



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**Activación de un paladaciclo asimétrico [C,N,P] como precursor catalítico en el
acoplamiento Mizoroki-Heck, utilizando irradiación infrarroja**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE LICENCIADO EN QUÍMICA

PRESENTA

OLKAN NEZZO ZAVALA VILAFRANCA

ASESOR

DR. FERNANDO ORTEGA JIMÉNEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Hoja de votos aprobatorios



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN SECRETARÍA GENERAL DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR GILBERO
Jefa del Departamento de Titulación
de la FES Cuautitlán.
EXÁMENES PROFESIONAL

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el trabajo de: **Tests y examen profesional.**

Activación de un paladaciclo asimétrico [CNP] como precursor catalítico en el acoplamiento Mizoroki-Heck utilizando irradiación infrarroja.

Que presenta el pasante: **Olkan Nezzo Zavala Villafranca.**
Con número de cuenta: **414083611** para obtener el Título de: **Licenciado en Química**

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

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 06 de septiembre de 2021.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. René Miranda Ruvalcaba	
VOCAL	Dra. Ana María Velázquez Sánchez	
SECRETARIO	Dr. Fernando Ortega Jiménez	
1er. SUPLENTE	Dra. María Inés Nicolás Vázquez	
2do. SUPLENTE	Dr. Alejandro Solano Peralta	

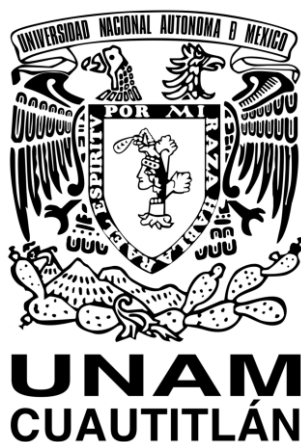
NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.

LMCF/lmcf*

Los químicos son una clase extraña de mortales, estimulados por un impulso casi insano buscando su placer entre humo y vapor, hollín y flama, venenos y olores, pero aun entre todos estos males parecemos vivir tan dulcemente, que podríamos morir si cambiásemos estos lugares por el reino máspreciado del universo.

Becker. *El credo del Químico*.1668

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, bajo la dirección del Dr. Fernando Ortega Jiménez.



Este trabajo fue presentado dentro de las actividades del 6° Congreso de Ciencia, Educación y Tecnología llevado a cabo en la FES-Cuautitlán de manera virtual, en diciembre 2020.



DEDICATORIAS

A mi madre, ya que ella siempre estuvo detrás de mí en todos los ámbitos sobre todo en el educativo, ya que en ese momento tú eras la que tenías que quedarte a cuidarme y criarme. Te agradezco aquellos regaños porque dejaba mis manchas al momento de borrar, indicarme que existía una línea de la cual no me tenía que salir al momento de colorear, que tenía que seguir dicha línea al momento de recortar una figura para irme “derecho”. Me gustaría decir que ya no lo hago, pero eso sería mentir, ambos sabemos que hay ocasiones que lo sigo haciendo. No podría terminar de agradecerte me faltarían hojas, sin embargo, por ti estoy aquí, tú me diste la oportunidad, así que este trabajo es tuyo. Por lo tanto, todo lo que haga será para ti. Espero estés orgullosa de aquel niño que quería ser conductor de la ruta 100 o del metro.

A mi padre, durante doce años llevas conociéndome, tratándome ya que por cuestiones económicas no me trataste desde la infancia como mi madre porque tu decidiste darnos una mejor mi vida ya que estudiaste dos carreras en pedagogía y una maestría; por tal motivo tengo la ambición por el estudio y la lectura. Al igual tú me forjaste el carácter.

A lo largo de dieciocho años llevas conociéndome, tratándome y sé que no soy fácil de tratar, sin embargo, aunque no lo parezca somos parecidos, bueno hermana, Cristina. Tú me has ayudado a ver que no soy muy paciente pero también que si me comprometo puedo ser paciente al momento de enseñar, me has mostrado que no es fácil, ser el hermano mayor. Y lamento dejarte la vara alta ya que estudie la universidad por ende tu igual, pero jamás te compares conmigo porque tú eres grande, nunca lo olvides.

A mi abuelito “coco”, que, por cuestiones del tiempo, no pude decirte que ya había acabado, pero ahora ya lo puedo decir y espero que estés orgulloso, como aquella vez que le dijiste a mi mamá que al menos acabara la prepa y que no te haya decepcionado. No menos importante, pero también me gustaría dedicar este trabajo a una persona que casi no hablábamos mucho pero siempre que lo hacíamos preguntaba cómo iba con la universidad y siempre le contestaba que ya me faltaba menos, pero por azares o malas jugadas del destino, ya no pude decirle que ya por fin había terminado. A mí “compadrotote”, mi compañero de facultad de diferente tiempo, pero compañero al fin, el “Güero”.

Por fin terminé abuelito y tío.

AGREDECIMIENTOS

A mis padres y hermana porque, aunque ellos me veían dibujar mis paneles de abeja me apoyaron siempre ya que sin ellos no estaría en donde estoy, al igual sé que cuento con ellos.

A los amigos desde la secundaria, preparatoria y universidad. Carlos, Guadalupe, Diana, Rodrigo, Maribel, Lorena, Elihu, Luis Fernando, Edgar, Daniela, Alejandro, Rodrigo, Sac, Cuadros, Lety, Ricardo, Adrián, Dafne, Luis, Octavio, Osvaldo. Porque junto con ustedes en diferentes etapas me enseñaron a ver la vida de diferente manera, aceptar inclusive las peculiaridades de la misma. Junto a ustedes pase mayor parte del tiempo en mi vida estudiantil y a pesar de que esa amistad en algunos casos ya no sea la misma de antes, lo que siempre perdurará serán las experiencias, tanto las buenas como las malas, van a estar. Y en verdad sin su apoyo no lo habría logrado, gracias.

A todos los profesores que me dejaron mucho, desde la secundaria hasta la universidad, gracias.

En especial al Doctor Fernando Ortega Jiménez por darme la oportunidad de realizar el servicio social, paquete terminal y este proyecto bajo su asesoría, con base a la referencia de uno de sus alumnos y que además es amigo mío. Por las enseñanzas y consejos, así como paciencia y el apoyo brindado, muchas gracias.

A los técnicos encargados de la realización de los espectros RMN ^{13}C , RMN ^1H y de infrarrojo de los compuestos aquí presentados.

Al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (**PAPIIT**) UNAM **IN210721**.

Al Programa Interno de Apoyo para Proyectos de Investigación **PIAPI2039** por el apoyo para la realización de esta investigación

A toda la UNAM en especial a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1, por todas las vivencias tanto buenas como malas en las aulas, sobre todo en los laboratorios donde supe que era esforzarse. Gracias también a todos aquellos profesores que contribuyeron a mi formación tanto personal como en mi formación como químico.

ÍNDICE

DEDICATORIAS.....	iv
AGREDECIMIENTOS	v
ÍNDICE	vi
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	1
LISTA DE COMPUESTOS SINTETIZADOS.....	2
INTRODUCCIÓN.....	4
GENERALIDADES.....	6
Paladaciclos	6
Catálisis	8
Catalizador.....	8
Actividad	9
Selectividad	10
Estabilidad	11
Ciclos catalíticos.....	12
Reacción de Acoplamiento.....	13
Acoplamiento Mizoroki-Heck.....	14
Mecanismo de reacción	15
Aplicaciones de la reacción de Mizoroki-Heck.....	16
INFRARROJO	17
Aplicación general.....	19
Aplicación en síntesis orgánica.....	19
Condensación de Knoevenagel.....	19
Reacción de Biginelli y Hantzsch.....	20
Síntesis de Paal-Knorr	21
Síntesis de diindolilmetanos	21
Reacción de acoplamiento tipo Mannich.....	22
Reacción de acoplamiento carbono-carbono	22
HIPÓTESIS	23
OBJETIVOS.....	24
Objetivo general.....	24
Objetivos particulares	24
PARTE EXPERIMENTAL.....	25
Reactivos y equipo.....	25
Metodología.....	26

Preparación del complejo ciclopaladado.....	26
Evaluación catalítica en el acoplamiento Mizoroki-Heck.....	26
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	32
Síntesis del complejo ciclopaladado 1	32
Evaluación catalítica.....	34
Alcance del sistema catalítico.....	40
Síntesis de cinamatos de metilo	40
Síntesis de cinamanonitrilos	44
CONCLUSIONES.....	52
REFERENCIAS	53
APÉNDICE ESPECTROSCÓPICO.....	57

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

δ : Desplazamiento

ppm: Partes por millón

AcOEt: Acetato de Etilo

FAB⁺: Bombardeo con Átomos Rápidos (*Fast Atom Bombardment* por sus siglas en inglés)

CCF: Cromatografía de capa fina

C-C: Carbono-Carbono

C-Het: Carbono-Heteroátomo

DMF: Dimetil formamida

DMA: *N,N*-Dimetilacetamida

MHz: Megahercio

NMP: *N*-metil-2-pirolidona

IR: Radiación Infrarroja

IR_C: Radiación Infrarroja cercano

IR_M: Radiación Infrarroja medio

IR_L: Radiación Infrarroja lejano

TON: Número de rotación (*Turnover number* por sus siglas en inglés)

TOF: Número de recambio (*Turnover frequency* por sus siglas en inglés)

TAFF: Tonsil Actisil FF

DHPMs: Dihidropirimidinonas

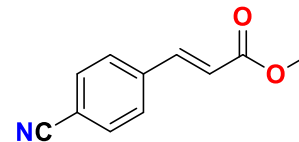
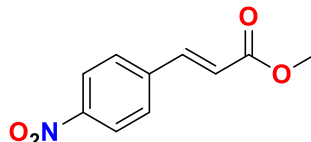
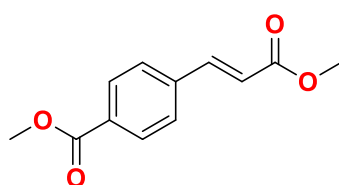
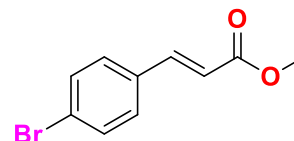
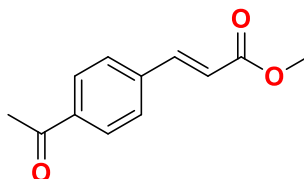
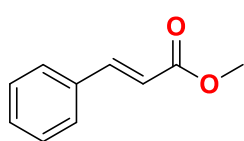
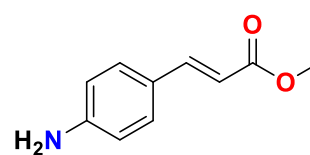
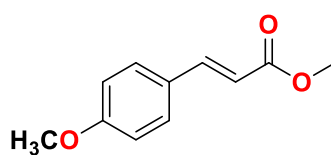
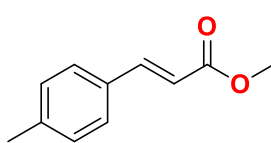
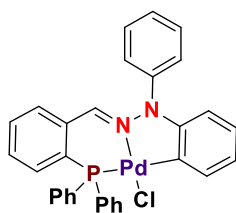
DHPs: Dihidropiridinas

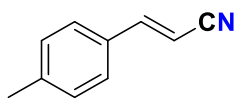
FTIR: Infrarrojos por transformada de Fourier (por sus siglas en inglés)

ATR: Reflectancia Total Atenuada (por sus siglas en inglés)

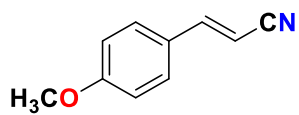
RMN: Resonancia Magnética Nuclear

LISTA DE COMPUESTOS SINTETIZADOS

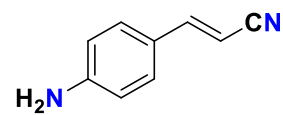




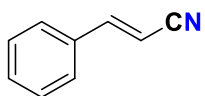
6a



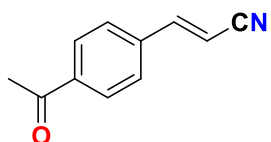
6b



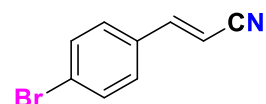
6c



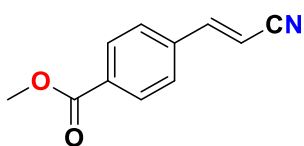
6d



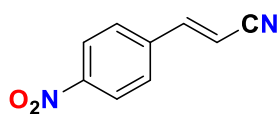
6e



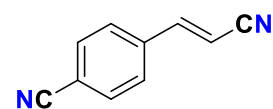
6f



6g



6h



6i

INTRODUCCIÓN

La Química Organometálica¹ es un área de la química que ha tenido un crecimiento importante en las últimas décadas, se ha vuelto un campo de investigación, amplio y multidisciplinario, cuya finalidad es el estudio de aquellos compuestos que contienen uno o más enlaces metal-carbono. Su importancia surge, no sólo de la enorme variedad de estructuras y del tipo de enlace presente en este tipo de compuestos, sino de su reactividad y del enorme interés por sus aplicaciones.

Dentro de la gran versatilidad de compuestos organometálicos que existe hay un enorme interés por los sistemas con base en paladio;² en particular por aquellos que contienen un enlace paladio-carbono intramolecular estabilizado por uno o dos átomos neutros donadores lo cuales son conocidos como complejos ciclopaladados o paladaciclos³ ya que constituyen indudablemente uno de los grupos de mayor importancia en la química organometálica. Complejos tipo pinza, donde el enlace paladio-carbono se estabiliza intramolecularmente por dos átomos dadores, estos son un subtipo interesante de paladaciclos.⁴

El interés en la investigación sobre este tipo de complejos continúa existiendo debido a sus diversas aplicaciones tan versátiles, ya que además de presentar actividad biológica,⁵ son usados como fármacos químicos antitumorales⁶ además de presentar actividad en otras áreas tales como la fotoquímica,^{7,8} la química supramolecular,⁹ las resoluciones ópticas,¹⁰ la ingeniería de materiales,¹¹ su uso como catalizadores,¹² entre otras.¹³ No obstante, que la mayoría de estos complejos son simétricos,¹⁴ se ha informado un número limitado de complejos asimétricos, a menudo sintetizados por rutas más desafiantes que sus análogos simétricos.

En relación con su uso como sistemas catalíticos se ha encontrado que las eficiencias catalíticas en paladaciclos pinza asimétricos para algunos procesos químicos, son mejores que la de sus análogos simétricos.¹⁵ De esta manera, los paladaciclos pinza asimétricos se pueden considerar como candidatos importantes para el diseño de catalizadores nuevos y eficientes para diversas transformaciones orgánicas que puedan incluir los acoplamientos C-C del tipo Mizoroki-Heck^{16,17} y Suzuki-Miyaura.¹⁸

En particular, la reacción de Mizoroki-Heck¹⁹ constituye una de las tecnologías más generales y útiles para la formación de enlaces C-C.²⁰ Dicha reacción ha sido aplicada en algunas áreas incluyendo productos naturales,²¹ la síntesis de intermediarios de principios activos²² y en química fina²³ por mencionar algunas, por lo que su estudio sigue siendo de gran relevancia.

En este tipo de acoplamiento, comúnmente se emplean complejos de paladio con ligantes fosfinas como sistemas catalíticos. Sin embargo, el costo y la sensibilidad de las fosfinas al aire y a la humedad han dado lugar al desarrollo de nuevos sistemas catalíticos. En este sentido, existe una diversidad de catalizador o precatalizadores basados en compuestos de paladio con una amplia gama de características estructurales, haciendo énfasis en las propiedades térmicas y estabilidad a la humedad y siempre mejorando aspectos catalíticos relacionados con su eficiencia y su actividad.

Por otro lado, se tiene conocimiento de nuevas metodologías basadas en fuentes alternas al calentamiento convencional tales como las microondas,²⁴ el ultrasonido²⁵ y la mecanoquímica²⁶ han obtenido la atención creciente en los últimos años, ya que han resultado eficientes para la activación de las reacciones químicas. La radiación infrarroja (IR) es otra fuente de calentamiento no convencional que ha sido poco explorada en comparación con las antes mencionadas. Sin embargo, una revisión reciente,²⁷ muestra el alcance del uso de la IR como fuente de calentamiento no convencional para promover diferentes transformaciones químicas y las reacciones de acoplamiento no han sido la excepción.

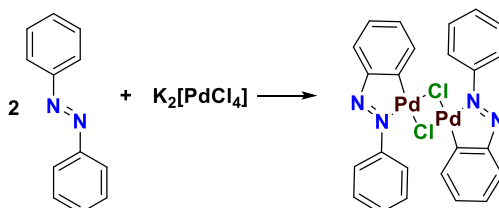
En este contexto, recientemente nuestro grupo de investigación,^{28,29} demostró que paladaciclos pinza no simétricos basado en hidrazona estables al aire y a la humedad pueden emplearse como precatalizadores efectivo de las reacciones de acoplamiento cruzado C-C, usando la IR como fuente de activación. Los resultados muestran que el fragmento hidrazona le confiere al paladaciclo estabilidad a la humedad y al aire, además que la IR como fuente alterna de calentamiento es una metodología accesible, económica y fiable para llevar a cabo este tipo de reacciones.

Dado lo anterior y continuando con el interés en la síntesis y las aplicaciones catalíticas de paladaciclos pinzas no simétricos y el uso de IR en reacciones de acoplamiento, en este trabajo de tesis se presentan los resultados alcanzados con el empleo de la IR como fuente de activación de un paladaciclo no simétrico-[PNC] basado en una arilhidrazona con un fragmento fosfina como precursor catalítico en la reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck. Los resultados muestran que la combinación estructural hidrazona-fosfina le confiere una mejor estabilidad al complejo formado en comparación con otros complejos que solo tienen ligandos fosfina, además de contribuir a una mejor sintonización en sus propiedades catalíticas.

GENERALIDADES

Paladaciclos

Los paladaciclos³ son una clase primordial de compuestos organometálicos, son conocidos desde la década de los sesenta,³⁰ e inicialmente se sintetizaron a partir de azobenceno (**Esquema 1**).



Esquema 1. Síntesis de paladaciclo a partir de azobenceno.

Sus derivados son ampliamente investigados como intermediarios de reacción así como precatalizadores en reacciones de acoplamiento C-C y C-Het³¹ debido a que estos compuestos poseen una química muy rica por el fácil intercambio entre los dos estados de oxidación estables del paladio, Pd (II) y Pd (0).³² Aunado a esto, los paladaciclos son fáciles de sintetizar por lo que ha sido posible manipular sus propiedades estéricas y electrónicas, asimismo dotar de centros quirales a sus estructuras para su uso como auxiliares quirales en transformaciones enantioselectivas.³³

En general un paladaciclo puede definirse como cualquier compuesto de paladio el cual contiene un enlace C-Pd que se encuentra estabilizado intramolecularmente por uno o dos átomos donadores neutros (Y), donde la parte orgánica restante actúa como un ligando donador de cuatro electrones “bidentado” o como un ligando donador de seis electrones “tridentado o de tipo pinza” denominados CY (I) e YCY (II) respectivamente (**Figura 1**).^{3,32}

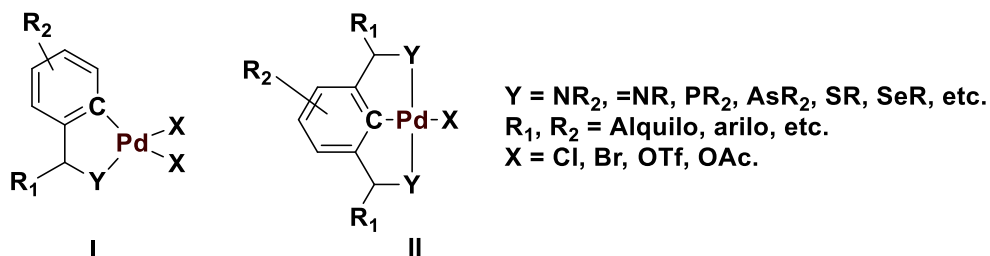


Figura 1. Estructura de los paladaciclos.

Los paladaciclos del tipo CY comúnmente se encuentran como dímeros. Estructuralmente forman un puente, generalmente unidos por halógenos o acetato, lo que les permite adoptar dos posibles conformaciones: tipo cisoide (III) o transoide (IV)³² (**Figura 2**).

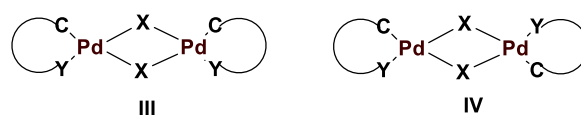


Figura 2. Isómeros geométricos de los paladaciclos.

A su vez este tipo de paladaciclos se pueden subdividir en tres categorías: aniónicos (**V**), catiónicos (**VI**) y neutros (**VII**), no obstante, algunas especies neutras pueden ser monoméricas, diméricas (**VIII**) o bis-ciclopaladadas (**IX**) (**Figura 3**), esto varía según la naturaleza de los otros ligandos que se encuentran unidos al paladio o bien de la fuente de paladio empleada para su síntesis.^{3,32}

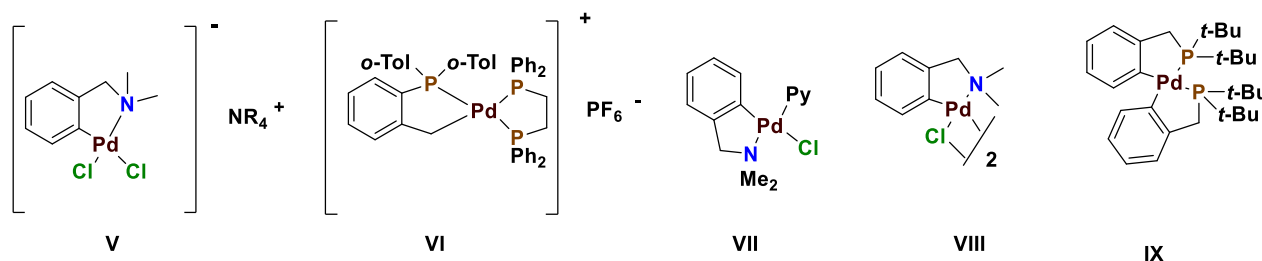


Figura 3. Ejemplos de la clasificación de paladaciclos tipo CY.

Por su parte, los paladaciclos del tipo YCY también denominados complejos “tipo pinza” generalmente son monoméricos y se pueden representar de manera general como un anillo *orto*-disustituido con tres átomos donadores unidos al centro metálico, lo que permite la generación de dos metalociclos de cinco miembros generalmente que proporcionan una mayor estabilidad al enlace carbono-metal (**Figura 4**).⁴ Comúnmente el metal se encuentra enlazado a un carbono aromático sp^2 , sin embargo, ocasionalmente el centro metálico también puede estar enlazado a un átomo de carbono sp^2 vinílico, incluso a un átomo de carbono sp^3 alifático.

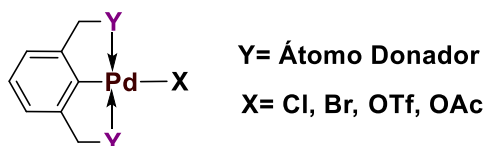


Figura 4. Estructura general de los paladaciclo tipo YCY.

Los paladaciclos YCY a su vez pueden ser simétricos (**X-XII**) o asimétricos (**XIII-XV**) (**Figura 5**), usualmente los ligandos tridentados pueden ser derivados de [NCN], [NCP], [NCN], [CNN], [CNS] entre otros.³

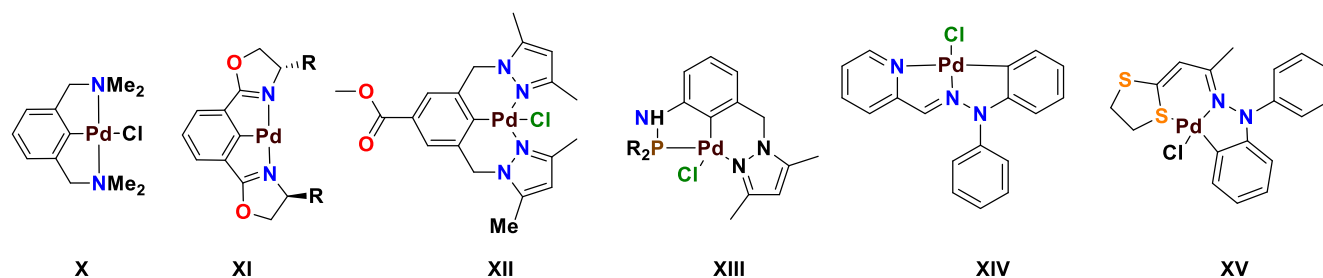


Figura 5. Estructura de complejos tipo pinza YCY.

La química de los complejos ciclopaladados es un área que se encuentra en desarrollo continuo y se ha vuelto acreedora de una muy buena reputación gracias a que este tipo de compuestos presentan actividad biológica,³⁴ a su empleo como fármacos antitumorales³⁵ y por sus aplicaciones en otras áreas tales como la fotoquímica,³⁶ la química supramolecular,³⁷ las resoluciones ópticas,³⁸ la ingeniería de materiales³⁹ por su uso en catálisis química,⁴⁰ entre otras.

En particular, su uso como sistemas catalíticos se ha visto reflejado en las denominadas reacciones de acoplamiento cruzado,⁴¹ estas reacciones son esenciales, ya que conducen a la formación de enlaces C-C lo que ha permitido la obtención de moléculas grandes y complejas.

Catálisis

El término catálisis⁴² fue introducido por Berzelius en 1836, y agrupa al conjunto de procedimientos y conocimientos que permiten que la velocidad en la que transcurre una reacción se incremente debido a la participación de una sustancia llamada catalizador.

Catalizador

Ostwald definió en 1895, que un catalizador es un compuesto que disminuye la energía de activación de una reacción química, sin afectar la posición del equilibrio, provocando con ello una modificación en la velocidad de conversión de un sustrato o sustratos en productos de una reacción. Se añade a la mezcla de reacción en cantidades que son mucho más bajas que las estequiométricas (entre 10⁻⁶ y 10⁻¹) 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 (**Esquema 2**).



Esquema 2. Ecuación general de una reacción catalítica

El catalizador no influye en la termodinámica de una reacción. Por ejemplo, no permite que se produzca una reacción termodinámicamente imposible. Por otro lado, cambia las vías de reacción, es decir, la cinética; en particular disminuye la energía de los estados de transición (**Figura 6**).

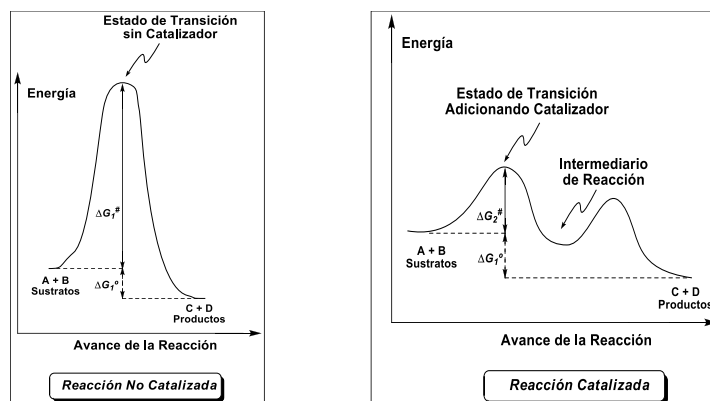


Figura 6. Diferencias del estado de transición en una reacción

La eficacia de un catalizador visto en un proceso industrial catalítico depende de tres propiedades:

1. Actividad
2. Selectividad
3. Estabilidad

Actividad

La actividad catalítica no es más que una medida de que tan rápido procede una reacción en presencia del catalizador. Generalmente, en la industria, la actividad del catalizador se mide en términos.

- **Número de rotación (TON):** Es el número de ciclos en el centro reactivo a través del ciclo catalítico antes que el catalizador se desactive. Para una aplicación industrial ideal, la TON está en el rango, 10^6 - 10^7 .

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

- **Número de recambio (TOF):** Es el número de reacciones moleculares o ciclos catalíticos que ocurren en el centro por unidad de tiempo (típicamente segundos, minutos u horas). El TOF en aplicaciones industriales está en el intervalo de 10^{-2} - 10^2 s⁻¹.

$$TOF = \frac{TON}{\text{tiempo (h)}}$$

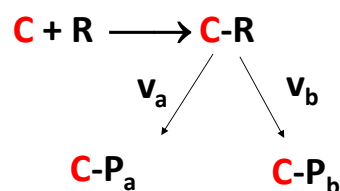
La actividad de un catalizador se puede medir de acuerdo con la **Tabla 1**.⁴³

Tabla 1. Parámetros de eficiencia catalítica TON y TOF

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

Selectividad

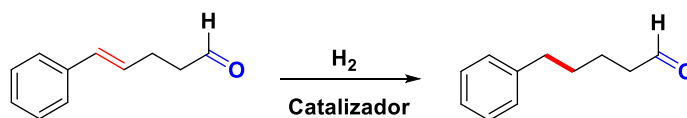
La selectividad de una reacción es determinar la relación entre los productos deseados y los no deseados y es de gran importancia en la catálisis. Un catalizador puede afectar la distribución de productos, catalizando reacciones competitivas a velocidades diferentes.



El diseño del catalizador debe centrarse en la optimización de la reacción deseada y la minimización de las colaterales: esto se denomina selectividad del catalizador.

Quimioselectividad

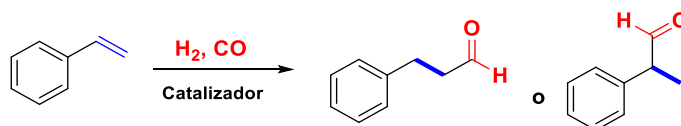
La quimioselectividad es la reactividad selectiva del grupo funcional en presencia de otros. El catalizador va a favorecer la reacción en uno de los varios grupos funcionales que existen en el sustrato de partida, el **Esquema 3**, muestra un ejemplo de quimioselectividad.



Esquema 3. Reducción de doble enlace sobre un grupo carbonilo por medio de reacción de reducción catalizada.

Regioselectividad

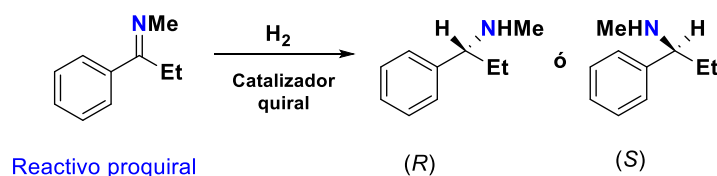
Es la reactividad selectiva de una región sobre la otra región del mismo grupo funcional. El catalizador va a favorecer la formación de un isómero estructural de todos los posibles. La reacción tiene lugar sobre un grupo funcional determinado (**Esquema 4**).



Esquema 4. Formación de aldehído a partir de un alqueno.

Enantioselectividad

Puede definirse como la formación selectiva de un enantiómero sobre el otro enantiómero. Los enantiómeros se relacionan entre sí de la misma forma que la mano derecha con la mano izquierda. Las moléculas que se relacionan entre sí de esta forma se dice que son quirales. El catalizador actúa sobre un reactivo proquiral, de tal forma que se convierte preferentemente en uno de los dos enantiómeros se dice entonces que existe inducción asimétrica (**Esquema 5**).



Esquema 5. Ejemplo de reacción enantioselectiva.

Estabilidad

La vida útil de un catalizador se determina por sus características químicas térmicas y estabilidad mecánica en los reactores industriales. La estabilidad del catalizador está en función de muchos factores como descomposición, lixiviación, ensuciamiento y envenenamiento. Por ejemplo, en la catálisis industrial, la vida útil total de un catalizador o un catalizador estable juega un papel importante en la economía de un proceso. Con lo cual el proceso catalítico debe de tener el siguiente orden de prioridad:

Selectividad>Estabilidad>Actividad

Por lo tanto, la efectividad del catalizador estará dada por las posibilidades en disminución de energía de activación que cree el mecanismo alternativo.

Ciclos catalíticos

Para la mayoría de los catalizadores homogéneos de metales de transición, el camino de la reacción catalizada no suele transcurrir en un solo estado de transición, sino que sigue un mecanismo en varios pasos, donde el metal estabiliza diferentes complejos intermedios, a estos pasos se les conocen como ciclo catalítico (**Figura 7**).

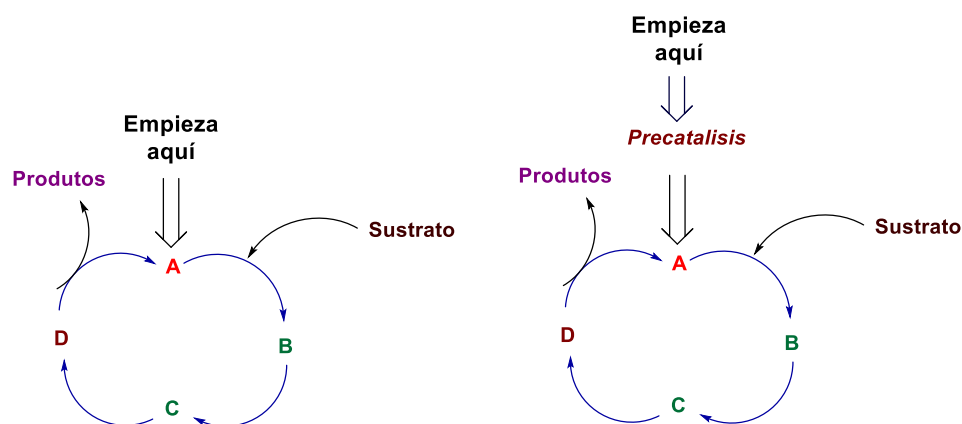
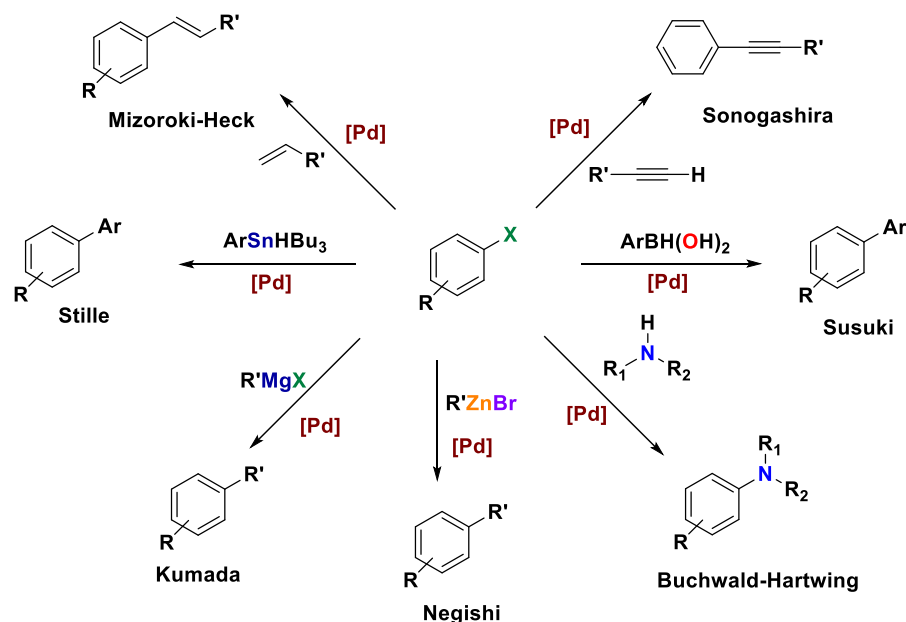


Figura 7. Ciclo catalítico.

En la catálisis organometálica se pueden definir características generales e importantes:

- La entidad activa debe tener uno o más sitios de coordinación vacante, es decir esta entidad debe estar a 14 o 16 electrones, de tal manera se pueda coordinar el sustrato.
- En los ciclos catalíticos, las diferentes entidades que intervienen sucesivamente en el ciclo alternan especies a 14, 16 y 18 electrones, a través de reacciones clásicas que experimentan los complejos organometálicos.
- El papel que juegan los otros ligandos unidos al centro metálico, es evitar la precipitación del metal y asegurar un buen equilibrio estero-electrónico, que permita a su vez que todas las reacciones involucradas en el ciclo se lleven a cabo a una buena velocidad y selectividad.

En los últimos años se ha observado un aumento en el uso de catalizadores homogéneos basados en metales de transición, 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 encontramos las reacciones de acoplamiento C-C tales como: Mizoroki-Heck, Sonogashira, Suzuki-Miyaura, Negishi, Stille, Kumada y Buchwald-Hartwig catalizados por complejos de paladio (**Esquema 6**).



Esquema 6. Reacciones de acoplamiento.

Reacción de acoplamiento

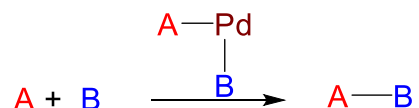
Las reacciones catalizadas por metales de transición han jugado un papel importante en la química desde mediados del siglo XX. Sin embargo, su papel no era clave hasta que aparecieron las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, las cuales iniciaron una verdadera revolución en la industria a finales de la década de 1970.

La reacción de acoplamiento es un proceso en la que dos fragmentos (una especie nucleofílica y otra electrofílica) se unen para formar un nuevo enlace C-C en presencia de un catalizador (generalmente un metal de transición) y representan un tipo de reacciones muy importante en síntesis orgánica ya que permiten crear enlaces C-C o C-Het.



Los primeros ejemplos de reacciones de acoplamiento cruzado aparecen en los años setenta y están basados en la combinación de reactivos de Grignard (Nu) y halogenuros de arilo o alqueno (E) empleando catalizadores de hierro o níquel. Poco tiempo después, estos metales fueron sustituidos por el paladio, lo cual originó un antes y un después en la historia de la química organometálica.

El principio del acoplamiento cruzado catalizado por paladio es que dos moléculas son unidas al paladio a través de la formación de enlaces carbono-metal. En el siguiente paso, estas moléculas se unen entre sí y permiten la formación de un nuevo enlace simple carbono-carbono, hasta entonces difícil de conseguir (**Esquema 7**).

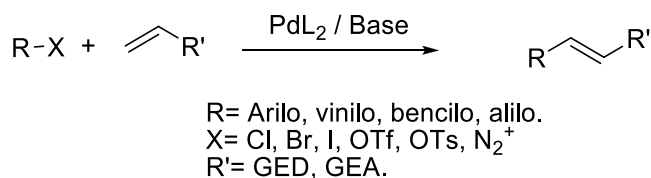


Esquema 7. Reacción de acoplamiento catalizado por Pd.

Acoplamiento Mizoroki-Heck

En 1968, Richard Heck sabía que los compuestos organometálicos de paladio eran muy reactivos frente a olefinas; no obstante, su manejo era complicado, así que ideó una manera de conseguirlos como intermediarios de reacción al añadir cantidades catalíticas de una sal de paladio a una disolución de un compuesto organometálico de mercurio, mucho más estable y menos reactivo. Así se controlaba la reactividad del compuesto organometálico de paladio que pasaba a comportarse como el verdadero promotor de la reacción. En 1972, realizó una modificación importante a su reacción e incrementó así la utilidad en la síntesis orgánica. En esta nueva versión, el compuesto organometálico R-Pd-X (R=arilo, vinilo, etc.; X= haluro) se genera a partir de un haluro orgánico, R-X, y Pd (0) en una reacción llamada adición oxidativa.

Por su parte, el químico japonés Tsutomu Mizoroki en una investigación a la par, consiguió una mejora importante al descubrir que los haluros orgánicos eran precursores adecuados de especies de organopaladio, y que la sustitución vinílica podía realizarse con cantidades catalíticas de Pd y una base, en ausencia de reoxidantes. Se trataba de una nueva reacción que hoy en día constituye una de las metodologías de acoplamiento más utilizadas en síntesis orgánica y sin duda alguna la aportación más importante de estos dos químicos. Posteriormente la reacción fue nombrada acoplamiento Mizoroki-Heck y se define como la arilación o alquenilación de olefinas catalizada por complejos de paladio y puede realizarse de forma inter o intramolecular (**Esquema 8**).



Esquema 8. Reacción acoplamiento Mizoroki-Heck

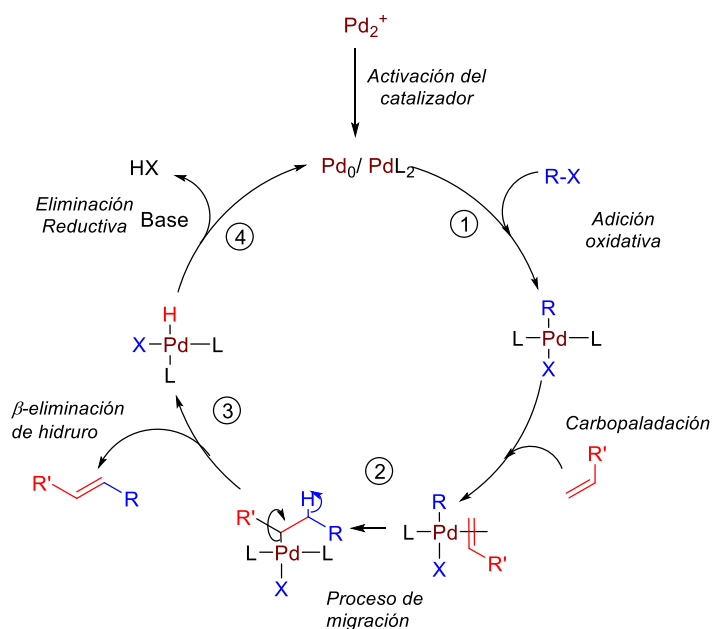
Una característica importante de la reacción de Mizoroki-Heck es que puede llevarse a cabo con casi todos los tipos de olefinas, aunque los alquenos deficientes en electrones están particularmente favorecidos.⁴⁴ Además, estas reacciones toleran una gran variedad de grupos funcionales, y no suelen requerir una eliminación rigurosa de oxígeno y agua.

La utilidad sintética de esta reacción se debe a la gran variedad de sustratos de partida a la que se puede aplicar ya que resulta ser un proceso altamente quimioselectivo. La clave de la reacción de Mizoroki-Heck radica en elegir adecuadamente las condiciones de reacción en función del alqueno (rico o deficiente en electrones) y el grupo saliente (haluros o triflatos, principalmente), ya que son los factores que determinarán la regioselectividad del proceso. Este proceso suele estar catalizado por complejos de Pd (0); Pd(PPh₃)₄, Pd(dba)₂, con ligandos fosfina, aunque muy a menudo se utilizan sales de Pd (II), generalmente Pd(OAc)₂, como precatalizadores en presencia de ligandos, generándose la especie de Pd(0) in situ. El principal papel de estos ligandos es mantener al paladio en su estado de oxidación (0) en forma de especies estables como PdL₄ o PdL₂.

Mecanismo de reacción

El **Esquema 9** muestra el mecanismo para la reacción de Mizoroki-Heck, el primer paso de esta reacción consiste en la reacción del compuesto organometálico de paladio, L_nPd₀ (en donde L son los ligandos unidos al paladio), con el haluro orgánico RX en un proceso que se conoce como adición oxidativa. En esta reacción el estado de oxidación del Pd cambia formalmente de Pd(0) a Pd(II), con la formación del compuesto RPdX, en este proceso se forma un nuevo enlace paladio-carbono.

En el paso 2, la olefina coordina al paladio y junto con el grupo R se unen al metal, pudiendo reaccionar uno con el otro, en este paso el grupo R sobre el Pd migra hacia uno de los carbonos de la olefina coordinada y el paladio pasa hacia el otro carbono de la olefina. Este proceso es conocido como inserción migratoria y es el que genera el enlace C-C. En el paso 3, ocurre la liberación del grupo orgánico por medio de la β-eliminación de hidruro, el cual forma la nueva olefina en la que el grupo R del haluro orgánico RX ha reemplazado a un átomo de hidrógeno. En este paso, se forma una especie intermedia de vida corta, HPdX, la que experimenta una eliminación reductiva (paso 4) perdiendo HX para regenerar al Pd(0), la cual entra otro ciclo catalítico.



Esquema 9. Ciclo catalítico para Mizoroki-Heck

Aplicaciones de la reacción de Mizoroki-Heck

Las reacciones de acoplamiento cruzado descubiertas han sido aplicadas en la síntesis de un sin número de estructuras moleculares complejas, productos naturales y compuestos biológicamente activos por mencionar algunas.

Síntesis de medicamentos a pequeña escala

El primer ejemplo de este grupo lo podemos apreciar en la síntesis de Taxol® (**Figura 8a**), un importante agente antitumoral de nuestros tiempos, también conocido como paclitaxel, su nombre genérico. Otro ejemplo se presenta en la síntesis de morfina (**Figura 8b**), donde un acoplamiento intramolecular tipo Mizoroki-Heck provee el esqueleto, que después es transformado en morfina en pocos pasos.

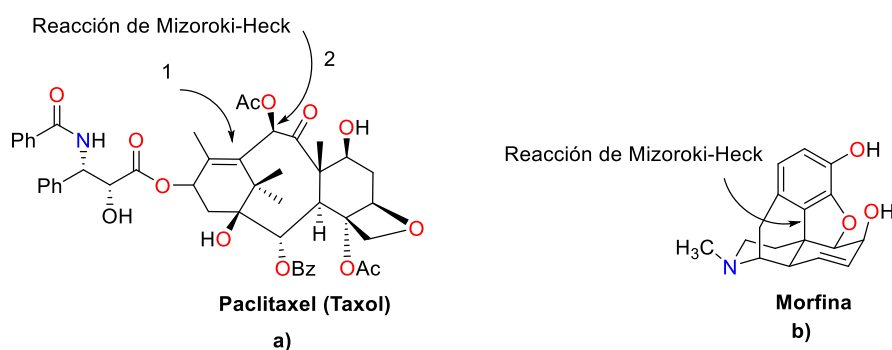


Figura 8. Síntesis de medicamentos a pequeña escala por medio de la reacción de Mizoroki-Heck.

Síntesis de sustancias a escala industrial

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio también son adecuadas para llevarse a cabo a gran escala, por lo que la reacción de Mizoroki-Heck ha sido empleada para un sin número de estas aplicaciones industriales. Varios de estos procesos son ejecutados en una escala de varias toneladas al año.

El herbicida PEAK® (prosulforon) y la droga antiinflamatoria naproxeno y la droga asmática CUBRAXIS® (montelukast) son ejemplos de la manufactura industrial de fármacos por medio de la reacción de Mizoroki-Heck (**Figura 9**).

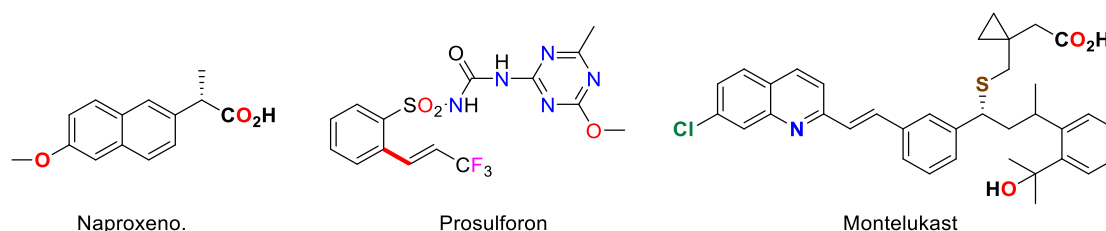


Figura 9. Ejemplo de sustancias sintetizadas a escala industrial por acoplamiento Mizoroki-Heck.

INFRARROJO

La luz, o más propiamente la *radiación electromagnética*, puede describirse en función de la frecuencia ν o de la longitud de onda λ . El *espectro electromagnético* es un conjunto de ondas que tienen diferentes longitudes de onda y frecuencias, eso es lo que da origen a la clasificación en regiones de dicho espectro (**Figura 10**).

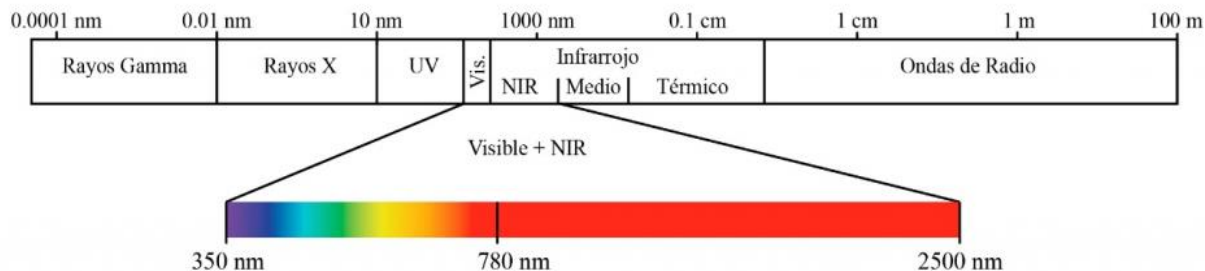


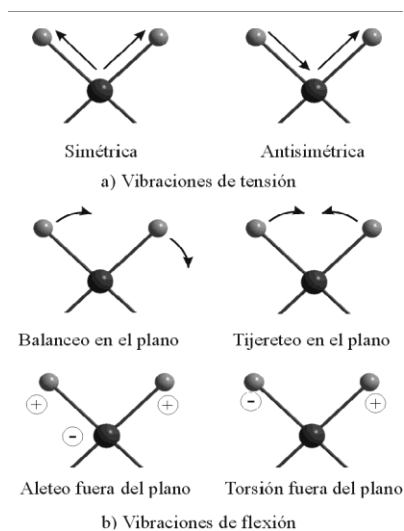
Figura 10. Espectro electromagnético

La luz de las diversas regiones del espectro electromagnético puede aplicarse en diferentes espectroscopías. Respecto a la región infrarroja en el espectro electromagnético se divide en tres zonas las cuales se clasifican de la siguiente manera:

- De onda corta, también conocido como “*IR cercano*” (IR_C): **0.76-2 μm**
- De onda media, también conocido como “*IR medio*” (IR_M): **2-4 μm**
- De onda larga, también conocido como “*IR lejano*” (IR_L): **4-1000 μm**

La reacción multicomponente implica una estrategia muy importante y versátil para generar una enorme cantidad de protocolos de reacción para producir importantes moléculas. En este sentido, IR_M y IR_C , se han empleado de manera útil como activadores de reacción para promover la formación de moléculas obtenidas de los protocolos multicomponente de Biginelli, Hantzsch. Actualmente, es bien sabido que una de las aplicaciones de IR_L es para extraer los metabolitos secundarios presentes en especies vegetales, pero recientemente, se informó que también se puede utilizar para la extracción de compuestos polifenólicos, cafeína. Al igual el estudio de Cheaib y compañeros, informa que la extracción comparando la extracción sólida / líquido con extracción asistida por infrarrojos, dio el mayor rendimiento en comparación con extracción sólido-líquido.

La absorción de energía electromagnética de diferentes longitudes de onda produce diferentes estados excitados en las moléculas. La radiación infrarroja, por ejemplo, corresponde a energías relacionadas con las *vibraciones moleculares*. La longitud de onda, que aumenta de izquierda a derecha, se registra en general como micras (μ), abreviación de micrómetros (μm), siendo $\mu\text{m}=10^{-6}\text{ m}=10^3\text{ nm}$. Los átomos de una molécula vibran de forma diversa, pero siempre según niveles de energía cuantizados y específicos (**Esquema 10**).⁴⁵



Esquema 10. Modos de vibración en moléculas

Cuando hablamos de estados energéticos de los electrones en los átomos estamos hablando de que se producen por la incidencia de luz en la región del ultravioleta-visible en las moléculas o en los átomos. Todos los objetos a temperatura superior al cero absoluto (-273°C o 0 K) emiten radiación IR. La cantidad y la longitud de onda de la radiación emitida dependen de la temperatura y la composición del objeto considerado.

El Sol es la principal fuente natural de IR; constituye el 59% del espectro de emisión solar. Las fuentes artificiales de producción de IR son los emisores no luminosos y las lámparas o emisores luminosos constituidas por filamentos de tungsteno, dispuestos en una ampolla de cristal o cuarzo, que contiene un gas inerte a baja presión, con su reflector correspondiente para mejorar la direccionalidad del haz.³⁵

Aplicación general

La tecnología IR ha encontrado un amplio campo de aplicación, algunos de los sectores en los que la tecnología IR ha tenido éxito con fines cualitativos y cuantitativos son: agricultura/alimentos (productos agrícolas, productos alimentarios industriales y agricultura de precisión/suelo); polímeros (procesamiento de polímeros y características de calidad de polímero), petróleo y combustible (control de calidad, proceso de producción de combustible y caracterización de petróleo), medio ambiente, textiles, biomédica/clínica, farmacia y cosmética.

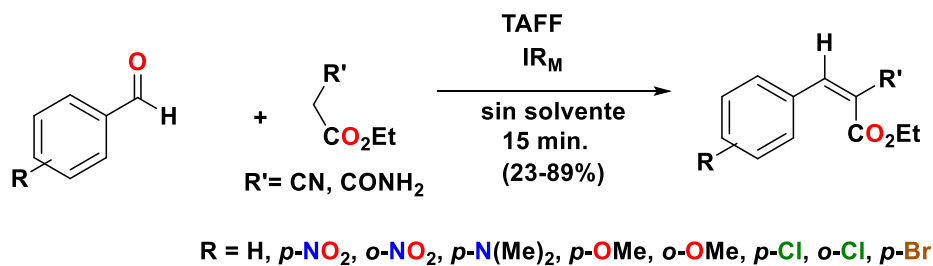
Aplicación en síntesis orgánica

Considerando el uso de la IR_M , como una fuente alterna de activación en reacciones químicas a continuación se presentan algunas aplicaciones y ejemplos del uso de IR como fuente de calentamiento alternativo para promover diversos tipos de reacciones orgánicas, destacando en especial el uso de la IR_M y IR_C .

Condensación de Knoevenagel

En la condensación de Knoevenagel, catalizada por bases, ha tenido una amplia aplicación en la química orgánica sintética. Existen pocos trabajos para llevar a cabo la formación de enlaces C–C sin previa activación aniónica. Dicha reacción entre metilenos activados y aldehídos aromáticos han sido promovidas empleando IR_M como fuente de activación en presencia de una arcilla bentonítica conocida

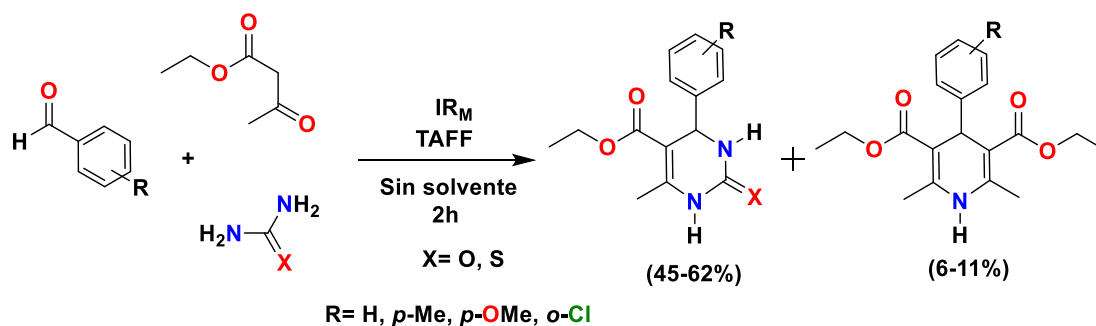
como TAFF como catalizador en ausencia de disolvente, por lo general las reacciones se desarrollan con buenos rendimientos en tiempos cortos de reacción ⁴⁴ (**Esquema 11**).



Esquema 11. Condensación de Knoevenagel

Reacción de Biginelli y Hantzsch

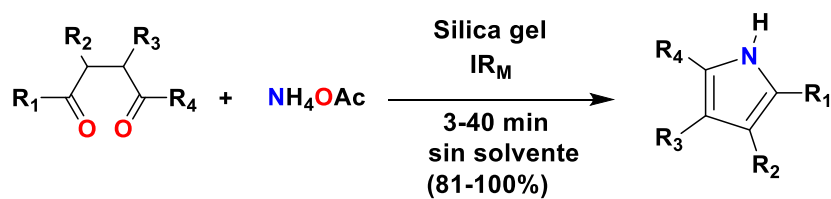
Los procedimientos Biginelli y Hantzsch son protocolos pertenecientes a reacciones multicomponentes para la producción de B-3MCR y H-4MCR, también conocidos como ésteres de Biginelli y Hantzsch respectivamente, se forman mediante la reacción entre una serie de aldehídos, acetoacetato de etilo y urea o tiourea. Ambos productos de reacción tanto DHPMs y DHPs fueron producidos utilizando IR_M como medio para la activación de la reacción con TAFF como catalizador en condiciones libres de disolvente, **Esquema 12**, donde cabe destacar que la competencia entre la formación de DHPs y DHPMs ha sido detectadas usando el protocolo de Biginelli; donde las dihidropirimidinonas esperadas fueron los principales productos de reacción, mientras que la producción de DHPs fue promovida por el amoníaco producido por descomposición de urea o tiourea empleadas como reactivos, siendo éstos el producto minoritario de reacción.⁴⁵



Esquema 12. Procedimientos Biginelli (B-3MCR) y Hantzsch (H-4MCR).

Síntesis de Paal-Knorr

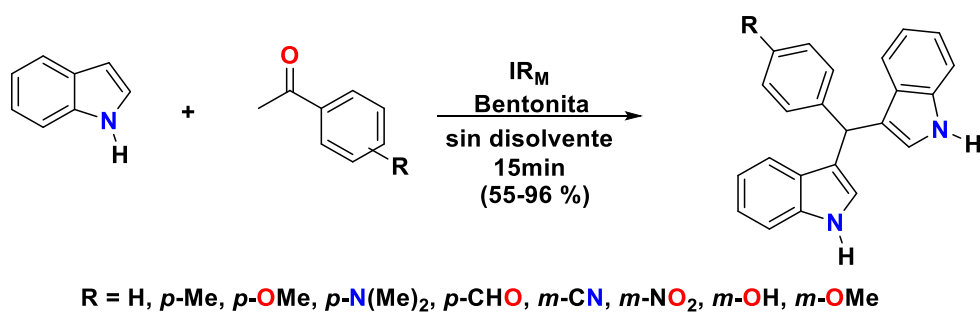
La síntesis Paal-Knorr es considerada el método sintético más general para preparar furanos, tiofenos y pirroles; Zhang y colaboradores reportaron una síntesis de pirrol vía Paal-Knorr usando sales de amonio inorgánicas como fuente de nitrógeno y gel de sílice como catalizador, **Esquema 13**. La reacción activada por IR_M se llevó a cabo en estado sólido, lo que significa que no había compuestos orgánicos volátiles y se llevó a cabo en tiempos de reacción cortos.⁴⁶



Esquema 13. Síntesis de Paal-Knorr

Síntesis de diindolilmetanos

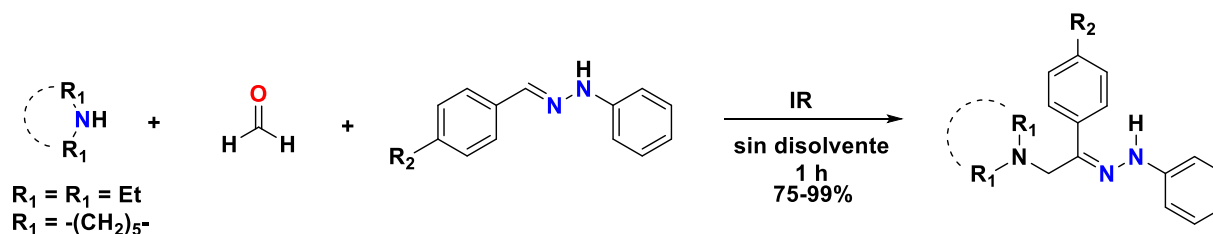
Los diindolilmetanos son una clase muy importante de compuestos químicos; muchos de ellos muestran actividad antineoplásica preventiva. Debido a esto, Penieres-Carrillo y colaboradores, lograron establecer un procedimiento novedoso, utilizando los principios de la química verde. En este sentido, llevaron a cabo la síntesis de varios diindolilmetanos a partir del indol y varios arilaldehídos, utilizando IR_M para activar la reacción en presencia de una arcilla bentonítica como catalizador⁴⁷ (**Esquema 14**).



Esquema 14. Síntesis de diindolilmetanos

Reacción de acoplamiento tipo Mannich

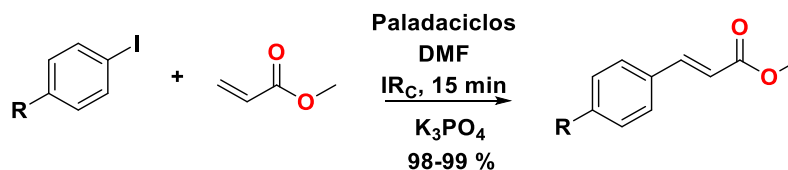
La reacción de acoplamiento entre arilhidrazonas, formaldehído y una amina secundaria para generar las correspondientes (*Z*)-(aminometil)(aril)fenilhidrazonas, empleando IR_C como fuente de activación, en ausencia de disolvente con excelentes rendimientos y tiempos de reacción cortos fue informada, siendo esta técnica una buena alternativa eficiente, económica y limpia para llevar a cabo este tipo de acoplamiento⁴⁸ (**Esquema 14**).



Esquema 14. Reacción de acoplamiento tipo Mannich.

Reacción de acoplamiento carbono-carbono

En comparación con el uso clásico de las condiciones de reflujo y las fuentes comerciales de complejos de paladio. El uso de IR_C es una nueva alternativa para promover la activación de reacción en el acoplamiento cruzado tipo Mizoroki-Heck, usando paladacilos pinza asimétricos como precursores catalíticos (**Esquema 15**).



Esquema 15. Acoplamiento cruzado tipo Mizoroki-Heck.

Los resultados más recientes en esta investigación muestran que el uso de IR_C puede considerarse una alternativa excelente, económica, accesible, además de benigna y amigable con el medio ambiente, mostrando ventajas tales como, tiempos cortos de reacción y buenos rendimientos facilitando el acceso a una metodología limpia, sencilla y económica, comparable a las microondas y siendo pioneros en el uso de IR_C para asistir reacciones de acoplamiento carbono-carbono tipo Mizoroki-Heck.

HIPÓTESIS

Si se emplea la radiación infrarroja para activar un paladaciclo asimétrico derivado de una arilhidrazona tridentada [C,N,P] como precursor catalítico, entonces será posible llevar a cabo la reacción de acoplamiento cruzado tipo Mizoroki- Heck con buenos rendimientos.

OBJETIVOS

Objetivo General

Emplear la radiación infrarroja como fuente de activación de un paladaciclo asimétrico derivado de una arilhidrazona tridentada [C,N,P] como precursor catalítico en el acoplamiento Mizoroki-Heck, para contribuir al uso de la irradiación infrarroja como fuente alterna de activación para promover reacciones de acoplamiento.

Objetivos Particulares

- Efectuar la síntesis del paladaciclo por medio de una reacción de paladación directa entre la *N*, *N*-difenilhidrazona del 2-(difenilfosfino) benzaldehído y Na_2PdCl_4 .
- Llevar a cabo la evaluación catalítica del paladaciclo en el acoplamiento Mizoroki-Heck empleando como fuente de activación irradiación infrarroja.
- Establecer las condiciones óptimas de reacción en el acoplamiento Mizoroki-Heck tales como; concentración de catalizador, base y disolvente.
- Realizar la síntesis de diferentes ésteres cinámicos y cinamanonitrilos empleando las mejores condiciones de reacción con la finalidad de observar el alcance de la radiación infrarroja para este tipo de acoplamiento.

PARTE EXPERIMENTAL

Reactivos y equipo

Los reactivos 2-(difenilfosfino) benzaldehído, *N,N*-difenilhidrazina hidrociorada, cloruro de paladio, 4-yodotolueno, 4-yodoanisol, 4-yodonitrobenceno, 4-yodobenzoato de metilo, 4-yodobenzonitrilo, 4-yodobenzofenona, 4-yodoanilina, yodobenceno, acrilato de metilo y acrilonitrilo, fueron marca Aldrich y se utilizaron sin tratamiento previo.

Para el seguimiento de las reacciones por cromatografía en capa fina se utilizaron cromatofolios de sílica gel marca Macherey-Nagel de 0.25mm.

Para la purificación por cromatografía en columna se utilizó sílica gel marca Macherey-Nagel.

Los disolventes utilizados (hexano, acetato de etilo), fueron destilados previamente a su uso. El metanol utilizado para la obtención del complejo de paladio fue obtenido de Reactivos y Productos Químicos Finos con una pureza del 99% y se utilizó sin ningún tratamiento previo.

El equipo para la radiación infrarroja empleado consta de un empaque cilíndrico de metal, al cual se adapta una lámpara Osram modelo Thera-Therm a 250 W y 125 V, la temperatura fue controlada empleando un dimmer.

La Espectrofotometría de Infrarrojo (IR) se realizó en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Sprectrum 1000 FT-IR equipado con un accesorio de polarización ATR, donde las muestras fueron leídas en estado sólido y/o líquido.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H (300 MHz) y ^{13}C (75 MHz) se determinaron en un espectrómetro Varian +300 MHz, utilizando como disolventes cloroformo (CDCl_3) y diclorometano (CD_2Cl_2) deuterados los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) relativo al TMS (tetrametilsilano), usado como referencia interna.

La cuantificación del rendimiento de las reacciones estudiadas se hizo mediante el peso de los productos (peso seco) usando una balanza analítica SARTORIUS.

Metodología

Preparación del complejo ciclopaladado

Para la síntesis del paladacilo se utilizó la metodología previamente informada por el equipo de investigación.⁴⁹

En un matraz de bola de 50 mL se colocaron dos equivalentes (0.0128g) de NaCl y un equivalente (0.02g) de PdCl₂ en 5 mL de metanol, la mezcla se somete a agitación constante durante una hora. Posteriormente se agrega un equivalente (0.05g) de la *N,N*-difenilhidrazona del 2-(difenilfosfino) benzaldehído previamente disuelto en 1 mL de diclorometano, la mezcla de reacción se deja en agitación por 72 horas. El sólido naranja formado se filtra a vacío y lavado con metanol frío, obteniéndose el producto puro como un sólido cristalino.

El complejo fue identificado utilizando técnicas espectroscópicas de infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear y espectrometría de masas y los datos es de acuerdo con lo informado previamente en la literatura.⁴⁹

Evaluación catalítica en el acoplamiento Mizoroki-Heck

Obtención de las condiciones óptimas de reacción

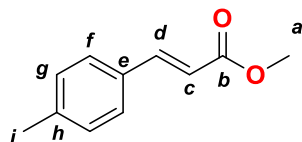
En un matraz de 25 mL se adicionó 1 mmol de 4-yodotolueno, 1.5 mmol de acrilato de metilo, 1 mmol de base y el complejo ciclopaladado (**1**) en 4 mL de disolvente, la mezcla de reacción se coloca en reflujo utilizando radiación IR. La reacción se monitorea por medio de CCF, una vez consumidas las materias primas, se enfría la mezcla de reacción y se adicionan 10 mL de agua. Posteriormente, se realiza una extracción líquido-líquido empleando hexano (3X10 mL). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente utilizando un rotavapor, de esta manera el producto se aísla de forma pura.

Síntesis de ésteres cinámicos y cinamanonitrilos

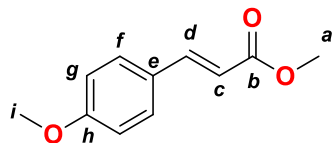
En un matraz de bola 50 mL se colocan 1 mmol de halogenuro de arilo correspondiente, 1.5 mmol de acrilato de metilo y/o acrilonitrilo, 1 mmol trietilamina y el complejo ciclopaladado (**1**) en 4 mL de DMF, la mezcla de reacción se coloca a reflujo utilizando irradiación-IR.

La reacción se sigue por medio de CCF y una vez consumidas las materias primas, se enfría la reacción, se adicionan 10 mL de agua y se realiza una extracción líquido-líquido empleando AcOEt (3 x 10 mL). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente mediante la utilización del rotavapor. Los productos obtenidos se purifican por cromatografía en columna con gel sílice como fase estacionaria y una elución como fase móvil de hexano.

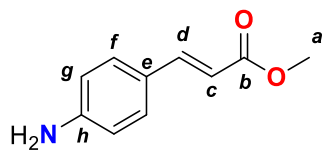
Todos los compuestos fueron identificados empleando Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , los datos están de acuerdo con lo informado en la literatura.⁵⁰



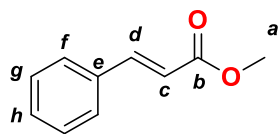
4a RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.38 (s, 3H, Hi); 3.81 (s, 3H, Ha); 6.38 (d, 1H, Hc, $J = 15.0$ Hz); 7.71 (d, 1H, Hd, $J = 15.0$ Hz); 7.19 (d, 2H, Hg $J = 6.0$ Hz); 7.42 (d, 2H, Hf $J = 6.0$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 21.42 (C-i); 51.59 (C-a); 116.68 (C-c); 128.04 (C-f); 129.59 (C-g); 131.64 (C-e); 140.68 (C-h); 144.84 (C-d); 167.59 (C-b).



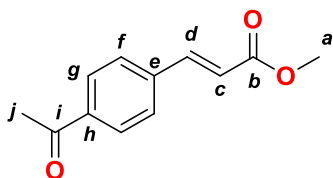
4b RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.79 (s, 3H, Ha); 3.84 (s, 3H, Hi); 6.29 (d, 1H, Hc, $J = 15.0$ Hz); 7.63 (d, 1H, Hd, $J = 15.0$ Hz); 6.92 (d, 2H, Hg $J = 9.0$ Hz); 7.46 (d, 2H, Hf $J = 9.0$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 51.57 (C-a); 55.38 (C-a); 114.33 (C-g); 115.28 (C-c); 127.13 (C-e); 129.3 (C-f); 144.53 (Cd); 161.40 (Ch); 167.77 (Cb).



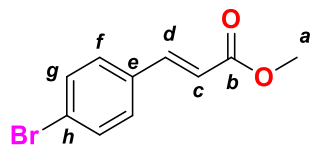
4c RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.78 (s, 3H, Ha); 3.97 (s, 1H, NH_2); 6.21 (d, 1H, Hc, $J = 15.0$ Hz); 7.58 (d, 1H, Hd, $J = 15.0$ Hz); 6.63 (d, 2H, Hg $J = 9.0$ Hz); 7.32 (d, 2H, Hf $J = 9.0$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 51.45 (C-a); 113.23 (C-c); 114.82 (C-g); 124.65 (C-e); 129.91 (C-f); 145.14 (C-d); 148.77 (C-h); 168.15 (C-b).



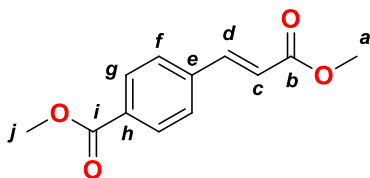
4d RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.38 (s, 3H, Hi); 3.81 (s, 3H, Ha); 6.42 (d, 1H, Hc, $J = 15.0$ Hz); 7.67 (d, 1H, Hd, $J = 15.0$ Hz); 7.38 (t, 3H, Hg, Hh $J = 6.0$ Hz, $J = 3$ Hz); 7.53 (m, 2H, Hf). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 51.69 (C-a); 117.82 (C-c); 128.08 (C-f); 128.90 (C-g); 130.30 (C-h); 134.41 (C-e); 144.88 (C-d); 167.45 (C-b).



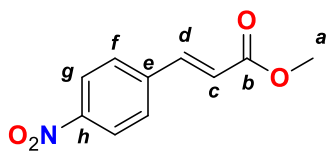
4e RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.62 (s, 3H, Hj); 3.83 (s, 3H, Ha); 6.50 (d, 1H, Hc, $J = 15.0$ Hz); 7.69 (d, 1H, Hd, $J = 15.0$ Hz); 7.60 (d, 2H, Hf $J = 9.0$ Hz); 7.96 (d, 2H, Hg $J = 9.0$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 26.68 (C-j); 51.89 (C-a); 120.34 (C-c); 128.15 (C-f); 128.86 (C-g); 130.11 (C-h); 143.30 (C-d); 166.92 (C-b) 197.28 (C-i).



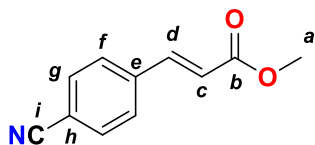
4f RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.81 (s, 3H, Ha); 6.40 (d, 1H, Hc, $J = 15.0$ Hz); 7.60 (d, 1H, Hd, $J = 15.0$ Hz); 7.37 (d, 2H, Hf $J = 9.0$ Hz); 7.51 (d, 2H, Hg $J = 9.0$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 51.80 (C-a); 118.51 (C-c); 124.56 (C-h); 129.45 (C-f); 131.15 (C-f); 133.31 (C-e); 143.49 (C-d); 167.16 (C-b).



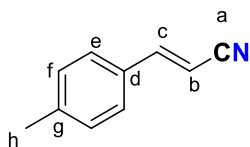
4g RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.82 (s, 3H, Ha); 3.93 (s, 3H, Hj); 6.49 (d, 1H, Hc, $J = 15.0$ Hz); 7.68 (d, 1H, Hd, $J = 15.0$ Hz); 7.57 (d, 2H, Hg $J = 9.0$ Hz); 8.04 (d, 2H, Hf $J = 9.0$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 51.88 (C-a); 52.28 (C-j); 120.19 (C-c); 127.91 (C-f); 130.10 (C-g); 138.59 (C-h); 143.44 (C-d); 166.43 (C-b) 166.96 (C-i).



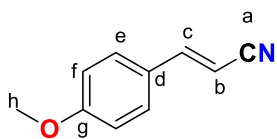
4h RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.84 (s, 3H, Ha); 6.54 (d, 1H, Hc, $J = 15.0$ Hz); 7.93 (d, 1H, Hd, $J = 15.0$ Hz); 7.66 (d, 2H, Hf $J = 9.0$ Hz); 8.84 (d, 2H, Hg $J = 9.0$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 52.06 (C-a); 122.10 (C-c); 124.18 (C-g); 128.41 (C-e); 128.64 (C-f); 138.67 (C-h); 141.90 (C-d); 166.46 (Cb).



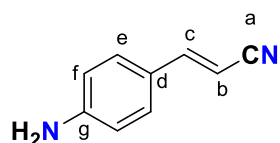
4i RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.84 (s, 3H, Ha); 6.50 (d, 1H, Hc, $J = 15.0$ Hz); 7.60-7.70 (m, 5H, Hd, Hf, Hg). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 52.00 (C-a); 113.43 (C-h); 118.1 (C-i); 121.38 (C-c); 128.38 (C-f); 132.63 (C-g); 138.64 (C-e); 142.39 (C-d); 166.55 (C-b).



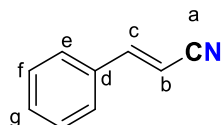
6a RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.39 (s, 3H, Hh); 5.85 (d, 1H, Hb, $J = 15$ Hz); 7.23(d, 2H, Hf, $J = 6$ Hz); 7.34-7.39 (m, 3H, Hc, He). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 21.4 (C-h); 94.9 (C-b); 118.3 (C-a); 127.2 (C-e); 129.7 (C-f); 130.8 (C-d); 141.7 (C-g); 150.4 (C-c).



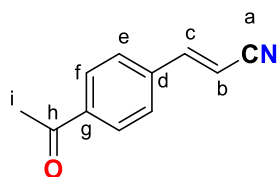
6b RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.85 (s, 3H, Hh); 5.73 (d, 1H, Hb, $J = 15$ Hz); 6.92 (d, 2H, Hf, $J = 6$ Hz); 7.35 (d, 1H, Hc, $J = 15$ Hz); 7.41 (d, 2H, He, $J = 6$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 55.4 (C-h); 93.3 (C-b); 114.5 (C-e); 118.7 (C-a); 126.3 (C-d); 129.1 (C-f); 150.0 (C-c); 162.0 (C-g).



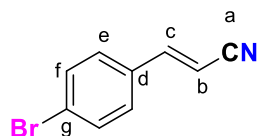
6c RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.0 (s, 1H, Hh); 5.62 (d, 1H, Hb, $J = 15$ Hz); 6.65 (d, 2H, Hf, $J = 6$ Hz); 7.26-7.28 (m, 3H, H-c, H-e). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 90.8 (C-b); 114.7 (C-e); 118.3 (C-a); 123.8 (C-d); 129.2 (C-f); 131.7 (C-g); 150.5 (C-c).



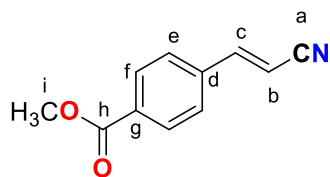
6d RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.8 (d, 1H, Hb, $J = 15$ Hz), 7.32-7.39 (m, 6 H, Hc, Hd, Hf, Hg). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 96.3 (C-b); 118.1 (C-a); 127.3 (C-g); 128.9 (C-e); 129.1 (C-f); 131.1 (C-d); 150.5 (C-c).



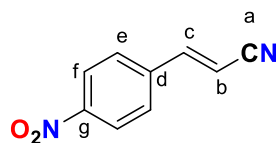
6e RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.63 (s, 3H, Hi), 6.02 (d, 1H, Hb, $J = 15$ Hz); 7.46 (d, 1H, Hc, $J = 15$ Hz); 7.55 (d 2H, He, $J = 6$ Hz); 8.00 (d, 2H, Hf, $J = 6$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 26.7 (C-i), 99.0 (C-b); 117.5 (C-a); 127.5 (C-f); 1290.0 (C-e); 137.5 (C-g); 138.7 (C-d); 149.1 (C-c); 197.0 (C-h).



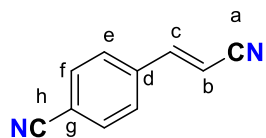
6f RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.90 (d, 1H, Hb, $J = 15$ Hz), 7.33 (d, 2H, He, $J = 6$ Hz); 7.54-7.59 (m, 3H, Hc, Hf). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 97.1 (C-b); 117.8 (C-a); 125.6 (C-g); 128.7 (C-e); 132.2 (C-d); 132.4 (C-f); 149.2 (C-c).



6g RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.94 (s, 3H, H-i), 6.01 (d, 1H, Hb, $J = 15$ Hz); 7.45 (d, 1H, Hc, $J = 15$ Hz); 7.53 (d, 2H, He, $J = 6$ Hz); 8.08 (d, 2H, Hf, $J = 6$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 52.4 (C-i); 98.9 (C-b); 117.5 (C-a); 127.2 (C-e); 130.3 (C-f); 130.3 (C-g); 132.3 (C-d); 149.2 (C-c); 166.1 (C-h).



6h RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.03 (d, 1H, Hb, $J = 15$ Hz); 7.43 (d, 1H, Hc, $J = 15$ Hz); 7.75 (d, 2H, He, $J = 6$ Hz); 7.91 (d, 2H, Hf, $J = 6$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 98.9 (C-b); 117.5 (C-a); 127.8 (C-e); 130.3 (C-f); 132.3 (C-d); 146.1 (C-g); 149.2 (C-c).



6i RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.67 (d, 1H, Hb, $J = 15$ Hz); 7.19 (d, 1H, Hc, $J = 15$ Hz); 7.75 (d, 2H, Hf, $J = 6$ Hz); 7.91 (d, 2H, He, $J = 6$ Hz). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 97.7 (C-b); 116.8 (C-a); 118.8.4 (C-h); 127.5 (C-f); 129.0 (C-e); 129.1 (C-g); 137.5 (C-d); 149.1 (C-c).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

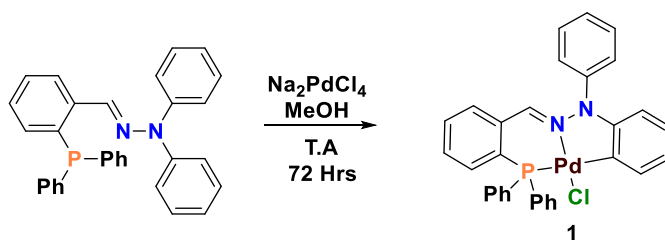
Síntesis del complejo ciclopaladado 1.

La investigación sobre paladaciclos pinza sigue siendo de gran interés y esto se debe a sus diversas aplicaciones que han resultado ser muy versátiles, que surgen de su estabilidad y reactividad única que resulta del modo de coordinación tridentada de los ligantes y la presencia de un enlace metal-carbono en muchos casos. Aunque la gran mayoría de este tipo de complejos son simétricos, se ha informado de un número limitado de complejos asimétricos, a menudo sintetizados por rutas más desafiantes que sus análogos simétricos.

En este contexto, el equipo de investigación donde se realizó el trabajo de tesis ha estado involucrado en la síntesis de paladaciclos pinza asimétricos basados en arilhidrazonas tridentadas y su uso como sistemas catalíticos en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck y Suzuki-Miyaura, empleando la radiación-IR como fuente alterna de calentamiento obteniendo excelentes resultados.

Con la finalidad de extender el estudio sobre el uso de este tipo de sistemas organometálicos como catalizadores en reacciones de acoplamiento y el uso de radiación-IR para promover este tipo de reacciones y de esta forma seguir contribuyendo en estas áreas de la química, se llevó cabo la síntesis de un paladaciclo tipo pinza derivado 2-(difenilfosfino) benzaldehído compuesto **1**, para posteriormente evaluar su potencial catalítico en la reacción de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck.

La síntesis del complejo **1** se llevó a cabo de acuerdo con la metodología informada por el equipo de trabajo,⁴⁹ como se ilustra en el **Esquema 15**.



Esquema 15. Síntesis del complejo **1**

El paladacilo fue obtenido como un sólido cristalino de color naranja, fue identificado por medio de su punto de fusión a descomposición y empleando técnicas espectroscópicas convencionales de IR, EM y RMN de ^1H , ^{13}C y ^{31}P , los datos están de acuerdo a lo informado en la literatura.⁴⁹ A manera de ejemplo a continuación se describe la RMN de ^1H y la espectrometría de masas. En el espectro de RMN ^1H para el complejo ciclopaladado, (**Figura 11**), que se aprecian desplazadas hacia frecuencias altas entre 5.84-5.88 ppm, una señal doble integra para 1 protón correspondiente al H-9, otra señal doble que integra para un protón se observa en un rango de 6.85-6.88 ppm y se asignó al hidrógeno H-10; en esta misma zona entre 7.02-7.6 ppm, se aprecia un doblete que integra para un hidrógeno la cual corresponde al protón H-11 y en un desplazamiento entre 8.01-8.05 ppm otra señal doble que integra para un hidrogeno es debida al H-12, el desplazamiento y multiplicidad de este juego de señales son características para un anillo ortopaladado.^{51,52}

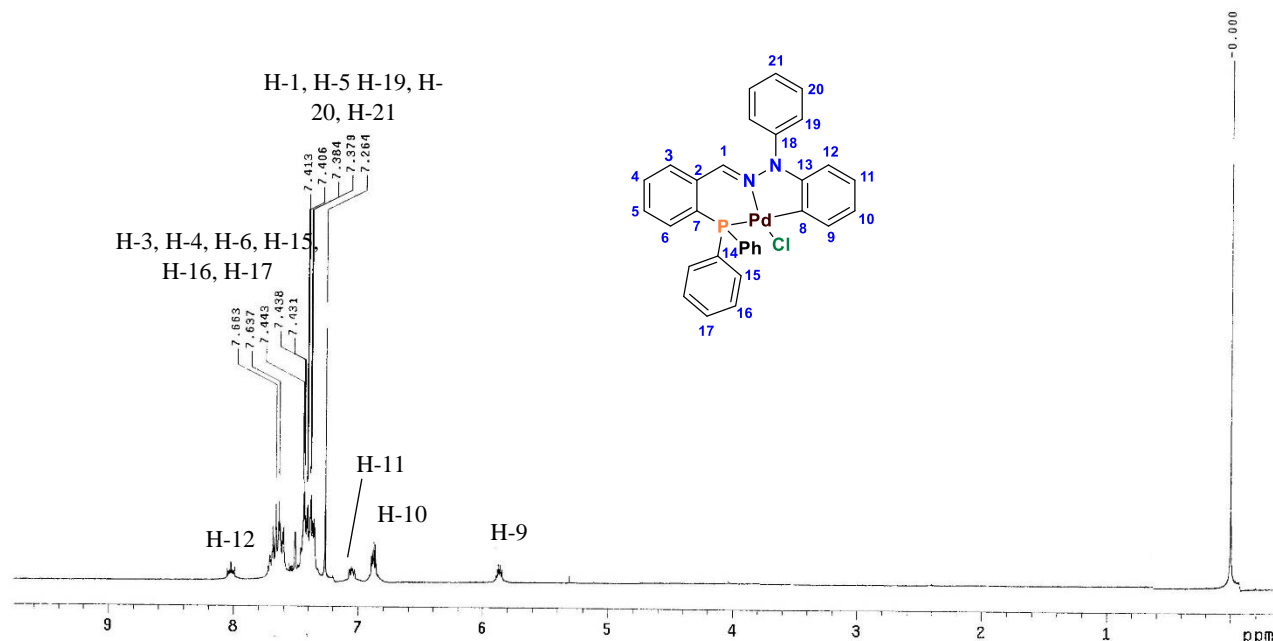


Figura 11. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) para el complejo 1

En esta misma zona una señal doble que aparece en 7.37-7.41 ppm y que presenta una integración para siete protones correspondes a la presencia de los protones H-1, H-5, H-19, H-20, H-21, posteriormente en 7.43-7.44 ppm, se encuentra otra señal doblete que integra para 3 protones la cual es asignada a los H-3, H-4 y H-6. Finalmente los hidrógenos H-15, H-16, H-17, se encuentran ubicados en una señal doble que aparece entre 7.63-7.66 ppm.

En el espectro de masas (**Figura 12**) realizado por la técnica de (FAB⁺) para el complejo **1**, se observa un pico en, m/z 596, que corresponde al ion molecular (M⁺), este dato nos proporciona la masa molecular del producto esperado, un pico en, m/z 288, es asignado al fragmento [C₁₉H₁₅NP]⁺.

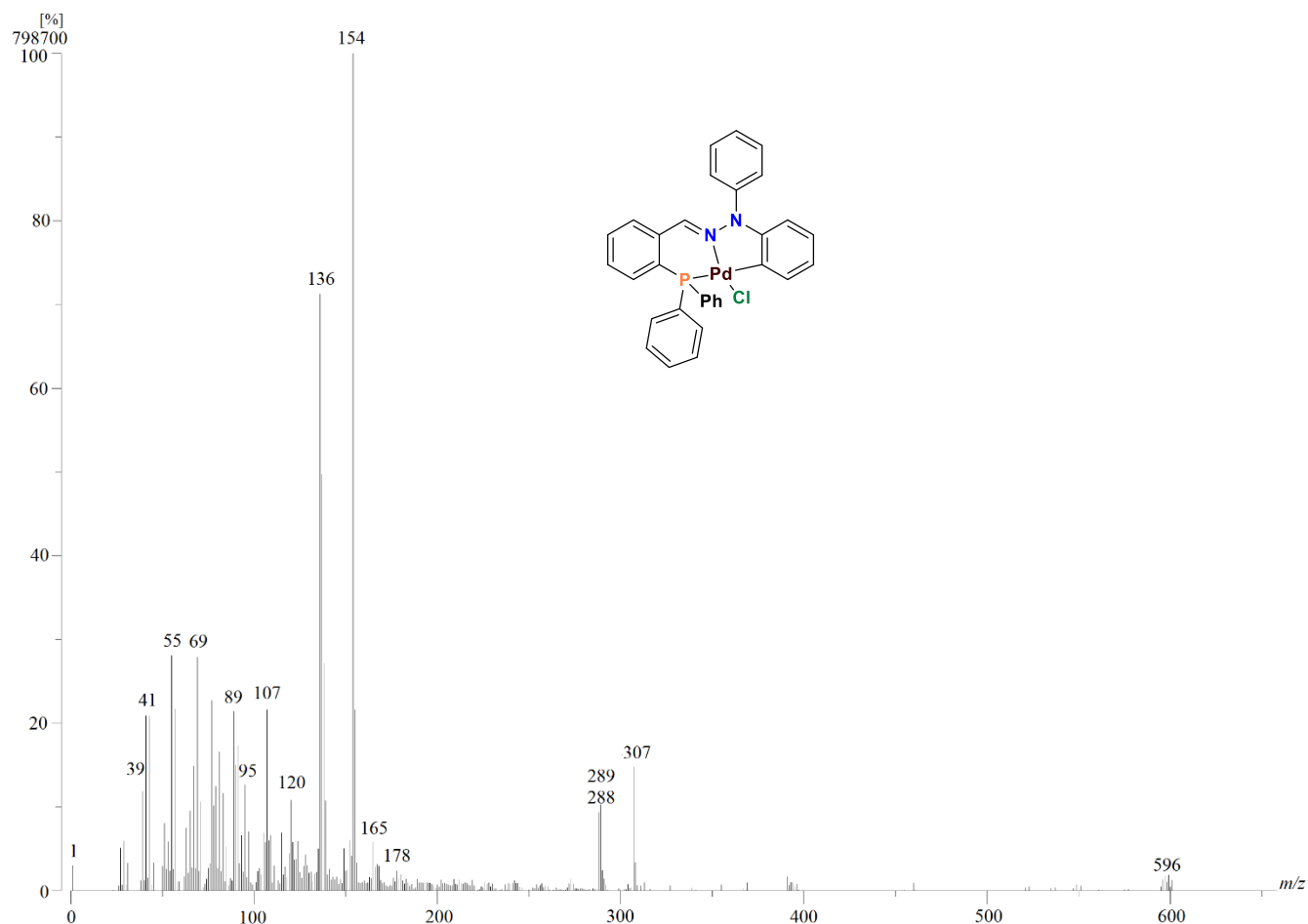


Figura 12. Espectro de Masas (FAB⁺) para el complejo **1**.

Evaluación catalítica

En este sentido, el paladaciclo **1** contienen en su estructura una coordinación hidrazona-fosfina, lo cual favoreció su estabilidad en condiciones ambientales y de humedad, motivo por el cual nos pareció importante evaluar su potencial catalítico en el acoplamiento Mizoroki-Heck ya que con esto se podrá tener acceso a sistemas catalíticos interesantes a base de fosfinas que no sean sensibles al aire y a la humedad.

Adicionalmente, el paladaciclo **1** posee una estructura molecular que presenta ciertas características que le permiten ser utilizados como precursores catalíticos en la reacción de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck. La estructura del complejo que se representa en la **Figura 13** y muestra en su arquitectura molecular una parte que le aportan densidad electrónica sobre el átomo de paladio con lo cual se podría favorecer la adición oxidativa, contiene además dos grupos donadores P y N que le brindan estabilidad este último proviene del grupo hidrazona que le permite ser estable en condiciones aerobias, un anillo de seis miembros y uno de cinco que brindan una considerable estabilidad a la molécula, por último posee dos brazos hemilábiles, que pueden permitir la formación de una especie de Pd(0) además de estabilizar diferentes intermediarios de reacción durante el proceso catalítico.

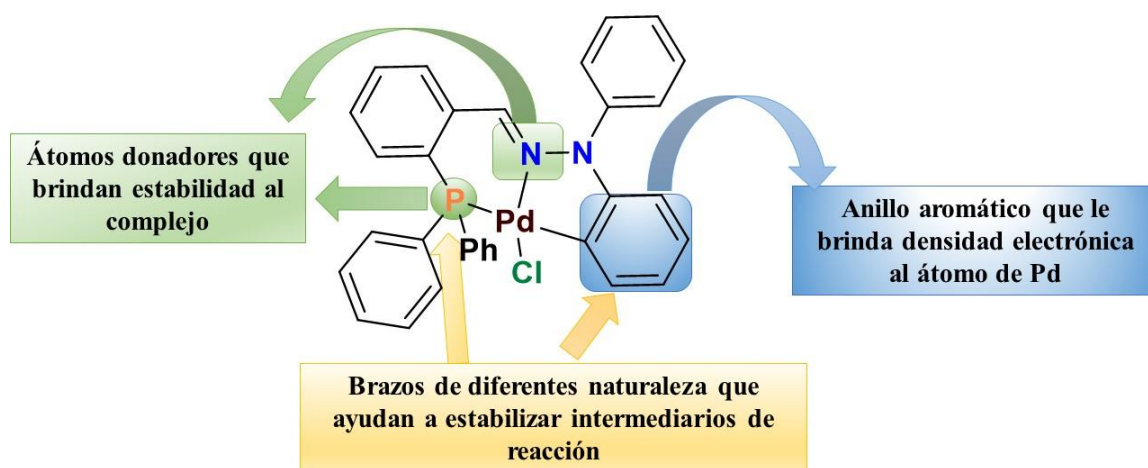


Figura 13. Características estructurales del paladaciclo **1**.

La evaluación catalítica del sistema ciclopaladado consistió en:

- Evaluar el tipo de base
- Establecer el mejor disolvente para realizar el acoplamiento
- Determinar la concentración óptima del catalizador
- Comparar la fuente de activación

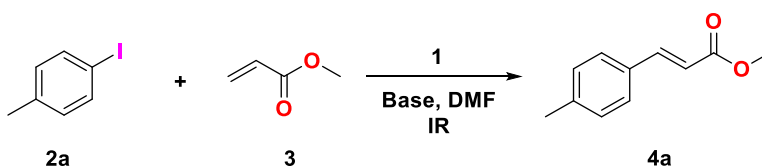
A continuación, se describe en las siguientes páginas un estudio detallado de dichas variables.

Evaluación de la base

Una vez obtenido el complejo ciclopaladado, se llevó a cabo la evaluación de su potencial como catalizador en la reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck, con la finalidad de establecer las condiciones óptimas para dicha reacción.

En primera instancia se llevó a cabo el estudio del tipo de base, se utilizó como modelo de reacción el acoplamiento entre el 4-yodotolueno (**2a**) y acrilato de metilo (**3**), con base en los resultados previos, se empleó una concentración del 0.02 % mol del paladaciclo **1** en 4 mL DMF como disolvente. Se utilizó como fuente de activación la radiación-IR, la reacción se llevó a cabo bajo atmósfera abierta en condiciones aeróbicas, el seguimiento de reacción fue monitoreada por CCF para determinar el tiempo de óptimo. La reacción da como resultado la formación del cinamato de metilo (**4a**), se realizaron cuatro experimentos en donde fueron empleadas las siguientes bases K_3PO_4 , K_2CO_3 , KOAc y Et_3N , los resultados alcanzados en esta parte del estudio se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Estudio de la base en el acoplamiento Mizoroki-Heck utilizado del complejo **1**.



Ensayo	Base	Rendimiento (%) ^a	Tiempo (min) ^b
1	K_3PO_4	65	20
2	K_2CO_3	45	20
3	KOAc	75	20
4	Et_3N	82	20

Condiciones de reacción: 1 mmol 4-yodotoleuno, 1.5 mmol de acrilato de metilo, 1 mmol de base, [**1**] = 0.02 % mol (se utiliza una solución recién preparada del complejo **1** en DMF 5×10^{-3} M), 4 mL DMF, IR como fuente de activación. ^a Rendimiento de producto puro aislado. ^b Determinado por CCF.

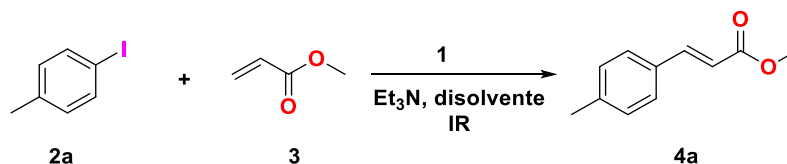
Los resultados de la tabla anterior muestran una diferencia significativa en el rendimiento de la reacción con todas las bases utilizadas; no obstante, el tiempo fue el mismo para todas, el mejor rendimiento se obtiene cuando se emplea trietilamina como base, bajo las condiciones de reacción descritas. Dado estos resultados se concluye que la mejor base para este sistema es la Et_3N .

Evaluación del disolvente

Es conocido que el medio en donde se lleva a cabo una reacción química influye, ya que puede tener un efecto en la solubilidad, estabilidad y rapidez de reacción, así que la elección del disolvente apropiado permite que los reactivos y las especies intermediarias puedan estar en condiciones para interactuar y así llevarse los pasos en la síntesis.

En este contexto y una vez obtenidas el tipo de base, fue necesario determinar el disolvente adecuado para llevar a cabo este acoplamiento. Este parámetro se evaluó, realizando 5 experimentos usando DMF, DMA, NMP, dioxano y tolueno, los resultados se ven resumidos en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Evaluación del disolvente en el acoplamiento Mizoroki-Heck utilizado del complejo **1**.



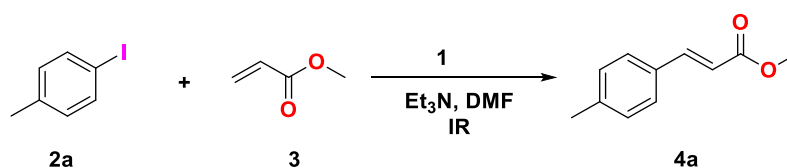
Ensayo	Disolvente	Rendimiento (%) ^a	Tiempo (min) ^b
1	DMA	83	20
2	NMP	77	20
3	Dioxano	75	20
4	Tolueno	32	20
5	DMF	82	20

Condiciones de reacción: 1 mmol 4-yodotoleuno, 1.5 mmol de acrilato de metilo, 1 mmol de base, [1]= 0.02% se utiliza una solución recién preparada del complejo 1 en DMF 5×10^{-3} M), 4 mL DMF, IR como fuente de activación. ^a Rendimiento de producto puro aislado. ^b Determinado por CCF.

Los datos de la **Tabla 3**, muestran que los mejores resultados respecto al rendimiento se obtienen cuando se emplea como disolvente DMA y DMF (ensayos 1 y 5). No obstante, aunque no hay una diferencia significativa en el rendimiento al utilizar estos disolventes, se decide como mejor disolvente al DMF debido a que es más fácilmente biodegradable a diferencia del DMA.

Concentración de catalizador

Una vez determinada la mejor base y disolvente para llevar a cabo el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck, se realizó un estudio para determinar la mejor concentración de sistema catalítico. Los resultados de esta evaluación se encuentran en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Evaluación de la concentración del paladaciclo **1** en el acoplamiento Mizoroki-Heck.

Ensayo	Cantidad de Paladio (mol) ^a	Rendimiento (%) ^a	Tiempo (min) ^b	TON ^c	TOF (h ⁻¹) ^d
1	0.5	82	10	164	983
2	0.25	90	10	360	2159
3	0.1	88	10	880	5280
4	0.05	87	10	1740	10440
5	0.02	82	10	4100	24600
6	0.01	35	20	3500	10500
7 ^e	0.02	81	10	4050	24300

Condiciones de reacción: 1 mmol 4-yodotoleuono, 1.5 mmol de acrilato de metilo, 1 mmol de Et₃N, 4 mL DMF, IR como fuente de activación. ^a Se utiliza una solución recién preparada del complejo **1** en DMF 5 X10⁻³ M. ^b Rendimiento del producto puro aislado. ^c TON = moles de producto formado entre moles de catalizador usado. ^d TOF = TON/t (h). ^e La reacción fue conducida con una gota de mercurio

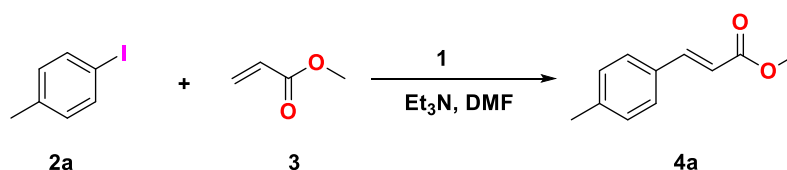
Los resultados de la **Tabla 4**, muestran excelentes resultados cuando se emplea una concentración de 0.5, 0.25, 0.1, 0.05 y 0.02% mol del paladaciclo **1** (ensayos 2-5); no obstante, al bajar la concentración del sistema catalítico al 0.01% mol, el rendimiento se ve disminuido al 35% además que el tiempo de reacción se incrementa (ensayo 6). Si bien los ensayos 2-5 muestran unos excelente resultados las concentraciones 0.05 y 0.02 % mol (ensayos 4 y 5) muestran mejores resultados con valores de TON y TOF de 10³ lo cual indique que bajo estas condiciones el paladaciclo se considera un catalizador de actividad alta; sin embargo, el resultado del ensayo 5 muestra el mejor valor de actividad alcanzando una mejor eficacia y actividad del sistema catalítico, motivo por el cual se decide que la mejor concentración de sistema catalítico es de 0.02% mol (ensayo 5).

Es importante resaltar que bajo estas condiciones de reacción no se observó la descomposición del catalizador, como se ha visto en otros ejemplos de reacciones de acoplamiento C-C, no obstante, se logran observar cambios de color durante el transcurso de la reacción, por lo que, de acuerdo con estudios previos, es posible que la reacción proceda a través de la formación de nanopartículas de paladio solubles. Para descartar esta posibilidad, llevamos a cabo el experimento de la gota de mercurio utilizando las mejores condiciones de reacción y observamos que el rendimiento del catalizador no presenta una diferencia apreciable con o sin la presencia de Hg (0) (ensayo 7). Estos resultados indican que no hay formación de nanopartículas solubles de paladio, además prueba que una catálisis heterogénea no está involucrada.⁵³

Evaluación de la fuente de energía

Con la finalidad de conocer el papel de la radiación-IR en la activación de este acoplamiento empleando el paladacilo **1**, realizamos dos experimentos adicionales; el primero se realizó bajo condiciones de reflujo usando calentamiento térmico convencional (Tabla 5, ensayo 1), proporcionando el producto de acoplamiento en un 75% rendimiento después de 60 minutos. En el segundo experimento, llevamos la reacción a temperatura ambiente (Tabla 5, ensayo 2), en este caso después de 96 h de reacción solo se lograron observar trazas en la formación del compuesto **4a**. Los resultados fueron comparados cuando se emplea la radiación-IR (Tabla 5, ensayo 3).

Tabla 5. Comparación de datos respecto a la fuente de energía



Ensayo	Fuente de energía	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	Calor convencional	60	75
2	Temperatura ambiente	5760	Trazas
3	IR	10	80

Condiciones de reacción: 1 mmol 4-yodotoleuno, 1.5 mmol de acrilato de metilo, 1 mmol Et₃N, 4 mL DMF, IR como fuente de activación. ^a Determinado por CCF. ^b Rendimiento del producto puro aislado.

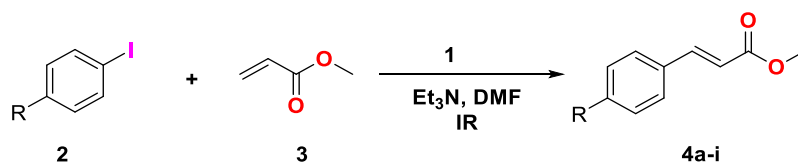
Estos resultados revelaron que el uso de radiación-IR como fuente de activación favorece la reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck de manera eficiente. Este efecto puede racionalizarse si consideramos que la radiación-IR produce a nivel molecular una distribución no equilibrada de estados de vibración (flexión y torsión) que influye selectivamente en el curso de una reacción química.⁵⁴ Por lo tanto, la energía proporcionada por el IR provocaría que ocurran los mecanismos disociativos fácilmente, favoreciendo que la reacción de acoplamiento se desarrolle rápidamente. La evidencia de este efecto fue obtenida por K. Heine.⁵⁵ Utilizando experimentos con sonda de IR de femtosegundos para promover aceleración de la formación de uretano y poliuretano debido a la excitación vibracional de los reactivos.

Alcance del sistema catalítico

Síntesis de cinamatos de metilo

Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción para el acoplamiento Mizoroki-Heck y con la finalidad de extender el uso de la radiación-IR en este tipo de reacción y del paladacilo **1** como catalizador en la reacción ya mencionada, se evaluó la reacción empleando una serie de yoduros de arilo en presencia de acrilato de metilo (**3**), los resultados se muestran en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Acoplamiento Mizoroki-Heck empleando una serie de diferentes de yoduros de arilo



Ensayo	Grupo (R)	Compuesto	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b	TON ^c	TOF (h ⁻¹) ^d
1	CH ₃	4a	10	82	4100	24600
2	OCH ₃	4b	20	87	4350	13050
3	NH ₂	4c	20	94	4700	14100
4	H	4d	40	80	4000	6000
5	Ac	4e	20	87	4350	26100
6	Br	4f	40	63	3150	9450
7	AcOMe	4g	20	73	3650	21900
8	NO ₂	4h	30	74	3700	7400
9	CN	4i	40	94	4700	7050

Condiciones de reacción: 1 mmol halogenuro se arilo, 1.5 mmol de acrilato de metilo, 1 mmol de Et₃N, 4 mL DMF, IR como fuente de activación. ^a Determinado por CCF. ^b Rendimiento del producto puro aislado. ^c TON = moles de producto formado entre moles de catalizador usado. ^d TOF = TON/t (h).

Los resultados de la **Tabla 6** muestra que los rendimientos son excelentes en general, así como todos los tiempos de reacción se encuentran en todos los casos muy por debajo de la hora, lo que lo califica como un protocolo eficiente para la reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck via la síntesis de ésteres cinámicos monosustituídos.

Los compuestos fueron identificados por medio de RMN de ¹H y ¹³C y los datos estan de acuerdo a lo informado previamente en la literatura, a manera de ejemplo que presenta el análisis para uno de ellos escogiendo arbitrariamente el compuesto **4a**.

En el espectro de RMN ¹H (**Figura 14**) para el compuesto **4a**, se observan señales que consistentes a la estructura del compuesto, desplazadas hacia campos altos se aprecia una señal simple que integra para tres protones en 2.38 ppm, la cual es asignada a los hidrógenos del grupo CH₃ unido al anillo aromático

(H-i), en 3.81 ppm aparece otra señal simple, que integra para tres protones perteneciente a los hidrógenos del grupo metoxilo OCH₃ (H-a), esta señal se encuentra desplazada a campos mas bajos con respecto a la primera debido a la influencia del átomo de oxígeno. Hacia frecuencias altas en 6.43 ppm se aprecia una señal doble con una integral de uno y una $J = 15$ Hz, la cual se encuentra acoplada a otra señal doble en 7.71 ppm con las mismas características (integral de uno y $J = 15$ Hz), estas señales son características del doble enlace con isomería *trans* y corresponden a los hidrógenos H-c y H-d respectivamente. Finalmente, en zona de protones aromáticos es posible observar las señales correspondientes al sistema AA'-BB' característico de un sistema *para* sustituido como un juego de señales dobles que integran para dos protones en 7.21 ppm y 7.44 ppm las cuales pertenecen a los hidrógenos señaladas como H-g y H-f, respectivamente.

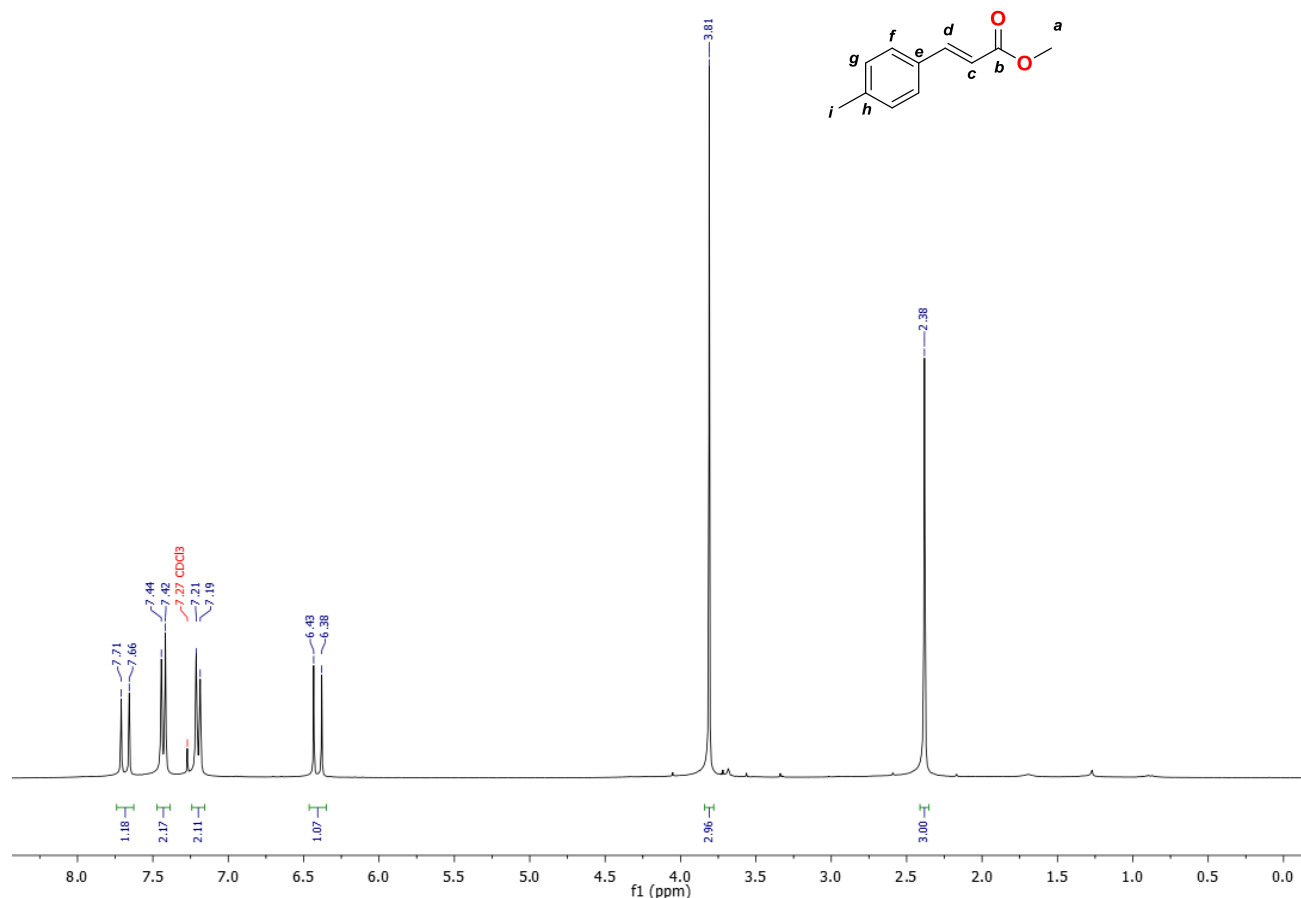


Figura 14. Espectro de RMN de ¹H (300 Mhz, CDCl₃) compuesto **4a**.

La RMN de ¹³C (**Figura 15**) para el compuesto **4a** muestra las 9 señales que están de acuerdo con la estructura de la molécula. Hacia frecuencias bajas aparece la señal debida al átomo de carbono del grupo metilo unido al sistema aromático en 21.4 ppm (C-i), la señal del átomo de carbono correspondiente al

grupo metoxilo (C-a) se encuentra desplazadas hacia frecuencias altas con respecto a la señal en 51.5ppm, esto se debe a la que C-a se encuentra unido a un átomo de oxígeno que es más electronegativo, las señales debidas a los átomos de carbono del doble enlace C-c y C-d aparecen en 116.6ppm y 144.8 ppm respectivamente, las señales correspondientes los átomos de carbono del anillo aromático se logran observar en 128.0 ppm para C-f y 129.5 ppm para C-g, mientras que las debidas a los carbonos cuaternarios se ubican en 131.6 pm para el carbono C-i y en 140.6 ppm la del carbono C-h. Finalmente la señal del grupo carbonilo C-b se localiza en un desplazamiento de 167.5 ppm.

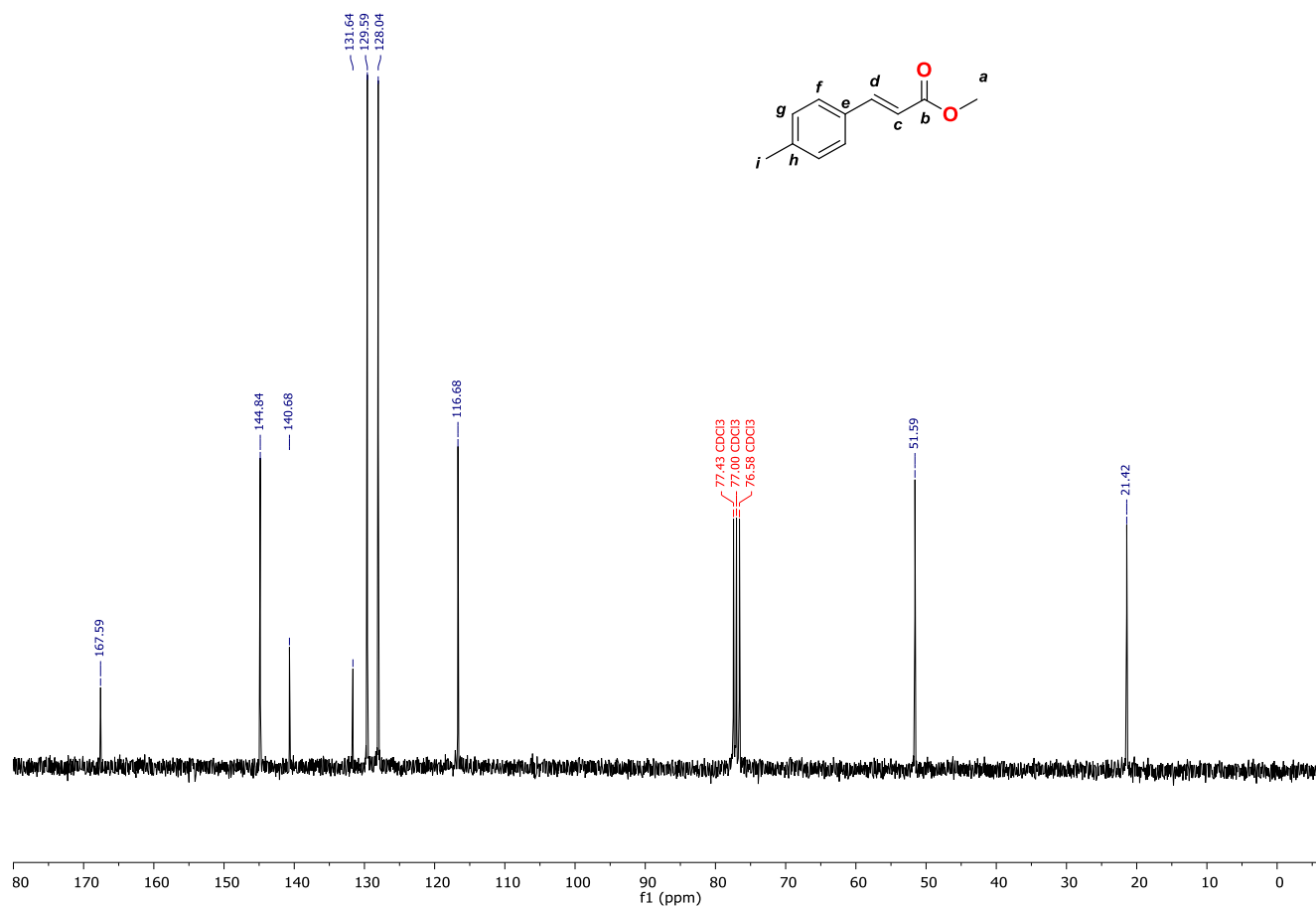


Figura 15. RMN de ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) compuesto **4a**.

Por otra parte, retomando el ciclo catalítico del acoplamiento tipo Mizoroki-Heck, el primer paso de la reacción es una adición oxidante por parte de halogenuro de arilo hacia la especie de Pd (0). La naturaleza electrónica del halogenuro de arilo puede tener un efecto directo sobre la velocidad o el rendimiento de este primer paso así como en la facilidad de rompimiento del enlace I-C y la formación del enlace I-Pd.

De acuerdo a lo reportado en la literatura, los sustituyentes electrodonadores muestran rendimientos bajos contra aquellos que son electroattractores como tendencia general. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que la síntesis de diversos ésteres cinámicos empleando distintos halogenuros han

mostrando una tendencia equitativa tanto para sustituyentes electrodonadores como electroattractores. De este modo se puede observar que no es posible hacer una generalización para todos los catalizadores o sistemas catalíticos.

Una estimación aproximada de la reacción cinética se expresa a través de los valores TON y TOF. Para determinar la eficiencia del sistema catalítico dentro de la reacción de acoplamiento tipo Mizoroki-Heck, se determinaron los valores correspondientes de TON y TOF de cada producto obtenido.

Analizando el TON reportado en la **Tabla 6** y representados en el **Gráfico 1** se puede observar que tanto los sustituyentes electrodonadores como electroattractores mostraron valores alrededor de 10^3 , lo que significa una actividad catalítica alta por parte de paladaciclo **1**.

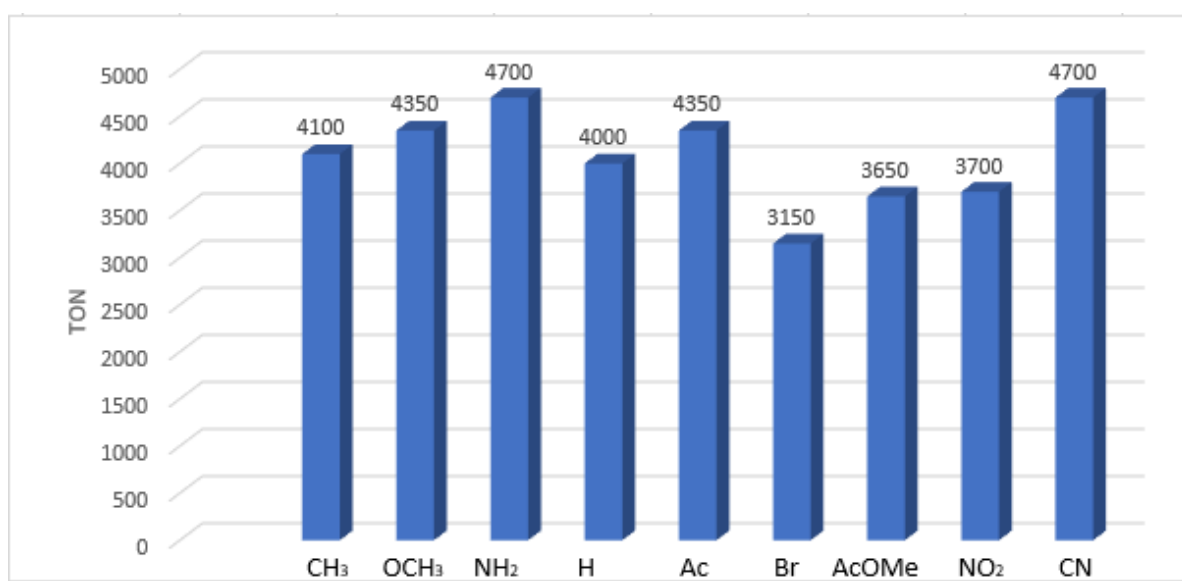


Gráfico 1. Eficiencia catalítica TON en función de los grupos R de yoduros de arilo reaccionando con acrilato de metilo.

Por otro lado, como se mencionó anteriormente, el tiempo de reacción es un parámetro importante para evaluar la eficiencia de un catalizador, y esta eficiencia se determina evaluado el parámetro TOF. En una primera aproximación es posible observar que en los 9 ensayos plasmados en la **Tabla 6** se reportaron tiempos de reacción menores a una hora. Al utilizar estos valores para el cálculo del TOF se obtuvieron los resultados que se observan en el **Gráfico 2**.

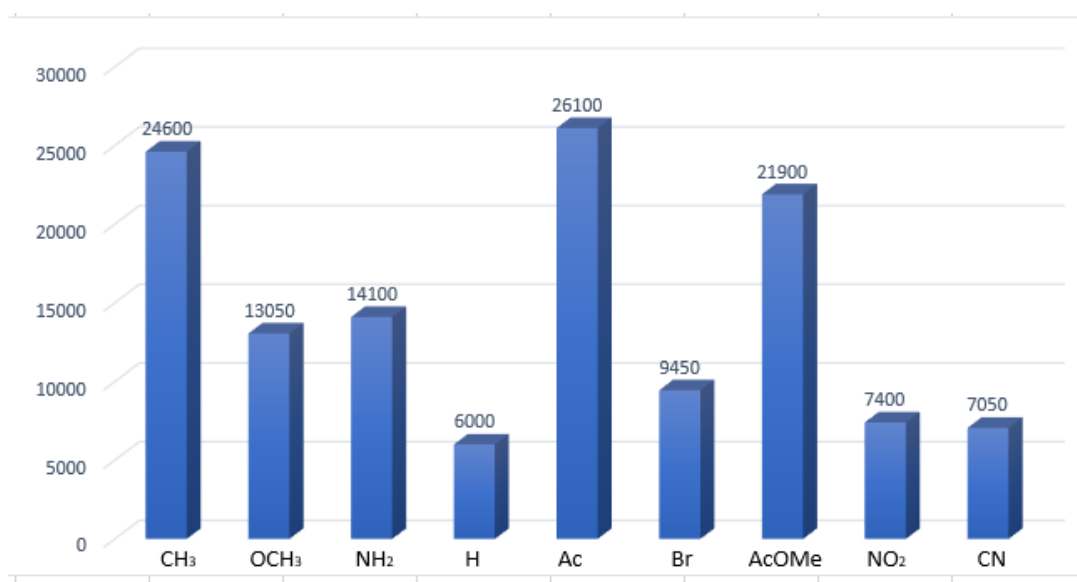
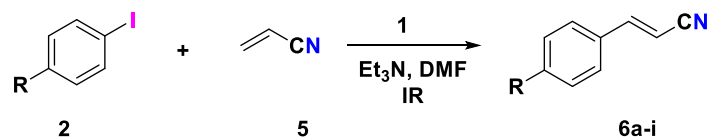


Gráfico 2. Eficiencia catalítica TOF en función de los grupos R de yoduros de arilo reaccionando con acrilato de metilo

De igual forma, es posible observar que no existe una clara tendencia de acuerdo con la naturaleza de los sustituyentes presentes en el anillo del arilo, de modo que la metodología planteada es aplicable tanto para arilos con sustituyentes electrodonadores como electroattractores. No obstante, que los valores están alrededor de 10^3 la eficiencia del paladaciclo es menor con sustituyentes H, Br, NO₂ y CN, ya que con estos grupos hubo un incremento en el tiempo de reacción.

Síntesis de cinamanonitrilos

Con el objetivo de observar el potencial catalítico del complejo **1** así como el uso de radiación-IR en el acoplamiento Mizoroki-Heck, se evaluó la reacción empleando una serie de yoduros de arilo (**2**) en presencia de acrilonitrilo (**5**), utilizando las condiciones óptimas de reacción los resultados se muestran en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Acoplamiento Mizoroki-Heck empleando una serie de diferentes de yoduros de arilo con acrilonitrilo

Ensayo	Grupo (R)	Compuesto	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b	TON ^c	TOF (h ⁻¹)
1	CH ₃	6a	40	82	4100	6150
2	OCH ₃	6b	50	83	4150	4980
3	NH ₂	6c	80	99	4950	3712
4	H	6d	40	92	4600	6900
5	Ac	6e	60	97	4850	4850
6	Br	6f	40	80	4000	6000
7	AcOMe	6g	60	99	4950	4950
8	NO ₂	6h	60	92	4600	4600
9	CN	6i	40	93	4650	6975

Condiciones de reacción: 1 mmol halogenuro se arilo, 1.5 mmol de acrilonitrilo, 1 mmol de Et₃N, 4 mL DMF, IR como fuente de activación. ^a Determinado por CCF. ^b Rendimiento del producto puro aislado. ^c TON = moles de producto formado entre moles de catalizador usado. ^d TOF = TON/t (h).

De acuerdo con los resultados en la **Tabla 7** se logra observar que la reacción de acoplamiento tipo Mizoroki-Heck se lleva a cabo en excelentes rendimientos por arriba 80 % en todos los casos. No obstante, que el tiempo de reacción se incrementa un poco en los ensayos 2,3,5,7,8 (**Tabla 7**). Esto muestra que el sistema catalítico puede ser aplicado para la síntesis de otros sistemas alquénlicos.

Los compuestos fueron identificados por medio de RMN de ¹H y ¹³C y los datos están de acuerdo con lo informado previamente en la literatura, a manera de ejemplo se presenta el análisis para uno de ellos escogiendo arbitrariamente el compuesto **6a**.

Los datos de la RMN de ¹H (**Figura 16**) muestran señales que concuerdan con la estructura del compuesto de acoplamiento **6a**, hacia campos altos se logra apreciar una señal simple en 2.39 ppm que integra para tres unidades y corresponde a los hidrógenos del grupo metilo catalogado como H-h; en 5.85 ppm se observa una señal doble que integra para dos protones con una *J* = 15 Hz, esta señal se encuentra acoplada con otra señal doble la cual está solapada en la señal múltiple que aparece en un rango entre 7.34-7.39 ppm, cabe señalar que en esta misma señal se encuentra ubicados los hidrógeno H-e del sistema aromático. Finalmente, en 7.23 ppm se localiza una señal doble que integra para dos protones y que corresponde a los hidrógenos H-f.

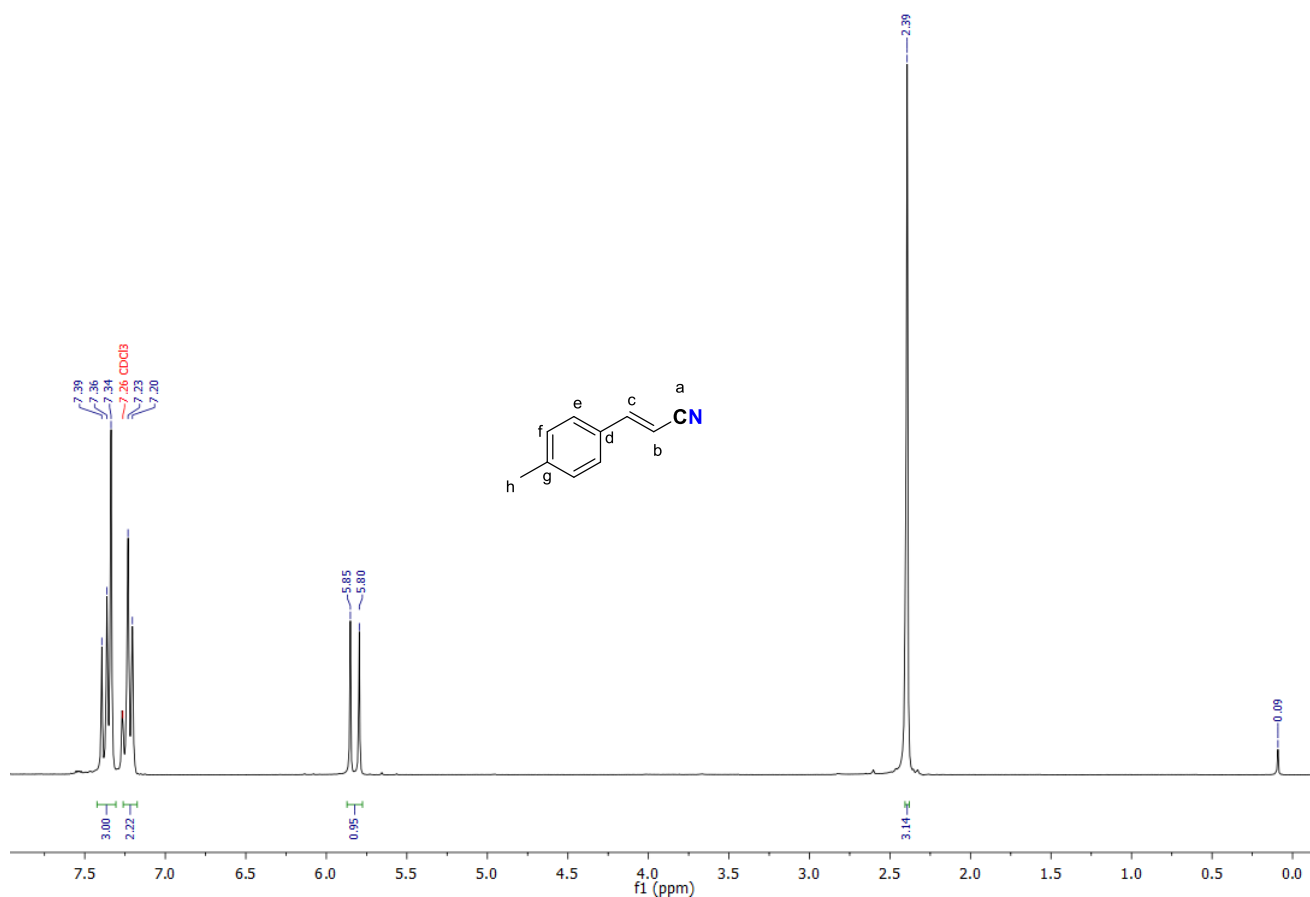


Figura 16. Espectro de RMN de ¹H (300 Mhz, CDCl₃) compuesto **6a**.

El espectro de RMN de ¹³C (**Figura 17**) muestra las 8 señales que son consistentes con la estructura del compuesto **6a**, hacia frecuencias bajas en 21.4 ppm aparece la señal correspondiente al carbono del grupo metilo C-h, las señales de los átomos de carbono que conforman el doble enlace aparecen en 94.9 ppm y 150.4 ppm y son debidas a los carbonos C-b y C-c respectivamente; la señal que aparece es 118.3 ppm pertenece al carbono C-a y es característico del grupo nitrilo CN; hacia frecuencias altas aparecen las señales debidas a los átomos del carbono del sistema aromático y se ubican en 127.2 ppm la señal para el C-e y en 129.7 ppm la señal debida al C-f. Finalmente, las señales asignadas a los carbonos cuaternarios C-d y C-g se observan en 130.8 ppm y 141.7 ppm respectivamente.

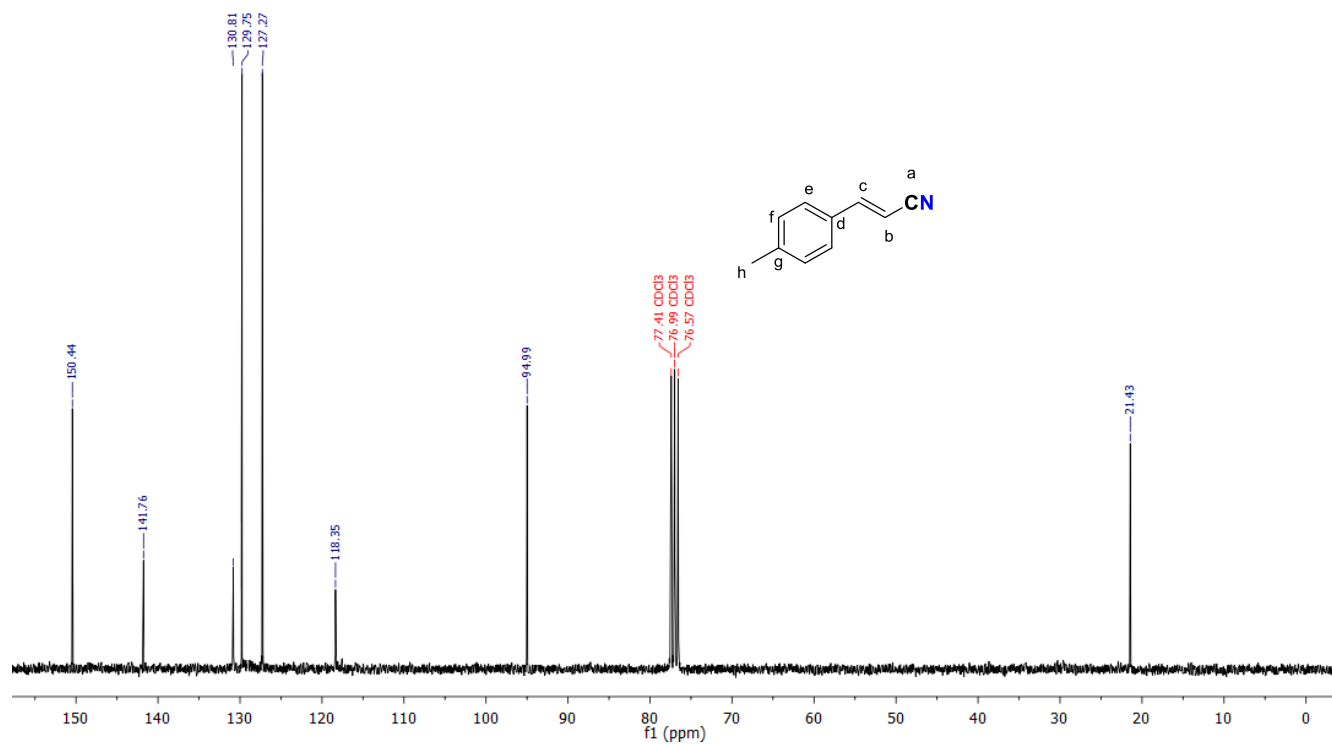


Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) compuesto **6a**.

De la misma forma se determinaron los valores de TON y se encuentran descritos en el **Gráfico 3**.

Los valores presentados en el **Gráfico 3**, muestran valores en el rango 4.1×10^3 - 4.9×10^3 lo que indica, que, para este tipo de sustratos, el compuesto ciclopaladado se comporta como un catalizador de elevado TON además que puede ser considerado como un catalizador de alta actividad catalítica. Con respecto a la eficiencia catalítica determinado con el parámetro TOF (**Gráfico 4**) muestra valores en el rango 3.7×10^3 - 6.9×10^3 , lo que indica que el número de ciclos catalíticos por unidad de tiempo (TOF), se considera excelente.

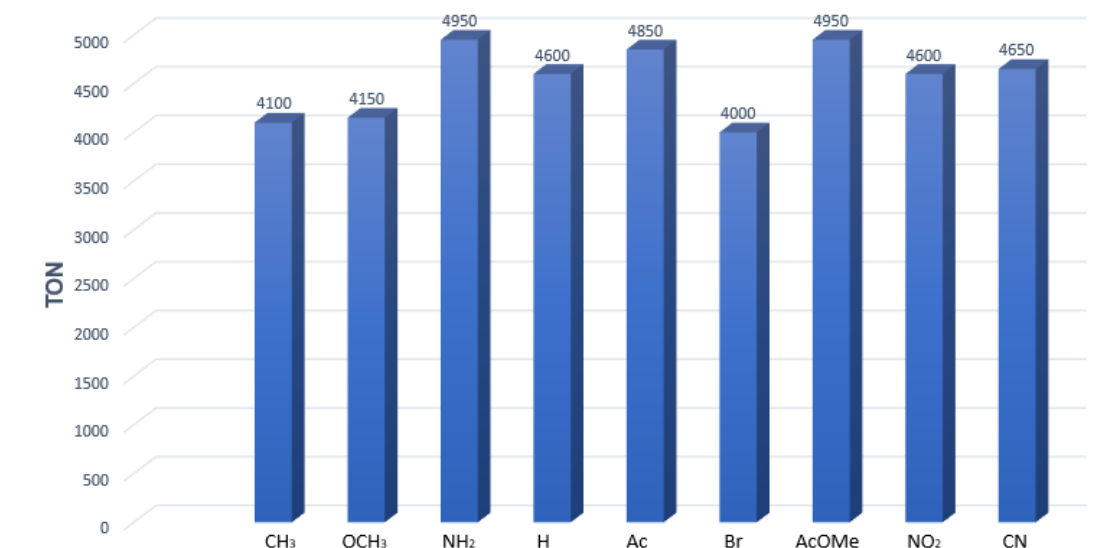


Gráfico 3. Eficiencia catalítica TON en función de los grupos R de yoduros de arilo reaccionando con acrilonitrilo.

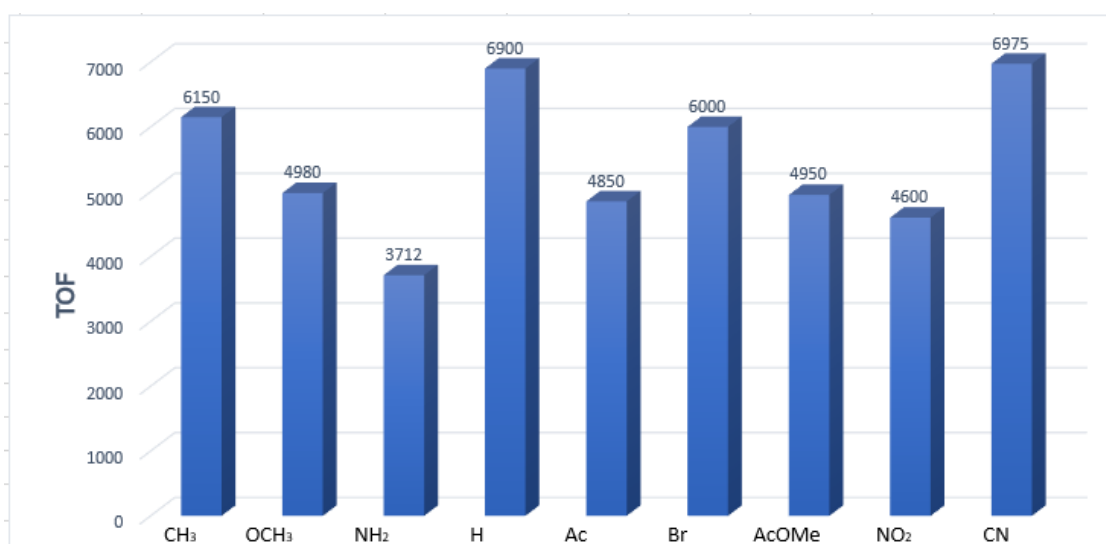
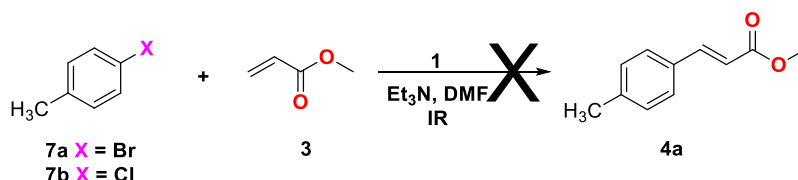


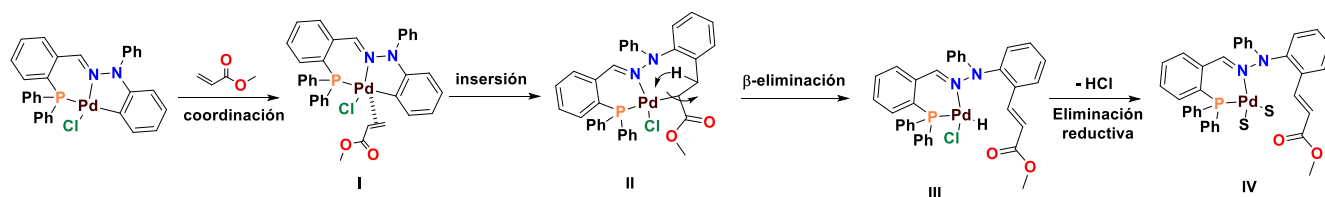
Gráfico 4. Eficiencia catalítica TOF en función de los grupos R de yoduros de arilo reaccionando con acrilonitrilo.

Por otra parte, en un intento de extender esta metodología a los bromuros y/o cloruros de arilo, se realizó el acoplamiento entre 4-bromotolueno y/o 4-clorotolueno en presencia de acrilato de metilo bajo las condiciones óptimas, desafortunadamente no se detectó el producto de acoplamiento correspondiente, incluso cuando elevamos la concentración de catalizador hasta un 0.5 mol% y un tiempo de reacción de casi 10 h (**Esquema 16**); en este último intento solo se logran obtener trazas del producto de acoplamiento el cual fue identificado por CCF, en particular al emplear 4-bromotolueno (**Esquema 16**).



Esquema 16. Acoplamiento Mizoroki-Heck empleando 4-bromotolueno y/o 4-clorotolueno

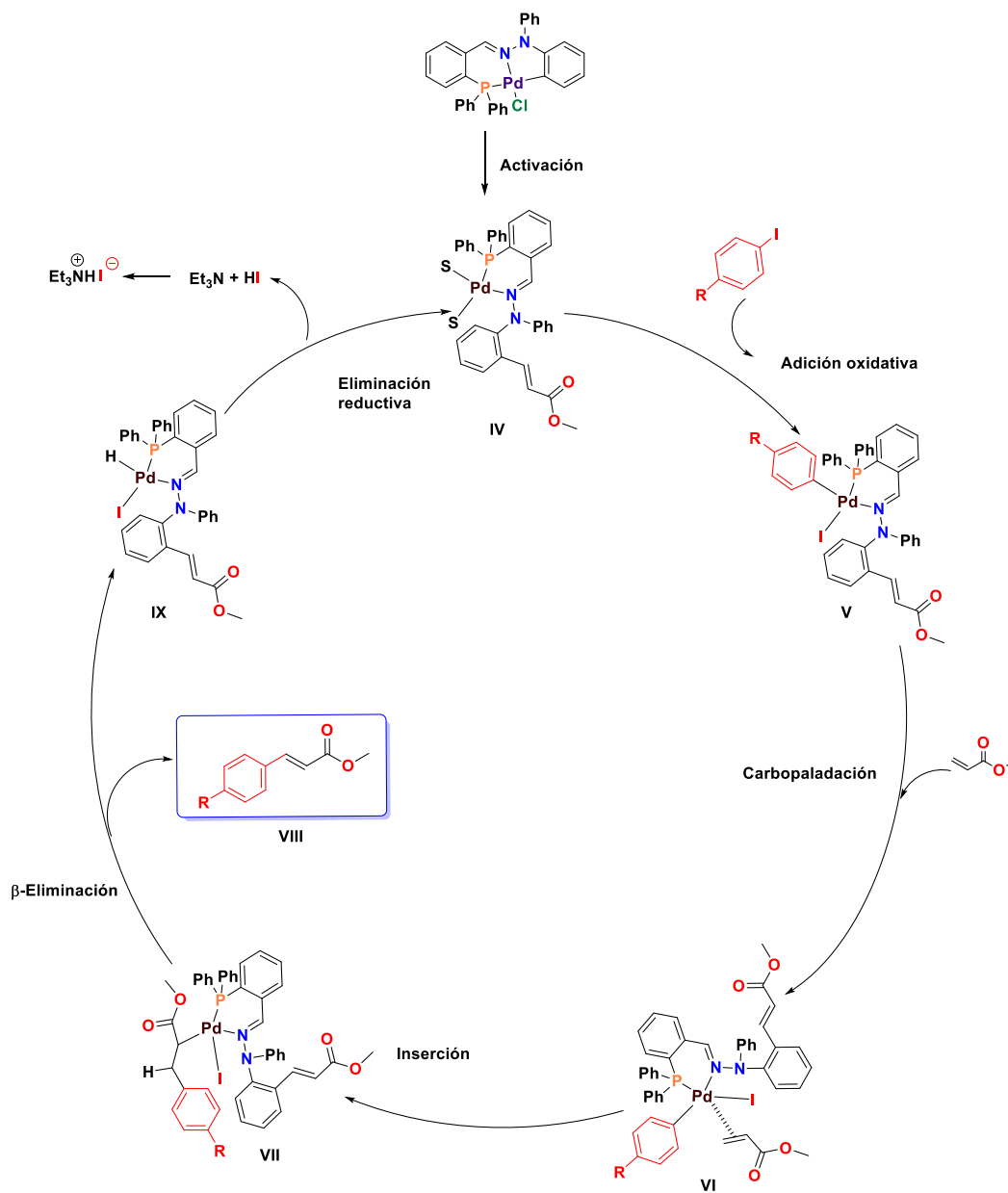
Por otro lado, hasta la fecha aún todavía hay cierta discusión en la literatura sobre los estados de oxidación del centro metálico involucrado en el ciclo catalítico, empleando paladaciclos tipo pinza. Dependiendo de la estructura del complejo y las condiciones utilizadas, son posibles dos esquemas mecanísticos principales: un ciclo redox Pd (0) /Pd (II) con destrucción del paladaciclo y un ciclo Pd (II)/Pd (IV) que mantiene el paladaciclo intacto. En este trabajo, el esquema Pd (II)/Pd (IV) podría ser más favorecido debido al efecto estabilizador presente en el ligando hidrazona, además la prueba de la gota de Hg no hace ninguna diferencia en los rendimientos aislados de los productos de acoplamiento y la catálisis opera bajo condiciones aeróbicas normales. No obstante, estudios previos demuestran que solo complejos catiónicos y complejos que incorporan ligandos carbenos *N*-heterocíclicos, catalizan el acoplamiento por esta vía.⁵⁵ Adicionalmente, en otras investigaciones se ha observado el carácter hemilabil en átomos que forman el paladaciclos [CNP], por lo que no podemos descartar aquí la otra posibilidad de que alguno de los átomos unidos al paladio se coordine del metal durante la catálisis sin formar especies de Pd de alta valencia, lo cual a nuestra consideración sería la más viable. De acuerdo con lo anterior y con base en datos previos en la literatura, es probable que el paladaciclo **1** pueda experimentar una activación para la formación de Pd (0), la cual se ilustra en el **Esquema 17**, el cual se toma como ejemplo, el acoplamiento utilizando acrilato de metilo.



Esquema 17. Formación de la especie de Pd (0)

El primer paso es la coordinación de la doble ligadura hacia el centro metálico para generar el intermediario **I**, que inmediatamente experimenta una inserción para generar el intermediario **II**. El intermediario **II** podría sufrir una migración de un hidruro por un mecanismo de β -eliminación hacia el centro metálico y de esa forma se genera el intermediario **III**, que finalmente, a través de una reacción de eliminación reductiva forma el intermediario de Pd (0) coordinativamente insaturado, intermediario **IV**, que es la posible especie catalítica el cual podría completar su esfera de coordinación con la presencia del disolvente. Una vez generada la especie catalíticamente activa de la Pd (0) (**IV**), ésta entra al ciclo catalítico de acuerdo con el **Esquema 18**. En el primer paso, el intermediario **IV** coordinativamente insaturado, experimenta una adición oxidativa en presencia del halogenuro de arilo, lo que conduce a la formación de Pd (II) intermediario **V**, posteriormente este intermediario se lleva a cabo una coordinación por parte del acrilato de metilo a través de una reacción de carbopaladación vía un proceso asociativo, formando el intermediario **VI**, éste experimenta una inserción 1,2 para generar el intermediario **VII**.

Posteriormente se lleva a cabo un proceso de β -eliminación sobre el intermediario **VII** produciendo el éster malónico (**VIII**) producto principal de la reacción y el intermediario **IX** el cual finalmente experimenta una eliminación reductiva para regenerar la especie catalítica de paladio (0) intermediario **IV**.



Esquema 18. Ciclo catalítico del acoplamiento Mizoroki-Heck utilizando el paladaciclo **1** como precatilizador.

CONCLUSIONES

Se encontró la posibilidad de utilizar un paladaciclo asimétrico, como precursor en la reacción de acoplamiento C-C cruzado. Donde se comprobó que es factible utilizar IR como fuente alterna de energía para la activación del acoplamiento tipo Mizoroki-Heck. Por lo que la hipótesis es verdadera y el objetivo general se cumplió.

En cuanto a los objetivos particulares, de manera experimental fue posible encontrar las condiciones óptimas para el acoplamiento Mizoroki-Heck siendo estas, el tipo de disolvente, tipo de base, la concentración del sistema catalítico.

Una vez obtenidas las condiciones óptimas en el acoplamiento Mizoroki-Heck fue posible la síntesis de diversos cinamatos de metilo y acrilonitrilos, utilizando el compuesto ciclopaladado, que dio buenos resultados catalogando al sistema como un buen catalizador para este tipo de acoplamiento.

Usando distintos grupos funcionales en los diversos yoduros de arilo se determinó el efecto activante/desactivante sobre la reactividad de la reacción de acoplamiento carbono-carbono. En donde se obtuvieron buenos resultados.

Al igual se pudo determinar que la utilización los bromuros de arilo y cloruros de arilo, no son viables para su uso en la reacción de acoplamiento tipo Mizoroki-Heck ya que dan malos rendimientos de producto y pésimos tiempos de reacción.

REFERENCIAS

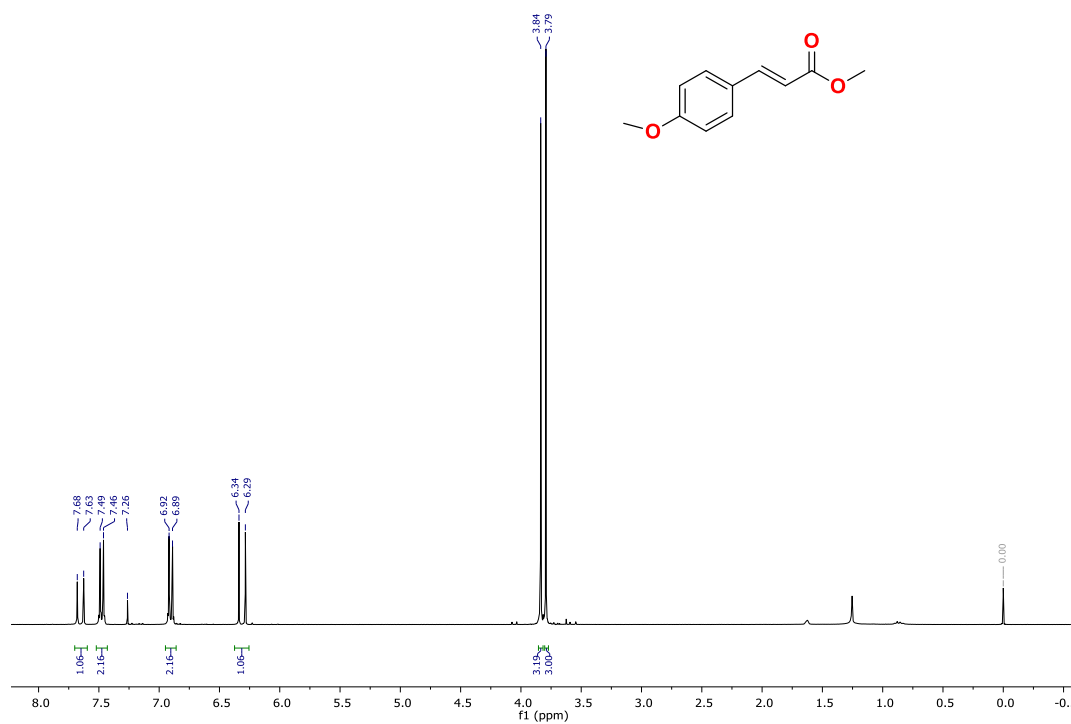
1. R.H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. John Wiley & Sons, New York, USA. **2001**
2. Ei-Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* John Wiley & Sons, New York, USA. **2002**.
3. J, Dupont.; M, Pfeffer. *Palladacycles. Synthesis, Characterization and Applications*. John Wiley & Sons. Weinheim, **2008**.
4. *The Chemistry of Pincer Compounds*, ed. D. Morales- Morales and C. M. Jensen, Elsevier Science, Amsterdam, **2007**.
5. Lo. K.K.; Chung, C.; Lee, T.K.; Lui. L.; Tang, K.H.; Zhu, N. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 6886
6. Gómez-Quiroga, A., Navarro-Ranninger C. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 119.
7. Wakatsuki, Y.; Yamazaki, H.; Grutsh, P.A.; Southaman, M.; Kutal, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8153
8. Ma, D.Y.; Zhang, L.X.; Rao, X.Y.; Wu, T.L.; Li, D.H.; Xie, X.Q.; Guo, H.F.; Qin, L. *J. Coord. Chem.*, **2013**, *66*, 3261.
9. Guerrero, M.; Pérez, J.A.; Font-Bardia, M.; Pons, J. *J. Coord. Chem.*, **2013**, *66*, 3314.
10. Albert, J.; Granell, J.; Sales, J. *Organometallics*, **1995**, *14*, 1393.
11. Buey, J.; Espinet, P. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *507*, 137.
12. Bedford, R.B.; Cazin, C.S.J.; Holder, D. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2283.
13. Van der Boom, M. E.; Milstein, D. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1759.
14. Selander, N.; Szabó K. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2048.
15. Niu, J.-L.; Hao, X.-Q.; Gong J.-F.; Song, M.-P. *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 5135.
16. Vladimir, A.; Kozlov, D. V.; Aleksanyan, Y. V.; Nelyubina, K. A.; Lyssenko, P. V.; Petrovskii, A. V.; Irina L. O. *Organometallics*, **2011**, *30*, 2920.
17. Rodríguez, G.; Albrecht, M.; Schoenmaker, J.; Ford, A.; Lutz, M.; Spek, A.L.; van Koten, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5127.

18. Aleksanyan, D. V.; Kozlov, V. A.; Shevchenko, N. E.; Nenajdenko, V. G.; Vasilév, A. A.; Nelyubina, Y. V.; Ananyev, I. V.; Petrovskii P. V.; Odinets, I. L. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *711*, 52.
19. Oestreich, M. *The Mizoroki–Heck Reaction*; John Wiley & Sons. Chippenham, **2009**.
20. Yin, L.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133.
21. Tietze, L. F.; Buhr, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1366.
22. Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1995**.
23. Masters, J. J.; Jung, D.K.; Bornmann, W. G.; Danishefsky, S. J.; de Gala, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7253.
24. Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists Strategies, Instruments and Protocols*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
25. Nowak, F. M. *Sonochemistry: Theory, Reactions, Syntheses, and Applications*; Nova Science Publishers, New York, **2011**.
26. Wladimir, R. *Microreactors in Preparative Chemistry: Practical Aspects in Bioprocessing, Nanotechnology, Catalysis and More*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
27. Escobedo, R., Miranda, R., Martínez, J. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 453.
28. Ortega-Jiménez, Domínguez-Villa, F., F. X., Rosas-Sánchez, A., Penieres-Carrillo, G., López-Cortés J. G. and Ortega-Alfaro M. C., *Appl. Organometal. Chem.* **2015**, *29*, 556.
29. Camacho-Espinoza, M.; Reyes-Deloso, A.; Toscano, R.; Penieres-Carrillo, J.G.; López-Cortés, J.G.; Ortega-Alfaro. M.C.; Ortega-Jiménez. F. *New J. Chem.*, **2019**, *43*, 12967.
30. Cope A., Friedrich E. *J. Am. Chem.Soc.* **1968**, *90*, 909.
31. Navarro C., López I., Pérez J., Masaguer J., Alonso C. *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, *7*, 57.
32. Dupont J., Consorti C., Spencer J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527
33. Herrmann W., Bohm V., Reisinger C. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23.
34. Gómez-Quiroga, A., Navarro-Ranninger C. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 119.
35. Ma, D.Y.; Zhang, L.X.; Rao, X.Y.; Wu, T.L.; Li, D.H.; Xie, X.Q.; Guo, H.F.; Qin, L. J. *Coord. Chem.*, **2013**, *66*, 3261

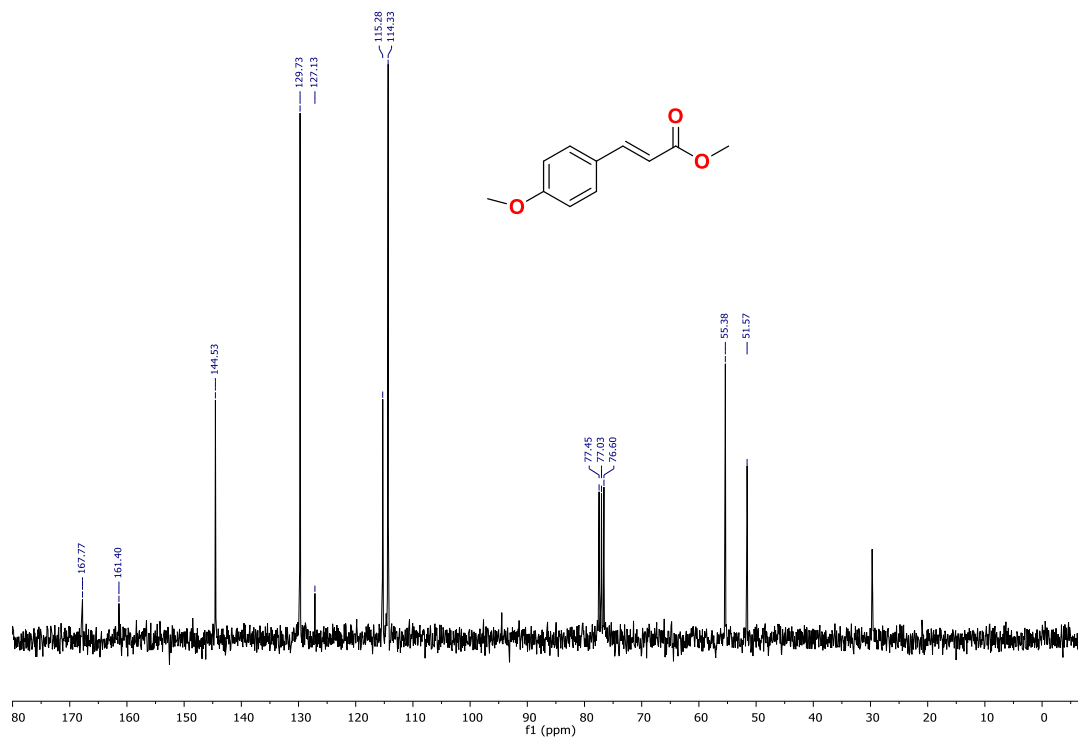
36. Guerrero, M.; Pérez, J.A.; Font-Bardia, M.; Pons, J. J. *Coord. Chem.*, **2013**, *66*, 3314
37. Albert, J.; Granell, J.; Sales, J. *Organometallics*, **1995**, *14*, 1393.
38. Buey, J.; Espinet, P. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *507*, 137
39. Bedford, R.B.; Cazin, C.S.J.; Holder, D. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2283.
40. Campagne, J.M.; Prim, D. (2001). *Les Complexes de Palladium en Synthèses Organique*. CNRS, París.
41. Kumada, M. J., Kochi, K., *J.Am.Chem.Soc.* **1971**, *93*, 1487.
42. Piet W. N. M. Van Leeuwen Homogeneous Catalysis, Understanding the Art . Kluwer Academic Publishers
43. Astruc, D. *Organometallic Chemistry and Catalysis*. Springer Berlin Heidelberg, New York. 2007. Behr, A.; Neubert, P. *Applied Homogeneous Catalysis*; John Wiley & Sons.: Chichester, 2012
44. Obrador, E.; Castro, M.; Tamaríz, J.; Zepeda, G.; Miranda, R.; Delgado, F. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4649.
45. Shu-Peng Ho, Prateek Khare, Ravi Shankar, Ratnesh Kumar Patel, Sachin Pandurang Shirame, Ragunath Bhosale, Rania H.Taha, Joel Martínez, René Miranda-Ruvalcaba, Nilce Ortiz. *Green Chemistry Applications*. Ed. Murat Eyvaz and Ebubekir Yüksel.
46. Osnaya, R.; Arroyo, A.; Parada, L.; Delgado, F.; Trujillo, J.; Salmon, M.; Miranda R.; *ARKIVOC* **2003**, *11*, 112.
47. Zhang, C.; Wang, J.; Li, J.H. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 204
48. Penieres-Carrillo, G.; García-Estrada, J.; Gutierrez-Ramírez, J. L.; Álvarez-Toledano, C. *Gren. Chem.* **2003**, *5*, 337
49. Ortega-Jiménez, F.; Penieres-Carrillo, J.G.; Lagunas-Rivera, S.; López-Cortés, J.G.; Álvarez Toledano, C.; Ortega-Alfaro, M.C. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 80911.
50. Molina Sánchez, E. (2019) *Síntesis de Paladaciclos derivados de ligantes tridentados [C, N, P] y su evaluación catalítica en el acoplamiento Suzuki-Miyaura*. (Maestría). Universidad Nacional Autónoma de México.
51. (a) C. Diebold, S. Schweizer, J.-M. Becht, C. Le Drian, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4834. (b) T. Tomašić, N. Zidar, R. Šink, A. Kovač, D. Blanot, C. Contreras-Martel, A. Dessen, M.

- MüllerPremru, A. Zega, S. Gobec, D. Kikelj, L. P. Mašič, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4600.(c) F. François-Xavier, M. Karinne, S. Jean-Marc, F. Eric, I. Oier, L. Julia, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5191.(d) I. Ritsuo, S. Masahiko, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4216.(e) R. Bernini, S. Cacchi, G. Fabrizi, G. Forte, S. Niembro, F. Petrucci, R. Pleixats, A. Prastaro, R.M. Sebastia, R. Soler, M. Tristany, A. Vallribera, *Org. Lett.* **2008**, *4*, 561. (f) M. Paul, F. B. John, K. C. David, K. G. Ewan, S. P. Jeremy, B. S. Joseph, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 397.
52. Fernández, A.; Vázquez-García, D.; Fernández, J.J.; López-Torres, M.; Suárez, A.; Vila, J.M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3669. (b) Ortega-Jimenez, F., Gómez E., Sharma, O.; Ortega-Alfaro, M.C.; Toscano R.A.; Álvarez-Toledano C. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2002**, *628*, 2002. Fernandez, J. J.; Fernandez, A., Lopez-Torres, M.; Vázquez-García, D.; Rodríguez, A.; Varela, A.; Vila, J.M. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 2234.
53. Ghedini, M.; Arello, I.; Crispini, A.; La Deda, M. *Dalton Trans*; **2004**, 1386.
54. Anton. D.R.; Crabtree. R.H. *Organometallics* **1983**, *2*, 855-859. (b) Avila-Sorrosa. A, Jiménez-Vázquez. H.A, Reyes-Arellano. A, Pioquinto-Mendoza. J. R, Toscano R.A, González-Sebastián. L, Morales-Morales. D. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *819*, 69. (c) Ramírez-Rave. S, Morales-Morales. D, Grévy. J-M. *Inorg. Chim.Acta.* **2017**, *462*, 249.
55. Stensitzki. T.; Yang. Y.; Kozich. V.; Ahmed. A. A.; Kössl. F.; Oliver. K.; Karsten. H. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 126. (b) S Lee. S .K, Suits. A. G, Schlegel. H. B, Li. W. J. *Phys. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 2541.
56. Senra, J. D.; Malta, L. F. BSouza.; A. L. F.; Aguiar, L. C. S.; Antunes, O. A. C. *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 2551.

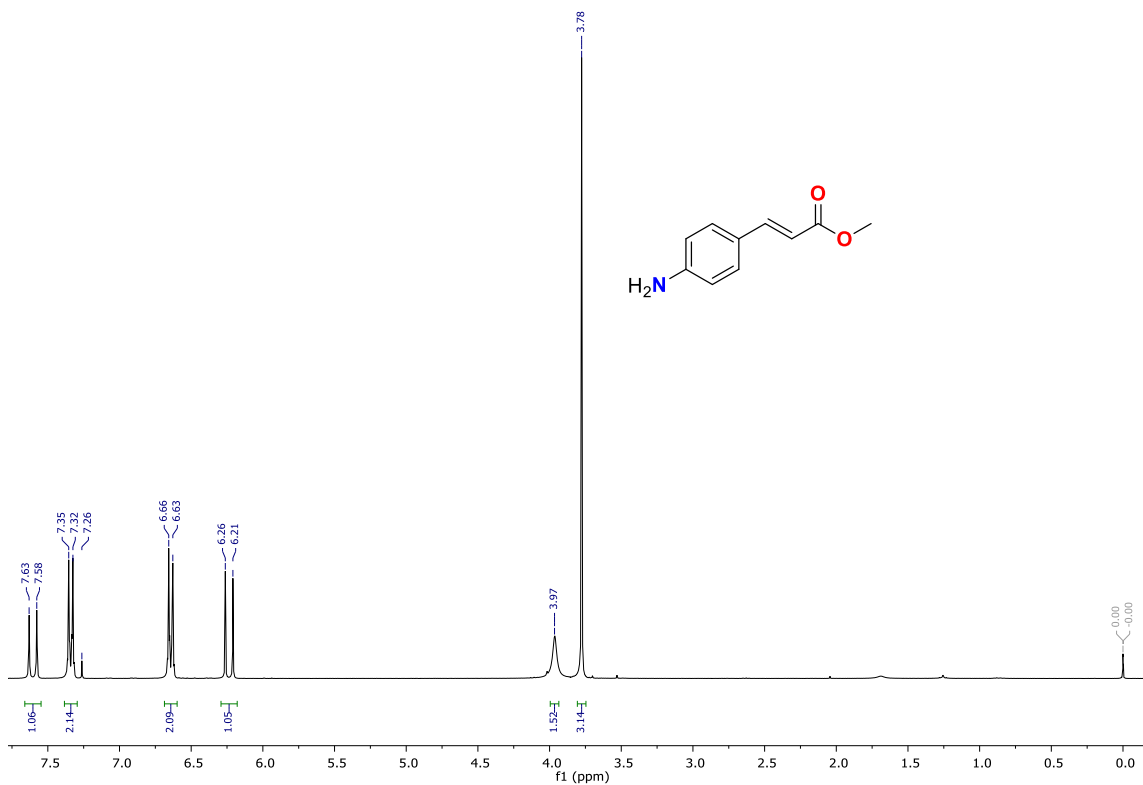
APÉNDICE ESPECTROSCÓPICO



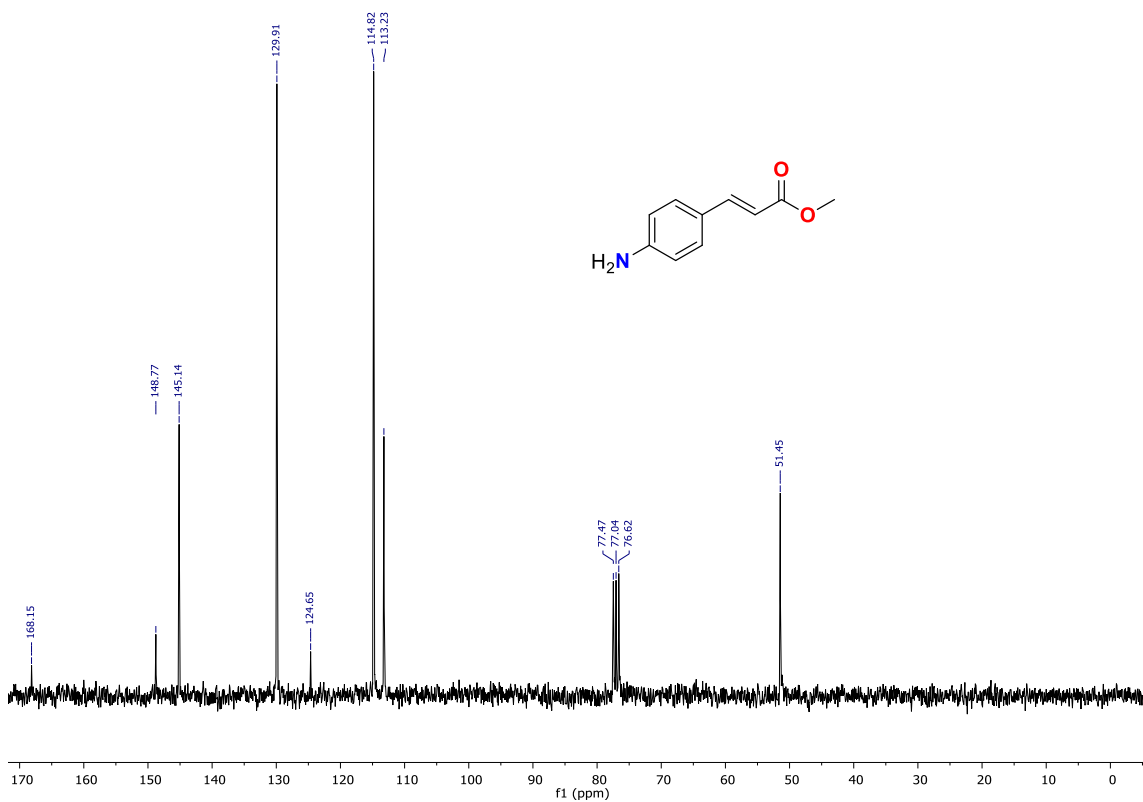
RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) compuesto **4b**.



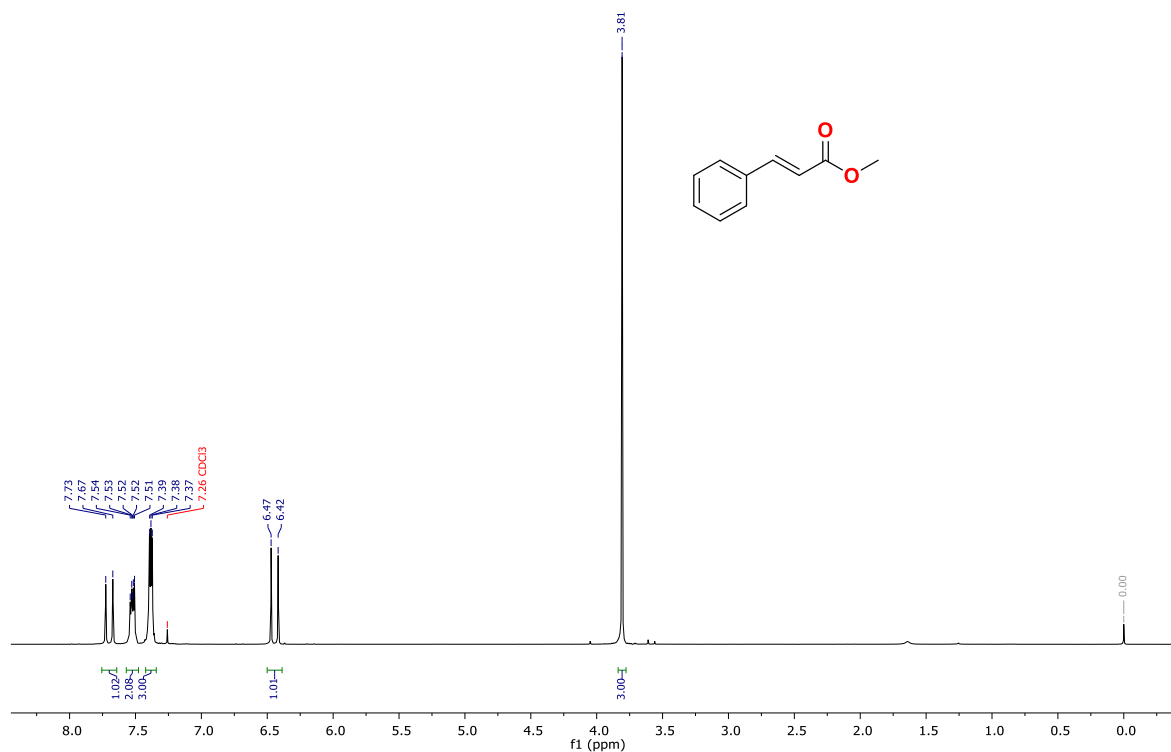
RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) compuesto **4b**.



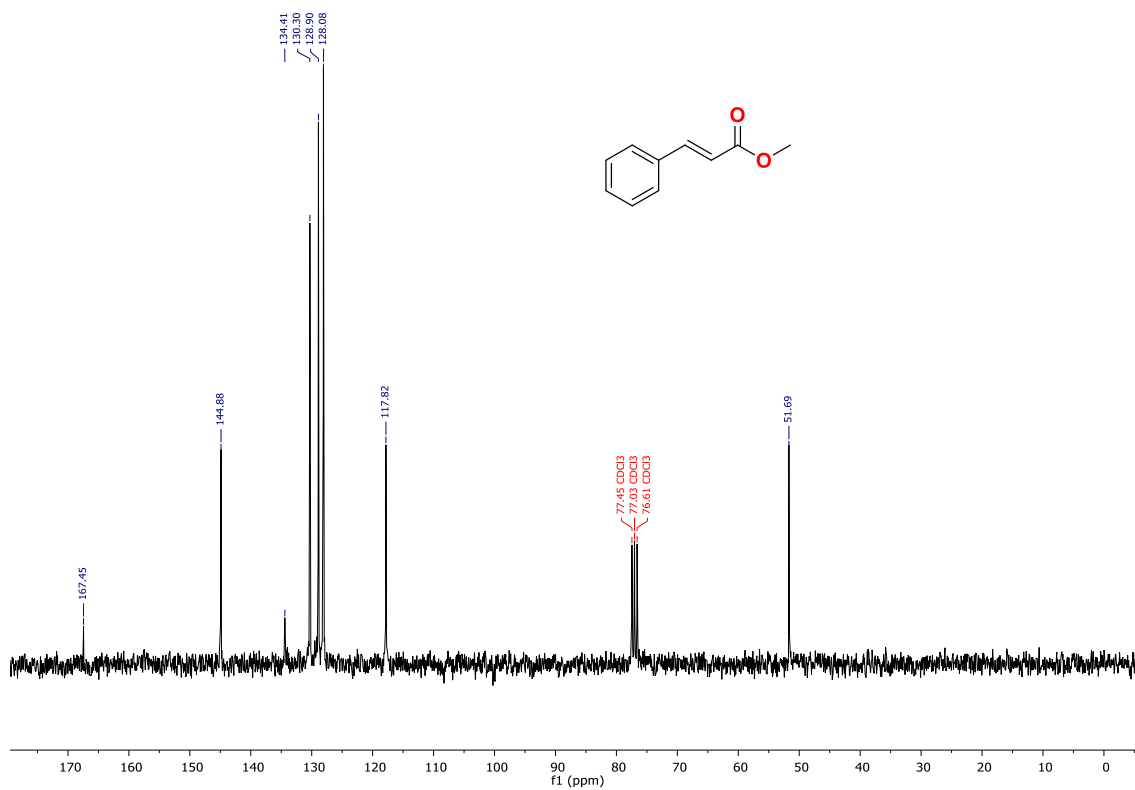
RMN ¹H (300 Mhz, CDCl₃) compuesto **4c**.



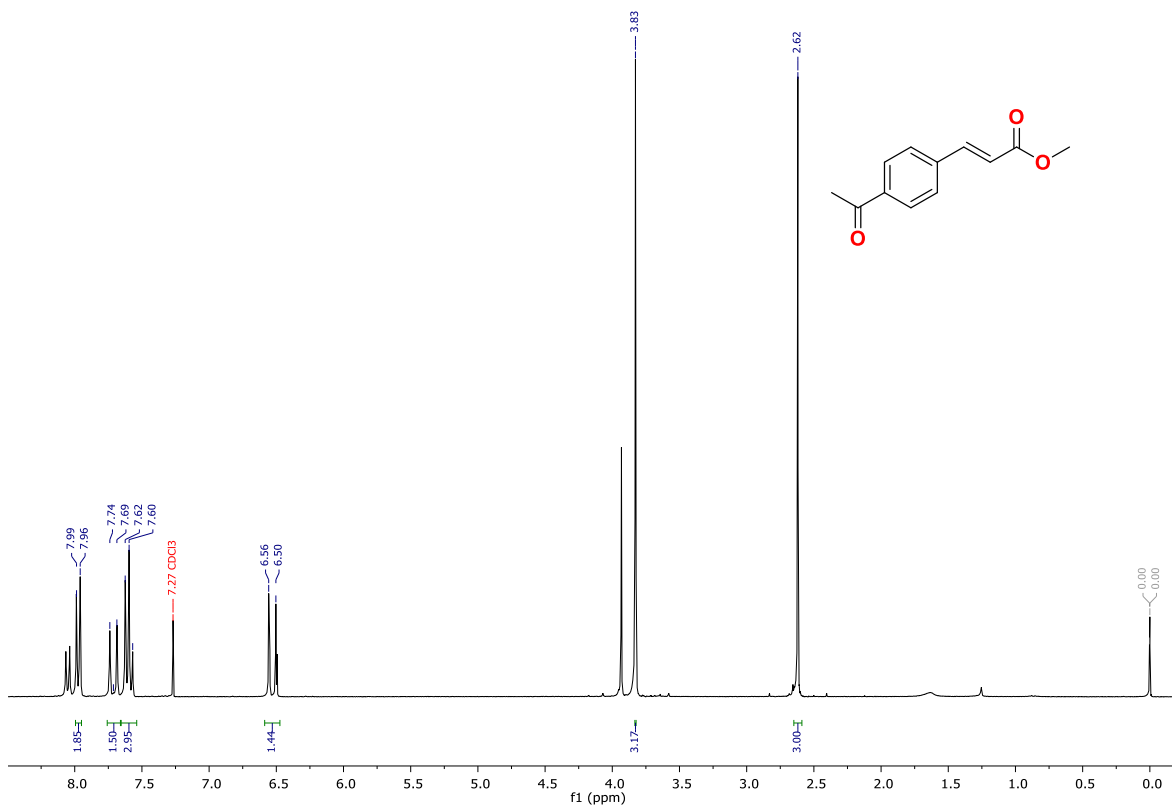
RMN ¹³C (75 Mhz, CDCl₃) compuesto **4c**.



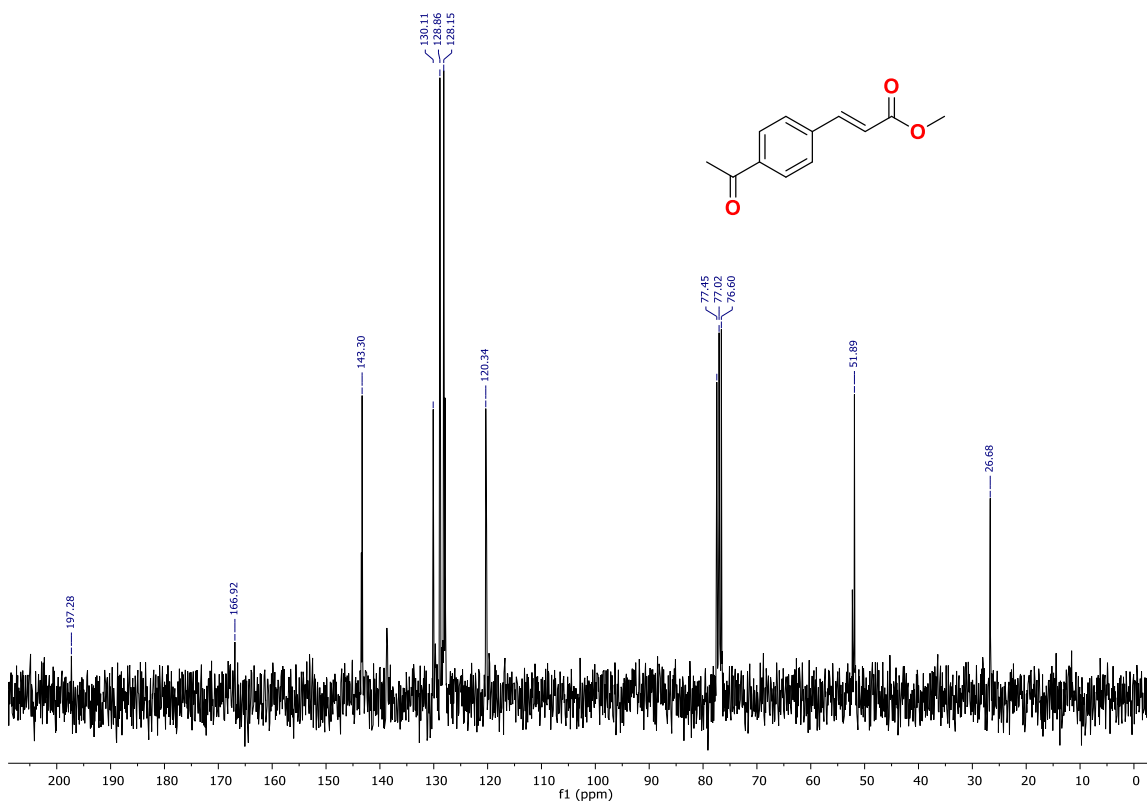
RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) compuesto **4d**.



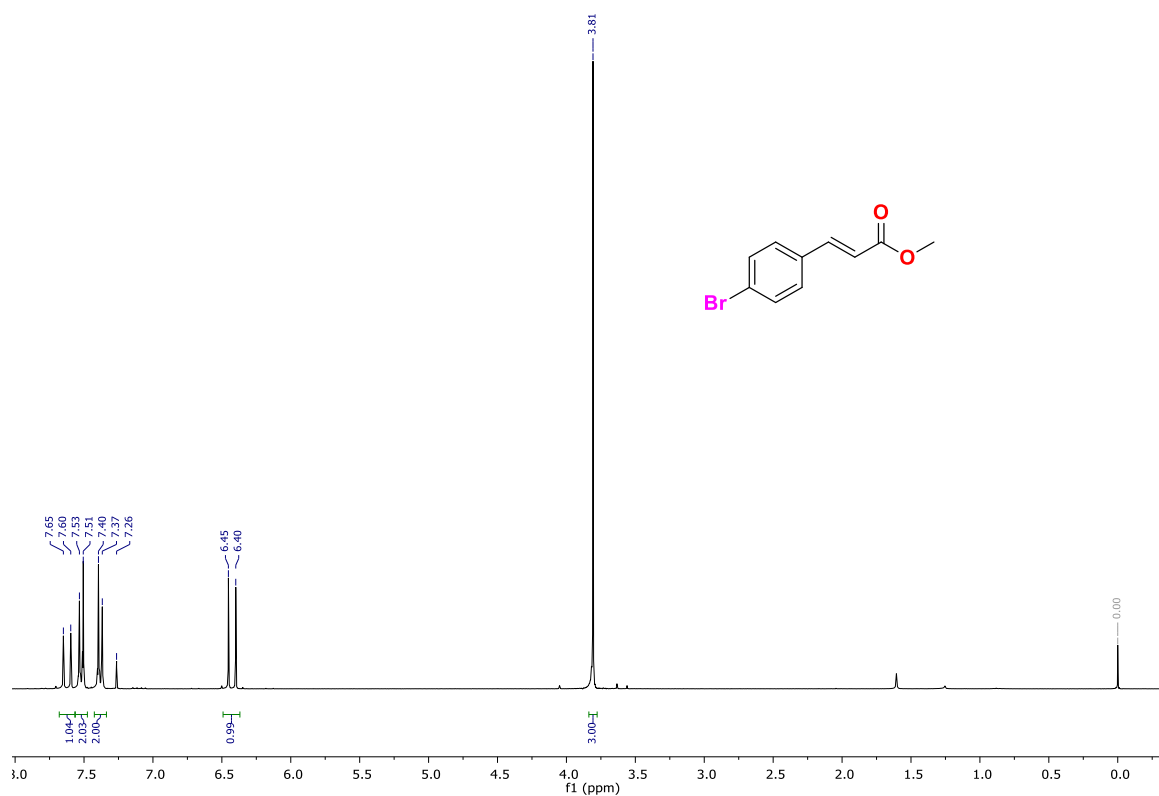
RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) compuesto **4d**.



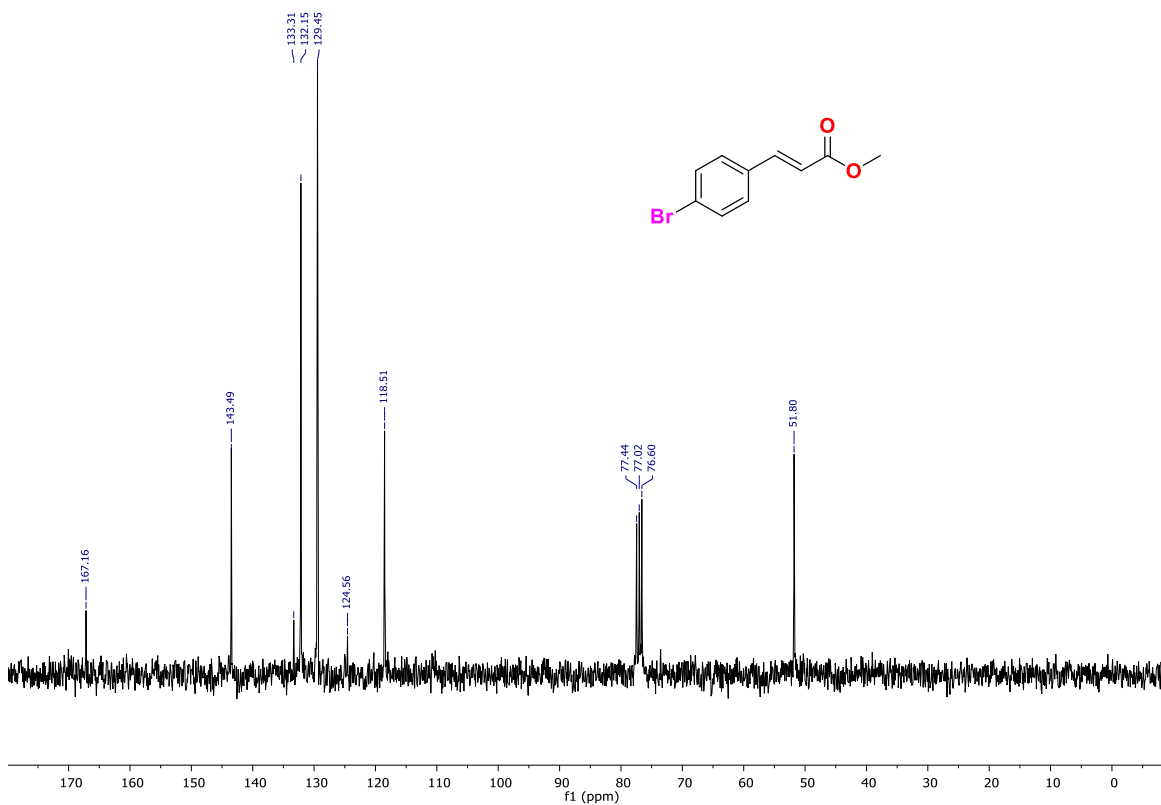
RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) compuesto **4e**.



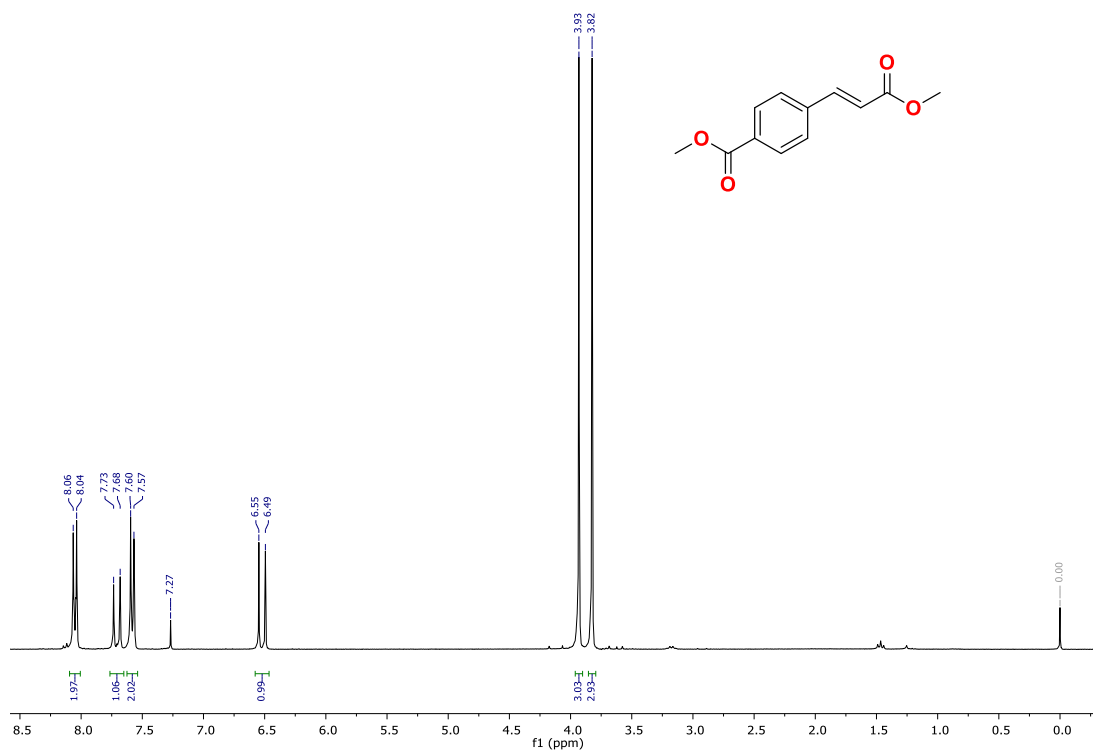
RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) compuesto **4e**.



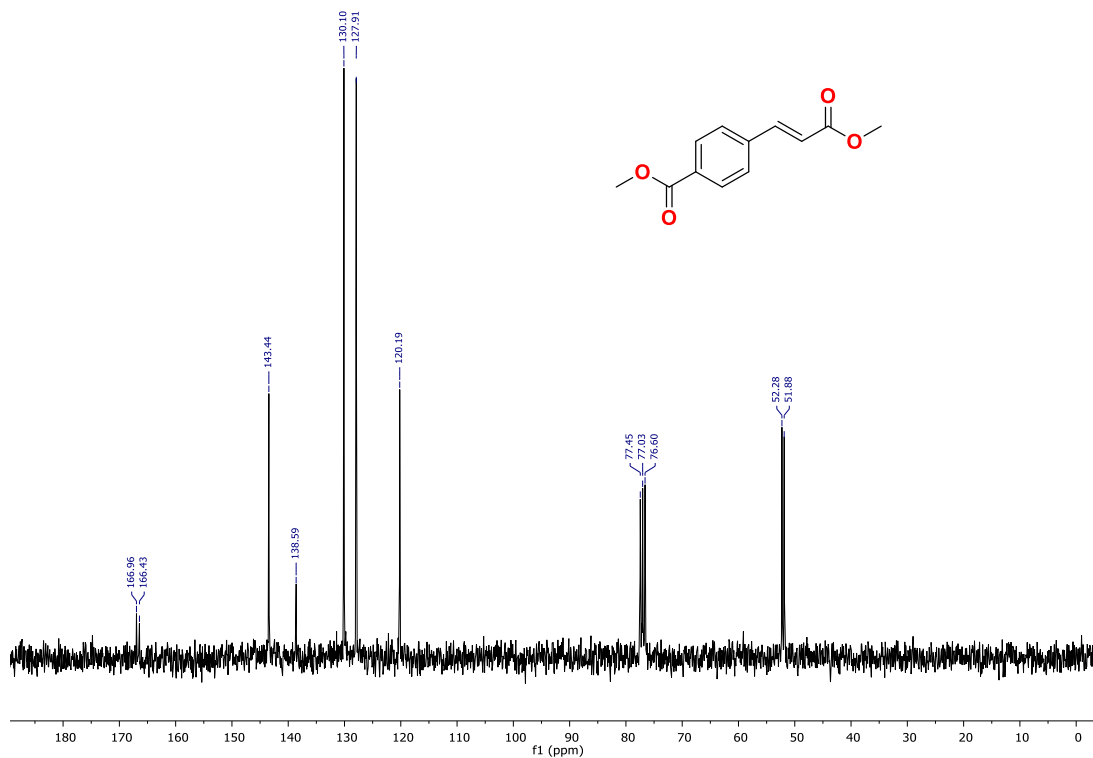
RMN ¹H (300 Mhz, CDCl₃) compuesto 4f.



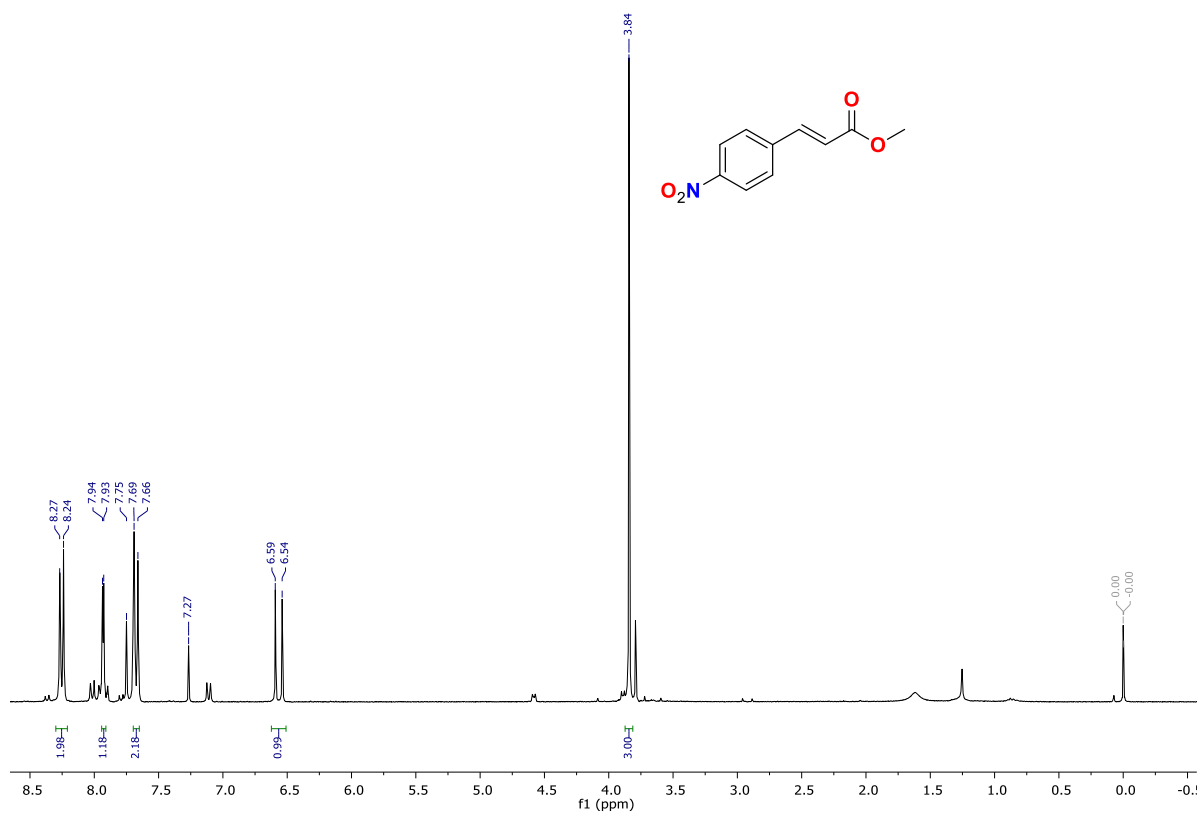
RMN ¹³C (75 Mhz, CDCl₃) compuesto 4f.



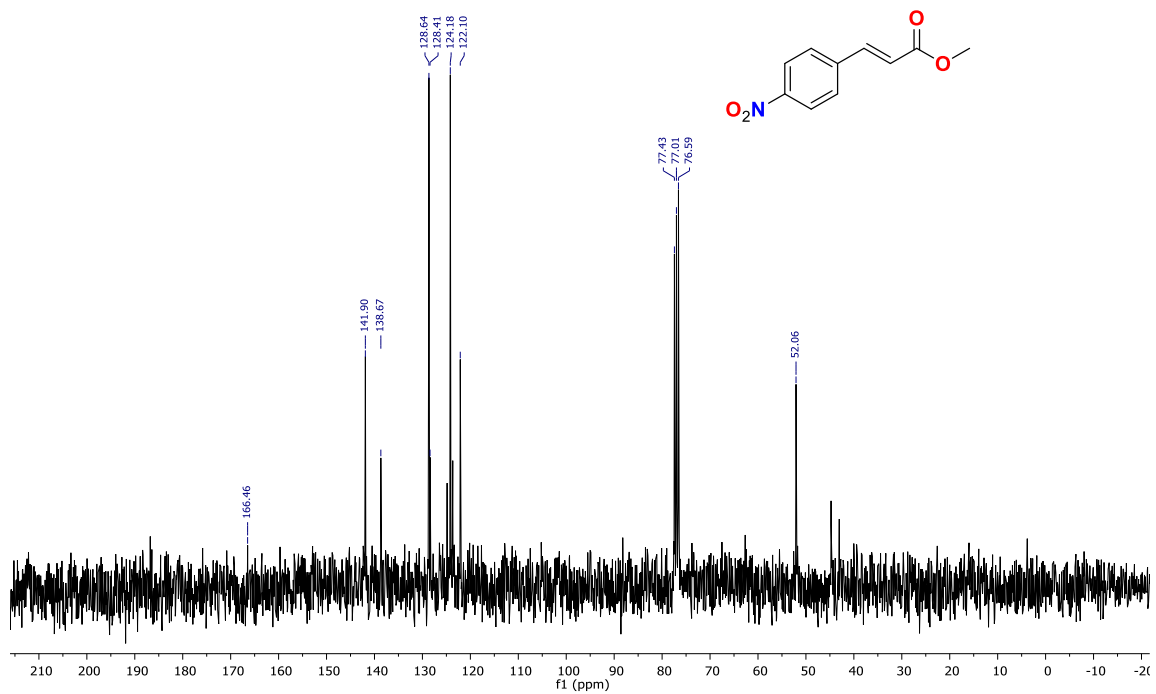
RMN ¹H (300 Mhz, CDCl₃) compuesto **4g**.



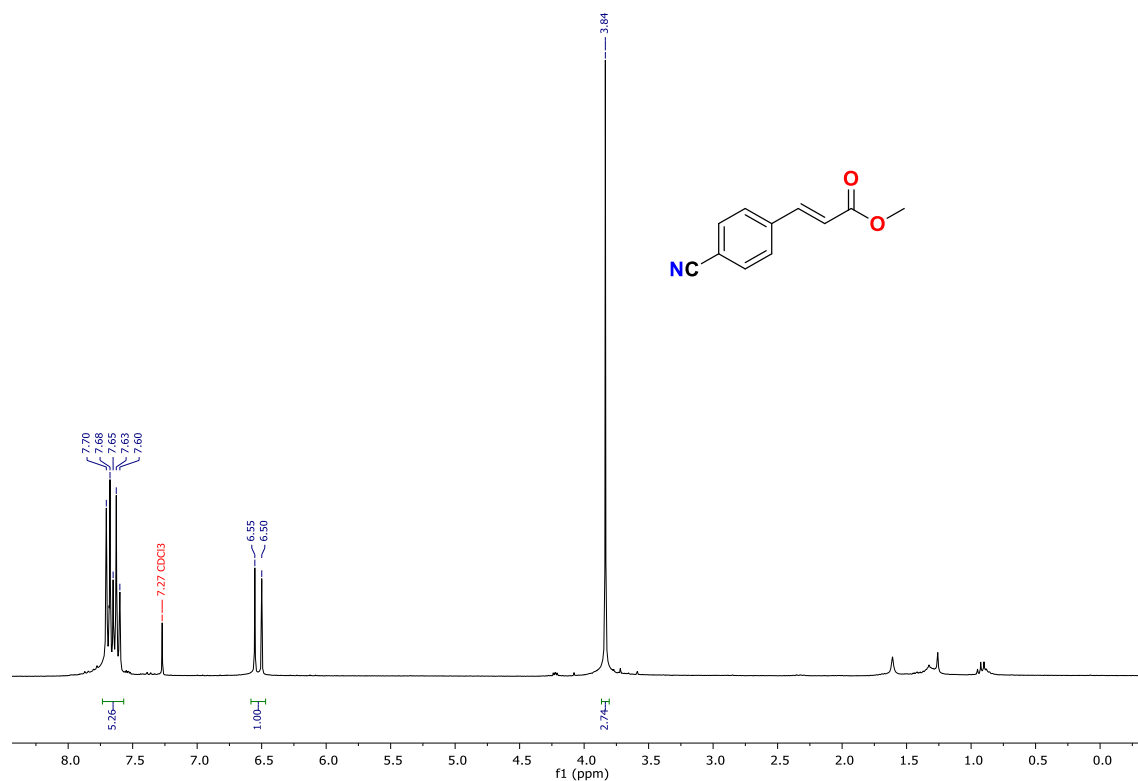
RMN ¹³C (75 Mhz, CDCl₃) compuesto **4g**.



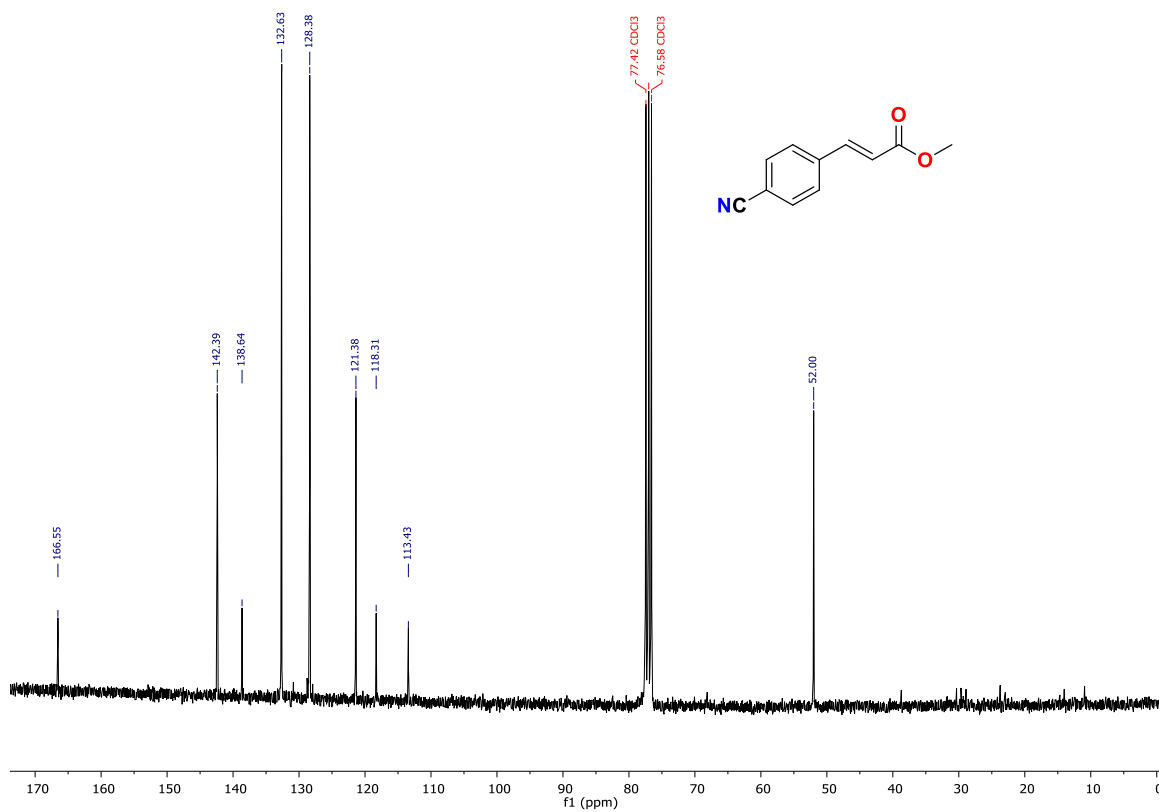
RMN ¹H (300 Mhz, CDCl₃) compuesto **4h**.



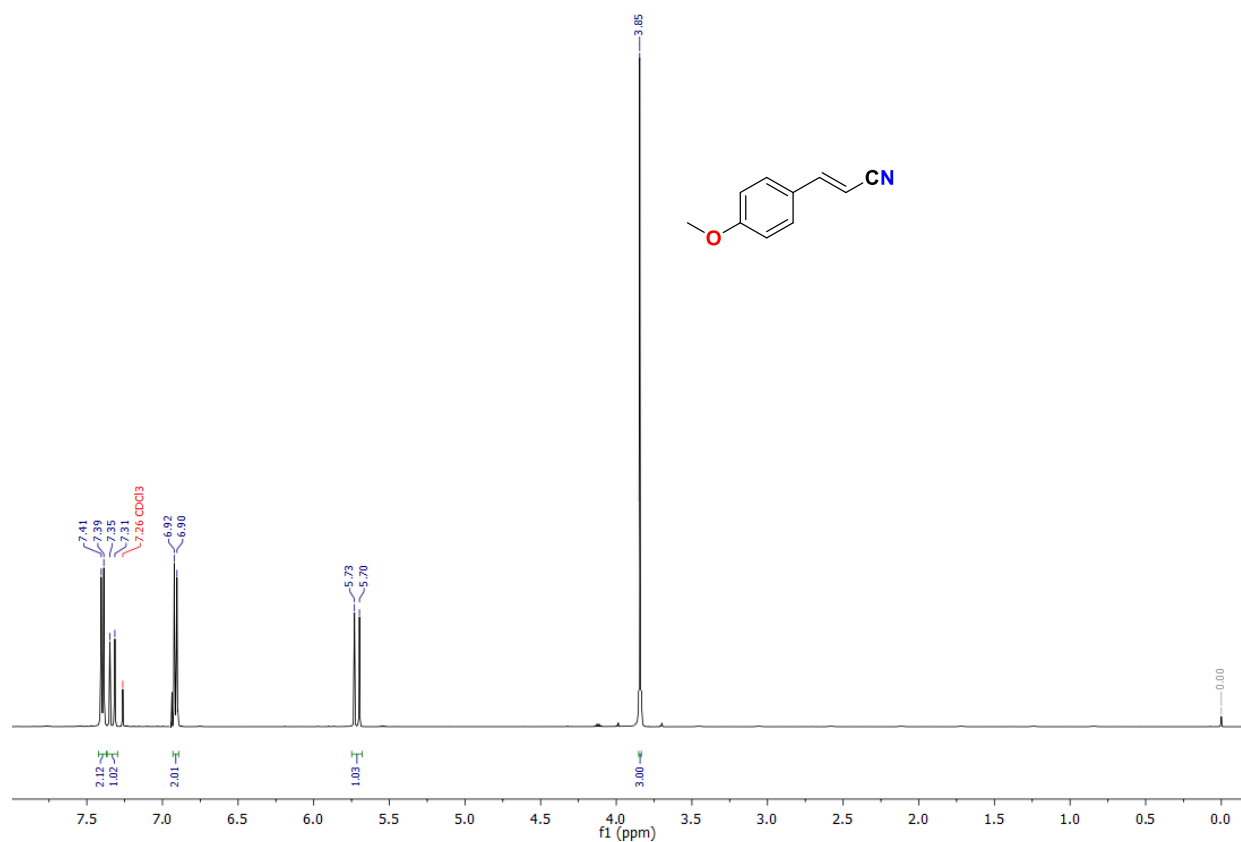
RMN ¹³C (75 Mhz, CDCl₃) compuesto **4h**.



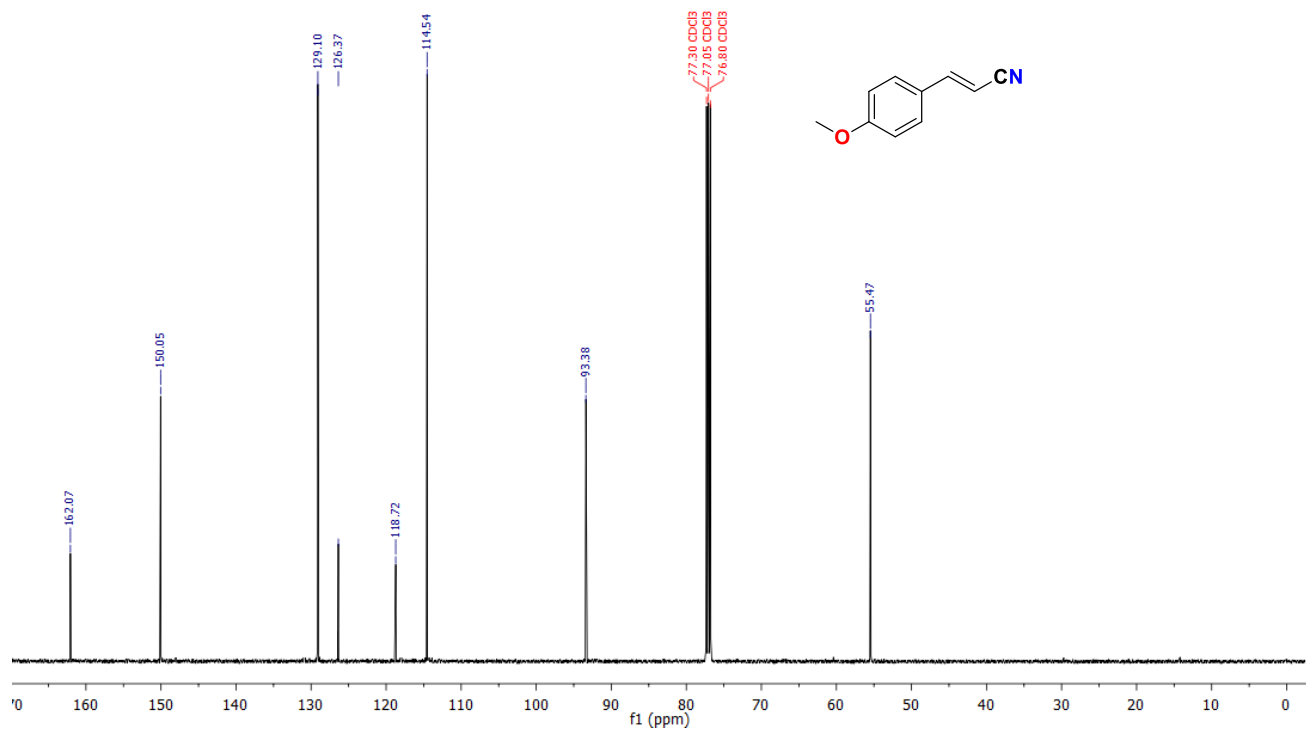
RMN ¹H (300 Mhz, CDCl₃) compuesto **4i**.



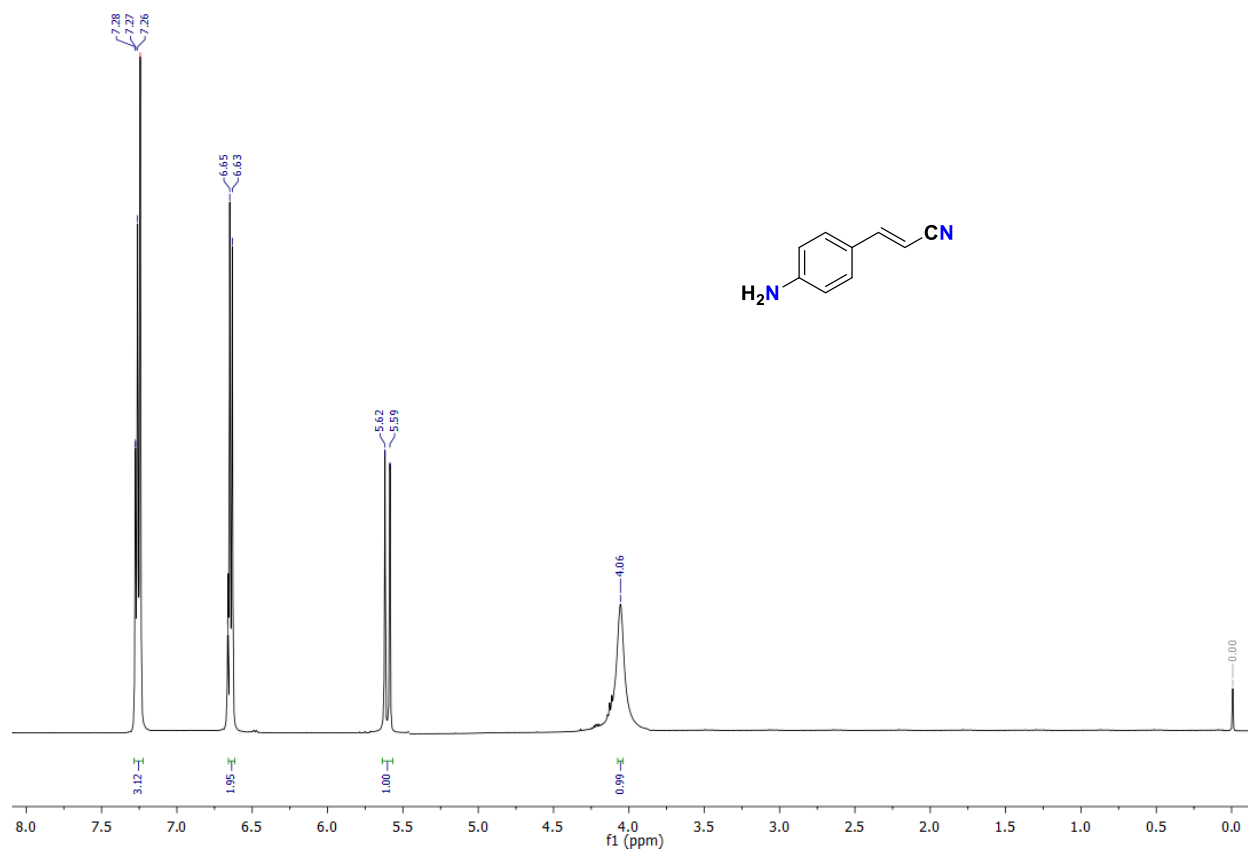
RMN ¹³C (75 Mhz, CDCl₃) compuesto **4i**.



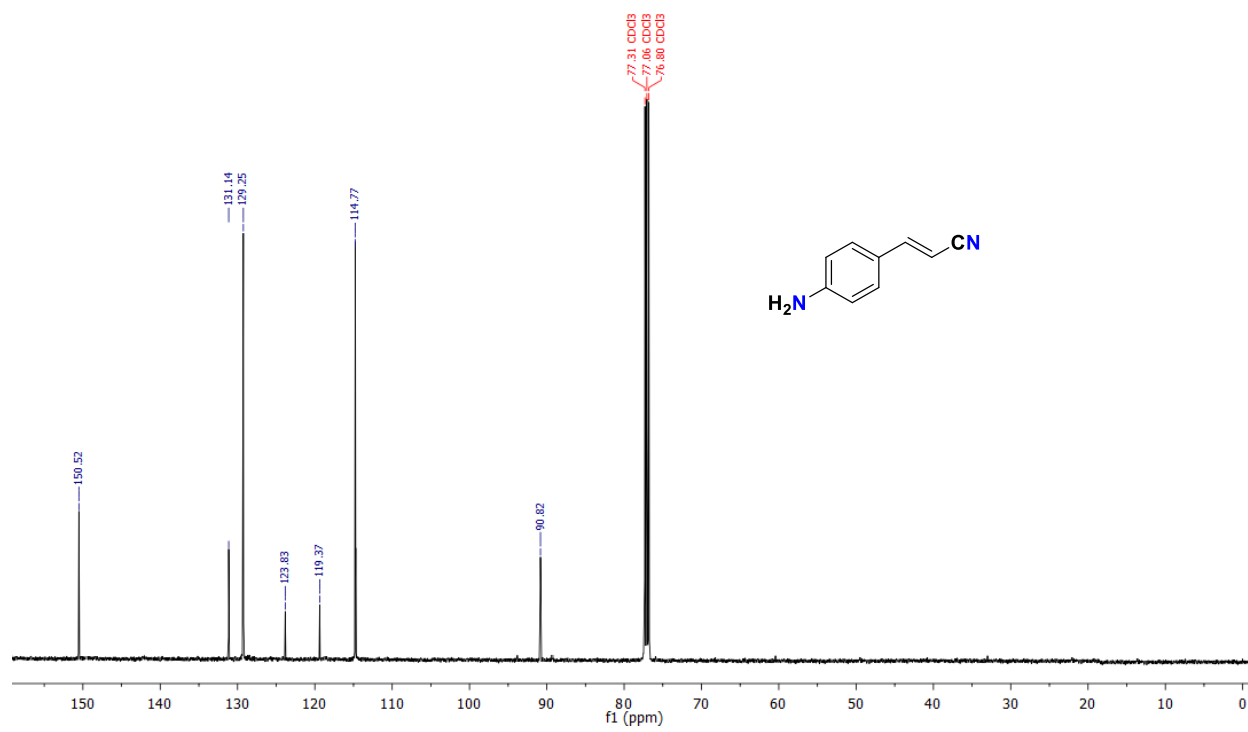
RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) compuesto **6b**.



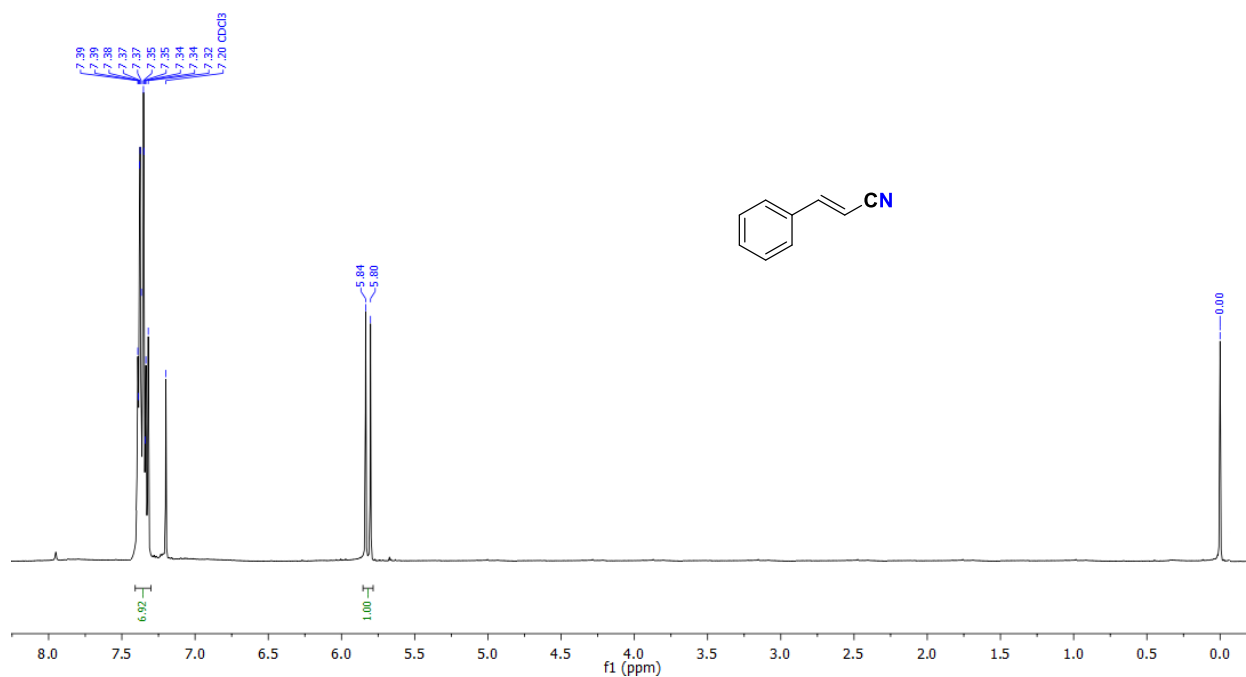
RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) compuesto **6b**.



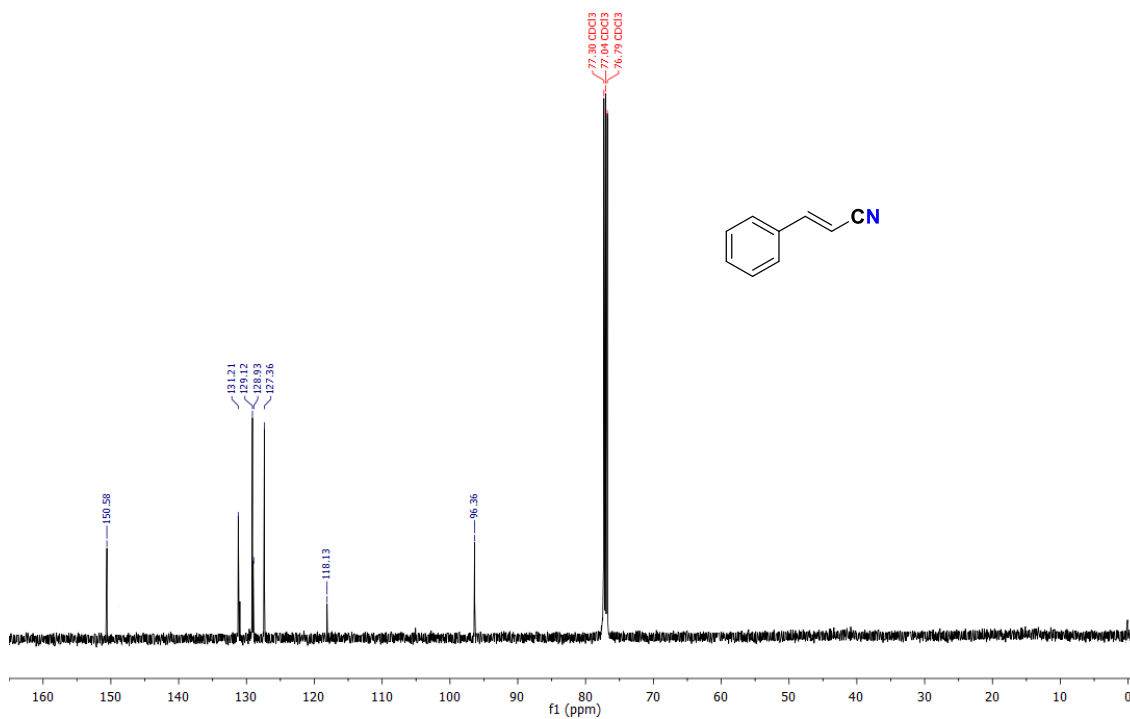
RMN ¹H (300 Mhz, CDCl₃) compuesto **6c**.



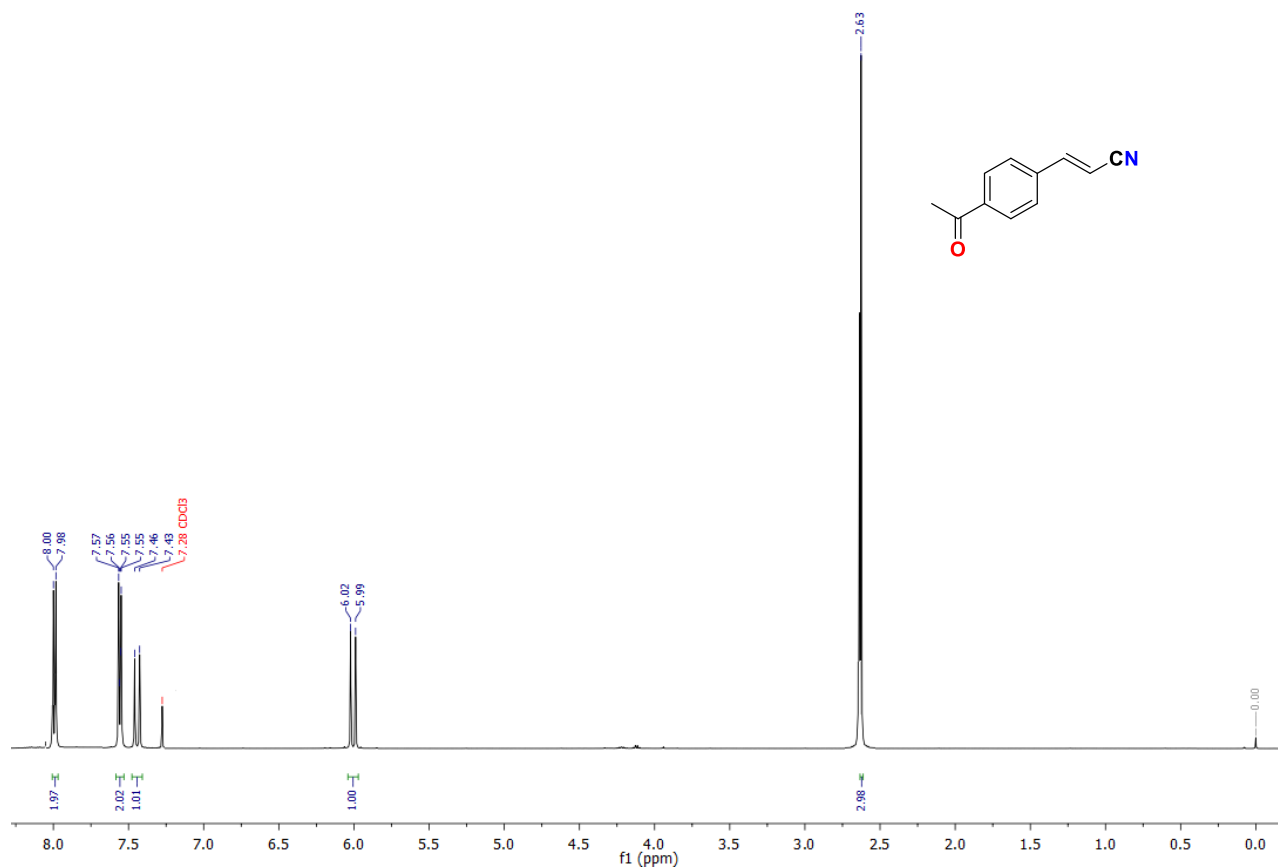
RMN ¹³C (75 Mhz, CDCl₃) compuesto **6c**.



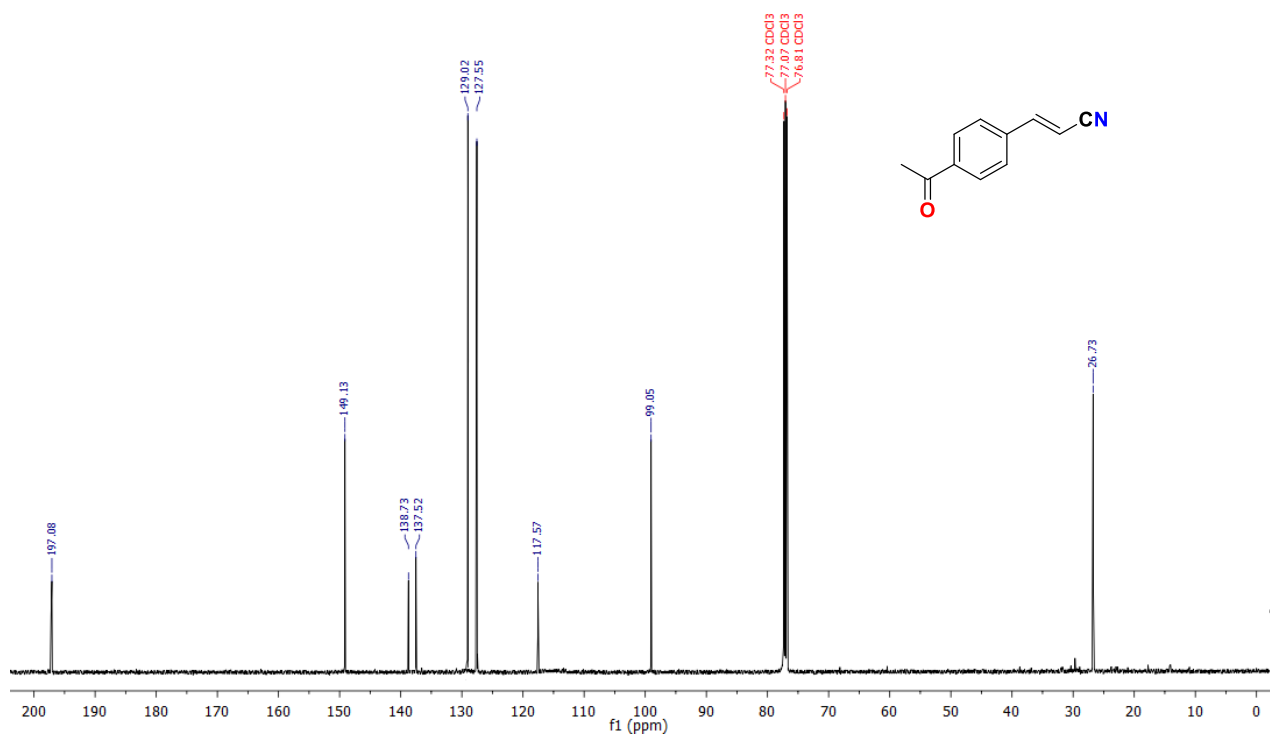
RMN ¹H (300 Mhz, CDCl₃) compuesto 6d.



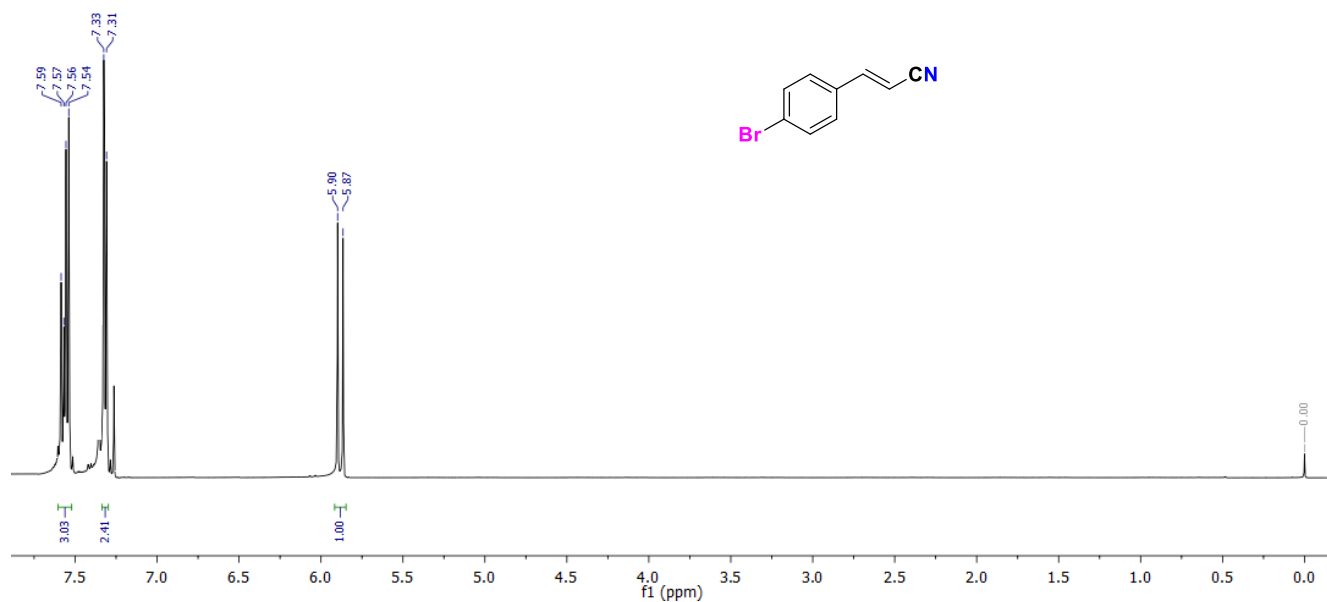
RMN ¹³C (75 Mhz, CDCl₃) compuesto 6d.



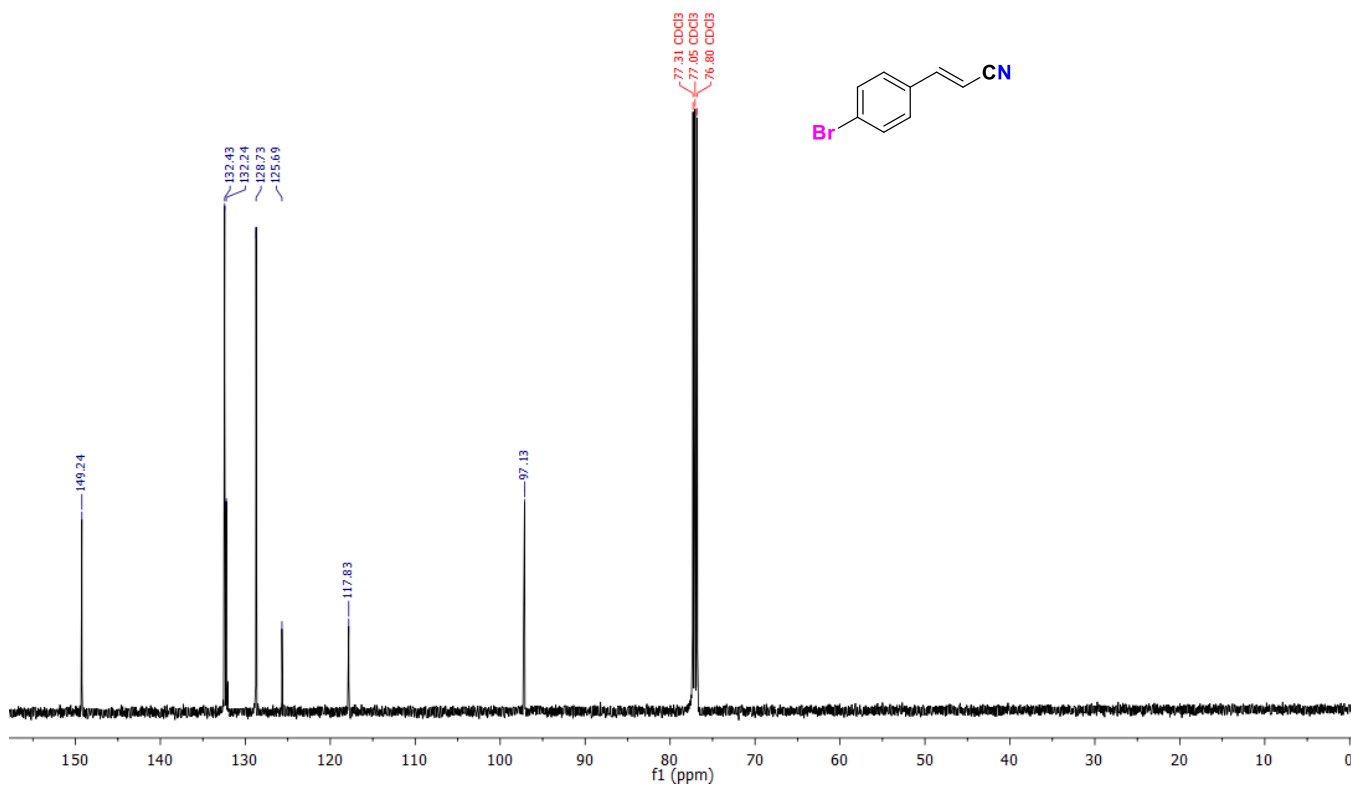
RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) compuesto **6e**.



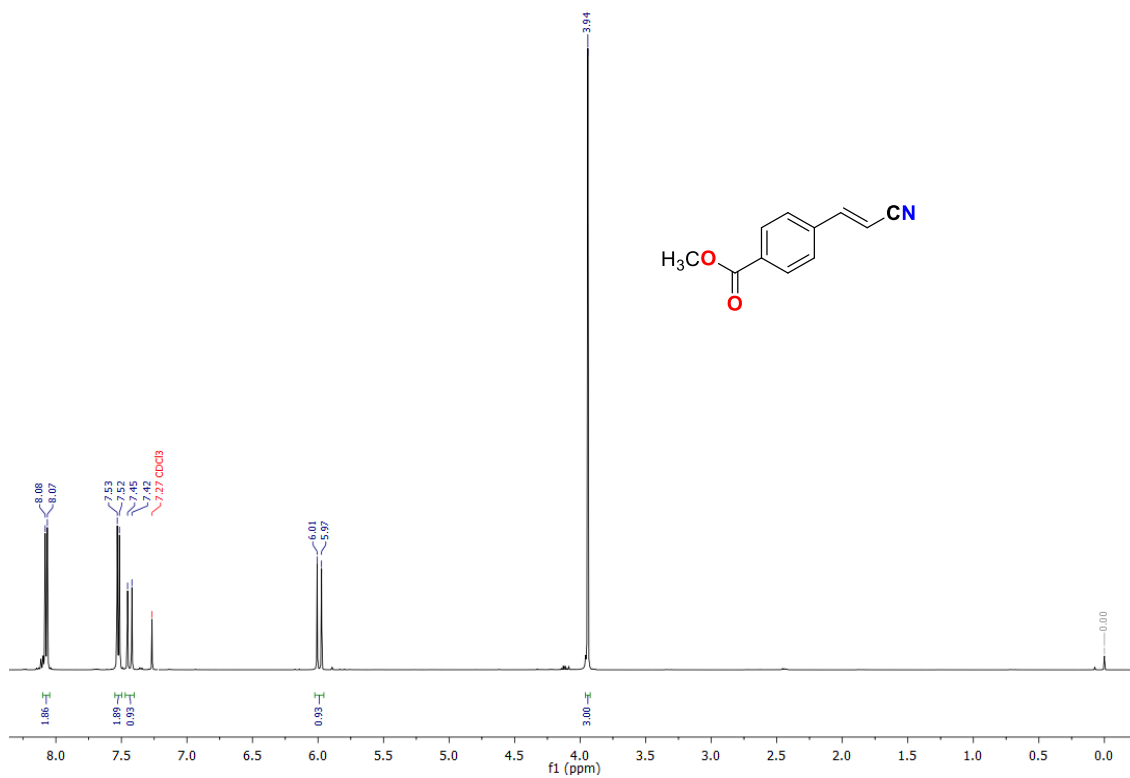
RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) compuesto **6e**.



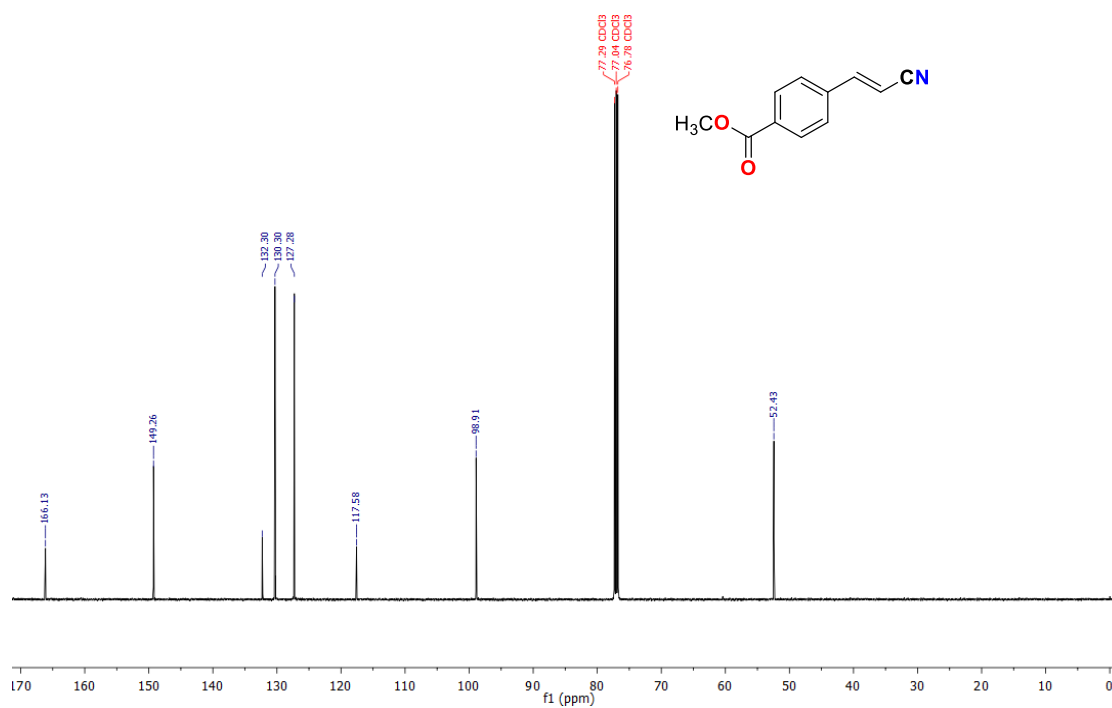
RMN ¹H (300 Mhz, CDCl₃) compuesto 6f.



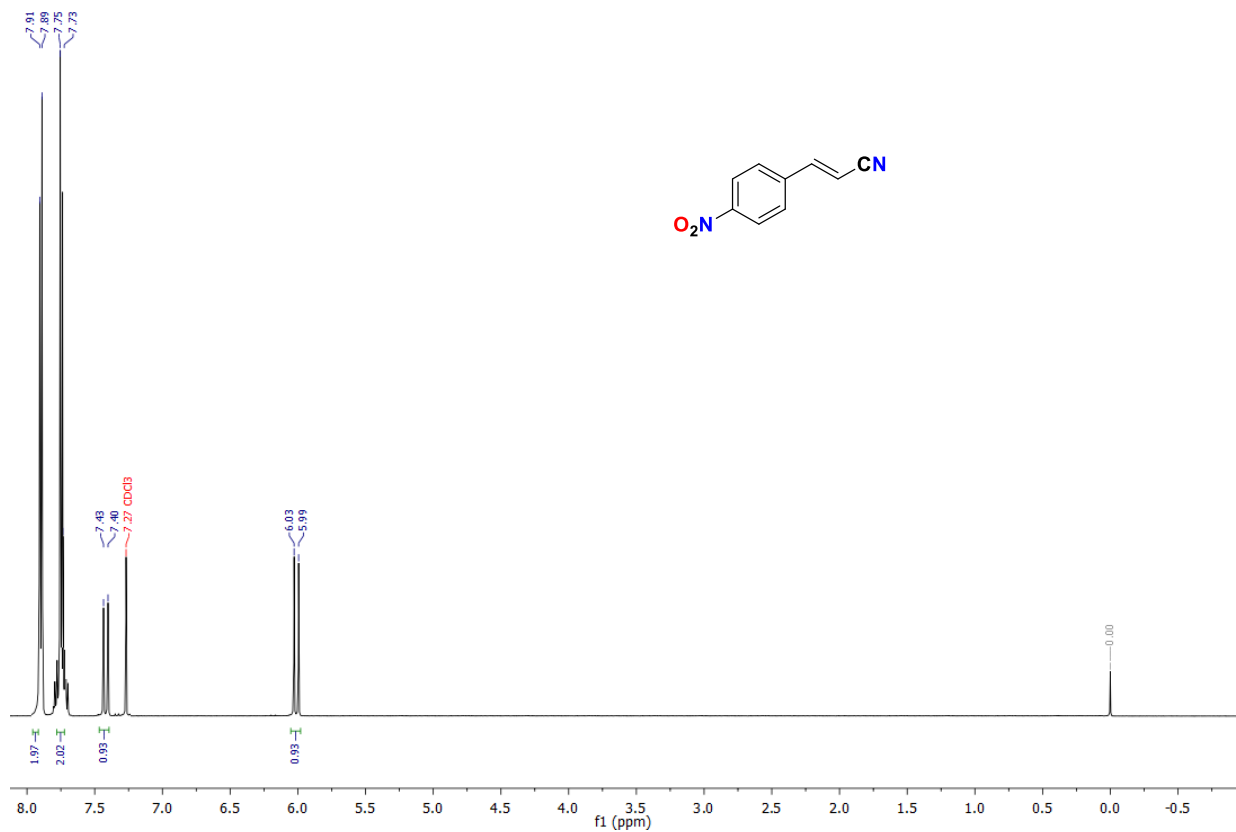
RMN ¹³C (75 Mhz, CDCl₃) compuesto 6f.



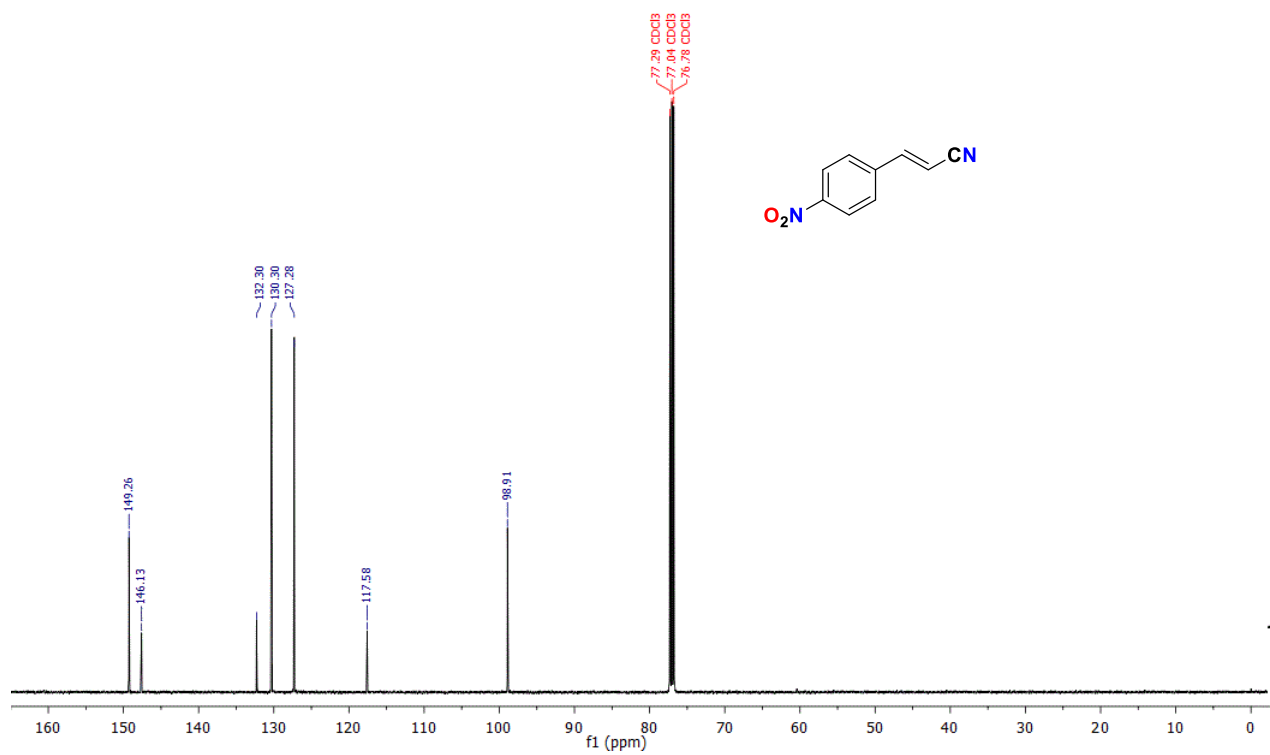
RMN ¹H (300 Mhz, CDCl₃) compuesto **6g**.



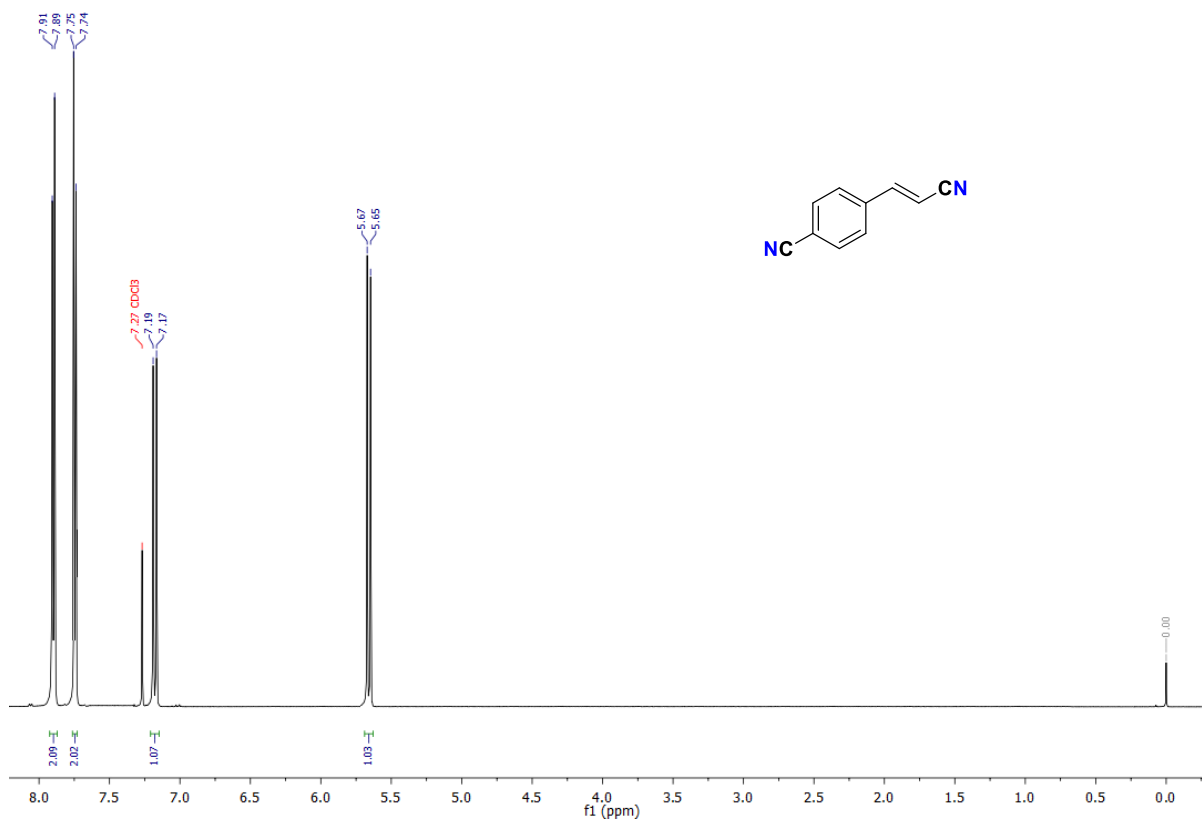
RMN ¹³C (75 Mhz, CDCl₃) compuesto **6g**.



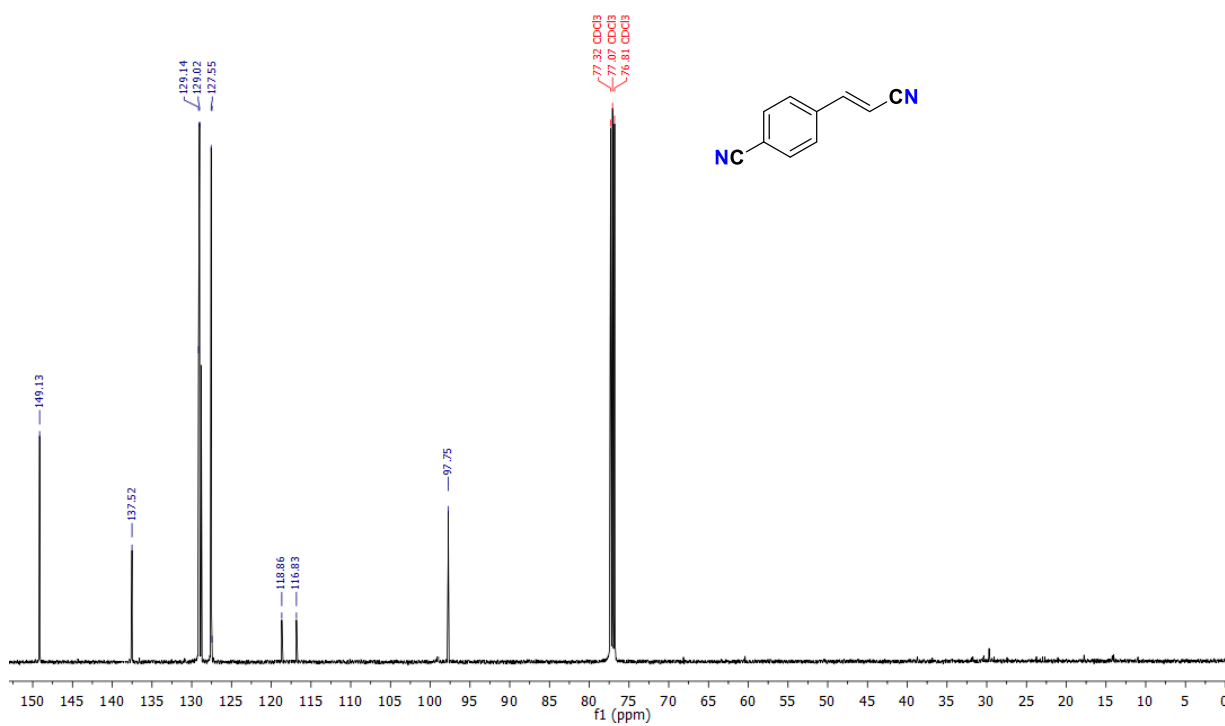
RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) compuesto **6h**.



RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) compuesto **6h**.



RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) compuesto **6i**.



RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) compuesto **6i**.