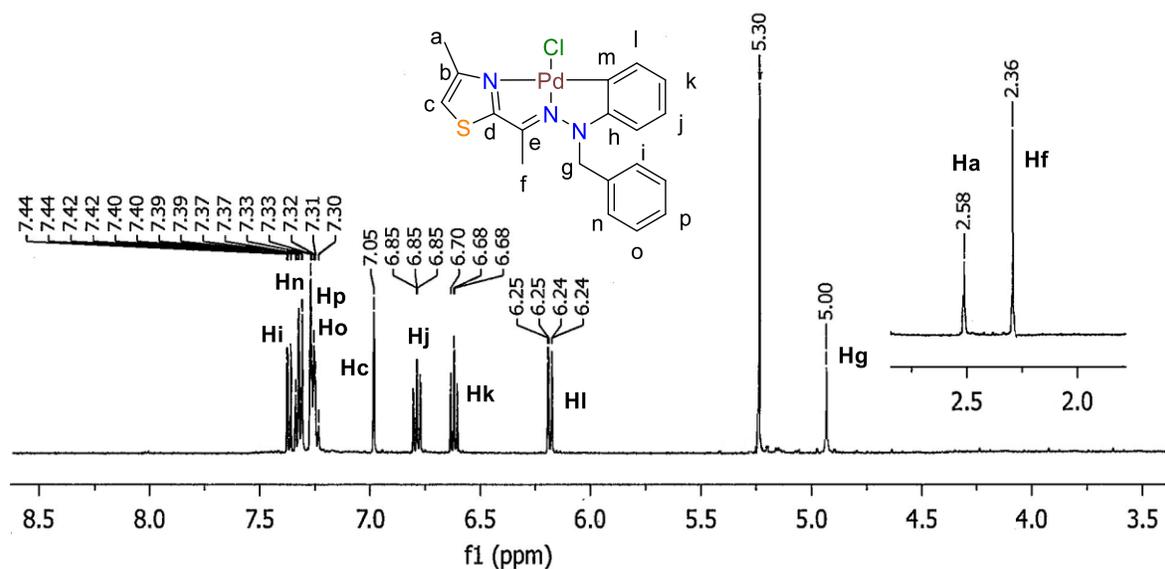
Espectro 40. RMN ^{13}C (CD $_2$ Cl $_2$, 125 MHz) para el compuesto **2e**



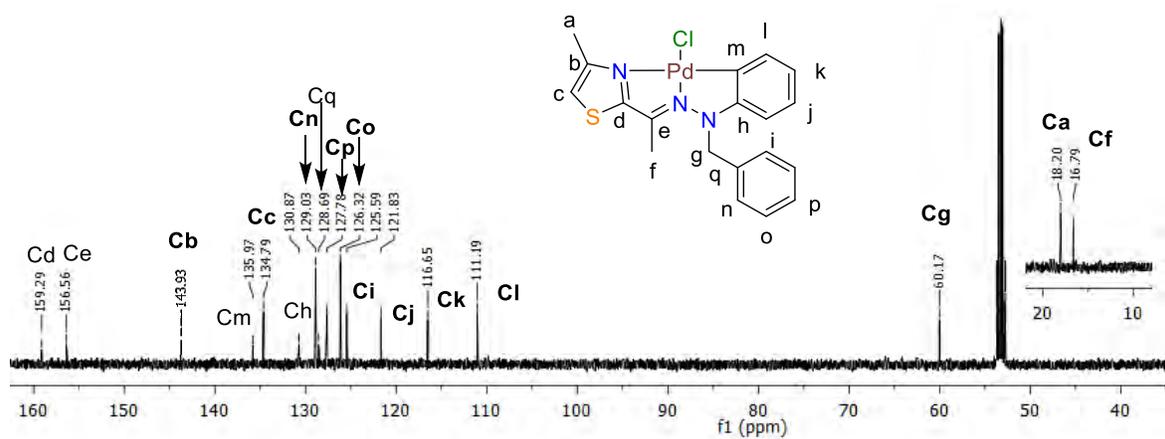
Espectro 45. IR (ATR) para el compuesto **2f**



Espectro 46. Masas (FBA⁺) para el compuesto **2f**



Espectro 47. RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 500 MHz) para el compuesto **2f**



Espectro 48. RMN ^{13}C (CD_2Cl_2 , 125 MHz) para el compuesto **2f**

Referencias

- 1 Dupont, J.; Consorti, C.; Spencer J.; *J. Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2527.
- 2 Dupont, J.; Pfeffer, M.; *Palladacycles, Synthesis, Characterization, and Applications*, WILEY-VCH, Alemania, 2008.
- 3 Bedford, R.; *Chem. Commun.*, **2003**, 1787.
- 4 Beletskaya, I.; Cheprakov, A.; *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4055.
- 5 Alonso, A.; Najera, C.; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2891.
- 6 Ratti, R.; *Can. Chem. Trans.*, **2014**, **2**, 467.
- 7 Paul, S.; Islam, M.; *RSC Adv.*, **2015**, 5, 42193.
- 8 Kozlov, V.; Aleksanyan, D.; NelyubinaY.; Lysseno, K.; Petrovskii, P.; Vasi, A.; Odinets, I.; *Organomet.*, **2011**, 30, 2920.
- 9 Luo, Q.; Tan, J.; Li, Z.; Nan, W. Xiao, D.; *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 8332.
- 10 Arumugam, V.; Kaminsky, W.; Nallasamy, D.; *RSC, Adv.*, **2015**, 5, 77948.
- 11 Arumugam, V.; Kaminsky, W.; Bhuvanesh, N.; Nallasamy, D.; *RSC, Adv.*, **2015**, 5, 59428.
- 12 Ghedini, M.; Aiello, A.; Crispini, M.; *Dalton Trans.*, **2004**, 0, 1386.
- 13 Fernández, A.; Vázquez, D.; Fernández, J.; López, M.; Suárez, A.; Vila, J.; *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 3669.
- 14 Fernández, J.; Fernández, A.; López, M.; Vázquez, D.; Rodríguez, A.; Alevarela, A.; Vila, J.; *J. Organomet. Chem.*, **2009**, 694, 2234.
- 15 Ghedini, M.; Aiello, I.; Crispini, A.; Golemme, A.; La, Deda, M.; Pucci, D.; *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, 250, 1373.
- 16 Ortega, F.; Penieres, G.; Lagunas, S.; López, J.; Álvarez, T.; Ortega, A.; *RSC, Adv.*, **2015**, 5, 80911.
- 17 Ortega, F.; Domínguez, F.; Rosas, A.; Penieres, G.; López, J.; Ortega, C.; *Appl. Organometal. Chem.*, **2015**, 29, 556.
- 18 Balam, J.; Sandoval, C.; Ortega, F.; Toscano, R.; Carreño, M.; Lopez, J.; Ortega, M.; *J. Organomet. Chem.*, **2016**, 818, 8187.
- 19 Singh, R.; Jain, P.; Singh, R.; *Talanta*, **1982**, 29, 77.
- 20 Su, X.; Aprahamian, I.; *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, 1963.
- 21 Yoshida, T.; Lai, T.; Kwon, G.; Sako, K.; *Expert, Opin. Drug, Deliv.*, **2013**, 10, 1497.
- 22 (a), Hidai, M.; Mizobe, Y.; *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 1115. (b), Enders, D.; Wortmann, L.; Peters, R.; *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 157.
- 23 (a), Lazny, R.; Nodzewska, A.; *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 1386. (b), Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J.; Salter, M.; *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 2626.
- 24 (a), Vicini, P.; Zani, F.; Cozzini, P.; Doytchinova, I.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, 37, 553. (b), Loncle, C.; Brunel, J.; Vidal, N.; Dherbomez, M.; . Letourneux, Y.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, 39, 1067. (c), Savini, L.; ChiasseriniL.; Travagli, V.; Pellerano, C.; Novellino, E.; Cosentino, N.; Pisano, M.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, 39, 113.

- 25 (a), Lehn, J.; *Chem. Soc. Rev.*; **2007**, 36, 151. (B), Lehn, J.; *Angew. Chem.*, **2013**, 52, 2836.
- 26 Raue, R.; Brack, A.; Lange, K.; *Angew. Chem.*, **1991**, 30, 1643.
- 27 (a), Nishihara, H.; *Coord. Chem. Rev.*, **2005**, 249, 1468. (b), Gowenlock, B.; Richter, R.; *Chem. Soc. Rev.*; **2005**, 34, 797. (c), Roglans, A.; Quintana, A.; Moreno, M.; *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 4622.
- 28 (a), Dinger, M.; Main, L.; Nicholson, B.; *J. Organomet. Chem.*, **1998**, 565, 125, (b), Marcos, I.; Ojea, J.; Vázquez, D.; Fernández, J.; Fernández, A.; López, M.; Lado, J.; Vila, J.; *J. Name.*, **2012**, 00, 1.
- 29 Vicente, J. Saurallamas, I.; Jones, P.; *Dalton Trans.*, **1993**, 3619.
- 30 Girling, I.; Widdowson, D.; *Tetrahedron, Lett.*, **1982**, 23, 1957.
- 31 Horino, H.; Inoue, N.; *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 4416.
- 32 Alper, H.; *J. Organomet. Chem.*, **1973**, 61, C62.
- 33 (a), Cameron, N.; Kilner, M.; *Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1975**, 687, (b), Dehand, J.; Mauro, A.; Osson, H.; Pfeffer, M.; Santos, R.; Lechat, J.; *J. Organomet. Chem.*, **1983**, 250, 537.
- 34 Zim, D.; Buchwald, S.; *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2413.
- 35 Dupont, J.; Beydoun, N.; Pfeffer, J.; *Dalton Trans.*, **1989**, 1715.
- 36 Ebeling, G.; Meneghetti, M.; Rominger, F.; Dupont, J.; *Organomet.*, **2002**, 21, 3221.
- 37 Trofimenko, S. *Inorg. Chem.*, **1973**, 12, 1215.
- 38 Goel, A.; Pfeffer, M.; *Inorg. Synth.*, **1989**, 26, 211.
- 39 Ryabov, A.; *Synthesis*, **1985**, 233.
- 40 Rao, G.; Kumar, A.; Ahmed, J.; Singh, A.; *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 5954.
- 41 (a), Loeb, S.; Shimizu, G.; Wisner, J.; *Organomet.*, **1998**, 17, 2324. (b), Chase, P.; Gagliardo, M.; Lutz, M.; Spek, A.; van, Klink, G.; van, Koten, G.; *Organomet.*, **2005**, 24, 2016.
- 42 Dupont, J.; Beydoun, N.; Pfeffer, M.; *Dalton Trans.*, **1989**, 1715.
- 43 (a), Ryabov, A.; Yatsimirsky, A.; *Inorg. Chem.*, **1984**, 23, 789. (b), Ryabov, A.; Kazankov, G.; *Organomet. Chem.*, **1984**, 268, 85. (c), Ryabov, A.; *Inorg. Chem.*, **1987**, 26, 1252. (d), Ryabov, A.; Yatsimirsky, A.; Abicht, H.; *Polyhedron*, **1987**, 6, 1619.
- 44 (a), Parshall, G.; *Acc. Chem. Res.*, **1970**, 3, 139, (b), Canty, A.; Koten, G.; *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 406.
- 45 Albrecht, M.; Spek, A.; Koten, G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 7233.
- 46 Davies, D.; Donald, S.; Macgregor, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 13754.
- 47 Rodriguez, G.; Albrecht, M.; Schoenmaker, J.; Ford, A.; Lutz, M.; Spek, A.; van, Koten, G.; *Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 5127.
- 48 Mcpherson, H.; Wardell, J.; *Inorg. Chim. Act.*, **1983**, 75, 37.
- 49 Sole, D.; Vallverdu, L.; Solans, X.; Font, M.; Bonjoch, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 1587.
- 50 Grove, D.; van, Koten, G.; Louwen, J.; Noltes, J.; Spek, A.; Ubbels, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 6609.

- 51 (a), Berger, A.; De, Cian, A.; Djukic, J. P.; Fischer, J.; Pfeffer, M.; *Organomet.*, **2001**, 20, 3230. (b), Berger, A.; Djukic, J. P.; Pfeffer, M.; Decian, A.; Kyritsakas-Gruber, N.; Lacour, J.; Vial, L.; *Chem. Commun.*, **2003**, 658. (c), Berger, A.; Djukic, J.; Pfeffer, M.; *Organomet.*, **2003**, 22, 5243.
- 52 (a), Kasahara, A.; Tanaka, K.; Izumi, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1969**, 42, 1702. (b), Holton, R.; Kjonaas, R.; *Organomet. Chem.*, **1977**, 142, C15. (c), Holton, R.; Kjonaas, R.; *Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 4177. (d), Holton, R.; Zoeller, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 2124.
- 53 Dupont, J.; Halfen, R.; Zinn, F.; Pfeffer, M.; (, 1994,), *J. of Organomet. Chem.*, **1984**, 484, C8.
- 54 Zanini, M.; Meneghetti, M.; Ebeling, G.; Livotto, P.; Rominger, F.; Dupont, J. *Polyhedron*, **2003**, 22, 1665.
- 55 Ebeling, G.; Meneghetti, M.; Rominger, F.; Dupont, J. ,*Organomet.*, **2002**, 21, 3221.
- 56 Uozumi, Y.; Kimura, T.; *Organomet.*, **2006**, 25, 4883.
- 57 Uozumi, Y.; Takenaka, K.; *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1693.
- 58 Takenaka, K.; Minakawa, M.; Uozumi, Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 12273.
- 59 Raja, N.; Raja, M.; Ramesh, R.; *Inorg. Chem. Commun.*, **2012**, 19, 51.
- 60 Bortoluzzi, M.; Paolucci, G.; Pitteri, B.; Zennaro, P.; Bertolasi, V.; *Organomet. Chem.*, **2011**, 696, 2565.
- 61 Granell, R.; Moragas, J.; Sales, M.; *J. Organomet. Chem.*, **1992**, 431, 359.
- 62 Granell, R.; Moragas, J.; Sales, M.; Font-Bardía, X.; *Dalton Trans.*, **1993**, 1237.
- 63 Ortega, F.; Gómez, E.; Sharma, P.; Ortega, C.; Toscano, R. Alvarez, C.; *Anorg. Allg. Chem.*, **2002**, 628, 2104.
- 64 Mino, T.; Shirae, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T.; *Synlett.*, **2003**, 882.
- 65 Ceder, R.; Gomez, M.; Sales, J.; *J. Organomet. Chem.*, **1989**, 361, 391.
- 66 Albert, J.; Ceder, R.; Amez, M.; Granell, J.; Sales, J.; *Organomet.*, **1992**, 11, 1536.
- 67 Gómez, A.; Navarro, C. *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, 248, 119.
- 68 Wakatsuki, Y.; Yamazaki, H.; Grutsh, P.; Southaman, M.; Kutal, C.; *Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 8153.
- 69 Allen, D.; Mclaughlin, G.; Robertson, G.; Steffen, W.; Salem, G.; Wild, S.; *Inorg. Chem.*, **1982**, 21, 1007.
- 70 Ghedini, M.; Longeri, H.; Bartolino, R.; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **1982**, 84, 207.
- 71 Buey, J.; Espinet, P.; *Organomet. Chem.*, **1996**, 507, 137.
- 72 Espinet, E.; Lalinde, M.; Marcos, J.; Serrano, J.; *Organomet.*, **1990**, 9, 555.
- 73 Ghedini, M.; Pucci, G.; de, Munno, D.; Viterbo, F.; *Chem. Mater.*, **1991**, 3, 65.
- 74 Lewis, L.; *J. Am. Chem. SOC.*, **1986**, 108, 743.
- 75 Broggi, J.; Clavier, H.; Nolan, S.; *Organomet.*, **2008**, 27, 5525.
- 76 Paavola, S.; Zetterberg, K.; Privalov, T.; Csoregh, I.; Moberg, C.; *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 237.
- 77 Panday, P.; Canac, Y.; Vasella, A.; *Helv. Chim. Acta*, **2000**, 83, 58.
- 78 Huang, R.; Shaughnessy, K.; *Organomet.*, **2006**, 25, 4105.
- 79 Nishihara, Y.; *Applied, Cross-Coupling, Reactions*, Springer, Alemania, 2013.
- 80 Miyaura, N.; Suzuki, A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1979**, 63, 866.

- 81 Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20, 3437.
- 82 Miyaura, N.; Suzuki, A.; *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457.
- 83 Graaf, W.; Boersma, J.; Koten, G.; *Organomet.*, **1990**, 9, 1479.
- 84 Markies, B.; Canty, A.; de Graaf, W.; Boersma, J.; Janssen, M.; Hogerheide, M.; Smeets, W.; Spek, A.; Koten, G.; *J. Organomet. Chem.*, **1994**, 482, 191.
- 85 Nishihara, Y.; Onodera, H.; Osakada, K.; *Chem. Commun.*, **2004**, 0, 192.
- 86 Osakada, K.; Onodera, H.; Nishihara, Y.; *Organomet.*, **2005**, 24, 190.
- 87 (a), Zim, S.; Lando, V.; Dupont, J.; Monterio, A.; *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3049, (b), Moreno, M.; Pérez, M.; Pleixats, R.; *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 2346.
- 88 Carrow, B.; Hartwig, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 2116.
- 89 Farina, V.; *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1553.
- 90 Barnard, C.; *Platinum, Metal Rev.*, **2008**, 52, 38.
- 91 (a), Lamblin, M.; Hardy, L.; Hierso, J.; Fouquet, E.; Felpin, F.; *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 33. (b), Lunxiang, Y.; Liebscher, J.; *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 133.
- 92 Beletskaya, I.; Cheprakov, A.; *J. Organomet. Chem.*, **2004**, 689, 4055.
- 93 Alonso, D.; Najera, C.; *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 2891.
- 94 Herrmann, W.; Brossmer, C.; Ofele, K.; Reisinger, C.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, 34, 1844.
- 95 Avila, A.; Jimenez, H.; Reyes, A.; Pioquinto, R.; Toscano, R.; Gonzalez, L.; Morales, D.; *J. Organomet. Chem.*, **2016**, 819, 69.
- 96 San, Martin, R.; Churruca, F.; Tellitu, I.; Domíngue, I.; *Synlett.*, **2005**, 3116.
- 97 Roy, S.; Pramanik, S.; Ghorui, T.; Pramanik, K.; *RSC, Adv.*, **2015**, 5, 22544.
- 98 Singh, M.; Saleem, F.; Pal, R.; Singh, A.; *New, J. Chem.*, **2017**, 41, 11342.
- 99 Alonso, D.; Najera, C.; Pacheco, M.; *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 5588.
- 100 Weissman, H.; Milstein, D.; *Chem. Commun.*, **1999**, 1901.
- 101 Huang, R.; Shaughnessy, K.; *Organomet.*, **2006**, 25, 4105.
- 102 Mamidala, R.; Mukundam, V.; Dhanunjayarao, K.; Venkatasubbaiah, K.; *Dalton Trans.*, **2015**, 44, 5805.
- 103 Kimura, t.; Uozumi, Y.; *Organomet.*, **2006**, 25, 4883.
- 104 Bedford, R.; Hazlewood, S.; Limmert, M.; Albisson, D.; Draper, S.; Scully, P.; Coles, S.; Hursthouse, M.; *Chem.-Eur. J.*, **2003**, 9, 3216.
- 105 Bedford, R.; Hazelwood, S.; Horton, P.; Hursthouse, M.; *Dalton Trans.*, **2003**, 4164.
- 106 Marziale, A.; Faul, S.; Reiner, T.; Schneiderb, S.; Eppinger, J.; *Green, Chem.*, **2010**, 12, 35.
- 107 Zim, D.; Gruber, A.; Ebeling, G.; Dupont, J.; Monteiro, A.; *Org. Lett.*, **2000**, 2, 2881.
- 108 Kozlov, V.; Aleksanyan, D.; Nelyubina, Y.; Lyssenko, K.; Gutsul, E.; Puntus, L.; Vasil'ev, A.; Petrovskii, P.; Odinets, I.; *Organomet.*, **2008**, 27, 4062.
- 109 Privér, S.; Bennett, M.; Willis, A.; Pottabathula, S.; Kantam, L.; Bhargava, S.; *Dalton Trans.*, **2014**, 43, 12000.
- 110 Chen, M.; Huang, C.; Chen, C.; *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2006**, 4642
- 111 Wang, W.; Peng, K.; Chen, M.; Chen, C.; *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 3022.
- 112 Rao, G.; Kumar, A.; Ahmed, J.; Singh, A.; *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 5954.

- 113 Sharma, A.; Joshi, H.; Bhaskar, R.; Kumar, S.; Singh, A.; *Dalton Trans.*, **2017**, 46, 2485.
- 114 Herrmann, W.; Bohm, V.; Reisinger, C.; *Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 23.
- 115 Li, L.; Wang, J.; Zhou, C.; Wang, R.; Hong, M.; *Green Chem.*, **2011**, 13, 2071.
- 116 McGuinness, D.; Cavell, K.; *Organomet.*, **2000**, 19, 741.
- 117 Tu, T.; Feng, X.; Wang, Z.; Liu, X.; *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 10598.
- 118 Li, J.; *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 3095.
- 119 Liu, L.; Zhang, Y.; Xin, B.; *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 3994.
- 120 Inés, B.; San Martín, R.; Churrua, E.; Domínguez, M.; Arriortua, M.; *Organomet.*, **2008**, 27, 2833.
- 121 Bedford, R.; Cazin, C.; *J. Chem. Commun.*, **2001**, 1540.
- 122 Schnyder, A.; Indolese, A. F.; Studer, M.; Blaser, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 3668.
- 123 Rosa, G.; Ebeling, G.; Dupont, J.; Monteiro, A.; *Synthesis*, **2003**, 18, 2894.
- 124 Beller, M.; Fischer, H.; Herrmann, W.; Fele, K.; Brossmer, C.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, 34, 1848.
- 125 Gibson, S.; Foster, D.; Eastham, G.; Tooze, R.; Hamilton, D.; *J. Chem. Commun.*, **2001**, 0, 779.
- 126 Navarro, O.; Kelly, R.; Nolan, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 16194.
- 127 Bedford, R.; Welch, S.; *Chem. Commun.*, **2001**, 129.
- 128 Wolfe, J.; Singer, R.; Yang, B.; Buchwald, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 9550.
- 129 Nicolaou, K.; Bulger, P.; Sarlah, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 4442.
- 130 Ennis, D.; McManus, J.; Wood-Kaczmar, W.; Richardson, J.; Smith, G.; Carstairs, A.; *Org. Process, Res. Dev.*, **1999**, 3, 248.
- 131 (a), Ponomarenko, S.; Kirchmeyer, S.; *J. Mater. Chem.*, **2003**, 13, 197. (b) Babudri, F.; Cicco, S.; Farinola, G.; Naso, F.; *Macromol. Rapid Commun.*, **1996**, 17, 905. (c), Liu, P.; Yan, M.; He, R.; *Appl. Organomet. Chem.*, **2010**, 24, 131.
- 132 a), Yamamoto, T.; *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 653, 195. (b) Cheng, Y.; Luh, T.; *J. Organomet. Chem.*, **2004**, 689, 4137. (c), Osaka, I.; McCullough, R.; *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 1202.
- 133 (a), Martin, R.; Buchwald, S.; *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 1461. (b), Rainka, M.; Milne, J.; Buchwald, S.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 6177.
- 134 Fischer, D.; Sarpong, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 5926.
- 135 Evans, D.; Rieger, D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 11446.
- 136 Cameron, M.; Foster, B.; Lynch, J.; Shi, Y.; Dolling, U.; *Org. Process, Res. Dev.*, **2006**, 10, 398.
- 137 Nishihara, Y.; Miyasaka, M.; Okamoto, M.; Takahashi, H.; Inoue, E.; Tanemura, K.; Takagi, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12634.
- 138 Jiang, X.; Lee, G.; Villhauer, E.; Prasad, K.; Prashad, M.; *Org. Process, Res. Dev.*, **2010**, 14, 883.
- 139 Wakioka, M.; Mutoh, Y.; Takita, R.; Ozawa, F.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2009**, 82, 1292.
- 140 Morin, J.; Leclerc, M.; *Macromol.*, **2001**, 34, 4680.
- 141 Martina, S.; Schlüter, A.; *Macromol.*, **1992**, 25, 3607.

- 142 Escobedo, R.; Miranda, R.; Martínez, J.; *Int. J. Mol. Sci.*, **2016**, 17, 453.
- 143 Yan, J.; Springsteen, G.; Deeter, S.; Wang, B.; *Tetrahedron*, **2004**, 60, 11205.
- 144 Moreno, M.; Pérez, M.; Pleixats, R.; *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 2346.
- 145 (a), Jeffery, T. *Chem. Commun.*, **1984**, 0, 1287. (b), Jeffery, T; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 2667. (c) Jeffery, T.; *Synthesis*, **1987**, 1, 70.
- 146 Bai, L.; Wang, J.; *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 315.
- 147 Kaboudin, B.; Salemi, H.; Mostafalu, R.; Kazemi, F.; Yokomatsu, T. *J. Organomet. Chem.*, **2016**, 818, 195.
- 148 Archana, B.; Bhattacharyya, P.; Das, P.; *Appl. Organometal. Chem.*, **2016**, 30, 519.
- 149 Song, J.; Zhao, H.; Liu, Y.; Han, H.; Wenyi, Z.; Sun, Z.; *New, J. Chem.*, **2017**, 41, 372.
- 150 Liu, H.; Li, R.; Chen, H.; *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 415.
- 151 Ramakrishna, V.; Dastagiri, N.; *Dalton Trans.*, **2017**, 46, 8598.