



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**DISEÑO DE ARILHIDRAZONAS TIPO PINZA CNS Y SU USO COMO LIGANTES EN EL
ACOPLAMIENTO SUZUKI-MIYAUURA CATALIZADO POR PALADIO Y PROMOVIDO POR
IRRADIACIÓN INFRARROJA**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Lic. Q. Ind. ALBERTO REYES DELOSO

DR. FERNANDO ORTEGA JIMÉNEZ
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2020



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

**DISEÑO DE ARILHIDRAZONAS TIPO PINZA CNS Y SU USO COMO
LIGANTES EN EL ACOPLAMIENTO SUZUKI-MIYAUURA CATALIZADO POR
PALADIO Y PROMOVIDO POR IRRADIACIÓN INFRARROJA**

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

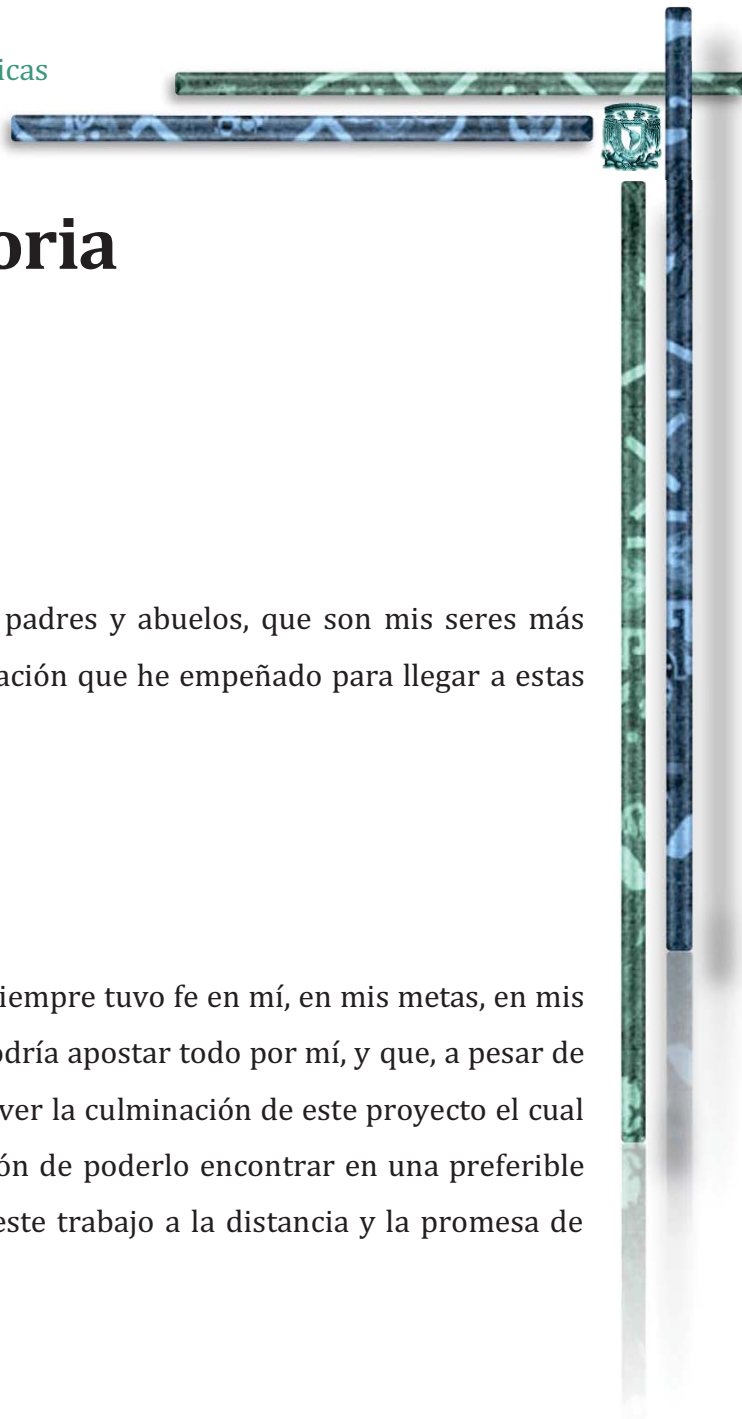
MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

LIC. Q. IND. ALBERTO REYES DELOSO



Ciudad de México, enero de 2020



Dedicatoria

Este trabajo es dedicado para mis hermanos, padres y abuelos, que son mis seres más queridos y que han sido testigos del esfuerzo y dedicación que he empeñado para llegar a estas instancias.

En especial para ***Oscar García Del Oso*** quien siempre tuvo fe en mí, en mis metas, en mis propósitos; por haber sido una de las personas que podría apostar todo por mí, y que, a pesar de su partida, podría apostar que el estaría orgulloso de ver la culminación de este proyecto el cual forma a ser parte importante en mi vida; con la ilusión de poderlo encontrar en una preferible posibilidad y contarle lo bien que me fue, le dedico este trabajo a la distancia y la promesa de volverlo a ver.

Agradecimientos

A mis padres y hermanos por sus consejos y apoyo incondicional bajo cualquier circunstancia, para poder concluir mis estudios de maestría.

A mis abuelos: *Jesús y Lourdes*, y a mis tíos: *Gloria, Jorge, Lourdes, Jesús, Rodrigo, Gerardo y José*, por su atención y apoyo que me han brindado durante toda mi vida académica.

A mi asesor, *Dr. Fernando Ortega Jiménez*, por haberme dado la oportunidad de trabajar en su grupo de investigación, por sus enseñanzas, y porque en todo momento a estado al pendiente de mi proyecto, tomándolo como un ejemplo no solo como investigador, también como persona.

Al *Dr. José Guadalupe López Cortes* por sus enseñanzas, consejos y por haberme permitido trabajar inicialmente en su grupo de investigación, así como su valiosa atención y apoyo para la realización espectroscópica de mis compuestos.

A todo mi jurado por sus importantes observaciones, sugerencias y comentarios, para perfeccionar el presente trabajo.

A la UNAM por ser mi segunda casa desde el bachillerato hasta ahora en el posgrado, siempre estaré agradecido y orgulloso de pertenecer a la máxima casa de estudios.

Al CONACYT por otorgarme la beca con No. de registro 634670 durante mis estudios de maestría.



El presente trabajo se llevó a cabo en el laboratorio L-121 en el área de Investigación de Química Orgánica en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM, con la asesoría del Dr. Fernando Ortega Jiménez.



Este trabajo fue presentado en el 5º Congreso de Ciencia, Educación y Tecnología llevado a cabo en las instalaciones de la FES-Cuautitlán UNAM.





“Cada descubrimiento abre un nuevo campo para la investigación de los hechos, nos muestra la imperfección de nuestras teorías. Se ha dicho oportunamente, que cuanto mayor es el círculo de luz, mayor es el límite de la oscuridad de que está rodeado. Y nada es tan fatal para el progreso de la mente humana como suponer que nuestros puntos de vista sobre la ciencia son lo último, que no hay misterios en la naturaleza, que nuestros triunfos son completos, y que no hay nuevos mundos que conquistar.”

Sir Humphrey Davy
Químico Británico (1778-1829)



Contenido

Abreviaturas y Acrónimos	VIII
Lista de compuestos sintetizados	IX
Lista de productos de acoplamiento	X
1. Introducción	1
2. Generalidades y antecedentes	3
2.1 Hidrazonas	3
2.1.1 Definición y estructura	3
2.1.2 Preparación	3
2.1.2.1 A partir de aldehídos y cetonas	3
2.1.2.2 A partir de sales de diazonio y metileno activados	4
2.1.3 Aplicaciones	6
2.2 Catálisis	9
2.2.1 Selectividad, actividad y eficiencia catalítica	11
2.2.2 Proceso catalítico	13
2.2.3 Reacción de acoplamiento C-C	15
2.3 Reacción Suzuki-Miyaura	15
2.3.1 Mecanismo de reacción	16
2.3.2 Aplicaciones sintéticas	19
2.1 Ligantes tipo pinza	21
2.1.1 Definición y conformación	21
2.1.2 Ligantes tipo pinza en complejos de paladio (paladaciclos)	22
2.1.3 Aplicación de Ligantes tipo pinza en la reacción Suzuki-Miyaura	23
2.1.3.1 Uso de arilhidrazonas como ligantes en acoplamiento Suzuki-Miyaura	25
2.2 Irradiación Infrarroja (IR)	26
3. Hipótesis	33
4. Objetivos	34
4.1 Objetivo General	34
4.1.1 Objetivos Particulares	34
5. Análisis de Resultados	35
5.1 Síntesis de cetonas con fragmento tioéter	36
5.1.1 Caracterización espectroscópica de la cetona 3c	37
5.1.1.1 Espectrometría de masas (IE)	37
5.1.1.2 Espectrofotometría de Infrarrojo	38
5.1.1.3 Resonancia magnética nuclear de ^1H	39
5.1.1.4 Resonancia magnética nuclear de ^{13}C	40
5.2 Síntesis de ligantes derivados de arilhidrazonas con fragmento tioéter	41
5.2.1 Caracterización espectroscópica del ligante 5a	42
5.2.1.1 Espectrometría de masas (IE)	42
5.2.1.2 Espectrofotometría de infrarrojo	43

5.2.1.3	Resonancia magnética nuclear de ^1H	44
5.2.1.4	Resonancia magnética nuclear de ^{13}C	45
5.3	Evaluación catalítica en la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura	46
5.3.1	Optimización de condiciones para la reacción de acoplamiento	47
5.3.2	Estudio del alcance catalítico en la reacción Suzuki-Miyaura	55
5.3.2.1	Evaluación del sistema catalítico en función de bromuros de arilo	56
5.3.2.2	Evaluación del sistema catalítico en función del ácido fenilborónico	58
5.3.2.3	Evaluación del sistema catalítico en función del impedimento estérico en el bromuro de arilo	60
5.3.2.4	Evaluación del sistema catalítico en función de heteroarilbromuros	62
5.3.3	Propuesta de ciclo catalítico plausible para la reacción Suzuki-Miyaura con el sistema $[\text{5b}/\text{Pd}(\text{OAc})_2]$	64
6.	Conclusiones	66
7.	Perspectiva	67
8.	Desarrollo experimental	68
8.1	Material y equipo	68
8.2	Metodología experimental	70
8.2.1	Procedimiento general para obtener α -tiofenoxi cetonas (3a-d)	70
8.2.2	Procedimiento general para la preparación de arilhidrazonas (5a-d)	72
8.2.3	Procedimiento general para reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura	74
9.	Referencias	79
10.	Apéndice	A
10.1	Compendio de espectros	A
10.1.1	Espectroscopía de la cetona 3a	B
10.1.2	Espectroscopía de la cetona 3b	D
10.1.3	Espectroscopía de la cetona 3c	F
10.1.4	Espectroscopía de la cetona 3d	H
10.1.5	Espectroscopía del ligante 5a	J
10.1.6	Espectroscopía del ligante 5b	L
10.1.7	Espectroscopía del ligante 5c	N
10.1.8	Espectroscopía del ligante 5d	P



ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

A

Ac: Acetilo
AcOEt: Acetato de etilo
Amb.: Ambiente
An: Halogenuro de arilo (general)
ar: Abundancia relativa
Ar: Arilo

B

Bz: Grupo bencilo
BOC: Grupo *ter*-butoxicarbonilo

C

c: Señal cuádruple
Cbz: Grupo benciloxycarbonilo
Cn: Cetonas sintetizadas (general)
CDCl₃: Cloroformo deuterado
cm: Centímetro
cod: Ciclooctadieno
Cp: Grupo ciclopentadienilo

D

d: Señal doble
δ: Desplazamiento químico
ΔG: Cambio o diferencia de energía libre de Gibbs
dba: Dibenzalacetona
DEAD: Azodicarboxilato de dietilo
Desc.: Descompone
DME: Dimetiléter
DMF: *N,N*-Dimetilformamida
DMSO: Sulfóxido de dimetilo
dppf: Grupo bis(difenilfosfenil)ferroceno

E

e⁻: Electrón
EM: Espectrometría de masas
EM-IE: EM por impacto electrónico
eq: Equivalentes (estequiometría)

G

GEA: Grupo electro-atractor
GED: Grupo electro-donador

H

h: Horas
Hz: Hertz

I

IE⁺: Impacto electrónico
ⁱPr: Grupo *iso*-propilo
IR: Infrarrojo

J

³J: Constante de acoplamiento vecinal spin-spin a 3 enlaces

L

L_n: Ligante

M

m: Señal múltiple (multiplete)
[M]⁺: Ion molecular
mL: Mililitros
m/z: Relación masa-carga
Me: Grupo metilo
MM: Masa molecular
MOM: Grupo metoximetiléter

N

NEt₃: Trietilamina
NEV: Número de electrones de valencia

P

Pf: Punto de fusión
Ph: Grupo fenilo
ppm: Partes por millón

R

R: Grupo sustituyente
Rend.: Rendimiento
RMN: Resonancia Magnética Nuclear

S

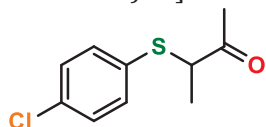
s: Señal simple

T

T: Temperatura
t: Señal triple
TBS: Grupo *ter*-butildimetilsililo
^tBu: Grupo *ter*-butilo
Tf: Triflato
THF: Tetrahydrofurano
TMS: Tetrametilsilano
TOF: "*Torn over frequency*" (Frecuencia de recambio)
TON: "*Torn over number*" (Numero de recambio)

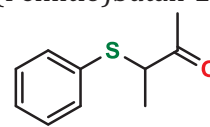
LISTA DE COMPUESTOS SINTETIZADOS

3-[(4-Clorofenil)tio]butan-2-ona



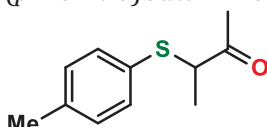
3a

3-(Feniltio)butan-2-ona



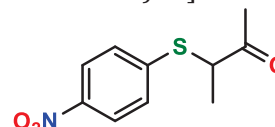
3b

3-(*p*-Toliltio)butan-2-ona



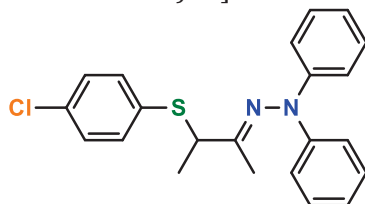
3c

3-[(4-Nitrofenil)tio]butan-2-ona



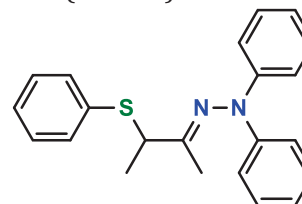
3d

(*E*)-2-(*N,N*-Difenilhidrazono-*N*-iliden)-3-[(4-clorofenil)tio]butano



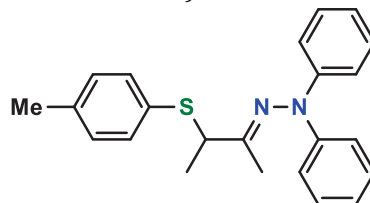
***5a**

(*E*)-2-(*N,N*-Difenilhidrazono-*N*-iliden)-3-(feniltio)butano



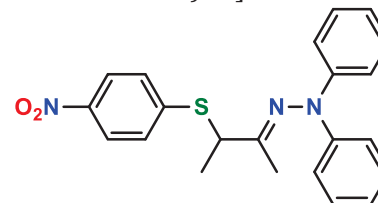
¡Error! Marcador no definido.5b

(*E*)-2-(*N,N*-Difenilhidrazono-*N*-iliden)-3-(*p*-toliltio)butano



¡Error! Marcador no definido.5c

(*E*)-2-(*N,N*-Difenilhidrazono-*N*-iliden)-3-[(4-nitrofenil)tio]butano



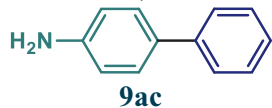
¡Error! Marcador no definido.5d

* Compuestos Nuevos

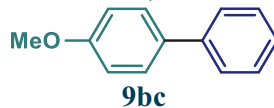


LISTA DE PRODUCTOS DE ACOPLAMIENTO

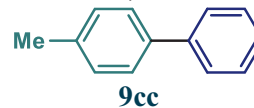
4-Amino-1,1'-bifenilo



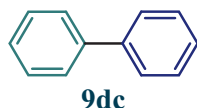
4-Metoxil-1,1'-bifenilo



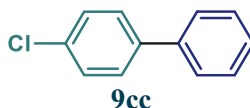
4-Metil-1,1'-bifenilo



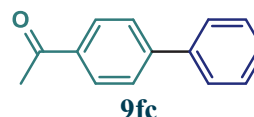
Bifenilo



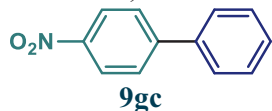
4-Fenilclorobenceno



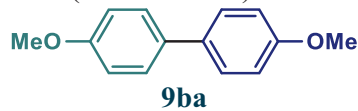
4'-Fenilacetofenona



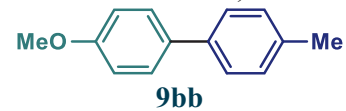
4-Nitro-1,1'-bifenilo



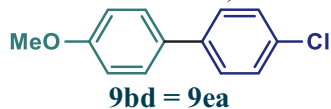
4-(4-Metoxifenil)anisol



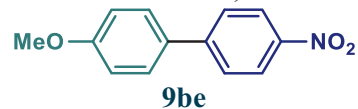
4-Metoxil-4'-metil-1,1'-bifenilo



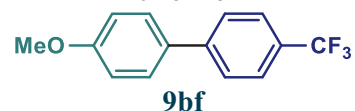
4-Metoxil-4'-cloro-1,1'-bifenilo



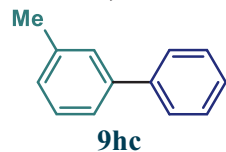
4-Metoxil-4'-nitro-1,1'-bifenilo



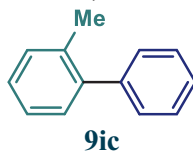
4-Metoxil-4'-trifluorometil-1,1'-bifenilo



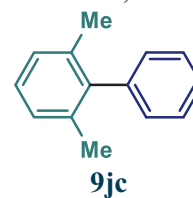
3-Metil-1,1'-bifenilo



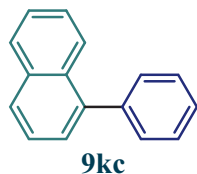
2-Metil-1,1'-bifenilo



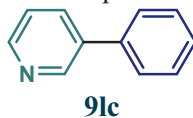
2,6-Dimetil-1,1'-bifenilo



1-Fenilnaftaleno



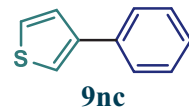
3-Fenilpiridina



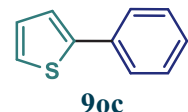
2-Fenilpiridina



3-Feniltiofeno



2-Feniltiofeno



1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones de acoplamiento cruzado C-C catalizadas por paladio han sido una gran herramienta para la formación de una gama de compuestos importantes en la síntesis de sustancias biológicamente activas, productos farmacéuticos, herbicidas, entre otras.¹ Una de las reacciones de acoplamiento muy recurrente es la reacción de Suzuki-Miyaura, que consta de algún precursor catalítico de paladio y que promueve el acoplamiento entre haluros de arilo y compuestos organoborónicos.^{2,3}

Dentro de las reacciones de acoplamiento se ha desarrollado el estudio de diversos ligantes que promuevan con gran eficiencia la reacción de Suzuki-Miyaura, una clase de ligantes que han resultado interesantes en las últimas décadas son los ligantes tridentados. Se ha observado que estos ligantes en presencia de grupos dativos neutros (generalmente usando heteroátomos como N, P y S), mejoraran la estabilidad y la eficiencia del acoplamiento Suzuki-Miyaura mediado por paladio.⁴⁻⁷ Dentro de los ligantes ampliamente utilizados en el acoplamiento Suzuki-Miyaura destacan las hidrazonas, el potencial de las hidrazonas en este acoplamiento ha demostrado ser enorme, ya que ha permitido alcanzar las metas de eficiencia esperadas.^{8,9} De ahí que la síntesis de este tipo de ligantes siga siendo de interés.

Así mismo, se ha observado que ligantes que contienen azufre han sido utilizados con excelentes resultados en diferentes reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio. Sin embargo, este grupo ha sido de los menos estudiados comparándolos con los de nitrógeno y fósforo; sumando a esto que, en la mayoría de los informes con azufre, se suele usar disolventes orgánicos que son más perjudiciales para el medio ambiente comparados con agua, metanol o etanol.¹⁰⁻¹³

Por otro lado, la radiación infrarroja (IR) es una fuente de energía que apenas se ha utilizado para el calentamiento no convencional en comparación con las microondas. Como un programa de investigación centrado en el uso de la radiación IR en reacciones de acoplamiento C-C, en el grupo de investigación donde se desarrolló la tesis se ha explorado recientemente el uso de la radiación IR para ayudar a las reacciones de acoplamiento cruzado Mizoroki-Heck y Suzuki-Miyaura con muy buenos resultados.^{14,15} Estos trabajos previos han sentado una base sobre la cual se

ha conjuntado todo lo antes mencionado y con ello se enfoca una búsqueda continua por encontrar catalizadores y sistemas catalíticos que lleven a avances importantes para los acoplamientos carbono-carbono y así contribuir a una herramienta valiosa en la química sintética.

Con la finalidad de continuar con el interés en la síntesis y las aplicaciones catalíticas de arilhidrazonas tridentadas no simétricas, en este trabajo se presentan los resultados sobre el diseño y la síntesis de nuevos ligantes no simétricos CNS tridentados que combinan una funcionalidad hidrazona con un fragmento tioéter, para ser usados como ligantes en la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura catalizadas por paladio, y a su vez usando disolventes que sean menos perjudiciales ambientalmente como agua, etanol y metanol, y con base a esto, poder estudiar el rendimiento y alcance catalítico exhibido por el sistema Ligante/Fuente de paladio promovido por irradiación infrarroja.

2. GENERALIDADES Y ANTECEDENTES

2.1 Hidrazonas

2.1.1 Definición y estructura

Las Hidrazonas son compuestos orgánicos nitrogenados derivados de grupos carbonilo que poseen una estructura general $R_1R_2C=NNR_3R_4$ como se muestra en la **Figura 2.1**. Estos compuestos son derivados del amoniaco y provienen de la condensación entre hidrazinas y aldehídos o cetonas.¹⁶

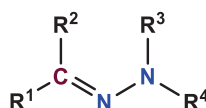
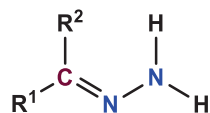


Figura 2.1 Estructura general de las hidrazonas

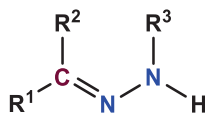
Estas estructuras pueden ser clasificadas de acuerdo a la combinación de los grupos R sobre el átomo de nitrógeno con hibridación sp^3 de esta manera, se hace referencia como hidrazonas, hidrazonas *N* sustituidas, e hidrazonas *N,N*-disustituidas, como se observan en el **Esquema 2.1**.

a) Hidrazona

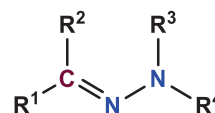


R^{1-4} = Alquilo o Arilo

b) Hidrazona *N*-sustituida



c) Hidrazona *N,N*-disustituida



Esquema 2.1 Tipos de hidrazonas

2.1.2 Preparación

Las hidrazonas pueden prepararse por una condensación simple entre hidrazinas y un aldehído o cetona, o bien, en un caso muy particular para fenil hidrazonas, por reacciones de acoplamiento entre sales de diazonio y un metileno activado.

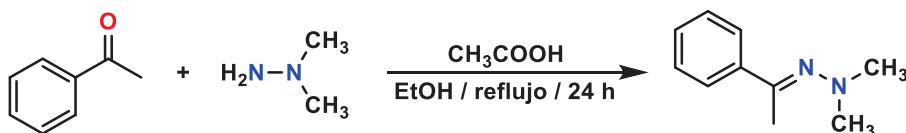
2.1.2.1 A partir de aldehídos y cetonas

Los aldehídos y cetonas son sustratos más comunes para la generación de hidrazonas, ya que al condensarlas con algún derivado de amoniaco tales como las hidrazinas, se logran obtener

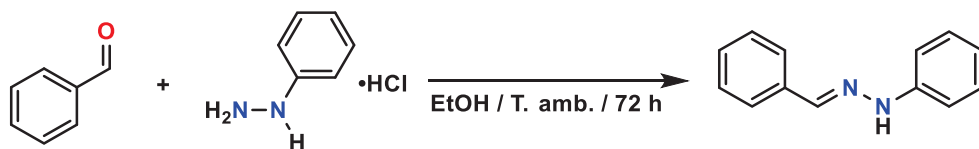


una gama amplia de hidrazonas. La mayoría de los métodos de reacción descritos hasta la fecha, implican el uso de metanol o etanol como disolvente y en algunos casos el uso de tolueno, las reacciones se llevan a cabo a temperatura de reflujo, sin catalizadores, aunque en el caso necesario se emplea una catálisis ácida. En el **Esquema 2.2** se muestran ejemplos típicos del procedimiento de formación de hidrazonas.^{16,17}

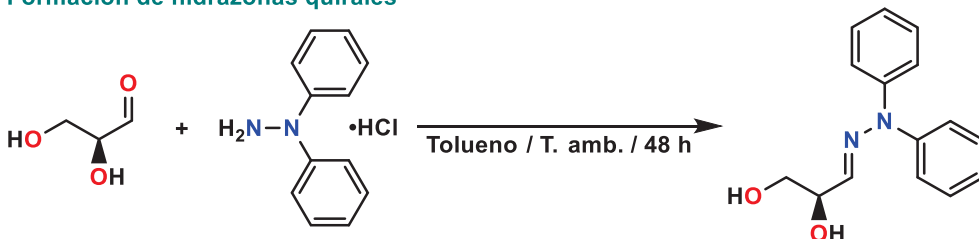
a) Formación de dimetilhidrazonas



b) Formación de fenilhidrazonas



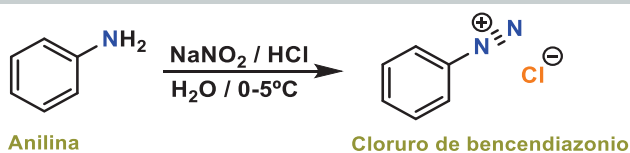
c) Formación de hidrazonas quirales



Esquema 2.2 Ejemplos de síntesis de hidrazonas

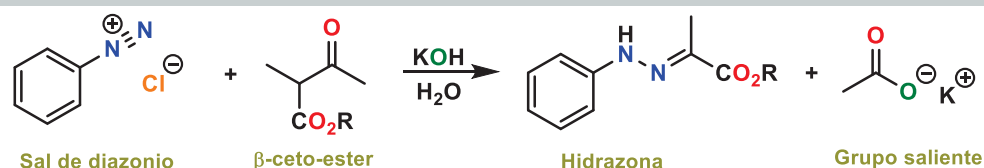
2.1.2.2 A partir de sales de diazonio y metilenos activados

Las arilaminas y las alquilaminas primarias forman sales de diazonio en la nitrosación (**Esquema 2.3**). Mientras que los iones de alquil diazonio se descomponen en las condiciones de su formación, las sales de aril diazonio son considerablemente más estables y pueden almacenarse en solución acuosa a 0-5 °C durante un tiempo razonable. La pérdida de nitrógeno de un ion aril diazonio genera un catión arilo inestable y es mucho más lenta que la pérdida de nitrógeno de un ion alquil diazonio.¹⁸



Esquema 2.3 Obtención de sales de arildiazonio

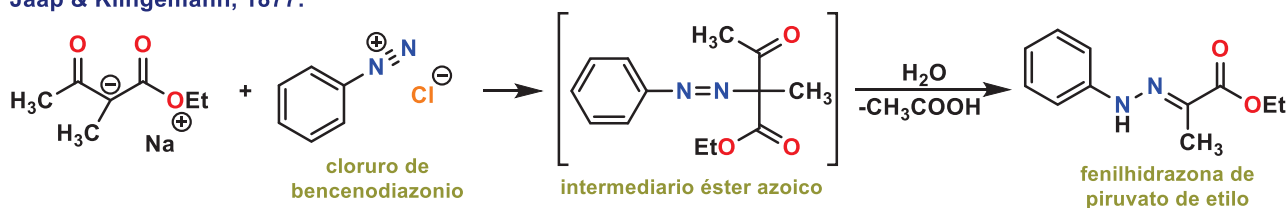
Las sales de diazonio son utilizadas como precursores en varias rutas sintéticas, lo que los hacen intermediarios versátiles para la preparación de una gran variedad de compuestos aromáticos sustituidos. En particular las sales de diazonio reaccionan con metilenos activados se logra la síntesis de hidrazonas a través de la formación de compuestos fenilazoicos (**Esquema 2.4**).



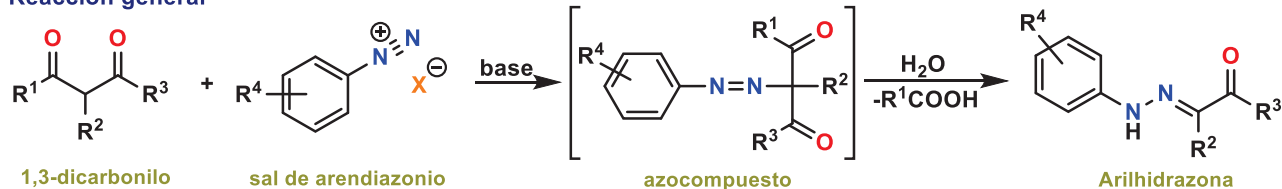
Esquema 2.4 Reacción de obtención de hidrazonas por medio de sal de diazonio y metilenos activado

Una reacción conocida por este método es la reacción de Japp-Klingemann (**Esquema 2.5**), informada por F.R. Japp y F. Klingemann en 1887 quienes intentaron preparar un éster azoico mediante el acoplamiento de cloruro de bencenodiazonio con la sal sódica de 2-metilacetoacetato.¹⁹ Sin embargo, el producto aislado resulto ser la fenilhidrazona de piruvato de etilo que contenía dos átomos de carbono menos que el éster azoico esperado.²⁰⁻²² Los experimentos subsiguientes mostraron que la reacción era general y el producto de acoplamiento inicial era el éster azoico, que era inestable bajo las condiciones de reacción y se reordenó rápidamente a la fenilhidrazona.²³

Jaap & Klingemann, 1877:



Reacción general



R¹ = alquilo, arilo; R² = H, alquilo, arilo, acilo, CN, Cl, Br; R³ = O-alquilo, O-arilo, OH; R⁴ = electrodonador o electroattractor

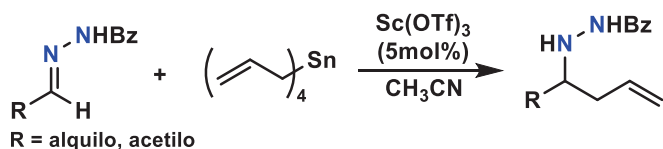
Esquema 2.5 Reacción de Japp-Klingemann



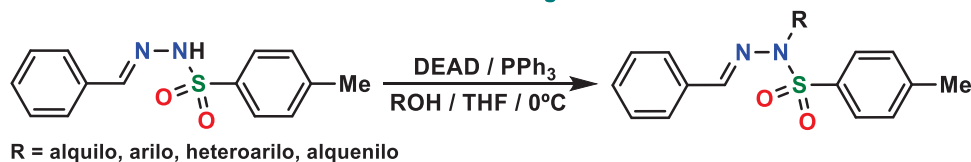
2.1.3 Aplicaciones

Las hidrazonas son una clase importante de compuestos en química orgánica ya que pueden reaccionar como electrófilos y nucleófilos en varias reacciones tales como el acoplamiento de Mannich,²⁴ las reacciones de Mitsunobu,²⁵ Bamford-Stevens-Shapiro,²⁶⁻²⁸ o en la síntesis de indoles de Fischer.²⁹ (**Esquema 2.6**).

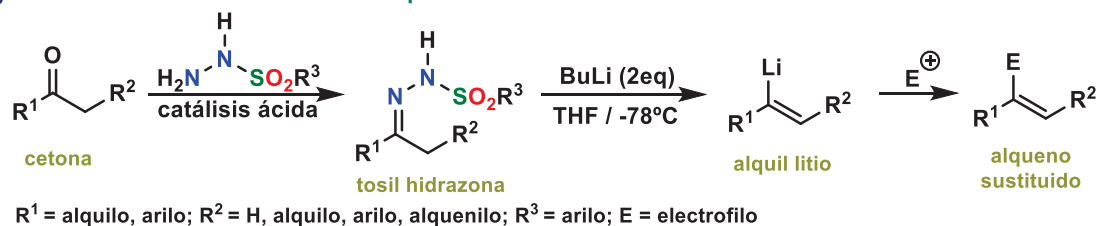
a) Reacción tipo Mannich de benzoilhidrazonas



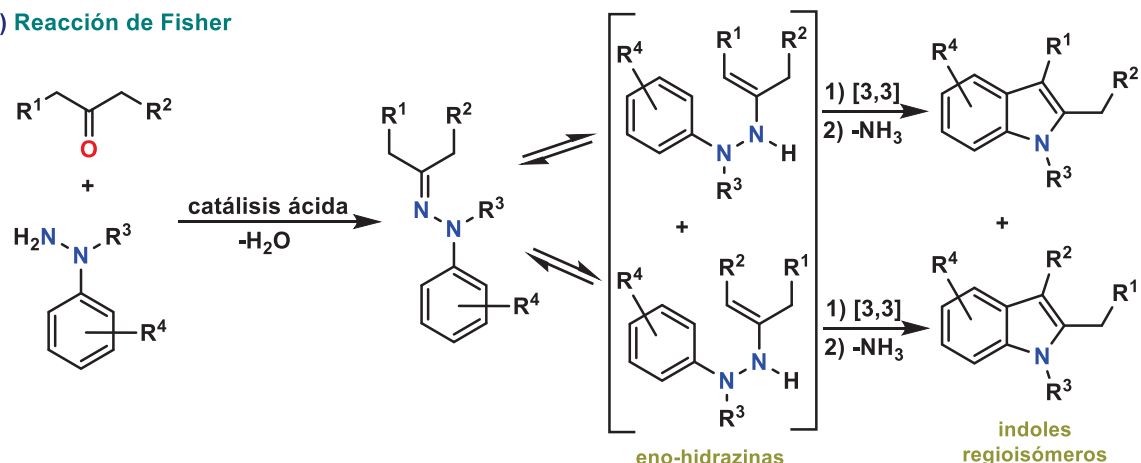
b) Reacción de Mitsunobu con hidrazonas como agente nucleofílico



c) Reacción de Bamford-Stevens-Shapiro



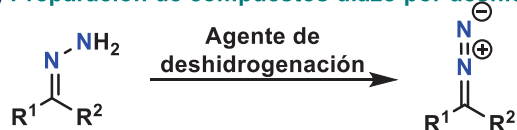
d) Reacción de Fisher



Esquema 2.6 Reacciones con hidrazonas como reactivos

De igual forma suelen actuar como reactivos en la preparación de compuestos diazo,³⁰⁻³³ yoduros de vinilo a partir de la reacción de Barton,³⁴⁻³⁶ o la reducción de Wolff-Kishner (**Esquema 2.7**).³⁷⁻³⁹

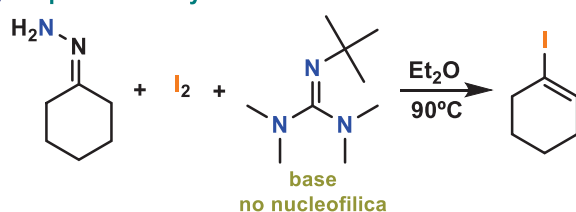
a) Preparación de compuestos diazo por deshidrogenación



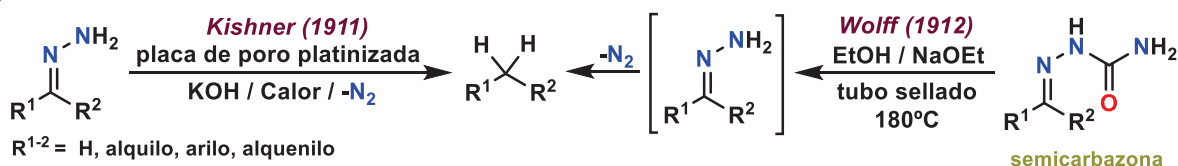
R¹⁻² = alquilo, arilo

Agente de deshidrogenación = HgO, Hg(O₂CF₃)₂, Ag₂O, MnO₂, Pb(OAc)₄, Cu(acac)₂, Ni₂O₃, Ph₃BiCO₃, I₂, H₂O₂, O₂, NaOCl, PhIpy₂OTf

b) Preparación de yoduros de vinilo



c) Reducción de Wolff-Kishner

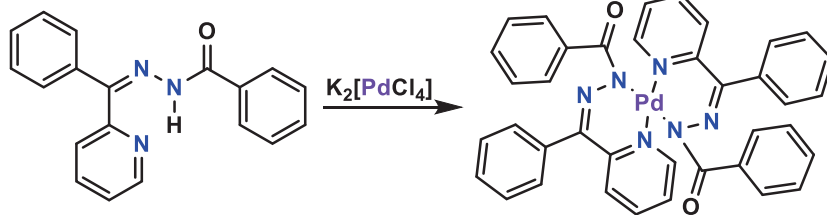


Esquema 2.7 Reacciones con hidrazonas como reactivos

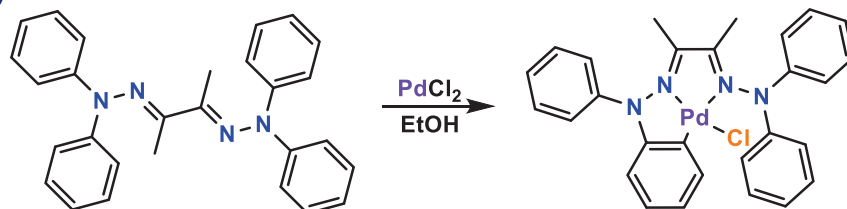
De manera particular, las fenilhidrazonas han sido aplicadas en química de coordinación y química organometálica como ligantes orgánicos en la formación de catalizadores;⁴⁰⁻⁴² en las últimas décadas se ha trabajado en este ámbito debido a su versatilidad tan útil en reacciones catalíticas, facilitando la generación de compuestos que por reacciones orgánicas convencionales son difíciles de sintetizar, y que en presencia de estos catalizadores se aumente el rendimiento, se disminuyan los tiempos de reacción y se puedan incluso eliminar pasos en los procesos de síntesis.

Las hidrazonas han sido estudiadas como ligantes y clasificadas de acuerdo a la forma de unirse al metal, pueden actuar como ligantes bidentados⁴⁰ y/o tridentados⁴¹ como se muestra en el **Esquema 2.8**. Adicionalmente, es conocido que las hidrazonas α,β -insaturadas han sido empleadas como ligantes que en combinación con diversos metales pueden formar complejos para la formación de compuestos dinucleares.⁴²

a) Bidentado



b) Tridentado



Esquema 2.8 Uso de fenilhidrazonas como ligantes

Por otra parte, las hidrazonas presentan innumerables aplicaciones farmacológicas ya que son utilizadas como bloques de construcción molecular con intereses biológicos, esta importancia biológica de las arilhidrazonas fue revisada e informada por Rollas y colaboradores,⁴³ donde se muestra que las hidrazonas que poseen un protón azometino -NHN=CH- constituyen una clase importante de compuestos para el desarrollo de nuevos fármacos. Por lo tanto, muchos investigadores han sintetizado estos compuestos como estructuras objetivo y evaluado sus actividades biológicas. Estas observaciones han sido orientadoras para el desarrollo de nuevas hidrazonas que poseen actividades biológicas variadas que abarcan desde antidepresivos, antiinflamatorios, antitumorales, vasodilatadores y antivirales. (**Figura 2.2**).

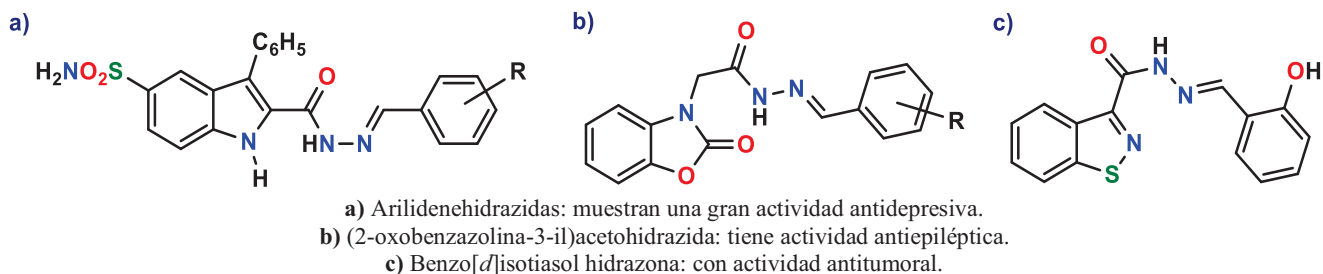


Figura 2.2 Hidrazonas con aplicación biológica

Las hidrazonas y sus derivados son una clase versátil de compuestos principalmente útiles en la síntesis de heterociclos, como organocatalizadores y como ligantes en complejos metálicos. Las cuales se consideran como ligantes eficientes en las reacciones de Mizoroki-Heck (**c**),¹⁵ Suzuki-Miyaura (**d**),⁴⁴ Hiyama (**e**),⁹ así como el acoplamiento de acetatos de alilo con ácido bórico (**f**)⁴⁵ (**Figura 2.3**).

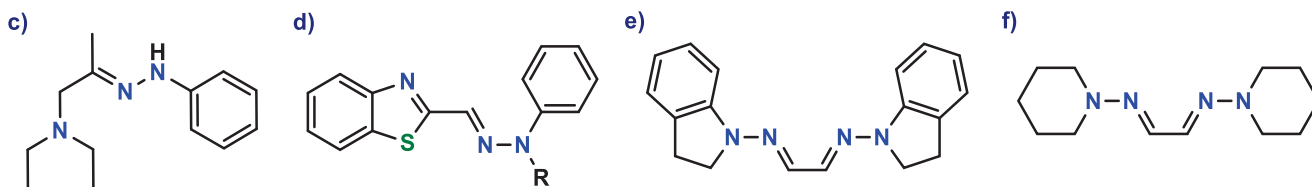


Figura 2.3 Hidrazonas que se utilizan como ligantes en reacciones de acoplamiento

El uso de hidrazonas como ligantes para la formación de complejos que a su vez son aplicados como precursores catalíticos, es debido a que se dispone de un sitio de coordinación en la posición del nitrógeno de tipo imina. El nitrógeno imínico de las hidrazonas posee un par de electrones no compartido en un orbital de hibridación sp^2 de energía similar al que poseen iminas y oxazolininas (**Figura 2.4**), y por tanto sus propiedades donadoras deben de ser similares.⁴⁶

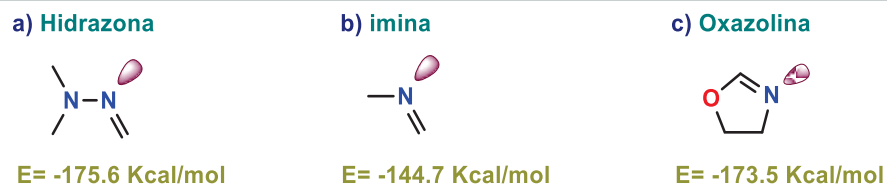


Figura 2.4 Comparación energética relativa del orbital $sp^2(N)$ de hidrazonas, iminas y oxazolininas

Otro aspecto a tener en cuenta es la baja reactividad que presenta el carbono azometínico, lo que hace a las hidrazonas compatibles con una gran cantidad de reactivos y condiciones de reacción.

2.2 Catálisis

La catálisis es el proceso por el cual se aumenta la velocidad de una reacción química, debido a la participación de una sustancia llamada catalizador; este término fue acuñado por Berzelius hace más de 150 años cuando notó cambios en las sustancias cuando entraban en contacto con pequeñas cantidades de ciertas especies llamadas “fermentos”.

Muchos años después, en 1895, Ostwald propuso la definición de lo que es un catalizador: Un catalizador es una sustancia que aumenta la velocidad a la que una reacción química se acerca al equilibrio sin verse involucrada permanentemente.

Los catalizadores organometálicos consisten de un metal central rodeado de ligantes orgánicos e inorgánicos. Tanto el metal como la gran variedad de ligantes determinan las propiedades del catalizador. El éxito de los catalizadores organometálicos radica en la relativa



facilidad de la modificación de un catalizador al cambiar el entorno del ligante. Las propiedades cruciales al ser influenciadas son la velocidad de la reacción y la selectividad a ciertos productos.⁴⁷

Los catalizadores se añaden a la mezcla de reacción en cantidades que son mucho más bajas que las estequiométricas (entre 10^{-6} y 10^{-1} mol) y en principio, se encuentra sin cambios al final de la reacción. Por lo tanto, no aparece en el equilibrio de la reacción, y suele ser escrito en la flecha de la reacción para destacar esta característica.

La función de los centros catalíticos es reunir y acomodar los reactantes de manera que disminuya la barrera energética que deben superar las moléculas y se transformen en productos a mayor velocidad (**Figura 2.5**).

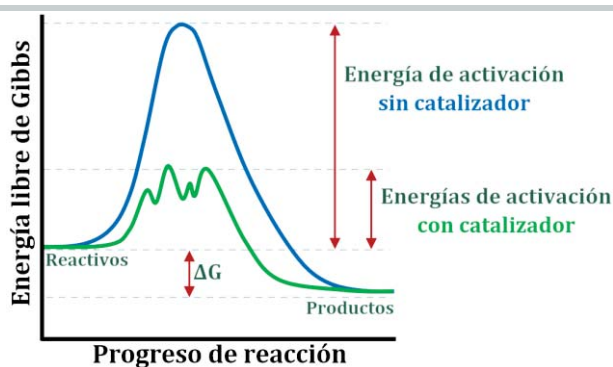


Figura 2.5 Diferencias de energías de activación

Para que se produzca el evento catalítico es preciso que se establezca un ciclo de reacciones elementales en el que los centros activos se regeneren. El lugar donde se ha producido la reacción debe quedar disponible para un nuevo evento una vez que se ha producido la liberación del producto, lo que permite que se complete el ciclo que realiza una determinada molécula. La autoregeneración del ciclo de etapas elementales es el procedimiento que permite la operación permanente del catalizador y, en consecuencia, representa la situación ideal del papel que debe tener en la transformación de los reactivos en los productos.

La mayor parte de los catalizadores se desactivan gradualmente cuando están en presencia de las especies químicas a la presión y temperatura que requiere el proceso. Existen determinados centros activos que, al no tener suficiente selectividad en la realización del ciclo, pueden producir residuos de moléculas que se van acumulando en la superficie del catalizador. Además, a la vez que tiene lugar la transformación de los productos de la fase fluida, los componentes de los catalizadores pueden reaccionar entre sí modificando la estructura y el comportamiento del

catalizador. También se puede modificar y bloquear el centro activo al reaccionar los componentes del catalizador con las impurezas de las materias primas para formar unos productos que son inactivos o tienen una actividad diferente.

Por lo tanto, la desactivación es un fenómeno que ocasiona un cambio en el comportamiento del catalizador que impide la regeneración de los centros activos que participan en el ciclo catalítico. Para ello, se recurre a obtener los datos característicos del catalizador como lo son la frecuencia de rotación (TOF, es decir, el número de volúmenes por mol, catalizador por unidad de tiempo) y el número de rotación (TON, es decir, el número total de volúmenes por mol, hasta que deja de estar activo).

2.2.1 Selectividad, actividad y eficiencia catalítica

La selección de los componentes de los catalizadores y de los procedimientos de preparación se realiza con el fin de lograr, además de su adaptación al proceso en el que se pretenden emplear, una adecuada combinación de las tres propiedades que le caracterizan: actividad, selectividad y estabilidad.⁴⁸

Cuando se conoce el número de centros activos que intervienen en el proceso, la actividad suele cuantificarse con el número de veces que tiene lugar la reacción catalítica global por centro catalítico y unidad de tiempo. Para esta evaluación catalítica se calculan los siguientes parámetros, ya que dan una buena aproximación para observar el desempeño de un catalizador:

TON (*Turn Over Number*): es el número de ciclos catalíticos que es capaz de dar el catalizador antes de verse desactivado. Este valor se obtiene al calcular la razón del número de mol del producto obtenido en relación al número de mol del sistema catalítico.

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

TOF (*Turn Over Frequency*): es el número de ciclos catalíticos que es capaz de dar el catalizador por unidad de tiempo. Este valor es obtenido al dividir con el número de TON dividido por el tiempo de reacción en horas.

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



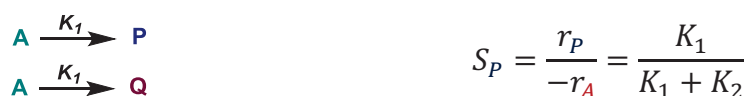
Es normal ver que todas las reacciones se realizan con exposiciones variables de tiempo de reacción, sustratos, catalizadores o medios de reacción por mencionar algunos ejemplos, por ello suele usarse una estimación aproximada de la cinética de reacción que se expresa a través de valores de TON y TOF, como se indica en la **Tabla 2.1** con la cual se pueden medir criterios de eficiencia catalítica en una reacción en específico⁴⁹ y así poder catalogar el catalizador empleado.

Tabla 2.1. Valores de referencia de TON y TOF.

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

^a TON = mol de producto/mol del catalizador o sistema catalítico. ^b TOF = TON/t (h⁻¹).

Otra de las funciones importantes de un catalizador es reducir la velocidad de reacciones secundarias hacia productos no deseados, a estos se les conoce como catalizadores negativos o inhibidores. El objetivo de esta función es mejorar la selectividad de una reacción cambiando el rendimiento hacia el producto deseado:



Si P es el producto deseado y Q un subproducto, un catalizador adecuado deberá aumentar K_1 y reducir K_2 .

La selectividad se puede clasificar en tres tipos:

- **Quimioselectividad:** Se favorece la formación de un grupo funcional frente a otros.
- **Regioselectividad:** Se favorece la formación de un isómero estructural frente a otros.
- **Enantioselectividad:** Se favorece la formación de un isómero óptico frente a otro.

Los ligantes juegan un papel importante para justificar la selectividad de la reacción. En una disolución pueden estar presentes varios complejos catalíticos con diferentes actividades. El tipo de ligantes y su número determina en buena parte la estructura del complejo catalítico. En

consecuencia, la actividad y la selectividad pueden controlarse seleccionando adecuadamente los ligandos y las condiciones de operación.

Los subproductos, formados generalmente en pequeñas cantidades, suelen corresponder a reacciones con barreras energéticas más elevadas que las de la reacción principal. Debe esperarse que al aumentar la temperatura se produzca un aumento de los subproductos por lo que es conveniente buscar catalizadores que operen a bajas temperaturas y, de este modo, se logra aumentar la selectividad.

2.2.2 Proceso catalítico

Las especies metálicas catalíticamente activas deben tener un sitio de coordinación vacante, es decir, deben estar coordinativamente insaturados, se refieren a que deben tener 16 o $14e^-$ en su última capa de valencia (NEV), con el fin de permitir que las moléculas de sustrato se coordinen.

En ocasiones, los ligantes débiles o el disolvente como ligante pueden estar presentes y son fácilmente desplazados por moléculas de sustrato. Las fosfinas voluminosas, tales como trifenilfosfina, son fácilmente disociadas y constituyen así un reservorio de sitios de coordinación del centro metálico que se pueden llenar o vaciar a voluntad. Los metales nobles (2^a y 3^a líneas de metales de transición de los grupos 8, 9 y 10) que forman fácilmente especies de 16 electrones suelen ser considerados como catalizadores privilegiados.

En ciclos catalíticos, las diversas entidades involucradas tienen 16 y $18e^-$ (NEV) que pueden ir alternando sucesivamente según lo necesiten.

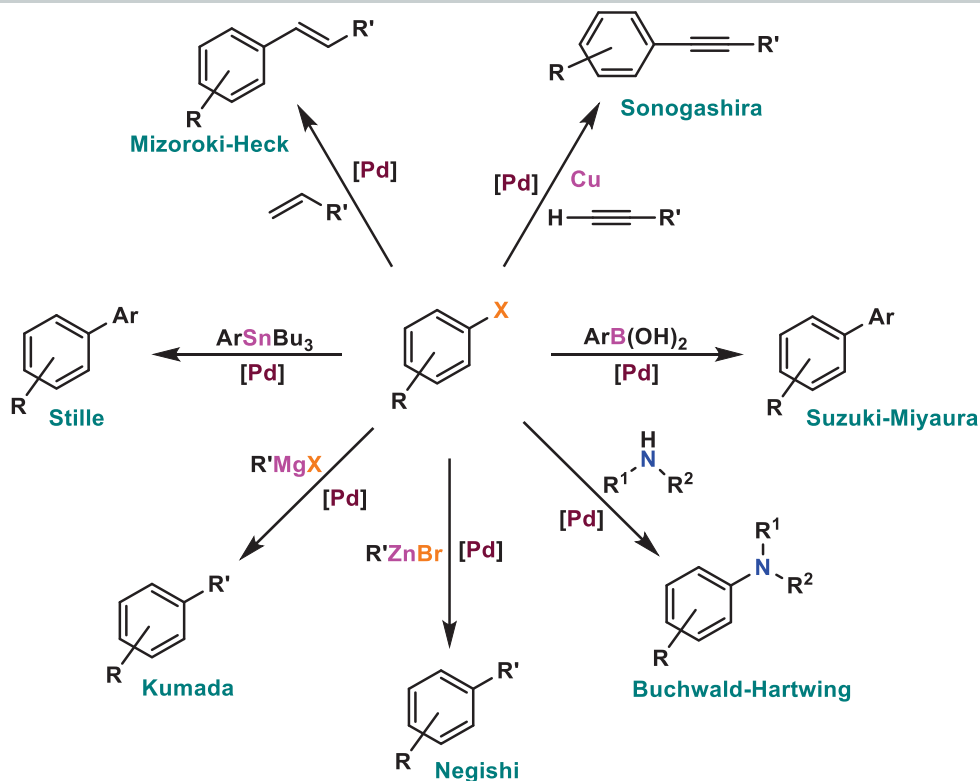
El papel de otros ligantes llamados “auxiliares” es evitar la precipitación del metal y asegurar un equilibrio estereoelectrónico correcto (densidad electrónica en el centro del metal), efecto estérico, efecto *trans*) permitiendo que todas las reacciones individuales de cada ciclo catalítico procedan a un buen ritmo y con una buena selectividad.

Los ciclos catalíticos se representan de la siguiente manera. Todas las etapas catalíticas proceden al mismo ritmo dentro de un ciclo determinado, pero puede haber una etapa determinante que puede cambiar incluso en el curso de la misma reacción (**Esquema 2.9**).⁵⁰



Esquema 2.9 Ciclo catalítico

En los últimos años se ha observado un aumento en el uso de catalizadores basados en metales de transición en catálisis homogéneas, ya que se pueden llevar a cabo transformaciones en condiciones de reacción suaves con alta selectividad y altos rendimientos. Dentro de las transformaciones más importantes se encuentran las reacciones de acoplamiento C-C tales como: Mizoroki-Heck,⁵¹ Sonogashira,⁵² Suzuki-Miyaura,⁵³ Negishi,⁴³ Stille,⁵⁴ Kumada,⁵⁵ y Buchwald-Hartwig⁵⁶ catalizadas por complejos de paladio (**Esquema 2.10**).



Esquema 2.10 Ejemplos de algunas transformaciones de ciclos catalíticos

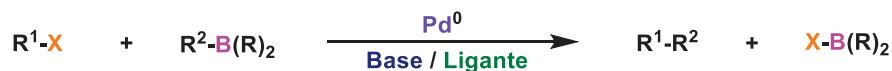
2.2.3 Reacción de acoplamiento C-C

La química organometálica ha proporcionado métodos nuevos e importantes en la química orgánica y en la industria farmacéutica para la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo. Tales procesos, son denominados reacciones de acoplamiento,^{57,58} desarrolladas a partir de los primeros trabajos de Tsuji y Trost.

Todas las reacciones son catalizadas por una serie de complejos de paladio o simplemente por una mezcla de Pd(OAc)₂ y ligante fosfina PR₃. Todas ellas probablemente implican una reducción de Pd (II) a Pd (0), seguido por la adición oxidativa de RX, el cual genera una especie intermediaria R-Pd-X oxidando a Pd (II) (R normalmente tiene que ser un grupo arilo o vinilo) de lo contrario la β-eliminación puede causar la descomposición del intermediario R-Pd que es requerido.

2.3 Reacción Suzuki-Miyaura

En 1979, A. Suzuki y N. Miyaura informaron de la síntesis estereoselectiva de (*E*)-alquenos arilados mediante la reacción de 1-alquencilboranos con haluros de arilo en presencia de un catalizador de paladio.² La reacción de acoplamiento cruzado catalizado con paladio entre compuestos de organoboro y haluros o triflatos orgánicos proporciona un método general y potente para la formación de enlaces carbono-carbono conocido como el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura (**Esquema 2.11**).



R = alquilo, OH, O-alquilo; R¹ = alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, arilo

R² = Alquenilo, arilo, alquilo; X = Cl, Br, I, OTf, OPO(OR)₂

Base = Na₂CO₃, Ba(OH)₂, K₃PO₄, Cs₂CO₃, TiOH, KF, CsF, Bu₄F, NaOH, M⁺(O-alquilo)

Esquema 2.11 Ecuación general de la reacción de Suzuki-Miyaura

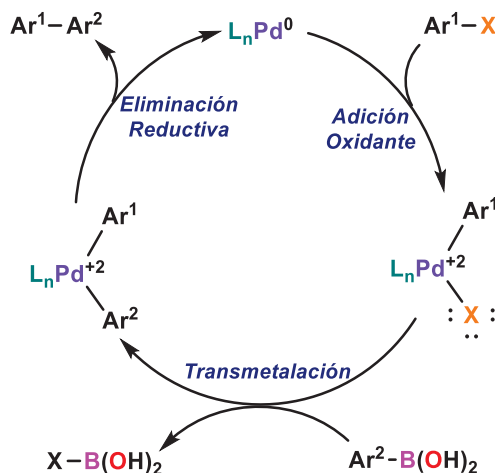
El acoplamiento Suzuki-Miyaura presenta algunas ventajas con respecto a reacciones similares que conlleven a la producción de biarilos como el acoplamiento Stille, tales ventajas son: **1)** condiciones de reacción suaves; **2)** disponibilidad comercial de muchos ácidos borónicos; **3)** los subproductos inorgánicos son fácilmente eliminados de la mezcla de reacción, haciendo la reacción adecuada para procesos industriales; **4)** los ácidos borónicos son ambientalmente más seguros y mucho menos tóxicos que los organoestannanos; **5)** los materiales de partida toleran una

amplia variedad de grupos funcionales y no se ven afectados por el agua; **6)** el acoplamiento es generalmente estéreo y regioselectivo; y **7)** los alquilboranos con hibridación sp^3 pueden acoplarse también mediante el acoplamiento cruzado de tipo B-alquilo Suzuki-Miyaura.

Algunas desventajas son: **1)** generalmente los haluros de arilo reaccionan lentamente; **2)** la generación de subproductos tales como los productos de autoacoplamiento que se forman a causa del oxígeno disuelto en disolvente; **3)** se forman a menudo productos de acoplamiento de arilos unidos a fosfina; **4)** la reacción no procede en ausencia de una base; y **5)** reacciones secundarias tales como racemización de compuestos ópticamente activos, se producen compuestos o condensaciones aldólicas. Las mejoras del acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura incluyen el desarrollo de catalizadores que facilitan el acoplamiento de haluros de arilo no reactivos,^{59,60} la capacidad para reaccionar haluros de alquilo con hibridación sp^3 ,⁶¹⁻⁶³ y el uso de trifluoroboratos de alquilo, alqueno, arilo y alquino en lugar de ácidos borónicos.⁶⁴⁻⁶⁶

2.3.1 Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción del acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura es análogo al ciclo catalítico para las otras reacciones de acoplamiento cruzado y tienen 3 etapas distintas: **1)** adición oxidante de un haluro orgánico a la especie Pd (0) para formar Pd (II); **2)** transmetalación entre Pd (II) y el complejo alquilborato; y **3)** eliminación reductora para formar el enlace sigma C-C y regeneración de Pd (0). A pesar de que los ácidos organoborónicos no se transmetalán a los complejos Pd (II), los compuestos correspondientes formados a partir del organoboro y una base se someten fácilmente a transmetalación (**Esquema 2.12**).

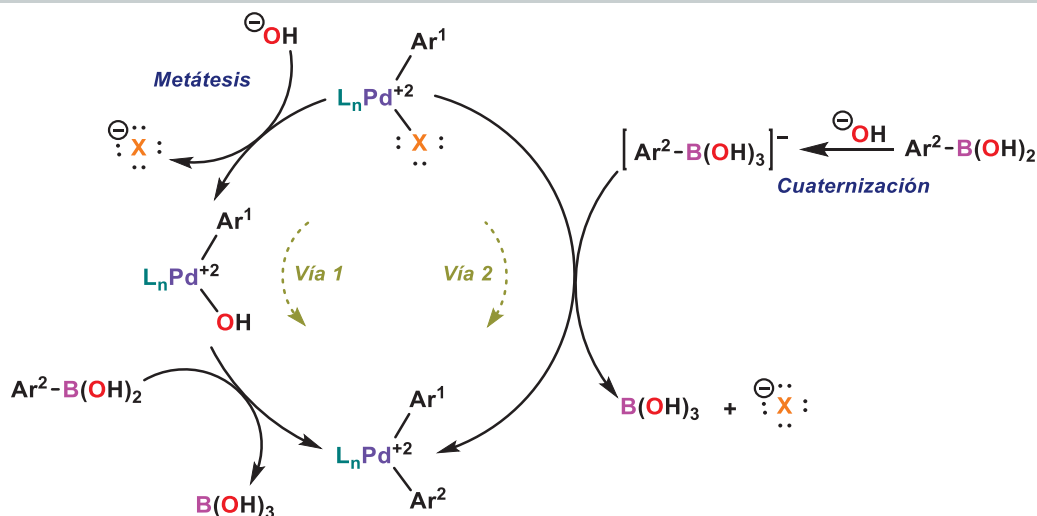


Esquema 2.12 Ciclo catalítico de la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura

Los complejos de halógeno(aril)paladio (II) formados de la adición oxidativa de haluros orgánicos al paladio se ha podido aislar con relativa facilidad,^{67,68} mientras que los intermediarios de diarilpaladio (II) han sido más difíciles de aislar debido a la eliminación reductiva espontánea después de la transmetalación. Osakada y colaboradores han 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^{69,70} 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.⁷¹⁻⁸¹

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.⁸² 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.

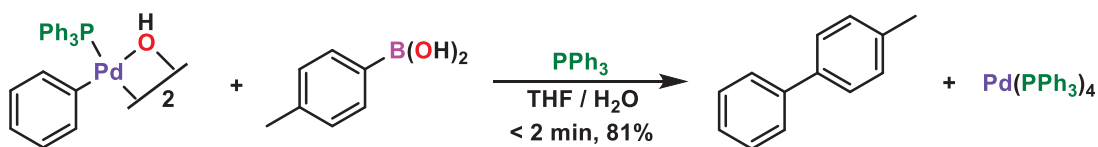
Para el mecanismo de transmetalación en el acoplamiento Suzuki-Miyaura acelerado por la base, se consideran dos posibles vías. Una implica un ataque nucleofílico de la base (un ion hidroxilo) al complejo de halogenopaladio (II) para generar el intermediario hidroxopaladio (II), que además reacciona con los compuestos de organoboro neutros para completar la transmetalación (vía 1, **Esquema 2.13**); la otra posibilidad implica la formación de los boratos nucleofílicos a partir de la reacción del ácido borónico con la base adicionada, lo que genera un ataque nucleofílico al complejo de halogenopaladio (II) (vía 2, **Esquema 2.13**).



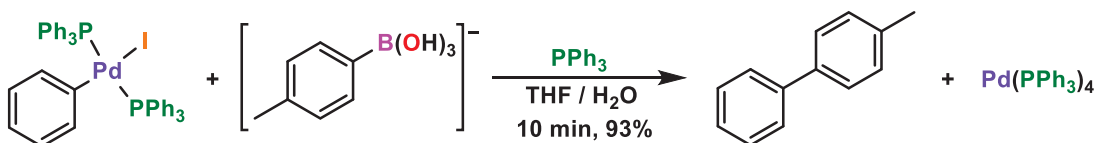
Esquema 2.13 Posibles vías mecánicas para la transmetalación en el acoplamiento Suzuki-Miyaura

Hasta la fecha no existe alguna evidencia definitiva para explicar qué mecanismo de transmetalación es correcto, recientemente Hartwing y colaboradores, proporcionaron información sobre el proceso. Primero examinaron una serie de reacciones estequiométricas con complejos arilpaladio (II) aislados con varios reactivos de organoboro; los resultados indicaron que las reacciones de un ácido arilborónico con un complejo de hidroxopaladio (II) y de un arilborato con un complejo de yodopaladio son mucho más rápidos que la reacción catalítica neta (**Esquema 2.14**). Por lo tanto, ambos mecanismos (vías 1 y 2, **Esquema 2.13**) pueden estar involucrados en el ciclo catalítico del acoplamiento de Suzuki-Miyaura.⁸³

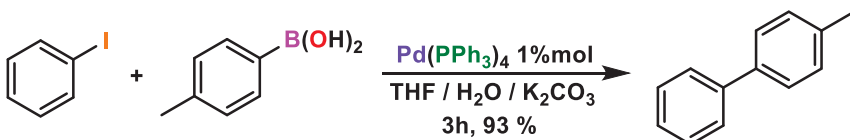
a) Reacción de ácido arilborónico con un complejo de hidroxopaladio (II)



b) Reacción de arilborato con un complejo de yodopaladio



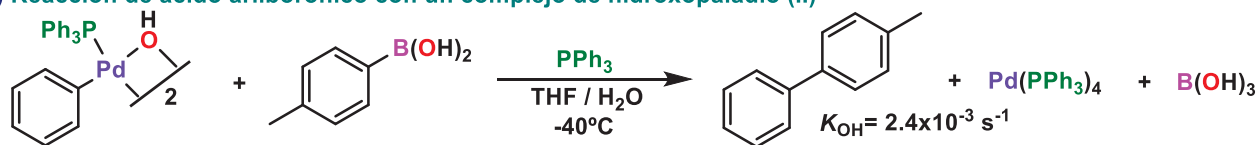
c) Reacción catalítica neta



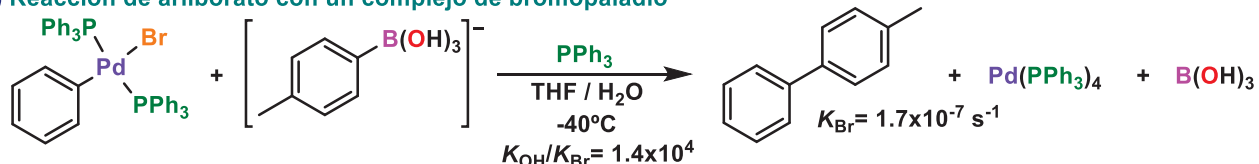
Esquema 2.14 Pruebas catalíticas de Hartwing y colaboradores

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 RMN ^{31}P , se encontró que la constante de velocidad para la reacción de un ácido borónico y un complejo de bromopaladio y un borato de potasio fue $1.7 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ (**Esquema 2.15**) 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 vía 1 **Esquema 2.13**. Sin embargo, cabe destacar que, en primer lugar, estos datos experimentales no se pueden aplicar a todas las reacciones de Suzuki-Miyaura; y, en segundo lugar, aunque se usan bases débiles tales como carbonatos y fosfatos en la mayoría de los casos de reacciones de Suzuki-Miyaura, la vía 1 competiría con la vía 2 cuando se emplean bases más fuertes.⁸⁴

a) Reacción de ácido arilborónico con un complejo de hidroxopaladio (II)



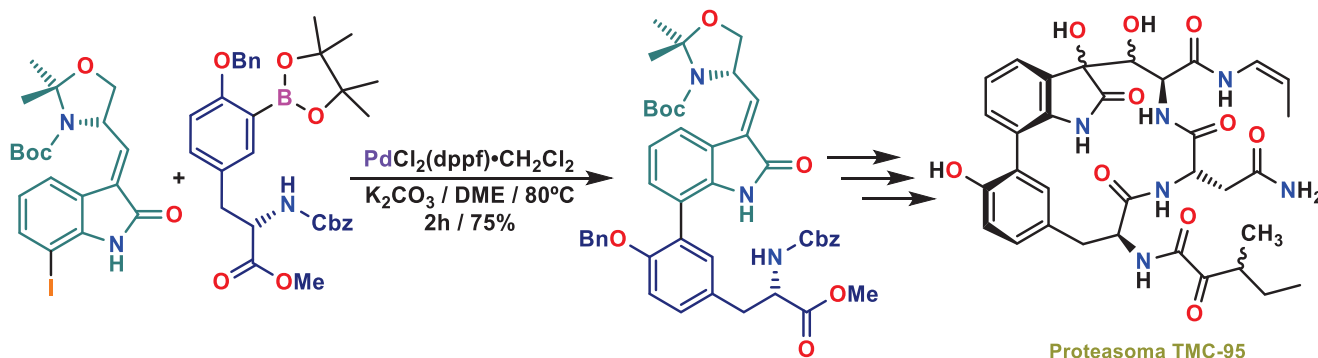
b) Reacción de arilborato con un complejo de bromopaladio



Esquema 2.15 Velocidades de reacción de las pruebas catalíticas de Hartwing y colaboradores

2.3.2 Aplicaciones sintéticas

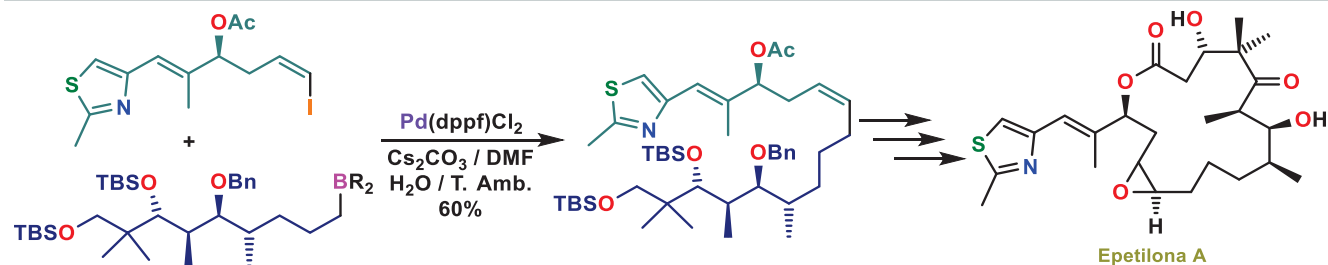
La síntesis total del inhibidor de proteasoma TMC-95A por S. J. Danishefsky, el biarilo se ensambló con un buen rendimiento por el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura de un yoduro de arilo y un arilborónico intermediario (**Esquema 2.16**).⁸⁵



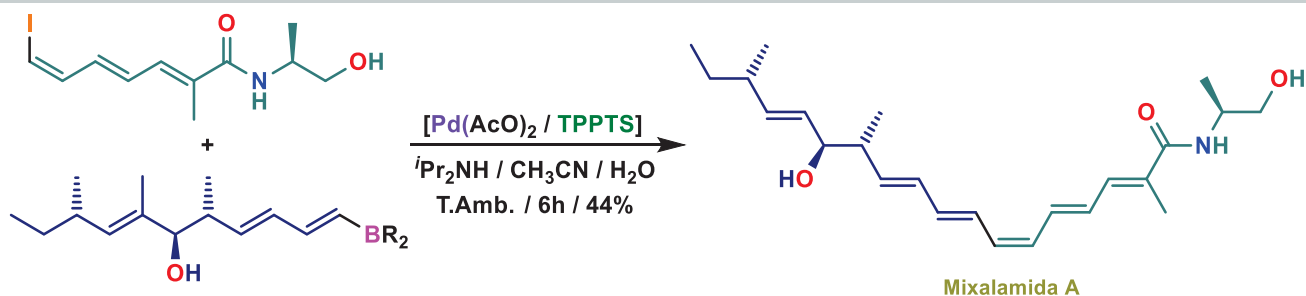
Esquema 2.16 Síntesis de la proteasoma TMC-95A



El producto natural antitumoral epotilona A sintetizado por J. S. Panek. A partir de un alquil-borato con hibridación sp^3 y un (*Z*)-yodoalqueno para la construcción del fragmento alquilo principal; el aquilborano se preparó por hidroboración de alqueno terminal con 9-BBN y el (*Z*)-yodoalqueno se añadió junto con el catalizador de paladio y la base (**Esquema 2.17**).⁸⁶

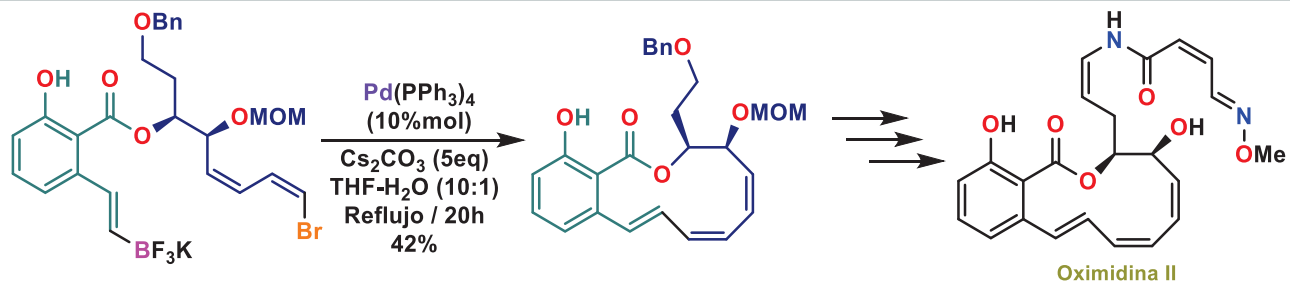


El último paso clave en la síntesis total de la Mixalamida A por C. H. Heathcock, fue un acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura entre un (*E*)-vinilborano y un (*Z*)-yodotrieno. El (*E*)-vinilborano se preparó antes del acoplamiento haciendo reaccionar el precursor enino con dos equivalentes de catecolborano. Una vez completada la hidroboración, se combinó con el (*Z*)-yodotrieno y cantidades catalíticas de acetato de paladio (**Esquema 2.18**).⁸⁷



$BR_2 = BO_2C_6H_4$; TPPTS = Sal sódica de la trifenilfosfinatrisulfonada

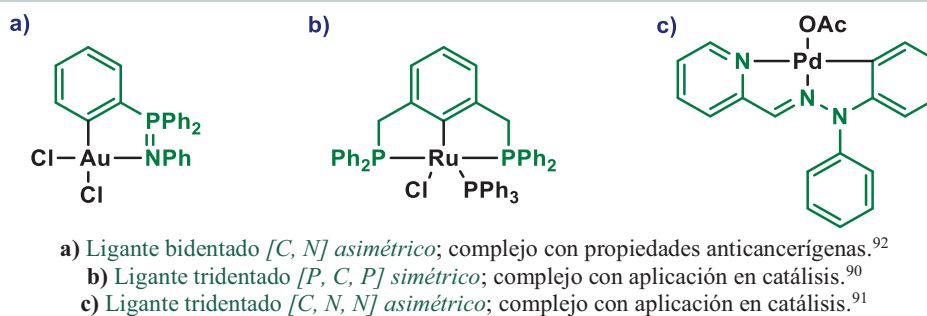
Una síntesis total formal de oximidina II se consiguió por G. A. Molander, utilizando un acoplamiento intramolecular tipo Suzuki-Miyaura entre un trifluoroborato de alquénil potasio y un bromuro de alquénilo para construir un anillo altamente tenso, poliinsaturado de 12 miembros de un producto natural (**Esquema 2.19**). La estabilidad de los trifluoroboratos de potasio fue aprovechada con el fin de establecer las mejores condiciones para la macrociclización.⁸⁸


Esquema 2.19 Síntesis de la Oximidina II

2.1 Ligantes tipo pinza

2.1.1 Definición y conformación

Los ligantes son sumamente importantes en reacciones catalíticas, ya que estos tienen un impacto fundamental para la selectividad del precursor catalítico al interactuar con los sustratos. Existen distintas formas en las que se puede clasificar a un ligante, con base en sus propiedades químicas, su estructura molecular, o la forma de interactuar con un centro metálico, a todo esto, se puede agregar que las estructuras orgánicas de gran tamaño que contengan más de un sitio coordinante, este forme quelatos o ciclos al enlazarse con el metal, llamándolo como metalociclo (**Figura 2.6**).⁸⁹⁻⁹¹ A estos ligantes en particular se les conoce de tipo pinza, refiriéndose a la forma en la que dos o más sitios coordinantes de un mismo ligante sujetan al metal asemejándolo a una pinza.


Figura 2.6 Complejos con ligantes tipo pinza

Los primeros informes reportados de los complejos pinza encaminaron un interés por sus propiedades,⁹³⁻⁹⁷ hasta la fecha este tipo de complejos han hecho grandes progresos y se han utilizado ampliamente en los campos de síntesis,⁹⁸⁻¹⁰⁰ catálisis,¹⁰¹⁻¹⁰⁴ ciencia de los materiales,¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ y sistemas biológicos.^{108,109} Esto ha tenido un efecto en el desarrollo de la química inorgánica,

la química de los materiales, la química supramolecular y la química bioorganometálica, así como también en los procesos de formación y ruptura de enlaces.¹¹⁰⁻¹¹⁶

2.1.2 Ligantes tipo pinza en complejos de paladio (paladaciclos)

Cuando un ligante tipo pinza reacciona con una fuente de paladio, se experimenta una paladación intermolecular con la formación de un enlace σ Pd-C de un anillo, generalmente de cinco miembros, el compuesto formado es conocido como un complejo ciclopaladado o paladaciclo y/o ortopaladaciclo cuando son de ligantes aromáticos.

Los paladaciclos, pueden ser clasificados en dos tipos: tipo CY, donador aniónico de 4 electrones y YCY, donador aniónico de 6 electrones. Los primeros existen usualmente como dímeros unidos por halógenos o el ion acetato como puente, con dos posibles conformaciones: *cisoide* o *transoide*, como se puede observar en la **Figura 2.7**.¹¹⁷

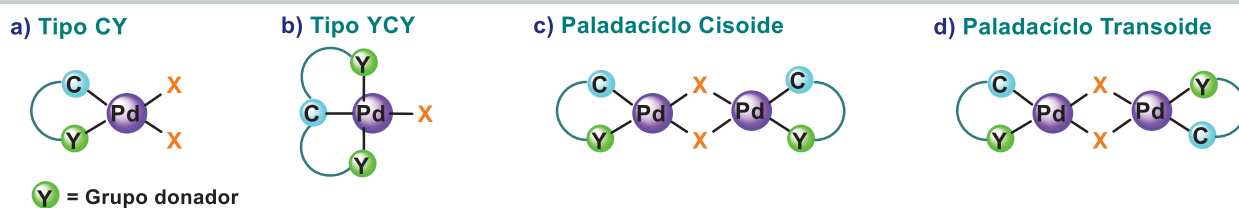


Figura 2.7 Clasificación de paladaciclos

El grupo donador puede provenir de diversos grupos funcionales tales como aminas,¹¹⁸ iminas,¹¹⁹ piridinas,¹²⁰ tiocetonas,¹²¹ amidas,¹²² amidinas,¹²³ oxazolinas,¹²⁴ tioéteres¹²⁵, éteres¹²⁶ entre otros (**Figura 2.8**).

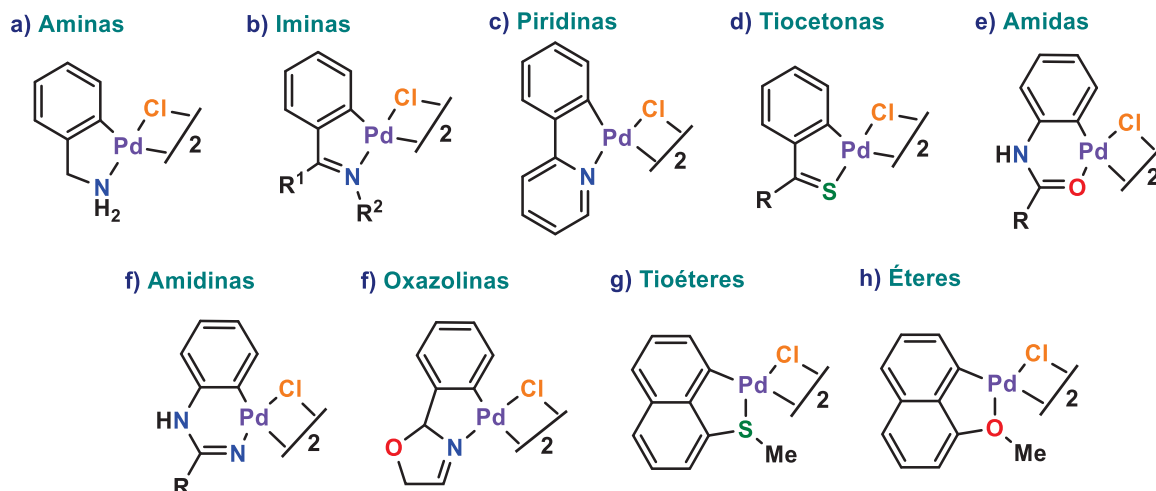


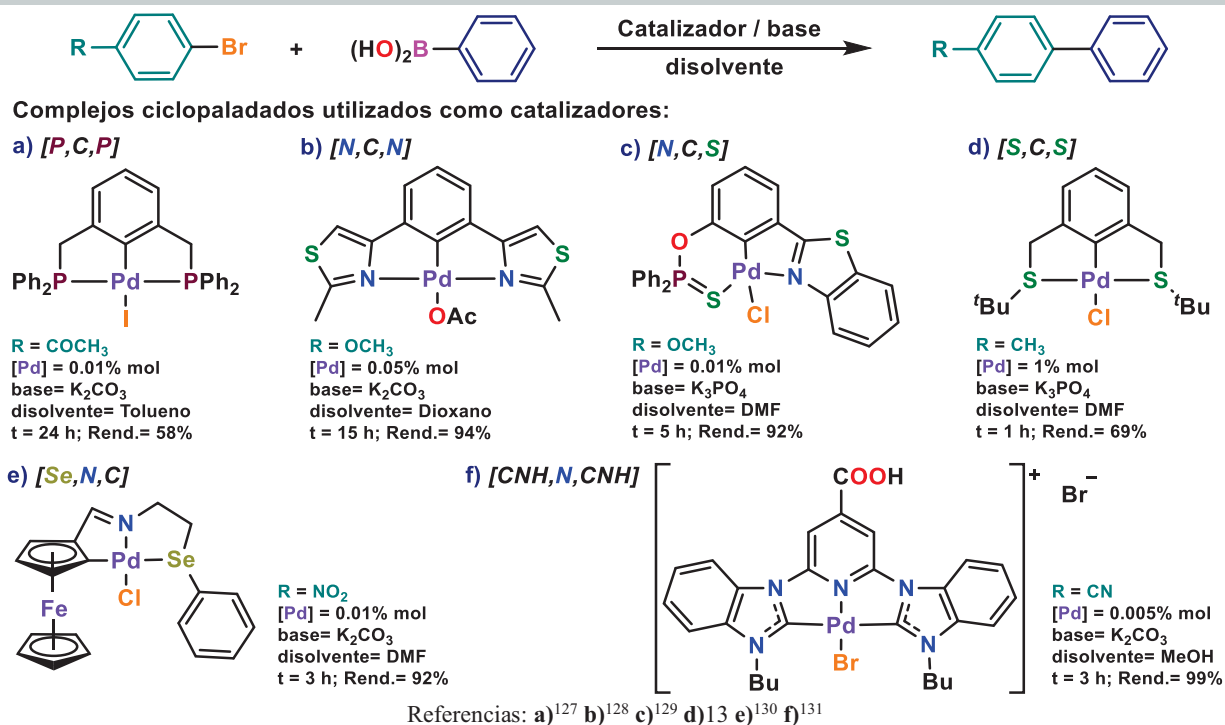
Figura 2.8 Ejemplos de paladaciclos con distintos grupos donadores

2.1.3 Aplicación de Ligantes tipo pinza en la reacción Suzuki-Miyaura

Los ligantes tipo pinza han sido de gran importancia al ser utilizados en el acoplamiento Suzuki-Miyaura. En cuanto a la activación de bromoarenos, se han utilizado ligantes tridentados y bidentados, con átomos donadores de fósforo, nitrógeno, azufre o selenio, la actividad catalítica que adquieren los precursores catalíticos depende de la estructura de sus ligantes, es por ello la importancia de su diseño, para que puedan estabilizar las especies de Pd (0) catalíticamente activas que se encuentran involucradas en el ciclo catalítico principal.

Se ha observado que los ligantes con mejor eficiencia catalítica son aquellos que contienen fosfinas o carbenos *N*-heterocíclicos, sin embargo, estos ligantes resultan ser inestables al ser utilizados de forma aerobia, lo que implica ser trabajados en atmósfera inerte, lo cual resulta muy complicado si se desean ser empleados a nivel industrial.

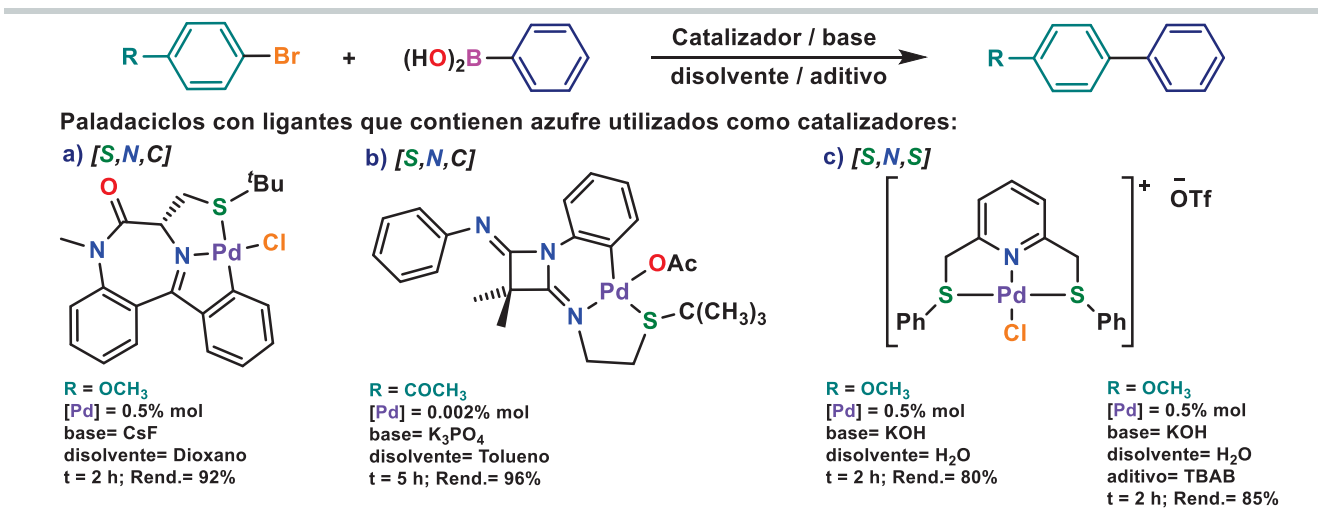
Uno de los puntos más importantes a considerar en el diseño de ligantes es desarrollar compuestos con mejor estabilidad en presencia de aire. Muchos investigadores han aportado en este ámbito con el diseño de ligantes para la formación de complejos ciclopaladados con actividad catalítica en la reacción Suzuki-Miyaura (**Esquema 2.20**).



Esquema 2.20 Ejemplos del uso de complejos ciclopaladados en la reacción Suzuki-Miyaura



Los complejos generalmente se forman como especies dinucleares con ligantes puenteados, o como especies mononucleares en presencia de ligantes con grupos dativos neutros. Para mejorar la estabilidad y la eficiencia de los complejos, se han desarrollado varias familias de precursores catalíticos con distintos elementos dativos neutros, como es el caso de algunos complejos que contienen azufre, los cuales han funcionado como excelentes precursores catalíticos para reacciones de acoplamiento C-C de tipo Heck y Suzuki (**Esquema 2.21**).



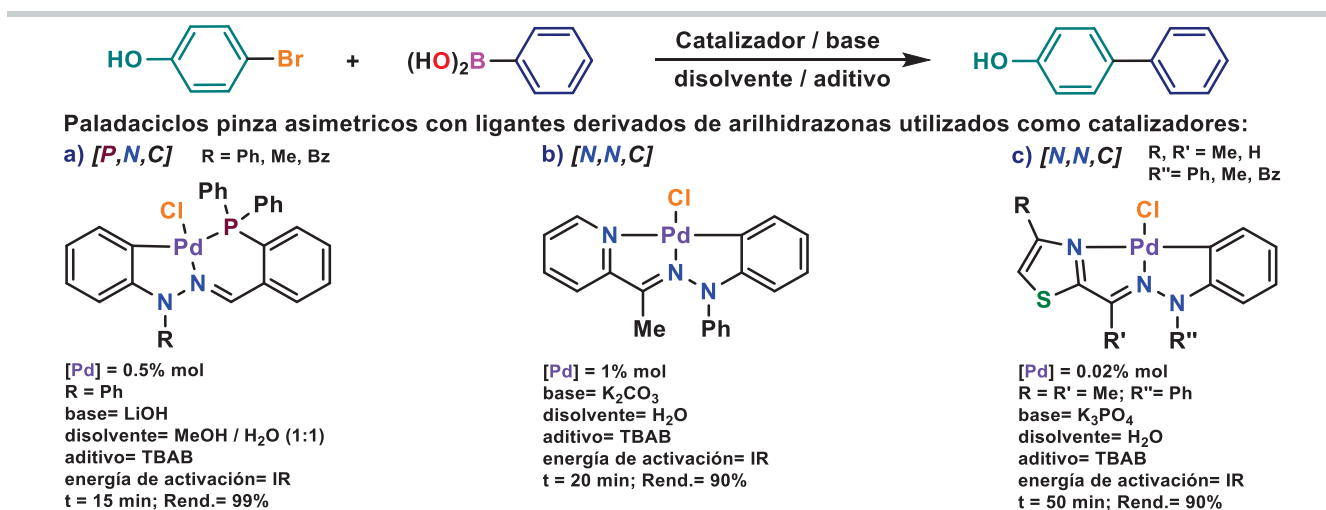
Referencias: a)¹³² b)11 c)¹³³

Esquema 2.21 Paladaciclos con ligantes que contienen azufre como átomo dativo con actividad catalítica

Se ha impulsado el desarrollo de protocolos más amigables con el medio ambiente y de bajo costo, se han reportado una serie de metodologías para la reacción de Suzuki-Miyaura en condiciones acuosas;¹³⁴ ligado a esto, se ha demostrado que los complejos con ligantes que contienen azufre como especie dativa son resistentes a la humedad, al aire y a las altas temperaturas, sin embargo, los complejos pinza $[S,C,S]$ fáciles de sintetizar han sido poco reportados.¹³⁵ En un principio estos complejos mostraron baja actividad y eficiencia catalítica al ser empleados en el acoplamiento Suzuki-Miyaura en medio acuoso,¹³⁶ no obstante, Kinfé y colaboradores informaron la síntesis de complejos pinza $[S,N,S]$ catiónicos de paladio (II) que tienen anillos cíclicos fusionados rígidos impartidos por una columna vertebral de piridina como el que se muestra en figura c del **Esquema 2.21**, los complejos desarrollaron una mejoría muy notoria en su actividad y eficiencia catalítica frente a sus análogos $[S,C,S]$.¹³³

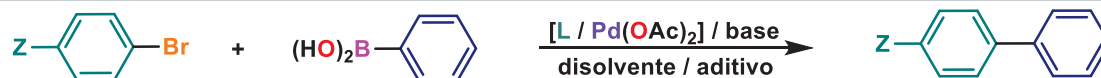
2.1.3.1 Uso de arilhidrazonas como ligantes en acoplamiento Suzuki-Miyaura

Nuestro grupo de investigación ha contribuido en el diseño de paladaciclos con ligantes tipo pinza asimétricos basados en arilhidrazonas, los complejos han resultado ser estables al aire, humedad y temperatura, así mismo han presentado una alta actividad y eficiencia catalítica en la reacción Suzuki-Miyaura en medios acuosos (**Esquema 2.22**),¹³⁷⁻¹³⁹ lo que los hace interesantes para su aplicación en reacciones de acoplamiento C-C.



Esquema 2.22 Paladaciclos derivados de arilhidrazonas como catalizadores en reacción Suzuki-Miyaura

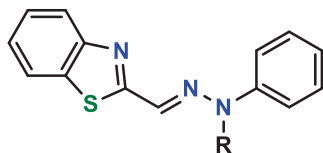
También se ha demostrado que las reacciones de acoplamiento cruzado C-C pueden llevarse a cabo mediante un sistema catalítico conformado por un ligante basado en hidrazonas y una fuente de paladio, esto implica la formación del precursor catalítico de manera *in-situ*.^{9,45,140} Dentro de la reacción Suzuki-Miyaura, Mino y colaboradores han probado sistemas catalíticos conformados por ligantes derivados de arilhidrazonas *N,N,C* y fuentes de paladio comerciales, obteniendo muy buenos resultados en cuanto a la actividad y eficiencia catalítica.¹⁴¹ A esta metodología se ha sumado nuestro grupo de investigación con la síntesis y evaluación del alcance catalítico de una variedad de ligantes derivados de arilhidrazonas (**Esquema 2.23**).^{14,44,142}



Derivados de arilhidrazonas utilizados como ligantes en el sistema catalítico:

a) L= N,N,C

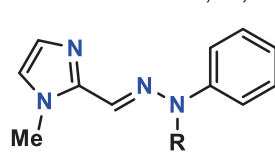
R = Ph, Me, H



Z= OMe
[Pd] = 0.01% mol
R = Ph
base= K₃PO₄
disolvente= MeOH / H₂O (1:1)
energía de activación= IR
t = 15 min; Rend.= 99%

b) L= N,N,C

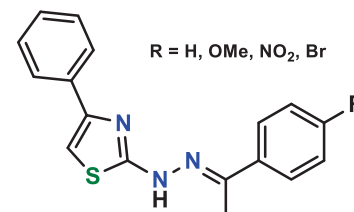
R = Ph, Me, H



Z= H
[Pd] = 0.25% mol
R = Ph
base= K₃PO₄
disolvente= H₂O
energía de activación= IR
t = 15 min; Rend.= 95%

c) L= N,N,C

R = H, OMe, NO₂, Br



Z= NO₂
[Pd] = 0.1% mol
R = H
base= K₃PO₄
disolvente= MeOH / H₂O (1:1)
aditivo= TBAB
energía de activación= IR
t = 10 min; Rend.= 95%

Esquema 2.23 Uso de arilhidrazonas como ligantes en el acoplamiento Suzuki-Miyaura

2.2 Irradiación Infrarroja (IR)

La mayoría de los procesos químicos utilizan fuentes térmicas de energía que se originan a partir de combustibles fósiles, y el resto proviene de fuentes de biomasa.¹⁴³

Dentro de la Química Verde el Principio 6 (el requerimiento de energía debe ser más reconocido por sus impactos ambientales y económicos, y deben minimizarse) es uno de los 12 principios más ignorados. Por lo tanto, con el fin de minimizar los requerimientos de energía, los intentos son, y deben seguir siendo, hechos para que el aporte de energía en los sistemas químicos sea lo más eficiente posible. Se han adoptado enfoques y se investigan nuevas posibilidades; a este respecto, algunas de las llamadas formas de energía no clásicas incluyen la sonicación y la triboquímica o molienda mecánica, microondas y, más recientemente, la irradiación infrarroja (IR); todos ellos empleados para minimizar el tiempo de reacción, mejorar el rendimiento del producto y evitar subproductos no deseados. Vale la pena mencionar que existen otros métodos clásicos: calentamiento térmico (típico de la mantilla), fotoquímico y electroquímico.¹⁴⁴

La región infrarroja en el espectro electromagnético se divide en tres zonas: infrarrojo de onda corta, también conocido como infrarrojo "cercano" o "de alta intensidad" (NIR, Near Infrared por sus siglas en inglés) con banda que se extiende desde 0,76 a 2 μm; infrarrojo de onda media, también conocido como infrarrojo de "media" o "intensidad media" (MIR, Middle Infrared por sus siglas en inglés) con intervalos que van de 2 a 4 μm; y el infrarrojo de onda larga también se conoce

como infrarrojo "lejano" o "de baja intensidad" (FIR, Far Infrared por sus siglas en inglés) con intervalos de 4 a 1000 μm , (**Figura 2.9**).

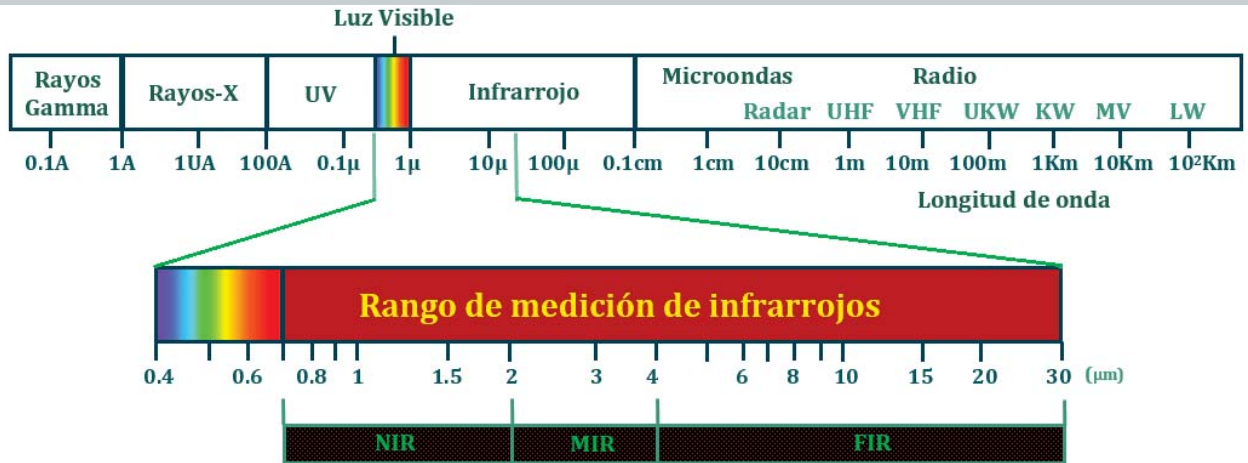


Figura 2.9 Espectro electromagnético de infrarrojo

La energía infrarroja se dispersa desde un emisor infrarrojo o lámpara y, en consecuencia, expone a las superficies del sustrato, que la absorben fácilmente y se calientan. Por lo tanto, la efectividad del calentamiento está relacionada con la línea de visión entre la fuente y el sustrato; en otras palabras, la irradiación infrarroja es una forma directa de calentamiento. Esto, además de la promoción de modos vibracionales en una molécula, son las razones principales por la alta eficiencia inherente de energía de los sistemas infrarrojos para activar una reacción.¹⁴⁵

Los emisores están diseñados específicamente para diferentes características de salida de energía. Para longitudes de onda largas (FIR), un elemento de resistencia se intercala en vidrio endurecido o cerámica vitrificada. En general, se considera una fuente de calor a baja temperatura ya que el elemento de resistencia tiene una masa alta, lo que puede aumentar la temperatura hasta 540°C, con una longitud de onda máxima de 3 a 5 μm y un tiempo de respuesta de 5 min. En relación con la longitud de onda media (MIR), un filamento de aleación de cromo se suspende en una cubierta de cuarzo o metal. El filamento puede funcionar al aire libre, aumentando la temperatura hasta 980°C, con una longitud de onda máxima de 2.3 μm y un tiempo de respuesta de 30 s. Finalmente, para longitud de onda corta (NIR), un filamento de tungsteno se sella en una envoltura de cuarzo con un gas halógeno. Es importante tener en cuenta que el filamento delgado, debido a su poca masa, es muy reactivo al voltaje aplicado. En consecuencia, la salida de calor NIR cambia inmediatamente con los cambios correspondientes del voltaje aplicado, aumentando la

temperatura de hasta 2'200°C, con longitud de onda máxima de 1.2 μm y tiempo de respuesta menor a 1 s. Por lo tanto, es digno de mención que NIR ofrece muchas ventajas sobre las longitudes de onda infrarrojas largas y medianas (**Figura 2.10**).

a) Lámpara de NIR



b) Lámparas de MIR



c) Lámpara de FIR

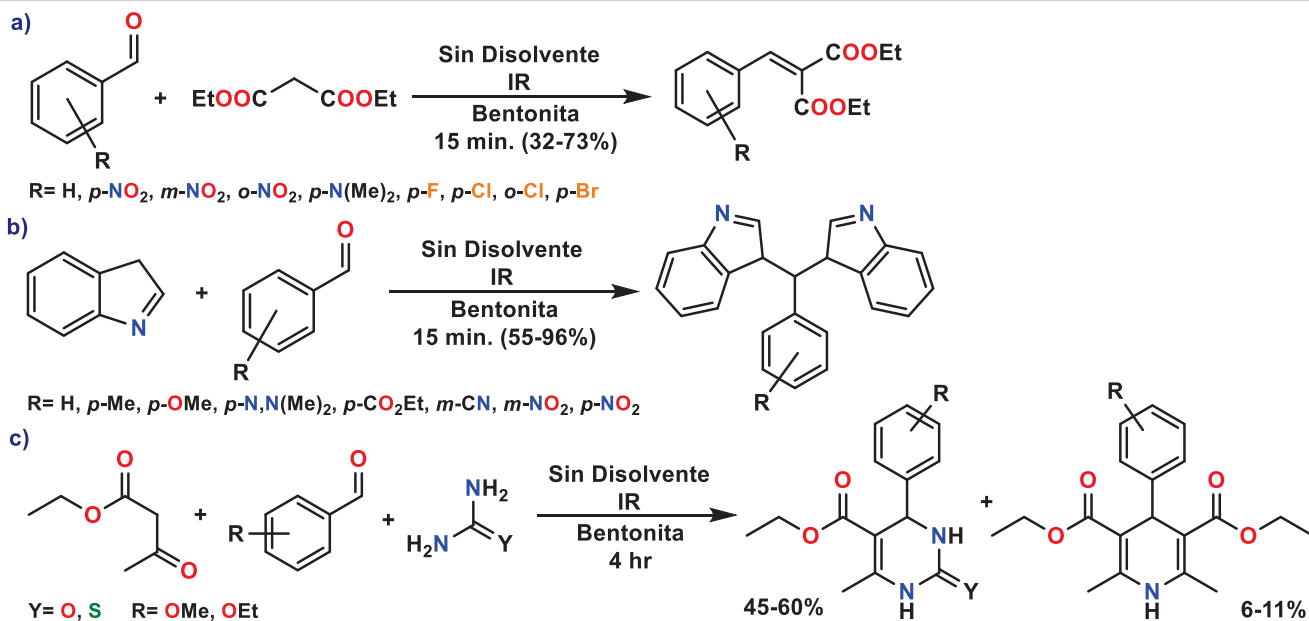


Figura 2.10 Lámparas de IR

La interacción de NIR con la materia puede considerarse a partir del modelo mecánico clásico para una molécula diatómica. Por lo tanto, en un modelo inarmónico, la molécula se considera como dos esferas conectadas por medio de un muelle, que tienen en cuenta varios comportamientos: la repulsión entre los sustituyentes aproximados y la fuerza de enlace cuando los átomos se alejan uno de otro. En consecuencia, se puede considerar que esta tensión, entre los núcleos atómicos, podría causar la separación de enlaces correspondiente. El efecto inarmónico también puede estar presente en las propiedades eléctricas de una molécula; afecta su momento dipolar, que, en un modelo inarmónico, no tiene una dependencia lineal con la distancia interatómica.¹⁴⁵

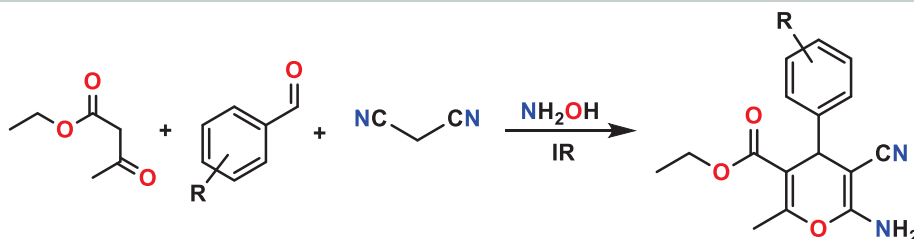
No es sorprendente que la tecnología NIR haya encontrado un vasto campo de aplicación,¹⁴⁶ así como el favorecimiento de la activación de una reacción química, además del calentamiento convencional por mantilla. Ejemplos del uso de este tipo de energía para la síntesis orgánica han existido en la literatura desde hace cierto tiempo, en el trabajo presentado por Miranda y colaboradores¹⁴⁷ se ofrece una visión muy completa del alcance que la síntesis asistida por irradiación infrarroja tiene en el área de la química orgánica.

En dicho trabajo se pueden encontrar diversas reacciones tales como: **a)** la reacción de Knoevenagel, **b)** la síntesis de diindolilmetanos, **c)** la síntesis de ésteres de Biginelli o Hantzsch, por mencionar algunas (**Esquema 2.24**), las cuales se reportan a condiciones pertinentes a la denominada química verde, siempre utilizando como fuente de activación la IR. Estos resultados sientan una base importante para la síntesis eficiente de diversas moléculas de interés y a la vez representan el inicio del uso de la irradiación infrarroja como fuente de calentamiento en trabajos de síntesis orgánica.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹



Esquema 2.24 Uso de irradiación infrarroja en reacciones orgánicas

También se puede encontrar el trabajo informado en 2012 por Sánchez y colaboradores que reportan la síntesis multicomponente en un solo paso de esqueletos de pirano sustituidos. Esta síntesis fue realizada en condiciones de hidróxido de amonio y utilizando irradiación infrarroja como fuente de calentamiento (**Esquema 2.25**).



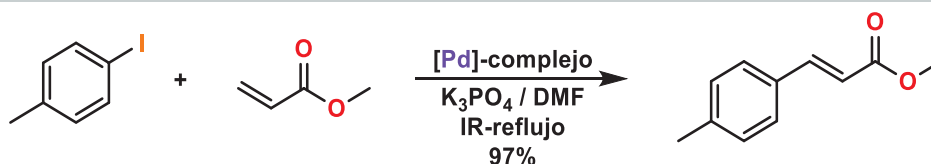
Esquema 2.25 Uso de irradiación infrarroja en síntesis de multicomponentes

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

En informes recientes, nuestro grupo de investigación ha ofrecido una estrategia alternativa y respetuosa con el medio ambiente para promover reacciones de acoplamiento cruzado como Suzuki-Miyaura y Mizoroki-Heck utilizando NIR como medio de activación y



empleando paladaciclos como precatalizadores. Una comparación con el uso clásico de las condiciones de reflujo y las fuentes comerciales de paladio, se muestran las ventajas de estas nuevas condiciones para promover las reacciones objetivo. Los resultados obtenidos indican que NIR puede considerarse una alternativa excelente, económica y accesible para promover esta reacción de acoplamiento, mostrando ventajas comparables a las que involucran microondas (**Esquema 2.26**).¹⁵⁰



Esquema 2.26 Acoplamiento cruzado Mizoroki-Heck promovida por irradiación infrarroja

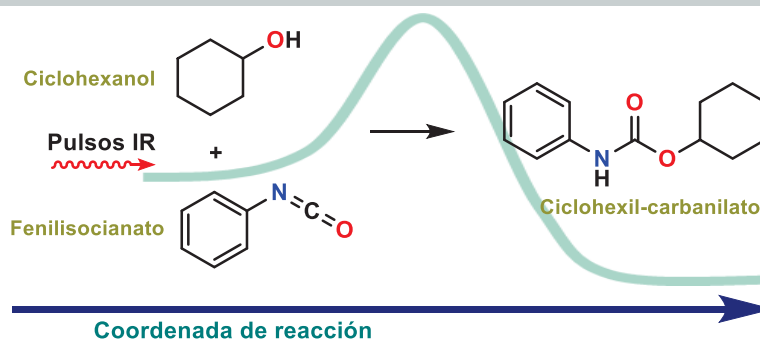
En los últimos años se ha estudiado con más profundidad el fenómeno de la radiación infrarroja en las transformaciones químicas.¹⁵¹

La dependencia de la temperatura de una reacción química en solución proporciona información importante sobre la velocidad de reacción y la barrera de activación, mientras que los detalles sobre la coordenada de reacción, la conformación nuclear y la dinámica del sistema reactivo y sus alrededores en el estado de transición son difíciles de obtener para reacciones en estado fundamental. Se sabe que se pueden aplicar pulsos de excitación para seleccionar y optimizar rutas de reacción molecular específicas. Recientemente, se demostró que la excitación específica de las vibraciones de modos acoplados a las rutas de transferencia de electrones en un estado electrónico excitado puede cambiar de manera eficiente el resultado de una reacción.

Acelerar las reacciones térmicas de estado fundamental sin calentar todas las moléculas es muy difícil. El calentamiento de la muestra da como resultado la excitación de los modos vibratorios de acuerdo con la distribución de Boltzmann. Wen Li y colaboradores¹⁵² propusieron un nuevo mecanismo de excitación promovido con pulsos láser que puede generar eficientemente una gran cantidad de energía cinética a modos particulares de sistemas moleculares y acelerar reacciones químicas específicas que pudieran ser energética o entrópicamente desfavorables; como ejemplo de sus resultados muestran la fisión de enlaces C-F en la disociación de CF_3Br^+ , el cual un sistema clásico de IR convencional no ha logrado dicha selectividad, lo que hace un método fundamentalmente diferente de los esquemas de control implementados con pulsos láser. A su vez

el conocimiento previo de las propiedades moleculares puede ayudar a diseñar el campo láser dependiente del tiempo apropiado, y la interpretación posterior será más simple y ofrecerá una visión inmediata de la dinámica de la reacción molecular.

Muchas reacciones químicas son impulsadas por la activación térmica. En una imagen simplificada, una reacción en estado fundamental que procede de reactivos como fenilisocianato y ciclohexanol a un producto de ciclohexil-carbanilato (**Esquema 2.27**) puede expresarse como una transformación en una superficie de energía desde el mínimo de energía de un reactivo hasta el mínimo de energía de un producto a través de un estado de transición. La coordenada de reacción traza la vía de reacción con la energía más baja. Las temperaturas elevadas aumentan la tasa de colisión y, por lo tanto, se aumentan los modos vibracionales de mayor energía que participan en la coordenada de reacción. Por lo tanto, se pueden alcanzar conformaciones nucleares que están asociadas con la transformación de reactivos al estado de transición, y la energía térmica impulsa el sistema sobre el estado de transición al producto.

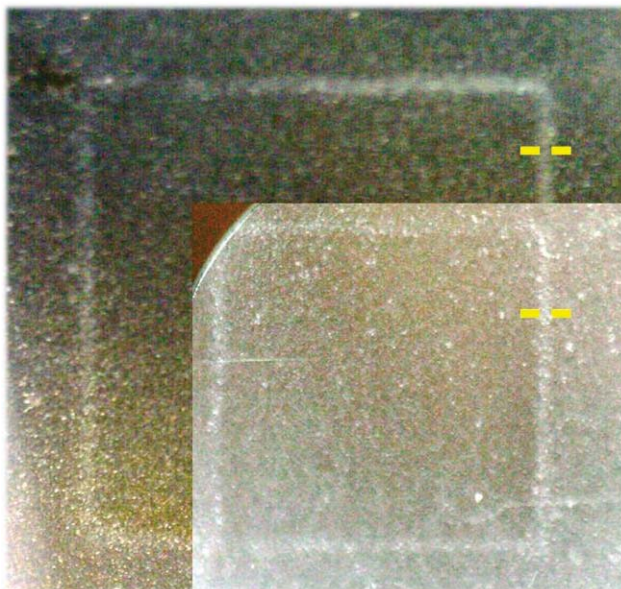


Vista esquemática de la evolución impulsada por láser IR a lo largo de una coordenada de reacción de ciclohexanol y fenilisocianato como reactivos, a través de un estado de transición al ciclohexenil-carbanilato como producto para la presente reacción de alcoholisis.

Esquema 2.27 Vista esquematizada de la reacción de alcoholisis impulsada por láser IR

Heyne y colaboradores realizaron experimentos con pulsos de IR en femtosegundos, acelerando la formación de uretano y poliuretano debido a la excitación vibratoria de los reactivos para mezclas en relación 1:1 de fenilisocianato y ciclohexanol, y tolueno-2,4-diisocianato y 2,2,2-tricloroetano-1,1-diol, respectivamente (**Esquema 2.27**). Midieron los cambios en la velocidad de reacción tras la excitación vibratoria selectiva con un calentamiento insignificante de la muestra y observaron un aumento de la velocidad de reacción hasta el 24%. Posteriormente utilizaron la aceleración de reacción impulsada por IR para escribir un cuadrado de poliuretano en ventanas de muestra usando un pulso IR de femtosegundo (**Esquema 2.28**).¹⁵³ Demostrando con estos

resultados que la irradiación infrarroja acelera la velocidad de una reacción lo que puede verse reflejado en la disminución en los tiempos de una reacción.



Las barras amarillas indican los diferentes anchos de línea de polímero de $\sim 160 \mu\text{m}$ (barras superiores) y $\sim 80 \mu\text{m}$ (barras inferiores). El ancho de línea del polímero sigue el diámetro focal de la luz IR.

Esquema 2.28 Cuadrado de poliuretano dibujado por Heyne a través de pulsos de IR de femtosegundos

3. HIPÓTESIS

Es conocido que hidrazonas tridentadas se han empleado como ligantes eficientes en reacciones de acoplamiento cruzado mediadas por paladio,^{9,140,141} debido a que las hidrazonas aportan estabilidad a precursores catalíticos al ser manipulados en medios acuosos y/o aerobios,^{44,139,150} así también se ha demostrado el uso de elementos dativos como azufre para reacciones de acoplamiento en dichos medios,¹³³ además se ha informado que la radiación IR puede activar diferentes transformaciones químicas incluyendo reacciones de acoplamiento.¹⁵

Entonces será posible que ligantes no simétricos CNS tridentados que combinen una función hidrazona con un fragmento tioéter (**Figura 3.1**) puedan ser usados como ligantes en la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura catalizada por paladio utilizando la radiación infrarroja como fuente de activación. Es de esperarse que la reacción entre el ligante y una fuente de paladio forme in situ una especie de Pd(0) el cual funcionara como precursor catalítico en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura bajo condiciones aeróbicas.

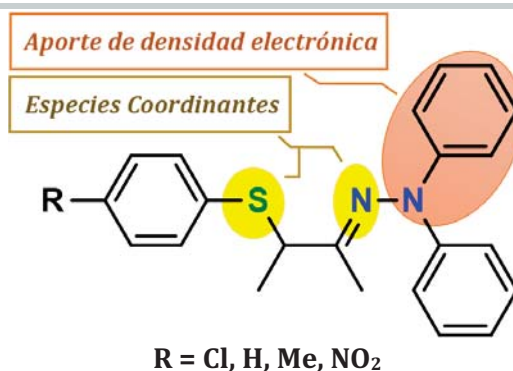


Figura 3.1. Estructura general de los ligantes asimétricos CNS diseñados para este proyecto



4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Evaluar el potencial y alcance catalítico de una serie de ligantes derivados de arilhidrazonas con fragmento tioéter tipo pinza CNS, al ser utilizados en el acoplamiento Suzuki-Miyaura catalizado por paladio usando irradiación infrarroja como fuente de activación alterna al calentamiento clasico.

4.1.1 Objetivos Particulares

- Llevar a cabo la preparación de una serie de cetonas con fragmento tioéter mediante una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular, entre la 3-cloro-2-butanona y distintos tioles *para* sustituidos.
- Sintetizar una serie de ligantes derivados de arilhidrazonas, por medio de una reacción clásica de adición-eliminación entre distintas cetonas con fragmento tioéter y la *N,N*-difenhidrazina.
- Evaluar el potencial de ligante y fuente de paladio como sistema catalítico en una reacción modelo del acoplamiento cruzado C-C de tipo Suzuki-Miyaura promovida por irradiación infrarroja.
- Estudiar la eficiencia y el alcance catalítico del sistema [Ligante/Fuente de paladio] determinando la influencia del efecto electrónico de los grupos sustituyentes en el haluro de arilo y del ácido fenilborónico sobre la reacción de acoplamiento.

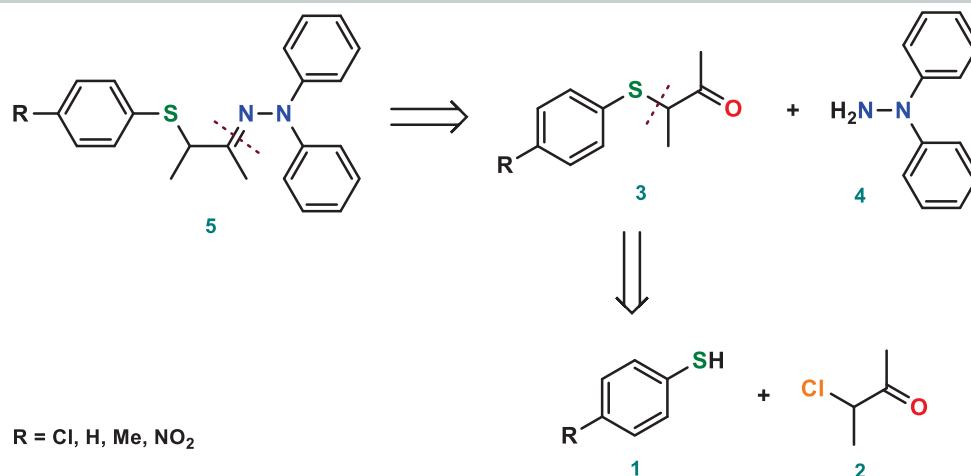
5. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Como ha sido mencionado en generalidades, las hidrazonas y sus derivados constituyen un grupo versátil de moléculas en química orgánica, debido a que se utilizan en la síntesis de fármacos, en el diseño de organocatalizadores, en la síntesis de heterociclos y su uso como posibles ligantes para la obtención de complejos organometálicos.

En este sentido, nuestro grupo de investigación, ha estado involucrado en el diseño y preparación de hidrazonas y arilhidrazonas tridentadas que han servido como ligantes para la obtención de complejos ciclopaladados.^{14,44,139,150}

Con base en lo descrito anteriormente se planteó la síntesis de una familia de arilhidrazonas con un fragmento tioéter, para poder ser utilizadas como ligantes tridentados [C,N,S] en reacciones de acoplamiento C-C tipo Susuki-Miyaura.

Con la finalidad de obtener nuevos compuestos arilhidrazonas con fragmento tioéter, se planteó un análisis retrosintético, en el cual es primeramente necesario sintetizar una serie de α -tiofenoxi cetonas (**3**, Esquema 5.1), para después proceder a la formación de las arilhidrazonas (**5**, Esquema 5.1).



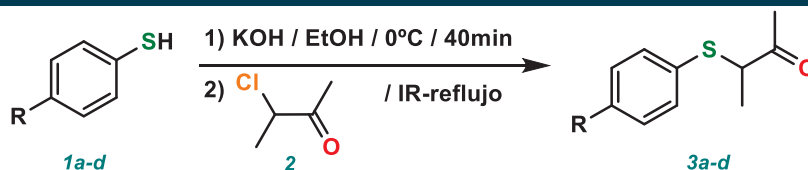
Esquema 5.1. Análisis retrosintético para la obtención de arilhidrazonas.



5.1 Síntesis de cetonas con fragmento tioéter

Las cetonas (**3a-d**) fueron preparadas de acuerdo a lo reportado en la literatura,¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ la cual consiste en una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular entre distintos tiofenoles (**1**) para sustituidos con la 3-cloro-2-butanona (**2**) (Tabla 5.1).

Tabla 5.1. Síntesis de Cetonas con fragmento tioéter **3a-d**



Cetona ^a	R	Tiempo de IR (h) ^b	Rendimiento (%) ^c
3a	Cl	2	98
3b	H	2	99
3c	Me	1	97
3d	NO ₂	5	82

^a Los espectros realizados a las cetonas sintetizadas se encuentran en **Apéndices B-I**. ^b Basado en el consumo total de **1** monitoreado por CCF. ^c Rendimientos obtenidos después de que los productos **3** fueron aislados por cromatografía en columna.

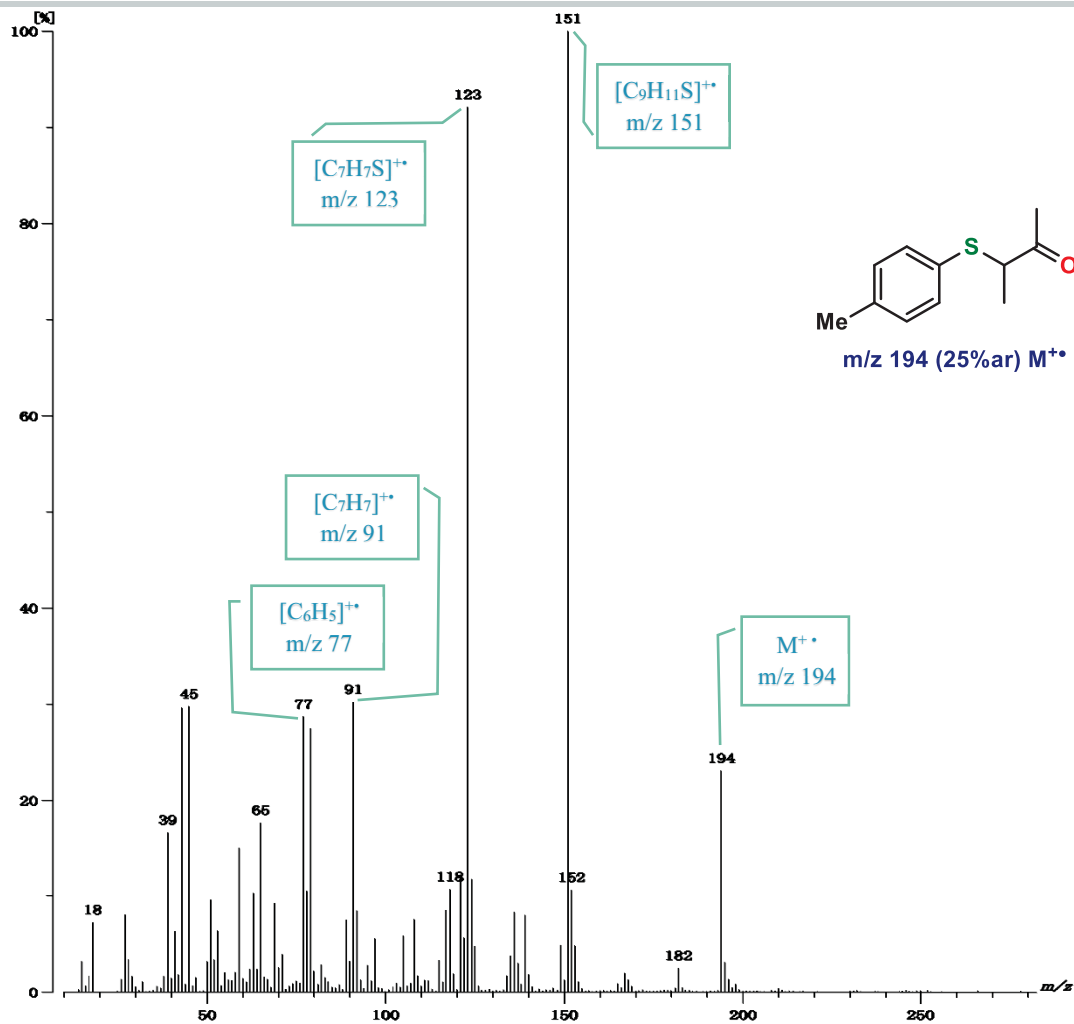
Los rendimientos obtenidos en la preparación de las cetonas fueron excelentes. Los tiempos de reacción variaron en función al grupo "R" presente en la molécula de partida, debido a ser una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular los tiofenoles con grupos "R" electrodonadores aumenta la nucleofilicidad y por lo tanto tienen una menor energía de activación respecto a los compuestos con grupos electroattractores.

A continuación, se describe la caracterización estructural de la cetona **3c** por EM, IR, RMN ¹H y ¹³C, como representativo de las cetonas **3a-d** por su similitud estructural entre ellas.

5.1.1 Caracterización espectroscópica de la cetona 3c

5.1.1.1 Espectrometría de masas (IE)

En el espectro de masas para la cetona **3c** (**Espectro 9**), muestra el ion molecular $M^{+\bullet}$ en m/z 194 correspondiente a la masa molecular del compuesto esperado con una abundancia relativa del 25% el pico base de m/z 151 perteneciente al ion fragmento $[C_9H_{11}S]^{+\bullet}$ que corresponde a la pérdida de acetilo; y los iones fragmento $[C_7H_7S]^{+\bullet}$, $[C_7H_7]^{+\bullet}$ y $[C_6H_5]^{+\bullet}$ de m/z 123(90%), 91(30%) y 77 (29%) respectivamente.

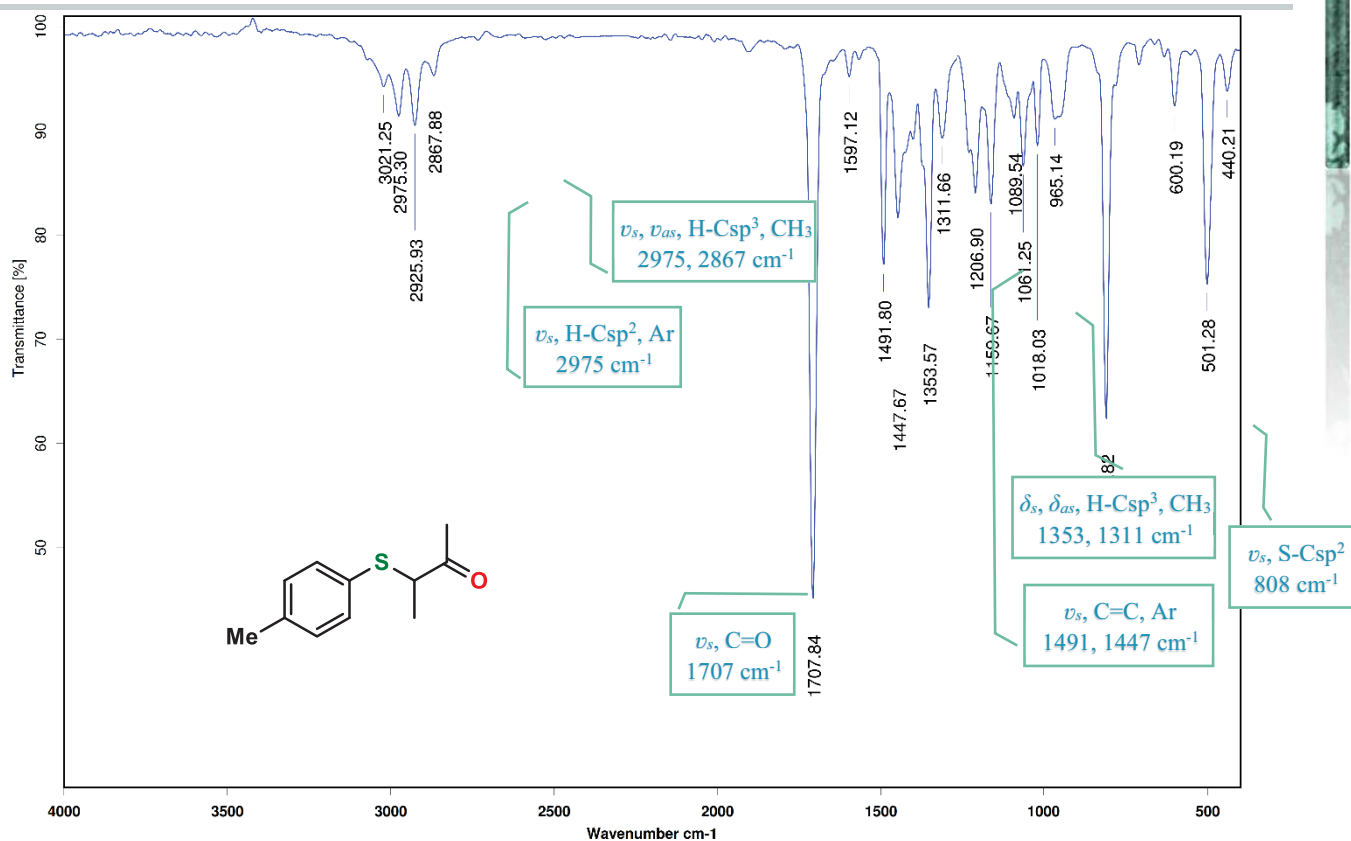


Espectro 9. Espectrometría de masas (IE) de la cetona **3c**



5.1.1.2 Espectrofotometría de Infrarrojo

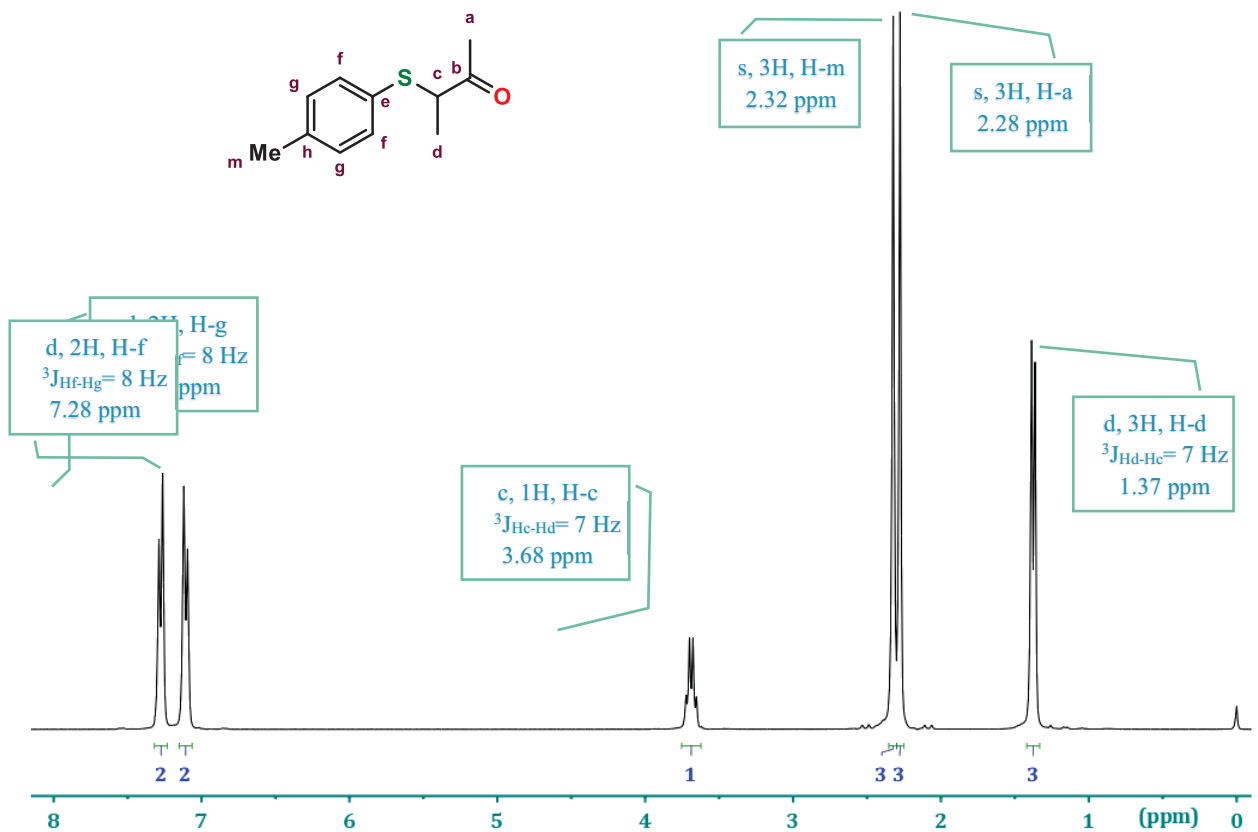
En el espectro de infrarrojo para la cetona **3c** (**Espectro 10**), obtenido por ATR, se puede apreciar la banda característica del grupo tiol en 808 cm^{-1} dada por la vibración de tensión simétrica entre S-Csp^2 ; a números de onda de 1353 y 1311 cm^{-1} se observan dos bandas correspondientes a vibraciones de deformación simétrica y asimétrica respectivamente, los cuales corresponden a grupos metilo (CH_3) de los enlaces H-Csp^3 ; también se muestran las bandas generadas por las vibraciones de tensión simétrica entre carbonos aromáticos ($\text{C}=\text{C}$, Ar), estas bandas se aprecian en 1491 y 1447 cm^{-1} ; la vibración de tensión simétrica del grupo cetona ($\text{C}=\text{O}$), se observa en 1707 cm^{-1} ; las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica generadas por enlaces H-Csp^3 de grupo metilo son mostradas en 2975 , 2867 cm^{-1} ; y a número de onda más alto (2975 cm^{-1}) aparece la vibración de tensión simétrica correspondiente a enlaces H-Csp^2 , debidas a los hidrógenos aromáticos.



Espectro 10. Espectrofotometría IR (ATR) para la cetona **3c**

5.1.1.3 Resonancia magnética nuclear de ^1H

El espectro de RMN de ^1H para la cetona **3c** (**Espectro 11**), muestra en 1.37 ppm, una señal doble que integra para tres hidrógenos asignada al grupo CH_3 (d) con 3J igual a 7 Hz debido al acoplamiento vecinal a 3 enlaces con el grupo CH (c); una señal simple en 2.28 ppm, que integra para tres hidrógenos para el grupo CH_3 (a); una señal simple en 2.32 ppm integrada para tres hidrógenos para el grupo CH_3 (m) del anillo aromático; en 3.68 ppm se encuentra una señal cuádruple que integra para un hidrogeno corresponde al H-c, con 3J igual a 7 Hz; en 7.11 ppm aparece una señal doble que integra para dos hidrógenos, perteneciente a los protones del anillo aromático de H-g, generando un 3J de 8 Hz con los protones H-f; estos últimos muestran una señal doble en 7.28 ppm integrada para dos hidrógenos, con la misma constante de acoplamiento vecinal a 3 enlaces con H-g característico de un sistema aromático *para sustituido*.

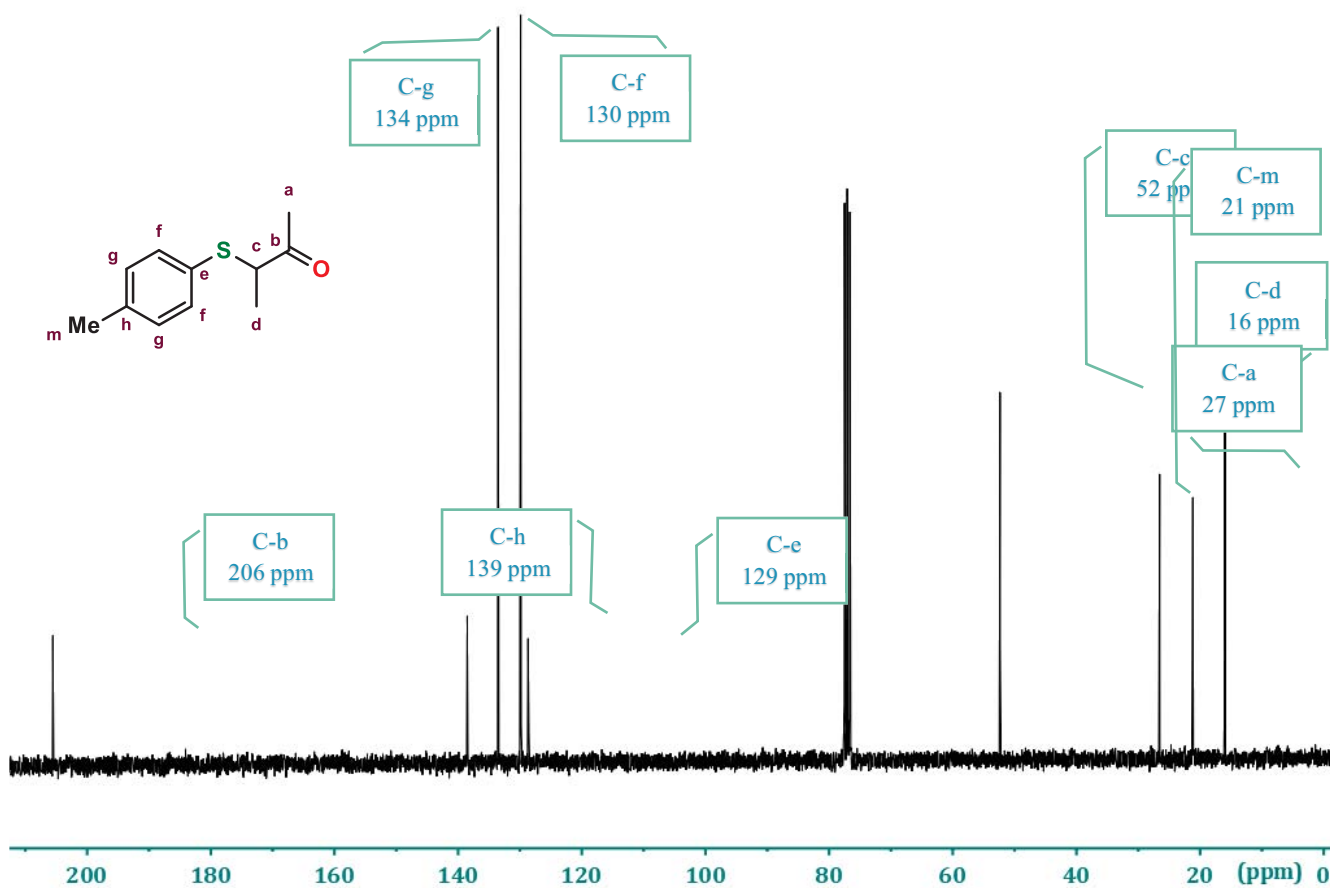


Espectro 11. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la cetona **3c**



5.1.1.4 Resonancia magnética nuclear de ^{13}C

En el espectro de RMN de ^{13}C para la cetona **3c** (**Espectro 12**), se muestran 8 señales correspondientes a los carbonos magnéticamente no equivalentes de dicha molécula; con un desplazamiento de 16, 21, 27 y 52 ppm se observan las señales debidas a los carbonos alifáticos de la molécula **3c** correspondientes a C-d, C-m, C-a y C-c respectivamente; las señales de los carbonos aromáticos (C-e, C-f, C-g y C-h) se encuentran con un desplazamiento de 129, 130, 134 y 139 ppm; y con un desplazamiento de 206 ppm se aprecia la señal característica de un carbonilo correspondiente al carbono C-b.



Espectro 12. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la cetona **3c**

5.2 Síntesis de ligantes derivados de arilhidrazonas con fragmento tioéter

Una vez preparadas las cetonas con el grupo tioéter (**3a-d**), se procedió a obtener las arilhidrazonas (**5a-d**), a partir de una reacción clásica de adición-eliminación entre la cetona correspondiente y *N,N*-difenilhidrazina hidrociorada (**4**) en las condiciones óptimas que se muestran en la **Tabla 5.2**.

Tabla 5.2. Síntesis de ligantes derivados de arilhidrazonas con fragmento tioéter **5a-d**

Ligante ^a	R	Tiempo (h) ^b	Rendimiento (%) ^c
5a	Cl	5	80
5b	H	4	72
5c	Me	4	83
5d	NO ₂	5	70

^a Los espectros realizados a los ligantes sintetizados se encuentran en **Apéndices J-Q**. ^b Basado en el consumo total de **3** monitoreado por CCF. ^c Rendimientos obtenidos después de que los productos **5** fueron aislados por cromatografía en columna.

Las reacciones procedieron con rendimientos buenos (70-83 %) y se obtuvo una serie de arilhidrazonas para ser utilizadas como ligantes en reacciones de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura.

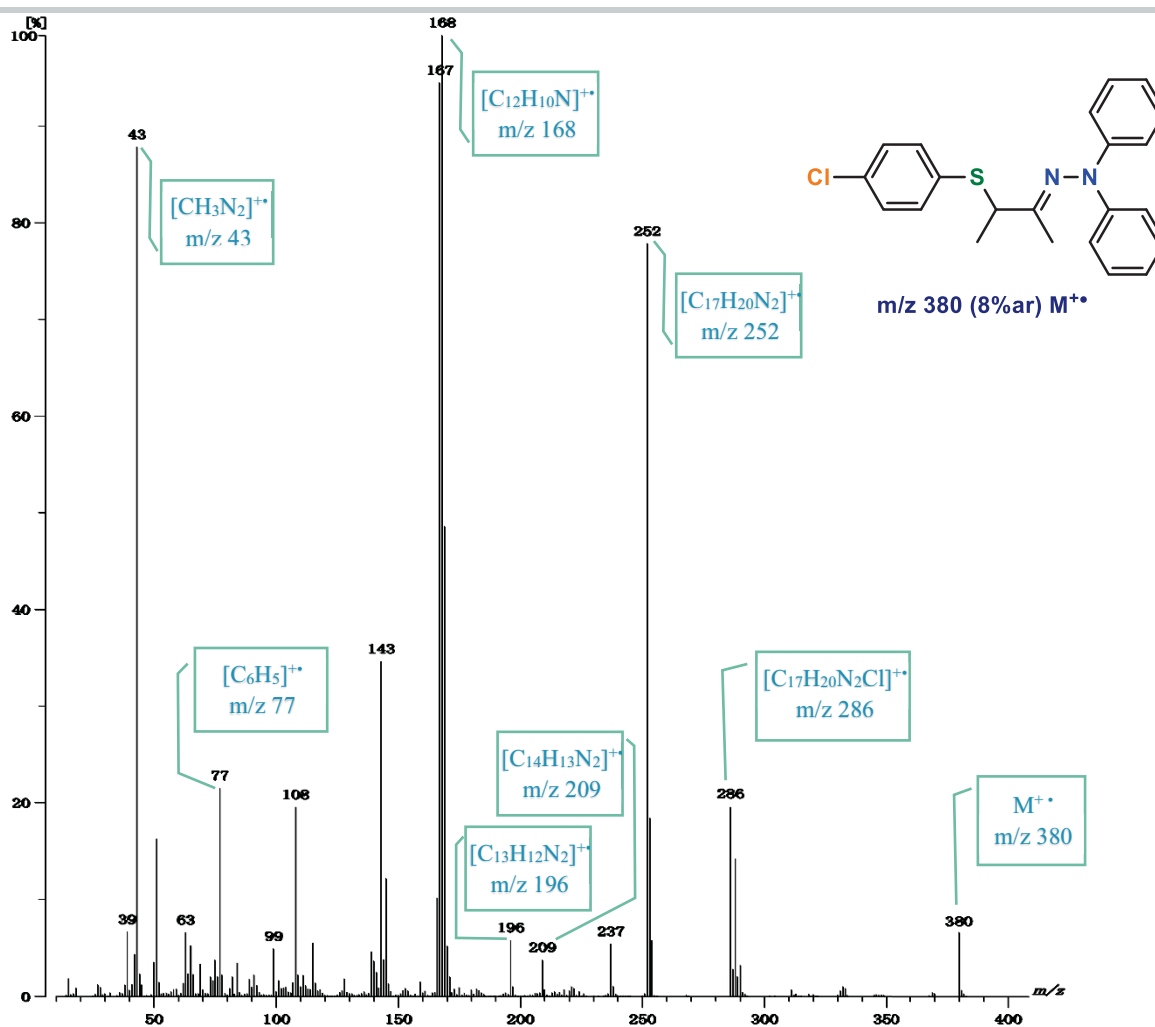
A continuación, se describe la caracterización estructural del ligante **5a** por EM, IR, RMN ¹H y ¹³C, como representativo de los ligantes **5a-d** por su similitud estructural entre ellos.



5.2.1 Caracterización espectroscópica del ligante 5a

5.2.1.1 Espectrometría de masas (IE)

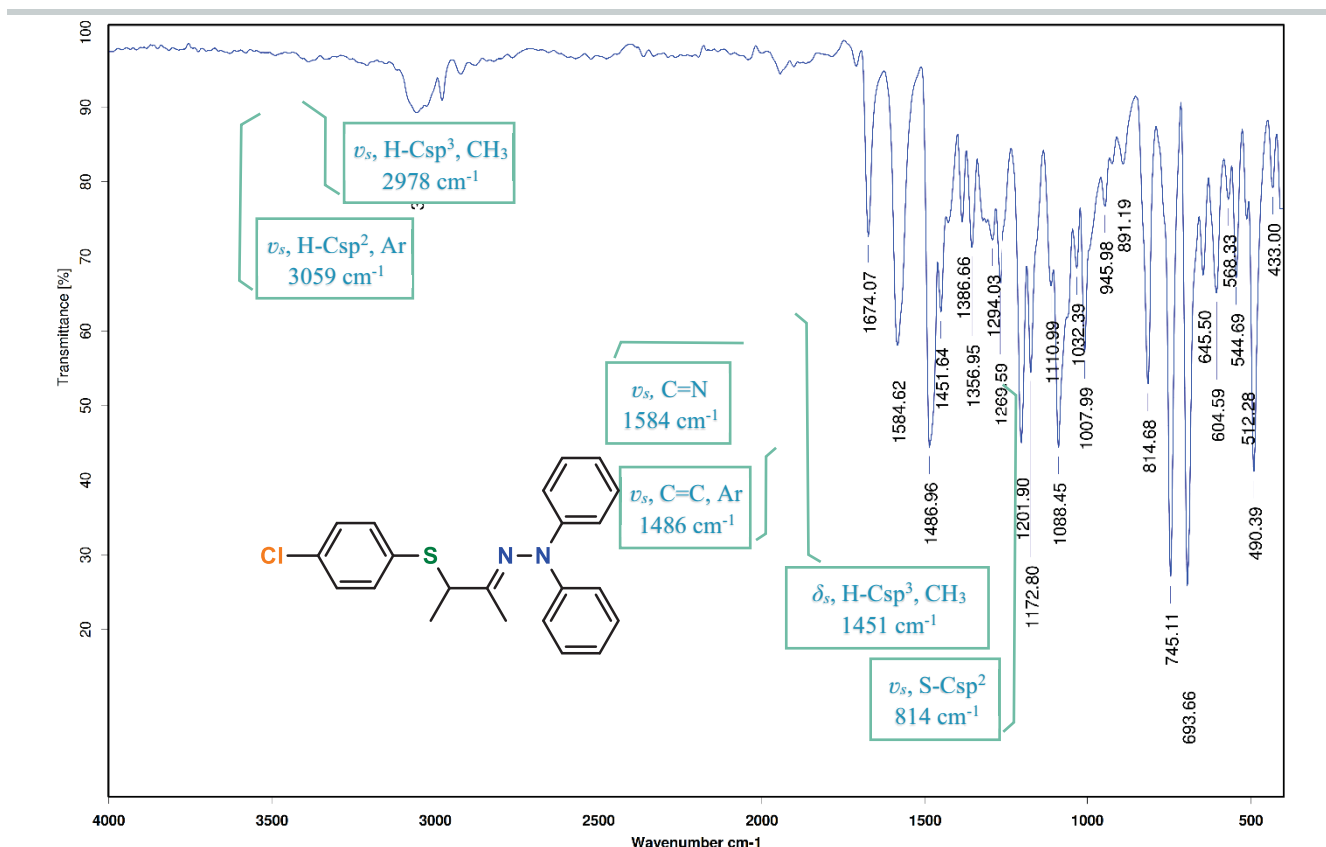
En el espectro de masas para **5a** (**Espectro 17**), muestra el ion molecular $M^{+\bullet}$ en m/z 380 correspondiente a la masa molecular del compuesto esperado con una abundancia relativa del 9% en m/z 168 se aprecia el pico base que corresponde al ion fragmento $[C_{12}H_{10}N]^{+\bullet}$; y los iones fragmento $[C_{17}H_{20}N_2Cl]^{+\bullet}$, $[C_{17}H_{20}N_2]^{+\bullet}$, $[C_{14}H_{13}N_2]^{+\bullet}$, $[C_{13}H_{12}N_2]^{+\bullet}$, $[C_6H_5]^{+\bullet}$ y $[CH_3N_2]^{+\bullet}$ de m/z 286(20%), 252(80%), 209(5%), 196(8%), 77(22%) y 43(88%) respectivamente.



Espectro 17. Espectrometría de masas (IE) del ligante 5a

5.2.1.2 Espectrofotometría de infrarrojo

En el espectro de infrarrojo (**Espectro 18**) para el ligante **5a**, obtenido en ATR, se puede apreciar la banda característica del grupo tiol en 814 cm^{-1} dada por la vibración de tensión simétrica entre S-Csp²; a un número de onda de 1451 cm^{-1} se observa la banda correspondiente a vibraciones de deformación simétrica, el cual corresponde a grupos metilo (CH₃) de los enlaces H-Csp³; también se muestra la banda generada por las vibraciones de tensión simétrica entre carbonos aromáticos (C=C, Ar), esta banda se aprecia en 1486 cm^{-1} ; en 1584 cm^{-1} se observa una banda correspondiente al grupo hidrazona, generada por la vibración de tensión simétrica del enlace C=N, esta banda se encuentra desplazada aproximadamente 123 cm^{-1} ; con respecto a la cetona **3a** lo cual es indicativo de la formación del grupo imino. Adicionalmente, se muestra la vibración de tensión simétrica generada por enlaces H-Csp³ de grupo metilo en 2978 cm^{-1} ; y a número de onda más alto (3059 cm^{-1}) aparece la vibración de tensión simétrica correspondiente a enlaces H-Csp², debidas a los hidrógenos aromáticos.

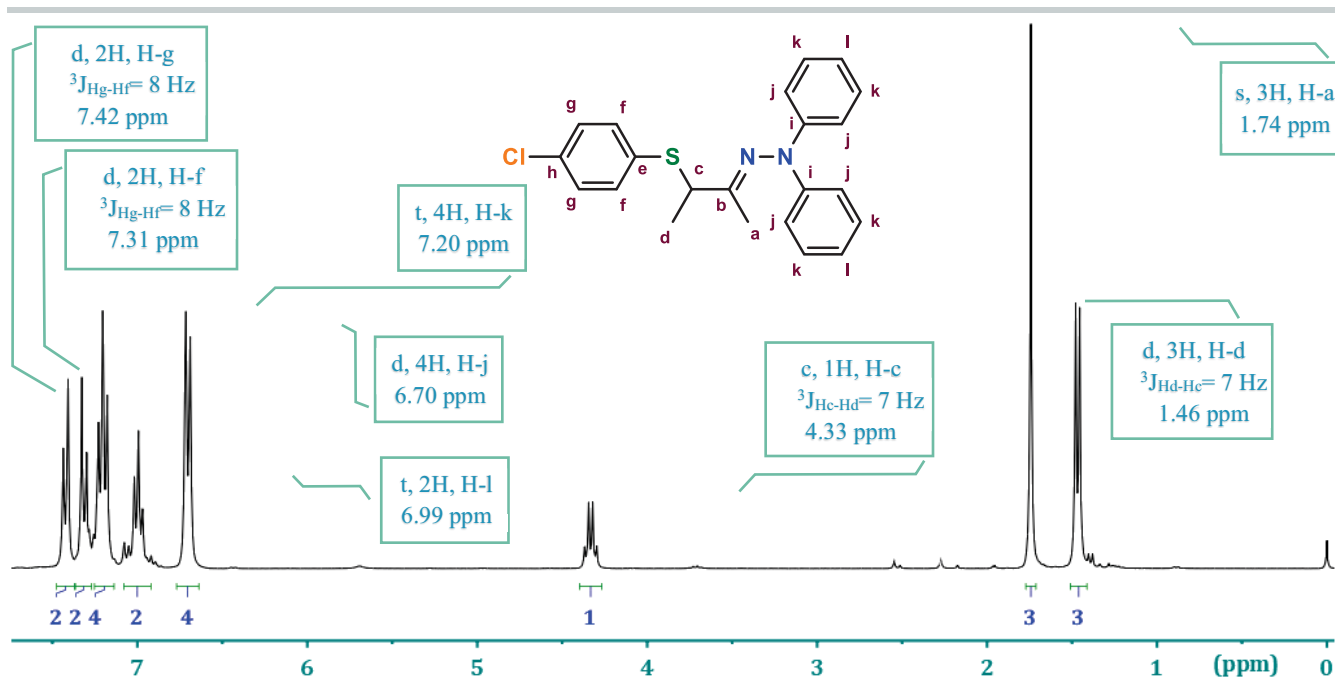


Espectro 18. Espectrofotometría IR (ATR) para el ligante **5a**



5.2.1.3 Resonancia magnética nuclear de ^1H

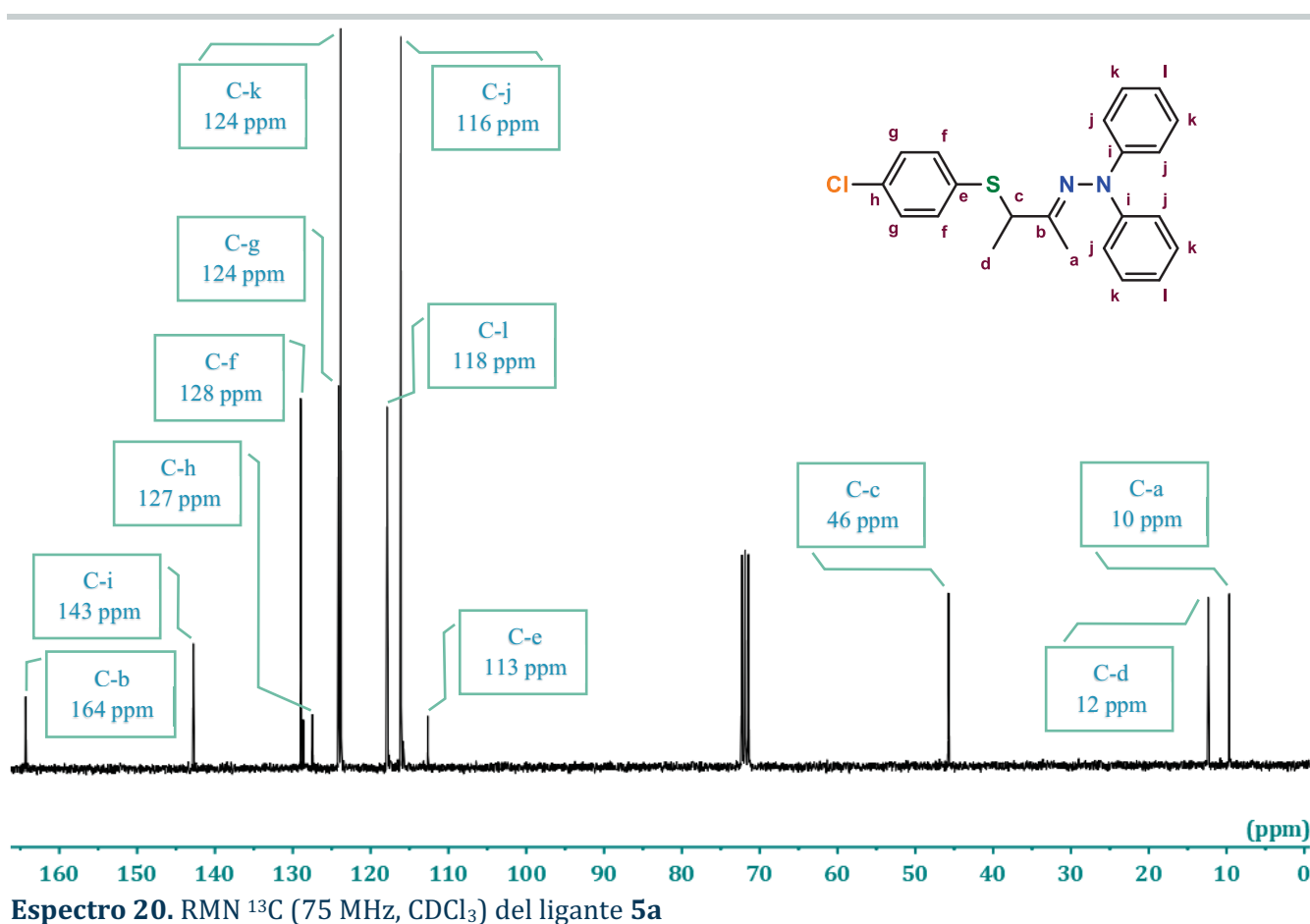
En el espectro de RMN de ^1H para el ligante **5a** (**Espectro 19**), se observa una señal doble en 1.46 ppm que integra para tres hidrógenos asignada al grupo CH_3 (d), con ^3J igual a 7 Hz; en 1.74 ppm se muestra una señal simple que integra para tres protones que corresponden al grupo CH_3 (a); con un desplazamiento de 4.33 ppm se observa una señal cuádruple que integra a un hidrógeno asignado a H-c con ^3J igual a 7 Hz; con un desplazamiento de 6.70 ppm se aprecia una señal doble debida a los cuatro protones de H-j; en 6.99 ppm se aprecia una señal triple que integra para dos hidrógenos que corresponden a H-l; se muestra una señal triple que integra para cuatro protones en 7.20 ppm que corresponden a H-k. Por último, hacia campos bajos se puede apreciar el sistema AA'-BB' del sistema *para* sustituido, en 7.31 y 7.42 ppm aparecen dos señales dobles que integran a dos hidrógenos cada una y que corresponden a H-f y H-g respectivamente, y ambos muestran un ^3J de 8 Hz.



Espectro 19. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del ligante **5a**

5.2.1.4 Resonancia magnética nuclear de ^{13}C

En el espectro de RMN de ^{13}C para el ligante **5a** (**Espectro 20**), se muestran 12 señales correspondientes a los carbonos magnéticamente no equivalentes de dicha molécula; con un desplazamiento de 10, 12 y 42 ppm se observan las señales debidas a los carbonos alifáticos de la molécula **5a** correspondientes a C-a, C-d y C-c respectivamente; las señales de los carbonos que aromáticos (C-j, C-l, C-k, C-g y C-f) aparecen en 116, 118, 124, 124 y 128 ppm respectivamente; en un desplazamiento de 113, 127 y 143 ppm se aprecian las señales debidas a los carbonos cuaternarios de la molécula (C-e, C-h y C-i respectivamente); y por último se observa la señal generada por C=N de la hidrazona (C-b) en 164 ppm.

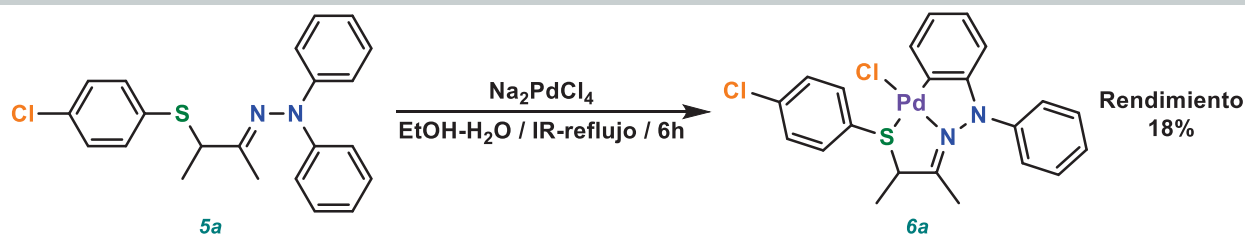


5.3 Evaluación catalítica en la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura

Las estructuras moleculares con átomos donadores de electrones son muy aprovechables para ser utilizados como ligantes en sistemas catalíticos en reacciones de acoplamiento cruzado como las que ya se han mencionado en generalidades, estas reacciones son esenciales ya que conducen a la formación de enlaces C-C, lo que hace que vaya en aumento la complejidad y tamaño de las moléculas obtenidas.

Dentro de los acoplamientos C-C importantes, está la reacción de Suzuki-Miyaura, que ha sido fundamental para la síntesis de biarilos, este acoplamiento ha sido muy demandante en el ámbito industrial. En este tipo de reacciones comúnmente se emplean complejos de paladio que poseen ligantes con una estructura molecular que presentan ciertas características como el aporte de densidad electrónica, un brazo hemilábil y un donador de electrones, entre otras, las cuales les permite ser utilizados como precursores catalíticos, para controlar la selectividad en la reacción de acoplamiento debido a su actividad y eficiencia catalítica.

Con el objetivo de obtener complejos ciclopaladados y usarlos como catalizadores en la reacción Suzuki-Miyaura para evaluar su actividad, eficiencia y alcance catalítico en la reacción Suzuki-Miyaura, los compuestos **5a-d** fueron empleados en reacciones de paladación con diferentes fuentes de paladio y distintas condiciones de reacción. En él. **Esquema 5.2** se muestra la reacción con el mejor resultado para la obtención de un posible complejo ciclopaladado entre el ligante **5a** y Na_2PdCl_4 .



Condiciones de reacción: ligante **5a** (1 mmol), Na_2PdCl_4 (1 mmol), EtOH (4 mL), H_2O (6 mL), reflujo con irradiación infrarroja.

Esquema 5.2. Reacción de ciclopaladación de **5a**

Con base a la experiencia en nuestro grupo de investigación, es probable que la estructura del compuesto sea la que se presenta en el **Esquema 5.2** como complejo ciclopaladado (**6a**), no obstante, al realizar la purificación del compuesto **6a** por medio de cromatografía en columna se

logró aislar un compuesto de color violeta con muy baja solubilidad en disolventes orgánicos deuterados e inestabilidad en solución, debido a estas propiedades no fue posible su caracterización espectroscópica y por ello no se tiene la certeza de dicha estructura.

Por otra parte, se ha demostrado que los acoplamientos C-C cruzado como la reacción Suzuki-Miyaura se pueden llevar a cabo mediante el uso de un sistema catalítico conformado por un ligante y con una fuente de paladio apropiada,^{9,44,45,141} de ahí que se ha planteado el uso de las arilhidrazonas sintetizadas (**5a-d**) como ligantes ya que cumplen con las características mostradas en la **Figura 5.1**. Así mismo, poder evaluar la actividad, eficiencia y alcance catalítico mediante la activación de bromoarenos en la reacción Suzuki-Miyaura.

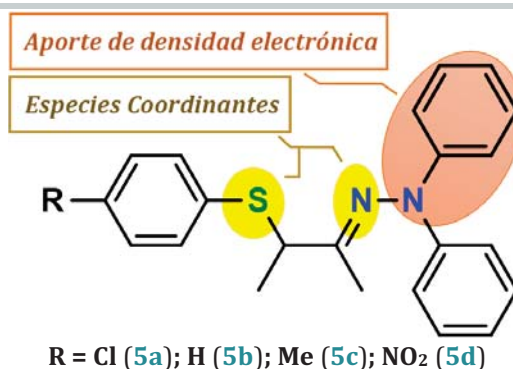


Figura 5.1. Estructura general de los ligantes **5a-d**

5.3.1 Optimización de condiciones para la reacción de acoplamiento

Es conocido que la reactividad del paladio en ausencia de ligantes externos, es suficiente para que tenga lugar la adición oxidante en la mayoría de enlaces C-X. Aunque, algunos procesos libres de fosfina pueden alcanzar una alta actividad catalítica incluso en el caso de trabajar con sustratos impedidos estéricamente.

En un principio esta metodología no se empleó tan constante, debido a la aceptada creencia de la necesidad de un ligante (por ejemplo, fosfinas) para reducir el Pd(II) a Pd(0) y estabilizar este último, ya que era el Pd(0) el que intervenía en el ciclo catalítico. Sin embargo, Jeffery¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ descubrió el efecto beneficioso que proporcionaba el uso de sales cuaternarias de amonio, que actuaban como estabilizantes incrementando el tiempo de vida del Pd(0) sin necesidad de ligantes auxiliares, lo que provocó que estos aditivos se convirtieran en una solución alternativa para superar el problema de heterogeneidad en una reacción en la que la interacción entre los sustratos



localizados en diferentes fases de una mezcla se inhibe debido a la incapacidad de los reactivos para unirse.

Para el estudio catalítico del presente trabajo, se tomó como reacción modelo el acoplamiento entre el 4-clorobromobeneno (**7e**) y el ácido 4-metoxifenilborónico (**8a**). Se comenzó utilizando de manera arbitraria como sistema catalítico el lígato **5a** y Pd(OAc)₂ como fuente de paladio con una concentración [5a/Pd(OAc)₂] = 0.25% mol, K₃PO₄ como base, MeOH/H₂O (1:1) como disolvente, *n*-Bu₄NBr (TBAB, por sus siglas en inglés) como aditivo y usando irradiación infrarroja como fuente de calentamiento (entrada 1, **Tabla 5.3**). En primera instancia se decidió experimentar si la reacción era posible llevarse a cabo sin la necesidad de un agente de transferencia de fase, así que se probó la reacción en ausencia de aditivo TBAB (entrada 2, **Tabla 5.3**).

Tabla 5.3. Evaluación catalítica del aditivo. ^a

Entrada	Aditivo	Tiempo ^b (min)	Rendimiento ^c (%)	TON ^d	TOF ^e (h ⁻¹)
1	TBAB	20	98	392	1176
2	Sin Aditivo	10	97	388	2328

^a Condiciones de reacción: 4-clorobromobeneno **7e** (0.5 mmol), ácido fenilborónico **8a** (0.6 mmol), H₂O/MeOH (1:1) (3 mL), K₃PO₄ (1 mmol), TBAB (0.05 mmol), irradiación infrarroja a reflujo, se utilizaron soluciones recién preparadas de ligante **5a** y de Pd(OAc)₂ [5x10⁻³M] en DMF. ^b Basado en el consumo total de **7e** monitoreado por CCF. ^c Rendimientos obtenidos después de que los productos **9ea** fueron aislados por cromatografía en columna. ^d TON = mol de producto/mol de sistema catalítico. ^e TOF = TON/t (h⁻¹).

Primeramente, se encontró que la reacción procede sin la necesidad de usar un agente de transferencia de fase, y que el tiempo de reacción disminuye a la mitad (entrada 2, **Tabla 5.3**), debido a este resultado, se decidió prescindir del aditivo para el resto de la evaluación catalítica, ya que el sistema demostró que no lo requería.

También se observó una baja actividad catalítica (TON), esto debido a que la concentración de 0.25% mol del sistema catalítico resulta ser una concentración relativamente alta para las condiciones de reacción establecidas (**Tabla 5.3**), esto ocasionó que se experimentara con cargas de concentración del sistema catalítico más bajas, por lo que se probó la reacción modificando la carga mol del sistema [5a/ Pd(OAc)₂] (**Tabla 5.4**).

Tabla 5.4. Evaluación de la concentración del sistema catalítico. ^a

Entrada	[5a / Pd(OAc) ₂] ^b (%mol)	Tiempo ^c (min)	Rendimiento ^d (%)	TON ^e	TOF ^f (h ⁻¹)
1	0.25	10	97	388	2328
2	0.1	40	90	900	1350
3	0.05	80	85	1700	1275
4	0.02	160	80	4000	1503
5	0.01	300	70	7000	1400

^a Condiciones de reacción: 4-clorobromobenceno **7e** (0.5 mmol), ácido fenilborónico **8a** (0.6 mmol), H₂O/MeOH (1:1) (3 mL), K₃PO₄ (1 mmol), irradiación infrarroja a reflujo, se utilizaron soluciones recién preparadas de ligante **5a** y de Pd(OAc)₂ [5x10⁻³M] en DMF.

^b Basado en el consumo total de **7e** monitoreado por CCF. ^c Rendimientos obtenidos después de que los productos **9ea** fueron aislados por cromatografía en columna. ^d TON = mol de producto/mol de sistema catalítico. ^e TOF = TON/t (h⁻¹).

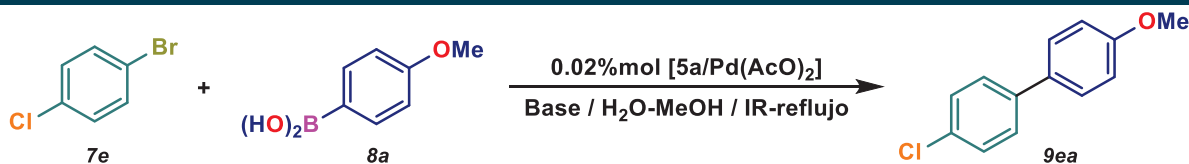
Los resultados obtenidos en la **Tabla 5.4**, muestran que las reacciones proceden con buenos rendimientos, donde el sistema catalítico tiene una muy alta actividad con un rango de 0.05% a 0.01% mol (entradas 3-5, **Tabla 5.4**), y que los tiempos de reacción aumentan con forme aumenta la actividad del sistema, sin embargo, se puede observar que la eficiencia catalítica (TOF) más alta en estas pruebas es con una concentración del 0.02% mol del sistema [**5a**/ Pd(OAc)₂] (entrada 4, **Tabla 5.4**), por esta razón se plantea que esta es la concentración óptima para este sistema.

Uno de los aspectos más importantes a considerar en el acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura, es el uso de una base. De acuerdo con la literatura, en estas reacciones con compuestos de tipo organoboro, es fundamental la presencia de una base debido a que ésta, potencializa el carácter nucleofílico del compuesto organoborano, y que en ausencia de alguna base la reacción no procede; es posible que las bases jueguen un papel importante en el tiempo del proceso de transmetalación dentro del ciclo catalítico.

Tomando en cuenta lo anteriormente mencionado además que hay muchos compuestos orgánicos que son sensibles a ciertas bases, se planteó como siguiente evaluación catalítica el uso de 7 bases inorgánicas, las cuales se muestran en la **Tabla 5.5**, con la finalidad de evaluar la influencia de las mismas en la reacción de acoplamiento.



Tabla 5.5. Evaluación catalítica de las bases. ^a



Entrada	Base	pK_b	Tiempo ^b (min)	Rendimiento ^c (%)	TON ^d	TOF ^e (h ⁻¹)
1	K ₃ PO ₄	~ 2	160	80	4000	1503
2	K ₂ CO ₃	~ 3	190	66	3300	1042
3	KAcO	6.50	180	34	1850	616
4	KOH	0.5	160	84	4200	1578
5	Li ₃ PO ₄	~ 2	200	58	2900	878
6	Li ₂ CO ₃	~ 3	150	75	3900	1560
7	LiOH	-0.36	90	85	4250	2833

^a Condiciones de reacción: 4-clorobromobenceno **7e** (0.5 mmol), ácido fenilborónico **8a** (0.6 mmol), H₂O/MeOH (1:1) (3 mL), Base (1mmol), irradiación infrarroja a reflujo, se utilizaron soluciones recién preparadas de ligante **5a** y de Pd(OAc)₂ [5x10⁻³M] en DMF.

^b Basado en el consumo total de **7e** monitoreado por CCF. ^c Rendimientos obtenidos después de que los productos **9ea** fueron aislados por cromatografía en columna. ^d TON = mol de producto/mol de sistema catalítico. ^e TOF = TON/t (h⁻¹).

Los resultados en la **Tabla 5.5** demuestran que la base tiene un papel importante en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura. Es conocido que las sales de potasio son más solubles que las análogas de litio, y tal vez esto provoque mejores resultados en las entradas 1 y 2 que las pruebas 5 y 6 (**Tabla 5.5**); por otra parte el KOH e LiOH son bases muy fuertes debido a su completa disociación en medio acuoso dando como resultado la alta actividad y eficiencia en la reacción (entradas 4 y 7, **Tabla 5.5**), tomando en cuenta estos resultados y los valores de pK_b se podría pensar que la reacción está en función de la basicidad relativa, pudiéndose destacar que con LiOH se reduce el tiempo casi a la mitad, por lo que LiOH es la mejor base para llevar a cabo la reacción.

Otra de las condiciones importantes en un acoplamiento C-C, tiene que ver con el medio en donde se lleva a cabo la reacción, ya que este puede influir en la solubilidad, estabilidad y velocidad de la misma, por lo tanto, es indispensable la elección del disolvente apropiado que permita a los reactivos y a las especies intermediarias que puedan interactuar y llevar a cabo de mejor manera la interacción.

En las últimas décadas, se ha puesto de manifiesto la importancia de la búsqueda de nuevas rutas de síntesis agradables con el medio ambiente. Mediante los parámetros conocidos como los 12 principios de la Química Verde,¹⁶⁰ los cuales manifiestan la importancia de la búsqueda de nuevas rutas de síntesis respetuosas con el medio ambiente. Sin embargo, hay una creciente

relevancia para considerar una reacción química como sostenible y entre ellas, se encuentra el principio 5 que trata sobre el uso de disolventes seguros y de baja toxicidad, donde la mejor alternativa es la ausencia de disolvente, y que, en caso de utilizarse, se deben de considerar aquellos que son menos perjudiciales ambientalmente.

En esta dirección, y a su vez usar disolventes más disponibles y de fácil manipulación se optó por probar el acoplamiento utilizando H₂O, MeOH, EtOH de forma individual y mezcla de agua/alcohol como medios de reacción, los cuales son consideradas como disolventes verdes. Los resultados de estas pruebas se muestran en la **Tabla 5.6**.

Tabla 5.6. Evaluación catalítica del disolvente. ^a

Entrada	Disolvente	Tiempo ^b (min)	Rendimiento ^c (%)	TON ^d	TOF ^e (h ⁻¹)
1	H ₂ O/MeOH (1:1)	90	85	4250	2833
2	H ₂ O	190	37	1850	584
3	MeOH	80	88	4400	3300
4	H ₂ O/EtOH (1:1)	170	64	3200	1129
5	EtOH	110	73	3650	1990

^a Condiciones de reacción: 4-clorobromobenceno **7e** (0.5 mmol), ácido fenilborónico **8a** (0.6 mmol), Disolvente (3 mL), LiOH (1mmol), irradiación infrarroja a reflujo, se utilizaron soluciones recién preparadas de ligante **5a** y de Pd(OAc)₂ [5x10⁻³M] en DMF.

^b Basado en el consumo total de **7e** monitoreado por CCF. ^c Rendimientos obtenidos después de que los productos **9ea** fueron aislados por cromatografía en columna. ^d TON = mol de producto/mol de sistema catalítico. ^e TOF = TON/t (h⁻¹).

La **Tabla 5.6** muestra los resultados del acoplamiento cruzado utilizando disolvente de alta polaridad y de bajo impacto ambiental como lo fueron agua metanol y etanol, observándose una disminución del rendimiento y un aumento del tiempo de reacción usando H₂O como disolvente (entrada 2, **Tabla 5.6**), lo cual hace pensar que la alta polaridad en el medio no beneficia el proceso de acoplamiento, esto puede ser atribuido a la baja solubilidad de los reactivos orgánicos en el medio. Se obtuvieron rendimientos y tiempos de reacción muy similares y favorables al usar una mezcla H₂O/MeOH y de forma individual al MeOH (entradas 1 y 3 respectivamente, **Tabla 5.6**); pero al utilizar solo MeOH como disolvente la reacción procede con mejores resultados que con EtOH, este hecho elimina la idea de que la polaridad del medio influya en el sistema, sin embargo, se puede atribuir una tendencia de los resultados con los puntos azeotrópicos y de ebullición de los disolventes, dando a entender que el sistema podría ser sensible a la temperatura de reflujo,



por lo tanto el MeOH es el disolvente óptimo para la reacción Suzuki-Miyaura en este sistema (entrada 3, **Tabla 5.6**).

Posteriormente, debido a que en esta reacción tipo Suzuki-Miyaura se utiliza un sistema catalítico conformado por ligante y fuente de paladio, dado que existen fuentes comerciales de paladio que pudieran ser utilizadas en la reacción de acoplamiento, se decidió realizar un estudio sobre encontrar la fuente comercial de paladio más apta para llevar a cabo el acoplamiento cruzado. Esto se realizó probando la reacción con Pd(AcO)₂, el Pd(PPh₃)₂Cl₂ y el Pd(NCPh)₂Cl₂ (**Tabla 5.7**).

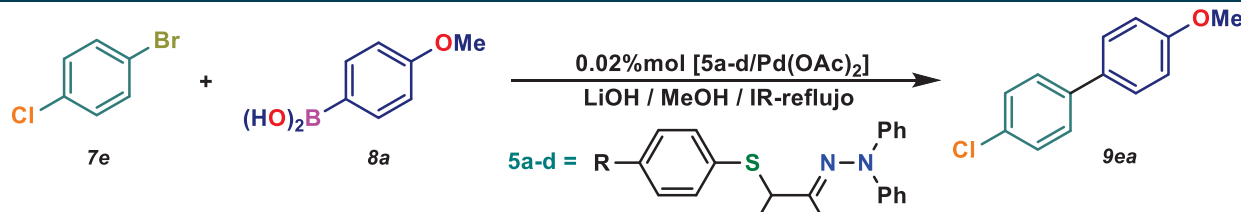
Tabla 5.7. Evaluación catalítica de la fuente de paladio.^a

Entrada	(Pd)	Tiempo ^b (min)	Rendimiento ^c (%)	TON ^d	TOF ^e (h ⁻¹)
1	Pd(AcO) ₂	80	88	4400	3300
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	100	87	4350	2610
3	Pd(NCPh) ₂ Cl ₂	120	85	4250	2125

^a Condiciones de reacción: 4-clorobromobenceno **7e** (0.5 mmol), ácido fenilborónico **8a** (0.6 mmol), MeOH (3 mL), LiOH (1mmol), irradiación infrarroja a reflujo, se utilizaron soluciones recién preparadas de ligante **5a** y de fuente de paladio (Pd) [5x10⁻³M] en DMF.
^b Basado en el consumo total de **7e** monitoreado por CCF. ^c Rendimientos obtenidos después de que los productos **9ea** fueron aislados por cromatografía en columna. ^d TON = mol de producto/mol de sistema catalítico. ^e TOF = TON/t (h⁻¹).

Como se puede ver en la **Tabla 5.7** la reacción procede con buenos rendimientos y muy alta eficiencia catalítica con cualquiera de las fuentes de paladio evaluadas, aunque es posible notar que el tiempo de reacción es más corto utilizando Pd(OAc)₂ (entrada 1, **Tabla 5.7**), dado a esto, se pudo determinar que la mejor fuente de paladio para el sistema catalítico es el Pd(OAc)₂.

Después de haber determinado la concentración catalítica (0.02% mol), la base (LiOH), el disolvente (MeOH), la fuente de paladio [Pd(OAc)₂] como condiciones óptimas para el acoplamiento hasta el momento, sin olvidar que la reacción no requiere un aditivo; queda como última etapa para determinar las condiciones óptimas evaluar el potencial catalítico de los ligantes (**5a-d**), para este proceso se requirió estudiar la influencia de las arilhidrazonas utilizadas como ligantes en la reacción de acoplamiento. Los resultados a estos experimentos son mostrados en la **Tabla 5.8**.

Tabla 5.8. Evaluación catalítica de los ligantes. ^a


Entrada	Ligante	R	Tiempo ^b (min)	Rendimiento ^c (%)	TON ^d	TOF ^e (h ⁻¹)
1	5a	Cl	80	88	4400	3300
2	5b	H	70	87	4350	3728
3	5c	Me	70	84	4200	3600
4	5d	NO ₂	100	78	3900	2340

^a Condiciones de reacción: 4-clorobromobenceno **7e** (0.5 mmol), ácido fenilborónico **8a** (0.6 mmol), MeOH (3 mL), LiOH (1mmol), irradiación infrarroja a reflujo, se utilizaron soluciones recién preparadas de los ligantes **5a-d** y de Pd(OAc)₂ [5x10⁻³M] en DMF.

^b Basado en el consumo total de **7e** monitoreado por CCF. ^c Rendimientos obtenidos después de que los productos **9ea** fueron aislados por cromatografía en columna. ^d TON = mol de producto/mol de sistema catalítico. ^e TOF = TON/t (h⁻¹).

Como se aprecia en los datos obtenidos de la **Tabla 5.8**, únicamente el ligantes **5d** muestra un menor rendimiento y un tiempo más prolongado de reacción a diferencia del resto de los ligantes, esto es debido a que el ligante **5d** contiene un grupo NO₂ como sustituyente R en la molécula y al ser un grupo muy electroattractor, el azufre tenga una menor nucleofilicidad, coordinando con menor eficiencia al átomo de paladio. Los ligantes **5a**, **5b**, y **5c** muestran mejores resultados pero tiempos y rendimientos de reacción similares, tomando en cuenta la actividad y eficiencia catalítica (TON y TOF), se determinó al ligante **5b**, como el más eficiente para el sistema catalítico empleado (entrada 2, **Tabla 5.8**).

Posteriormente, se decidió llevar a cabo tres experimentos adicionales, el primero en ausencia de ligante, el segundo en ausencia de Pd(OAc)₂, (entradas 2 y 3, **Tabla 5.9**) como se esperaba, solo en el caso de Pd(OAc)₂, se observó la formación del producto de acoplamiento pero en un rendimiento y eficiencia muy baja (entradas 2, **Tabla 5.9**). El tercer experimento, se realizó con la preformación del sistema catalítico, se adicionaron el ligante **5b** y el Pd(OAc)₂ en una solución en 3 mL de MeOH hasta observar un cambio de color y el consumo total del ligante, después de eso, se agregaron los sustratos y la base, la reacción se puso bajo reflujo e irradiación infrarroja y se inició la toma de tiempo de reacción. Bajo estas condiciones, se obtuvo un rendimiento similar del producto de acoplamiento (entrada 4, **Tabla 5.9**), que muestra que la preformación del complejo de paladio no afecta la reacción de acoplamiento C–C. Finalmente, para comparar las fuentes de activación, se realizaron dos experimentos bajo las mejores condiciones

de reacción, usando calor convencional (entrada 5, **Tabla 5.9**), y a temperatura ambiente (entrada 6, **Tabla 5.9**), los resultados mostraron un dramático aumento del tiempo de reacción en comparación con el uso de IR.

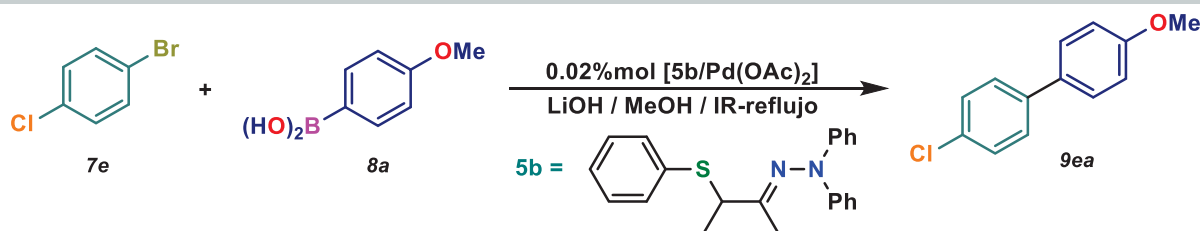
Tabla 5.9 Evaluación catalítica en ausencia de ligante y/o Pd(OAc)₂, y empleando diferentes fuentes de activación.^a

Entrada	[Pd]	F. Act.	Tiempo ^c (min)	Rendimiento ^d (%)	TOF ^e (h ⁻¹)
1	[5b / Pd(OAc) ₂]	IR-reflujo	70	87	3728
2	[Pd(OAc) ₂]	IR-reflujo	210	8	114
3	[5b]	IR-reflujo	80	0	0
4	[5b / Pd(OAc) ₂] ^f	IR-reflujo	80	85	3188
5	[5b / Pd(OAc) ₂]	Térmico	160	82	1538
6	[5b / Pd(OAc) ₂]	T. Amb.	720	59	246

^a Condiciones de reacción: 4-clorobromobenceno **7e** (0.5 mmol), ácido fenilborónico **8a** (0.6 mmol), MeOH (3 mL), LiOH (1mmol), se utilizaron según el caso soluciones recién preparadas del ligante **5b** y de Pd(OAc)₂ [5x10⁻³M] en DMF. ^b Basado en el consumo total de **7e** monitoreado por CCF. ^c Rendimientos obtenidos después de que los productos **9ea** fueron aislados por cromatografía en columna.

^d TON = mol de producto/mol de sistema catalítico. ^e TOF = TON/t (h⁻¹). ^f con la preformación del catalizador (20 min).

Considerando los experimentos descritos anteriormente, se determinaron las condiciones óptimas para esta reacción, las cuales fueron: 0.02% mol como concentración de sistema catalítico [**5b**/Pd(OAc)₂], LiOH como base, MeOH como disolvente y en ausencia de aditivo; en el **Esquema 5.3** se muestra la reacción modelo y las condiciones óptimas encontradas en la evaluación catalítica.



Condiciones de reacción: 4-clorobromobenceno **7e** (0.5 mmol), ácido fenilborónico **8a** (0.6 mmol), MeOH (3 mL), LiOH (1mmol), irradiación infrarroja a reflujo, se utilizaron soluciones recién preparadas de ligante **5b** y de Pd(OAc)₂ [5x10⁻³M] en DMF.

Esquema 5.3. Condiciones óptimas para la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura.

En las condiciones de reacción óptimas ya establecidas se puede observar que el MeOH es el mejor medio de reacción, no obstante, para manejar pequeñas cantidades del sistema catalítico [**5b**/Pd(OAc)₂] este se adiciona a la reacción mediante una disolución stock preparada en DMF, el

cual pudiera actuar como codisolvente y modificar la reacción catalítica, para poder observar el efecto de este se experimentó la reacción con la ausencia de DMF. También es conocido que nanopartículas de Pd(0) pueden favorecer la reacción catalítica y para descartar que estas se forman bajo las condiciones de reacción, se realizó el experimento en presencia de una gota de mercurio (**Tabla 5.10**).

Tabla 5.10. Determinación de la homogeneidad del proceso catalítico. ^a

Entrada	Codisolvente	Aditivo ^f	Rendimiento ^c (%)	TON ^d	TOF ^e (h ⁻¹)
1	DMF	--	87	4350	3728
2	DMF	Hg (0)	85	4250	3643
3 ^g	--	--	86	4300	3686
4 ^g	--	Hg (0)	84	4200	3600

^a Condiciones de reacción: 4-clorobromobenceno **7e** (0.5 mmol), ácido fenilborónico **8a** (0.6 mmol), MeOH (3 mL), LiOH (1mmol), irradiación infrarroja a reflujo, se utilizaron soluciones recién preparadas de ligante **5b** y de Pd(OAc)₂ [5x10⁻³M] en DMF.
^b Basado en el consumo total de **7e** monitoreado por CCF. ^c Rendimientos obtenidos después de que los productos **9ea** fueron aislados por cromatografía en columna. ^d TON = mol de producto/mol de sistema catalítico. ^e TOF = TON/t (h⁻¹). ^f Una gota de mercurio.
^g Se escaló la reacción: **7e** (25 mmol), **8a** (26 mmol), MeOH (100 mL), LIOH (50 mmol), **5b** (0.005 mmol) y Pd(OAc)₂ (0.005 mmol).

Primero, se llevó a cabo el experimento de la gota de mercurio en las mejores condiciones de reacción, obteniendo un rendimiento similar (entrada 2, **Tabla 5.10**). Asimismo, para descartar el efecto de DMF como codisolvente en la reacción, se realizó bajo las condiciones óptimas de reacción, en una escala de 25 mmol (4.67 g **7e**) (entrada 3, **Tabla 5.10**), y agregando directamente el ligante **5b** y el Pd(OAc)₂, después de 70 minutos de irradiación infrarroja, obtuvimos un rendimiento similar, sin observar la presencia de Pd_(s) negro visible. Además, este experimento también se realizó en presencia de una gota de mercurio (entrada 4, **Tabla 5.10**), en el cual se obtuvo un rendimiento del producto de acoplamiento muy parecido al ensayo anterior. Estos resultados sugieren que las nanopartículas no son responsables de la actividad catalítica observada y, en consecuencia, no podría estar implicada una catálisis heterogénea.

5.3.2 Estudio del alcance catalítico en la reacción Suzuki-Miyaura

Una vez establecidas las condiciones de reacción, y con la finalidad de estudiar el alcance del sistema catalítico [**5a**/Pd(OAc)₂] en la reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura se



evaluó utilizando una serie de sustratos. En este contexto se plantearon 5 etapas: variación de bromobencenos sustituidos, variación de ácidos fenilborónicos, variaciones en el efecto estérico de los bromuros de arilo, el uso de heteroarilbromuros como sustratos y activación de sustratos más disponibles como los cloruros de arilo.

5.3.2.1 Evaluación del sistema catalítico en función de bromuros de arilo

Inicialmente, se usaron una serie de bromobencenos monosustituidos, con sustituyentes tanto electrodonadores como electroattractores en posición *para*, como lo fueron los grupos amino, metoxilo, metilo, hidrógeno, cloro, acetilo y nitro, los resultados se detallan en la **Tabla 5.11**.

Tabla 5.11. Alcance del sistema catalítico en función de bromuros de arilo. ^a

Entrada	Bromuro de arilo (7a-g)	Biarilo (9)	Tiempo ^b (min)	Rendimiento ^c (%)	TON ^d	TOF ^e (h ⁻¹)
1			80	92	4923	3692
2			70	91	4873	4177
3			70	83	4229	3625
4			60	68	3459	3459
5			90	97	5009	3340
6			80	99	5184	3888
7			80	98	5013	3759

^a Condiciones de reacción: Bromuro de arilo **7a-g** (0.5 mmol), ácido fenilborónico **8c** (0.6 mmol), MeOH (3 mL), LiOH (1 mmol), irradiación infrarroja a reflujo; se utilizaron soluciones recién preparadas de ligante **5b** y Pd(OAc)₂ [5x10⁻³M] en DMF.

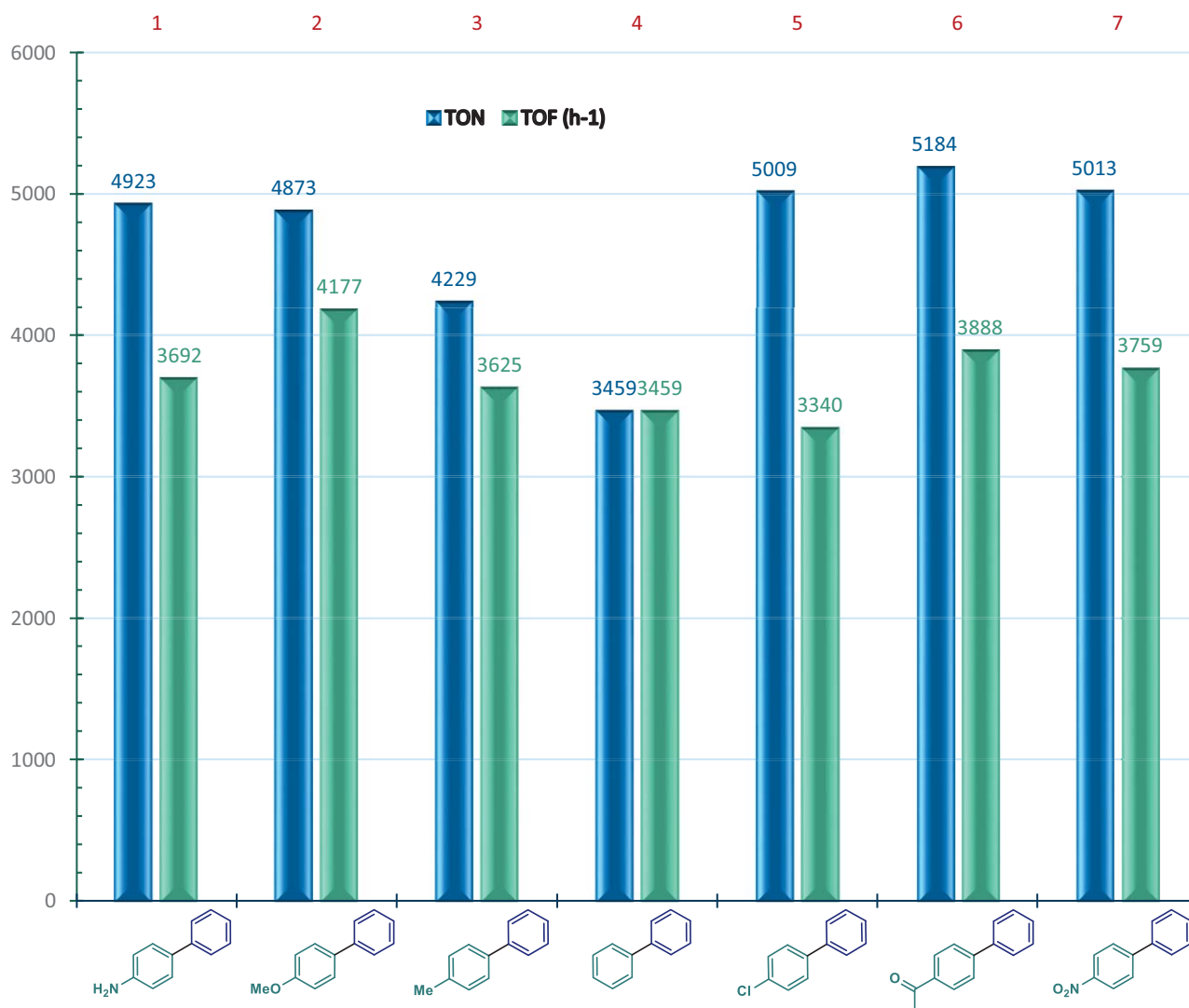
^b Basado en el consumo total de **7a-g** monitoreado por CCF. ^c Rendimientos obtenidos después de que los productos **9** fueron aislados por cromatografía en columna. ^d TON = mol de producto/mol de sistema catalítico. ^e TOF = TON/t (h⁻¹).

Primeramente, los resultados obtenidos usando bromuros de arilo que contienen grupos electrodonadores y electroattractores en reacción con ácido fenil borónico se desarrollaron de forma satisfactoria, y los productos de acoplamiento correspondientes se obtuvieron con rendimientos de buenos a excelentes destacando que con grupos electroattractores en el bromobenceno se aprecian rendimientos excelentes (entradas 5-7, **Tabla 5.11**), sin embargo, no

se puede observar una tendencia específica sobre la afinidad del sistema catalítico hacia algún bromoareno *para* sustituido con grupo electrodonador o electroattractor en el bromuro de arilo.

En la **Gráfica 5.1** se comparan los resultados de TON y TOF en las reacciones donde se usaron diferentes bromuros de arilo, se puede observar que el sistema catalítico adquiere una muy buena eficiencia en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura, dado a que los valores de TON y TOF son superiores a valores de 3000, se mostró que en la mayoría de las reacciones se llega una media con valor aproximado a 5000 en términos de TON, y en TOF con un valor medio aproximado a 3600, lo que hace pensar que el sistema catalítico no adquiere una selectividad en función de los grupos sustituyentes en posición 4 para el bromuro de arilo.

Gráfica 5.1. Eficiencia del sistema catalítico en función de bromuros de arilo.





5.3.2.2 Evaluación del sistema catalítico en función del ácido fenilborónico

Después de haber evaluado la reacción en función del bromobenceno, de igual manera también se evaluó el acoplamiento en función del ácido fenilborónico, utilizándose al 4-bromoanisol como bromuro de arilo frente a distintos ácidos fenilborónicos que contienen sustituyentes como metoxilo, metilo, hidrogeno, cloro, nitro y trifluorometilo como grupos donadores y atractores de electrones, los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 5.12**.

Tabla 5.12. Alcance del sistema catalítico en función del ácido fenilborónico. ^a

Entrada	Ácido borónico (8a-f)	Biarilo (9)	Tiempo ^b (min)	Rendimiento ^c (%)	TON ^d	TOF ^e (h ⁻¹)
1			150	75	3606	1442
2			120	98	5078	2539
3			70	91	4873	4177
4			170	40	1399	494
5			210	65	3235	924
6			160	97	5328	1998

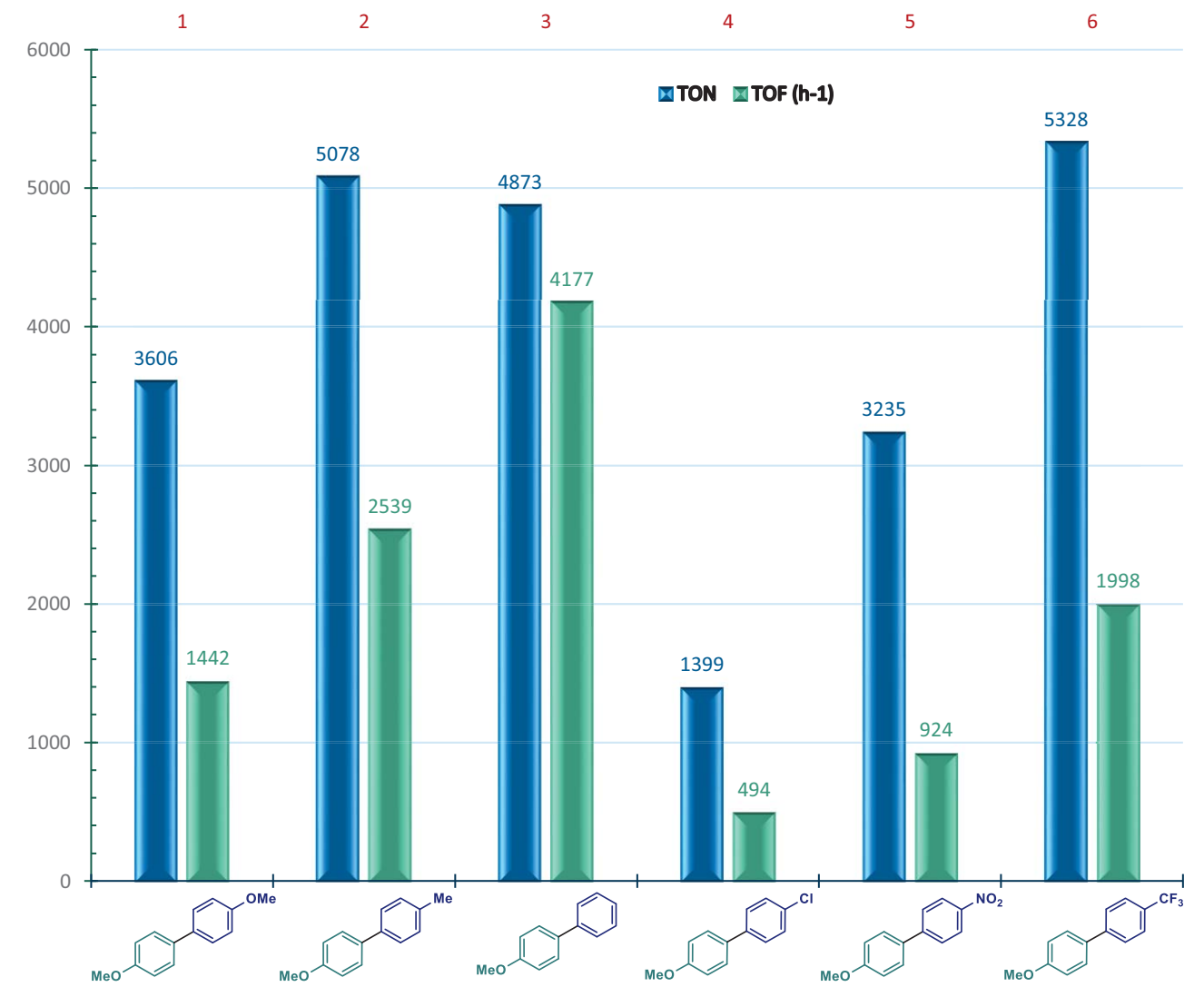
^a Condiciones de reacción: 4-bromoanisol **7b** (0.5 mmol), ácido borónico **8a-f** (0.6 mmol), MeOH (3 mL), LiOH (1 mmol), irradiación infrarroja a reflujo; se utilizaron soluciones recién preparadas de ligante **5b** y Pd(OAc)₂ [5x10⁻³M] en DMF. ^b Basado en el consumo total de **7b** monitoreado por CCF. ^c Rendimientos obtenidos después de que los productos **9** fueron aislados por cromatografía en columna. ^d TON = mol de producto/mol de sistema catalítico. ^e TOF = TON/t (h⁻¹).

Los resultados observados en la **Tabla 5.12**, muestran tiempos de reacción más prolongados y rendimientos variados que van del 40 al 98 %, sin notarse algún patrón de tendencia por algún grupo sustituyente electrodonador o electroatractor en el ácido fenilborónico. Este resultado se puede correlacionar con lo reportado por Gao y colaboradores,¹⁶¹ indicando la síntesis de diversos biarilos a partir de ácido fenilborónico sustituido, donde se encontró una tendencia equitativa tanto para sustituyentes electrodonadores como electroatractores.

Al analizar la eficiencia del sistema catalítico en la reacción cuando se varían los sustituyentes del ácido borónico, se puede observar en la **Gráfica 5.2** una variabilidad en la eficiencia catalítica; aunque los valores de TON en la mayoría son altos, los valores de TOF en estas pruebas son desiguales a excepción cuando se usa el ácido fenilborónico (entrada 3, **Gráfica 5.2**)

esto indica que el número de ciclos catalíticos que genera el sistema $[5b/Pd(OAc)_2]$ antes de verse desactivado es muy eficiente pero con duración de tiempo muy prolongada al tener un sustituyente en el ácido borónico.

Gráfica 5.2. Eficiencia del sistema catalítico en función del ácido borónico.



5.3.2.3 Evaluación del sistema catalítico en función del impedimento estérico en el bromuro de arilo

También se evaluó el impedimento estérico del sustituyente en el bromuro de arilo usando como materiales de partida 3-bromotolueno, 2-bromotolueno, 2-bromo-1,3-dimetilbenceno y el 1-bromonaftaleno, ya que puede ser de interés sintético llevar a cabo reacciones donde se encuentren sustratos sustituidos. Los resultados a estas pruebas se muestran en la **Tabla 5.13**.

Tabla 5.13. Alcance del sistema catalítico en función del impedimento estérico en el bromuro de arilo. ^a

Entrada	Bromuro de arilo (7c,h-k)	Biarilo (9)	Tiempo ^b (min)	Rendimiento ^c (%)	TON ^d	TOF ^e (h ⁻¹)
1			70	83	4229	3625
2			80	82	4100	3075
3			180	43	2150	717
4			270	26	1300	289
5			160	98	4900	1838

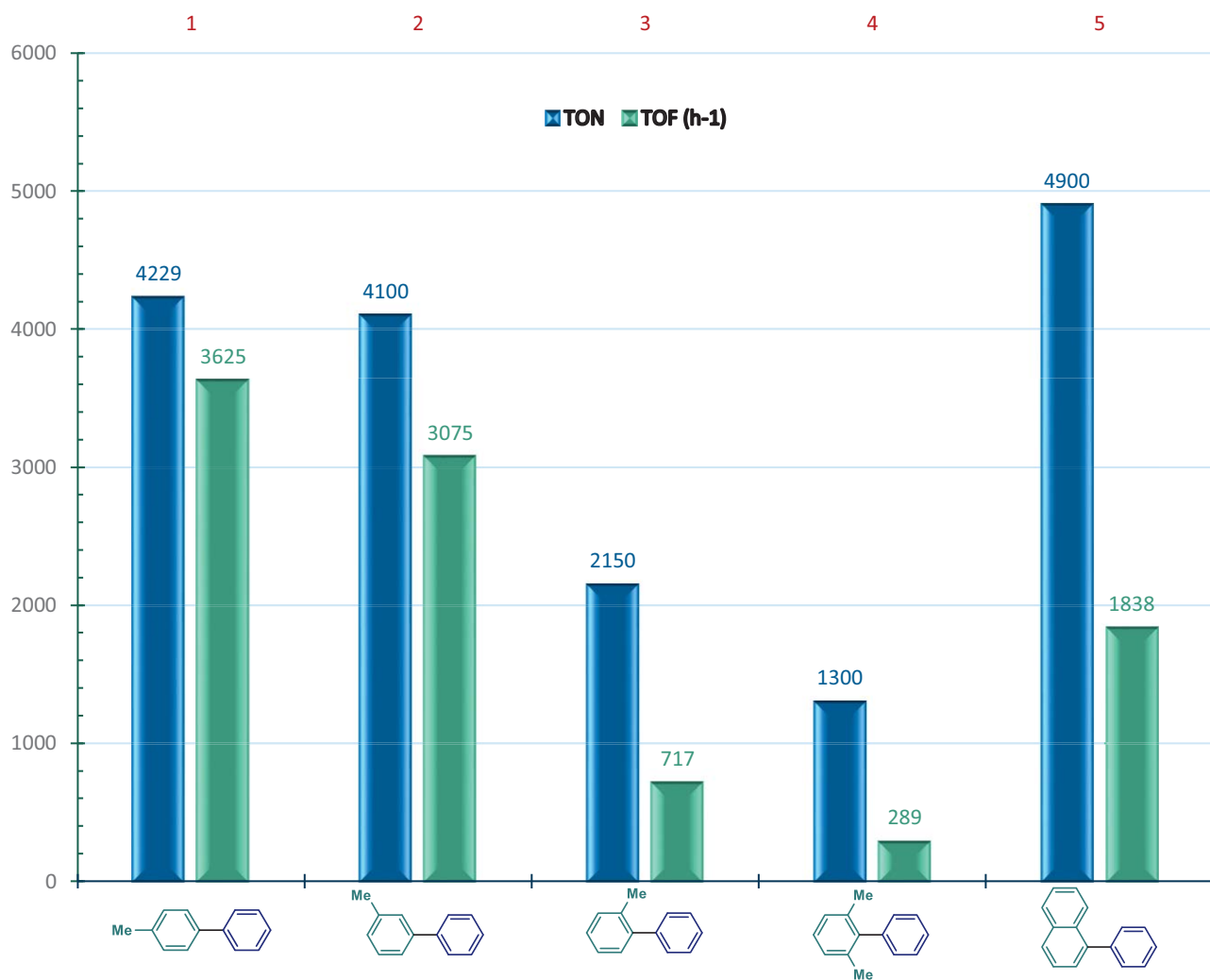
^a Condiciones de reacción: bromuro de arilo **7c,h-k** (0.5 mmol), ácido fenilborónico **8c** (0.6 mmol), MeOH (3 mL), LiOH (1 mmol), irradiación infrarroja a reflujo; se utilizaron soluciones recién preparadas de ligante **5b** y Pd(OAc)₂ [5x10⁻³M] en DMF. ^b Basado en el consumo total de **7c,h-k** monitoreado por CCF. ^c Rendimientos obtenidos después de que los productos **9** fueron aislados por cromatografía en columna. ^d TON = mol de producto/mol de sistema catalítico. ^e TOF = TON/t (h⁻¹).

Los resultados mostrados en la **Tabla 5.13** muestran que conforme se aumenta el efecto estérico en el bromuro de arilo, se prolonga el tiempo de reacción y a su vez disminuye el rendimiento, posiblemente porque es muy específico el tamaño de la especie catalítica responsable del acoplamiento, necesitando espacio y orientación para llevar a cabo su función en la reacción, sin embargo, con el 1-bromonaftaleno la reacción se desarrolla con excelente rendimiento en un tiempo de 160 min (entrada 5, **Tabla 5.13**).

En la **Gráfica 5.3** se muestra el desempeño que tiene el sistema catalítico cuando el bromuro de arilo se encuentra con algún impedimento estérico como lo fueron los grupos metilo, notándose que mientras más impedimento tenga en el sustrato, menos eficiente será el sistema

[5b/Pd(OAc)₂]; no obstante, la actividad en términos de TON es muy alta al utilizar 1-bromonaftaleno como sustrato, pero con tiempos más prolongados, lo que hace pensar que el impedimento estérico si afecta la eficiencia del sistema catalítico, aunque dependiendo de ciertas propiedades del sustrato como el impedimento estérico puede este no verse tan afectado para el acoplamiento.

Gráfica 5.3. Eficiencia del sistema catalítico en función del efecto estérico en el bromuro de arilo.





5.3.2.4 Evaluación del sistema catalítico en función de heteroarilbromuros

También se probó la versatilidad de la reacción empleando heteroarilbromuros como sustratos usando la 3-bromopiridina, la 2-bromopiridina, el 3-bromotiofeno y el 2-bromotiofeno; debido a que las reacciones no procedieron usando las condiciones óptimas establecidas anteriormente, se optó por usar TBAB y se aumentó la carga del sistema catalítico a 0.5% mol. En la **Tabla 5.14** se muestran los resultados obtenidos a estas pruebas.

Tabla 5.14. Alcance del sistema catalítico en función de heteroarilbromuros como sustratos. ^a

Entrada	Bromuro de arilo (71-o)	Biarilo (9)	Tiempo ^b (min)	Rendimiento ^c (%)	TON ^d	TOF ^e (h ⁻¹)
1			360	84	168	28
2			280	90	180	39
3			320	43	86	16
4			210	86	172	49

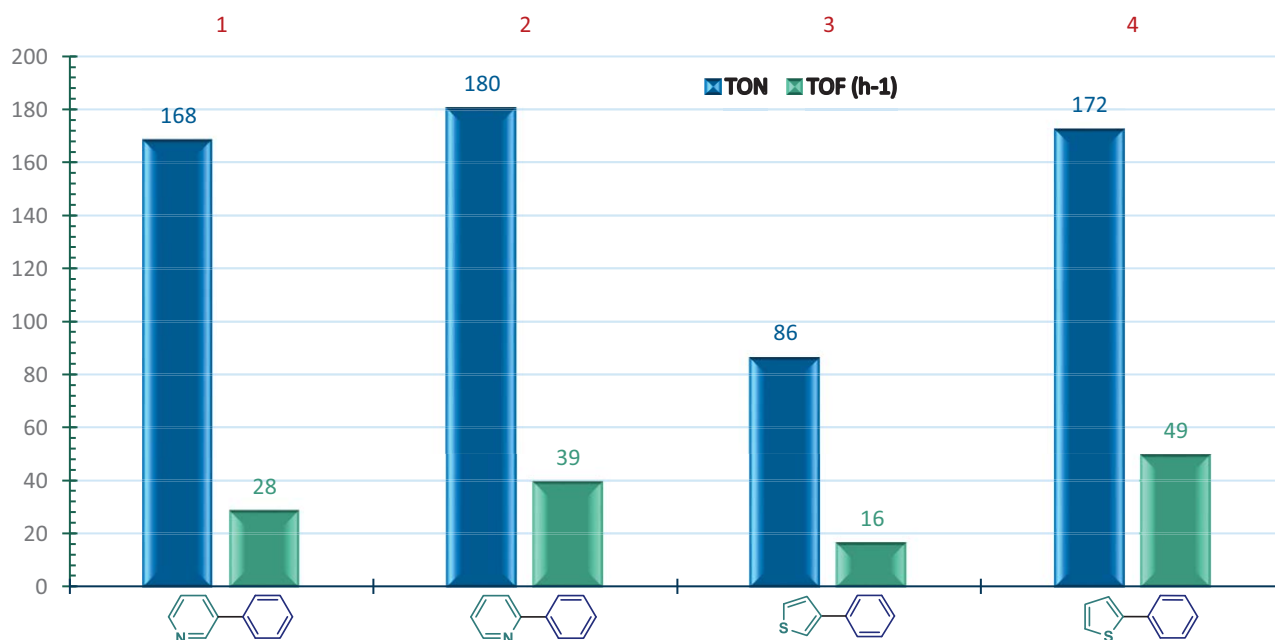
^a Condiciones de reacción: bromuro de heteroarilo **71-o** (0.5 mmol), ácido fenilborónico **8c** (0.6 mmol), MeOH (3 mL), LiOH (1 mmol), TBAB (0.5 mmol) irradiación infrarroja a reflujo; se utilizaron soluciones recién preparadas de ligante **5b** y Pd(OAc)₂ [5x10⁻³M] en DMF. ^b Basado en el consumo total de **71-o** monitoreado por CCF. ^c Rendimientos obtenidos después de que los productos **9** fueron aislados por cromatografía en columna. ^d TON = mol de producto/mol de sistema catalítico. ^e TOF = TON/t (h⁻¹).

Con base en los datos expuestos en la **Tabla 5.14** se puede ver que los acoplamientos proceden con buenos rendimientos a excepción de usar 3-bromotiofeno. Las reacciones requirieron de mayor tiempo de reacción y tomando en cuenta que se tuvo que utilizar un sistema catalítico del 0.5% en mol y el empleo de TBAB como aditivo, lo que explica el bajo resultado en TON y TOF para estos experimentos en específico, demostrando que el sistema catalítico es de eficiencia media para estos sustratos.

En la **Gráfica 5.4** se observa la eficiencia que tuvo el sistema catalítico para la reacción Suzuki-Miyaura con algunos heteroarilbromuros como bromotiofenos y bromopiridinas, donde el sistema [5b/Pd(OAc)₂] tiene una eficiencia menor comparándolo con pruebas anteriormente analizadas, comenzando con los valores de TON que muestra que el sistema genera una menor

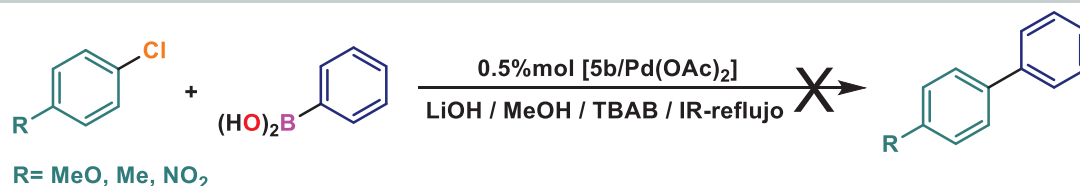
cantidad de ciclos catalíticos con estos sustratos, y que en términos de TOF se puede decir que el sistema [5b/Pd(OAc)₂] es de eficiencia media.

Gráfica 5.4. Eficiencia del sistema catalítico en función de heteroarilbromuros.



Dado los resultados obtenidos en el estudio del alcance catalítico visto hasta el momento, se quiso explorar la reacción de acoplamiento con sustratos más desafiantes como los cloruros de arilo, ya que son más disponibles, son menos costosos, pero al mismo tiempo son menos reactivos que los bromuros de arilo.

Para las pruebas con cloruros de arilo se utilizaron las condiciones óptimas de reacción para el sistema [5b/Pd(OAc)₂], pero sin poder obtener resultados satisfactorios, se fue aumentando el porcentaje en mol del sistema catalítico hasta llegar a 0.5% y con tiempos de reacción muy prolongados sin observar la formación de productos de acoplamiento (**Esquema 5.4**).



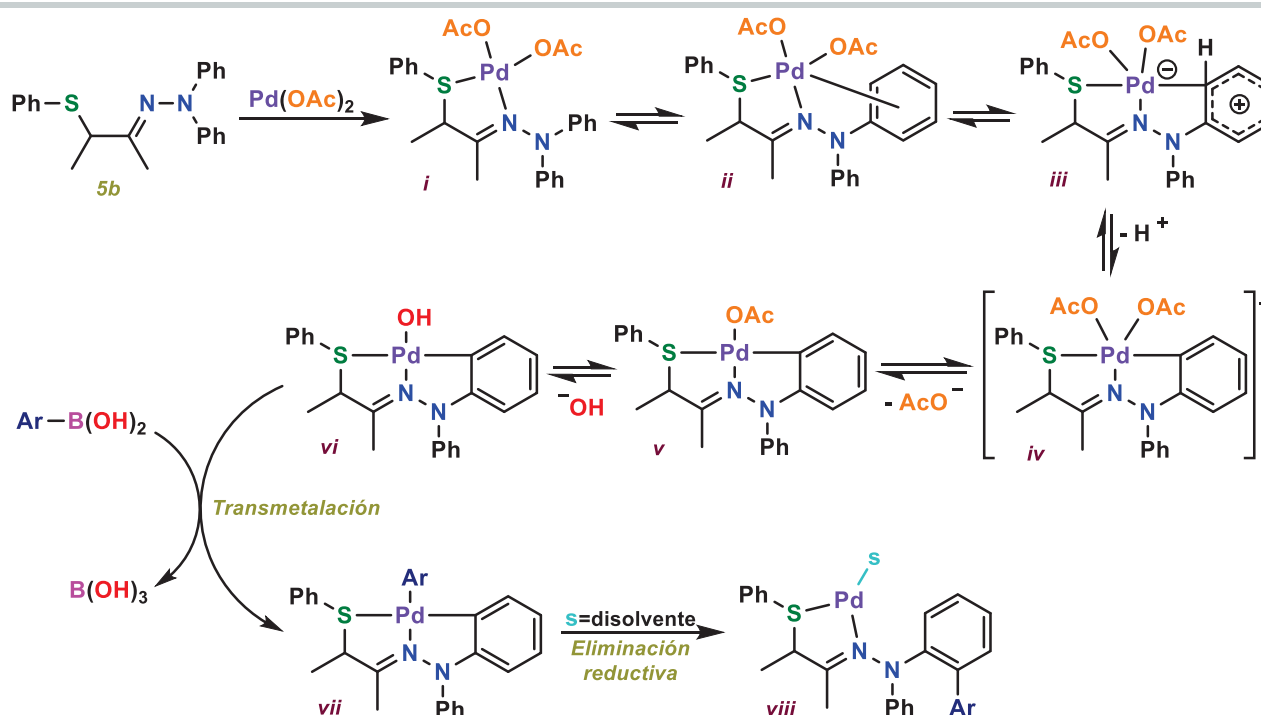
Condiciones de reacción: cloruro de arilo (0.5 mmol), ácido fenilborónico (0.6 mmol), MeOH (3 mL), LiOH (1 mmol), TBAB (0.5 mmol) irradiación infrarroja a reflujo; se utilizaron soluciones recién preparadas de ligante y de fuente de paladio [5×10^{-3} M] en DMF

Esquema 5.4. Prueba de acoplamiento utilizando cloruros de arilo y ácido fenilborónico.

5.3.3 Propuesta de ciclo catalítico plausible para la reacción Suzuki-Miyaura con el sistema [5b/Pd(OAc)₂]

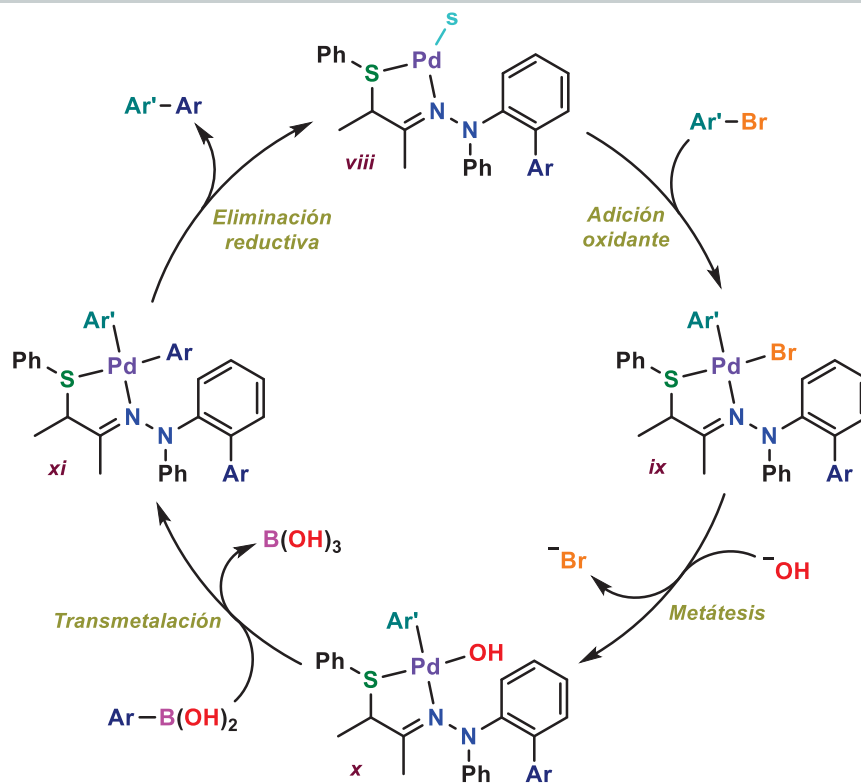
A pesar que en este proyecto no fue posible aislar y caracterizar un complejo ciclopaladado, se pudo evidenciar la influencia del ligante **5b** en el ciclo catalítico (ver **Tabla 5.9, página 54**) lo cual pudiera indicar que el sistema [5b/Pd(OAc)₂] genera una especie de Pd(0) (**viii**, **Esquema 5.5**) responsable de la actividad catalítica en el acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura. Aunque no se ve un efecto importante en los sustituyentes R del ligante, de manera arbitraria se eligió al ligante **5b** para las propuestas mecanísticas a continuación.

Inicialmente el ligante se coordinaría al átomo de paladio (**i**), seguida de la formación del complejo π -areno entre el paladio y el anillo aromático (**ii**). Posteriormente (**ii**) experimentaría una reacción clásica de sustitución electrofílica aromática (**iii-iv**) para formar el complejo **v** de Pd(II) en un mecanismo similar al planteado por Parshall;¹⁶² después **v** reacciona con la base, lo que lleva a un hidroxicomplejo (**vi**) el cual puede reaccionar con el ácido fenilborónico a través de una reacción de transmetalación generando la especie **vii** así como Amatore detectó previamente con hidroxicomplejos similares.^{163,164} Finalmente, **vii** sufriría una eliminación reductiva que da lugar a una especie molecular de Pd(0) (**viii**), que será responsable de la actividad catalítica;¹⁶⁵ esta especie puede ser estabilizada por el disolvente.¹⁶⁶



Esquema 5.5. Mecanismo de reacción para la formación de precursor catalítico de Pd(0)

Una vez formado el precursor catalítico **viii**, esta especie activa de Pd(0) entraría al ciclo catalítico experimentado la adición oxidante en presencia del bromuro de arilo correspondiente para dar el intermediario **ix** que se muestra en el **Esquema 5.6**; después, una reacción de intercambio asistido por las condiciones básicas que produce la formación del intermediario **x**, la que posteriormente, sufre una transmetalación con el ácido fenilborónico. Finalmente, la especie **xi** da lugar a una eliminación reductiva que proporciona el bifenilo deseado, seguido de la regeneración de las especies activas de Pd (0) (**viii**).



Esquema 5.6. Ciclo catalítico para la reacción Suzuki-Miyaura de la especie activa **viii** de Pd(0)



6. CONCLUSIONES

Se logró preparar una serie de cetonas con fragmento tioéter *para* sustituidos (**3a-d**), mediante una reacción nucleofílica bimolecular, obteniendo excelentes rendimientos.

Fue posible sintetizar con buenos rendimientos una serie de compuestos derivados de arilhidrazonas (**5a-d**), mediante una reacción de condensación utilizando radiación infrarroja.

Se encontró que las arilhidrazonas **5a-d** pueden emplearse como ligantes CNS eficaces en el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura asistido por paladio y activado por radiación infrarroja.

Se demostró el potencial del sistema catalítico [**5b**/Pd(OAc)₂] sobre el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura utilizando diferentes ácidos fenilborónicos y bromobenzenos monosustituidos obteniendo rendimientos elevados en tiempos cortos de reacción.

Los valores de TON y TOF muestran que el sistema catalítico formado por [**5b**/Pd(OAc)₂] presenta una actividad y eficiencia catalítica alta para sistemas de benceno no impedidas.

Fue posible observar el potencial del sistema catalítico sobre la síntesis de biarilos con un fragmento heterocíclico, obteniendo rendimientos buenos en tiempos moderados de reacción y con actividades medias.

También cabe mencionar, que este sistema catalítico [**5b**/Pd(OAc)₂] no es capaz de activar cloroarilos, no obstante, el sistema puede funcionar con compuestos aromáticos bromados sin importar la presencia de átomos de cloro en el sustrato.

Se corrobora que la irradiación infrarroja permite promover eficazmente el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura como una fuente de activación alterna al calentamiento clásico de mantilla.

Por último, se concluye que los ligantes sintetizados (**5a-d**) adquieren algunas ventajas en la reacción Suzuki-Miyaura comparado con otros ligantes tridentados y/o sistemas catalíticos similares a los obtenidos en este trabajo, como lo son: no requerir un agente de transferencia de fase, carga de sistema catalítico bajo (0.025 % mol), amplio alcance catalítico en función de bromoarilos y ácidos fenilborónicos *para* y *meta* sustituidos, adquieren baja eficiencia catalítica

usando heteroarilbromuros como sustratos y bromoarenos con impedimento estérico en posición *orto*, y sin la capacidad de activar cloroarenos.

7. PERSPECTIVA

Los resultados obtenidos en este trabajo muestran que se pueden utilizar ligantes CNS en reacciones de acoplamiento, lo que genera continuar investigando sobre su reactividad para una mejor comprensión de la influencia de ligantes tipo pinza asimétricos CNS en distintas reacciones de acoplamiento como los son: Mizoroki-Heck, Negishi, Sonogashira, entre otras.

Adicionalmente, el utilizar la irradiación infrarroja en reacciones de síntesis y acoplamientos como se demostró en este trabajo, se podría seguir contribuyendo al uso de este tipo de fuente de activación para llevar a cabo diferentes transformaciones químicas, con lo que se podría tener acceso a metodologías más económicas y limpias.



8. DESARROLLO EXPERIMENTAL

8.1 Material y equipo

Los reactivos utilizados para la síntesis de ligantes fueron 3-cloro-2-butanona, tiofenol, 4-clorotiofenol, 4-metoxiltiofenol, 4-nitrotiofenol, *N,N*-fenilhidrazina hidrociorada, cloruro de paladio (II), cloruro de sodio, acetato de paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y cloruro de bis(benzonitril)paladio (II); para la evaluación catalítica fueron bromobenceno, 4-bromoanisol, 4-bromotolueno, 3-bromotolueno, 2-bromotolueno, 1-bromonaftaleno, 2-bromo-1,3-dimetilbenceno, 4-bromonitrobenceno, 4-bromoacetofenona, 3-bromopridina, 2-bromopiridina, 3-bromotiofeno, 2-bromotiofeno, 4-cloroanisol, 4-cloronitrobenceno, ácido fenilborónico, ácido 4-metilfenilborónico, ácido 4-metoxilfenilborónico, ácido 4-nitrofenilborónico, ácido 4-trifluorometilfenilborónico y ácido 4-clorofenilborónico, todos estos reactivos se adquirieron en Sigma-Aldrich y fueron empleados sin ningún tratamiento previo.

Para llevar a cabo las reacciones con irradiación infrarroja como fuente de energía, se utilizó una lámpara Osram de bombilla modelo Thera-Therm, de 250 W y 125 V.¹³⁹

Para la cromatografía en capa fina se utilizaron cromatofolios de sílica gel marca MACHEREY-NAGEL de 0.25mm de espesor.

Para la purificación por cromatografía en columna se utilizó sílica gel malla 70-230 y alúmina neutra MACHEREY-NAGEL.

El metanol utilizado en las reacciones fue marca Aldrich con una pureza del 99.96% y fue empleado sin ningún tratamiento previo.

Los disolventes utilizados para las purificaciones fueron hexano, acetato de etilo, diclorometano, y acetona se obtuvieron de Reactivos y Productos Químicos Finos, S.A de C.V (REPROQUIFIM) y fueron destilados previamente antes de su uso.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H (300 MHz) y ¹³C (75MHz), se realizaron en un espectrómetro VARIAN +300 MHz, utilizando como disolvente cloroformo y, deuterados empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

Los espectros de infrarrojo para algunos compuestos se realizaron en un espectrofotómetro *Perkin-Elmer Spectrum 100 FT-IR* equipado con un accesorio de polarización ATR. Las muestras fueron analizadas en estado sólido. Las frecuencias de las bandas se reportan en cm^{-1} y los espectros se registraron en el intervalo de 4000 a 400 cm^{-1} y otras muestras en un equipo *NICOLET iS10 Thermo Scientific* adaptado con un accesorio *Smart Orbit Thermo Scientific*.

La E.M. (Espectrometría de Masas) se efectuó en un espectrómetro JEOLJ MS-AX505, utilizando las técnicas de impacto electrónico y FAB+.

La cuantificación de los rendimientos se realizó a partir de la medición de las masas de los productos obtenidos (peso seco) después de la purificación en los casos donde fue requerida una purificación, utilizando una balanza analítica digital METTLER TOLEDO.

Los puntos de fusión se determinaron con un aparato MEL-TEM II sin ser corregidos.



8.2 Metodología experimental

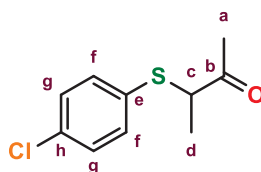
8.2.1 Procedimiento general para obtener α -tiofenoxi cetonas (**3a-d**)

Las α -tiofenoxi cetonas se prepararon con la metodología descrita en la literatura,¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ empleando la siguiente metodología general para cada una.

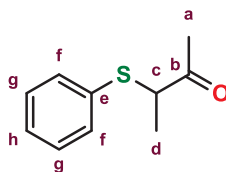
En un matraz balón de 50 mL equipado con una barra magnética, y en baño de hielo, se adiciona 1 mmol del tiofenol correspondiente y 1.2 mmol de hidróxido de potasio en 10 mL de etanol, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 40 minutos, después de este tiempo se adiciona 1 mmol de 3-cloro-2-butanona, posteriormente se le retiró el baño de hielo, y se calentó a reflujo mediante irradiación infrarroja durante un determinado tiempo.

Al finalizar el tiempo de reacción se procede a realizar una extracción con 10 mL de agua y 4 x 10 mL de *n*-hexano para **3a-c** y acetato de etilo para **3d**, la fase orgánica extraída es secada con sulfato de sodio anhidro y se elimina el disolvente en rotavapor, obteniendo un líquido translucido color ámbar en **3a-c** y un sólido naranja en **3d**, esta última requiere de una purificación por medio de cromatografía en columna utilizando silica gel como fase estacionaria y un sistema *n*-hexano/acetato de etilo (99:1) como fase móvil, obteniendo un sólido color amarillo.

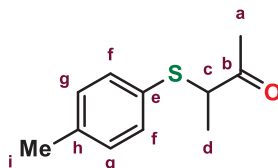
Después de dichos procedimientos se les determina rendimiento, punto de fusión y su respectiva caracterización espectroscópica (IR, EM, RMN ¹H & ¹³C).



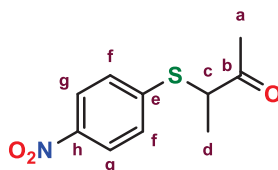
3-[[4-Clorofenil]tio]butan-2-ona (**3a**): Se utilizó 1 mmol de 4-clorotiofenol, 2 h de reflujo. Rendimiento: 98% (líquido translucido color ámbar). EMIE *m/z* (ar %): 214 M⁺ (100); 185 [C₉H₁₀ClS]⁺ (20); 109 [C₆H₅S]⁺ (90); 77 [C₆H₅]⁺ (18). IR [KBr/pastilla] ν (cm⁻¹): 817 (ν_s , S-Csp²); 1357 (δ_s , H-Csp³, CH₃); 1470, 1469 (ν_s , C=C, Ar); 1705 (ν_s , C=O); 2900 (ν_s , H-Csp³, CH₃); 2975 (ν_s , H-Csp², Ar). RMN ¹H [300 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 1.39 (d, 3H, H-d, ³J_{Hc-Hd} = 8 Hz); 2.25 (s, 3H, H-a); 3.73 (c, 1H, H-c, ³J_{Hd-Hc} = 8 Hz); 7.29 (m, 4H, H-f,g). RMN ¹³C [75 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 18 (C-d); 26 (C-a); 52 (C-c); 129 (C-g); 131 (C-h); 134 (C-f); 134 (C-e); 205 (C-b).



3-(Feniltio)butan-2-ona (**3b**): Se usó 1 mmol de tiofenol, 2 h de reflujo. Rendimiento: 99% (líquido translucido color ámbar). EMIE m/z (ar %): 180 M⁺• (23); 151 [C₉H₁₁S]⁺ (90); 123 [C₇H₇S]⁺ (100); 91 [C₇H₇]⁺ (25); 77 [C₆H₅]⁺ (42). IR [KBr/pastilla] ν (cm⁻¹): 732 (ν_s , S-Csp²); 1325, 1300 (δ_s , δ_{as} , H-Csp³, CH₃); 1470, 1434 (ν_s , C=C, Ar); 1575 (ν_s , C=O); 3055 (ν_s , H-Csp², Ar). RMN ¹H [300 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 1.41 (d, 3H, H-d, ³J_{Hc-Hd}= 7 Hz); 2.28 (s, 3H, H-a); 3.76 (c, 1H, H-c, ³J_{Hd-Hc}= 7 Hz); 7.30 (m, 3H, H-g, h); 7.37 (m, 2h, H-f). RMN ¹³C [75 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 16 (C-d); 26 (C-a); 52 (C-c); 128 (C-g); 129 (C-h); 133 (C-f); 133 (C-e); 206 (C-b).



3-(*p*-Toliltio)butan-2-ona (**3c**): Se ocupó: 1 mmol de 4-metoxiltiofenol, 1 h de reflujo. Rendimiento: 97% (líquido translucido color amarillo). EMIE m/z (ar %): 194 M⁺• (25), 151 [C₉H₁₁S]⁺ (100), 123 [C₇H₇S]⁺ (92), 91 [C₇H₇]⁺ (30), 77 [C₆H₅]⁺ (29). IR [KBr/pastilla] ν (cm⁻¹): 808 (ν_s , S-Csp²); 1353, 1311 (δ_s , δ_{as} , H-Csp³, CH₃); 1491, 1447 (ν_s , C=C, Ar); 1707 (ν_s , C=O); 2975, 2867 (ν_s , ν_{as} , H-Csp³, CH₃); 2975 (ν_s , H-Csp², Ar). RMN ¹H [300 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 1.37 (d, 3H, H-d, ³J_{Hc-Hd}= 7 Hz); 2.28 (s, 3H, H-a); 2.32 (s, 3H, H-m); 3.68 (c, 1H, H-c, ³J_{Hd-Hc}= 7 Hz); 7.11 (d, 2H, H-g, ³J_{Hg-Hf}= 8 Hz); 7.28 (d, 2H, H-f, ³J_{Hf-Hg}= 8 Hz). RMN ¹³C [75 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 16 (C-d); 21 (C-m); 27 (C-a); 52 (C-c); 129 (C-e); 130 (C-f); 134 (C-g); 139 (C-h); 206 (C-b).



3-[(4-Nitrofenil)tio]butan-2-ona (**3d**): Se utilizó: 1 mmol de 4-nitrotiofenol, 5 h de reflujo. Rendimiento: 82% (sólido color amarillo). Pf: 59-61 °C. EMIE m/z (ar %): 225 [M]⁺• (4), 151 [C₉H₁₁S]⁺ (33), 109 [C₆H₅S]⁺ (100), 77 [C₆H₅]⁺ (36). IR [KBr/pastilla] ν (cm⁻¹): 824 (ν_s , S-Csp²); 1322, 1281 (ν_s , ν_{as} , N-O, NO₂); 1481 (ν_s , C=C, Ar); 1707 (ν_s , C=O); 2924, 2918 (ν_s , ν_{as} , H-Csp³, CH₃); 3370 (ν_s , H-Csp², Ar). RMN ¹H [300 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 1.52 (d, 3H, H-d, ³J_{Hc-Hd}= 7 Hz); 2.36 (s,



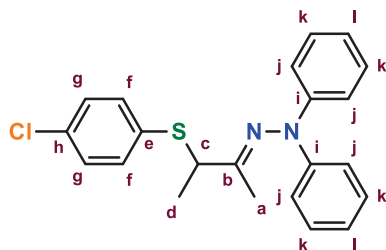
3H, H-a); 4.12 (c, 1H, H-c, $^3J_{\text{Hd-Hc}} = 7$ Hz); 7.51 (d, 2H, H-f, $^3J_{\text{Hg-Hf}} = 8$ Hz); 8.19 (d, 2H, H-g, $^3J_{\text{Hf-Hg}} = 8$ Hz). RMN ^{13}C [75 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 18 (C-d); 24 (C-a); 58 (C-c); 122 (C-f); 127 (C-g); 132 (C-e); 143 (C-h); 200 (C-b).

8.2.2 Procedimiento general para la preparación de arilhidrazonas (5a-d)

La preparación de arilhidrazonas,^{16,17} se llevó a cabo con base en lo reportado en la literatura; se optimizaron las condiciones de reacción empleando las siguientes metodologías para cada ligante.

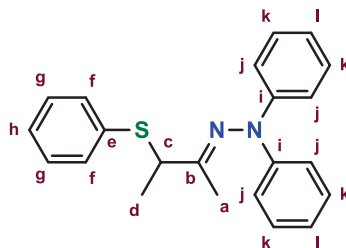
En un matraz balón de 50 mL equipado con una barra magnética, se adiciona 1 mmol de la cetona correspondiente, 1.2 mmol de *N,N*-difenilhidrazina hidrociorada, 1.4 mmol de acetato de sodio en 10 mL de metanol. Posteriormente se lleva a reflujo mediante irradiación infrarroja. Al finalizar el tiempo de reacción se procede a realizar una extracción con 10 mL de agua y 3 x 10 mL de diclorometano, a la fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el disolvente en rotavapor, obteniendo un sólido aceitoso color café.

El producto obtenido requiere de una purificación por medio de cromatografía en columna, utilizando alúmina neutra como fase estacionaria y un sistema de hexano/acetato de etilo (97:3) como fase móvil, usando el rotavapor para la eliminación del disolvente, con una temperatura de destilación máxima de 35°C, obteniendo un compuesto sólido cristalino color amarillo para **5a** y **5d**, y un líquido amarillo para **5b** y **5c**. Después se les determina rendimiento, punto de fusión y su respectiva caracterización espectroscópica (IR, EM, RMN ^1H & ^{13}C).

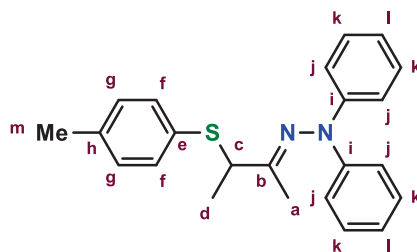


(*E*)-2-(*N,N*-Difenilhidrazono-*N*-iliden)-3-[(4-clorofenil)tio]butano (**5a**): Se ocupó 1 mmol de **3a**, 5 h de reflujo. Rendimiento: 80% (sólido cristalino color amarillo). Pf: 104-106 °C. EMIE m/z (ar %): 380 $\text{M}^{+\bullet}$ (9), 286 $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{Cl}]^+$ (20), 252 $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2]^+$ (80), 209 $[\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2]^+$ (5), 196 $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2]^+$ (8), 168 $[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}]^+$ (100), 77 $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ (21), 43 $[\text{CH}_3\text{N}_2]^+$ (88). IR [KBr/pastilla] ν (cm^{-1}): 814 (ν_s , S-Csp 2); 1451 (δ_s , H-Csp 3 , CH $_3$); 1486 (ν_s , C=C, Ar); 1584 (ν_s , C=N); 2978 (ν_s , H-Csp 3 , CH $_3$); 3059 (ν_s , H-Csp 2 ,

Ar). RMN ^1H [300 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 1.46 (d, 3H, H-d, $^3J_{\text{Hd-Hc}} = 7$ Hz); 1.74 (s, 3H, H-a); 4.33 (c, 1H, H-c, $^3J_{\text{Hc-Hd}} = 7$ Hz); 6.70 (d, 4H, H-j); 6.99 (t, 2H, H-l); 7.20 (t, 4H, H-k); 7.31 (d, 2H, H-f, $^3J_{\text{Hf-Hg}} = 8$ Hz); 7.42 (d, 2H, H-g, $^3J_{\text{Hg-Hf}} = 8$ Hz). RMN ^{13}C [75 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 10 (C-a); 12 (C-d); 46 (C-c); 113 (C-h); 116 (C-j); 118 (C-l); 124 (C-k); 124 (C-g); 128 (C-f); 127 (C-e); 143 (C-i); 164 (C-b).



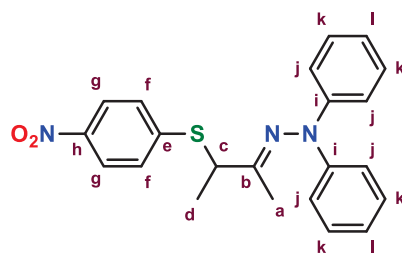
(*E*)-2-(*N,N*-Difenilhidrazono-*N*-iliden)-3-(feniltio)butano (**5b**): Se usó 1 mmol de **3b**, 4 h de reflujo. Rendimiento: 72% (líquido translucido color amarillo). EMIE m/z (ar %): 346 $\text{M}^{+\bullet}$ (8), 252 [$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2$] $^+$ (73), 209 [$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2$] $^+$ (12), 168 [$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}$] $^+$ (100), 77 [C_6H_5] $^+$ (32), 43 [CH_3N_2] $^+$ (78). IR [KBr/pastilla] ν (cm^{-1}): 1454 (δ_s , H-Csp 3 , CH $_3$); 1488 (ν_s , C=C, Ar); 1588 (ν_s , C=N); 2925 (ν_s , H-Csp 3 , CH $_3$); 3049 (ν_s , H-Csp 2 , Ar). RMN ^1H [300 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 1.44 (d, 3H, H-d, $^3J_{\text{Hd-Hc}} = 7$ Hz); 2.28 (s, 3H, H-a); 4.40 (c, 1H, H-c, $^3J_{\text{Hc-Hd}} = 7$ Hz); 6.75 (d, 2H, H-f); 6.93 (t, 1H, H-h); 7.09 (d, 4H, H-k); 7.21 (t, 4H, H-k); 7.37 (t, 2H, H-f); 7.53 (t, 2H, H-g). RMN ^{13}C [75 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 13 (C-a); 25 (C-d); 52 (C-c); 117 (C-l); 121 (C-h); 122 (C-j); 125 (C-f); 129 (C-g); 129 (C-k); 133 (C-i); 146 (C-e); 199 (C-b).



(*E*)-2-(*N,N*-Difenilhidrazono-*N*-iliden)-3-(*p*-toliltio)butano (**5c**): Se utilizó 1 mmol de **3c**, 4 h de reflujo. Rendimiento: 83% (líquido translucido color amarillo). EMIE m/z (ar %): 360 $\text{M}^{+\bullet}$ (7), 252 [$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2$] $^+$ (80), 209 [$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2$] $^+$ (10), 196 [$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2$] $^+$ (30), 168 [$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}$] $^+$ (100), 77 [C_6H_5] $^+$ (38), 43 [CH_3N_2] $^+$ (79). IR [KBr/pastilla] ν (cm^{-1}): 806 (ν_s , S-Csp 2); 1450 (δ_s , H-Csp 3 , CH $_3$); 1487 (ν_s , C=C, Ar); 1589 (ν_s , C=N); 2978 (ν_s , H-Csp 3 , CH $_3$); 2922-2885 (ν_s , ν_{as} , H-Csp 3 , CH $_3$); 3023-2971 (ν_s , ν_{as} , H-Csp 2 , Ar). RMN ^1H [300 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 1.45 (d, 3H, H-d, $^3J_{\text{Hd-Hc}} = 7$ Hz); 1.75 (s, 3H, H-a); 2.40 (s, 3H, H-m); 4.30 (c, 1H, H-c, $^3J_{\text{Hc-Hd}} = 7$ Hz); 6.69 (d, 4H, H-j); 6.97 (t, 2H, H-l); 7.05 (d, 2H, H-f, $^3J_{\text{Hf-Hg}} = 8$ Hz); 7.16 (t, 4H, H-k); 7.39 (d, 2H, H-g, $^3J_{\text{Hg-Hf}} = 8$ Hz). RMN ^{13}C [75 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 15



(C-a); 18 (C-d); 21 (C-m); 51 (C-c); 118 (C-h); 122 (C-j); 123 (C-l); 129 (C-k); 130 (C-g); 133 (C-f); 138 (C-e); 148 (C-i); 170 (C-b).



(*E*)-2-(*N,N*-Difenilhidrazono-*N*-iliden)-3-[(4-nitrofenil)tio]butano (**5d**): Se ocupó 1 mmol de **3d**, 6 h de reflujo. Rendimiento: 70% (sólido cristalino color amarillo). Pf: 118-120 °C. EMIE m/z (ar %): 391 M^{++} (3), 252 $[C_{17}H_{20}N_2]^+$ (36), 209 $[C_{14}H_{13}N_2]^+$ (19), 196 $[C_{13}H_{12}N_2]^+$ (4), 168 $[C_{12}H_{10}N]^+$ (100), 77 $[C_6H_5]^+$ (11), 43 $[CH_3N_2]^+$ (40). IR [KBr/pastilla] ν (cm^{-1}): 802 (ν_s , S-Csp²); 1331, 1327 (ν_s , ν_{as} , N-O, NO₂); 1583 (ν_s , C=C, Ar); 1724 (ν_s , C=O); 3059 (ν_s , H-Csp², Ar). RMN ¹H [300 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 1.31 (d, 3H, H-d, ³J_{Hd-Hc}= 7 Hz); 1.14 (s, 3H, H-a); 4.25 (c, 1H, H-c, ³J_{Hc-Hd}= 7 Hz); 6.91 (t, 2H, H-l); 7.03 (d, 4H, H-j); 7.27 (t, 4H, H-k); 7.59 (d, 2H, H-f, ³J_{Hf-Hg}= 8 Hz); 8.17 (d, 2H, H-g, ³J_{Hg-Hf}= 8 Hz). RMN ¹³C [75 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 16 (C-a); 19 (C-d); 38 (C-c); 117 (C-l); 121 (C-j); 124 (C-g); 126 (C-f); 129 (C-k); 131 (C-i); 144 (C-e); 148 (C-h); 170 (C-b).

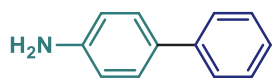
8.2.3 Procedimiento general para reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura

A continuación, se describe la metodología general para la reacción de acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura: en un matraz de 50 mL equipado con una barra magnética, se adicionaron 0.5 mmol del bromuro de arilo, 0.6 mmol del ácido fenilborónico, 1 mmol de base, 0.5 mmol de aditivo (en caso de usarse), 3 mL de disolvente y se adicionaron una cantidad apropiada de ligante y fuente de paladio a partir de una solución madre preparada en DMF con una concentración de 5×10^{-3} M, la mezcla de reacción se llevó a reflujo por medio de irradiación infrarroja; los tiempos de reacción fueron determinados al monitorear el consumo del bromuro de arilo por medio de cromatografía en capa fina. Después de finalizar la reacción, se diluye la mezcla de reacción con 10 mL de agua y se extrae con 4 x 10 mL de *n*-hexano o acetato de etilo, las fases orgánicas se secaron con sulfato de sodio anhidro.

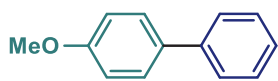
El producto obtenido es purificado mediante columna cromatográfica utilizando silica gel como fase estacionaria y con un sistema *n*-hexano/acetato de etilo como fase móvil, usando el

rotavapor para la eliminación del disolvente, posteriormente se calcula el rendimiento de reacción.

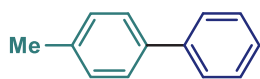
El producto de acoplamiento purificado es identificado por la determinación de punto de fusión, y espectroscopia de RMN ^1H & ^{13}C , siendo corroborados con lo reportado en literatura.^{14,44,139}



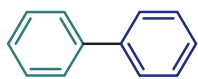
4-Amino-1,1'-bifenilo (**9ac**): Sólido ámbar. Pf: 52-54 °C. RMN ^1H [300 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 5.52 (s, 2H, NH_2), 6.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ar), 7.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar), 7.44 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar), 7.75 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Ar). RMN ^{13}C [75 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 119, 127.6, 127.9, 128.7, 129.2, 133.8, 140.8, 144.5.



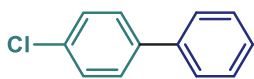
4-Metoxil-1,1'-bifenilo (**9bc**): Sólido blanco. Pf: 88-90 °C. RMN ^1H [300 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 3.85 (s, 3H, OCH_3), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar); 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ar), 7.50-7.57 (m, 4H, Ar). RMN ^{13}C [75 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 55.3, 114.1, 126.6, 126.7, 128.1, 128.7, 133.7, 140.8, 159.1.



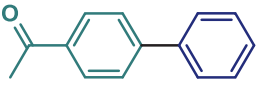
4-Metil-1,1'-bifenilo (**9cc**): Sólido blanco. Pf: 45-47 °C. RMN ^1H [300 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 2.39 (s, 3H, CH_3), 7.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar). RMN ^{13}C [75 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 21.0, 126.9, 128.6, 129.4, 136.9, 138.3, 141.1.

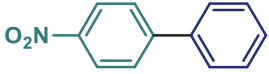


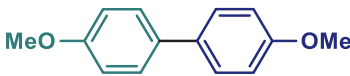
Bifenilo (**9dc**): Sólido blanco. Pf: 68-70 °C. RMN ^1H [300 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 7.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, Ar), 7.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H, Ar), 7.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H, Ar). RMN ^{13}C [75 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 127.1, 127.2, 128.7, 141.2.

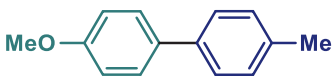


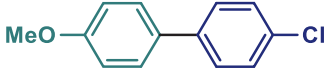
4-Fenil-clorobenceno (**9ec**): Sólido blanco. Pf: 77-78 °C. RMN ^1H [300 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 7.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, Ar), 7.49 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Ar), 7.62 (d, $J = 8$ Hz, 2H, Ar), 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ar), 8.10 (d, $J = 7.9$, 2H, Ar). RMN ^{13}C [75 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 127.6, 127.9, 129.2, 129.3, 133.2, 138.9, 140.8.

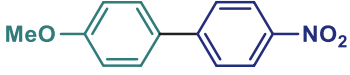

 4'-Fenilacetofenona (**9fc**): Solido blanco. Pf: 120-121 °C. RMN ¹H [300 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 2.64 (s, 3H, CH₃), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ar), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ar), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar). RMN ¹³C [75 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 197.9, 145.7, 139.8, 135.8, 128.9, 128.2, 127.3, 127.2, 26.6.

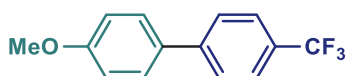

 4-Nitro-1,1'-bifenilo (**9gc**): Solido amarillo. Pf: 112-114 °C. RMN ¹H [300 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 7.44-7.52 (m, 3H, Ar), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, Ar), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar). RMN ¹³C [75 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 124.0, 127.3, 127.7, 128.8, 129.1, 138.7, 147.0, 147.5.


 4,4'-Dimetoxil-1,1'-bifenilo (**9ba**): Solido blanco. Pf: 178-180 °C. RMN ¹H [300 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 3.84 (s, 6H, OCH₃), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H, Ar), 7.459 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H, Ar). RMN ¹³C [75 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 55.3, 114.1, 127.7, 133.4, 158.6.

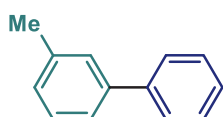

 4-(4-Metoxifenil)anisol (**9bb**): Solido blanco. Pf: 112-114 °C. RMN ¹H [300 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 2.38 (s, 3H, CH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar). RMN ¹³C [75 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 21.0, 55.3, 114.1, 126.5, 127.9, 128.7, 129.4, 130.8, 133.7, 136.3, 137.9, 158.8.


 4-Metoxil-4'-cloro-1,1'-bifenilo (**9bd = 9ea**): Solido blanco. Pf: 111-113 °C. RMN ¹H [300 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 3.81 (s, 3H, OCH₃), 6.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.53 (d, *J* = 8 Hz, 2H, Ar), 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Ar), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Ar). RMN ¹³C [75 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 55.8, 114.8, 129.3, 130.1, 133.2, 138.9, 159.2.

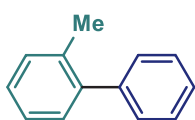

 4-Metoxil-4'-nitro-1,1'-bifenilo (**9be**): Solido blanco. Pf: 106-108 °C. RMN ¹H [300 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 3.87 (s, 3H, OCH₃), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar), 7.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar), 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar), 8.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar). RMN ¹³C [75 MHz, CDCl₃] δ (ppm): 55.3, 114.5, 124.1, 127.0, 128.5, 131.0, 146.4, 147.1, 160.3.



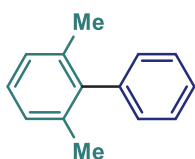
4-Metoxil-4'-trifluorometil-1,1'-bifenilo (**9bf**): Solido blanco. Pf: 124-126 °C. RMN ^1H [300 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 3.86 (s, 3H, OCH_3), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 7.65 (s, 4H, Ar). RMN ^{13}C [75 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 55.3, 114.4, 122.5, 125.6, 126.1, 126.8, 128.3, 128.8, 130.8, 132.1, 144.2, 159.8.



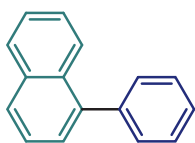
3-Metil-1,1'-bifenilo (**9hc**): Aceite color ámbar. RMN ^1H [300 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 2.39 (s, 3H, CH_3), 7.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar). RMN ^{13}C [75 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 21.0, 126.9, 128.6, 129.4, 136.9, 138.3, 141.1.



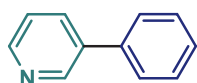
2-metil-1,1'-bifenilo (**9ic**): Aceite color ámbar. RMN ^1H [300 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 2.58 (s, 3H, CH_3), 7.54-7.68 (m, 9H, Ar). RMN ^{13}C [75 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 20.3, 125.7, 126.6, 127.1, 127.9, 129.1, 129.7, 130.2, 135.1, 141.9.



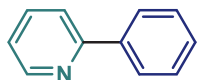
2,6-Dimetil-1,1'-bifenilo (**9jc**): Aceite color ámbar. RMN ^1H [300 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 2.0 (s, 6H, CH_3), 7.11-7.17 (m, 4H, Ar), 7.35 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, Ar), 7.42 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, Ar), 7.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, Ar). RMN ^{13}C [75 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 127.1, 127.2, 128.3, 128.7, 129.0, 136.0, 141.0, 141.8.



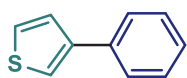
1-Fenilnaftaleno (**9kc**): Aceite color ámbar. RMN ^1H [300 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 7.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar), 7.51-7.46 (m, 4H, Ar), 7.76-7.72 (m, 3H, Ar), 7.93-7.85 (m, 3H, Ar), 8.05 (s, 1H, Ar). RMN ^{13}C [75 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 123.1, 124.7, 125.9, 127.1, 127.4, 127.9, 128.7, 128.8, 132.1, 134.4, 140.0, 142.4.



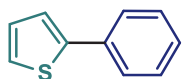
3-Fenilpidrina (**9lc**): Aceite color ámbar. RMN ^1H [300 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 7.34-7.37 (m, 3H, Ar), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar), 7.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, Ar), 8.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, Ar). RMN ^{13}C [75 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 121.2, 127.1, 127.2, 128.7, 141.2, 150.1, 152.1.



2-Fenilpiridina (**9mc**): Aceite color ámbar. RMN ^1H [300 MHz, CDCl_3] 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 ^{13}C [75 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 123.4, 127.0, 128.0, 128.7, 128.9, 130.7, 134.2, 136.5, 137.7, 148.2, 148.3.



3-Feniltiofeno (**9nc**): Aceite color ámbar RMN ^1H [300 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 7.29-7.47 (m, 6H, Ar), 7.61 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H, Ar). RMN ^{13}C [75 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 119.7, 120.2, 126.1, 126.3, 126.4, 127.1, 128.7.



2-Feniltiofeno (**9oc**): Aceite color ámbar. RMN ^1H [300 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 7.06-7.09 (m, 1H, Ar), 7.25-7.44 (m, 5H, Ar), 7.60-7.63 (m, 2H, Ar). RMN ^{13}C [75 MHz, CDCl_3] δ (ppm): 123.0, 124.7, 125.9, 127.1, 127.4, 127.9, 128.7, 128.8.

9. REFERENCIAS

- (1) Yasuda, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 279–287.
- (2) Suzuki, A.; Miyaura, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866–867.
- (3) Song, M.-P.; Gong, J.-F.; Hao, X.-Q.; Niu, J.-L. *Dalt. Trans.* **2011**, 40, 5135–5150.
- (4) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147–168.
- (5) Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 32, 1917–1927.
- (6) Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J.; Coles, S. J.; Gelbrich, T.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E. *Organometallics* **2003**, 22, 987–999.
- (7) Ortega-Jiménez, F.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, A.; Penieres, G.; Quijada, R.; Álvarez, C. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 454.
- (8) Mino, T.; Shirae, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Chem. Inf.* **2003**, 34, 882–884.
- (9) Mino, T.; Shirae, Y.; Saito, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9499–9502.
- (10) Bhargava, S. K.; Privér, S. H.; Bennett, M. A.; Willis, A. C.; Pottabathula, S.; Kantam, M. L. *Dalt. Trans.* **2014**, 43, 12000–12012.
- (11) Chen, C.-T.; Huang, C.-A.; Chen, M.-T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 4642–4648.
- (12) Monteiro, A. L.; Zim, D.; Nobre, S. M. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2008**, 287, 16–23.
- (13) Monteiro, A. L.; Dupont, J.; Zim, D.; Gruber, A. S.; Ebeling, G. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2881–2884.
- (14) Ortega-Jiménez, F.; Camacho-Espinoza, M.; Penieres-Carrillo, J. e G.; Rios-Guerra, H.; Lagunas-Rivera, S. *J. Organomet. Chem.* **2019**, 880, 386–391.
- (15) Ortega-Jiménez, F.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G.; Álvarez-Toledano, C.; Penieres-Carrillo, J. G.; Lagunas-Rivera, S. *RSC Adv.* **2015**, 5, 80911–80918.
- (16) Wade, L. G. *Química Orgánica, 7ª.*; Pearson: Estado de México, 2012.
- (17) Friestad, G. K.; Massari, S. E. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4237–4240.
- (18) Carey, Francis, A.; Giuliano, Robert, M. *Organic Chemistry, 9ª.*; McGraw-Hill: New York, 2014.
- (19) Japp, F.; Klingemann, F. *J. Eur. Inorg. Chem.* **1887**, 20, 2942–2944.
- (20) Japp, F.; Klingemann, F. *J. Eur. Inorg. Chem.* **1887**, 20, 3284–3286.
- (21) Japp, F.; Klingemann, F. *J. Eur. Inorg. Chem.* **1887**, 20, 3398–3401.
- (22) Phillips, R. In *Organic Reactions*; Wiley-VCH, 2011; p 1143.
- (23) Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier: Pennsylvania, 2005.
- (24) Kobayashi, S.; Manabe, K.; Oyamada, H.; Sugita, K. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8054–8057.
- (25) Keith, J.; Gomez, L. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7113–7116.
- (26) Bamford, W. R.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.* **1953**, 40, 4735.
- (27) Kerr, W. J.; Morrison, A. J.; Pazicky, M.; Weber, T. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2250–2253.
- (28) Altman, R. A.; Matikonda, S. S.; Yang, M.-H. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3894–3897.
- (29) Fischer, E.; Jourdan, F. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1883**, 16, 2241–2245.
- (30) Holton, T. L.; Schechter, H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4725–4729.
- (31) Takeda, T.; Sasaki, R.; Yamauchi, S.; Fujiwara, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 53, 557–566.
- (32) Heydt, H. In *Science of Synthesis*; Houben-Weyl, 2004; pp 858–862.
- (33) Böshar, M.; Fink, J.; Heydt, H.; O., W.; Regitz, M. *Methoden Der Org. Chemie* **1990**, E14B, 996.
- (34) Barton, D. H. R.; O'brien, R. E.; Sternhell, S. *J. Chem. Soc.* **1962**, 470–476.
- (35) Barton, D. H. R.; Bashiardes, G.; Fourrey, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1605–1608.
- (36) Barton, D. H. R.; Bashiardes, G.; Fourrey, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 44, 162–178.
- (37) Kishner, N. *Russ. J. Phys. Chem.* **1911**, 43, 582–595.
- (38) Wolff, L. *Eur. J. Org. Chem.* **1912**, 394, 86–108.

- (39) Yamabe, S.; Zeng, G.; Guan, W.; Sakaki, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 259–270.
- (40) García, H. G.; Muñoz, A.; Miguel, D.; Garcia, G. S. *Organometallics* **1994**, *13*, 1775.
- (41) Bacchi, A.; Carcelli, M.; Costa, M.; Pelagatti, P.; Pelizzi, C.; Pelizzi, G. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **1996**, *22*, 4239–4244.
- (42) Ortega, C.; Gutiérrez, R.; Sharma, P.; Gómez, E.; Toscano, A.; López, J. G.; Penieres, G.; Álvarez, C. *Trends Organomet. Chem.* **2002**, 4–19.
- (43) Rollas, S.; Küçükgül, Ş. G. *Molecules* **2007**, *12*, 1910–1939.
- (44) Ortega-Jiménez, F.; Penieres-Carrillo, J. G.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Lagunas-Rivera, S. *Chinese J. Chem.* **2017**, *35*, 1881–1888.
- (45) Mino, T.; Kajiwara, K.; Shirae, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Synlett* **2008**, *17*, 2711–2715.
- (46) Álvarez-Casao, Y. Fac. de Química, Universidad de Sevilla, 2016.
- (47) Piet W. N. M., van L. *Homogeneous Catalysis: Understanding the Art*; Springer Netherlands: Paises Bajos, 2004.
- (48) Romero-Salvador, A.; Gutiérrez-Jodra, L. *Catalizadores y Procesos Catalíticos*; Realigraf: Madrid, 2004.
- (49) Behr, A.; Neubert, P. *Applied Homogeneous Catalysis*; John Wiley & Sons.: Chichester, 2012.
- (50) Astruc, D. *Organometallic Chemistry and Catalysis*; Springer: New York, 2007.
- (51) Lazny, R.; Nodzevska, A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1386–1434.
- (52) Enders, D.; Peters, R.; Betray, W.; Janeck, C. F.; Job, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253–2329.
- (53) Goel, A. B.; Pfeffer, M. *Inorg. Synth.* **1989**, *26*, 211–214.
- (54) Morrison, J. *Asymmetric Synthesis V3*; Academic Press: Orlando, 1984.
- (55) Schaumann, E.; Padwa, A. *Sci. Synth.* **2004**, 27.
- (56) Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press: Amsterdam, 1991.
- (57) Yamamoto, Y.; Negishi, E. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 1–317.
- (58) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*; Wiley: Chichester, 1995.
- (59) Fu, G. C. 1.; Littke, A. F. *Angew. Chemie Int Ed Engl.* **1998**, *37*, 3387–3388.
- (60) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550–9561.
- (61) Fu, G. C.; Neuschütz, K.; Dai, C.; Netherton, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099–10100.
- (62) Kirchhoff, J. H.; Dai, C.; Fu, G. C. *Angew. Chemie Int Ed Engl.* **2002**, *41*, 1945–1947.
- (63) Kirchhoff, J. H.; Netherton, M. R.; Hills, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662–13663.
- (64) Molander, G. A.; Bernardi, C. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8424–8429.
- (65) Molander, G. A.; Biolatto, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867–1870.
- (66) Molander, G. A.; Machrouhi, F.; Katona, B. W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416–8423.
- (67) Graaf, W.; Boersma, J.; Kotten, G. van. *Organometallics* **1990**, *9*, 1479.
- (68) Markies, B.; Canty, A.; Graaf, W.; Boersma, J.; Janssen, M.; Hogerheide, M.; Smeets, W.; Spek, A.; Kotten, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *482*, 191.
- (69) Nishihara, Y.; Onodera, H.; Osakada, K. *Chem. Communication* **2004**, 192.
- (70) Osakada, K.; Onodera, H.; Nishihara, Y. *Organometallics* **2005**, *24*, 190.
- (71) Smith, G. B.; Verhoeven, T. R.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L.; King, A. O. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151–8156.
- (72) Moreno-Mañas, M.; Pérez, M.; Pleixats, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2346–2351.
- (73) Organ, M. G.; Arvanitis, E. A.; Dixon, C. E.; Cooper, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1288–1294.
- (74) Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461–470.
- (75) Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020–4028.

- (76) Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E.; Pike, K. J.; Wimperis, S. J. *Organomet. Chem.* **2001**, *633*, 173–181.
- (77) Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chemie Int Ed Engl.* **2001**, *40*, 4544–4568.
- (78) Choudary, B. M.; Madhi, S.; Chowdari, N. S.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14127–14136.
- (79) Grasa, G. A.; Viciu, M. S.; Huang, J.; Zhang, C.; Trudell, M. L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2002**, *21*, 2866–2873.
- (80) Li, G. Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3643–3650.
- (81) Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54–57.
- (82) Zim, S.; Lando, V.; Dupont, J.; Monteiro, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3049.
- (83) Hartwing, J.; Carrow, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116.
- (84) Nishihara, Y. *Applied, Cross-Coupling, Reactions*; Springer: Alemania, 2013.
- (85) Danishefsky, S. J.; Lin, S. *Angew. Chemie Int Ed Engl.* **2002**, *41*, 512–515.
- (86) Zhu, B.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2575–2578.
- (87) Heathcock, C. H.; Mapp, A. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 23–27.
- (88) Molander, G. A.; Dehmel, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10313–10318.
- (89) Grévy, J.-M.; Morales-Morales, D.; Ramírez-Rave, S.; Ramírez-Apan, M. T.; Tlahuext, H. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *814*, 16–24.
- (90) Morales-Morales, D.; Valdés, H.; Rufino-Felipe, E. *J. Organomet. Chem.* **2019**, *898*, 120864.
- (91) Valderrama-Ramírez, F. FES-Cuautitlán UNAM, 2012.
- (92) Contel, M.; Shaik, N.; Martínez, A.; Augustin, I.; Giovinazzo, H.; Varela-Ramírez, A.; Sanaú, M.; J. Aguilera, R. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 253–259.
- (93) Cope, A. C.; Siekman, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272–3273.
- (94) Kelly, W. S. J.; Ford, G. H.; Nelson, S. M. *J. Chem. Soc. A* **1971**, 388–396.
- (95) Moulton, C. J.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1976**, 1020–1024.
- (96) Weeks, B.; Empsall, H. D.; Hyde, E. M.; Markham, R.; McDonald, W. S.; Norton, M. C.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 589–590.
- (97) van Koten, G.; Timmer, K.; Noltes, J. G.; Spek, A. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 250–252.
- (98) Fout, A. R.; Martinez, G. E.; Ocampo, C.; Park, Y. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4290–4293.
- (99) Pell, C. J.; Zhu, Y.; Huacuja, R.; Herbert, D. E.; Hughes, R. P.; Ozerov, O. V. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3178–3186.
- (100) Rafiq, S.; Bezdek, M. J.; Chirik, P. J.; Scholes, G. D. *Chem* **2019**, *5*, 402–416.
- (101) Goldman, A. S.; Gao, Y.; Emge, T. J.; Krogh-Jespersen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2260–2264.
- (102) Poater, A.; Luque-Urrutia, J. A.; Solà, M.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2398–2403.
- (103) Beller, M.; Nielsen, M.; Alberico, E.; Baumann, W.; Drexler, H.-J.; Junge, H.; Gladiali, S. *Nature* **2013**, *495*, 85–89.
- (104) Zheng, J.; Zhang, Y.; Chen, X.; Zheng, B.; Guo, X.; Pan, Y.; Chen, H.; Li, H.; Min, S.; Guan, C.; et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2018**, *115*, 12395–12400.
- (105) van Koten, G.; Albrecht, M.; Lutz, M.; Spek, A. L. *Nature* **2000**, *406*, 970–974.
- (106) Che, C.-M.; To, W.-P.; Zhou, D.; Tong, G. S. M.; Cheng, G.; Yang, C. *Angew. Chemie* **2017**, *56*, 14036–14041.
- (107) Yam, V. W.-W.; Zhang, K.; Yeung, M. C.-L.; Leung, S. Y.-L. *Chem* **2017**, *2*, 825–839.
- (108) Hausinger, R. P.; Desguin, B.; Zhang, T.; Soumillion, P.; Hols, P.; Hu, J. *Science (80-.)*. **2015**, *349*, 66–69.

- (109) Hu, J.; Fellner, M.; Desguin, B.; Hausinger, R. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2017**, *114*, 9074–9079.
- (110) Lindner, M. M.; Albrecht, M. *Dalt. Trans.* **2011**, *40*, 8733–8744.
- (111) van Koten, G.; Albrecht, M. *Angew. Chemie* **2001**, *40*, 3750–3781.
- (112) Milstein, D.; Gunanathan, C. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 12024–12087.
- (113) Goldman, A. S.; Kumar, A.; Bhatti, T. M. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 12357–12384.
- (114) Kaska, W. C.; Leis, W.; Mayer, H. A. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 1787–1797.
- (115) Veige, A. S.; O'Reilly, M. E. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6325–6369.
- (116) Wendt, O. F.; Szabó, K. J. *Pincer and Pincer-Type Complexes: Applications in Organic Synthesis and Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2014.
- (117) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527–2572.
- (118) Jones, P. G.; Saura-Llamas, I.; Vicente, J. J. *Chem. Soc. Dalt. Trans.* **1993**, 3619–3624.
- (119) Widdowson, D. A.; Girling, I. R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1957–1960.
- (120) Inoue, N.; Horino, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4416–4422.
- (121) Alper, H. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *61*, C62.
- (122) Kilner, M.; Cameron, N. D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 687–688.
- (123) Lechat, J. R.; Santos, R. H. d. A.; Pfeffer, M.; Ossor, H.; Mauro, A.; Dehand, J. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *250*, 537–550.
- (124) Buchwald, S. L.; Zim, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2413–2415.
- (125) Pfeffer, M.; Beydoun, N.; Dupont, J. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **1989**, 1715–1720.
- (126) Dupont, J.; Pfeffer, M. *Palladacycles: Synthesis, Characterization and Applications*; Wiley-VCH: Alemania, 2008.
- (127) Uozumi, Y.; Kimura, T. *Organometallics* **2006**, *25*, 4883–4887.
- (128) Dong-Rong, X.; Qun-Li, L.; Jian-Ping, T.; Zhi-Fu, L.; Wen-Hui, N. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8332–8337.
- (129) Odinet, I. L.; Kozlov, V. A.; Aleksanyan, D. V.; Nelyubina, Y. V.; Lyssenko, K. A.; Petrovskii, P. V.; Vasil'ev, A. A. *Organometallics* **2011**, *30*, 2920–2932.
- (130) Singh, A. K.; Sharma, A. K.; Joshi, H.; Bhaskar, R.; Kumar, S. *Dalt. Trans.* **2017**, *46*, 2485–2496.
- (131) Tu, T.; Feng, X.; Wang, Z.; Liu, X. *Dalt. Trans.* **2010**, *39*, 10598–10600.
- (132) Spencer, J.; Sharratt, D. P.; Dupont, J.; Monteiro, A. L.; Reis, V. I.; Stracke, M. P.; Rominger, F.; McDonald, I. M. *Organometallics* **2005**, *24*, 5665–5672.
- (133) Kinf, H. H.; Makhubela, B. C. E.; Tia, R.; Fiebor, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1859–1870.
- (134) Chatterjee, A.; Ward, T. R. *Catal. Letters* **2016**, *146*, 820–840.
- (135) Singh, A. K.; Kumar, A.; Rao, G. K.; Kumar, S. *Dalt. Trans.* **2013**, *42*, 5200–5223.
- (136) Hor, T. S. A.; Bai, S.-Q. *Chem. Communication* **2008**, 3172–3174.
- (137) Sánchez Molina, E. de J. UNAM, 2018.
- (138) Ramírez Juárez, R. UNAM, 2019.
- (139) Ortega-Jiménez, F.; Ortega-Alfaro, M. C.; Reyes-Deloso, A.; Penieres-Carrillo, J. G.; López-Cortés, J. G.; Toscano, R. A.; Camacho-Espinoza, M. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 12967–12978.
- (140) Mino, T.; Shirae, Y.; Sasai, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *71*, 6834–6839.
- (141) Mino, T.; Shirae, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *70*, 2191–2194.
- (142) Jiménez, A. R. UNAM, 2019.
- (143) Victor, G. D. *Nature* **1998**, *395*, 837–838.
- (144) Doble, M.; Kruthiventi, A. K. *Green Chemistry and Engineering*; Academic Press: Burlington: USA, 2007.

- (145) Martínez, J.; Miranda, R.; Escobedo-González, R. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 453.
- (146) Pasquini, C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 198–219.
- (147) Ruvalcaba, R. M.; Arroyo, G.; Alcerreca, G. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1295–1301.
- (148) Delgado, F.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Landa, M. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 753–759.
- (149) Obrador, E.; Castro, M.; Zepeda, G.; Tamariz, J. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4649–4663.
- (150) Ortega-Jiménez, F.; Penieres-Carrillo, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortes, J. G.; Domínguez-Villa, F. X.; Rosas-Sánchez, A. *Appl. Organomet. Chem.* **2015**, *29*, 556–560.
- (151) Weinstein, J. A.; Towrie, M.; Delor, M.; Scattergood, P. A.; Sazanovich, I. V.; Parker, A. W.; Greetham, G. M.; Meijer, A. J. H. M. *Science (80-.)*. **2014**, *346*, 1492–1495.
- (152) Li, W.; Lee, S. K.; Suits, A. G.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 2541–2547.
- (153) Heyne, K.; Stensitzki, T.; Yang, Y.; Kozich, V.; Ahmed, A. A.; Kössl, F. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 126–131.
- (154) Samec, J. S. M.; Himo, F.; Biswas, S.; Dahlstrand, C.; Watile, R. A.; Kalek, M. *Chem. a Eur. J.* **2013**, *19*, 17939–17950.
- (155) Samec, J. S. M.; Biswas, S.; Watile, R. A. *Chem. a Eur. J. Commun.* **2014**, *20*, 2159–2163.
- (156) Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Vitta, C. Di. *Org. Prep. Proced. Int.* **2007**, *39*, 44 7-494.
- (157) Jeffery, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, *19*, 1287–1289.
- (158) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667–2670.
- (159) Jeffery, T. *Synthesis (Stuttg.)*. **1987**, 70–71.
- (160) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Nueva York, 2000.
- (161) Gao, C.; Zhou, H.; Wei, S.; Zhao, Y.; You, J.; Gao, G. *RSC Adv.* **2013**, *49*, 1127.
- (162) Parshall, G. W. *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 139–144.
- (163) Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Chem. a Eur. J.* **2011**, *17*, 2492–2503.
- (164) Amatore, C.; Le Duc, G.; Jutand, A. *Chem. a Eur. J.* **2013**, *19*, 10082–10093.
- (165) Singh, A. K.; Kumar, A.; Rao, G. K.; Kumar, S. *Organometallics* **2014**, *33*, 2921–2943.
- (166) Sherwood, J.; Clark, J. H.; Fairlamb, I. J. S.; Slattery, J. M. *Green Chem.* **2019**, *21*, 2164–2213.

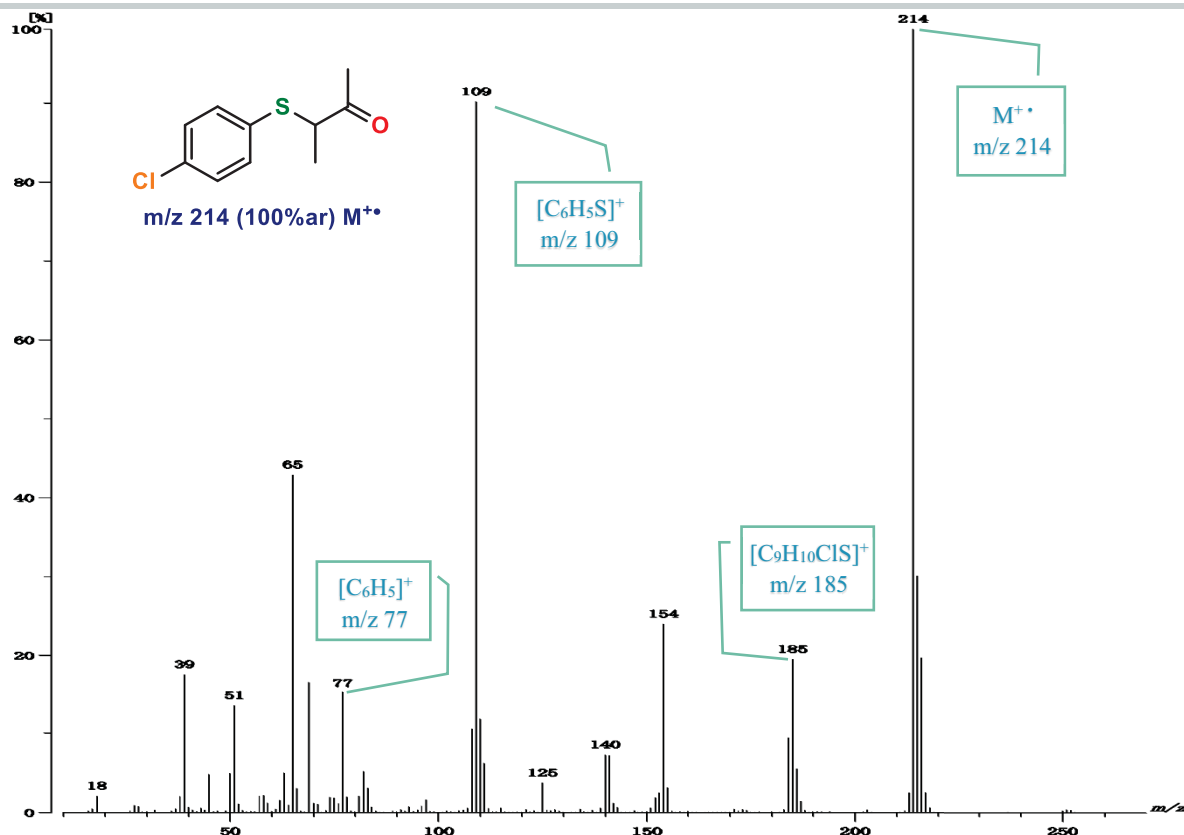
10. APÉNDICE

10.1 Compendio de espectros

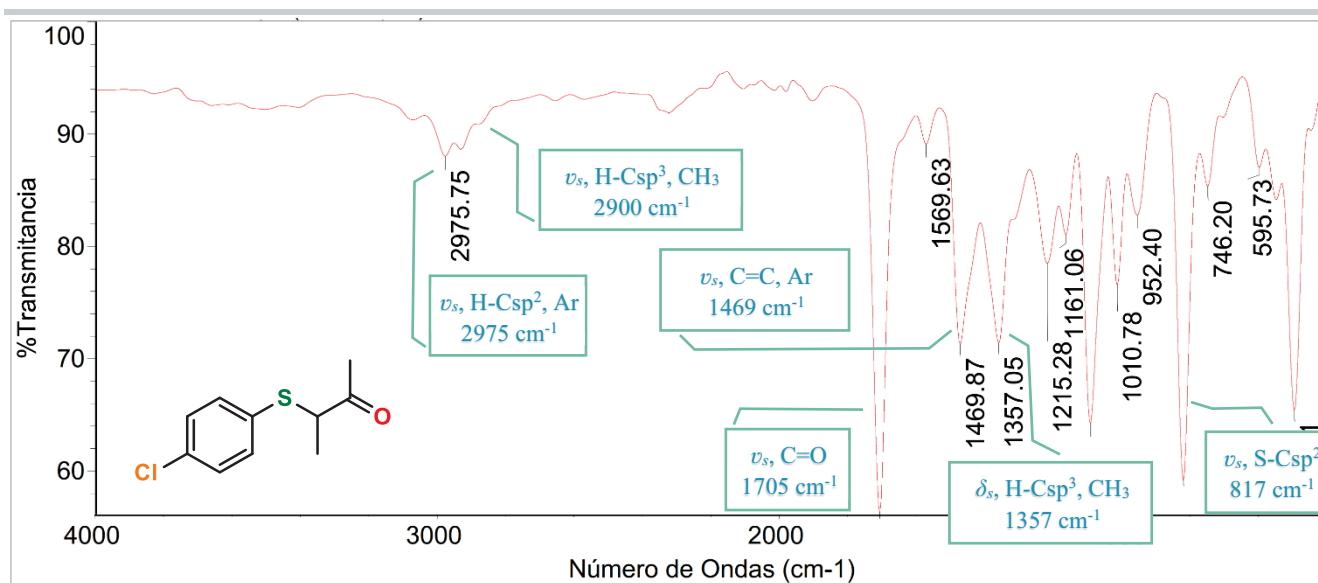
Espectro 1. Espectrometría de masas (IE) de la cetona 3a.....	B
Espectro 2. Espectrofotometría IR (ATR) para la cetona 3a	B
Espectro 3. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de la cetona 3a	C
Espectro 4. RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de la cetona 3a	C
Espectro 5. Espectrometría de masas (IE) de la cetona 3b	D
Espectro 6. Espectrofotometría IR (ATR) para la cetona 3b	D
Espectro 7. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de la cetona 3b.....	E
Espectro 8. RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de la cetona 3b.....	E
Espectro 9. Espectrometría de masas (IE) de la cetona 3c.....	F
Espectro 10. Espectrofotometría IR (ATR) para la cetona 3c	F
Espectro 11. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de la cetona 3c	G
Espectro 12. RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de la cetona 3c	G
Espectro 13. Espectrometría de masas (IE) de la cetona 3d	H
Espectro 14. Espectrofotometría IR (ATR) para la cetona 3d.....	H
Espectro 15. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de la cetona 3d.....	I
Espectro 16. RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) de la cetona 3d.....	I
Espectro 17. Espectrometría de masas (IE) del ligante 5a	J
Espectro 18. Espectrofotometría IR (ATR) para el ligante 5a	J
Espectro 19. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) del ligante 5a.....	K
Espectro 20. RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) del ligante 5a.....	K
Espectro 21. Espectrometría de masas (IE) del ligante 5b	L
Espectro 22. Espectrofotometría IR (ATR) para el ligante 5b.....	L
Espectro 23. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) del ligante 5b.....	M
Espectro 24. RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) del ligante 5b.....	M
Espectro 25. Espectrometría de masas (IE) del ligante 5c.....	N
Espectro 26. Espectrofotometría IR (ATR) para el ligante 5c	N
Espectro 27. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) del ligante 5c	O
Espectro 28. RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) del ligante 5c	O
Espectro 29. Espectrometría de masas (IE) del ligante 5d	P
Espectro 30. Espectrofotometría IR (ATR) para el ligante 5d.....	P
Espectro 31. RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) del ligante 5d.....	Q
Espectro 32. RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) del ligante 5d.....	Q



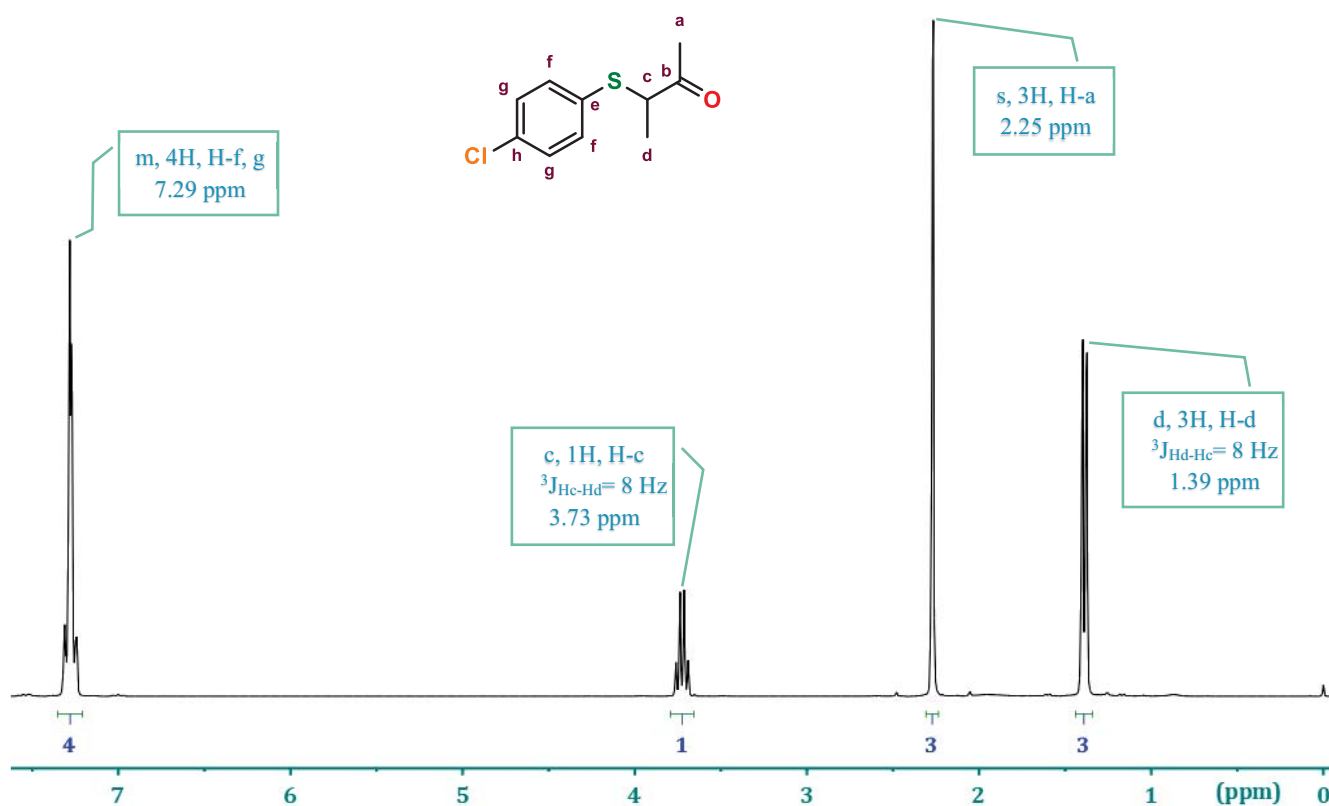
10.1.1 Espectroscopía de la cetona 3a



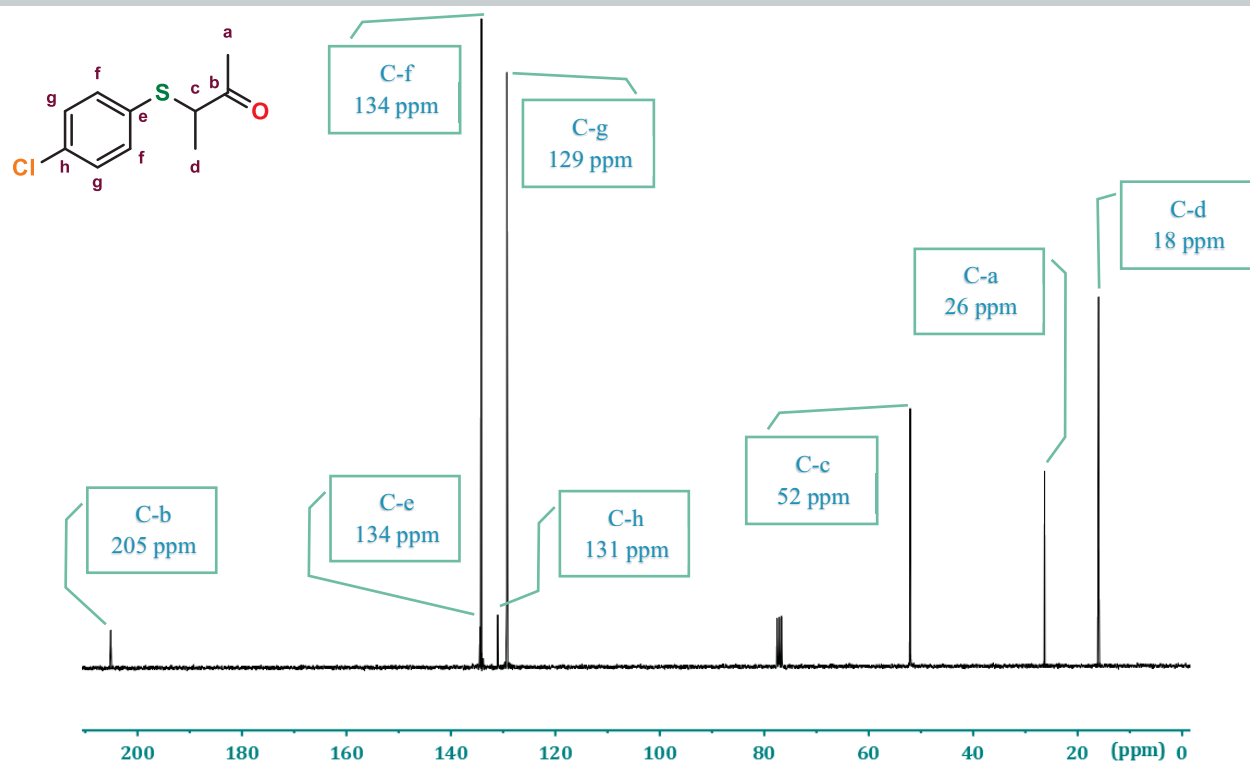
Espectro 1. Espectrometría de masas (IE) de la cetona 3a



Espectro 2. Espectrofotometría IR (ATR) para la cetona 3a



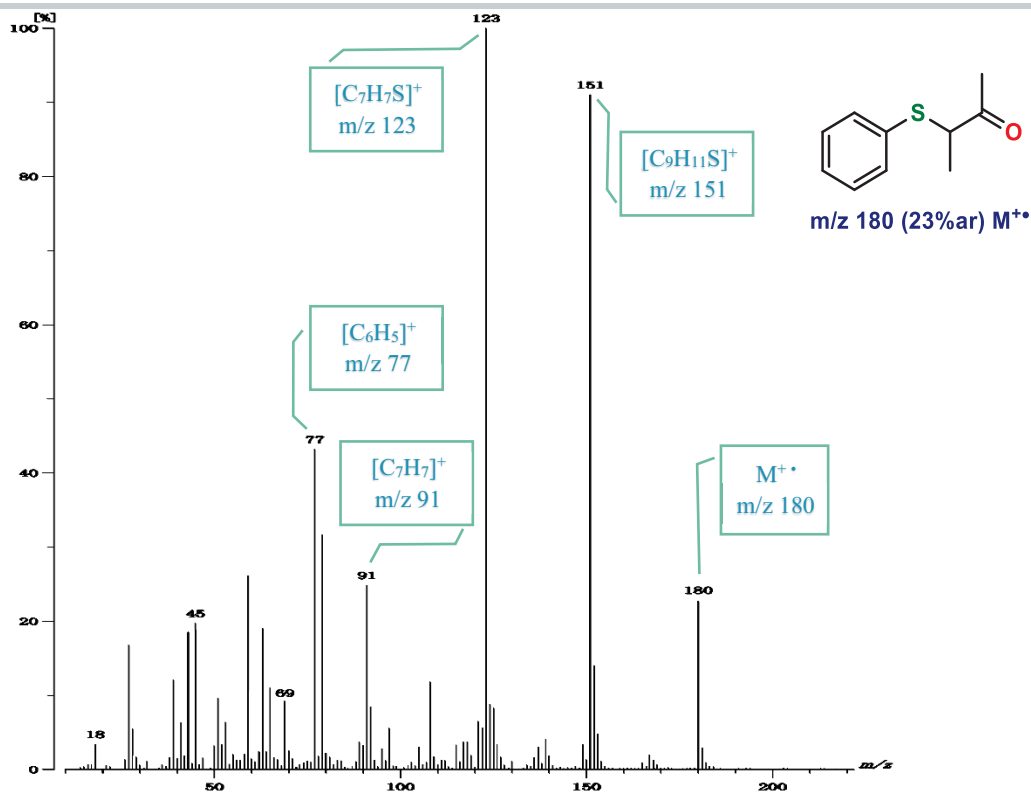
Espectro 3. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la cetona **3a**



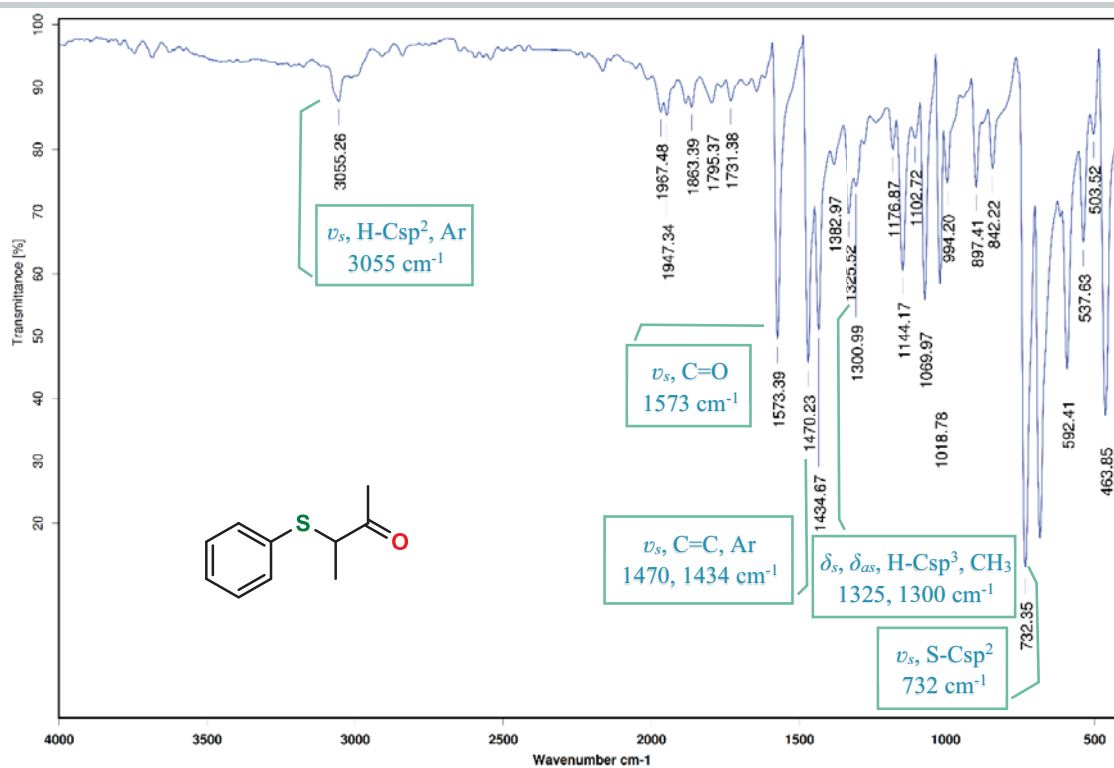
Espectro 4. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la cetona **3a**



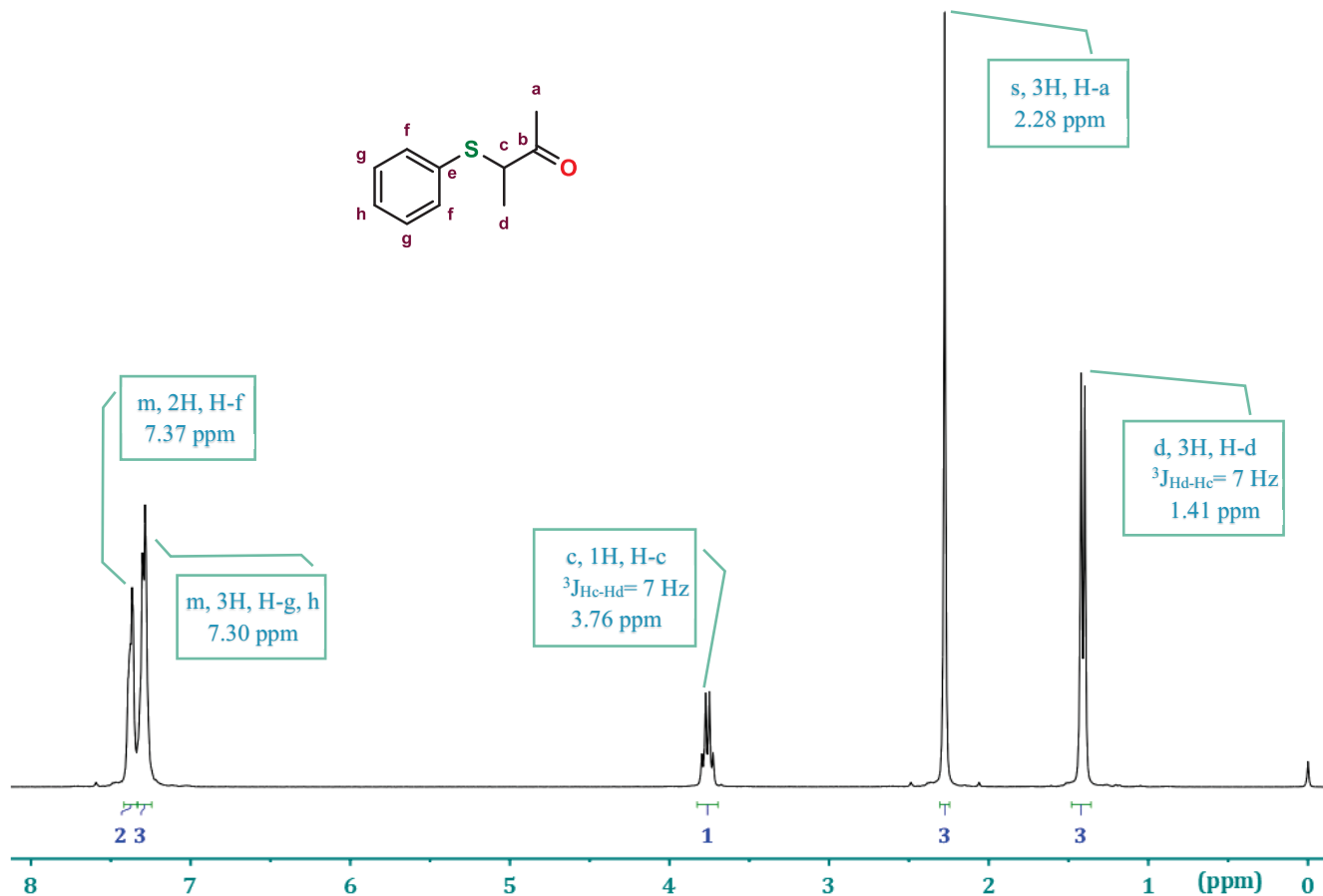
10.1.2 Espectroscopía de la cetona 3b



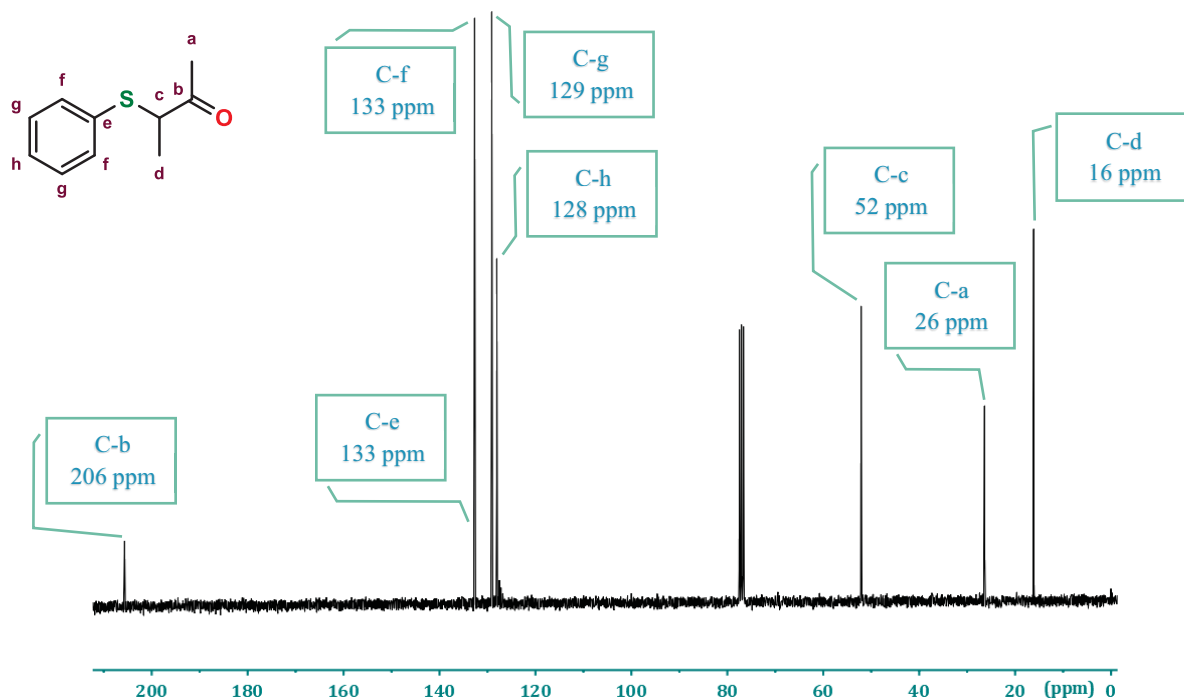
Espectro 5. Espectrometría de masas (IE) de la cetona 3b



Espectro 6. Espectrofotometría IR (ATR) para la cetona 3b



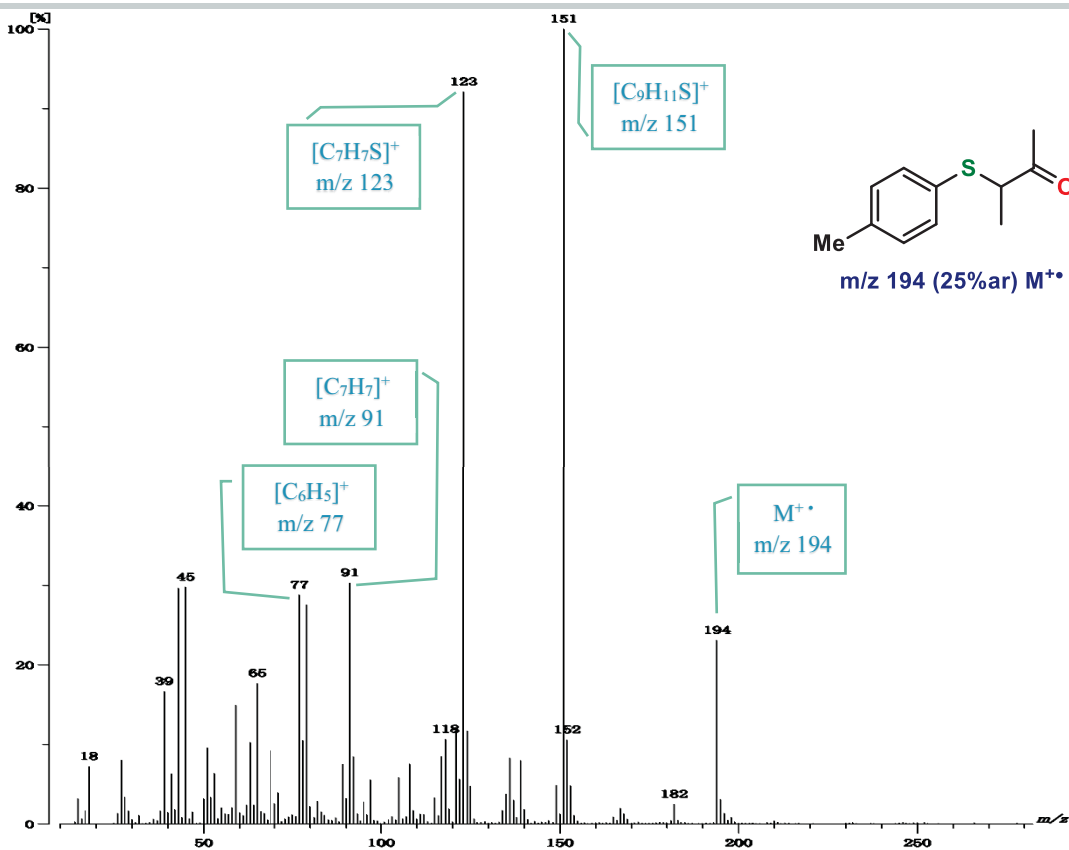
Espectro 7. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la cetona **3b**



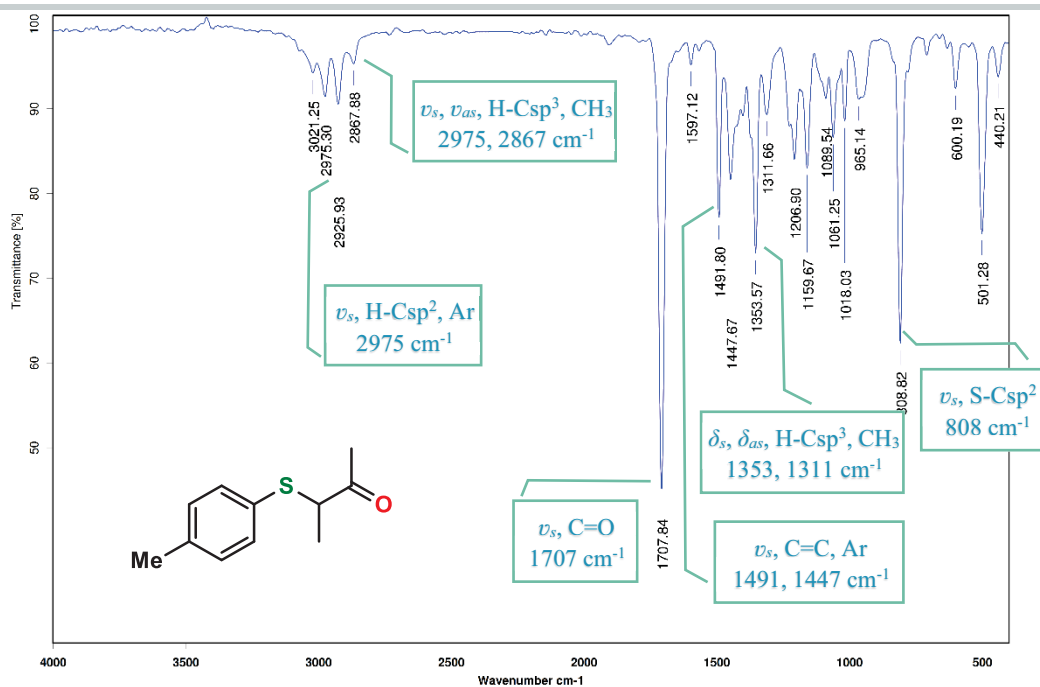
Espectro 8. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la cetona **3b**



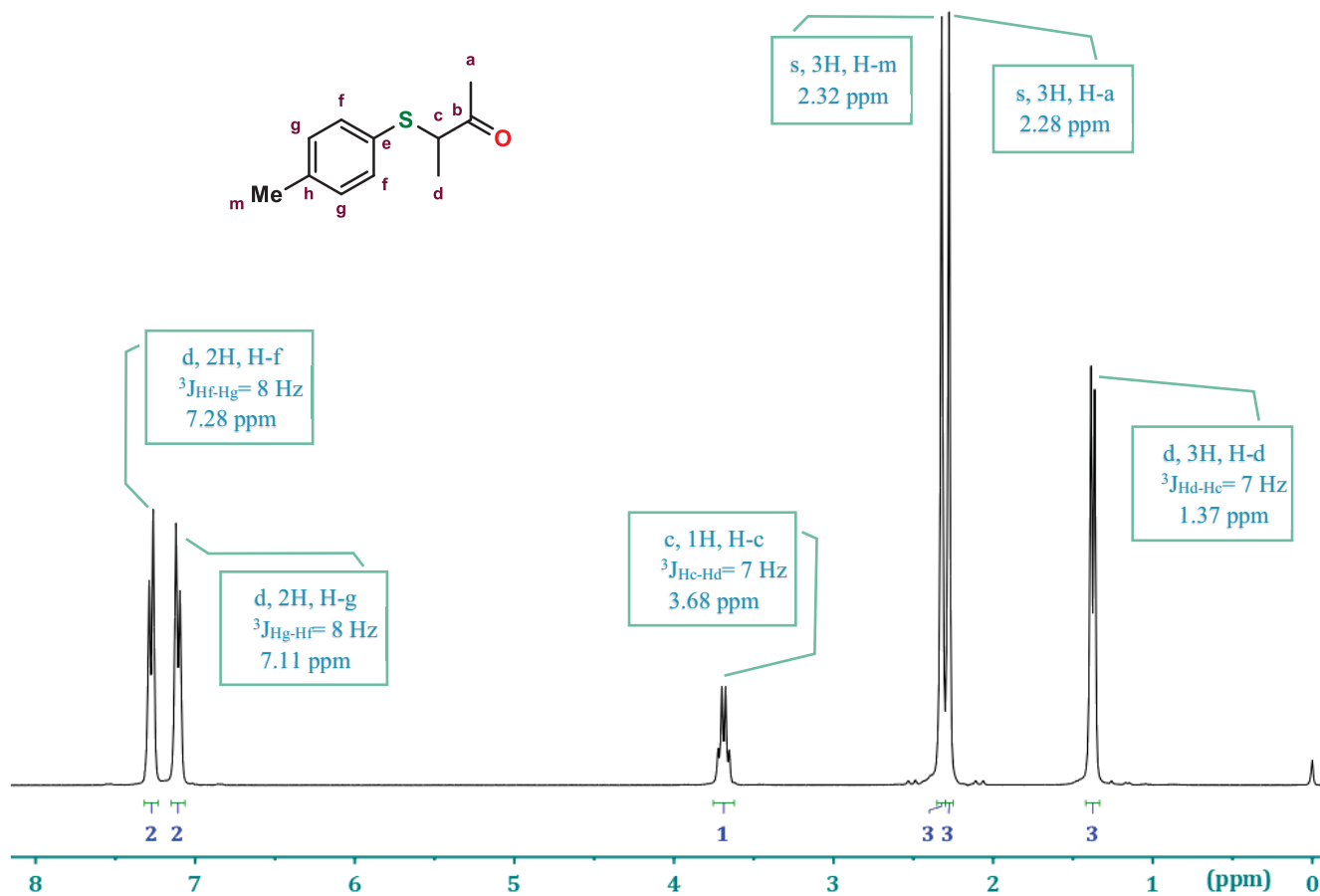
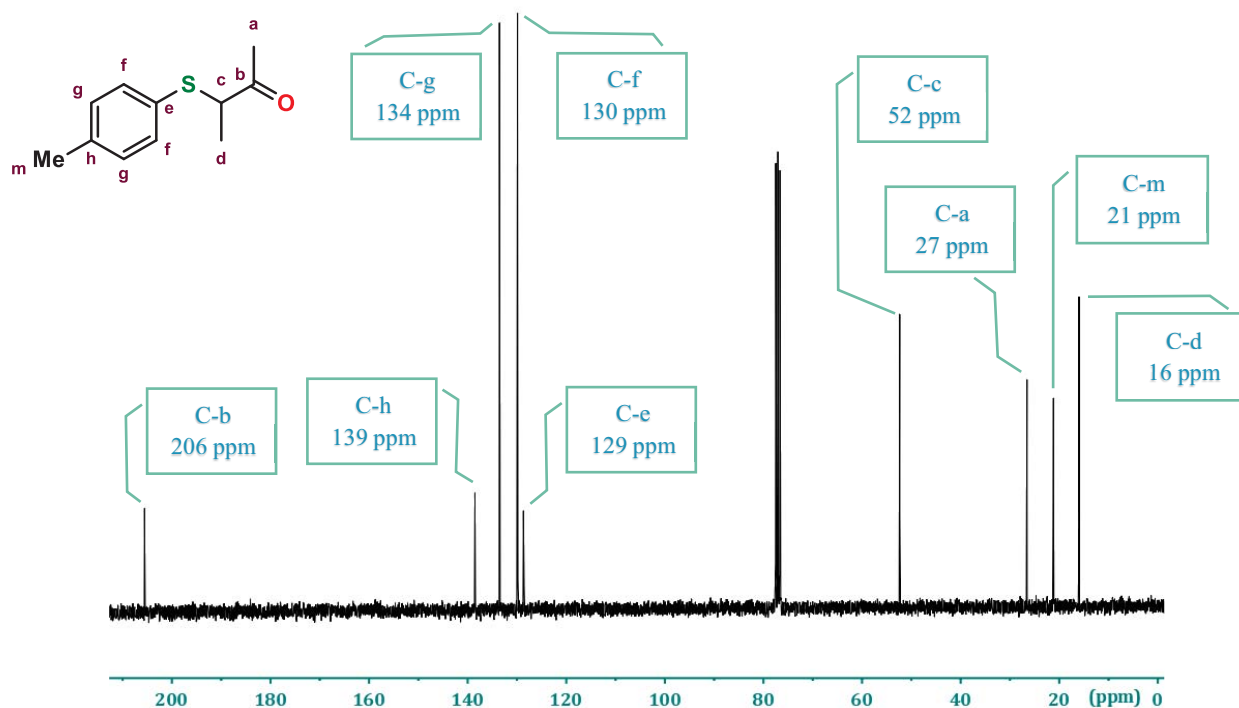
10.1.3 Espectroscopía de la cetona 3c



Espectro 9. Espectrometría de masas (IE) de la cetona 3c

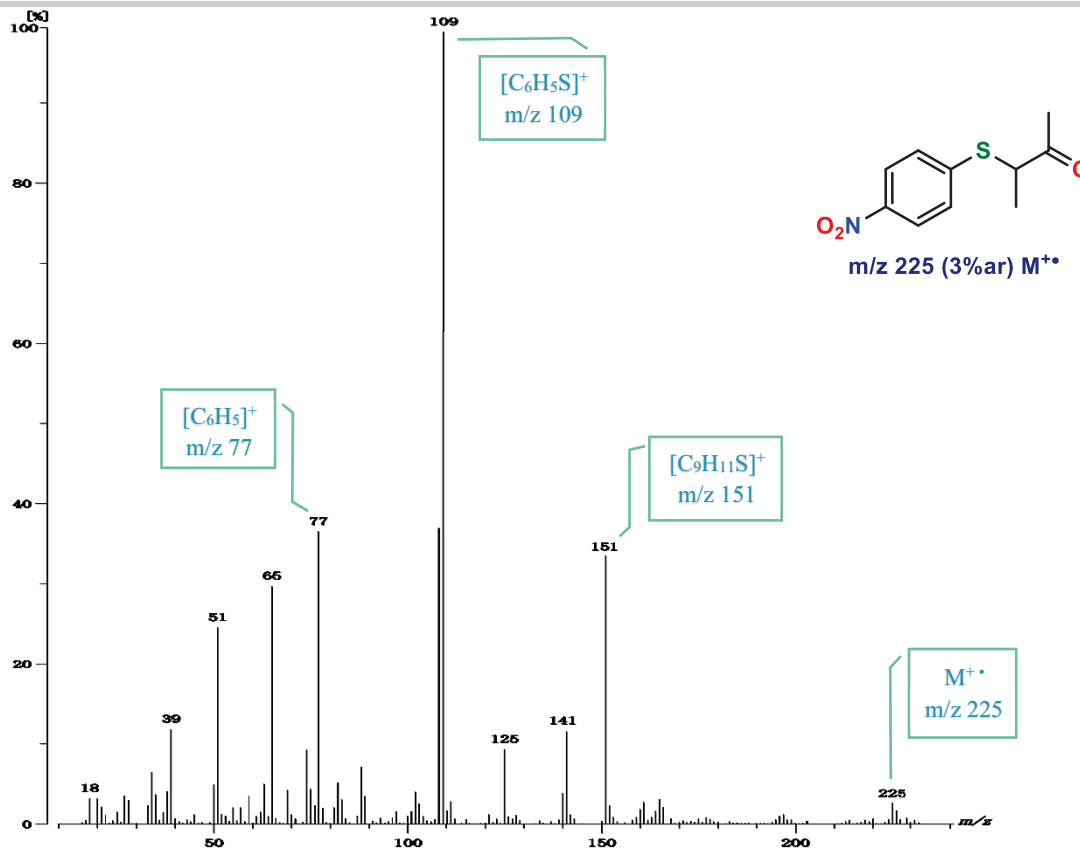


Espectro 10. Espectrofotometría IR (ATR) para la cetona 3c

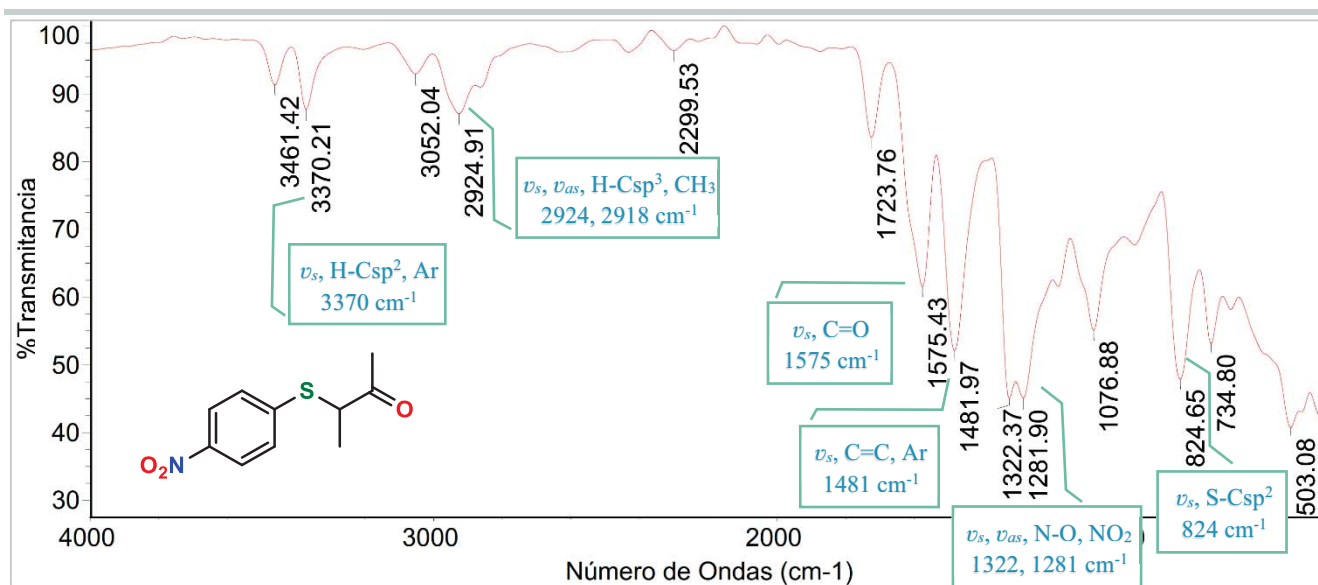

Espectro 11. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) de la cetona **3c**

Espectro 12. RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) de la cetona **3c**



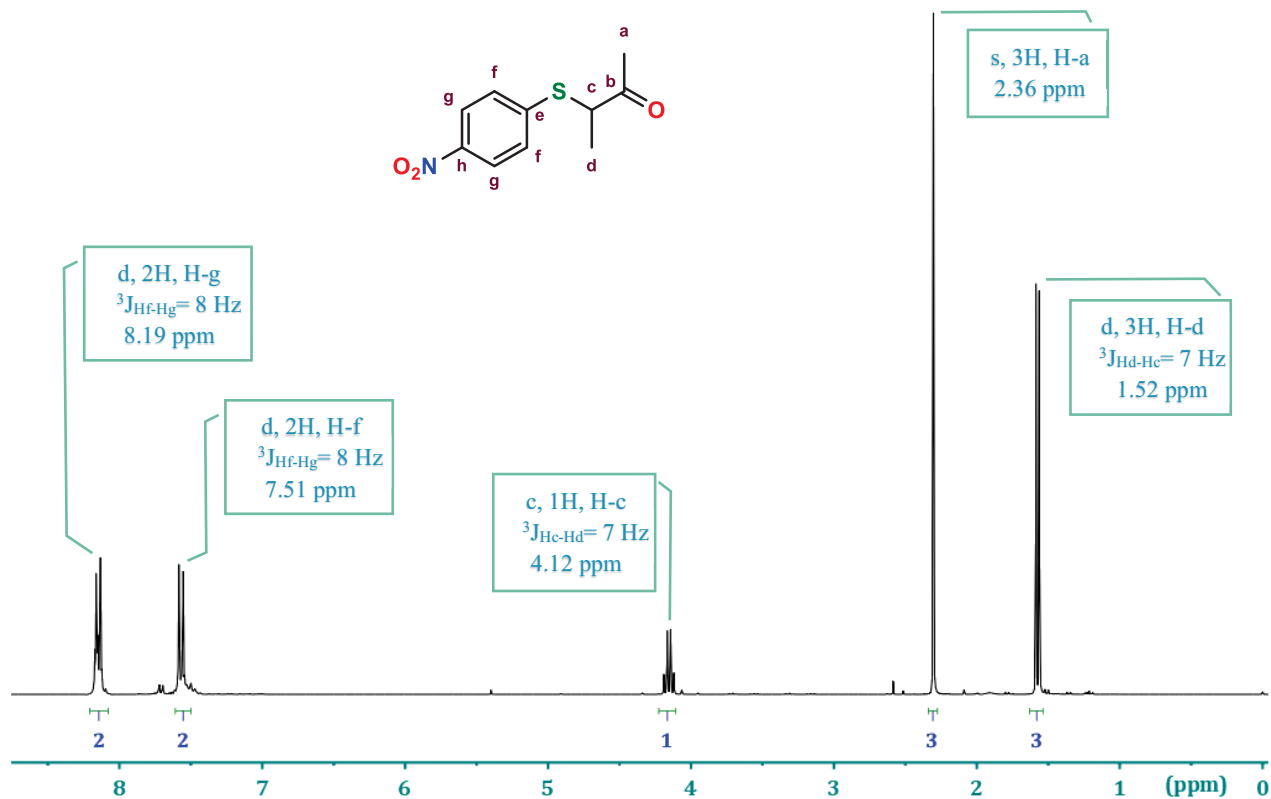
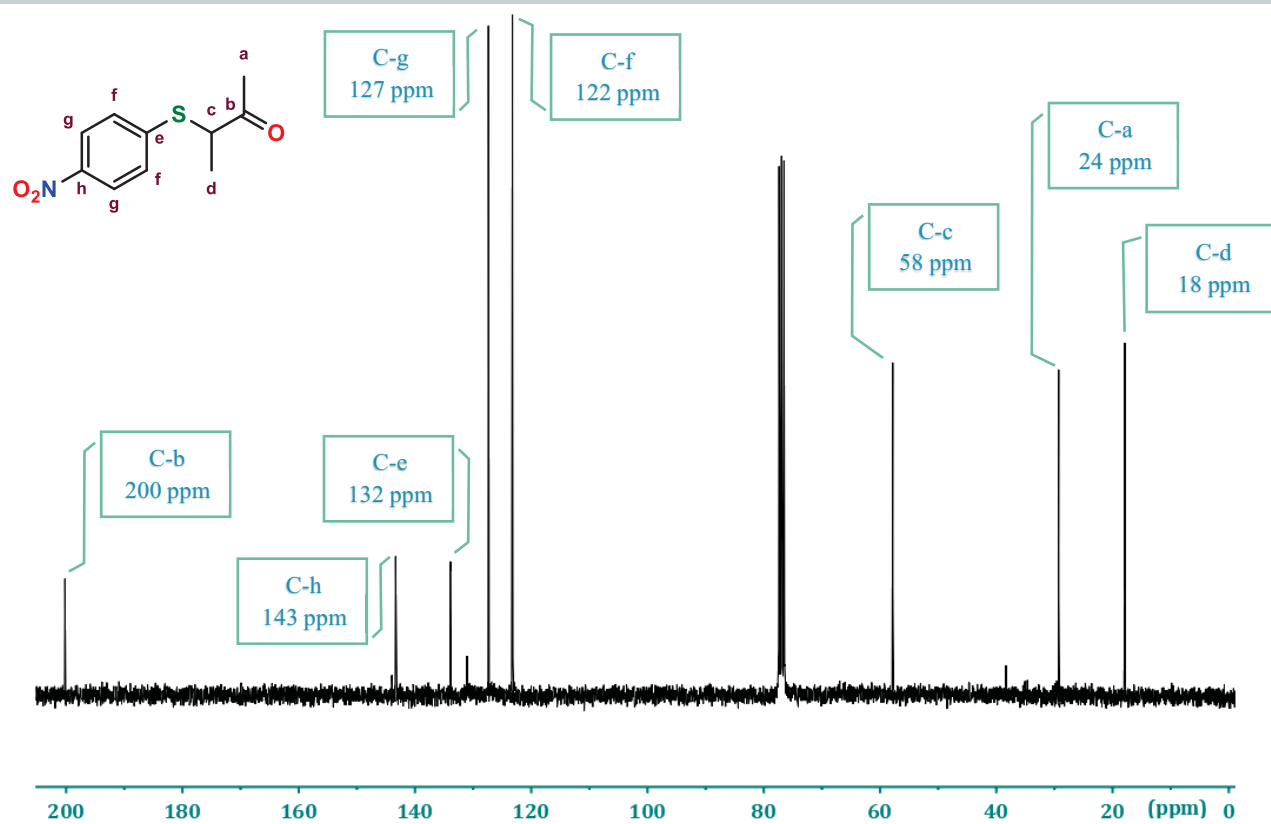
10.1.4 Espectroscopía de la cetona 3d



Espectro 13. Espectrometría de masas (IE) de la cetona 3d

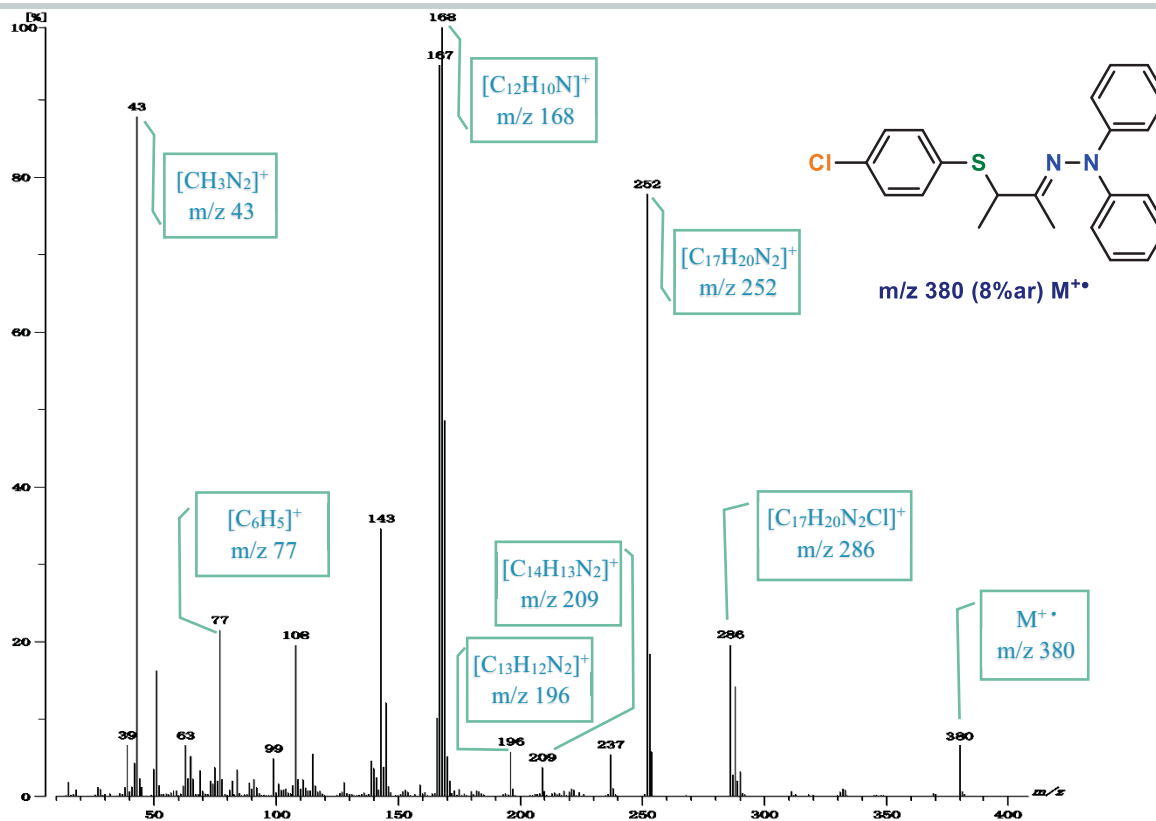


Espectro 14. Espectrofotometría IR (ATR) para la cetona 3d

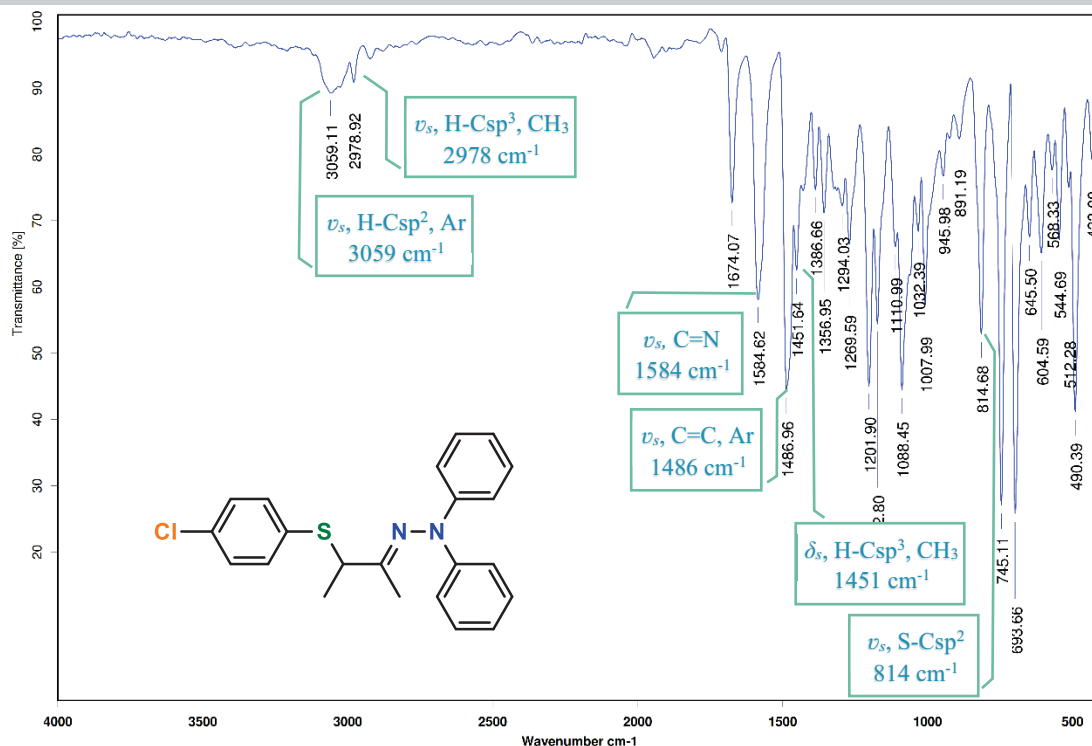

Espectro 15. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la cetona **3d**

Espectro 16. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la cetona **3d**



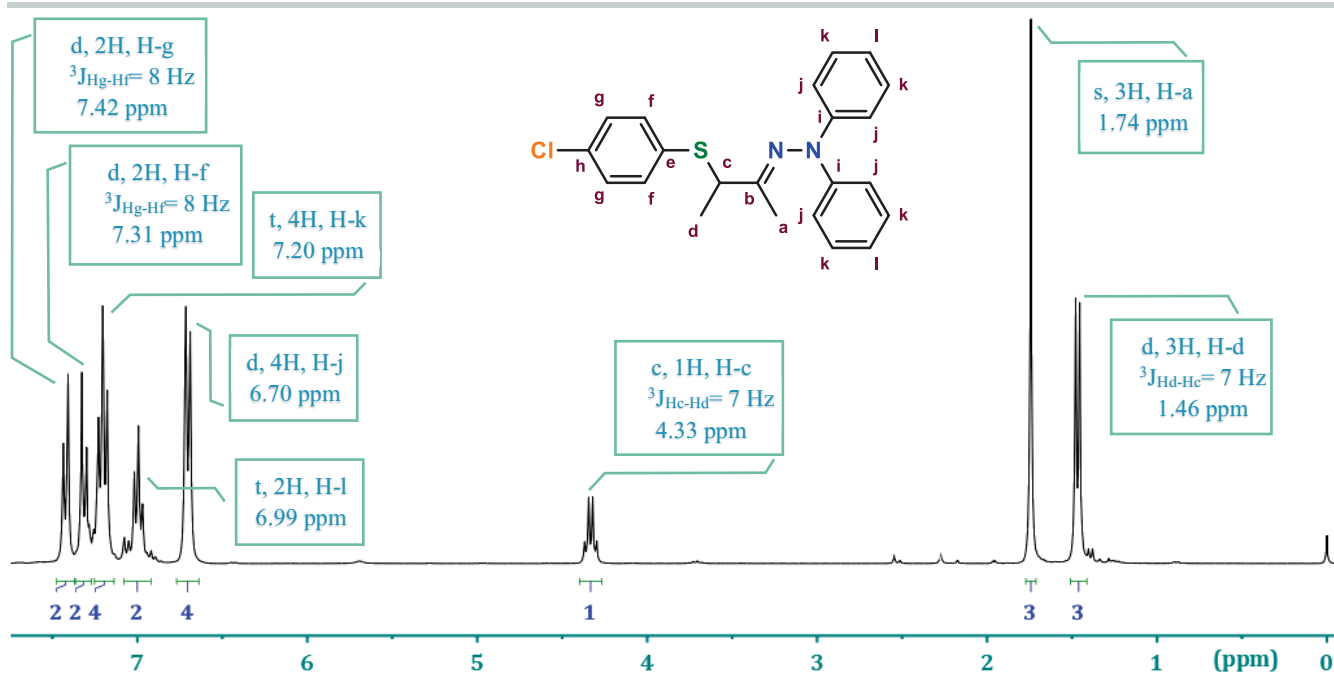
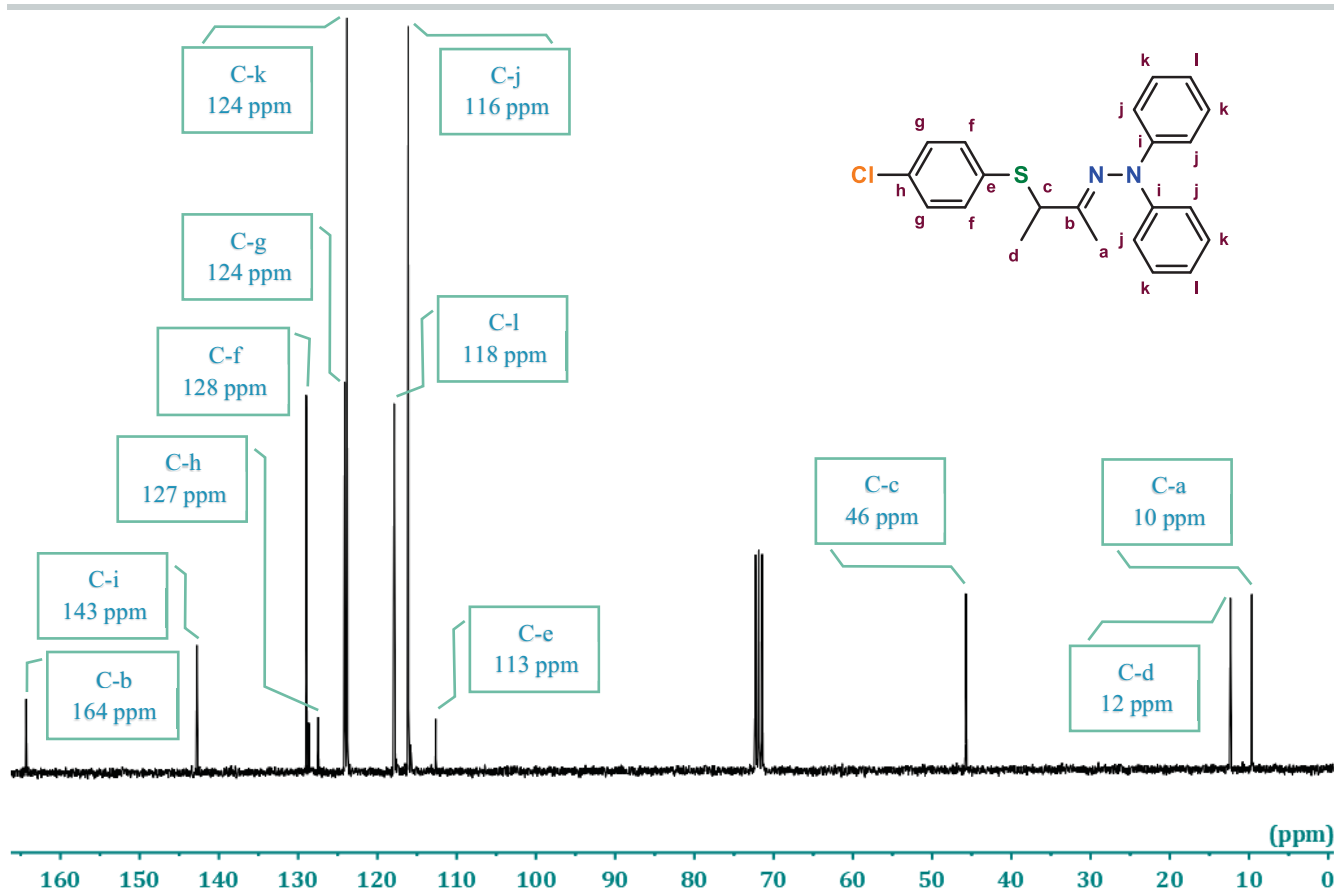
10.1.5 Espectroscopía del ligante 5a



Espectro 17. Espectrometría de masas (IE) del ligante 5a

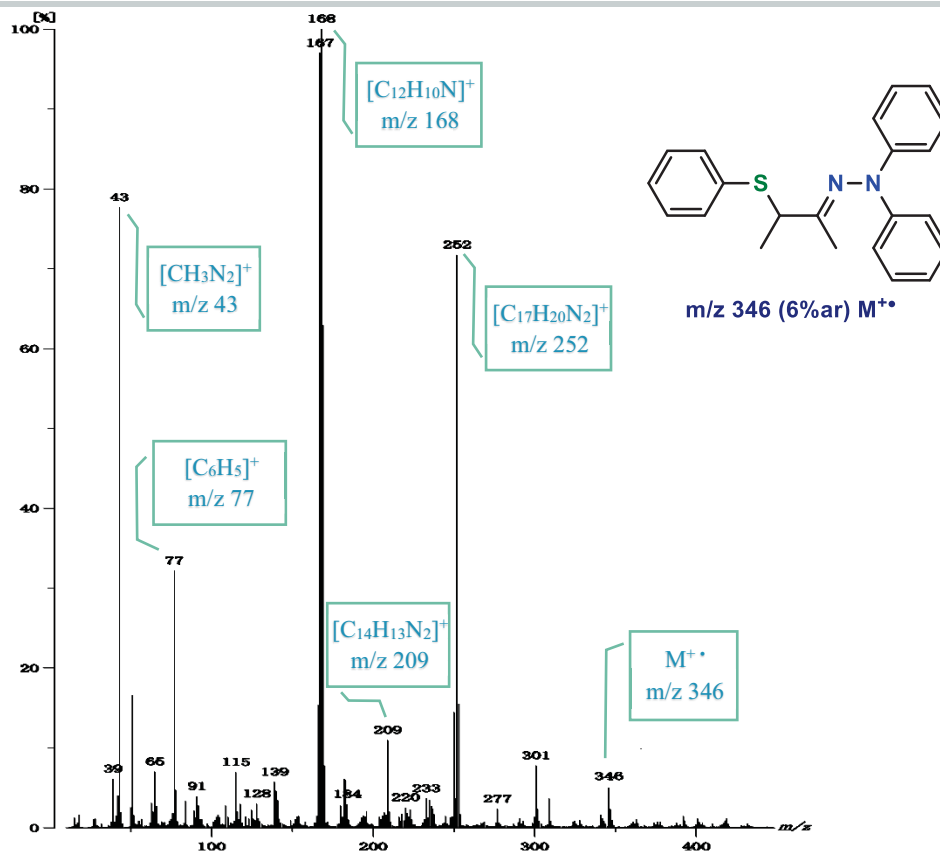


Espectro 18. Espectrofotometría IR (ATR) para el ligante 5a

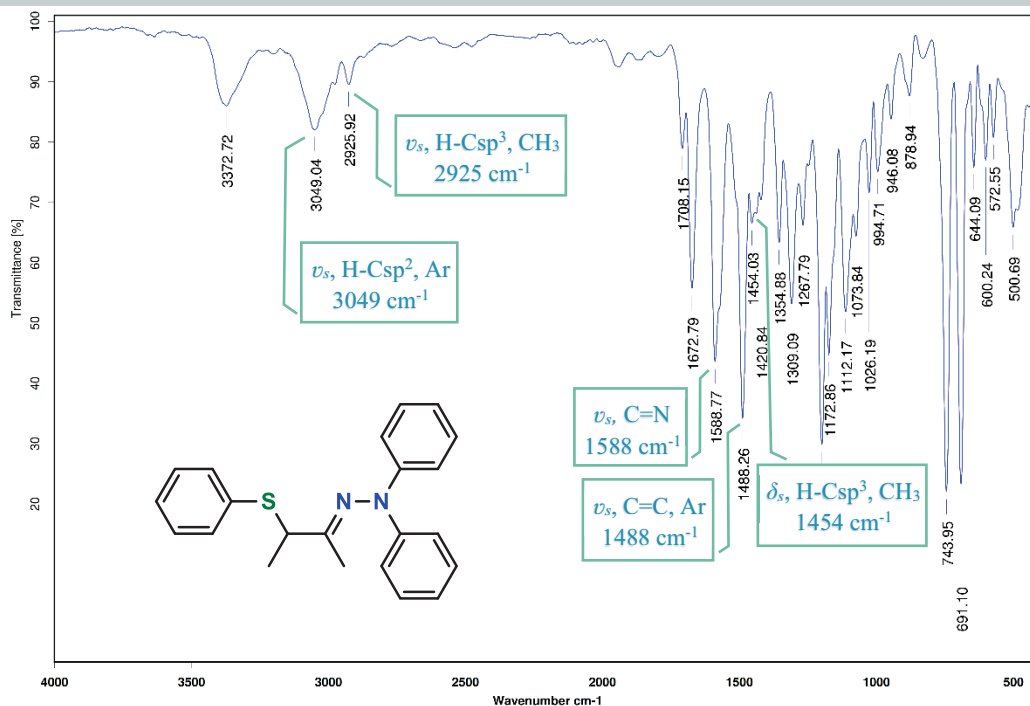

 Espectro 19. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del ligante 5a

 Espectro 20. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del ligante 5a



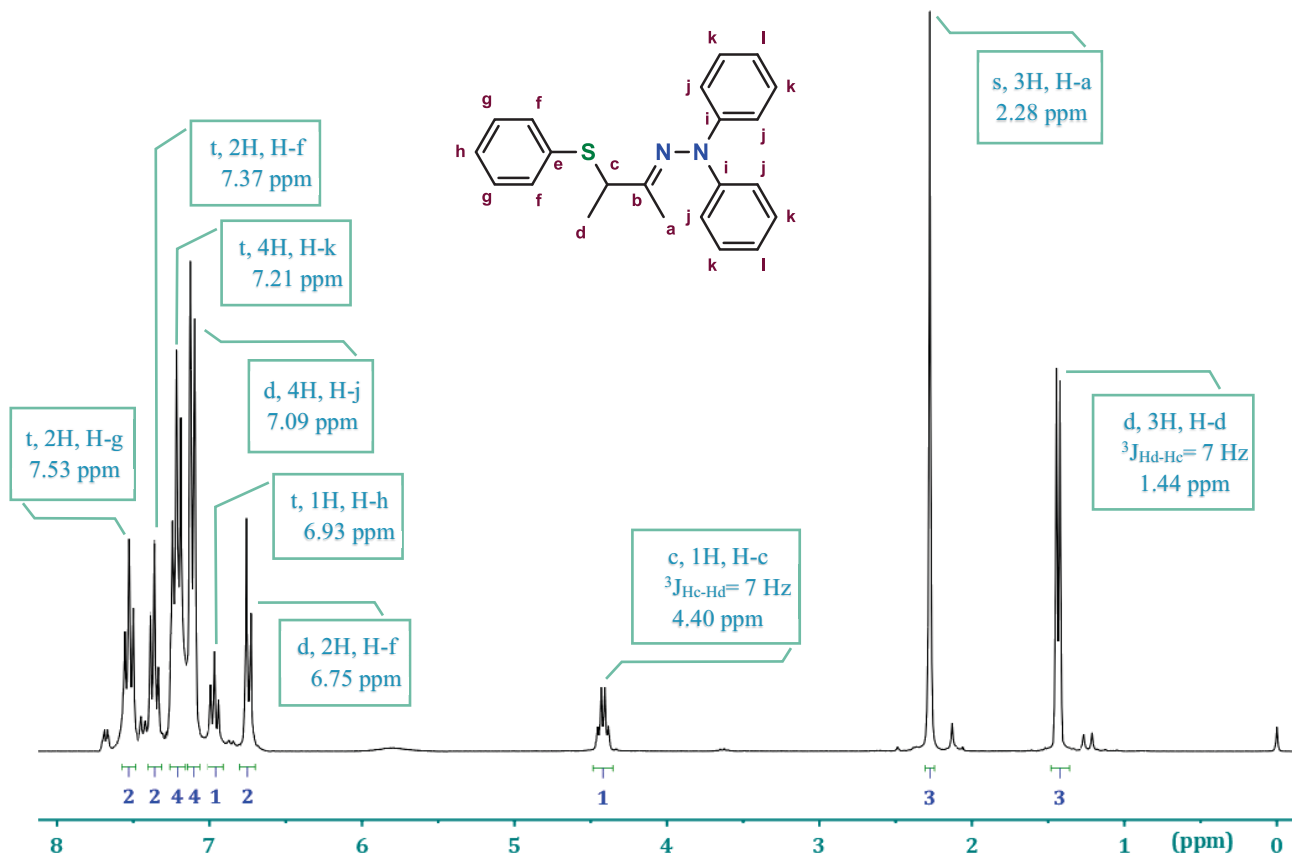
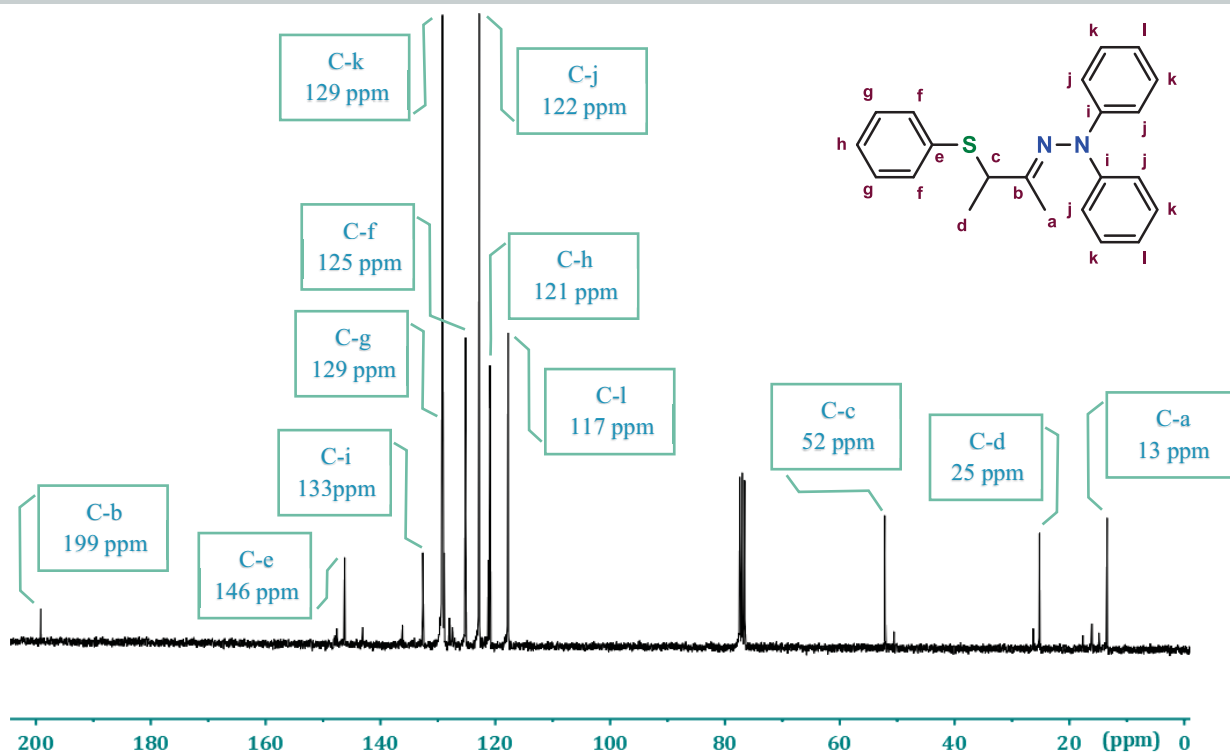
10.1.6 Espectroscopía del ligante 5b



Espectro 21. Espectrometría de masas (IE) del ligante 5b

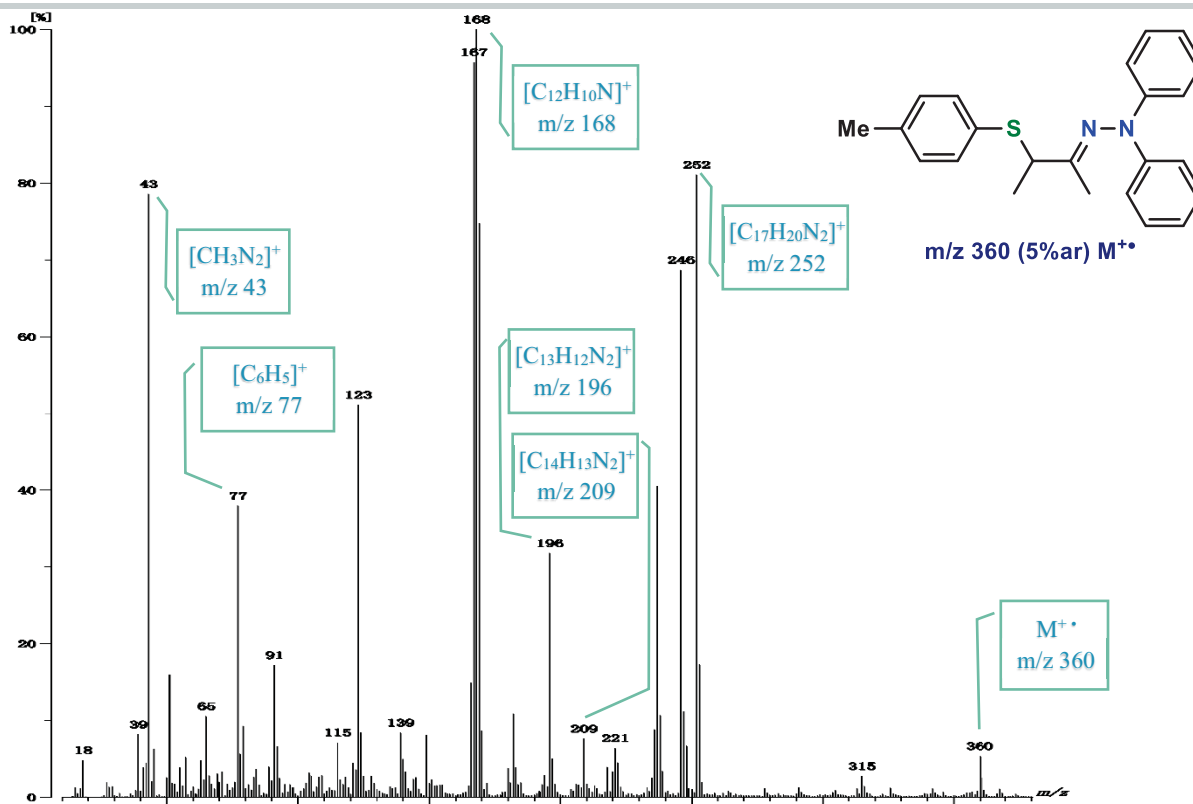


Espectro 22. Espectrofotometría IR (ATR) para el ligante 5b

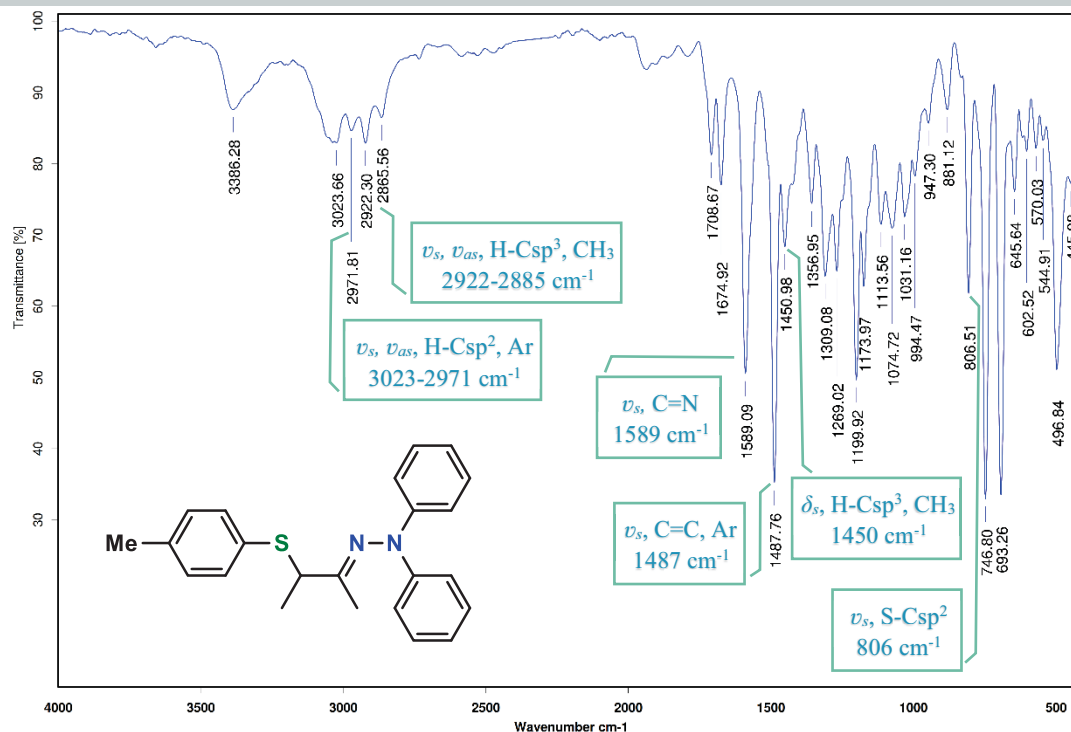

Espectro 23. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del ligante **5b**

Espectro 24. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del ligante **5b**



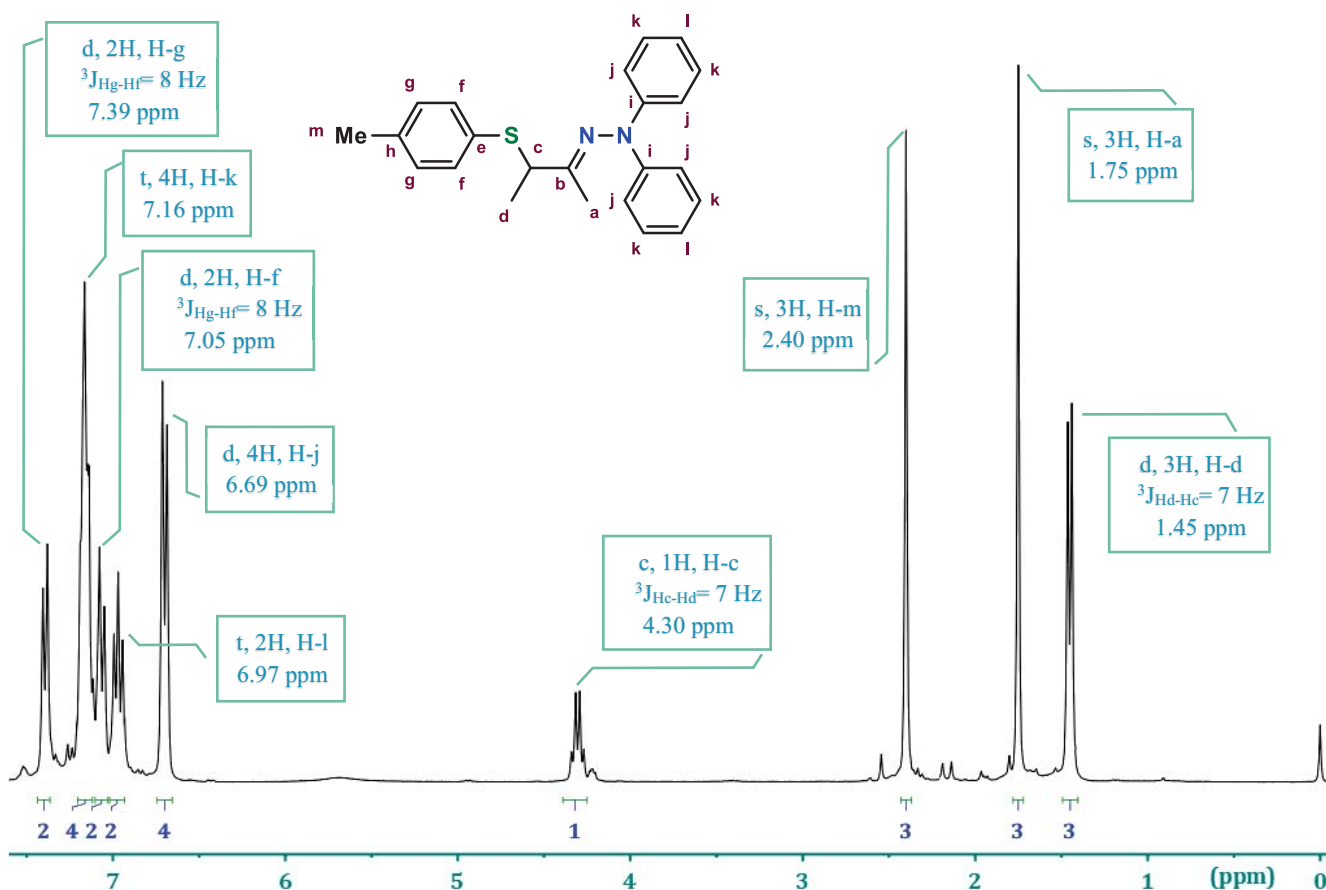
10.1.7 Espectroscopía del ligante 5c



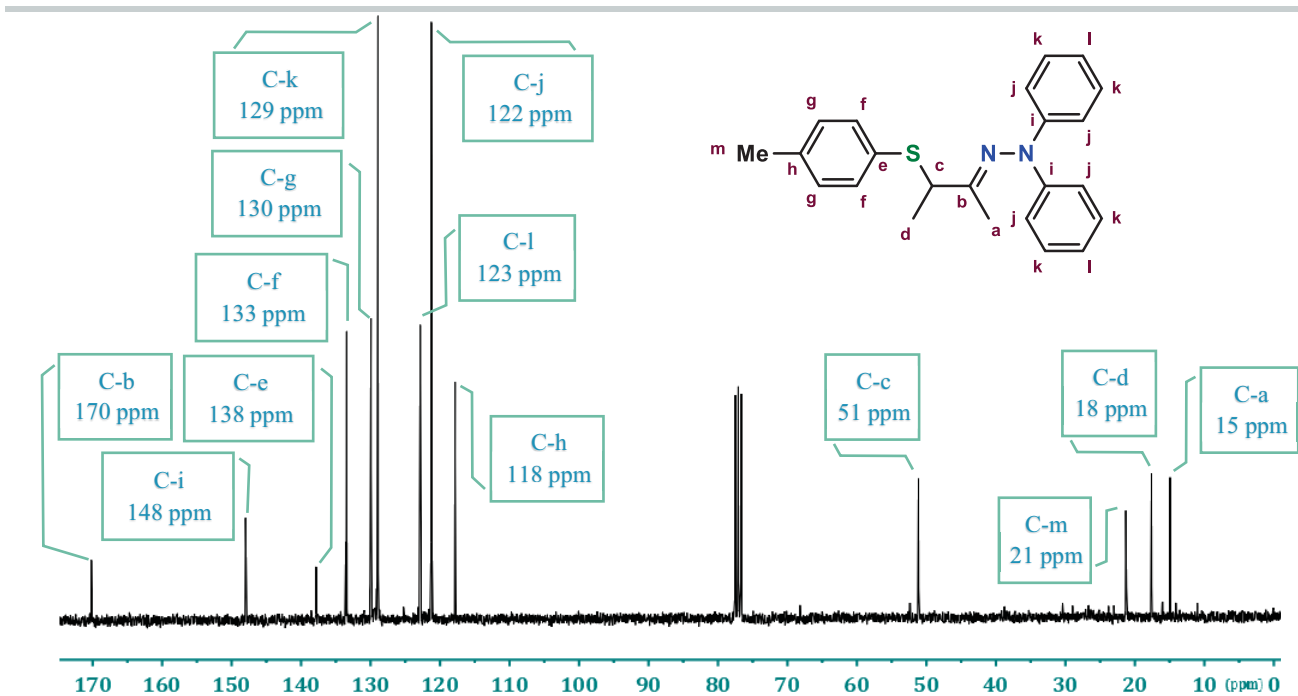
Espectro 25. Espectrometría de masas (IE) del ligante 5c



Espectro 26. Espectrofotometría IR (ATR) para el ligante 5c



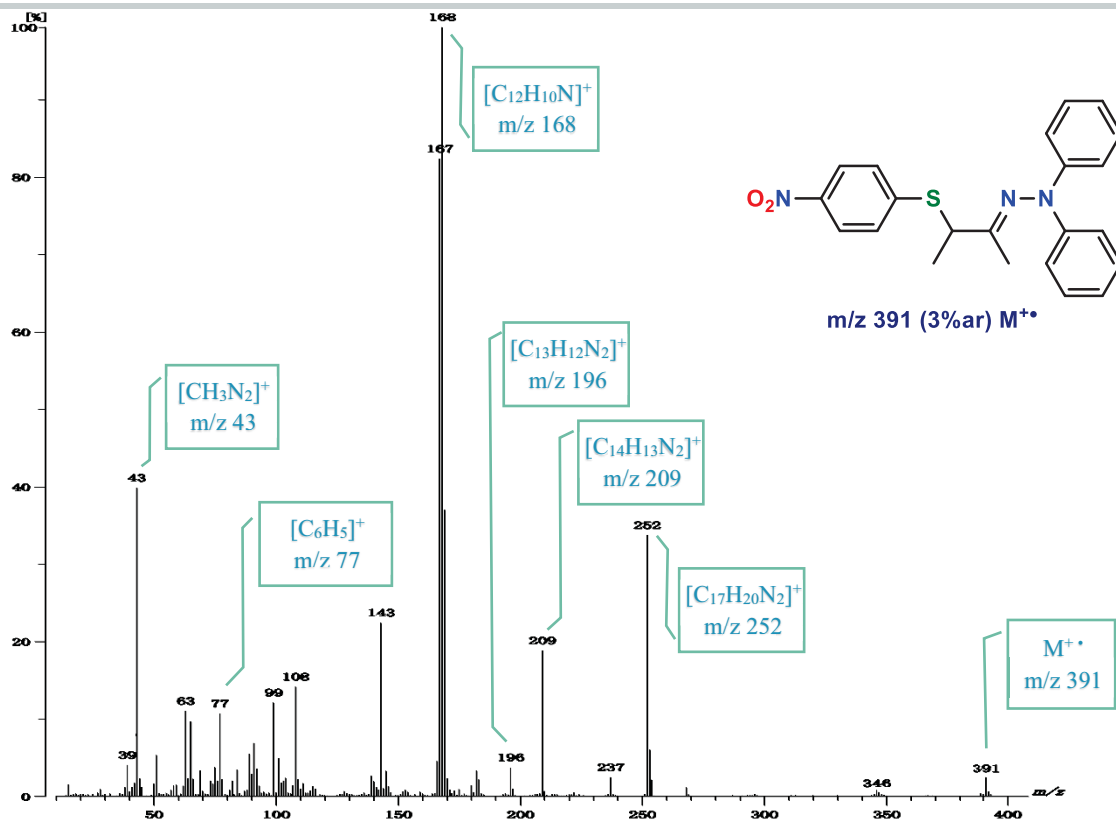
Espectro 27. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del ligante **5c**



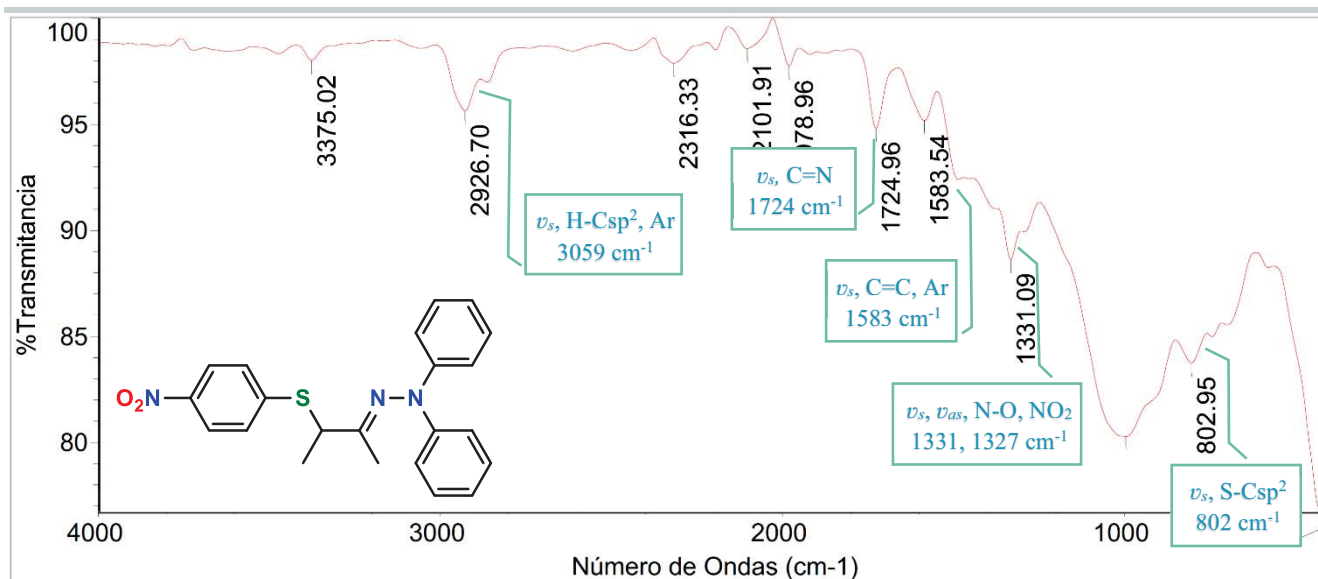
Espectro 28. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del ligante **5c**



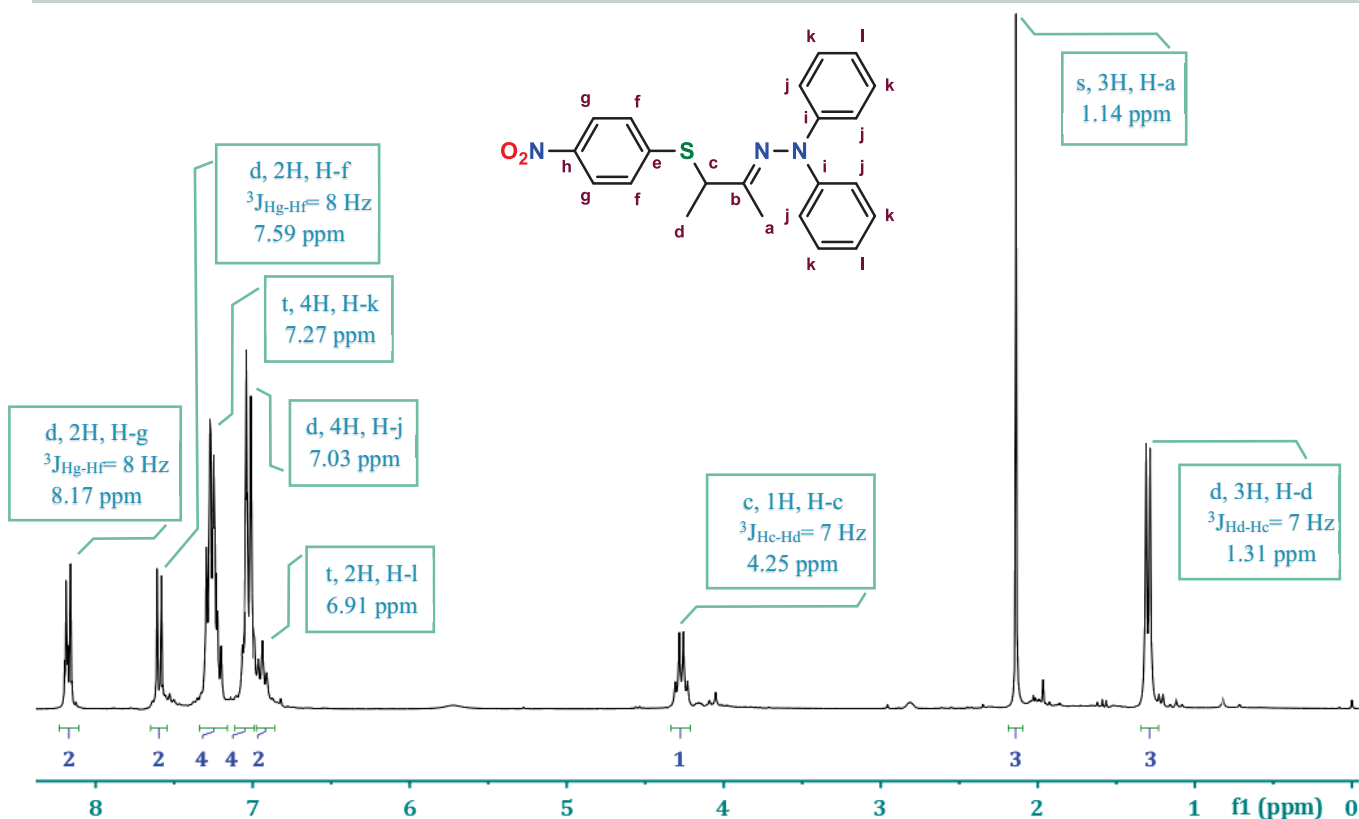
10.1.8 Espectroscopía del ligante 5d



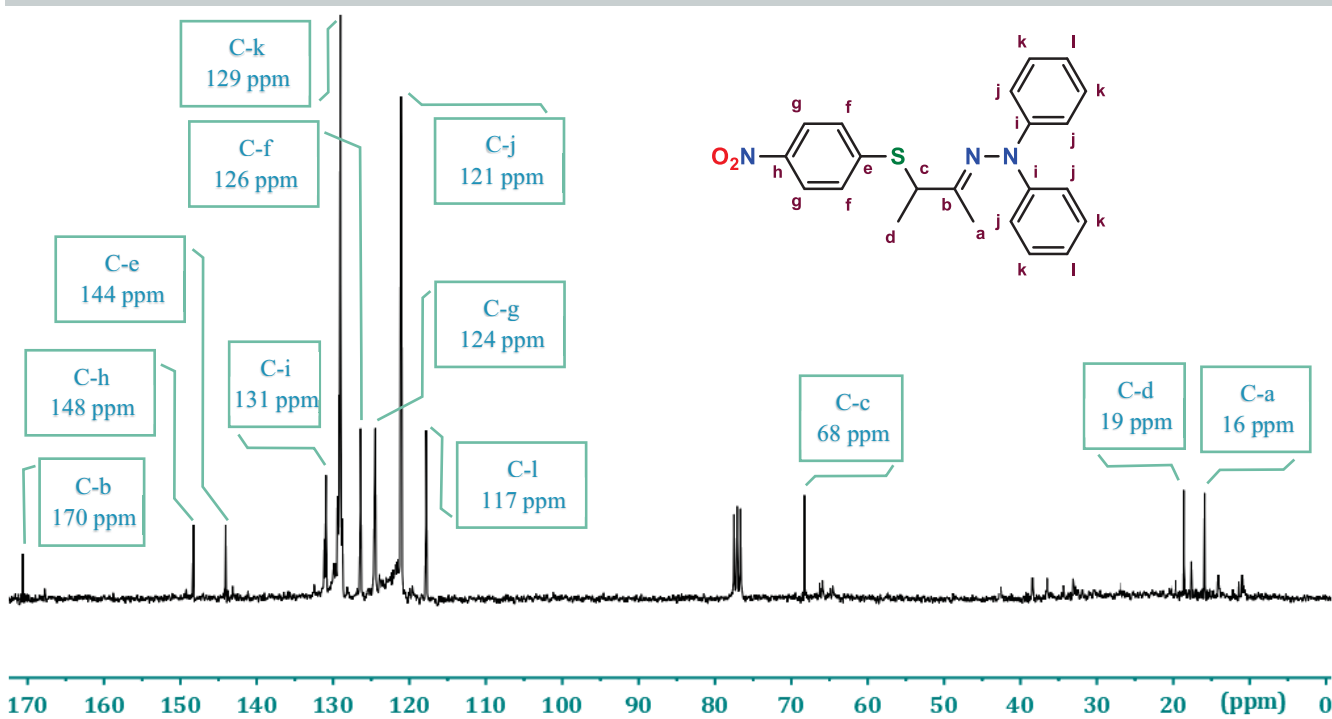
Espectro 29. Espectrometría de masas (IE) del ligante 5d



Espectro 30. Espectrofotometría IR (ATR) para el ligante 5d



Espectro 31. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del ligante **5d**



Espectro 32. RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del ligante **5d**