



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“Síntesis y caracterización de un paladaciclo con un ligante asimétrico basado en una hidrazona y su evaluación catalítica en el acoplamiento Suzuki-Miyaura empleando irradiación infrarroja”

T E S I S

Que para obtener el título de:

Químico

P R E S E N T A:

Shamir Eduardo Cuadros Campos

A S E S O R:

Dr. Fernando Ortega Jiménez

Cuatitlán Izcalli, Estado de México, 2023



**UNAM**  
**CUAUTITLÁN**



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.





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

Los resultados de este trabajo fueron presentados en el 5° Congreso de Ciencia, Educación y Tecnología llevado a cabo en las instalaciones de la FES-Cuautitlán UNAM.



# Agradecimientos

# Índice

Agradecimientos.....	i
Abreviaturas y acrónimos.....	3
Glosario de compuestos sintetizados.....	5
Introducción .....	6
1. Generalidades.....	8
Hidrazonas.....	8
1.1.1. Propiedades y estructura.....	8
1.1. 1.1.2. Síntesis de hidrazonas. ....	9
1.1.3. Aplicaciones de hidrazonas.....	9
Compuestos ciclopaladados.....	11
1.2. 1.2.1. Clasificación de los paladaciclos.....	12
1.2.2. Síntesis de paladaciclos.....	14
1.2.3. Aplicaciones de paladaciclos. ....	16
1.3. Reacciones de acoplamiento.....	18
1.3.1. Reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura. ....	19
1.4. Catálisis. ....	23
1.4.1. Ciclo catalítico.....	24
1.4.2. TON.....	25
1.5. 1.4.3. TOF .....	25
Radiación infrarroja.....	26
1.5.1. Espectro electromagnético - radiación infrarroja. ....	27
1.5.2. Aplicaciones de la radiación infrarroja. ....	28
1.5.3. Uso de la radiación infrarroja en reacciones químicas.....	29
2. Antecedentes.....	32
3. Hipótesis. ....	35
4. Objetivos.....	36
4.1 Objetivo general. ....	36
4.2 Objetivos particulares. ....	36
5 Parte experimental. ....	37
5.1 Reactivos. ....	37

5.2	Material y equipos .....	37
5.3	Metodología experimental.....	38
5.3.1	Síntesis del ligante <i>N</i> -bencil- <i>N</i> -fenilhidrazona del 4-metil-2-carbaldehído.....	38
5.3.2	Síntesis del complejo ciclopaladado .....	39
5.3.3	Metodología general de la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura .....	40
6	Resultados y discusión.....	45
6.1	Síntesis del ligante derivado de la hidrazona.....	45
6.2	Síntesis del complejo ciclopaladado compuesto 2. ....	49
6.3	Estructura del complejo ciclopaladado 2.....	55
6.4	Evaluación catalítica.....	55
6.4.1	Evaluación de concentración del catalizador .....	56
6.4.2	Evaluación de la base. ....	58
6.4.3	Evaluación del disolvente.....	60
6.4.4	Evaluación del aditivo.....	62
6.4.5	Evaluación de a fuente de activación .....	63
6.4.6	Homogeneidad del sistema (experimento de la gota de mercurio) .....	64
6.5	Síntesis de Bifenilos .....	66
6.5.1	Sustituyentes en bromobenceno .....	66
6.5.2	Sustituyentes en ácido fenilborónico.....	68
6.6	Propuesta de ciclo catalítico .....	70
7	Conclusiones .....	74
8	Referencias.....	75
	Apéndice espectroscópico .....	82

## Abreviaturas y acrónimos

$\delta$ .....	Desplazamiento químico
$\lambda$ .....	Longitud de onda
[Pd].....	Concentración de paladio
AcOEt.....	Acetato de etilo
C-C.....	Enlace carbono-carbono
CCF.....	Cromatografía de capa fina
CNN.....	Ligante tridentado, carbono, nitrógeno, nitrógeno
DART.....	Análisis directo en tiempo real (por sus siglas en inglés)
EtOH.....	Etanol
eV.....	Electrón volts
FAB+.....	Bombardeo rápido de átomos (por sus siglas en inglés)
g.....	Gramos
Hz.....	Hertz
IR.....	Radiación infrarroja
MeOH.....	Metanol
mL.....	Mililitros
mm.....	milímetros
mmol.....	Milimoles
ppm.....	Partes por millón
RMN <sup>13</sup> C.....	Resonancia magnética nuclear de carbono 13 (por sus siglas en inglés)

RMN<sup>1</sup>H..... Resonancia magnética nuclear de hidrógeno (por sus siglas en inglés)

TBAB..... Tetrabromuro de butilamonio (por sus siglas en inglés)

TOF..... Turn Over frequency (por sus siglas en inglés)

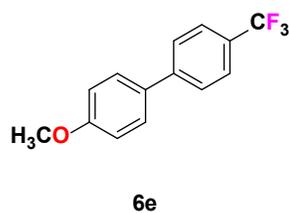
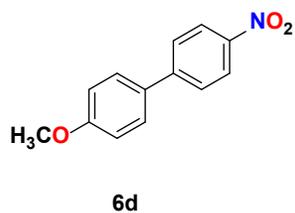
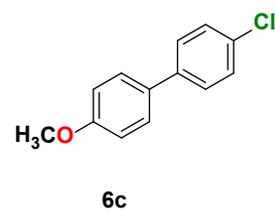
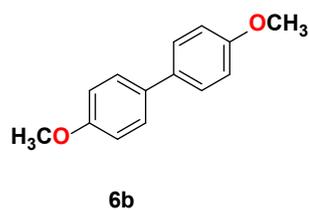
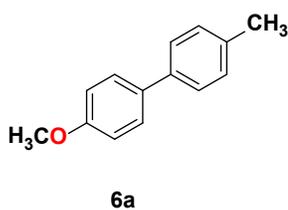
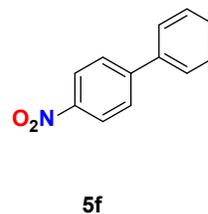
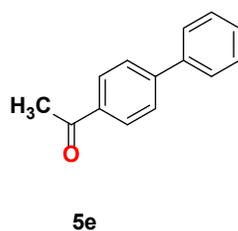
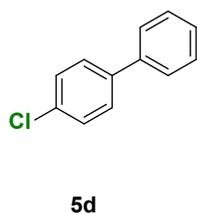
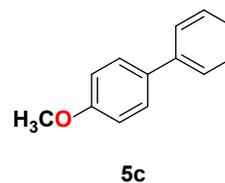
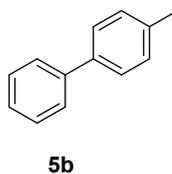
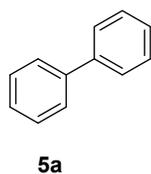
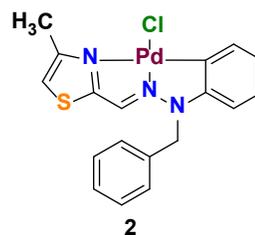
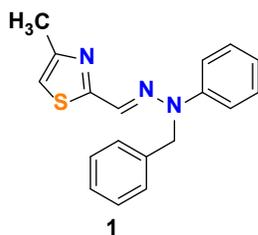
TON..... Turn Over number (por sus siglas en inglés)

v/v..... Relación volumen-volumen

V..... Volts

W..... Watts

## Glosario de compuestos sintetizados



## Introducción

La química organometálica es una rama de la química nacida de combinar aspectos de la química orgánica y de la química inorgánica. Y si bien esta tiene gran parte de sus bases en estas dos ramas de la química, es una disciplina completamente diferente que no debe contemplarse como ninguna derivación de estas dos anteriores, sino más bien como un área completamente nueva a estudiar. El desarrollo de este campo científico ha sido tanto en áreas de investigación, así como en aplicaciones industriales, esto debido principalmente a los diferentes usos que presentan los compuestos organometálicos como catalizadores y como precursores de nuevos compuestos.

Uno de los sistemas organometálicos con mayor interés son los denominados paladaciclos o ciclopaladados, este tipo de compuestos constituyen indudablemente uno de los grupos de mayor importancia en la química organometálica, su enorme desarrollo surgió a mediados del siglo pasado tanto en el ámbito académico como industrial.<sup>1</sup>

Complejos tipo pinza,<sup>2</sup> donde el enlace paladio-carbono se estabiliza intramolecularmente por dos átomos donadores, son un subtipo interesante de paladaciclos. El interés en la investigación sobre este tipo de complejos continúa existiendo debido a sus aplicaciones versátiles,<sup>3</sup> ya que además de presentar actividad biológica,<sup>4</sup> como por ejemplo su uso como drogas antitumorales,<sup>5</sup> también tienen aplicaciones en otras áreas tales como la fotoquímica,<sup>6,7</sup> la química supramolecular,<sup>8</sup> las resoluciones ópticas,<sup>9</sup> la ingeniería de materiales<sup>10</sup> su uso como catalizadores<sup>11</sup> entre otras. Aunque la mayoría son simétricos,<sup>12</sup> se ha informado de un número limitado de complejos asimétricos, a menudo sintetizados por rutas más desafiantes que sus análogos simétricos.

Su uso como sistemas catalíticos se ha visto reflejado en las denominadas reacciones de acoplamiento cruzado,<sup>13</sup> tales como la reacción de Mizoroki-Heck, Negishi, Suzuki-Miyaura, entre otras,<sup>14</sup> 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.

De manera particular, el acoplamiento Suzuki-Miyaura<sup>15</sup> es catalogado como un protocolo importante en la síntesis de biarilos, el impacto de este acoplamiento en el ámbito académico e industrial ha sido muy estudiado,<sup>16</sup> como consecuencia ha tenido múltiples aplicaciones en áreas como la farmacia, ciencia de materiales,<sup>17a</sup> química agrícola<sup>17b</sup> entre otras.

Por otra parte, existen nuevas metodologías basadas en fuentes alternas al calentamiento convencional tales como las microondas,<sup>18</sup> el ultrasonido<sup>19</sup> y la mecanoquímica<sup>20</sup> que han obtenido la atención creciente en los últimos años, ya que han resultado ser una fuente de activación eficiente para promover reacciones químicas. En este contexto, la irradiación infrarroja (IR) es otra fuente de calentamiento no convencional que ha sido poco explorada en comparación con las ya mencionadas. No obstante, una revisión reciente,<sup>21</sup> 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.

Recientemente, el equipo de investigación donde se realizó el trabajo de tesis demostró el uso de IR en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura,<sup>22</sup> obteniendo excelentes resultados. Adicionalmente, se ha enfocado en la síntesis de paladaciclos tipo pinza asimétricos con ligantes de hidrazona con un fragmento de piridina, obteniendo de esta manera sistemas ciclopaladados estables al aire y la humedad, de los cuales también se ha explorado a fondo su rendimiento catalítico en las reacciones de acoplamiento tipo Mizoroki-Heck<sup>23,14</sup> y Suzuki-Miyaura<sup>24</sup> empleando la IR como fuente de calentamiento, demostrando la capacidad catalítica de paladaciclos tipo pinza con un brazo de coordinación hidrazona-Pd-piridina y el uso de la IR para promover las reacciones de acoplamientos antes mencionadas.

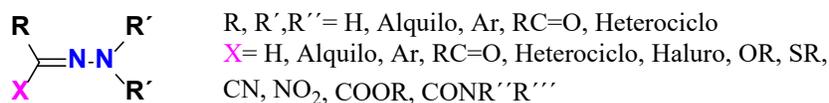
Dado lo anterior y continuando con el interés en la síntesis y las aplicaciones catalíticas de paladaciclos pinzas no simétricos y el uso de IR en reacciones de acoplamiento. En este trabajo de tesis se presentan los resultados obtenidos sobre la síntesis de un paladaciclo tipo pinza asimétrico basado en una hidrazona tridentada con un núcleo de tiazol como brazos de coordinación y el estudio sobre su capacidad catalítica en el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura empleando como fuente de activación la IR, con el propósito de comprobar la eficiencia catalítica de este tipo de complejos, así como el empleo de esta fuente de activación no convencional en el acoplamiento cruzado antes mencionado.

Los resultados muestran que la combinación estructural hidrazona-tiazol del ligante le confiere una mejor estabilidad al complejo formado en comparación con otros complejos, además de contribuir a una mejor sintonización en sus propiedades catalíticas.

# 1. Generalidades

## Hidrazonas.

Las hidrazonas<sup>25</sup> son compuestos orgánicos caracterizados por una estructura triatómica C=N-N. Pertenecen específicamente al grupo de las azomentinas y se distinguen de otros miembros del tipo de compuestos C=N-R (iminas, oximas, etc.) por la presencia de los átomos de nitrógeno interconectados. Pueden presentar diversos sustituyentes como se observa en la **Imagen 1**.



**Hidrazona**

**Imagen 1.** Estructura general de hidrazonas

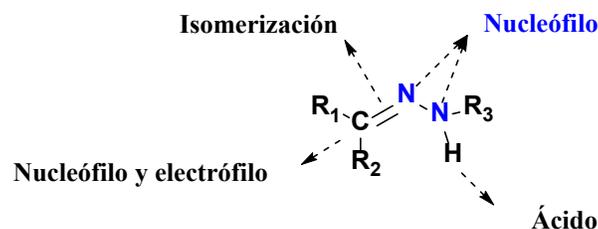
Dependiendo del tipo de sustituyentes que presenten pueden poseer una amplia gama de aplicación.

### 1.1.1. Propiedades y estructura.

Estructuralmente tienen cierta similitud con compuestos que poseen el grupo carbonilo, sin embargo, el grupo funcional típico de estos compuestos es: R'CH=N-NR''R''' donde, R'' y R''' pueden ser sustituyentes H o distintos de H, esta disposición de sus átomos las hace especialmente reactivas y de importancia dentro del área de la síntesis orgánica.

En su estructura (**Imagen 2**) es posible observar la presencia de un carbono con carácter electrofílico proveniente de una configuración imina, al mismo tiempo que presenta carácter nucleofílico debido al par de electrones presentes en el nitrógeno, los cuales pueden entrar en resonancia con el enlace C=N.

De igual manera presentan nitrógenos nucleofílicos y de tipo amino, así mismo en la mayoría de los casos presentan un protón N-H ácido.

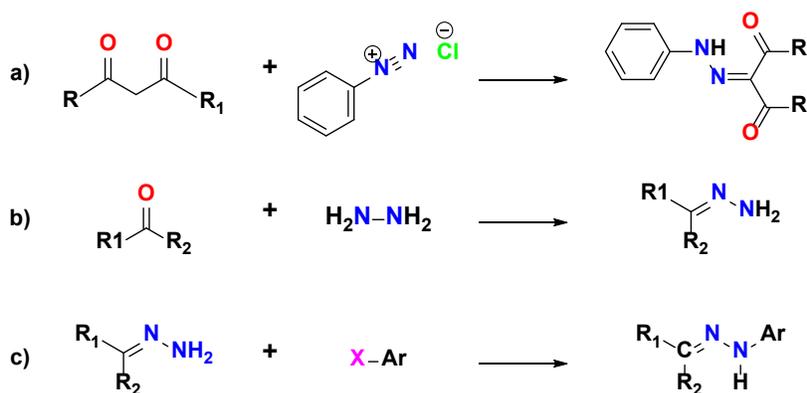


**Imagen 2.** Composición estructural de hidrazonas.

El conjunto de estas características estructurales, dan al grupo hidrazona sus propiedades físicas y químicas, además tienen bastante peso en la determinación del rango de aplicaciones en las que pueden ser usadas.

### 1.1.2. Síntesis de hidrazonas.

Las hidrazonas<sup>25</sup> pueden obtenerse por tres vías sintéticas principales (**Imagen 3**), (a) acoplamiento entre sales de aril diazonio y  $\beta$ -cetoésteres o ácidos, que también se conoce como la reacción de Japp-Klingemann,<sup>26</sup> (b) condensación entre hidrazinas y cetonas o aldehídos,<sup>27</sup> y (c) acoplamiento entre haluros de arilo e hidrazonas no sustituidas.<sup>28</sup> Los compuestos obtenidos son generalmente cristalinos y suelen precipitar en la mezcla de reacción, lo que simplifica su proceso de purificación y aumenta el interés de estos sistemas.



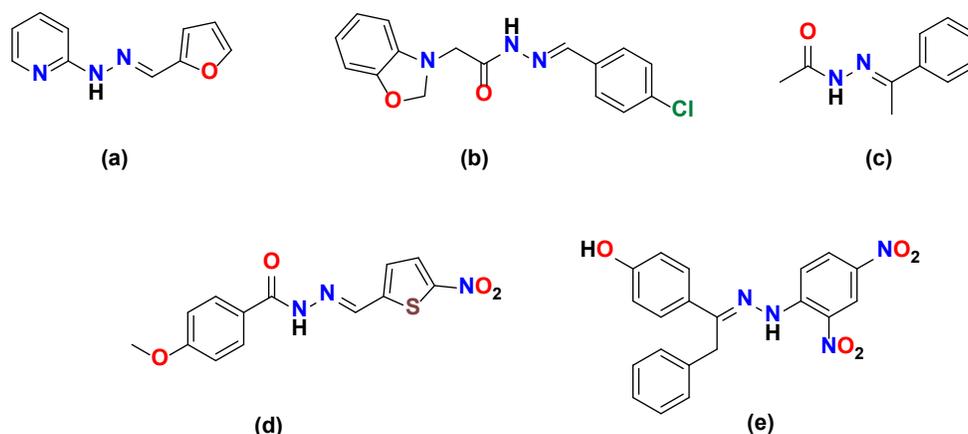
**Imagen 3.** Métodos de obtención de hidrazonas

### 1.1.3. Aplicaciones de hidrazonas.

Las hidrazonas y sus derivados constituyen una clase versátil de compuestos en química orgánica, por lo cual han sido estudiados desde hace mucho tiempo. Algunas de sus aplicaciones se han visto reflejadas con las *N,N*-dialquilhidrazonas, las cuales han demostrado una reactividad muy diversa ya que pueden participar en diferentes reacciones, ya sea polares, de radicales libres, en reacciones

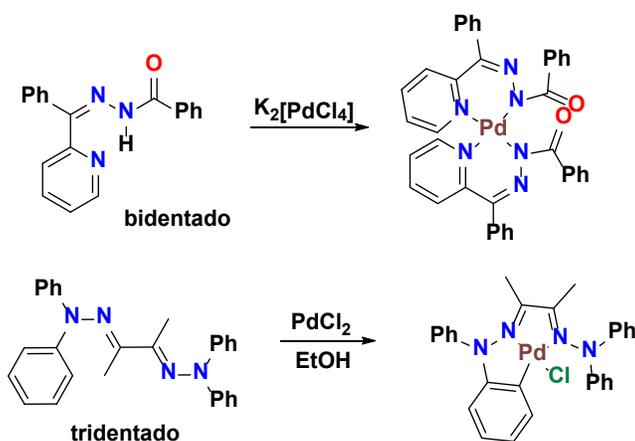
pericíclicas e inclusive en reacciones catalíticas de compuestos organometálicos; su mejor uso en síntesis se debe a su reactividad como equivalentes sintéticos de aldehídos y cetonas.<sup>29</sup>

Así mismo, las hidrazonas y sus derivados presentan propiedades biológicas interesantes, tales como antiinflamatorios (a), analgésicos (b), anticonvulsivos (c), antituberculosos (d), antitumorales (e), entre otras (**Imagen 4**).<sup>30</sup>



**Imagen 4.** Hidrazonas que presentan propiedades biológicas.

De manera particular las fenilhidrazonas son ligantes versátiles que suelen emplearse en química de coordinación y química organometálica, ya que, de acuerdo a la forma de unirse al metal puede actuar como ligante bidentado<sup>31</sup> y/o tridentado<sup>32</sup> como se puede ejemplificar en la **Imagen 5**.



**Imagen 5.** Ejemplos de hidrazonas que se emplean como ligantes.

Como ya se ha venido mencionando a lo largo de esta breve introducción, los complejos con hidrazonas han sido utilizados en diversos campos que comprenden desde la síntesis orgánica,<sup>33</sup> la

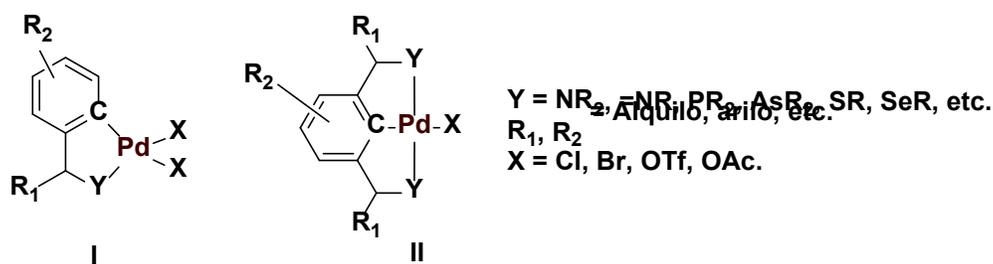
química medicinal,<sup>34</sup> la química supramolecular<sup>35</sup> y en la química de coordinación entre muchos otros.

## Compuestos ciclopaladados.

La química organometálica es una de las diversas ramas de la química, siendo una disciplina intermedia entre la química orgánica y la química inorgánica clásica. Ésta estudia la interacción entre metales y moléculas orgánicas, se enfoca en el estudio de los compuestos que presentan enlaces metal-carbono, se puede decir que estudia las transformaciones de compuestos orgánicos con ayuda de los metales de transición, e incluso con los lantánidos y actínidos.<sup>36</sup>

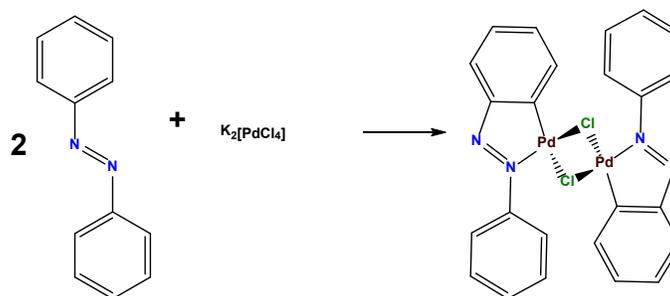
Dentro de la gran gama de compuestos organometálicos que existen, destaca una familia conocida como complejos ciclometalados, los cuales se clasifican según el metal, el átomo donador o incluso el tamaño del anillo.<sup>37</sup> El término ciclometalación describe aquellas reacciones en las que un ligante experimenta una metalación intramolecular para formar un sistema cíclico, el cual recibe el nombre de metalaciclo.<sup>38</sup> Este tipo de complejos, contienen al menos un enlace carbono-metal, el cual se estabiliza por átomos donadores como N, P, As, O, Se, o S.<sup>39</sup>

Entre los complejos ciclometalados más estudiados se encuentran los metalaciclos de cinco miembros que poseen enlaces N-C y C(Ar)-M.<sup>40</sup> De estos compuestos sobresalen los complejos ciclopaladados también conocidos como paladaciclos (**Imagen 6**),<sup>1</sup> llamados de esta forma debido a que el paladio experimenta una reacción de ciclometalación.



**Imagen 6.** Compuestos ciclopaladados.

Los paladaciclos se conocen desde los años setenta,<sup>41</sup> inicialmente se sintetizaron a partir de azobenceno (**Imagen 7**). Sus derivados son usados y ampliamente investigados como intermediarios de reacción, así como catalizadores en reacciones de acoplamiento C-C y C-Het, debido a que estos compuestos poseen una química muy amplia y por el fácil intercambio entre los estados de oxidación Pd (II) a Pd (0).<sup>42</sup>

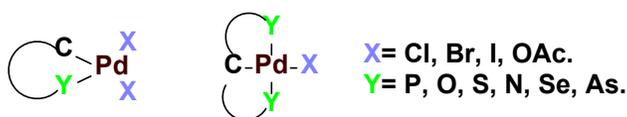


**Imagen 7.** Paladaciclos derivados de azobenceno

Adicionalmente, los paladaciclos son compuestos que se sintetizan fácilmente, por lo que es posible manipular sus propiedades estéricas y electrónicas; asimismo, es posible dotarlos de centros quirales en sus estructuras para poderlos usar como auxiliares en transformaciones enantioselectivas.<sup>43</sup>

### 1.2.1. Clasificación de los paladaciclos.

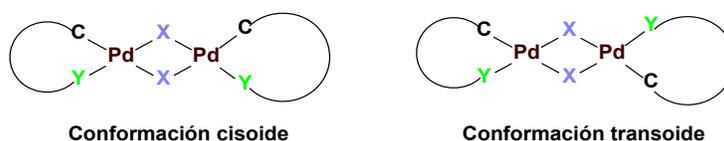
En general, los paladaciclos pueden ser definidos como cualquier compuesto de paladio el cual contiene un enlace C-Pd y se estabilizan de forma intramolecular por uno o dos átomos donadores neutros (Y), donde la parte orgánica restante actúa como un ligante donador de cuatro electrones (CY) “bidentado” o como un ligante donador de seis electrones (YCY) “tridentado o tipo pinza” (**Imagen 8**).<sup>1,2,13</sup>



**Imagen 8.** Estructura de paladaciclos.

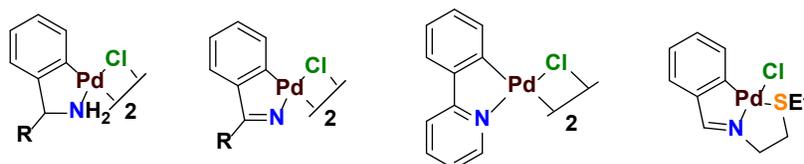
#### 1.2.1.1. Paladaciclos tipo CY

Los complejos ciclopaladados del tipo CY generalmente existen en forma de dímeros mediante puente de halógenos o acetatos, así como isómeros geométricos con conformaciones cisoides o transoides (**Imagen 9**).

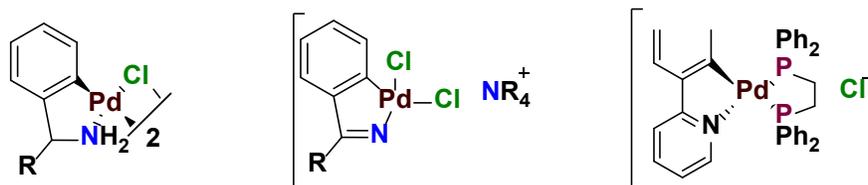


**Imagen 9.** Isómeros geométricos cisoide y transoide.

Cabe mencionar que en este tipo de paladaciclos (**Imagen 10**) se pueden encontrar con un gran número de grupos funcionales por ejemplo: aminas,<sup>44a</sup> iminas,<sup>44a</sup> piridinas,<sup>44b</sup> tioiminas,<sup>44c</sup> por mencionar algunos.

**Imagen 10.** Paladaciclos con distintos grupos funcionales.

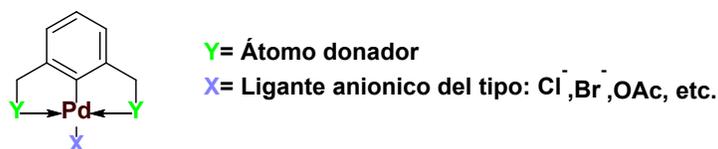
De igual manera se les puede clasificar como neutros,<sup>45a</sup> aniónicos<sup>45b</sup> o catiónicos.<sup>45c</sup> (**Imagen 11**)

**Imagen 11.** Diversos tipos de paladaciclos.

Por otra parte, la posición del enlace C-Pd respecto al átomo donador Y determinará el tamaño del paladaciclo, generalmente estos compuestos varían en tamaño de 3 a 11 miembros, sin embargo, son más abundantes los de 5 y 6 miembros debido a que son los más estables, en comparación con los de 3 y 4 que son generalmente inestables.

**1.2.1.1. Paladaciclos YCY.**

Los complejos ciclopaladados YCY también llamados complejos tipo pinza poseen en su estructura dos átomos donadores tipo Y, adicional a esto el enlace Pd-C forma dos anillos de 5 o 6 miembros cada uno (**Imagen 12**).<sup>2</sup>

**Imagen 12.** Estructura general de los complejos tipo pinza.

Una característica importante de los complejos tipo pinza es la fuerte interacción del ligante con el centro metálico, lo que evita procesos de intercambio de ligantes, oxidación etc. Por esta razón este tipo de compuestos son termoestables al aire y al agua<sup>46</sup> por lo que son frecuentemente utilizados como catalizadores.

Comúnmente el metal se encuentra enlazado con un carbono  $sp^2$  aromático, sin embargo, ocasionalmente el centro metálico también puede enlazarse a un carbono  $sp^2$  vinílico, o incluso a un carbono  $sp^3$  alifático.<sup>47</sup>

Estos compuestos se dividen en simétricos o asimétricos (**Imagen 13**), reciben esta clasificación de acuerdo con la disposición de los átomos donadores Y dentro del anillo aromático central.<sup>2,48</sup> Si los átomos donadores Y son idénticos y se encuentran en las posiciones orto con respecto al anillo aromático central entonces decimos que el paladaciclo es simétrico. Por el contrario, si los átomos donadores no se encuentran ambos en posición *orto* respecto al anillo aromático central, decimos que es un paladaciclo asimétrico.



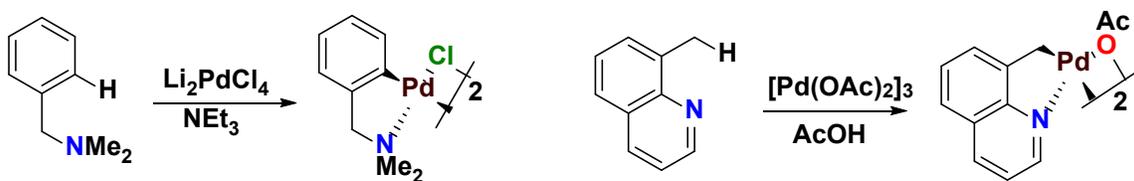
**Imagen 13.** Paladaciclos tipo YCY simétricos y asimétricos.

Entre los grupos electrodonadores comúnmente empleados para la síntesis de estos compuestos, se encuentran sustratos que contienen átomos de N, tales como azobencenos, iminas, piridinas, fenilpiridinas, fenilpirimidinas, e hidrazonas.<sup>49</sup>

## 1.2.2. Síntesis de paladaciclos.

### 1.2.2.1. Paladación directa.

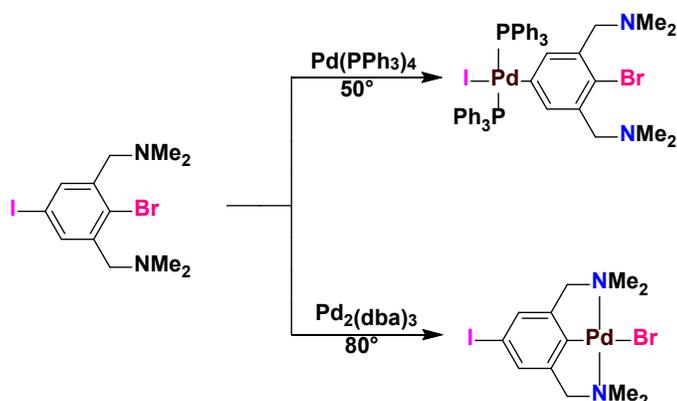
El proceso de paladación directa, también conocida como ortopaladación, usualmente conlleva la interacción de un ligante orgánico con una sal de paladio, y es la forma para la obtención de paladaciclos más sencilla y directa.<sup>1,43</sup> Los agentes de *ortopaladación* comunes incluyen sales de tetracloropaladato (que son las más usadas dado su bajo costo de adquisición y su uso fácil), en presencia de una base apropiada (**Esquema 1**). La reacción de paladación directa suele llevarse de manera rápida a temperatura ambiente, aunque en algunos casos es necesaria una fuente de calentamiento.



Esquema 1. Ejemplos de síntesis de paladación directa.

### 1.2.2.2. Adición oxidativa.

La adición oxidativa es otro método práctico de generación de paladacilos que no pueden obtenerse por el método general de activación de enlace C-H. En este método se emplean halogenuros de arilo y en menor medida halogenuros de alquilo que posean uno o más grupos donadores de electrones; por otro lado, las fuentes más comunes de paladio para este método son  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (Esquema 2),<sup>50</sup> que generan especies diméricas de paladio con halogenuros puente y paladacilos neutros tipo pinza, dependiendo del agente paladante y del ligante utilizado.



Esquema 2. Síntesis de paladacilos a través de la adición oxidativa.

Este método ha sido empleado exitosamente para la generación de paladacilos de 3 o 4 miembros, mismos que resultan imposibles de obtener por el método de activación del enlace C-H (Imagen 14).<sup>51</sup> Dicho método resulta importante, ya que permite la generación de paladacilos que poseen grupos funcionales reactivos sobre el ligante que posteriormente pueden experimentar reacciones sobre este mismo.

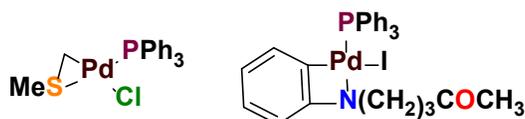


Imagen 14. Ejemplos de paladacilos de 3 o 4 miembros

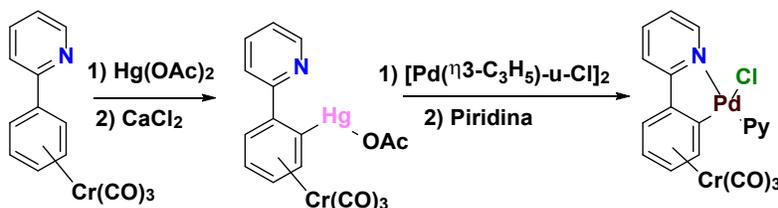
### 1.2.2.3. Transmetalación.

La reacción de transmetalación, aunque menos estudiada, es otra alternativa para la síntesis de paladacilos. Para esta reacción generalmente se utilizan compuestos organolitiados u organomercurados. Los compuestos organolitiados se preparan directamente por un proceso de litación selectiva del ligante o por un intercambio Li-halógeno (**Esquema 3**) que suele ser cuantitativo.<sup>52</sup>



**Esquema 3.** Transmetalación de compuestos organolitiados.

La transmetalación vía compuestos mercurados (**Esquema 4**) resulta particularmente útil para la generación de paladacilos con quiralidad planar que contengan un fragmento  $\text{Cr}(\text{CO})_3$ .<sup>53</sup>



**Esquema 4.** Transmetalación de compuestos organomercurados.

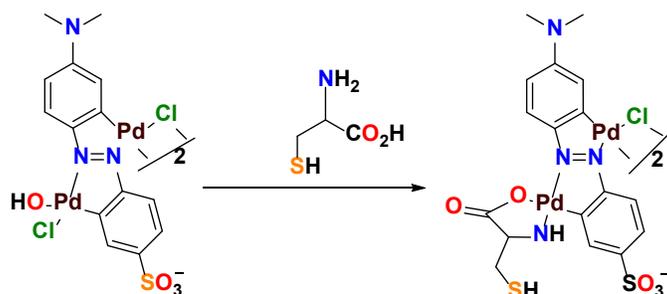
Las síntesis mencionadas con anterioridad, de los apartados 1.2.2.1 al 1.2.2.3, son catalogadas como métodos estándar para la obtención de complejos ciclopaladados tipo pinza con básicamente cualquier tipo de ligante, no obstante, las exigencias ambientales buscan nuevos métodos que resulten igual o más productivos y ecoamables.

En este contexto el uso de energías alternas y el uso de agua como disolvente es una de las metas más buscadas por ser alternativas económicamente favorables al uso de disolventes orgánicos. Sin embargo, la incorporación de esta metodología resulta un gran reto para la síntesis de compuestos ciclopaladados debido a que la mayoría de estos resultan inestables en condiciones acuosas.

### 1.2.3. Aplicaciones de paladacilos.

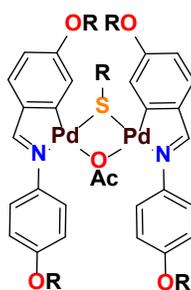
La química de los compuestos ciclopaladados es un área que se encuentra en constante desarrollo debido a la buena reputación que se han ganado éstos años debido a sus aplicaciones biológicas

como es el caso de los azopaldadacilos con grupos sulfonatos (**Esquema 5**), los cuales pueden emplearse como sensores cromogénicos de aminoácidos que dan seguimiento a restos específicos de metionina relacionada con la enfermedad de Alzheimer, de igual manera con la deficiencia de cisteína relacionada con daños hepáticos y lesiones en la piel.<sup>54</sup>



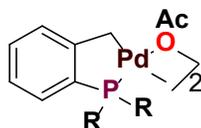
**Esquema 5.** Azopaldadacilo sulfonado.

Otras aplicaciones de estos compuestos son como cristales líquidos o cristales mesogénicos que constituyen uno de los grupos más extensamente estudiados, debido a sus prometedoras propiedades físicas, estructurales<sup>55</sup> y a su gran potencial en el desarrollo de sensores, dispositivos de almacenamiento de información y mejora en el contraste de pantallas y diodos emisores de luz orgánicos (OLED'S) en la **Imagen 15** se presenta un ejemplo.



**Imagen 15.** Estructura de un paladadacilo mesogénico.

Adicionalmente, una de las principales aplicaciones de los paladadacilos se refiere a su uso como catalizadores, en un principio para la hidrogenación catalítica de dobles enlaces<sup>56</sup> y en la reducción selectiva de diversos grupos funcionales.<sup>57</sup> No obstante, la síntesis del paladadacilo de Herrman-Beller<sup>58</sup> (**Imagen 16**) y su aplicación como catalizador en reacciones de acoplamiento cruzado C-C renovó y ha mantenido hasta nuestros días el interés en estos compuestos como catalizadores.

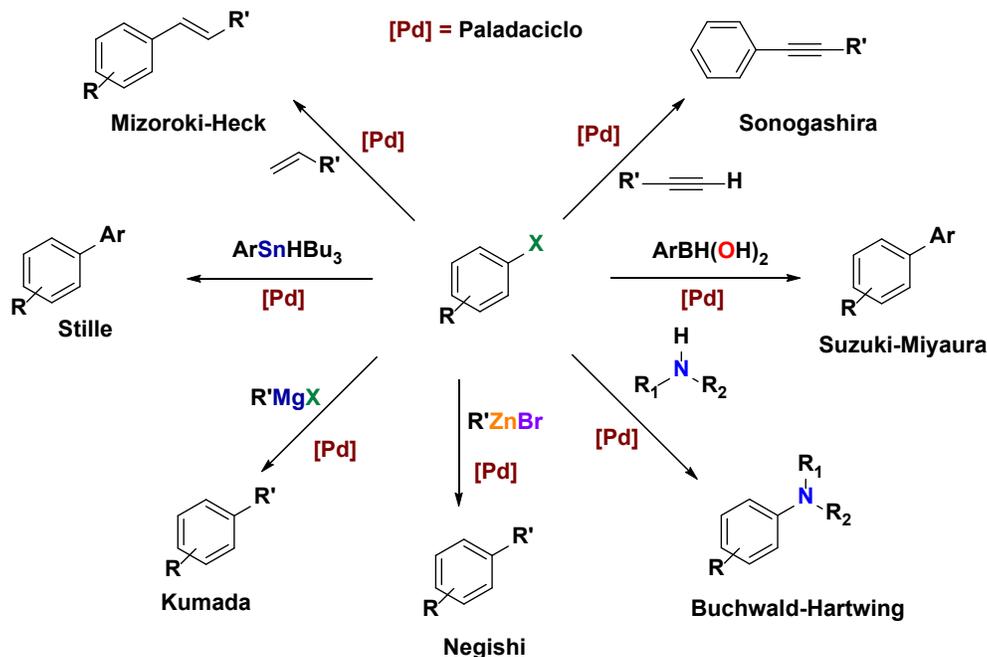


**Imagen 16.** Paladaciclo de Herrman-Beller.

Cabe mencionar que en las últimas décadas los estudios realizados sobre complejos ciclopaladados tipo pinza se han realizado en gran medida acerca de compuestos del tipo simétrico.<sup>59</sup> Existen pocos reportes acerca de complejos del tipo asimétrico, donde se combinan la disposición de los átomos donadores, así como del tamaño de los anillos con la finalidad de acceder a una mayor cantidad de efectos tanto electrónicos como estéricos para así poder adecuar la reactividad, así como las propiedades fisicoquímicas de estos complejos.<sup>60</sup>

## Reacciones de acoplamiento.

1.3. Como se mencionó con anterioridad los paladaciclos han demostrado ser buenos precursores catalíticos en diversos procesos para la formación de enlaces C-C y C-N. Estas reacciones se clasifican en distintos grupos, según los investigadores que las descubrieron (**Esquema 6**). Este tipo de reacciones son de gran importancia ya que se ha utilizado en el desarrollo de compuestos orgánicos de interés y en distintas áreas de investigación.

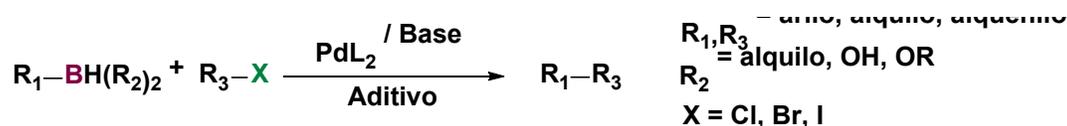


**Esquema 6.** Reacciones de acoplamiento.

### 1.3.1. Reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura.

Desde mediados del siglo XX las reacciones catalizadas por metales de transición han jugado un papel muy importante en la química. Sin embargo, su papel llegó a ser clave con el advenimiento de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. El principio de este acoplamiento cruzado surge cuando dos moléculas se unen al paladio a través de enlaces carbono-metal, posteriormente estos átomos de carbono que se enlazan al paladio se unen entre sí dando origen a la formación de un nuevo enlace simple C-C,<sup>61</sup> que hasta ese entonces era difícil de conseguir.

En este sentido, la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura,<sup>62-64</sup> es uno de los métodos más eficientes. Esta reacción emplea compuestos organoboranos, como ácidos borónicos o ésteres borónicos, un halogenuro de arilo o vinilo, una base y disolvente, y es catalizada por paladio (Esquema 7).



**Esquema 7.** Acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura

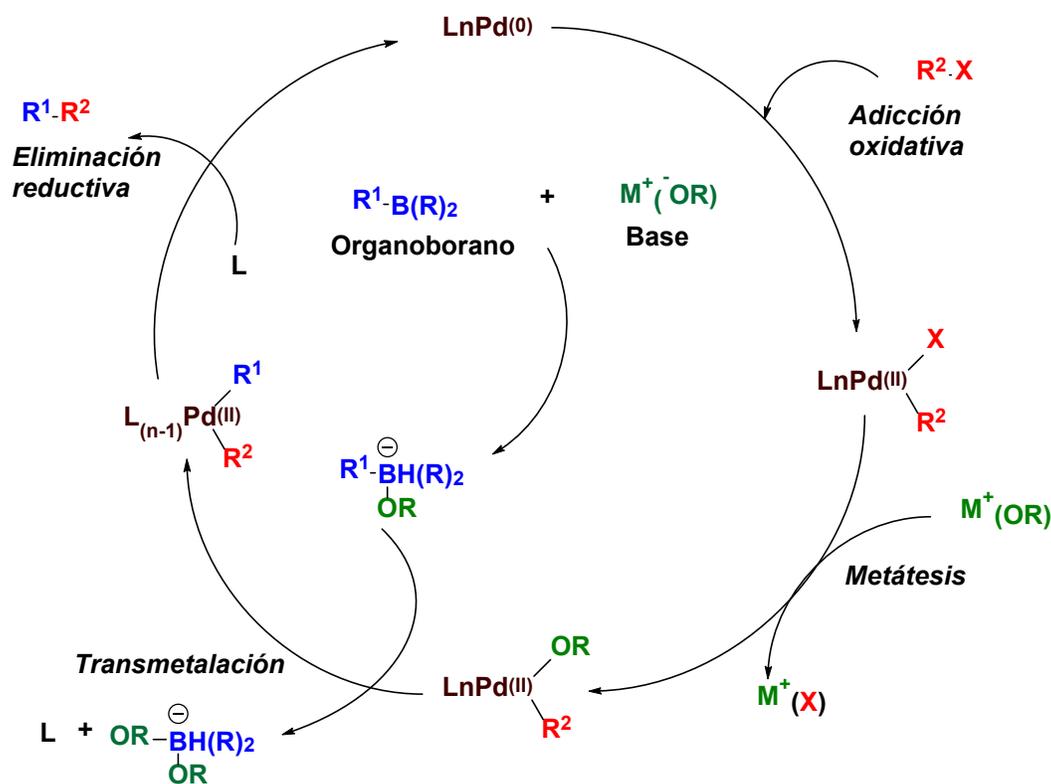
Como el enlace carbono-boro tiene mayor carácter covalente, el enlace en los ácidos organoborónicos es demasiado inerte para sufrir protonación con agua y ácidos. Aunque la reactividad de los compuestos organoboro es baja, su reactividad puede ser mejorada en gran medida agregando una base; esto es un gran avance para las reacciones de acoplamiento cruzado. Las compañías farmacéuticas de todo el mundo trajeron al mercado diversos reactivos organoborónicos que tienen la ventaja de la estabilidad (incluso para el aire y la humedad), y muchas industrias los han estado fabricando a escala de toneladas. Dado que la hidroboración estereoselectiva de alquinos se puede usar para preparar diversos reactivos de alquenil-boro, las síntesis de las olefinas conjugadas estereodefinidas se han realizado de manera importante.

La preferencia hacia este acoplamiento por sobre los otros radica en que esta reacción es capaz de brindar las siguientes ventajas:<sup>65</sup>

- Disponibilidad de reactivos.
- Condiciones suaves de reacción.
- Excelentes rendimientos de reacción.
- Estabilidad en medio acuoso.
- Tolerancia a diversos grupos funcionales.
- Regio y estereoselectividad alta.
- Efecto del impedimento estérico insignificante.
- Empleo de pequeñas cantidades de catalizador.
- Funcional en las síntesis multicomponentes.
- La reacción es inocua.
- Separación fácil del compuesto inorgánico de boro.
- Proceso eco-amigable.

Recientemente, una variedad de reactivos organoborónicos, por ejemplo, trifluoroboratos,<sup>66a</sup> trialcoxyboratos,<sup>66b</sup> trihidroxiboratos<sup>66c</sup> y triolboratos,<sup>66d</sup> se han usado para desarrollar complejos tetracoordinados. Estas sales que contienen boro son estables al aire y al agua y pueden usarse para el acoplamiento típico de Suzuki-Miyaura. Así mismo, algunos avances recientes incluyen la preparación de derivados de ácido organoborónico que son inertes hacia el acoplamiento cruzado, aunque con cualidades de protección-desprotección.

El mecanismo del acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura es análogo al ciclo catalítico para las otras reacciones de acoplamiento cruzado y tiene cuatro etapas distintas: 1) adición oxidativa de un haluro orgánico a la especie Pd (0) para formar Pd (II); 2) intercambio del anión unido al paladio por el anión de la base (metátesis); 3) transmetalación entre Pd (II) y el complejo alquilborato; y 4) eliminación reductora para formar el enlace sigma C-C y regeneración de Pd (0). A pesar de que los ácidos organoborónicos no se transmetalán a los complejos Pd (II), los complejos correspondientes se someten fácilmente a transmetalación. La cuaternización del átomo de boro con un anión aumenta la nucleofilicidad del grupo alquilo y acelera su transferencia al paladio en la etapa de transmetalación. Los ligantes muy voluminosos y ricos en electrones (por ejemplo, P(*t*-Bu)<sub>3</sub>) aumentan la reactividad de los cloruros de arilo, que son menos reactivos, acelerando la velocidad del paso de adición oxidativa (**Esquema 8**).<sup>67</sup>

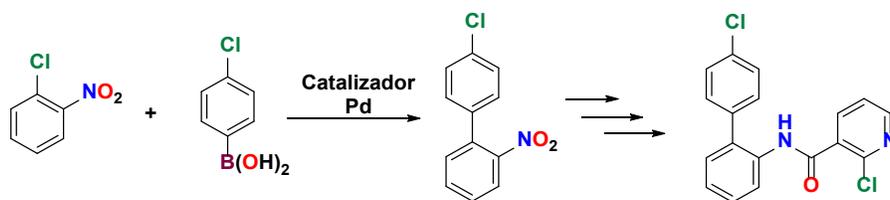


**Esquema 8.** Ciclo catalítico del acoplamiento Suzuki-Miyaura

### 1.3.1.1. Aplicaciones sintéticas

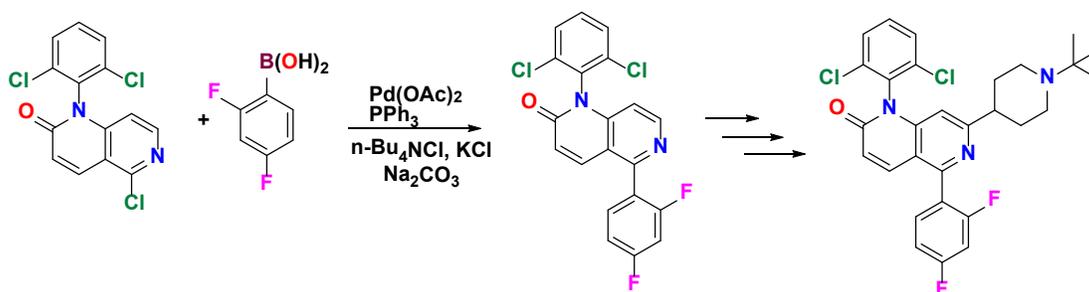
Hoy en día las reacciones de acoplamiento son pasos esenciales en la preparación de muchos compuestos que tienen en su estructura un grupo biarilo, éstos se sintetizan a través de reacciones de Suzuki-Miyaura. Reseñas recientes por Beller<sup>68</sup> y Sigman<sup>69</sup> resumen las aplicaciones de los acoplamientos catalizados por paladio en las industrias farmacéutica, agroquímica y química fina, además recientemente se ha informado el uso de las reacciones de acoplamiento en las industrias electrónicas para aplicaciones de diodos electroluminiscentes. A continuación, se presentan algunos ejemplos:

En 1999, BASF patenta<sup>70</sup> un procedimiento para preparar nitrobifenilos (**Esquema 9**), donde describe una aplicación comercialmente viable del acoplamiento Suzuki-Miyaura, a escala industrial, el intermedio de biarilo sintetizado por medio de este acoplamiento entre *o*-cloronitrobenzoceno y ácido *p*-cloro-fenilborónico, permite posteriormente la producción del fungicida boscalid en promedio de 1000 toneladas al año.



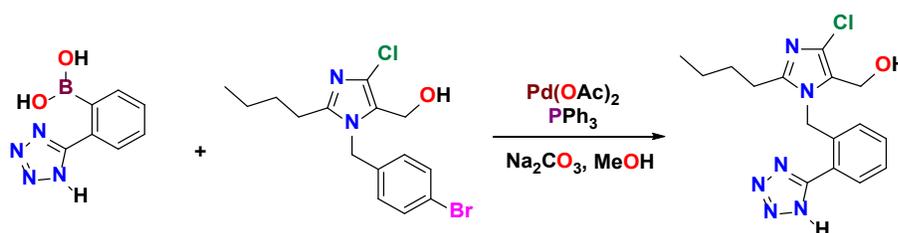
**Esquema 9.** Síntesis de nitrobifenilos

Chung y colaboradores<sup>71</sup> en Merck informaron una síntesis multikilogramo de naftiridinona (**Esquema 10**), un inhibidor de la quinasa p38 MAP para el tratamiento de la enfermedad artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y psoriasis, empleando dentro de la síntesis total una reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura.



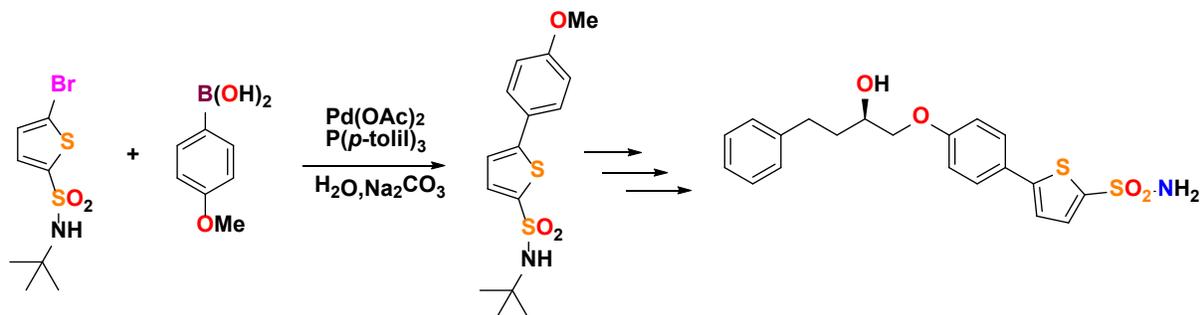
**Esquema 10.** Síntesis multikilogramo de naftiridinona.

El acoplamiento biarílico suele emplearse en la síntesis de Losartán (**Esquema 11**) un fármaco que se emplea para el tratamiento de la hipertensión. La síntesis implica la reacción del ácido 2-(1, 2, 3, 4-tetrazol-5-il) -fenilborónico con un bromobenceno sustituido en la posición *para*.<sup>72</sup>



**Esquema 11.** Síntesis de Losartán.

Otro ejemplo, se ilustra con el trabajo del grupo de química medicinal de AstraZeneca<sup>73</sup> (Reino Unido) el cual implementó una planta piloto para escalar una reacción tipo Suzuki-Miyaura, en la síntesis de un fármaco candidato para el tratamiento del asma y la rinitis (**Esquema 12**).

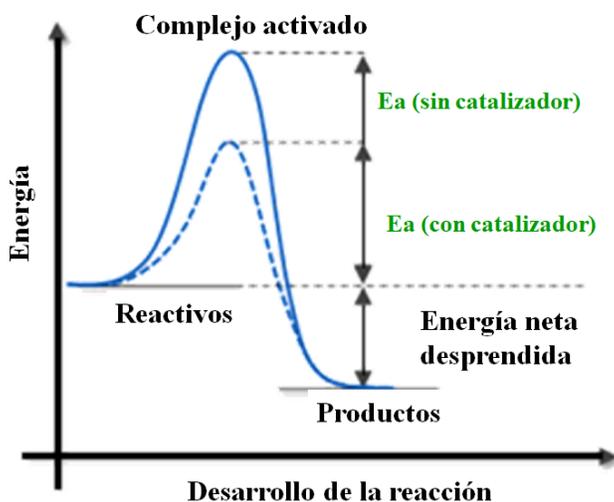


**Esquema 12.** Síntesis de un fármaco candidato para el tratamiento del asma y la rinitis.

## Catálisis.

La catálisis química se define como el proceso en donde una especie química, en pequeñas cantidades, acelera la reacción entre otras especies químicas, a dicha especie se le conoce como catalizador.

Un catalizador será entonces una sustancia que aumente la velocidad de una reacción química sin consumirse. El catalizador puede reaccionar para formar un intermediario de reacción, pero este se regenera en etapas posteriores. El tiempo de reacción se acelera al involucrar una serie de pasos elementales con cinéticas más favorables que aquellas que existen en su ausencia. En términos generales un catalizador aumenta la velocidad de reacción disminuyendo la energía de activación<sup>74</sup> permitiendo la transformación de reactivos en productos (**Imagen 17**).



**Imagen 17.** Comparación entre energías de activación de una reacción catalizada y una no catalizada.

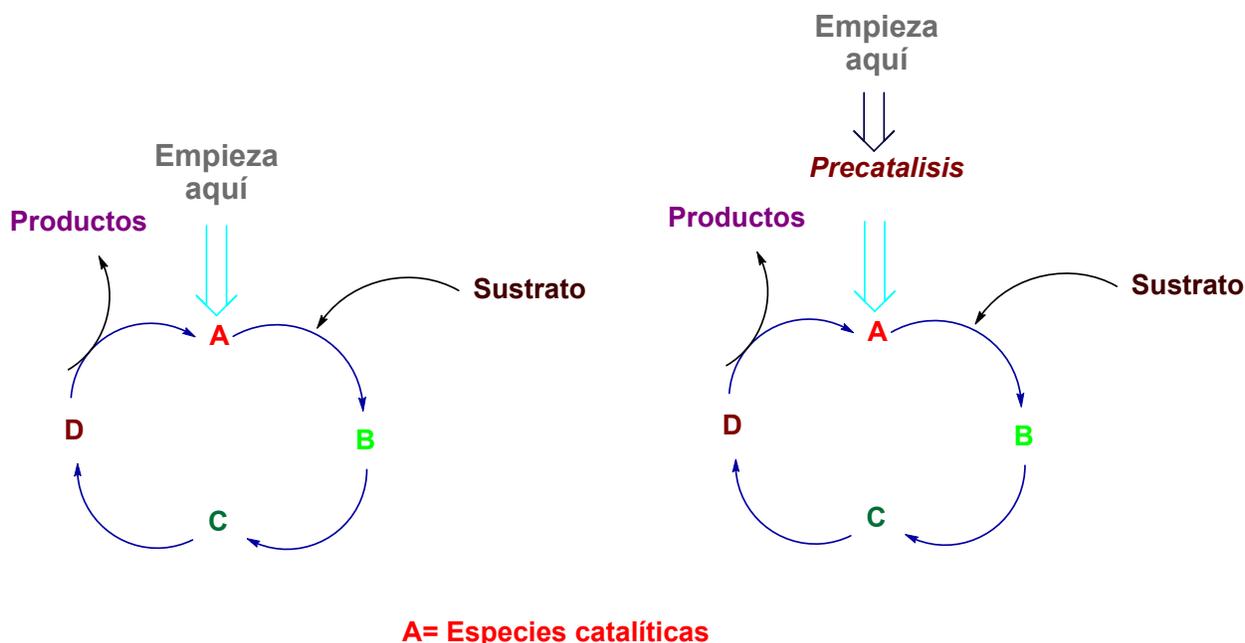
Existen tres tipos generales de catálisis, dependiendo de la naturaleza de la sustancia que aumenta la velocidad de reacción: catálisis heterogénea, catálisis homogénea y catálisis enzimática.

1. Catálisis heterogénea: Los reactivos y el catalizador están en fases distintas, por lo general el catalizador es un sólido y los reactivos son gases o líquidos. Este tipo de catálisis es la más importante dentro de la industria química permitiendo la síntesis de numerosos compuestos químicos.
2. Catálisis homogénea: Los reactivos y el catalizador están dispersos en una sola fase, generalmente líquida. La catálisis ácida y básica constituyen los tipos más importantes dentro de la catálisis homogénea en fase líquida.
3. Catálisis enzimática: De todos los tipos de catálisis, éste es el más complejo y al mismo tiempo esencial. En este tipo de catálisis, las enzimas funcionan como catalizadores biológicos los cuales pueden aumentar la velocidad de las reacciones en factores que van de  $10^8$  a  $10^{18}$  al mismo tiempo que son altamente específicas, por lo que una enzima actúa solo en determinadas moléculas llamadas sustratos, mientras que no interviene en el resto del sistema.

#### 1.4.1. Ciclo catalítico.

Un ciclo catalítico describe la función del catalizador durante la reacción, presentando los diferentes intermediarios que se forman durante el proceso entre el catalizador y los sustratos en cada etapa del ciclo hasta la formación del producto principal.

Generalmente, los ciclos catalíticos inician con la activación de un precursor o con una especie catalíticamente activa. Las etapas subsecuentes se presentan mediante flechas que implican el ingreso de sustratos para su reacción con el catalizador y la formación de intermediarios. De esa misma manera se representa mediante flechas la formación de los productos, su salida del ciclo catalítico y la regeneración de la especie catalíticamente activa<sup>74</sup> (**Imagen 18**).



**Imagen 18.** Ciclo catalítico.

Por otra parte, una forma de determinar qué tan activo y eficiente es un catalizador es mediante el cálculo de dos parámetros importantes denominados “Número de cambio” mejor conocido como Turn Over Number (TON por sus siglas en inglés) y el “Número de frecuencia” (TOF por sus siglas en inglés)

#### 1.4.2. TON.

El TON describe la cantidad total de moléculas de sustrato que un catalizador convierte en moléculas de producto y representa el número de ciclos catalíticos que es capaz de dar el catalizador antes de verse desactivado.<sup>75</sup>

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

#### 1.4.3. TOF

El TOF es el número de ciclos catalíticos que es capaz de dar el catalizador por unidad de tiempo.<sup>75</sup>

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

La eficiencia de un catalizador puede ser clasificada respecto a sus valores de TON y TOF de acuerdo con la **Tabla 1**.<sup>76</sup>

**Tabla 1.** Clasificaciones de los valores de TON y TOF de un catalizador.

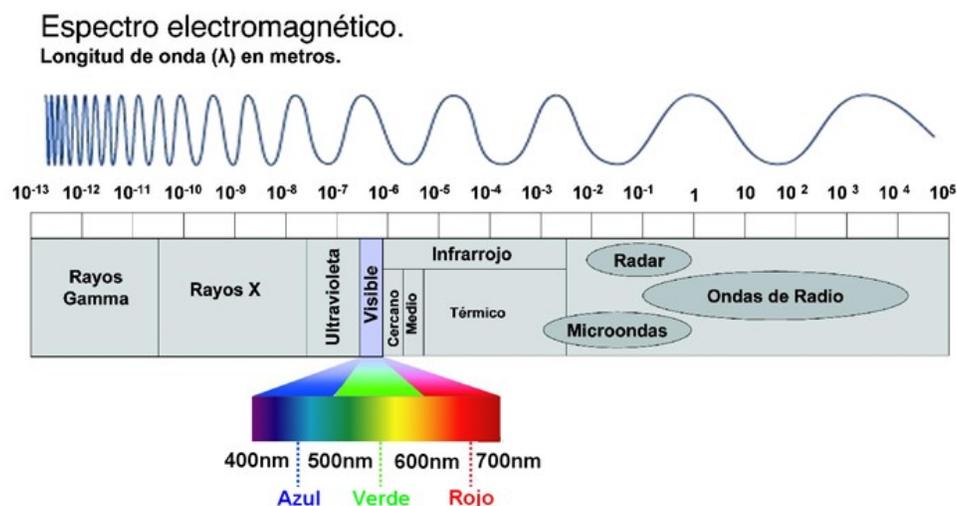
Valores de TON y TOF	Eficiencia
<1	<b>Muy baja</b>
1-10	<b>Baja</b>
10-100	<b>Media</b>
100-1000	<b>Alta</b>
>1000	<b>Muy alta</b>

### Radiación infrarroja.

1.5.

Además de la luz visible existen diversas formas de energía radiante denominadas radiación electromagnética, en las que los campos eléctrico y magnético se propagan por medio de ondas a través del espacio vacío.

A este conjunto de energías radiantes se le conoce como espectro electromagnético<sup>77</sup> y se divide en regiones específicas de acuerdo con su longitud de onda o de frecuencia (**Imagen 19**).



**Imagen 19.** Espectro electromagnético.

### 1.5.1. Espectro electromagnético - radiación infrarroja.

Las ondas electromagnéticas cubren un espectro extremadamente amplio de longitud de onda que van desde los 10 m hasta los  $10^{-13}$  m. Este espectro electromagnético incluye las ondas de radio y de televisión, la radiación infrarroja, luz visible, ultravioleta, rayos x, rayos gamma y rayos cósmicos. La radiación infrarroja se encuentra entre la región visible y las microondas.<sup>78</sup>

Específicamente este tipo de radiación comprende longitudes de onda que van desde los 12,800  $\text{cm}^{-1}$  hasta los 10  $\text{cm}^{-1}$  y a su vez se subdivide en tres regiones, las cuales son el infrarrojo cercano o de alta intensidad (NIR) que se encuentra entre 0.76 a 2  $\mu\text{m}$ , el infrarrojo medio o de media intensidad (MIR) que va de los 2 a los 4  $\mu\text{m}$  y el infrarrojo lejano o de onda larga de baja intensidad (FIR) que se encuentra entre los 4 y los 1000  $\mu\text{m}$  (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Características de las sub-regiones del infrarrojo

Sub-región	Longitud de onda ( $\mu\text{m}$ )	Número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Transición característica
Infrarrojo cercano (NIR)	<b>0.76-2</b>	<b>12,800-4000</b>	<b>Sobretonos y combinaciones</b>
Infrarrojo medio (MIR)	<b>02-4</b>	<b>400-200</b>	<b>Vibraciones fundamentales</b>
Infrarrojo lejano (FIR)	<b>4-1000</b>	<b>200-10</b>	<b>Rotaciones</b>

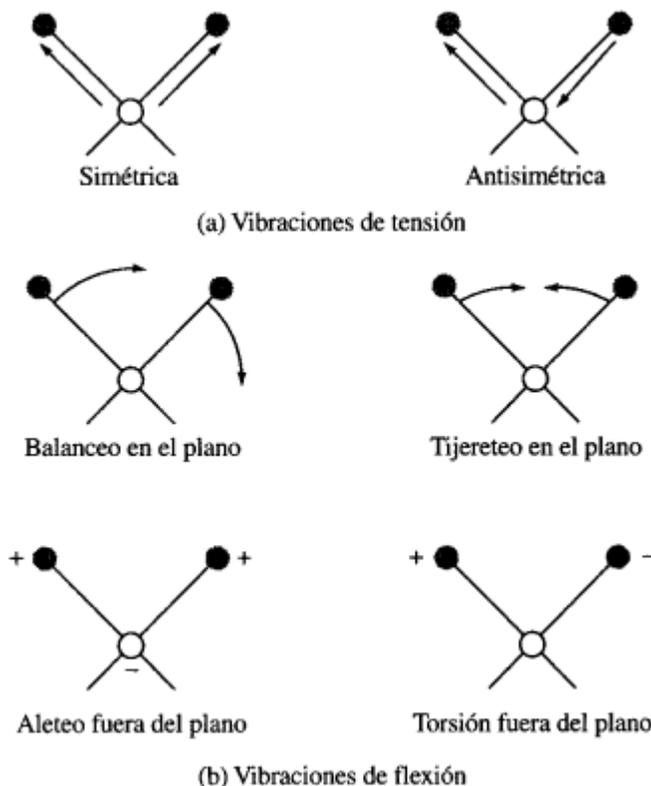
Cuando la radiación infrarroja de distintas longitudes de onda incide sobre las moléculas, esta se absorbe provocando en ellas movimientos vibracionales. Existen dos tipos de vibraciones a las cuales se les denomina: tensión y flexión. (**Imagen 20**).

#### **Vibraciones de tensión:**

La molécula sufre vibraciones de tensión simétrica en la cual el enlace sufre cambios en la distancia a lo largo del eje que une a los átomos.

**Vibraciones de flexión:**

La molécula sufre vibraciones de flexión (deformación) en el plano y fuera de él, lo que provoca cambios en los ángulos de enlace entre los átomos. Los signos + y - indican movimientos perpendiculares al plano.



**Imagen 20.** Vibraciones de tensión (a) y flexión (b)

La radiación infrarroja es emitida desde una lámpara, dispersándose a través del medio, está promueve excitaciones dentro de las moléculas, provocando vibraciones en los enlaces de las mismas, confiriendo de esta manera una alta eficiencia energética al momento de activar reacciones.<sup>79</sup>

### 1.5.2. Aplicaciones de la radiación infrarroja.

Este tipo de radiación tiene un amplio espectro de aplicaciones en una gran variedad de áreas del conocimiento, como lo es en física y distintas ramas de la química. Algunas de estas aplicaciones son las siguientes:<sup>80</sup>

Analizador infrarrojo; es utilizado para el análisis cualitativo y cuantitativo de gases y líquidos, control automático en la industria especialmente para objetos de difícil acceso.

Espectrómetro de infrarrojo; se utiliza para la elucidación de estructuras moleculares, estudios de propiedades del estado sólido, análisis químico cualitativo y cuantitativo, etc.

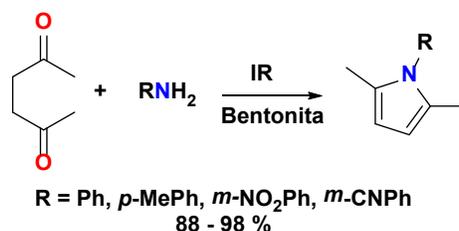
Cámara infrarroja; es usada en termografía infrarroja y fotografía para el análisis térmico de imágenes: se utiliza principalmente en la detección y control cualitativo de diferenciales de temperatura prescritos, determinación de gradientes térmicos en reacciones químicas, etc.

Telescopio infrarrojo; es un sistema empleado para detectar radiación infrarroja y rastrear sus fuentes: utilizado principalmente en la investigación de cuerpos celestes.

### 1.5.3. Uso de la radiación infrarroja en reacciones químicas.

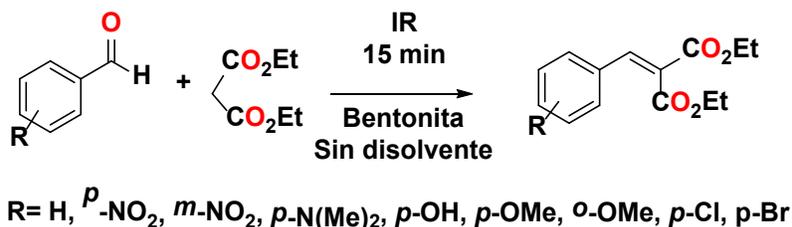
Adicional a lo antes mencionado, la radiación infrarroja o radiación IR es un tipo de radiación térmica, siendo así una forma directa de calentamiento. Debido a esta característica, en los últimos años se ha empleado la IR como una fuente alterna de calentamiento no convencional, proporcionando así un método eco amigable e innovador para la activación de reacciones químicas en el campo de la síntesis orgánica. Sin embargo, ha sido menos estudiada en comparación con las microondas.

Desde esta perspectiva, Penieres<sup>81</sup> empleó el IR como fuente alterna de calentamiento en la reacción de Paal-Knor para la síntesis de diversos pirroles derivados de aminas primarias, obteniendo muy buenos rendimientos y tiempos cortos de reacción (**Esquema 13**).



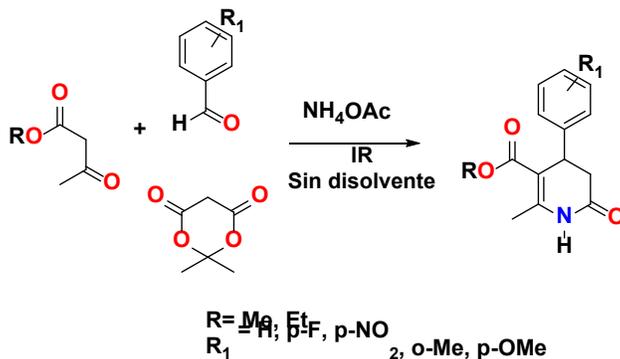
**Esquema 13.** Empleo de la IR para la síntesis de pirroles.

Esta fuente de calentamiento no convencional también se empleó en la reacción de condensación de Knoevenagel, que generalmente se lleva a cabo entre aldehídos aromáticos y metilenos activados (**Esquema 14**), ocasionando que este procedimiento se torne más sencillo además de eficiente.<sup>21</sup>



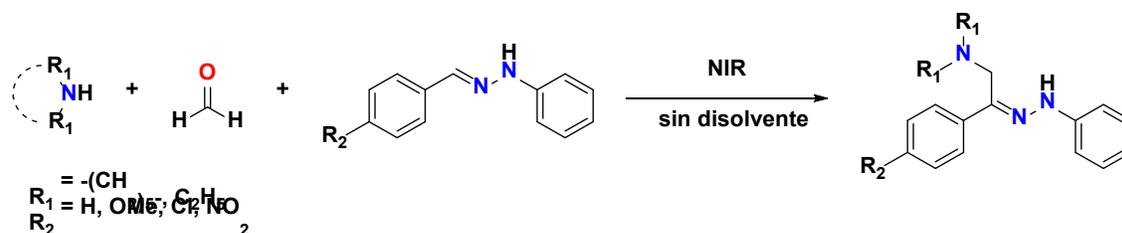
**Esquema 14.** Aplicación de la IR en reacciones de condensación.

De igual forma se ha utilizado para promover reacciones multicomponentes, destacando la reacción de cuatro componentes en la síntesis de Hantzsch y la reacción de tres componentes síntesis de Biginelli. En este contexto, Noguez<sup>82</sup> informó la síntesis de una serie de dihidropirimidinonas empleando el IR como energía de activación (**Esquema 15**).



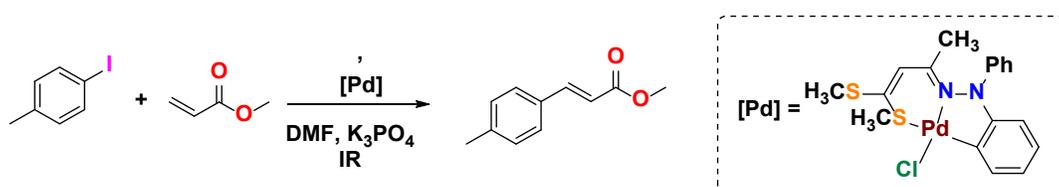
**Esquema 15.** Reacción multicomponentes asistida por IR.

La reacción de acoplamiento Mannich se efectúa entre varias arilhidrazonas, formaldehído y aminas secundarias para generar las correspondientes (Z)-(aminometil(aril)fenil)hidrazonas; esta reacción ha sido informada recientemente,<sup>83</sup> la reacción se llevó a cabo en ausencia de disolventes empleando IR como fuente de calentamiento generando excelentes rendimientos en tiempos cortos de reacción (**Esquema 16**).



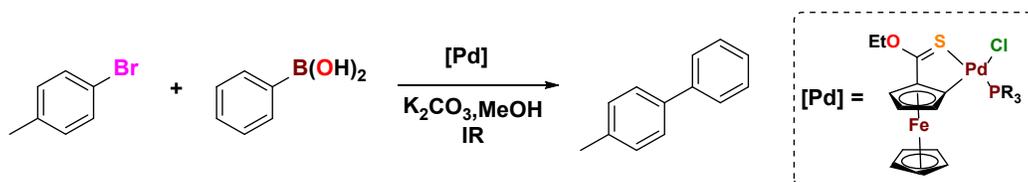
**Esquema 16.** Acoplamiento tipo Mannich

Recientemente, el uso de esta fuente de calentamiento no convencional se ha empleado en las reacciones de acoplamiento cruzado (**Esquema 17**), con el propósito de desarrollar un protocolo amigable con el medio ambiente. Desde esta perspectiva Ortega-Jiménez<sup>23</sup> ha reportado el uso de la IR como fuente alterna de calentamiento para promover reacciones de acoplamiento cruzado, tipo Mizoroki-Heck empleando paladacilos derivados de arilhidrazonas como precursores catalíticos demostrando que la IR induce tiempos cortos de reacción y obteniendo buenos rendimientos, en comparación con otras fuentes de calentamiento convencionales.



**Esquema 17.** Uso de la IR en reacciones de acoplamiento C-C Mizoroki-Heck por paladacilos.

De igual forma se emplea la IR como fuente alterna de calentamiento para activar el acoplamiento Suzuki-Miyaura catalizado por complejos de paladio derivados de un ligante ferroceno con un fragmento sulfuro, estables al aire y a la humedad obteniendo excelentes resultados en la activación de dicho acoplamiento (**Esquema 18**).<sup>22a</sup>



**Esquema 18.** Uso de la IR en reacciones de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura por paladacilos

Los resultados obtenidos indican que la IR puede considerarse como una excelente alternativa, económica y accesible para promover este tipo de reacciones, obteniendo ventajas como tiempos

de reacción, facilitando una metodología limpia, sencilla y económica en comparación a las microondas.

## 2. Antecedentes.

Históricamente hablando, desde el año de 1968 se realizaron publicaciones por el Dr. Heck, en donde se hablaba de nuevas reacciones químicas donde se utilizaban sales de Pd como ingrediente clave para la formación de enlaces C-C, la desventaja de estas sales era el alto costo.

Posteriormente en 1977, Negishi informó el uso de reactivos de zinc en reacciones de acoplamiento cruzado para facilitar la mezcla de átomos de carbono sobre el paladio. El reactivo de organozinc se emplea para formar un enlace sencillo C-C, a esto se le conoce ahora como la reacción de Negishi.

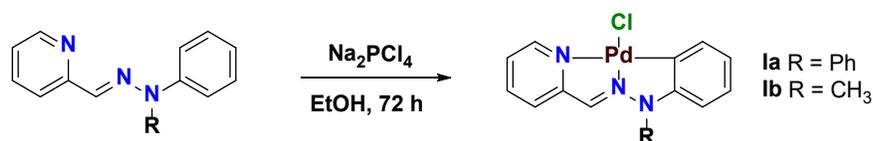
En 1983 después de un informe realizado por Negishi, Suzuki empleó Boro como contraión adecuado en las reacciones de acoplamiento cruzado, e informó el acoplamiento catalizado por paladio entre alquencilboranos (organoborano) y haluros de arilo (electrófilo orgánico) que ahora se conoce como acoplamiento de Suzuki-Miyaura.

El mayor logro de Suzuki fue la identificación del complejo  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  como un eficiente catalizador para el acoplamiento cruzado, demostrando de esta manera la reducción relativamente fácil de Pd(II) a Pd(0) durante la catálisis.

Por otro lado, si bien hoy en día se conoce que una gran cantidad de compuestos orgánicos nitrogenados que son capaces de llevar a cabo reacciones de ciclometalación, solo una pequeña cantidad de estos compuestos son capaces de formar anillos fusionados tras la ciclometalación.

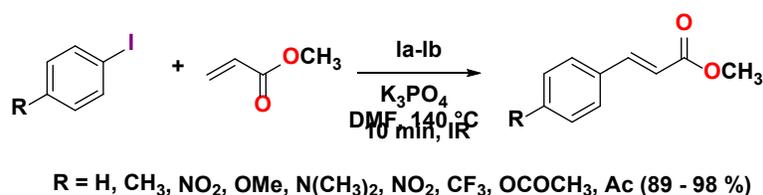
En este sentido y dado el interés creciente en estos compuestos potencialmente útiles en catálisis, principalmente en las reacciones de acoplamiento cruzado, se han estudiado y sintetizado paladaciclos derivados de ligantes tridentados [C,N,N] basados en hidrazonas.

Bajo este contexto, nuestro equipo de trabajo, ha estado involucrado en el diseño y la síntesis de complejos ciclopaladados derivados de arilhidrazonas tridentadas [C,N,N], que contienen un sistema piridínico como brazo de coordinación (**Esquema 19**).<sup>23</sup>



**Esquema 19.** Complejos ciclopaladados derivados de arilhidrazonas tridentadas

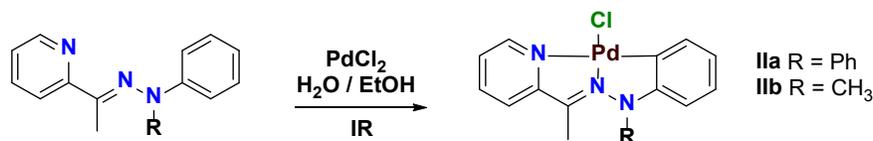
Estos complejos se evaluaron como sistemas catalíticos en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck<sup>23</sup> (**Esquema 20**) empleando como fuente de energía la IR. Los resultados muestran que los complejos pueden actuar como catalizadores eficientes en este tipo de transformación con resultados similares a otros complejos con características más robustas.<sup>84</sup>



**Esquema 20.** Acoplamiento Mizoroki-Heck usando los paladaciclos **Ia** y **Ib**.

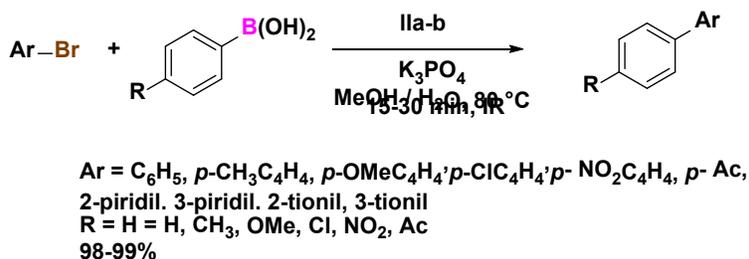
Con estos resultados se demostró que es posible emplear la IR para promover el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck, proporcionando de esta manera una alternativa factible, económica y eficiente para promover este tipo de reacción.

Inspirados en estos resultados como un programa de investigación centrado en el uso de IR en reacciones de acoplamiento C-C empleando paladaciclos basados en ligantes hidrazonas tridentadas [C,N,N], como una extensión a los resultados mencionados anteriormente se llevó a cabo la síntesis de compuestos del tipo **II** (**Esquema 21**) análogos a los complejos del tipo **I**, empleando una reacción de paladación directa y usando la IR como fuente alterna de calentamiento usando un medio acuoso como disolvente, con esta metodología se logran rendimientos mayores al 60%.<sup>85</sup>



**Esquema 21.** Paladaciclos basados en arilhidrazonas tridentadas

Los paladacilos asimétricos del tipo **I** y **II** resultaron ser estables al aire y la humedad, de los cuales se exploró su rendimiento catalítico en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura<sup>24,85</sup> empleando de igual forma la IR como fuente de activación y medios acuosos de reacción (**Esquema 22**).



**Esquema 22.** Acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura

Los resultados de estos estudios fueron muy favorables, permitiendo disminuir en gran medida los tiempos de reacción con altos porcentajes de conversión de los productos, obteniendo de esta manera reacciones más limpias, ya que los medios de reacción utilizados para las síntesis consisten en medios acuosos, así mismo la purificación de los productos permite la recuperación del disolvente empleado, generando la menor cantidad de residuos posibles. Demostramos la capacidad catalítica de este tipo de paladacilos y el uso de la IR como fuente alterna de calentamiento para promover las reacciones de acoplamiento antes mencionadas e inclusive en la síntesis de los sistemas ciclopaladados.

### 3. Hipótesis.

La paladación directa es un excelente método en la síntesis de paladacillos y, de igual forma su uso como sistemas catalíticos ha dado excelentes resultados evidenciando que cuando la arquitectura estructural del ligante se modifica se mejora el rendimiento catalítico; así mismo, se ha demostrado que la IR es capaz de promover diversas reacciones químicas incluyendo reacciones de acoplamiento C-C disminuyendo considerablemente los tiempos de reacción y obteniendo rendimientos excelentes.

De tal modo, es de esperarse que al lograr la síntesis de un paladacillo tipo pinza asimétrico basado en un arilhidrazona tridentada [C,N,N] que contiene un fragmento de tiazol a través de una paladación directa, en donde se obtendrán un complejo de paladio que tendrá enlaces Pd-N, Pd-N y Pd-C de diferente fortaleza; en esta situación, uno de los enlaces será más lábil y podrá descordinar del metal, lo que resultará en una condición favorable para ser empleado como un sistema catalítico eficiente en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura. Se espera que la combinación estructural hidrazona-tiazol del ligante le confiera una mejor estabilidad al paladacillo formado en comparación con otros complejos, además de contribuir a una mejor sintonización en sus propiedades catalíticas, además de que se hará uso de energía de IR como fuente de calentamiento para promover las diferentes reacciones que se proponen.

## 4. Objetivos.

### 4.1 Objetivo general.

Llevar a cabo la síntesis y caracterización de un paladaciclo tipo pinza asimétrico basado en una arilhidrazona tridentada [C,N,N] que contenga un fragmento de tiazol, a través de una reacción de paladación y evaluar su capacidad catalítica en el acoplamiento Suzuki-Miyaura empleando la irradiación infrarroja como fuente de activación para las diferentes reacciones.

### 4.2 Objetivos particulares.

Emplear la IR para promover la síntesis del ligante asimétrico *N*-bencil-*N*-fenil hidrazona del 4-metiltiazol-2-carbaldehído.

Efectuar la síntesis del paladaciclo a través de una reacción de paladación directa entre PdCl<sub>2</sub> y el ligante previamente sintetizado.

Realizar la evaluación catalítica del paladaciclo en la reacción acoplamiento Suzuki-Miyaura.

Caracterizar los compuestos obtenidos utilizando técnicas espectroscópicas de Espectrometría de Masas, Espectroscopia de Infrarrojo y Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C.

## 5 Parte experimental.

### 5.1 Reactivos.

Para el desarrollo de este proyecto, los reactivos utilizados fueron los siguientes: 4-metil-2-tiazolcarboxaldehído (97%), clorhidrato de 1-bencil-1-fenilhidrazina (100%), cloruro de paladio (99%), bromobenceno (99%), ácido fenilborónico (95%), bromuro de tetrabutilamonio (99%), 4-bromotolueno (98%), 4-bromoanisol (99%), 4-bromoacetofenona (98%), 1-bromo-4-nitrobenceno (99%), 1-bromo-4-clorobenceno (99%), ácido *p*-tolilborónico (97%), ácido 4-metoxifenilborónico (95%), ácido 4-nitrofenilborónico (95%), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (95%), ácido 4-clorofenilborónico (95%), fosfato de potasio (98%), fosfato de litio (98%), hidróxido de litio (98%), hidróxido de potasio (85%), carbonato de potasio (99%), carbonato de litio (99%), acetato de potasio (99%). Todos los reactivos utilizados se obtuvieron de la compañía *Sigma-Aldrich* y fueron utilizados sin tratamiento previo.

Los disolventes empleados en el presente trabajo fueron: metanol (99%), etanol (99%) y agua destilada. Dichos disolventes se utilizaron sin tratamiento previo, a diferencia del n-hexano, acetato de etilo y diclorometano, los cuales fueron secados previamente a su utilización y fueron adquiridos de Reactivos y Productos Químicos Finos (REPROQUIFIN).

### 5.2 Material y equipos

Las reacciones se llevaron a cabo empleando como fuente de calentamiento un equipo de infrarrojo, el cual está construido por un cilindro metálico hueco al cual en su interior se le ha adaptado una lámpara Osram Thera-Therm 250W, 125V, conectado a un dimer el cual se empleó para controlar la temperatura (**Imagen 21**).<sup>23</sup>



**Imagen 21.** Equipo de irradiación infrarroja.

El seguimiento de las reacciones se realizó a través de cromatografía de capa fina (CCF), empleando cromatofolios de 0.25 mm marca *Macherey-Nagel* y como revelador luz ultravioleta (254nm) y una mezcla de n-hexano-AcOEt (8:2) como fase móvil.

La purificación de algunos de los productos se realizó mediante cromatografía en columna empleando gel de sílice (malla 70-230) o alúmina neutra como fase estacionaria marca *Macherey-Nagel* y como fase móvil se utilizó un gradiente de n-hexano-acetato de etilo (9:1) para el ligante y así como para los productos de acoplamiento, en tanto para el paladacilo se utilizó diclorometano (100%) como fase móvil.

Los rendimientos fueron calculados por peso seco utilizando una balanza analítica marca SARTORIUS.

La determinación de los puntos de fusión se realizó con un equipo MEL-Temp II marca Electrohermal, los valores reportados no cuentan con la respectiva corrección.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro *Perkin-Elmer Spectrum 100 FT-IR* equipado con un accesorio de polarización ATR. Las muestras fueron analizadas en estado sólido. Las frecuencias de las bandas se reportan en  $\text{cm}^{-1}$  y los espectros se registraron en el intervalo de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$ .

La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se realizó en un espectrómetro *Varian +300* a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y a 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ , utilizando como disolventes cloroformo ( $\text{CDCl}_3$ ) y dimetilsulfóxido ( $\text{DMSO}-d_6$ ). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm) relativo al tetrametilsilano (TMS) empleado como referencia interna.

La espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrómetro *JEOLMS-AX505* a una energía de ionización de 70 eV, mediante la técnica de bombardeo rápido de átomos  $\text{FAB}^+$  (Fast Atom Bombardment) y en un espectrómetro *JEOL AccuTOF JMS-100LC* a una energía de 19 eV para la técnica de análisis directo en tiempo real DART (Direct Analysis in Real Time).

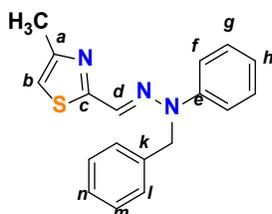
## 5.3 Metodología experimental.

### 5.3.1 Síntesis del ligante *N*-bencil-*N*-fenilhidrazona del 4-metil-2-carbaldehído.

En un matraz bola de 50 mL provisto de un agitador magnético, se adicionan 0.1 g de clorhidrato de *N*-bencil-*N*-fenilhidrazina, en 5 mL de etanol, posteriormente se adicionan 0.05 mL de 4-metil-

2-tiazolcarbaldehído disueltos en 2 mL de etanol. La mezcla resultante es puesta en agitación y llevada a reflujo utilizando una lámpara de IR como fuente de calentamiento (**Imagen 21**). La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina utilizando *n*-hexano/AcOEt 9:1 como fase eluyente. Consumidas las materias primas, se extrae y se lava la fase orgánica con porciones de acetato de etilo (3x15 mL). La fase extraída se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida.

El compuesto obtenido se purificó por cromatografía en columna, utilizando silica gel como fase estacionaria y como eluyente gradientes de *n*-hexano/AcOEt, que comprendieron desde 98:2 hasta 80:20.



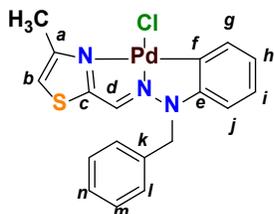
**Compuesto 1.** Sólido color amarillo pálido. P.f. = 88° C. Rendimiento: 70%. FT-IR-ART ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2979, 2922 ( $\nu$ ,  $\text{Csp}^3\text{-H}$ ), 3034 ( $\nu$ ,  $\text{Csp}^2\text{-H}$ ), 1596 ( $\nu$ ,  $\text{C=N}$ ), 1560, 1495 ( $\nu$ ,  $\text{C=C}$ , Ar).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 5.15 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 6.72 (s, 1H, H-b), 7.01 (t, 1H, H-h), 7.20 (d, 2H, H-f), 7.29–7.38 (m, 7H, H-g, H-l, H-m, H-n), 7.55 (s, 1H, H-e).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16.9 ( $\text{CH}_3$ ), 51.2 ( $\text{CH}_2\text{-N}$ ), 112.6 (C-b), 115.3 (C-f), 121.9 (C-h), 125.8 (C-l), 127.5 (C-d), 129.0 (C-m), 129.1 (C-g), 134.2 (C-k), 146.9 (C-e), 152.6 (C-a), 166.7 (C-c). MS-DART (19 eV)  $m/z$  (%): 308 [ $\text{M} + 1$ ] $^+$ . HR-MS [ $\text{M} + \text{H}$ ] ( $m/z$ ) = 308.12156; calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{S}$  = 308.12214 (ppm error d: -0.58).

### 5.3.2 Síntesis del complejo ciclopaladado

En un matraz bola de dos bocas de 50 mL se colocaron 1 mmol de cloruro de paladio ( $\text{PdCl}_2$ ), en 9 mL de agua, la mezcla se puso en agitación y se colocó a reflujo empleando una lámpara de IR de 250 Watts durante 10 minutos (**Imagen 21**). Transcurrido el tiempo de reflujo se agregó gota a gota 50 mg (1 mmol) del ligante tridentado previamente disuelto en 8 mL de metanol. Una vez adicionado el ligante a la mezcla de reacción, nuevamente se lleva a reflujo. La reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina utilizando un sistema de *n*-hexano/AcOEt 8:2 como fase eluyente. Consumidas las materias primas, se realiza una extracción líquido-líquido utilizando

diclorometano (3x15 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida con ayuda del rotavapor.

El paladacilo se purificó por cromatografía flash, usando alúmina neutra como fase estacionaria y como eluyente diclorometano 100%. Finalmente, el disolvente se evaporó a presión reducida en el rotavapor.



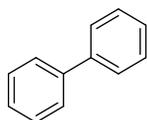
**Compuesto 2.** Sólido cristalino color rojo. P.f = 200° C<sub>descomposición</sub>. Rendimiento: 60%. FT-IR-ATR (v, cm<sup>-1</sup>): 3081, 3036 (v, H-Csp<sup>2</sup>), 2961, 2626 (v, H-Csp<sup>3</sup>), 1539 (vs, C=N), 1504, 1449 (v, C=C, Ar). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ: 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.50 (s, 3H, CH<sub>2</sub>-N), 6.51 (d, 1H, H-h), 6.61 (t, 1H, H-i), 6.89 (t, 1H, H-i), 7.19 (d, 1H, H-j), 7.24–7.39 (m, 5H, H-l, H-m y H-n), 7.49 (s, 1H, H-d), 8.0 (s, 1H, H-b). <sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz) δ: 16.1 (CH<sub>3</sub>), 34.5 (CH<sub>2</sub>-N), 110.5 (C-g), 116.0 (C-b), 117.1 (C-h), 118.2 (C-i), 121.6 (C-j), 126.2 (C-l), 128.1 (C-d), 129.0 (C-m), 130.6 (C-n), 136.0 (C-k), 154.3 (C-g), 156.1 (C-f), 166.1 (C-a), 168.1 (C-c). MS-FAB+ (5 eV) *m/z* (%): 448 [M<sup>+</sup>] (5). Análisis elemental calculado para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>PdS: C 48.23, H 3.60, N 9.37, S 7.15 (%); encontrado: C 48.37, H 3.63, N 9.28, S 7.25 (%).

### 5.3.3 Metodología general de la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura

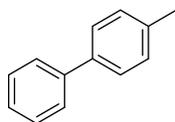
En un matraz bola de 50 mL se colocaron 0.6 mmol del ácido fenilborónico correspondiente, 0.5 mmol de halogenuro de arilo, 0.5 mmol de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB), 1 mmol de base y el paladacilo, en 3 mL de disolvente 1 (ver tablas 3-7). La mezcla de reacción se lleva a reflujo empleando una lámpara de IR de 250 Watts (**Imagen 21**). La reacción se monitorea por medio de cromatografía en capa fina, para determinar el tiempo de reacción (ver tablas 3-7). Una vez consumidas las materias primas, la mezcla de reacción es enfriada a temperatura ambiente y se adicionan 10 mL de agua, posteriormente se realizaron extracciones con *n*-hexano (3x10mL), recuperando la fase orgánica, esta se secó con sulfato de sodio anhidro y se decoloró con carbón activado.

La purificación se realizó con cromatografía en columna flash, usando como fase estacionaria sílica gel y como fase móvil n-hexano 100%.

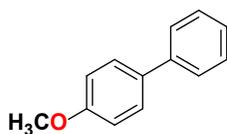
Los productos de acoplamiento sintetizados se caracterizaron por medio de punto de fusión y por espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , los datos obtenidos fueron contrastados con los reportados en la literatura.<sup>86</sup>



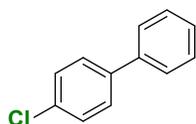
**5a.** Bifenilo. Sólido blanco. P.f: 68-70°C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.34 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, Ar). 7.44 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H, Ar), 7.61 (d,  $J = 7.2$  Hz, 4H, Ar).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 127.1, 127.2, 128.7, 141.2.



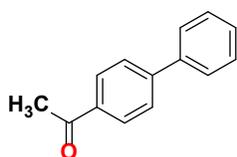
**5b.** 4-Metilbifenilo. Sólido blanco. P.f: 45-47 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.26 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, Ar), 7.31 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar), 7.42 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H, Ar), 7.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ar), 7.59 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, Ar).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.0, 126.9, 128.6, 129.4, 136.9, 138.3, 141.1.



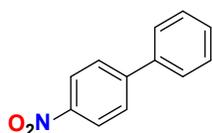
**5c.** 4-Metoxibifenilo. Sólido blanco. P.f: 88-90 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.98 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, Ar), 7.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ar); 7.42 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, Ar), 7.50-7.57 (m, 4H, Ar).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.3, 114.1, 126.6, 126.7, 128.1, 128.7, 133.7, 140.8, 159.1.



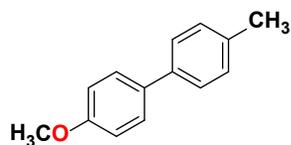
**5d.** 4-Clorobifenilo. Sólido blanco. P.f: 78-80°C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.38 (t,  $J$ = 2.4 Hz 1H Ar ), 7.40 (t,  $J$  = 2.4 Hz 2H, Ar), 7.45 (d,  $J$  = 1.2 Hz 2H, Ar), 7.52 (d,  $J$  = 3 Hz, 2H, Ar), 7.55 (d,  $J$ = 1.5 2H, Ar).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 126.9, 127.5, 128.3, 128.8, 133.3, 139.6, 139.9.



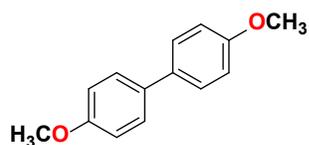
**5e.** 4-Acetilbifenilo. Sólido blanco. P.f : 20-121°C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.64 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.40 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.47 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, Ar), 7.62 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, Ar), 7.70 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, Ar), 8.05 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, Ar).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 197.9, 145.7, 139.8, 135.8, 128.9, 128.2, 127.3 127.2, 26.6.



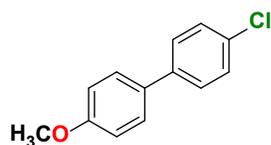
**5f.** 4-Nitrobifenilo. Sólido amarillo. P.f: 112-114 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.44-7.52 (m, 3H, Ar), 7.63 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.75 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 2H, Ar), 8.31 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, Ar).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 124.0, 127.3, 127.7, 128.8, 129.1, 138.7, 147.0, 147.5.



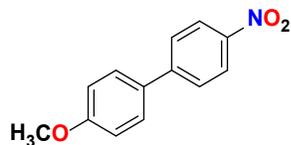
**6a.** 4-Metoxi-4'-metilbifenilo. Sólido blanco. P.f: 112-114 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.98 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ar), 7.24 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, Ar), 7.46 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, Ar), 7.52 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ar).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.0, 55.3, 114.1, 126.5, 127.9, 128.7, 129.4, 130.8, 133.7, 136.3, 137.9, 158.8.



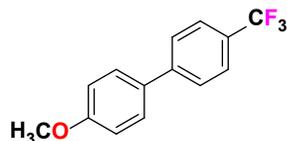
**6b.** 4,4'-Dimetoxibifenilo. Sólido blanco. P.f: 178-180 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.84 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.97 (d,  $J = 9.0$  Hz, 4H, Ar), 7.45 (d,  $J = 9.0$  Hz, 4H, Ar).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.3, 114.1, 127.7, 133.4, 158.6.



**6c.** 4-Cloro-4'-metoxibifenilo. Sólido blanco. P.f: 38-40 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.85 (s, 3H  $\text{CH}_3$ ), 6.92 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ar), 7.39 (d,  $J = 9$  Hz, 2H, Ar), 7.47 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H, Ar), 7.50 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H, Ar).  $^{13}\text{C}$  NRM (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.3, 114.2, 127.9, 128.0, 128.8, 132.4, 132.6, 139.2, 159.3.



**6d.** 4-Metoxi-4'-nitrobifenilo. Sólido blanco. P.f: 106-108 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.03 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, Ar), 7.59 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, Ar), 7.70 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ar), 8.28 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, Ar).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  55.3, 114.5, 124.1, 127.0, 128.5, 131.0, 146.4, 147.1, 160.3.

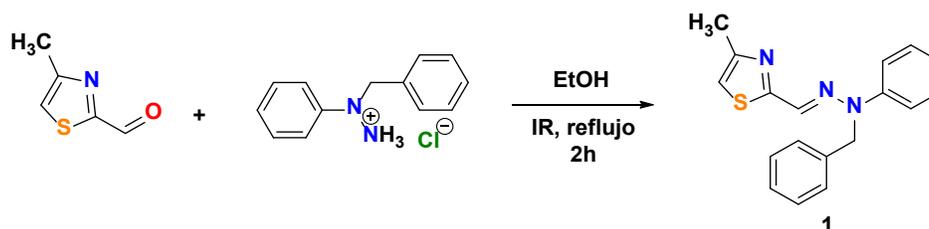


**6e.** 4-Metoxi-4'-(trifluorometil)bifenilo. Sólido blanco. P.f: 124-126 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.02 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, Ar), 7.56 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, Ar), 7.65 (s, 4H, Ar).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 55.3, 114.4, 122.5, 125.6, 126.1, 126.8, 128.3, 128.8, 130.8, 132.1, 144.2, 159.8.

## 6 Resultados y discusión

### 6.1 Síntesis del ligante derivado de la hidrazona.

En primera instancia se llevó a cabo la síntesis del ligante tridentado [C,N,N] (**1**) *N*-bencil-*N*-fenilhidrazona del 4-metil-2-tiazolcarboxaldehído por medio de una reacción de condensación entre el 4-metil-2-tiazolcarboxaldehído y clorhidrato de la *N*-bencil-*N*-fenilhidrazina (**Esquema 23**).



**Esquema 23.** Síntesis del ligante tridentado [C,N,N] compuesto **1**.

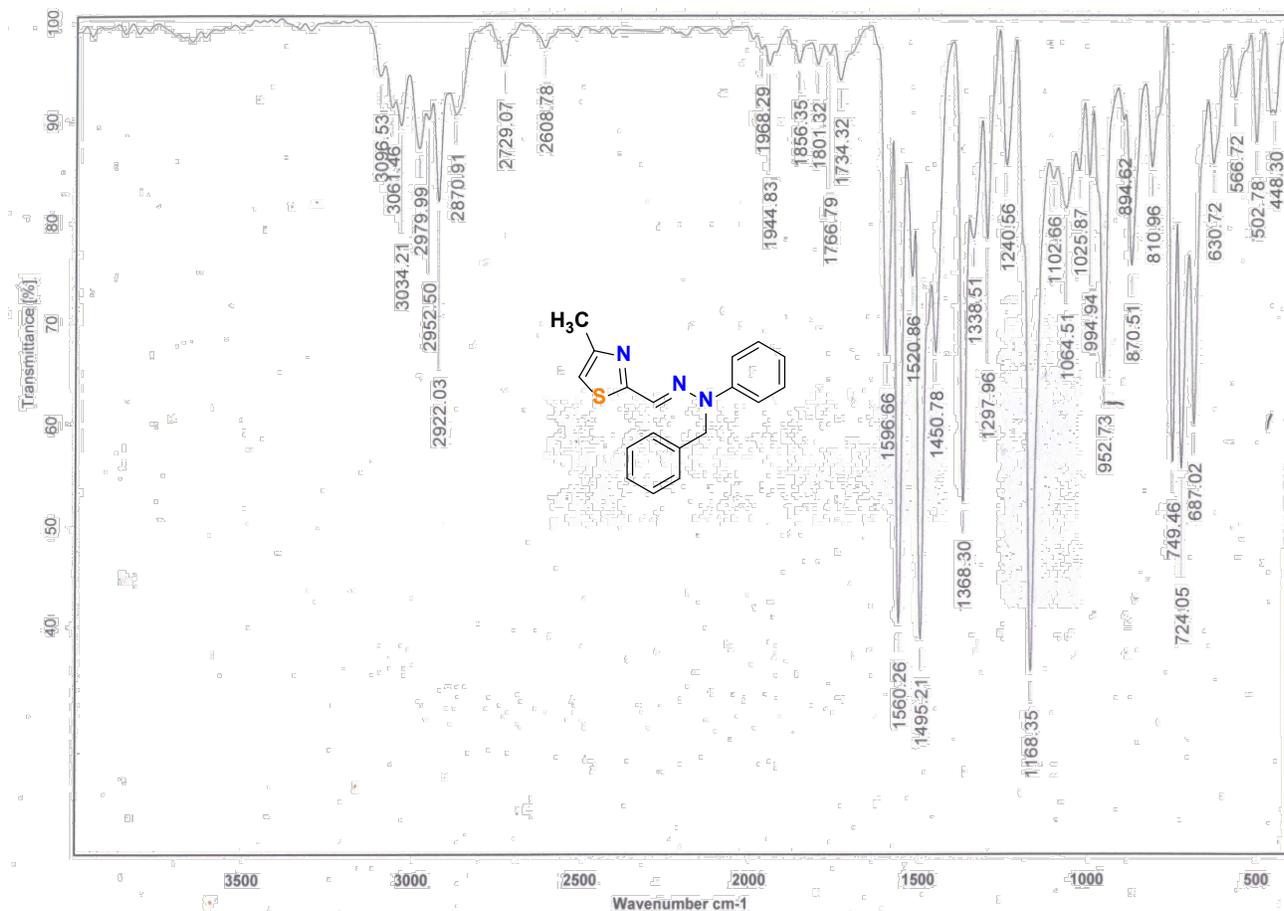
El compuesto **1** se obtuvo como un sólido cristalino de color amarillo pálido con un rendimiento del 70 % y con un punto de fusión de 88 °C. Es estable al aire y soluble en etanol y diclorometano.

La estructura del compuesto se estableció mediante Espectroscopía de infrarrojo (IR), Espectrometría de masas de baja y alta resolución (EM) obtenido por la técnica DART+ y Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  (RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$ ).

Para comenzar con la caracterización y elucidación de la estructura del compuesto sintetizado empezamos con la descripción del espectro de IR, si bien es el espectro más simple, nos puede brindar gran información acerca de los grupos funcionales presentes en la molécula, lo cual nos da una gran pista acerca de la posible estructura del compuesto.

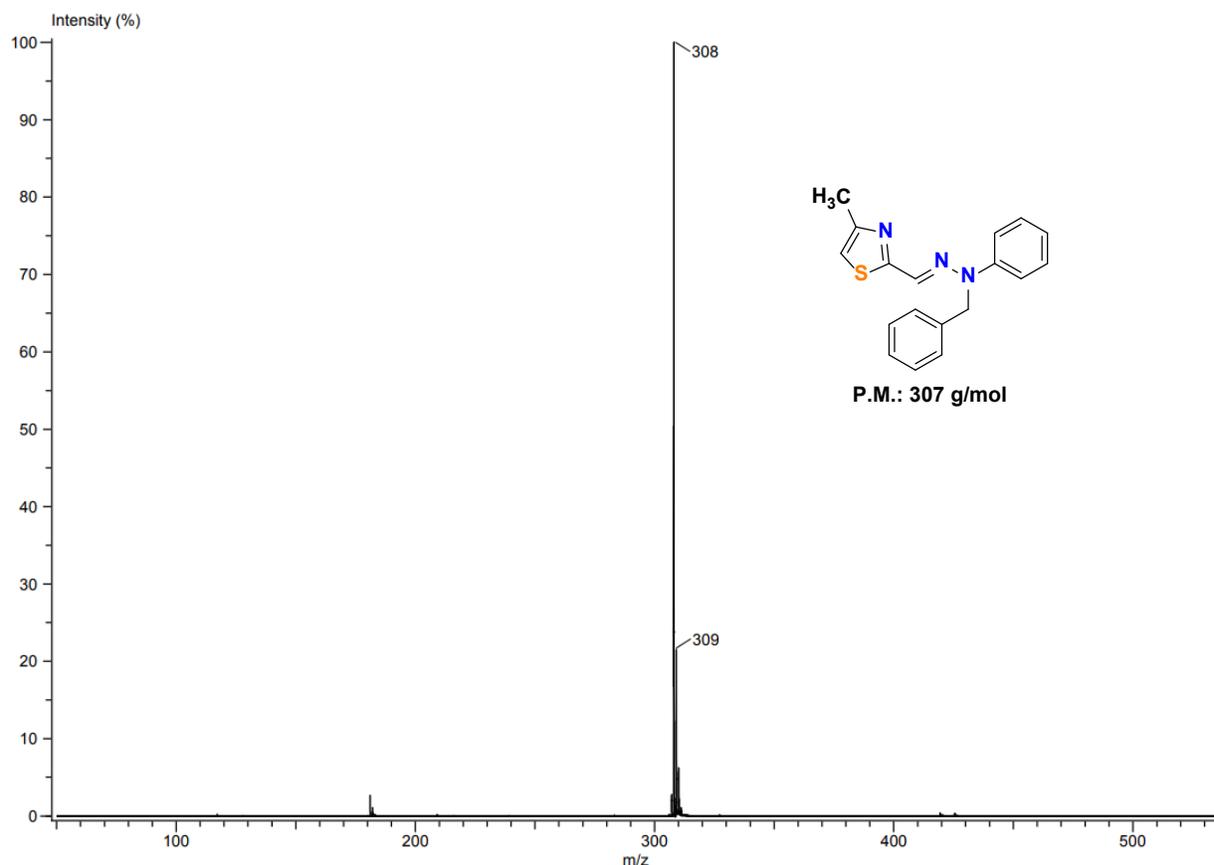
En el espectro de IR (**Espectro 1**) para el ligante **1**, podemos observar en  $3061\text{ cm}^{-1}$  una banda correspondiente a la vibración del enlace  $\text{Csp}^2\text{-H}$  perteneciente a los anillos aromáticos, confirmando la presencia de estos con un par de bandas que se aprecian en  $1560$  y  $1495\text{ cm}^{-1}$  características de la vibración los dobles enlaces  $\text{C}=\text{C}$  presentes en los anillos aromáticos. De igual manera en  $3034\text{ cm}^{-1}$  encontramos una banda perteneciente al enlace  $\text{Csp}^2\text{-H}$  alifáticos. Por otra parte, en  $2979\text{ cm}^{-1}$  y  $2922\text{ cm}^{-1}$  observamos un par de bandas correspondientes a la vibración de estiramiento asimétrica del enlace  $\text{Csp}^3\text{-H}$  pertenecientes al grupo metilo y a la vibración

antisimétrica del grupo CH<sub>2</sub> respectivamente. En el intervalo de 1734 a 1944 cm<sup>-1</sup> encontramos un conjunto de bandas que denotan a un sistema aromático monosustituido. Así mismo en 1596 cm<sup>-1</sup> encontramos una banda de mediana intensidad la cual es debida a la vibración del doble enlace C=N asignado al grupo imino. Hacia 1240 cm<sup>-1</sup> encontramos una banda la cual es pertenece a la vibración de los enlaces C-N presentes en la molécula. Por último, en 687 cm<sup>-1</sup> podemos observar una banda de intensidad media asignada a la vibración debida al enlace C-S.



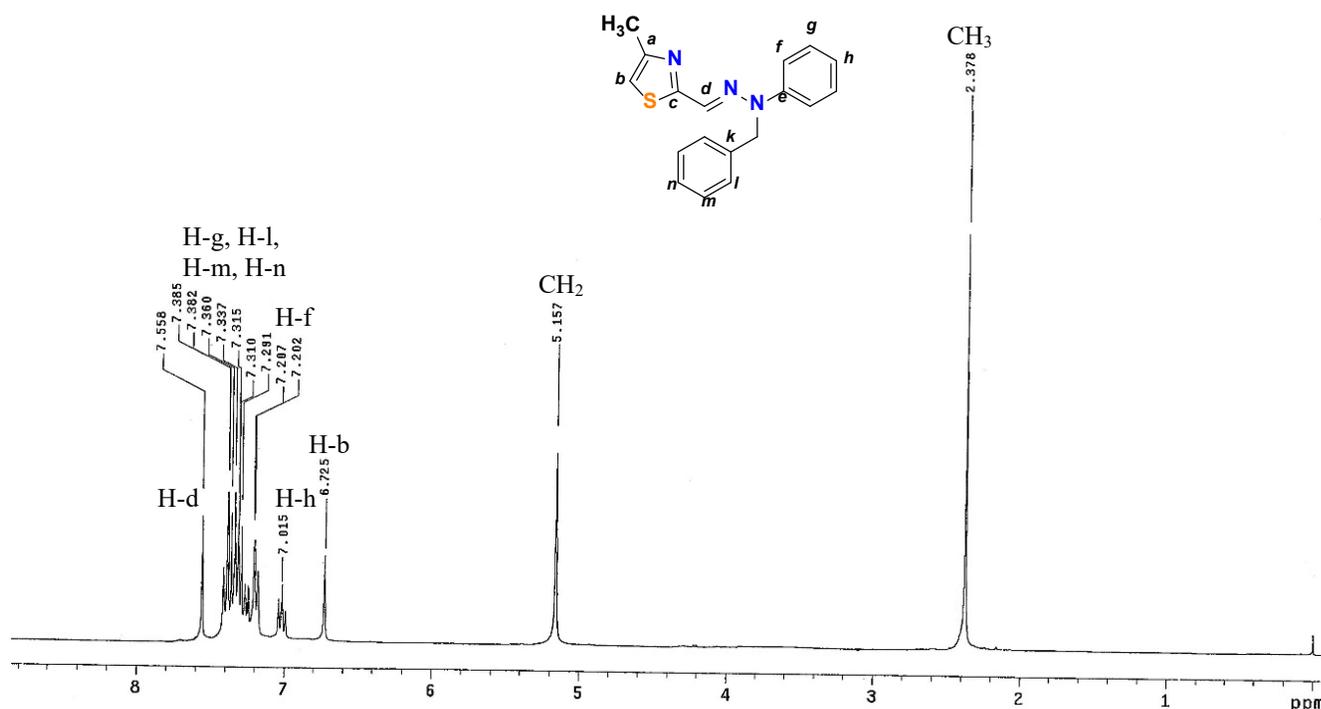
**Espectro 1.** FT-IR (ART) del ligante tridentado **1**.

En el espectro de masas (**Espectro 2**), el cual se llevó a cabo mediante la técnica DART, podemos observar en 308  $m/z$  el pico base que concuerda a su vez con el ion molecular más una unidad característica de esta técnica de espectrometría de masas. Adicionalmente, la composición de la molécula fue determinada empleando espectrometría de masas de alta resolución encontrado para  $m/z$  308.12156; una fórmula para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>S = 308.12214 con un error de -0.58.



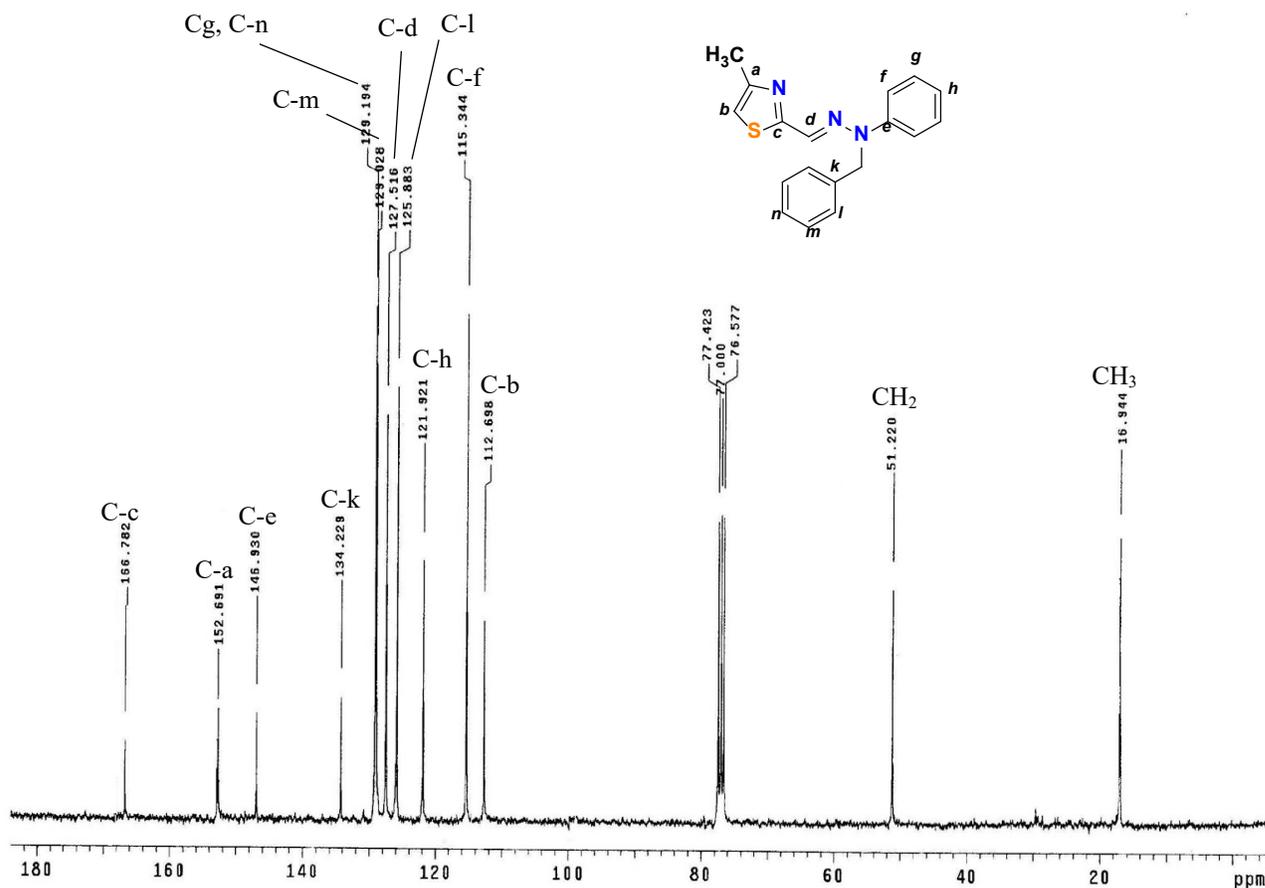
**Espectro 2.** EM-DART<sup>+</sup> (19 eV, m/z) del compuesto **1**.

En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H (**Espectro 3**) para el compuesto **1**, se puede apreciar desplazada hacia campo alto una señal simple en 2.37 ppm que integra para 3H la cual pertenece a los hidrógenos del grupo metilo (CH<sub>3</sub>), hacia campo más bajo en un desplazamiento de 5.15 pm se observa una señal simple que integra para dos protones la cual es asignada a los protones del grupo metileno unido al átomo de nitrógeno del grupo imina (CH<sub>2</sub>-N) debido al efecto de desprotección del átomo de nitrógeno esta señal se encuentra más desplazada en comparación a la de un metileno libre. En 6.72 ppm se logra apreciar otra señal simple que integra para un protón la cual es debida al hidrogeno H-b. Desplazadas en campos bajos en zona de aromáticos se aprecia una señal triple que se centra en 7.01 ppm y que integra para un protón la cual fue asignada al hidrógeno H-h, una señal doble que integra para dos se encuentra en un desplazamiento de 7.20 ppm y fue asignada a los hidrógenos H-f, en esta misma zona en un rango entre 2.39-7.38 ppm se logra apreciar una señal múltiple que integra para siete protones correspondiente a los hidrógenos H-g, H-l, H-m y H-n. Finalmente, hacia campos más bajos la señal simple en 7.55 ppm y que integra para un protón corresponde al hidrógeno H-d.



**Espectro 3.**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **1**.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (**Espectro 4**), podemos observar desplazadas hacia campo alto una señal en 16.9 ppm correspondiente al átomo de carbono del grupo metilo ( $\text{CH}_3$ ). En campos más bajos encontramos una señal en 51.2 ppm asignada al átomo de carbono del grupo metileno  $\text{CH}_2\text{-N}$  que indica la presencia del grupo bencilo. Hacia frecuencias altas logramos apreciar en 112.6 ppm, 152.6 ppm y 166.7 ppm las tres señales correspondientes a los átomos de carbono del tiazol C-b, C-a y C-c respectivamente. La señal debida al átomo de carbono imínico se encuentra en 127.5 ppm. Mientras que desplazadas hacia zona de aromáticos se aprecian las señales debidas al átomo de carbono del grupo fenilo unida al átomo de nitrógeno de la amina en 115.3 ppm para C-f, 121.9 ppm para C-h, 129.1 ppm para C-g y 146.9 para C-e. Finalmente las señales correspondientes al grupo bencilo aparecen en 125.8, 129.0, 129.1, 134.2 ppm y fueron asignadas a los átomos de carbono C-l, C-m, C-n y C-k respectivamente.

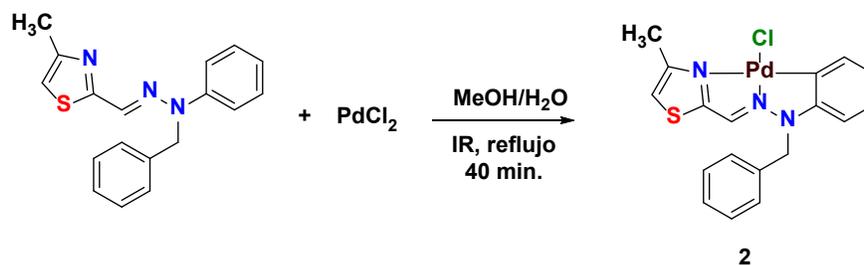


**Espectro 4.**  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **1**.

Los datos correspondientes de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , así como la espectroscopia de IR y la espectrometría de masas confirman la elucidación de la estructura de la hidrazona compuesto **1**.

## 6.2 Síntesis del complejo ciclopaladado compuesto **2**.

Una vez sintetizado y caracterizado con éxito el compuesto **1**, se procedió a la obtención del complejo ciclopaladado, por medio de una reacción de ciclopaladación entre la *N*-bencil-*N*-fenilhidrazona del 4-metil-2-tiazolcaraldehído y cloruro de paladio (**Esquema 24**).

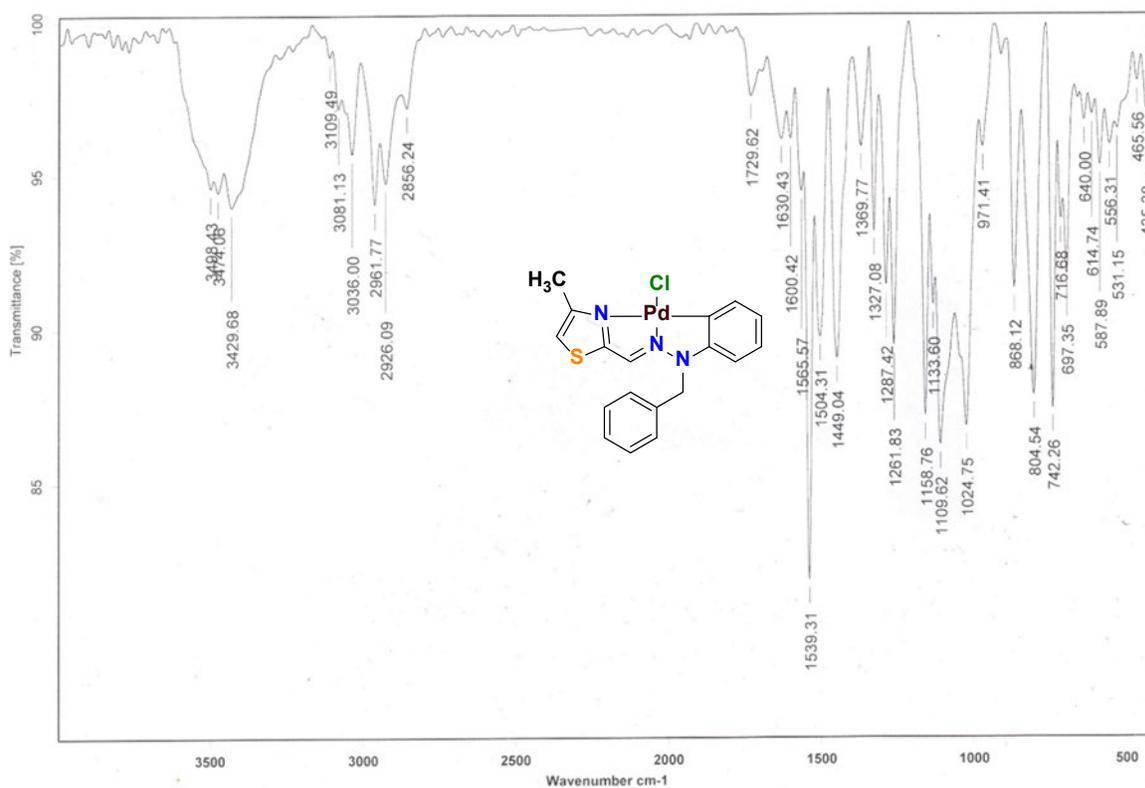


**Esquema 24.** Síntesis del paladaciclo compuesto **2**.

El complejo ciclopladado **2** se obtuvo como un sólido cristalino de color rojo con un rendimiento de 60% y un punto de descomposición de 200 °C, es estable al aire y soluble en diclorometano y dimetilformamida.

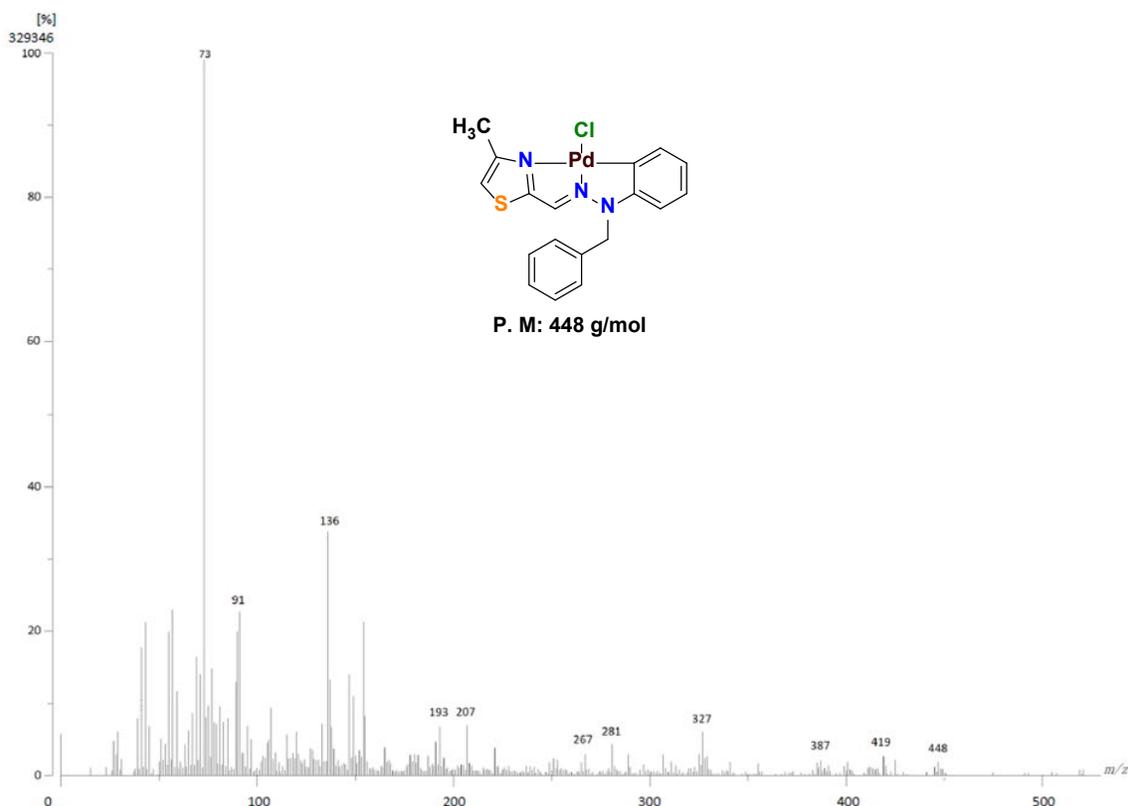
La estructura del compuesto se estableció mediante espectrometría de masas obtenido por la técnica FAB+, espectroscopía de IR y RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  y análisis elemental.

En el espectro de IR (**Espectro 5**) obtenido para el complejo es posible observar en  $3036\text{ cm}^{-1}$  y  $3081\text{ cm}^{-1}$  un par de bandas correspondientes a la vibración del enlace  $\text{Csp}^2\text{-H}$  presente en los anillos aromáticos, confirmando la presencia de estos con el par de bandas encontradas en  $1449$  y  $1504\text{ cm}^{-1}$  correspondientes a la vibración del doble enlace  $\text{C}=\text{C}$  característico de un anillo aromático. En  $2926$  y  $2961\text{ cm}^{-1}$  se aprecian dos bandas de baja intensidad las cuales corresponden a la vibración del enlace  $\text{Csp}^3\text{-H}$  debidas a los grupos  $\text{CH}_3$  y  $\text{CH}_2$ . En  $1539\text{ cm}^{-1}$  encontramos una banda intensa, correspondiente al enlace  $\text{C}=\text{N}$  presente en el grupo imino de la molécula esta banda muestra un desplazamiento hacia números de onda inferiores para el enlace  $\text{C}=\text{N}$  en comparación con la del ligante libre, lo que claramente indica la coordinación del átomo de nitrógeno al átomo de paladio. De igual manera podemos observar en  $1133\text{ cm}^{-1}$  una banda débil correspondiente al enlace  $\text{C-N}$ , así mismo, en  $1261\text{ cm}^{-1}$  podemos observar una banda intensa correspondiente al enlace  $\text{C-N}$  presente en el anillo heterocíclico de la molécula. Finalmente, en  $697\text{ cm}^{-1}$  encontramos una banda que corresponde al enlace  $\text{C-S}$  presente en el compuesto.



**Espectro 5.** FT-IR (ATR) del compuesto **2**.

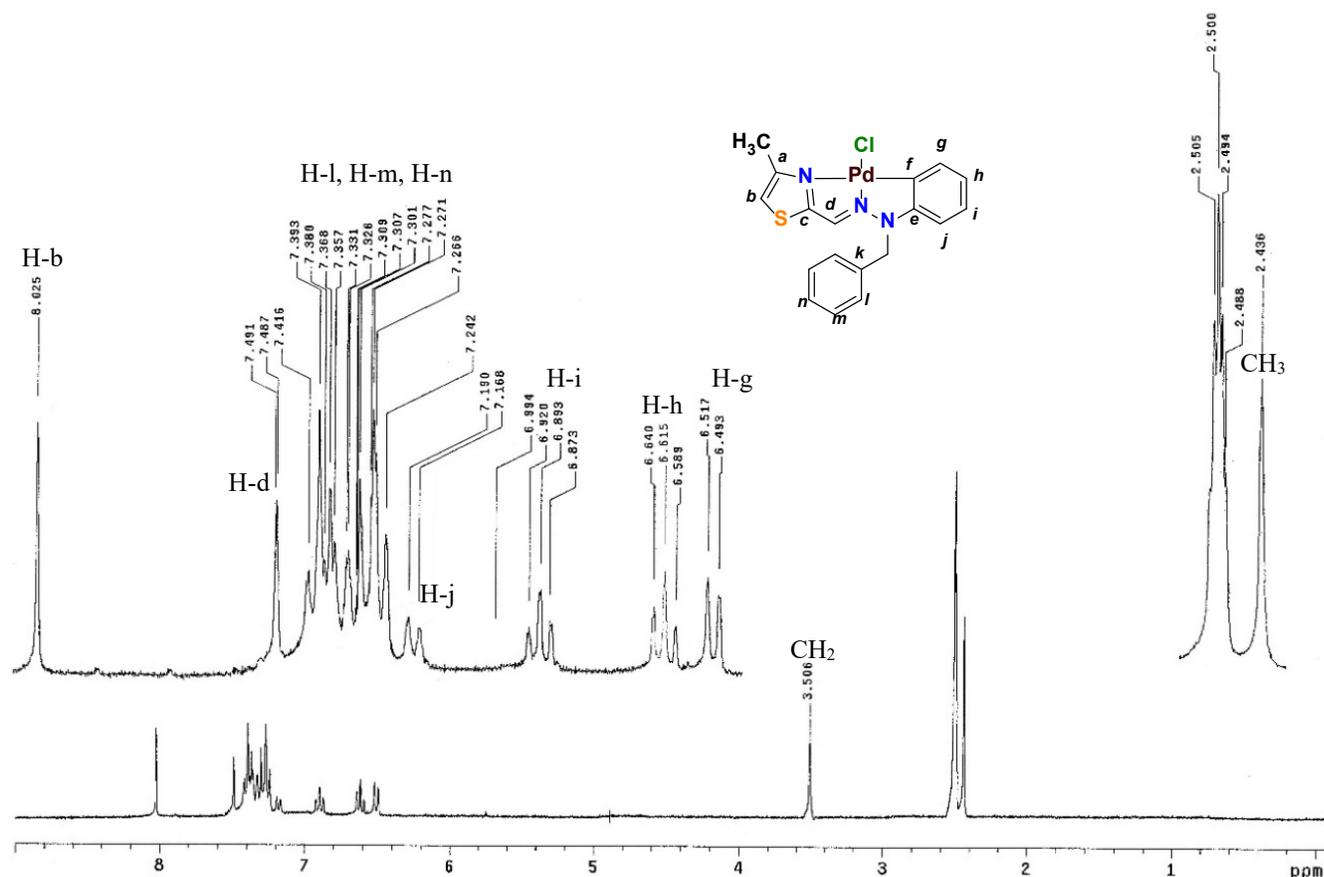
En el espectro de masas (**Espectro 6**) para el paladaciclo, obtenido por la técnica FAB<sup>+</sup>, podemos apreciar un pico en 448  $m/z$  que corresponde al ion molecular  $[M]^+$ ; él cual representa la masa molecular del complejo ciclopaladado **2**. En 267  $m/z$  aparece un pico que indica la pérdida del fragmento  $[C_{13}H_{11}N]$ . Finalmente, la fórmula molecular del complejo se estableció por medio de un estudio de análisis elemental, calculado para  $C_{18}H_{16}ClN_3PdS$ : C 48.23, H 3.60, N 9.37, S 7.15 (%); encontrado: C 48.37, H 3.63, N 9.28, S 7.25 (%).



**Espectro 6.** MS-FAB+ (5 eV) para el complejo **2**.

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (**Espectro 7**) para el paladaciclo **2**, muestra el éxito de la reacción de ciclopaldación ya que presenta cambios significativos en comparación a la del ligante libre. Desplazadas hacia campos bajos, se observan dos conjuntos de protones aromáticos asignado a dos sistemas aromáticos con un modelo de sustitución diferente. El primer conjunto de señales corresponde a una multiplicidad típica observada para un anillo aromático 1,2-disustituido consistente con la *orto*-paladación del grupo fenilo, una señal doble en 6.51 ppm, dos señales triples (en 6.61 ppm y 6.89 ppm) y una señal doble en 7.19 ppm que integran para un protón cada una, estas señales corresponden a los hidrógenos H-g, H-h, H-i y H-j respectivamente, el desplazamiento y multiplicidad de esta señales son consistentes para sistemas ciclopaldados.<sup>87</sup> Asimismo, se detecta tanto la ausencia de la señal atribuible al protón H-f y al desplazamiento hacia campo alto del doblete asignado al protón H-g (de 7.29 ppm en **1** a 6.51 ppm en **2**,  $\Delta d = 0.76$ ) en el complejo. El segundo conjunto de señales asignado al sistema aromático no paladado, permanece sin cambios significativos en comparación al ligante libre, una señal múltiple que aparece entre 7.24-7.39 ppm y que integra para 5 protones pertenece a los hidrógenos H-l, H-m y H-n. Hacia frecuencias más

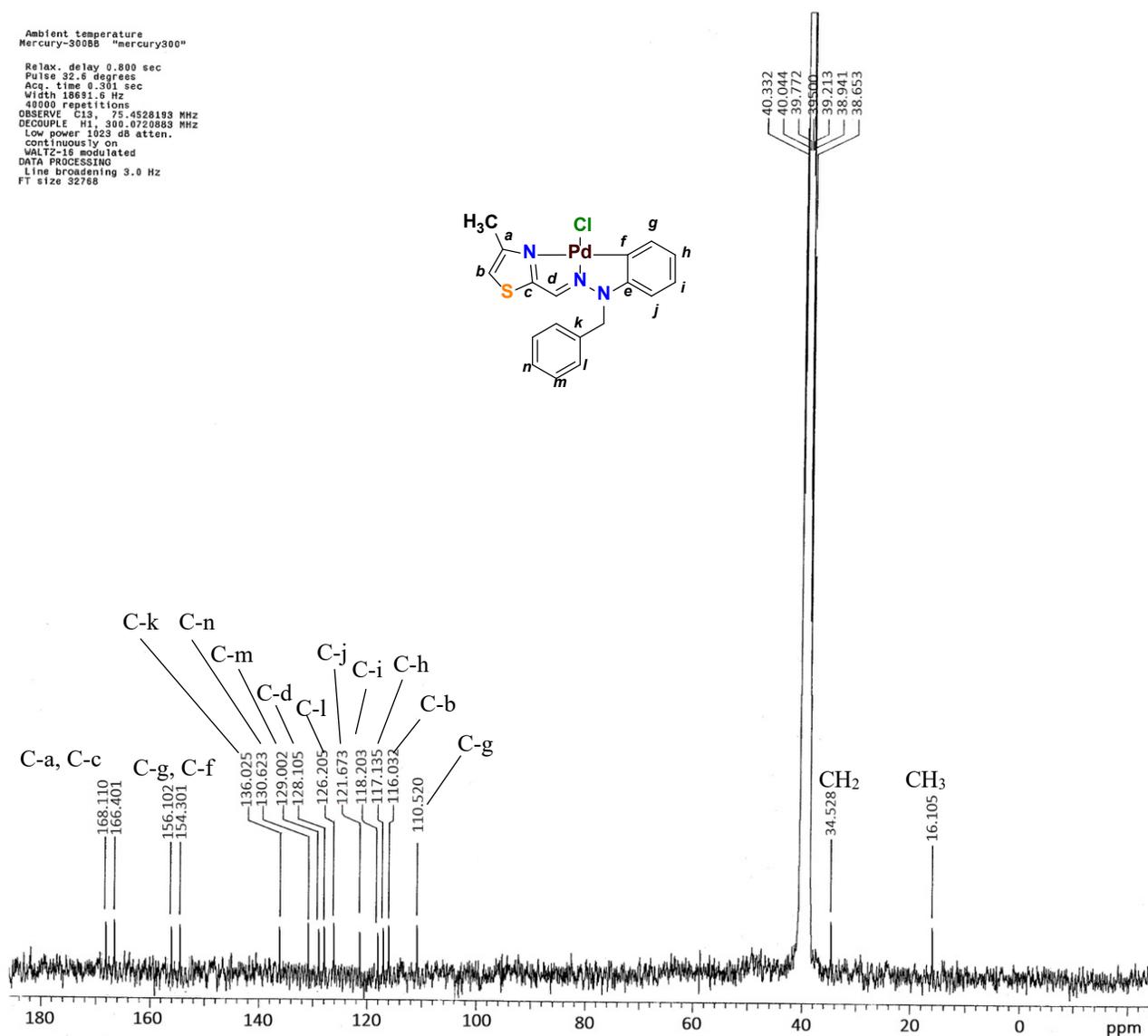
altas se ubican dos señales simples que integran para un protón cada una, en 7.49 ppm la señal debida al H-d y en 8.02 ppm la señal asignada al hidrógeno H-b. Finalmente, dos señales simples una que aparece en 3.50 ppm que integra para dos protones y otra que se ubica en 2.43 ppm que integra para tres protones, pertenecen a los hidrógenos de los grupos metileno (CH<sub>2</sub>) y metilo (CH<sub>3</sub>) respectivamente.



**Espectro 7.** RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) del complejo **2**.

El análisis de la RMN de <sup>13</sup>C (**Espectro 8**) para el complejo **2** muestra las señales esperadas para el complejo tipo pinza, además presenta diferencias significativas en comparación al espectro del ligante libre. Por ejemplo, una señal que parece en 128.1 ppm y que corresponde al carbono del grupo imina (C-d) se desplaza ligeramente hacia campo bajo con respecto al ligante libre; un comportamiento similar se observa para la señal del átomo de carbono asignado como C-a la cual aparece en 166.1 ppm para el complejo y 152.6 ppm para el ligante libre, este desplazamiento es indicativo de la formación del quelato N–Pd–N, entre los átomos de nitrógeno del anillo de tiazol

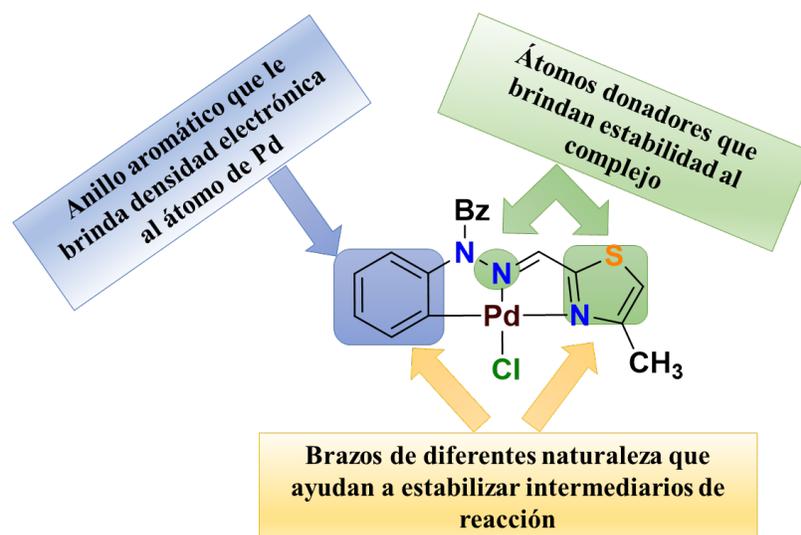
y el nitrógeno del grupo imina. Adicionalmente, la señal del metino HC-f en el ligante desaparece después de la *orto*-paladación, apareciendo ahora como un carbono cuaternario que se encuentra desplazado a frecuencias más altas (156.1 ppm en **2** y 115.3 ppm en **1**), revelando la formación del paladacilo pinza **2**. Así mismo, cambios en los desplazamientos químicos de otros átomos de carbono (p. ej., C-g, C-h y C-i) también son indicativos de la formación del complejo ciclopaladado tipo pinza. Este comportamiento espectroscópico concuerda con otros complejos ciclopaladados informados en la literatura.<sup>87</sup>



**Espectro 8.** RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 MHz) del paladacilo **2**.

### 6.3 Estructura del complejo ciclopaladado 2.

Una vez elucidada y confirmada la estructura del paladacilo, observando la arquitectura química que presenta el complejo puede ser un candidato para ser utilizado como un sistema catalítico en reacciones de acoplamiento (**Imagen 22**).



**Imagen 22.** Características estructurales del complejo ciclopaladado 2.

Principalmente, el paladacilo tiene las características estructurales de un complejo tipo pinza asimétrico el cual está constituido por dos anillos de cinco miembros; un quelato estabilizado por dos átomos de nitrógeno y un metalociclo de cinco miembros, este último posee un grupo fenilo que le proporciona densidad electrónica al átomo de Pd, lo cual es una característica determinante para la reacción de acoplamiento, puesto que se vería favorecida la adición oxidativa. Por último, cuenta con dos brazos de diferente naturaleza C-Pd-N hemilábiles en donde se ha visto que pueden generar un sitio vacante en la esfera de coordinación del Pd permitiendo así la estabilización de especies intermediarias.<sup>2,23,85</sup>

### 6.4 Evaluación catalítica

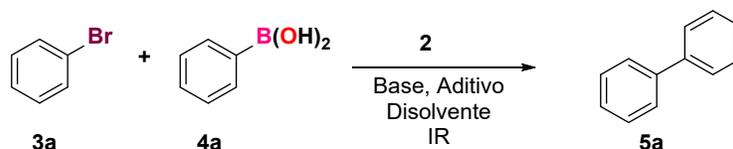
El acoplamiento Suzuki-Miyaura es uno de los métodos más utilizados para la síntesis de fármacos, agroquímicos y nuevos materiales, esto se debe a la versatilidad de la reacción, los compuestos organoboranos que son empleados en este tipo de acoplamiento se encuentran con una amplia gama de sustituyentes y son muy estables.<sup>88</sup>

Bajo este contexto, se plantea el uso del paladaciclo tipo pinza asimétrico **2** como posible precursor en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura, debido a las características estructurales que este presenta, supone un candidato idóneo para fungir como catalizador de este tipo de reacciones.

Una vez obtenido y caracterizado el paladaciclo **2** se procedió a analizar su potencial catalítico aplicado a la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura, para llevar a cabo este estudio se analizaron los siguientes parámetros:

- Concentración del catalizador
- Base
- Disolvente
- Aditivo
- Fuente de activación

El estudio del potencial catalítico del paladaciclo **2** se llevó a cabo utilizando como reacción modelo el acoplamiento entre bromobenceno (**3a**) y ácido fenilborónico (**4a**), empleando distintas bases, distintos disolventes, un aditivo y el empleo de la IR como fuente de activación (**Esquema 25**).



**Esquema 25.** Reacción de acoplamiento entre bromobenceno y ácido fenilborónico.

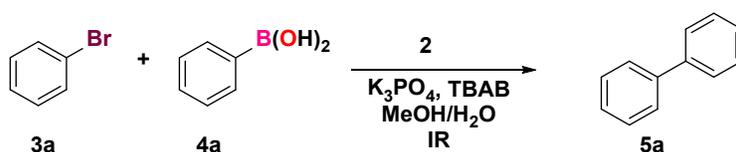
Es importante mencionar que para este estudio fue necesario elaborar una solución del complejo **2** al 5% en DMF (dimetilformamida) debido que las cantidades utilizadas de complejo fueron pequeñas.

#### 6.4.1 Evaluación de concentración del catalizador

Una de las ventajas que ofrece la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura es que utiliza bajas concentraciones de catalizador para poder llevarse a cabo. Debido a eso, en primera instancia se procedió a la determinación de la concentración óptima del catalizador.

Para ello se utilizó la reacción modelo que se comentó con anterioridad, bajo condiciones de reacción previamente informadas por el grupo de trabajo,<sup>22,23a,24</sup> utilizando  $K_3PO_4$  como base, una mezcla de MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1) como disolvente en presencia de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB por sus siglas en inglés). Se estudió la reacción usando diferentes concentraciones del paladaciclo, los resultados se muestran en la **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Evaluación de la concentración de catalizador en el acoplamiento entre bromobenceno y ácido fenilborónico.<sup>a</sup>



Ensayo	Concentración (%)	Tiempo (min) <sup>b</sup>	Rendimiento (%) <sup>c</sup>	TON <sup>d</sup>	TOF(h <sup>-1</sup> ) <sup>e</sup>
1	0.5	40	70	140	210
2	0.25	40	60	240	360
3	0.05	40	82	1640	2460
4	0.01	90	20	2000	1333

<sup>a</sup>Condiciones: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de  $K_3PO_4$ , MeOH/H<sub>2</sub>O 3 mL, [TBAB] = 0.5 mmol. IR como fuente de activación. <sup>b</sup> Determinado por ccf. <sup>c</sup>Rendimiento aislado. <sup>d</sup>TON = mol de cat/mol de producto. <sup>e</sup>TON/t

Como se observar en la **Tabla 3**, el inicio de las pruebas comenzó con una concentración de 0.5% mol del catalizador (ensayo 1), con la que obtuvimos un rendimiento del 70% en un tiempo de 40 minutos. No obstante, que el rendimiento es bueno la actividad catalítica no lo es. Con el fin de aumentar este parámetro, se realizó la reacción bajando la concentración del sistema catalítico al 0.25 % mol (ensayo 2) y aunque el rendimiento disminuye la eficiencia catalítica aumenta, dado este resultado se decidió probar con una concentración menor (ensayo 3). Al realizar la reacción

usando un 0.05 % mol del catalizador, se logra una actividad catalítica con valores de  $10^3$  lo cual nos indica que bajo esta concentración el paladaciclo se comporta como un catalizador de elevado TON y TOF que representa un catalizador de actividad alta. No obstante, al bajar más la concentración del paladaciclo con el fin de aumentar la actividad catalítica del complejo **2**, observamos que hay un aumento en el tiempo de reacción y una disminución en el rendimiento lo cual se refleja en una baja en la eficiencia catalítica (TOF), aunque el valor de TON bajo estas condiciones tiene un ligero aumento (ensayo 4).

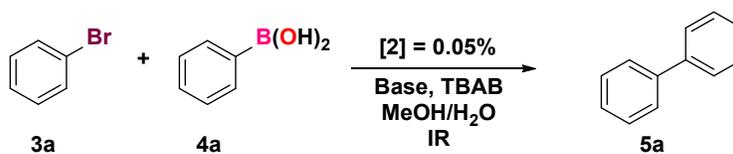
De acuerdo con este resultado se determina que la concentración óptima de catalizador para este acoplamiento es de 0.05 % mol (ensayo 3).

#### 6.4.2 Evaluación de la base.

El siguiente parámetro para evaluar es el tipo de base utilizada. El empleo de una base en este tipo de reacciones es un hecho incuestionable ya que esta actúa aumentando el carácter nucleofílico de los compuestos organoboronanos, aumentando considerablemente su reactividad propiciando de esta manera la transmetalación.<sup>89</sup> Este paso es de suma importancia dentro del ciclo catalítico puesto que sin él no se podría llevar a cabo la reacción, por lo tanto estudiar el efecto de distintas bases dentro del acoplamiento es un parámetro importante para optimizar el desempeño catalítico del complejo ciclopaladado.

Se evaluaron dos parámetros; el catión y el anión que componen la base. El estudio comenzó empleando bases que tenían como catión potasio (ensayo 1-3) posteriormente se evaluaron bases con litio como catión (ensayo 4-6). Los resultados de estas evaluaciones se muestran a continuación (**Tabla 4**).

**Tabla 4.** Evaluación de la base en acoplamiento entre bromobenceno y ácido fenilborónico.<sup>a</sup>



Ensayo	Base	Tiempo (min) <sup>b</sup>	Rendimiento (%) <sup>c</sup>	TON <sup>d</sup>	TOF(h <sup>-1</sup> ) <sup>e</sup>
1	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	40	82	1640	2460
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	60	50	1000	1000
3	KOH	30	50	600	1200
4	Li <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	30	15	300	600
5	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	50	73	1460	1752
6	LiOH	40	91	1820	2730

<sup>a</sup>Condiciones: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de base, MeOH/H<sub>2</sub>O 3 mL. [2] = 0.05 % mol. [TBAB] = 0.5 mmol. IR como fuente de activación. <sup>b</sup> Determinado por ccf. <sup>c</sup> Rendimiento aislado, <sup>d</sup>TON = mol de cat/mol de producto. <sup>e</sup>TON/t

El caso particular en la variación de la base puede ser analizado en diversos aspectos. Uno de ellos se encuentra girando alrededor de la solubilidad de las sales en el medio. Se ha reportado el uso de sales orgánicas solubles en medios acuosos como el *ter*-butóxido de potasio, sin embargo, el uso de sales inorgánicas ha mostrado tener excelentes resultados en los mismos estudios. La facilidad para llevar a cabo el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura con sales inorgánicas vuelve mucho más accesible esta metodología, ya que la disponibilidad de este tipo de reactivos es mayor a la de ciertas sales orgánicas.

Por otro lado, se observa que las bases utilizadas presentan diferente fuerza de basicidad. Las bases más fuertes se pueden observar en el ensayo 3 y 6, observando buenos rendimientos. Del mismo modo, las bases más débiles que se observan en los ensayos 2 y 5 se observan rendimientos aceptables ya que en términos de eficiencia se obtienen valores de 10<sup>3</sup>. Este resultado pudiera indicar que la fuerza de la base es un factor determinante para el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura, sin embargo, al observar los resultados de la tabla podemos encontrar excelentes resultados independientemente de la fuerza de base, mostrando que la fuerza de la base no es un factor determinante para este tipo de acoplamiento.

Este detalle es importante, ya que, de acuerdo con lo mencionado anteriormente, la base actúa en la formación de un organoborano más nucleófilo o bien en la formación de un intermediario de paladio (II) que facilite la transmetalación. No obstante, de acuerdo con los presentes resultados experimentales no es posible hasta el momento determinar cuál de los dos posibles mecanismos se lleva a cabo en presencia de estas bases.

Por otra parte, los datos de la **Tabla 4** muestra que el catión presente en la base es importante. Para los primeros ensayos (ensayo 1-3) muestran que el anión  $(\text{PO}_4)^{3-}$  sería el mejor para continuar con el estudio, sin embargo, al cambiar el catión por litio (ensayo 4-6) observamos diferencias significativas.

El uso de  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (ensayo 1) dio como resultado un rendimiento del 82% en un tiempo de 40 minutos, lo cual nos indica una actividad alta al obtener un valor de  $10^3$  para los parámetros de TON y TOF, no obstante, cuando se emplea LiOH (ensayo 6) observamos una elevación considerada del porcentaje del rendimiento, obteniendo un 91% en un tiempo de 40 minutos, esto indica que bajo estas condiciones el paladaciclo **2** se comporta como un catalizador de alta eficiencia catalítica en comparación con los resultados al empelar  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (ensayo 1), dado estos resultados se decidió usar como base LiOH.

### 6.4.3 Evaluación del disolvente

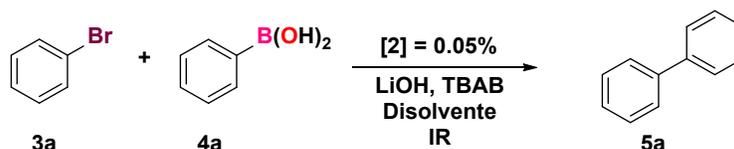
Otro parámetro de gran importancia a determinar dentro de las reacciones de acoplamiento es el medio de reacción. El medio de reacción adecuado reside en la capacidad del o de los disolventes para permitir que los reactivos puedan interactuar entre si de una forma adecuada, propiciando de esta manera una síntesis favorable.

Adicionalmente, cabe mencionar que en las últimas décadas la búsqueda de nuevas metodologías amigables con el medio ambiente se ha vuelto un tema de sumo interés, en cuanto a lo que se refiere a disolventes, lo que se busca es la eliminación de estos en lo mayor de lo posible o en el caso de no poder eliminar el uso del disolvente se busca que este no genere desechos tóxicos, siendo lo más “verde” posible.

Para el diseño adecuado de este análisis se escogieron como disolventes aquellos que fueran similares en características a la mezcla metanol/agua (1:1) con la que fueron llevadas a cabo las

determinaciones de concentración óptima de reacción, así como la bases, los resultados se muestran en la **Tabla 5**.

**Tabla 5.** Evaluación del disolvente en el acoplamiento entre bromobenceno y ácido fenilborónico.<sup>a</sup>



Ensayo	Disolvente	Tiempo (min) <sup>b</sup>	Rendimiento (%) <sup>c</sup>	TON <sup>d</sup>	TOF(h <sup>-1</sup> ) <sup>e</sup>
1	H <sub>2</sub> O/MeOH	40	91	1820	2730
2	H <sub>2</sub> O/EtOH	50	35	700	840
3	H <sub>2</sub> O	60	68	1360	1360
4	MeOH	60	10	200	200
5	EtOH	60	58	1160	1160

<sup>a</sup>Condiciones: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de LiOH, Disolvente 3 mL. [2] = 0.05 % mol. [TBAB] = 0.5 mmol. IR como fuente de activación. <sup>b</sup>Determinado por ccf. <sup>c</sup>Rendimiento aislado, <sup>d</sup>TON = mol de cat/mol de producto. <sup>e</sup>TON/t

Como se puede apreciar en la **Tabla 5**, para los ensayos 3-5 se emplearon disolventes puros (no mezclas), mientras que para los ensayos 1 y 2 se usaron mezcla de ellos. En estas circunstancias el disolvente de mayor polaridad es el agua, mientras el disolvente con menor polaridad es el etanol, no obstante, los resultados obtenidos con este último no muestran diferencias significativas en comparación con el uso de H<sub>2</sub>O. Adicionalmente, con MeOH que se sería el disolvente de mediana polaridad entre ellos, se obtiene un resultado de actividad baja al obtener valores de TON y TOF de 10<sup>2</sup>. Estos resultados no indican que la polaridad del medio pudiera no ser un factor determinante para este tipo de acoplamiento bajo estas condiciones de reacción.

Por otro lado, cuando se utiliza mezcla de disolventes, se esperaría que la mezcla entre EtOH/H<sub>2</sub>O pudiera dar el mejor rendimiento (ensayo 2), sin embargo, el resultado muestra un rendimiento

bajo en la obtención del compuesto de acoplamiento en un tiempo de 50 minutos. Mientras que cuando se empleó como mezcla de disolventes MeOH/H<sub>2</sub>O, se logró el mejor resultado al obtener valores de actividad alta (ensayo 1), de acuerdo con el grado de polaridad entre estos disolventes, la mezcla entre MeOH/H<sub>2</sub>O sería de menor polaridad que la mezcla entre EtOH/H<sub>2</sub>O, este resultado estará de acuerdo con el hecho que la polaridad del medio pudiera no ser un factor determinante en la actividad catalítica del complejo ciclopaladado.

De acuerdo con los resultados antes discutidos se concluye que el mejor disolvente para la reacción de acoplamiento es la mezcla de MeOH/H<sub>2</sub>O.

#### 6.4.4 Evaluación del aditivo

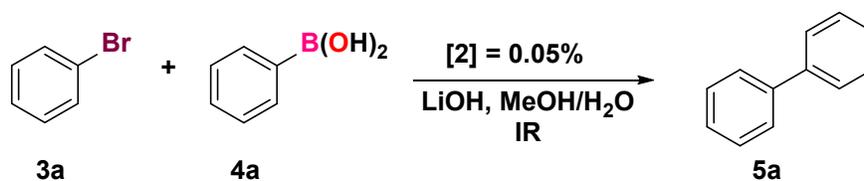
Es bien conocido que la actividad catalítica del paladio comienza con la especie Pd (0), sin embargo, esta especie puede ser poco estable, es por ello por lo que se utilizan agentes estabilizantes con el fin de prolongar su estabilidad.

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

Jeffery<sup>90</sup> descubrió el efecto beneficioso que proporcionaba el uso de sales cuaternarias de amonio, que actuaban como estabilizantes incrementando el tiempo de vida del Pd (0) sin necesidad de ligantes auxiliares. El TBAB ha comprobado ser capaz de estabilizar especies de Pd (0) o bien puede estar involucrado en la formación de una especie de hidroxicomplejos de Pd o inclusive puede actuar como un agente de transferencia de fase en el acoplamiento Suzuki-Miyaura.

No obstante, se ha reportado que es posible llevar a cabo el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura en medio acuoso sin la presencia de este tipo de aditivos<sup>91</sup> de modo que esto impulsó a realizar el acoplamiento en ausencia de TBAB. Los resultados de esta evaluación se presentan en la **Tabla 6**.

**Tabla 6.** Evaluación del aditivo en el acoplamiento entre bromobenceno y ácido fenilborónico.<sup>a</sup>



Ensayo	Aditivo	Tiempo(min) <sup>c</sup>	Rendimiento (%) <sup>d</sup>	TON <sup>e</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>f</sup>
1	TBAB <sup>b</sup>	40	91	1820	2730
2	Ninguno	60	80	1600	1600

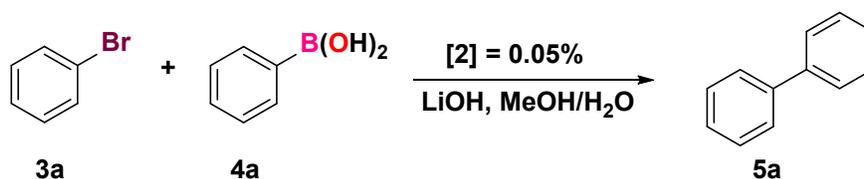
<sup>a</sup>Condiciones: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de LiOH, Disolvente 3 mL. [2] = 0.05 % mol. IR como fuente de activación. <sup>b</sup>[TBAB] = 0.5 mmol. <sup>c</sup>Determinado por ccf. <sup>d</sup>Rendimiento aislado. <sup>e</sup>TON = mol de cat/mol de producto. <sup>f</sup>TON/t

De acuerdo con los resultados obtenidos, es posible llevar a cabo la reacción de acoplamiento en ausencia del aditivo, sin embargo, el tiempo de reacción aumenta y el rendimiento disminuye un 10%, lo cual se ve reflejado en la disminución de la actividad catalítica (ensayo 2), no obstante este estudio muestra la posibilidad de llevar a cabo las reacciones en ausencia del TBAB, y con esto se podría eliminar el uso de aditivos, el uso del TBAB bajo esta condiciones de reacción proporciona una mejor actividad catalítica del complejo utilizado, razón por la que se decide continuar con la evaluación usando el TBAB como aditivo.

#### 6.4.5 Evaluación de la fuente de activación

Se ha observado que la IR es una fuente de activación eficiente para promover transformaciones químicas donde se ha observado la disminución en los tiempos de reacción y un aumento en los rendimientos de diferentes reacciones; no obstante, su uso ha sido más limitado en comparación con otras fuentes de activación, tales como las microondas y el ultrasonido.

Para conocer el papel de la IR en la promoción de esta reacción de acoplamiento, realizamos dos experimentos adicionales (**Tabla 7**); el primero se realizó bajo condiciones de reflujo de calentamiento térmico (ensayo 1), proporcionando el producto de acoplamiento en un 75% rendimiento después de 3h (180 minutos) de reacción. En el segundo experimento, llevamos la reacción a temperatura ambiente (ensayo 2), logrando 65% de rendimiento del producto de acoplamiento **5a**, que requiere un aumento en el tiempo de reacción de hasta 96 h.

**Tabla 7.** Evaluación de la fuente de activación en el acoplamiento entre bromobenceno y ácido fenilborónico.<sup>a</sup>

Ensayo	Fuente de activación	Tiempo(min) <sup>b</sup>	Rendimiento (%) <sup>c</sup>	TON <sup>d</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>e</sup>
1	Calor convencional	180	75	1500	500
2	Temperatura ambiente	96 (h)	65	1300	18
3	IR	40	91	1820	2730

<sup>a</sup>Condiciones: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de LiOH, Disolvente 3 mL. [2] = 0.05 % mol. [TBAB] = 0.5 mmol. <sup>b</sup> Determinado por ccf. <sup>c</sup>Rendimiento aislado. <sup>d</sup>TON = mol de cat/mol de producto. <sup>e</sup>TON/t

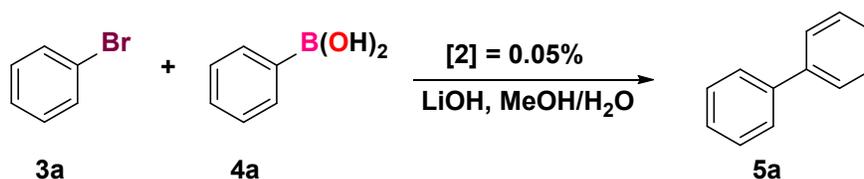
Estos resultados revelaron que el uso de la IR como fuente de activación favorece la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura y obtener los productos correspondientes de manera eficiente. Este efecto puede racionalizarse si consideramos que la irradiación IR produce a nivel molecular una distribución no equilibrada de estados de vibración (flexión y torsión) que influye selectivamente en el curso de una reacción química.<sup>92</sup> Por lo tanto, la energía proporcionada por el infrarrojo 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, utilizando experimentos con una sonda IR de femtosegundos, para promover la aceleración en la formación de uretano y poliuretano debido a la excitación vibracional de los reactivos.<sup>92a</sup>

#### 6.4.6 Homogeneidad del sistema (experimento de la gota de mercurio)

Como se mencionó previamente dado que el catalizador se adiciona en pequeñas cantidades fue necesario preparar una disolución de este en DMF. En este contexto la presencia de DMF podría actuar como codisolvente en el medio de reacción y el TBAB como aditivo, sugerirían que el catalizador es más heterogéneo (con la formación muy probable de nanopartículas de Pd (0)) que homogéneo.

Por lo tanto, para descartar la formación de nanopartículas de Pd (0), realizamos tres experimentos adicionales (**Tabla 8**).

**Tabla 8.** Evaluación del homogeneidad del sistema en el acoplamiento entre bromobenceno y ácido fenilborónico.<sup>a</sup>



Ensayo	Condiciones	Tiempo(min) <sup>b</sup>	Rendimiento (%) <sup>c</sup>	TON <sup>d</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>e</sup>
1	Hg/DMF	40	85	1700	2550
2	Escala 25 mmol	40	91	1820	2730
3	Escala 25 mmol/Hg	40	90	1800	2700

<sup>a</sup>Condiciones: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de LiOH, Disolvente 3 mL. [2] = 0.05 % mol, [TBAB] = 0.5 mmol. IR como fuente de activación <sup>b</sup> Determinado por ccf. <sup>c</sup>Rendimiento aislado. <sup>d</sup>TON = mol de cat/mol de producto. <sup>e</sup>TON/t

Primero, llevamos a cabo el experimento de la gota de mercurio bajo las mejores condiciones de reacción, obteniendo un rendimiento similar (ensayo 1). Igualmente, para descartar el efecto de DMF como codisolvente en la reacción, el acoplamiento entre bromobenceno y ácido fenilborónico se realizó bajo las condiciones óptimas de reacción, en una escala de 25 mmol (ensayo 2) y agregando directamente el complejo de ciclopaladado **2** como un sólido. Después de 40 minutos de irradiación con IR, obtuvimos un rendimiento similar, y no se observó algún cambio de color que indicara la formación de nanopartículas de Pd (0) o bien la formación de Pd (0) negro inactivo. Adicionalmente, este experimento se realizó en presencia de Hg (ensayo 3), proporcionando un rendimiento similar del producto de acoplamiento (**5a**). Estos resultados sugieren que ni las nanopartículas de paladio ni las especies solubles de Pd (0) son responsables de catalizar la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura y en consecuencia, una catálisis heterogénea no podría estar involucrada.<sup>93</sup>

Dados los resultados expuestos con anterioridad, es posible establecer las condiciones de reacción más favorables para el acoplamiento Suzuki-Miyaura, las cuales son:

- Concentración de catalizador = 0.05% mmol.
- LiOH como base.
- Mezcla MeOH/H<sub>2</sub>O como disolvente.
- TBAB como aditivo.

## 6.5 Síntesis de Bifenilos

Inicialmente los bifenilos fueron empleados ampliamente como pesticidas en forma de compuestos policlorados, sin embargo, la verdadera importancia de estos compuestos radica en que son intermediarios clave dentro de muchas síntesis en química orgánica. Se utilizan con frecuencia para la síntesis de compuestos aromáticos policíclicos y heteroaromáticos, los cuales constituyen fragmentos estructurales de una amplia gama de compuestos que presentan actividad farmacológica con gran potencial para actuar contra numerosas enfermedades y trastornos.<sup>94</sup>

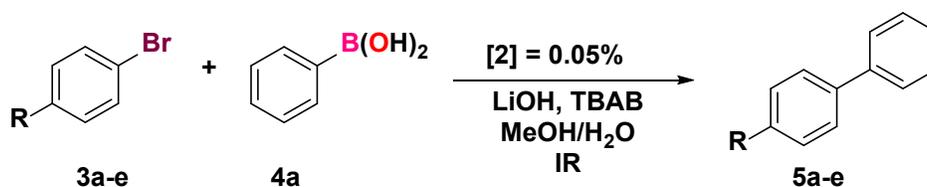
Una vez determinadas las condiciones óptimas de reacción se procedió a extender el estudio catalítico del paladaciclo sintetizado. Para ello se procedió a sintetizar una serie de diversos bifenilos *p*-sustituídos.

Para este estudio se evaluó la influencia del uso de sustratos con sustituyentes electroattractores y electrodonadores tanto en el bromobenceno, como en el ácido fenilborónico dentro del acoplamiento Suzuki-Miyaura.

### 6.5.1 Sustituyentes en bromobenceno

Para este estudio, se llevó a cabo la síntesis de bifenilos monosustituídos, se emplearon diversos bromuros de arilo *p*-sustituídos, los cuales contienen grupos electroattractores o electrodonadores, los resultados de esta evaluación se presentan en la **Tabla 9**.

**Tabla 9.** Evaluación de sustituyentes en el Bromobenceno.<sup>a</sup>

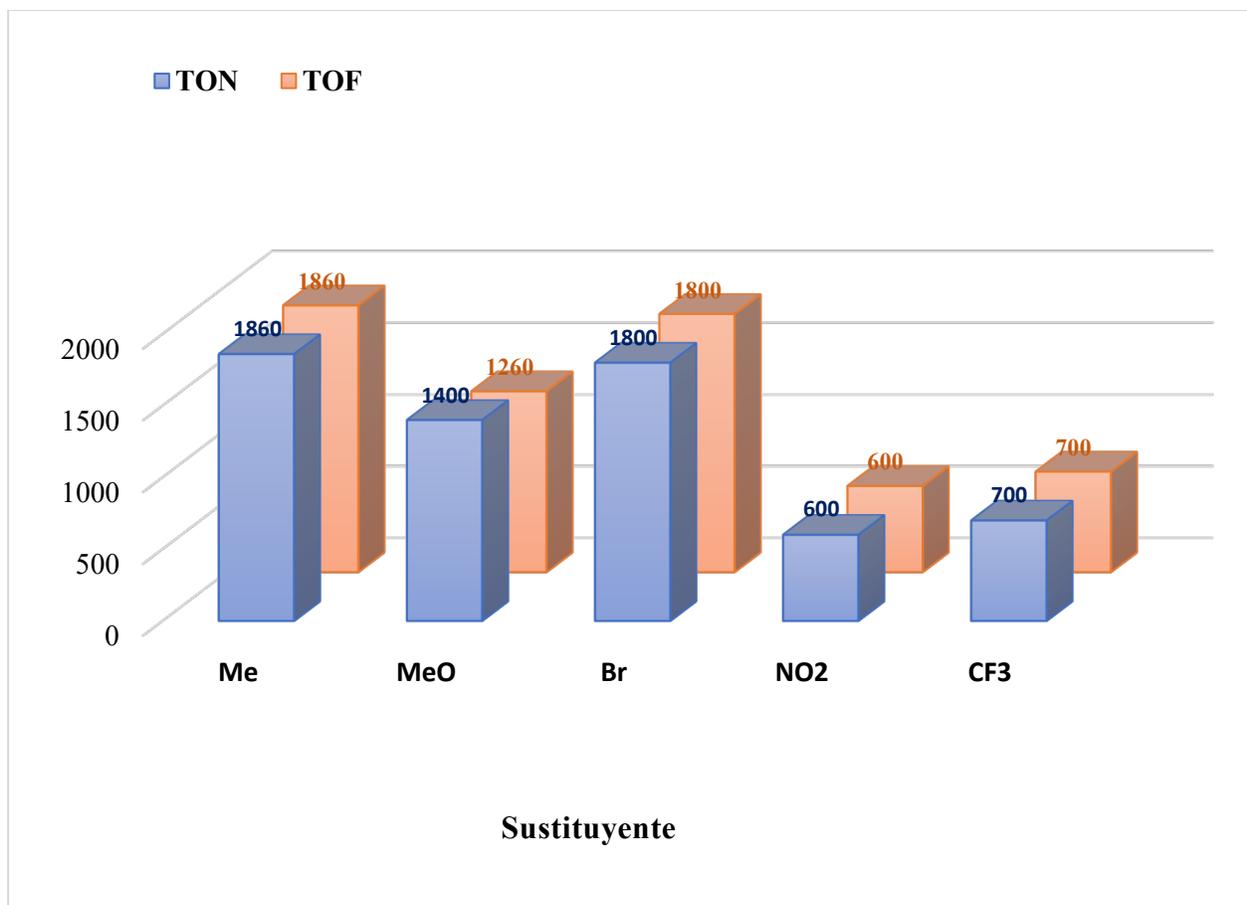


Ensayo	R	Producto	Tiempo (min) <sup>b</sup>	Rendimiento (%) <sup>c</sup>	TON <sup>d</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>e</sup>
1	H	5a	40	91	1820	2730
2	Me	5b	60	65	1200	1200
3	MeO	5c	60	70	1400	1400
4	Br	5d	30	90	1800	3600
5	Ac	5e	30	92	1840	3680
6	NO <sub>2</sub>	5f	70	80	1600	1379

<sup>a</sup>Condiciones: 0.5 mmol de halogenuro de arilo, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de LiOH, MeOH/H<sub>2</sub>O 3 mL. [2] = 0.05 % mol. [TBAB] = 0.5 mmol. IR como fuente de activación. <sup>b</sup>Determinado por ccf. <sup>c</sup>Rendimiento aislado. <sup>d</sup>TON = mol de cat/mol de producto. <sup>e</sup>TON/t.

De acuerdo con la **Tabla 9** podemos observar que la reacción de acoplamiento puede llevarse en presencia tanto de grupos donadores como de grupos atractores en el anillo del halogenuro de arilo, obteniendo rendimientos por arriba del 65%. No obstante, que con grupos atractores se obtiene mejores rendimientos (ensayos 4-6), no existe una diferencia en la actividad catalítica del sistema, ya que con ambos grupos se logra obtener valores de TON y TOF de 10<sup>3</sup>, como se puede observar en la **Gráfica 1**.

**Gráfica 1.** Valores de TON y TOF empleando bromuros de arilo *p*-sustituidos.

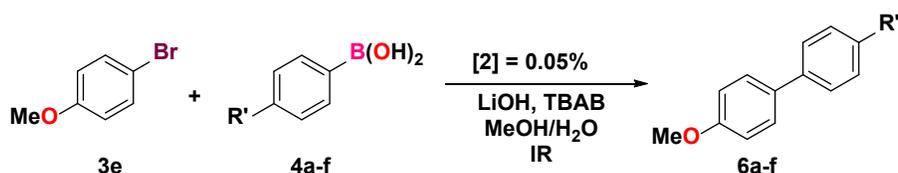


La **Gráfica 1** muestra que los valores de TON y TOF se encuentran entre  $1.2 \times 10^3$  y  $3.6 \times 10^3$ , teniendo en cuenta estos valores obtenidos, la eficiencia catalítica del complejo ciclopaladado se encuentra en un rango de  $10^3$  y con base en la clasificación de la **Tabla 2**, es posible sugerir que el complejo ciclopaladado empleado como precursor catalítico presenta una actividad alta en la reacción de acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura.

### 6.5.2 Sustituyentes en ácido fenilborónico

Por otra parte, se decidió estudiar la influencia de distintos sustituyentes en el ácido fenilborónico, análogamente al estudio realizado con el bromobenceno se utilizaron sustituyentes electrodonadores y electroattractores, los resultados obtenidos se muestran a continuación (**Tabla 10**).

**Tabla 10.** Evaluación de sustituyentes del ácido fenilborónico.<sup>a</sup>



Ensayo	R'	Producto	Tiempo (min) <sup>b</sup>	Rendimiento (%) <sup>c</sup>	TON <sup>d</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>e</sup>
1	Me	6a	60	93	1860	1860
2	MeO	6b	60	70	1400	1260
3	Br	6c	60	90	1800	1800
4	NO <sub>2</sub>	6d	60	30	600	600
5	CF <sub>3</sub>	6e	60	35	700	700

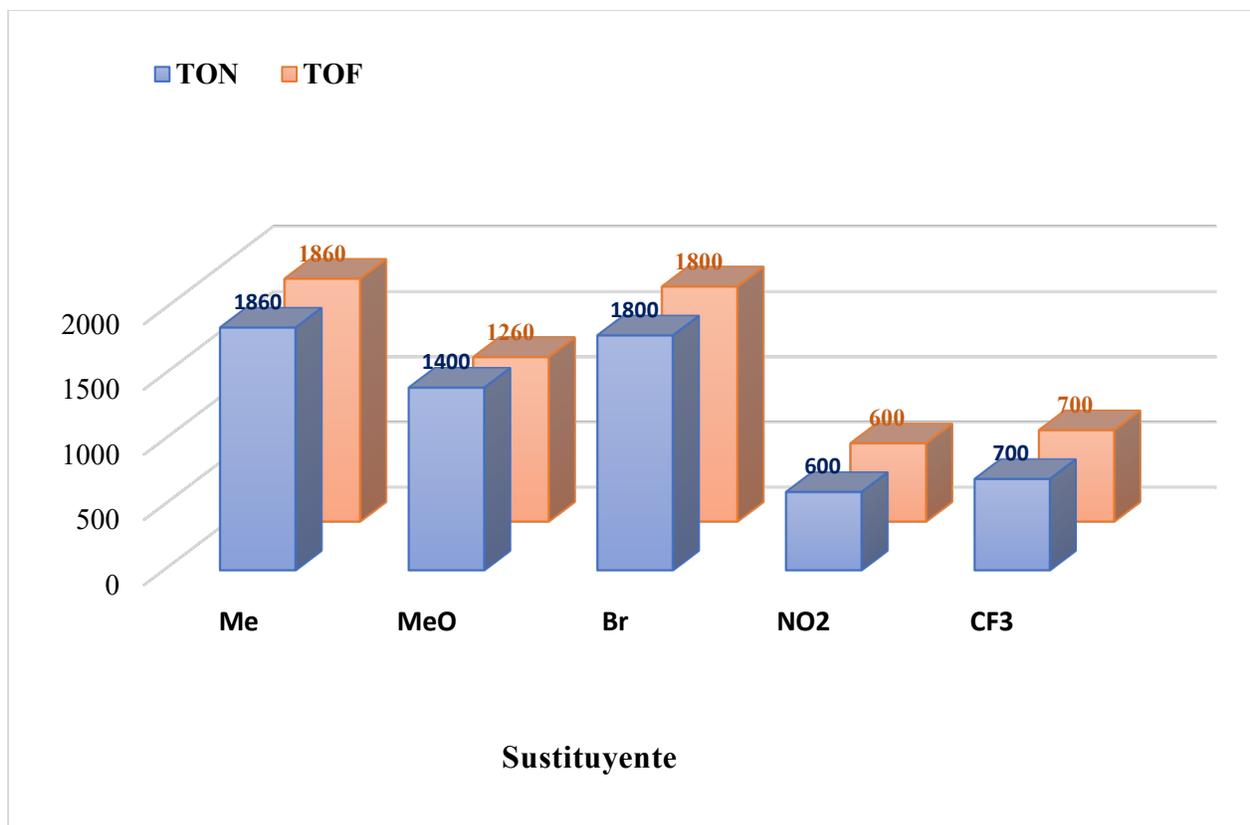
<sup>a</sup>Condiciones: 0.5 mmol de *p*-bromoanisol, 0.6 mmol de ácido fenilborónico correspondiente, 1 mmol de LiOH, Disolvente 3 mL.  $[2] = 0.05\%$  mol.  $[TBAB] = 0.5$  mmol. IR como fuente de activación. <sup>b</sup>Determinado por ccf. <sup>c</sup>Rendimiento aislado. <sup>d</sup>TON = mol de cat/mol de producto. <sup>e</sup>TON/t

Los resultados de este estudio muestran que la reacción puede llevarse a cabo con grupos donadores y atractores en el ácido fenilbórico, no obstante, la actividad del catalizador disminuye al emplear grupos atractores en el anillo aromático del ácido fenilbórico.

La actividad catalítica al emplear grupos donadores se encuentra en valores de  $10^3$  lo que indica que para estos grupos el complejo ciclopaladado se comporta como un catalizador de actividad alta, mientras que para grupos atractores se comporta como un catalizador de actividad media, no obstante que este comportamiento no se presenta cuando se utiliza el ácido fenilborónico **4c**.

El efecto de los grupos en el anillo del ácido fenilborónico se puede ver de manera más sencilla en el gráfico 2.

**Gráfica 2.** Valores de TON y TOF empleando ácidos fenilborónicos *p*-sustituidos



Como se mencionó con anterioridad el TON, indica la productividad del catalizador, esto es; cuantos moles de producto se generan respecto a cuantas moles de catalizador fueron utilizadas, mientras que el TOF, nos informa acerca de la actividad del catalizador en un intervalo de tiempo, es decir; el número de ciclos catalíticos que presenta el catalizador en un tiempo definido.

Comparando los resultados de TON y TOF de las **Gráficas 1 y 2**, podemos concluir que el paladaciclo **2** posee una eficiencia catalítica alta con un número elevado de ciclos por unidad de tiempo, respecto al acoplamiento Suzuki-Miyaura al emplear sustituyentes tanto donadores como atractores en halogenuros de arilo, sin embargo, con sustituyentes atractores en el ácido fenilborónico el paladaciclo se comporta como un catalizador de actividad media.

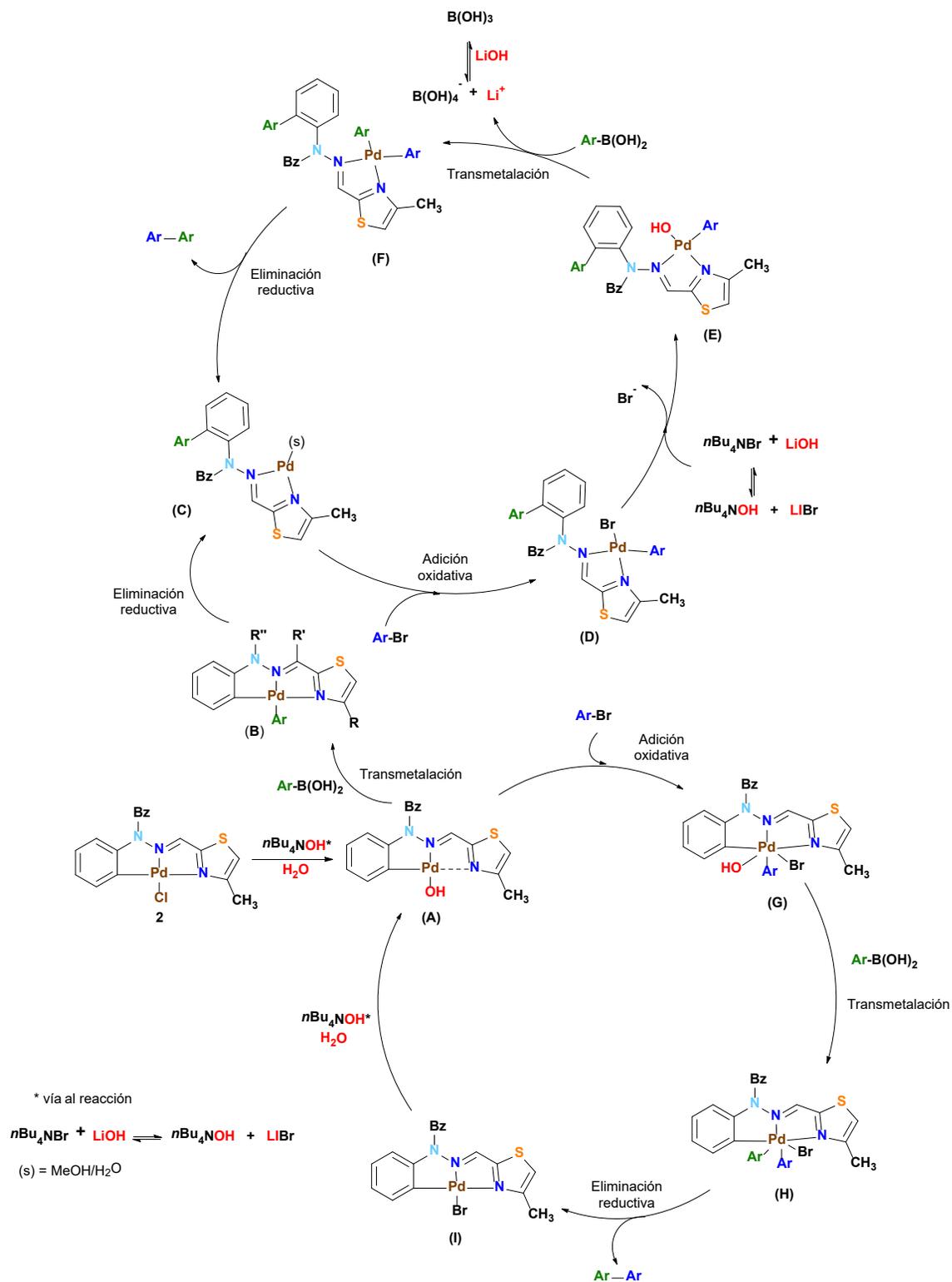
## 6.6 Propuesta de ciclo catalítico

Otro aspecto de interés dentro del estudio catalítico del complejo ciclopaladado **2** es el posible mecanismo de reacción, puesto que una mejor comprensión de este nos podría ser útil en la mejora de las condiciones de reacción.

Es conocido que el mecanismo de reacción del acoplamiento Suzuki-Miyaura comienza a partir de una especie de Pd (0), puesto que es necesario este estado de oxidación para poder llevar a cabo la adición oxidativa, que suele ser el primer paso para llevar a cabo la catálisis. Sin embargo, el paladacilo sintetizado presenta una especie de Pd (II).

Hasta la fecha, ha habido controversia sobre el mecanismo para la reacción de acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura catalizadas por complejos de paladio tipo pinzas.<sup>1,2</sup> Dependiendo de la estructura del complejo y las condiciones utilizadas, existen dos vías mecanicistas que son posibles: un ciclo redox Pd(0)/Pd(II) con destrucción del paladacilo o un ciclo Pd(II)/Pd(IV) que mantiene intacto el paladacilo, y aunque creemos que el primer caso es más probable, el segundo en principio no debe descartarse por completo.

En este sentido, una propuesta de mecanismo que puede seguir el acoplamiento Suzuki-Miyaura utilizando el paladacilo **2** se representa en el **Esquema 26**. En primera instancia bajo las condiciones de reacción encontradas en este estudio, podemos mencionar que el medio de reacción podría favorecer la formación de nBu<sub>4</sub>NOH gracias a la interacción de nBu<sub>4</sub>NBr en el medio de reacción en condiciones básicas; cabe mencionar que se ha desmostado previamente que este reactivo ha sido utilizado en la síntesis de hidroxocomplejos de paladio.<sup>95</sup> En este paso, el hidroxocomplejo **A** puede seguir dos rutas.



Esquema 26. Posibles rutas del ciclo catalítico

En el primero de los casos, esta especie puede reaccionar con el ácido fenilborónico en una reacción de transmetalación para dar paso al compuesto **B**, posteriormente esta especie puede sufrir una eliminación reductiva produciendo al compuesto **C** (especie de Pd (0)), la cual puede ser responsable de la actividad catalítica. Se ha demostrado que esta especie puede estabilizarse por moléculas de disolvente.<sup>96</sup>

A partir de aquí, el ciclo catalítico procede con normalidad en un ciclo redox Pd(0)/Pd(II), el compuesto **C** sufre una adición oxidativa por parte del halogenuro de arilo, dando paso al compuesto **D**, el cual en presencia del medio de reacción propicia la formación de un nuevo hidroxicomplejo (Especie **E**). Este nuevo complejo **E** experimenta una reacción de transmetalación con el ácido fenilborónico dando paso a una nueva especie **F**. Finalmente, la especie **F** lleva a cabo una eliminación reductiva, generando la formación de bifenilo y regenerando a la especie catalíticamente activa de Pd (0) (Especie **C**).

En el segundo caso, la arquitectura estructural de **A**, permite verlo como un complejo tipo pinza especial, el cual contiene brazos de diferentes naturaleza coordinados al átomo de paladio, esta situación puede propiciar que este intermediario pueda experimentar una adición oxidativa en presencia del halogenuro de arilo, dando como resultado la formación del intermediario **G** llevando un ciclo catalítico con especies de Pd(II)/Pd(IV) que mantiene intacto el paladaciclo. La especie **G** posteriormente reacciona con el ácido fenilborónico a través de una transmetalación dando como resultado el intermediario **H**, el cual por medio de una eliminación reductiva proporciona el bifenilo y la formación del intermediario **I**, el cual, bajo las condiciones de reacción regenera la especie catalíticamente activa de Pd (II) (complejo **A**). Cabe mencionar que se han propuesto mecanismos similares que involucran a las especies Pd(II)/Pd(IV), utilizando complejos tipo pinza para las reacciones de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura.<sup>97</sup>

## 7 Conclusiones

- Se logró con éxito la síntesis y caracterización del ligante tridentado [C,N,N], *N*-bencil-*N*-fenilhidrazona del 4-metil-2-tiazolcarboxaldehído con un excelente rendimiento.
- A través de una paladación directa bajo condiciones acuosas, se obtuvo un nuevo paladaciclo asimétrico basado en una arilhidrazona tridentada [C,N,N] en buenos rendimientos.
- Se comprobó que el complejo sintetizado es capaz de actuar como precursor catalítico para el acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura.
- Fue posible establecer las condiciones óptimas de reacción para el acoplamiento Suzuki-Miyaura.
- Se comprobó el alcance catalítico del paladaciclo a través de la síntesis de diferentes bifenilos *p*-sustituídos.
- Se encontró que al emplear bromuros de arilo con sustituyentes electrodonadores y electroattractores, el precursor catalítico presenta valores de TON y TOF del orden de  $10^3$  lo que lo cataloga como un catalizador de actividad alta bajo estas condiciones de reacción.
- Se observó que al usar distintos ácidos fenilborónicos, el precursor catalítico muestra una actividad catalítica alta en presencia de grupos donadores en el ácido fenilborónico, pero una actividad media en presencia de grupos atractores.
- Se comprobó que la IR puede fungir como una fuente alterna de calentamiento no convencional muy eficiente para promover reacciones de condensación, ciclopaladación y acoplamiento C-C.
- Se logró proponer un mecanismo de reacción que explica dos posibles rutas: un ciclo redox Pd(0)/Pd(II) con destrucción del paladaciclo inicial y/o un ciclo Pd(II)/Pd(IV) que mantiene intacto el paladaciclo.

## 8 Referencias

1. Dupont J.; Pfeffer, M. (eds). *Palladacycles: Synthesis Characterization and Applications*. Wiley-VCH, Weinheim. **2008**.
2. Szabó, K. J.; Wendt, O. F. (eds). *Pincer and pincer-type complexes*. Germany. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. **2014**.
3. van der Boom, M. E.; Milstein, D. *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 1759.
4. Lo, K.K.; Chung, C.; Lee, T.K.; Lui, L.; Tang, K.H.; Zhu, N. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 6886
5. Gómez-Quiroga, A.; Navarro-Ranninger, C. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 119.
6. Wakatsuki, Y.; Yamazaki, H.; Grutsh, P.A.; Southaman, M.; Kutal, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 8153
7. 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.
8. Guerrero, M.; Pérez, J.A.; Font-Bardia, M.; Pons, J. J. *Coord. Chem.*, **2013**, 66, 3314.
9. Albert, J.; Granell, J.; Sales, J. *Organometallics*, **1995**, 14, 1393.
10. Buey, J.; Espinet, P. *J. Organomet. Chem.* **1996**, 507, 137.
11. Bedford, R.B.; Cazin, C.S.J.; Holder, D. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2283.
12. Selander, N.; Szabó K. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2048.
13. Campagne, J.M.; Prim, D. *Les Complexes de Palladium en Synthèses Organique*. CNRS, París. **2001**
14. Nishihara, Y. (ed). *Applied Cross-Coupling Reactions*, Springer Heidelberg, New York. **2013**
15. Miyaura, N., Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457
16. (a) Yin, L.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 133. (b) Martin, R.; Buchwald, S.L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461.
17. (a) King, A.O.; Yasuda N.; in: R.D. Larsen (ed.), *Organometallics in Process Chemistry*, Springer, Berlin, **2004**. (b) Suzuki, A. in: D. Astruc (ed.), *Modern Arene Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.

18. Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists Strategies, Instruments and Protocols*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
19. Nowak, F. M. *Sonochemistry: Theory, Reactions, Syntheses, and Applications*; Nova Science Publishers, New York, **2011**
20. Wladimir, R. *Microreactors in Preparative Chemistry: Practical Aspects in Bioprocessing, Nanotechnology, Catalysis and More*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
21. Escobedo, R., Miranda, R., Martínez, J. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 453.
22. (a) Balam, J.; Sandoval, C.; Ortega, F.; Toscano, R.; Carreón, M.; López, J.; Ortega, M.C. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *818*, 7. (b) Ortega-Jiménez, F.; Penieres-Carrillo, J. G.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Lagunas-Rivera, S. *Chin. J. Chem.* **2017**, *35*, 1881.
23. Ortega, F.; Domínguez, F.; Rosas, A.; Penieres, G.; López, J. G.; Ortega, M. C. *Appl. Organomet. Chem.* **2015**, *29*, 556.
24. Maria Carmen Medina Macías. Síntesis de Bifenilos por acoplamiento Suzuki-Miyaura asistido por Irradiación Infrarroja empleando un complejo ciclopaladado como catalizador. Tesis de Licenciatura **2016**. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM.
25. Su, X.; Aprahamian, I.; *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 1963
26. (a) Japp, F. R.; Klingemann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1887**, *20*, 2942–2944; (b) Japp, F. R.; Klingemann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1887**, *20*, 3284–3286; (c) Japp, F. R.; Klingemann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1887**, *20*, 3398.
27. (a) Day, A. C.; Whiting, M. C. *Org. Synth.*, **1988**, *6*, 10. (b) Stork, G.; Benaim, J. *Org. Synth.*, **1988**, *6*, 242.
28. (a) Wagaw, S.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6621. (b) Lefebvre, V.; Cailly, T.; Fabis, F.; Rault, S. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 2730.
29. (a) Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron.* **2002**, *58*, 2253. (b) Enders, D. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D.; Academic Press: Orlando. **1981**. (c) Bergbreiter, D. E.; Momongan, M. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Vol. 2. Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K. **1991**.

30. (a) Rollas, S.; Kucukguzel, S. G. *Molecules* **2007**, *12*, 1910. (b) Chimenti, F.; Maccioni, E.; Secci, D.; Bolasco, A.; Chimenti, P.; Granese, A.; Befani, O.; Turini, P.; Alcaro, S.; Ortuso, F.; Cardia, M. C.; Distinto, S. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 707. (c) Noulsri, E.; Richardson, R.; Lerdwana, S.; Fucharoen, S.; Yamagishi, T.; Kalinowski, D. S.; Pattanapanyasat, K. *Am. J. Hematology*. **2009**, *84*, 170.
31. García, H. G.; Muñoz, A.; Miguel, D.; Garcia, G. S. *Organometallics* **1994**, *13*, 1775.
32. Bacchi, A.; Carcelli, M.; Costa, M.; Pelagatti, P.; Pelizzi, C.; Pelizzi, G. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1996**, 4239.
33. (a), Hidai, M.; Mizobe, Y.; *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 1115. (b), Enders, D.; Wortmann, L.; Peters, R.; *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 157. (c), Lazny, R.; Nodzevska, A.; *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 1386. (d) Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J.; Salter, M.; *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 2626.
34. (a), Vicini, P.; Zani, F.; Cozzini, P.; Doytchinova, I.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, *37*, 553. (b), Loncle, C.; Brunel, J.; Vidal, N.; Dherbomez, M.; Letourneux, Y.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, *39*, 1067. (c), Savini, L.; Chiasserini, L.; Travagli, V.; Pellerano, C.; Novellino, E.; Cosentino, N.; Pisano, M.; *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, *39*, 113.
35. (a) Lehn, J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 151. (b) Lehn, J.; *Angew. Chem.*, **2013**, *52*, 2836.
36. Astruc D. *Química Organometálica*. España: Reverté. **2003**.
37. Heredia, J. G. *An. Quim.* **2007**, *103*, 5.
38. Fernández, J.; Fernández, A.; López, M.; Vázquez, D.; Rodríguez, A.; Varela, A.; Vila, J. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 2234.
39. Fernández, A.; Vázquez, D.; Fernández, J.; López, M.; Suárez, A.; Vila, J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3669.
40. King, B. *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*. (2 Ed. Vol. 6.). Chichester: Wiley. **2005**.
41. Cope, A.; Friedrich, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 909.
42. Navarro, C.; López, I.; Pérez, J.; Masaguer, J.; Alonso, C. *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, *7*, 57.
43. Dupont, J.; Consorti, C.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527.

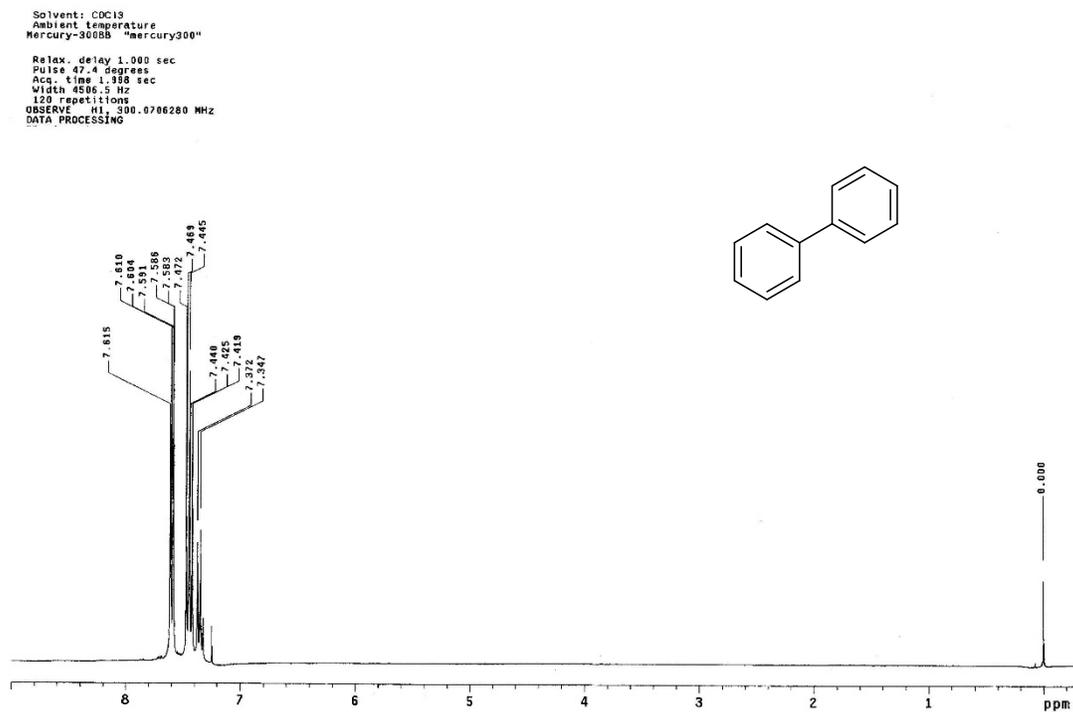
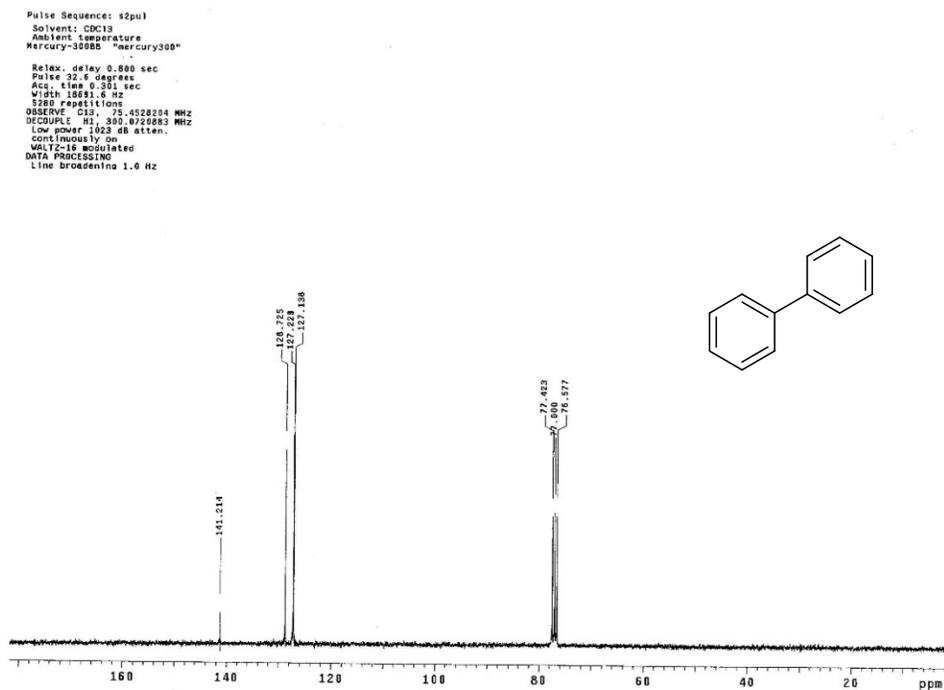
44. (a) Vicente, J.; Saurallamas, I.; Jones, P.; *Dalton Trans.*, **1993**, 3619. (b) Girling, I.; Widdowson, D.; *Tetrahedron, Lett.*, **1982**, 23, 1957. (c) Horino, H.; Inoue, N.; *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 4416.
45. (a) Alper, H. *J. Organomet. Chem.* **1973**, 61, C62. (b) Zim, D; Gruber, A. S.; Ebeling, G.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2881. (c) Braunstein, P.; Dehand, J.; Pfeffer, M. *Inorg. Nucl. Chem. Letters.* **1974**, 10, 581.
46. Schwartz, J.; Herdtweck; Hermann, W.A. *Organometallics.* **2000**, 19, 3154.
47. Singleton, J. T. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1837.
48. Morales- Morales, D.; Jensen, M. C. (eds). *The Chemistry of Pincer Compounds*. Elsevier Science, Amsterdam, **2007**.
49. D. Morales- Morales, D. (ed) *Pincer Compounds: Chemistry and Applications*. Elsevier, Amsterdam, **2018**
50. Deeming A.; Rothwell I. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 205, 117.
51. (a) Rodriguez, G.; Albrecht, M.; Schoenmaker, J.; Ford, A.; Lutz, M.; Spek, A.; van, Koten, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 5127. (b) Mcpherson, H.; Wardell, J.; *Inorg. Chim. Act.*, **1983**, 75, 37.
52. Sole, D.; Vallverdu, L.; Solans, X.; Font, M.; Bonjoch, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 1587.
53. Grove, D.; Van Koten, G.; Louwen, J.; Noltes, J.; Spek, A.; Ubbels, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6609.
54. Navarro, C.; López, I.; Pérez, J.; Masaguer, J.; Alonso, C. *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, 7, 57.
55. Berger, A.; De Cian, A.; Djukic, J.; Fischer, J.; Pfeffer, M. *Organometallics* **2001**, 20, 3230.
56. Gimenez, R.; Lydon, D.; Serrano, J. *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **2002**, 6, 527.
57. Lewis, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 743, 108.
58. Beller, M.; Fischer, H.; Herrmann, W.; Ofele, K.; Brossmer, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, 34, 1848.
59. (a) Wallner, O. A.; Olsson, V. J.; Eriksson, L.; Szabó, K. J. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, 359, 1767. (b) Churruca, F.; San Martín, R.; Tellitu, I.; Domínguez, E. *Synlett* **2005**, 20, 3116.
60. Serrano, J.; Hernández, S.; Morales, D. *Inorg. Chem.* **2010**, 363, 1306.
61. Arismendi, G. *Rev. Quim. PUCP.* **2010**, 24, 17.

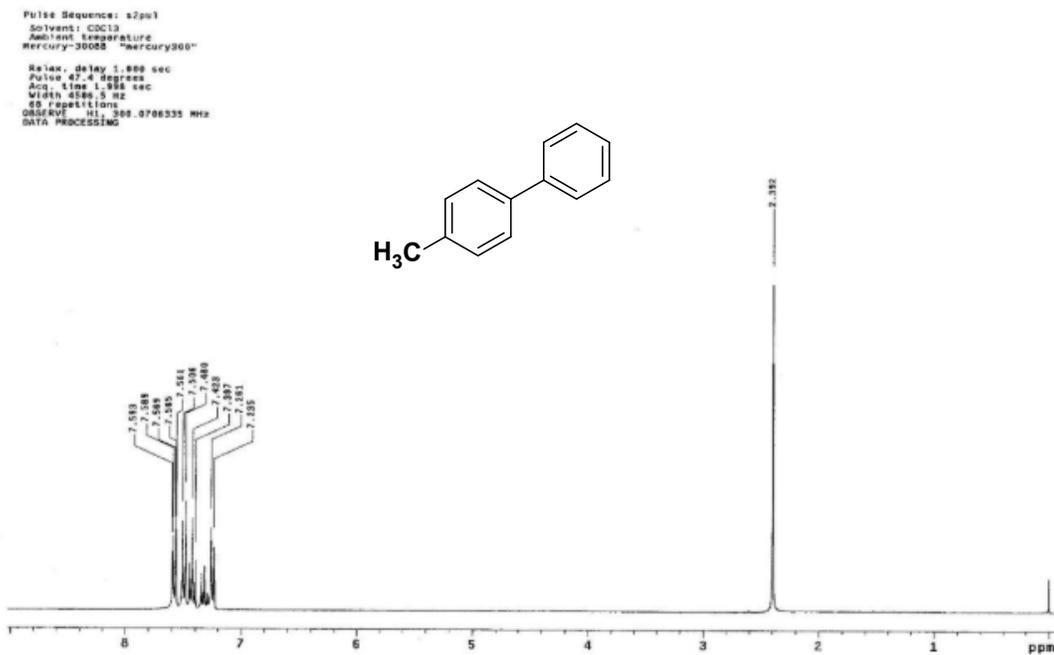
62. Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866.
63. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem Rev.* **1995**, *95*, 2457.
64. Miyaura, N.; Yanagi, Y.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.
65. Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722.
66. (a) Molander, G. A.; Canturk, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240. (b) Billinsley, K. L.; Bachwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4695. (c) Cammidge, A.N.; Goddard, V.H.M.; Gopee, H.; Harrison, N.L.; Hughes, D.L.; Schubert, C.J.; Sutton, B.M.; Watts, GL, Whitehead, A. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4071. (d) Yamamoto, Y.; Takizawa, M.; Yu, X.Q.,; Miyaura, N. *Heterocycles* **2010**, *80*, 359.
67. (a) Kirchoff, J. H.; Netherton, M. R.; Hills, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662. (b) Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L.; King, A. O.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151. (c) Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54. (d) Choudary, B. M.; Madhi, S.; Chowdari, N. S.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14127.
68. Torborg, C.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027.
69. Jana, R.; Pathak, T.; Sigman, M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.
70. Eicken, K.; Rack, M.; Wetterich, F.; Ammermann, E.; Lorenz, G.; Strathmann, S. (BASF AG, Ludwigshafen), German Patent DE 19735224, February 18 (**1999**).
71. Chung, J. Y. L.; Cvetovich, R. J.; McLaughlin, M.; Amato, J.; Tsay, F.-R.; Jensen, M.; Weissman, S.; Zewge, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8602.
72. Waldmann, H.; He, Y.; Tan, H.; Arve, L.; Arndt, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391.
73. Allsop, G. L.; Cole, A. J.; Giles, M. E.; Merifield, E.; Noble, A. J.; Pritchett, M. A.; Purdie, L. A.; Singleton, J. T. *Org Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 751.
74. Astruc, D. *Organometallic Chemistry and Catalysis*, springer, New York. **2007**.
75. Leewen van, P.W.N.M. *Homogeneous Catalysis*, Kluwer academic publishers, Netherlands, **2004**.
76. (a) Hagen, J. *Industrial Catalysis: A practical approach*, John Wiley & Sons. Germany. **2006**. (b) Behr, A.; Neubert P. *Applied Homogeneous Catalysis*, John Wiley & Sons. Germany. **2012**.

77. Picardo A., Álvarez M. (2008). *Química I Introducción al Estudio de la Materia*. Costa Rica: EUNED. **2008**.
78. Young, H. D.; Fredman, R. A. *Física Universitaria con Física moderna*. Pearson. México. **2009**.
79. Escobedo, G. R.; Miranda, R. R. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, 17, 453.
80. Bramson, M. A. *Infrared radiation: A Handbook for Applications*. Springer science. New York. **1968**.
81. Penieres, G.; Soto, V.; Álvarez, C.; García, O.; García, J. *Heterocycl. Commun.* **1998**, 4, 31.
82. Noguez, M.; Marcelino, V.; Rodríguez, H.; Martín, O.; Martínez, J.; Arroyo, G.; Pérez, F.; Suárez, M.; Miranda R. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, 12, 2641.
83. 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.
84. Mino, T.; Shirae, Y.; Sasai, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6834.
85. Ricardo Ramírez Juárez. Síntesis de un Paladaciclo derivado de una arilhidrazona tridentada [C, N, N] con un fragmento piridina y su evaluación catalítica en el acoplamiento Suzuki-Miyaura asistido por Irradiación Infrarroja. Tesis de Licenciatura **2019**. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM.
86. (a) Lin, B.; Jin-Xian, W. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 315. (b) Banik ,B.; Tairai, A.; Bhattacharyya P.; Das, P. *Appl. Organomet. Chem.* **2016**, 30, 519. (c) Jinyi, S.; Hongyan, Z.; Yang, L.; Huatao, H.; Zhuofei, L.; Wenyi, C.; Zhizhong. S. *New J. Chem.* **2017**, 41, 372. (d) Kamlesh, R.; Avinash, G.; Pundlik, R. *J. Organomet. Chem.* **2018**, 854, 131. (e) Haiyang, L.; Hailong, L.; Ruixiang, L.; Hua, C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 415. (f) Ramakrishna, V.; Dastagiri, N. *Dalton Trans.* **2017**, 46, 8598.
87. (a) Luo, Q.-l.; Tan, J.-P.; Li, Z.-F.; Qin, Y.; Ma, L.; Xiao, D.-R. *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 3601. (b) Chellan, P.; Nasser, S.; Vivas, L.; Chibale, K.; Smith, G. S. *J. Organomet. Chem.*, **2010**, 695, 2225. (c) Ortega-Jiménez, F.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, A.; Penieres, G.; Quijada, R. Alvarez, C. *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 454. (d) Ortega-Jiménez, F.; Gómez, E.; Sharma, P.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano R. A.;

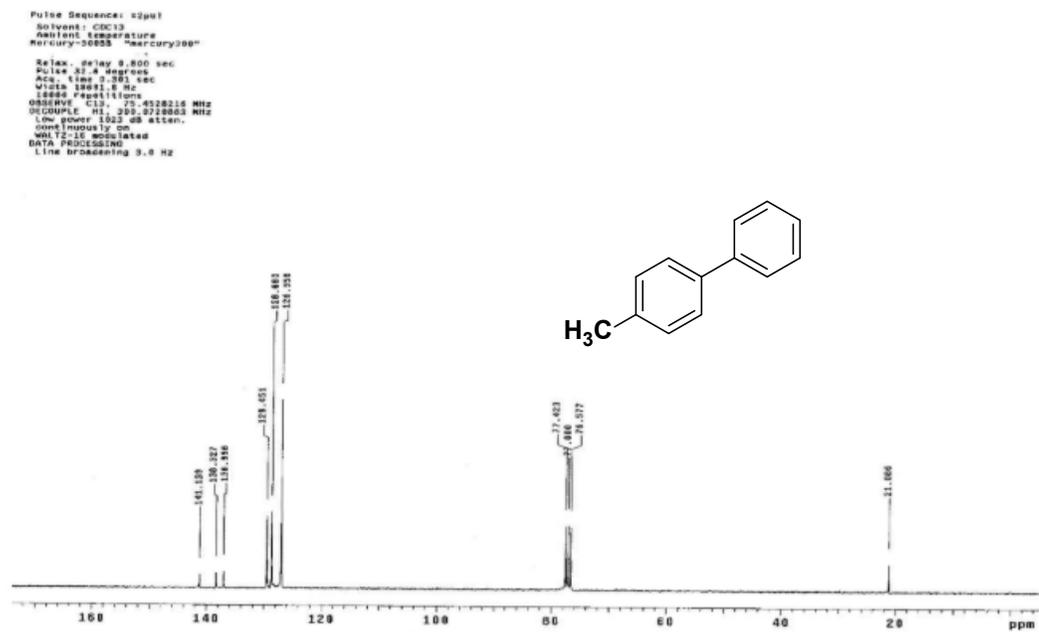
- Alvarez-Toledano, C. Z. *Anorg. Allg. Chem.*, **2002**, 628, 2104. (e) Albert, J.; González, A.; Granell, J.; Moragas, R.; Solans, X.; Font-Bardía, M. *Dalton Trans.*, **1998**, 1781.
88. Ros, A.; Estepa, B.; López, R.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11724.
89. Carrow, B.; Hartwig, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2116.
90. (a) Jeffery, T. J. *Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1984**, 1287. (b) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2667. (c) Jeffery, T. *Synthesis* **1987**, 70
91. Hettmanczyk, L.; Schmid, B.; Hohloch, S.; Sarkar, B. *Molecules.* **2016**, 21, 1561.
92. Stensitzki, T.; Yang, Y.; Kozich, V.; Ahmed, A. A.; Kössl, F.; Oliver, K.; Karsten, H. *Nat. Chem.*, **2018**, 10, 126. (b) Lee, S. K.; Suits, A. G.; Schlegel, H. B.; Li, W. J. *J. Phys. Chem. Lett.*, **2012**, 3, 2541.
93. (a) Anton, D. R.; Crabtree, R. H. *Organometallics*, **1983**, 2, 855. (b) Avila-Sorroza, 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, 249–255
94. Z.; Gide, P.; Kankate, R.; *Arabian J. Chem.* **2013**, 10, 2051.
95. (a) Serrano, J. L.; Pérez, J.; García, L.; Sánchez, G.; García, J.; Lozano, P.; Zende, V.; Kapdi, A. *Organometallics*, **2015**, 34, 522. (b) Nelson, N. J.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.*, **2017**, 353, 278.
96. Sherwood, J. H.; Clark, I. J.; Fairlamb, S.; Slattery, J. M. *Green Chem.*, **2019**, 21, 2164.
97. (a) Lucio-Martínez, F.; Adrio, L. A.; Polo-Ces, P.; Ortigueira, J. M.; Fernández, J. J.; Adams, H.; Pereira, M. T.; Vila, J. M. *Dalton Trans.*, **2016**, 45, 17598. (b) Arumugam, V.; Kaminsky, W.; Bhuvaneshc, N. S. P.; Nallasamy, D. *RSC Adv.*, **2015**, 5, 59428.

## Apéndice espectroscópico

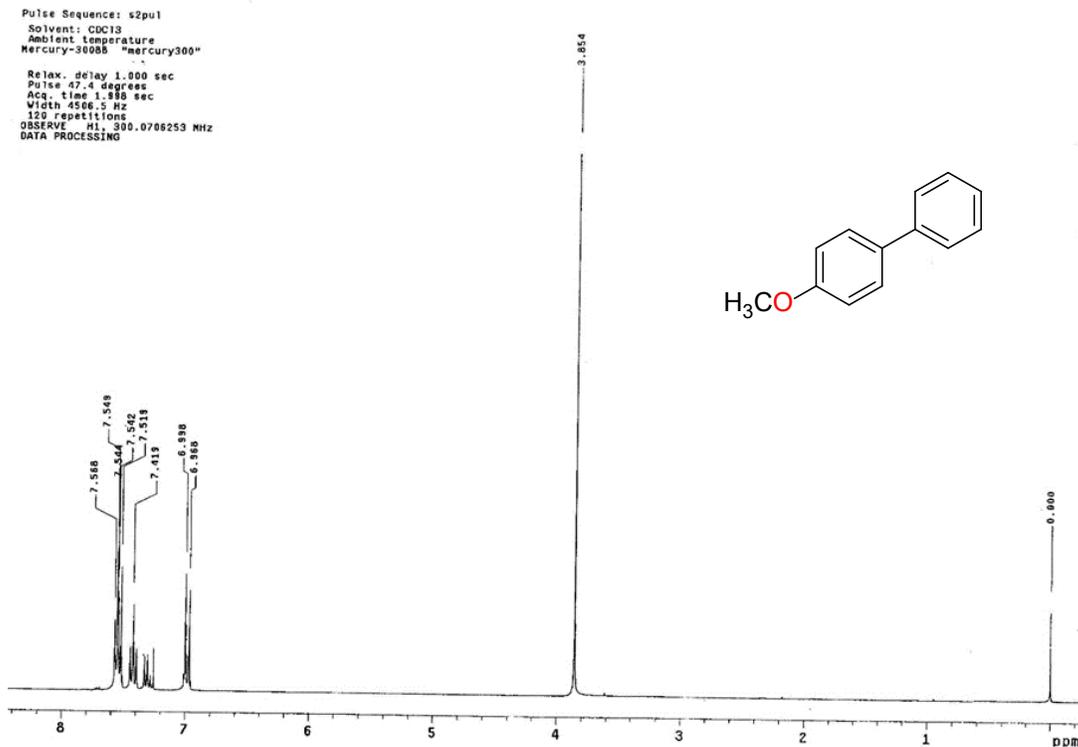
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) compuesto **5a**.<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) compuesto **5a**.



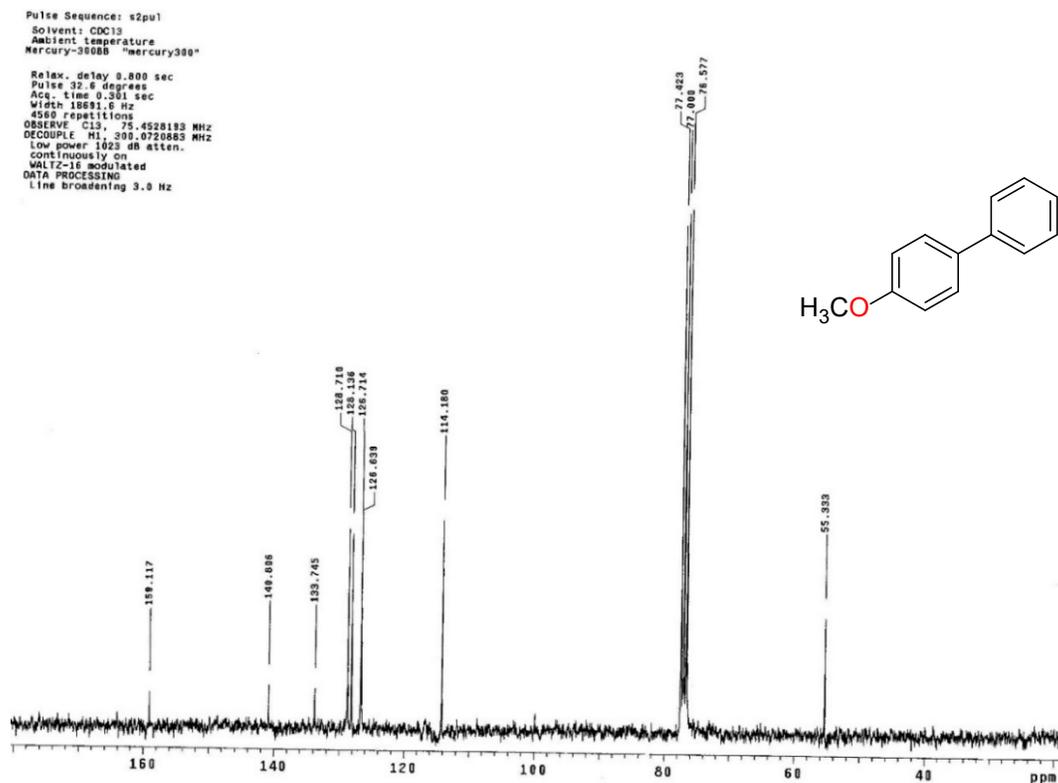
$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) compuesto **5b**.



$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) compuesto **5b**.

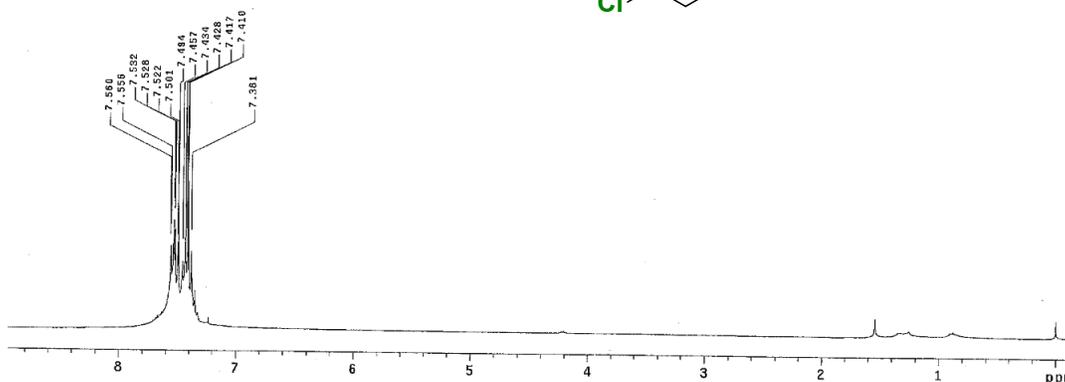
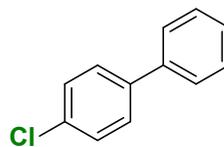


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) compuesto **5c**.



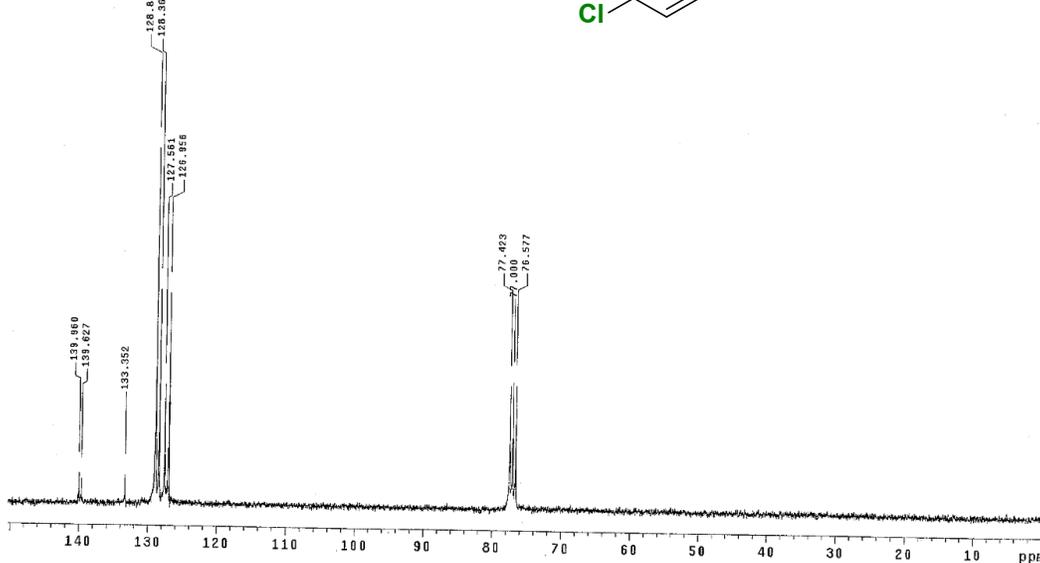
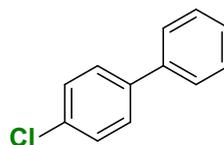
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) compuesto **5c**.

Pulse Sequence: s2pu1  
 Solvent: CDCl3  
 Ambient temperature  
 Mercury-300MS "mercury300"  
 Relax. delay 1.000 sec  
 Pulse 47.4 degrees  
 Acq. time 1.998 sec  
 Width 4506.5 Hz  
 64 repetitions  
 OBSERVE H1, 300.0706318 MHz  
 DATA PROCESSING  
 FT size 32768  
 Total time 6 min, 23 sec

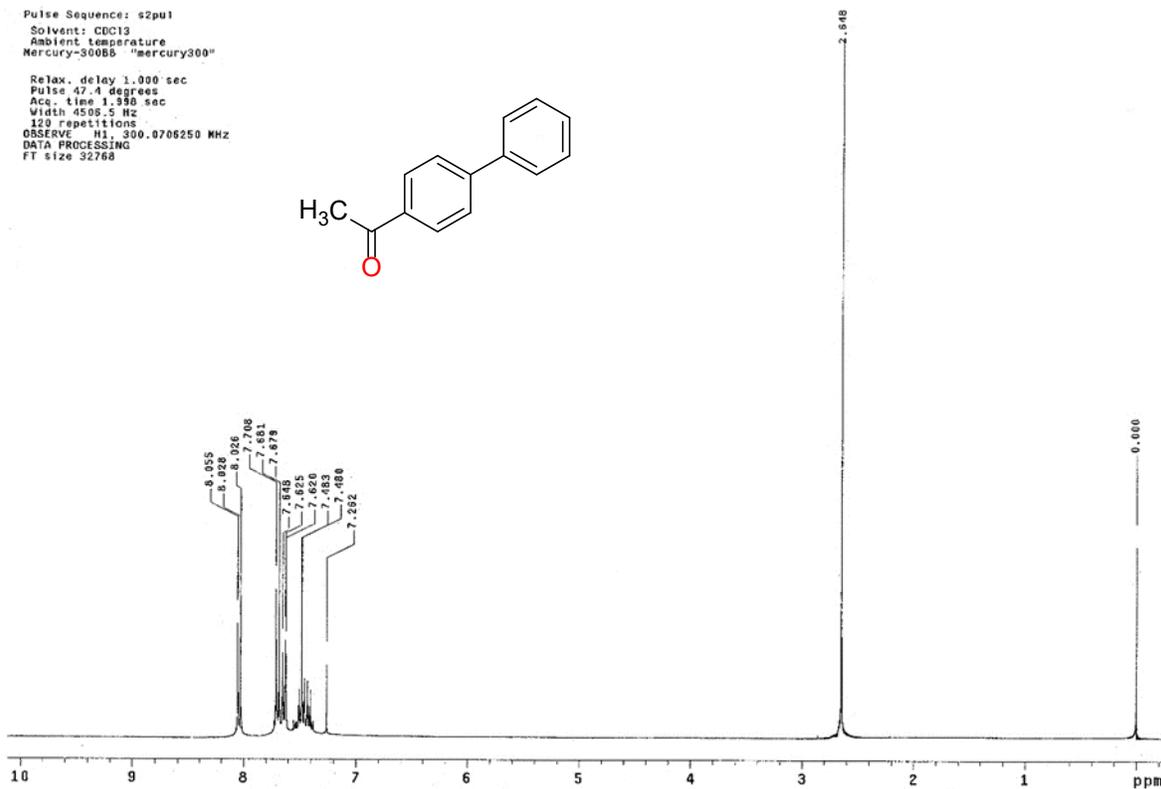


<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) compuesto **5d**.

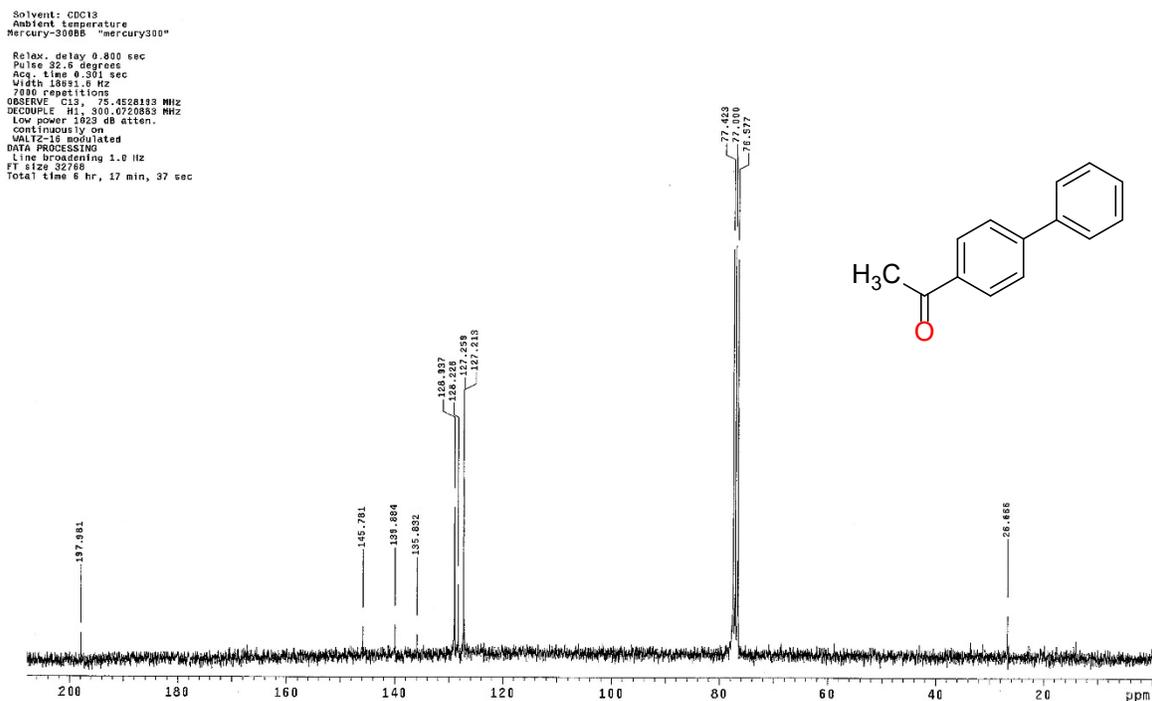
Pulse Sequence: s2pu1  
 Solvent: CDCl3  
 Ambient temperature  
 Mercury-300MS "mercury300"  
 Relax. delay 0.800 sec  
 Pulse 32.4 degrees  
 Acq. time 0.301 sec  
 Width 18891.6 Hz  
 8000 repetitions  
 OBSERVE C13, 75.4528216 MHz  
 DECOUPLE H1, 300.0720885 MHz  
 Low power 1023 dB atten.  
 Continuously on  
 WALTZ-16 modulated  
 DATA PROCESSING  
 Line broadening 1.0 Hz  
 FT size 32768  
 Total time 3 hr, 8 min, 55 sec



<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) compuesto **5d**.

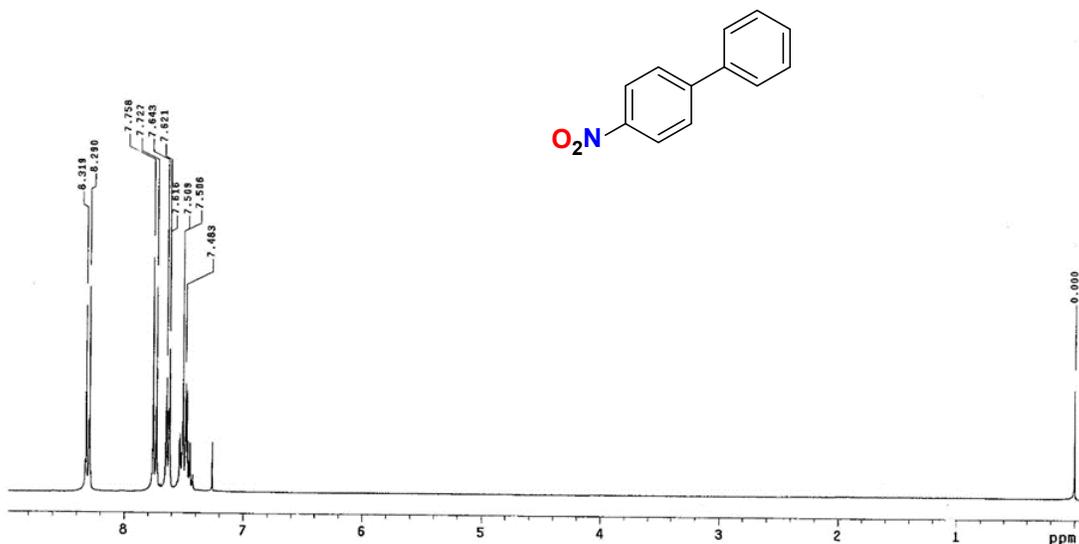


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) compuesto **5e**.



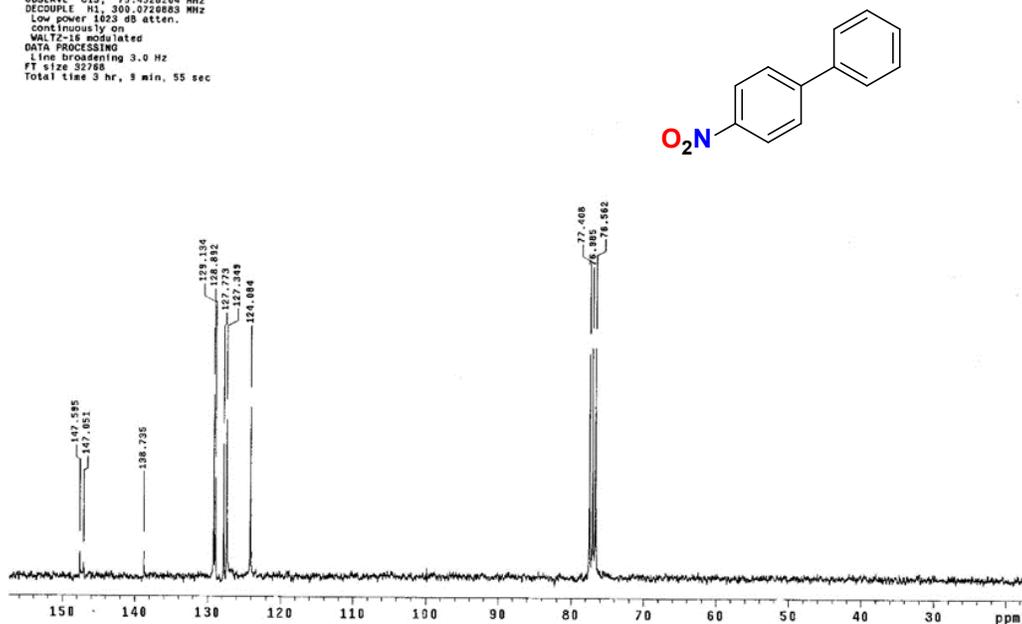
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) compuesto **5e**.

Pulse Sequence: s2pu1  
 Solvent: CDCl3  
 Ambient Temperature  
 Mercury-300BB "Mercury300"  
 Relax. delay 1.000 sec  
 Pulse 47.4 degrees  
 Acq. time 1.998 sec  
 Width 4506.5 Hz  
 80 repetitions  
 OBSERVE H1, 300.0706239 MHz  
 DATA PROCESSING

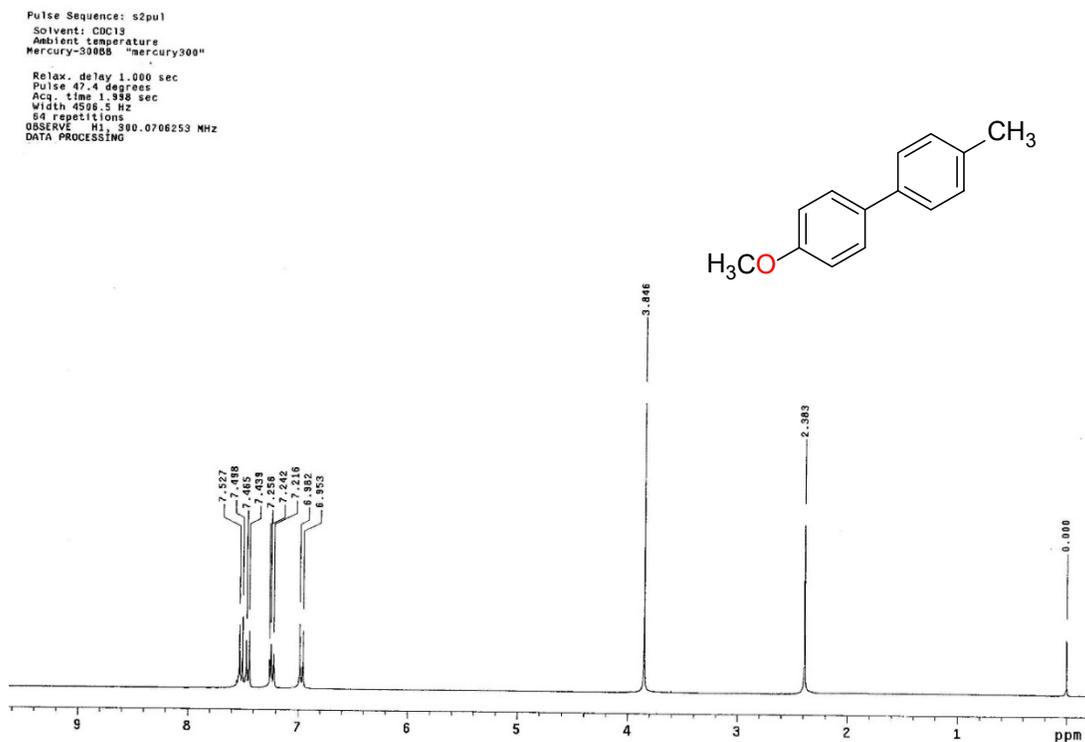


$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) compuesto **5f**.

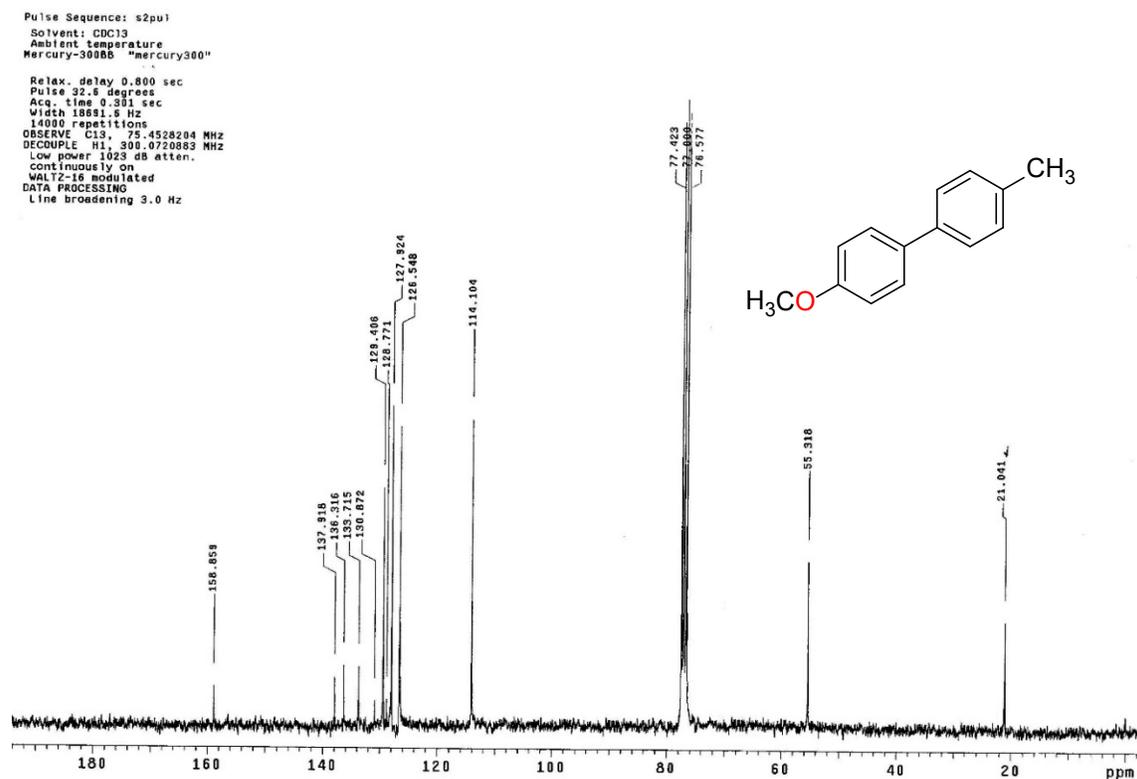
Pulse Sequence: s2pu1  
 Solvent: CDCl3  
 Ambient temperature  
 Mercury-300BB "Mercury300"  
 Relax. delay 0.800 sec  
 Pulse 32.0 degrees  
 Acq. time 0.351 sec  
 Width 18681.5 Hz  
 4208 repetitions  
 OBSERVE C13, 75.4528204 MHz  
 DECOUPLE H1, 300.0728085 MHz  
 Low power 1823 dB atten.  
 Continuously on  
 WALTZ-16 MODULATED  
 DATA PROCESSING  
 Line broadening 3.0 Hz  
 FT size 32768  
 Total time 3 hr, 3 min, 55 sec



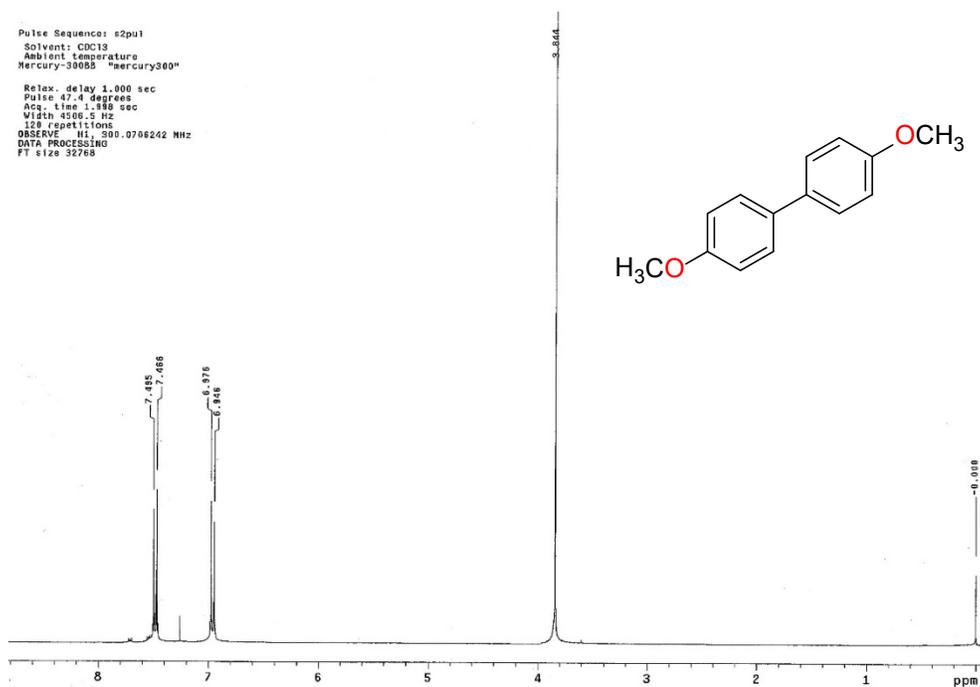
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) compuesto **5f**.



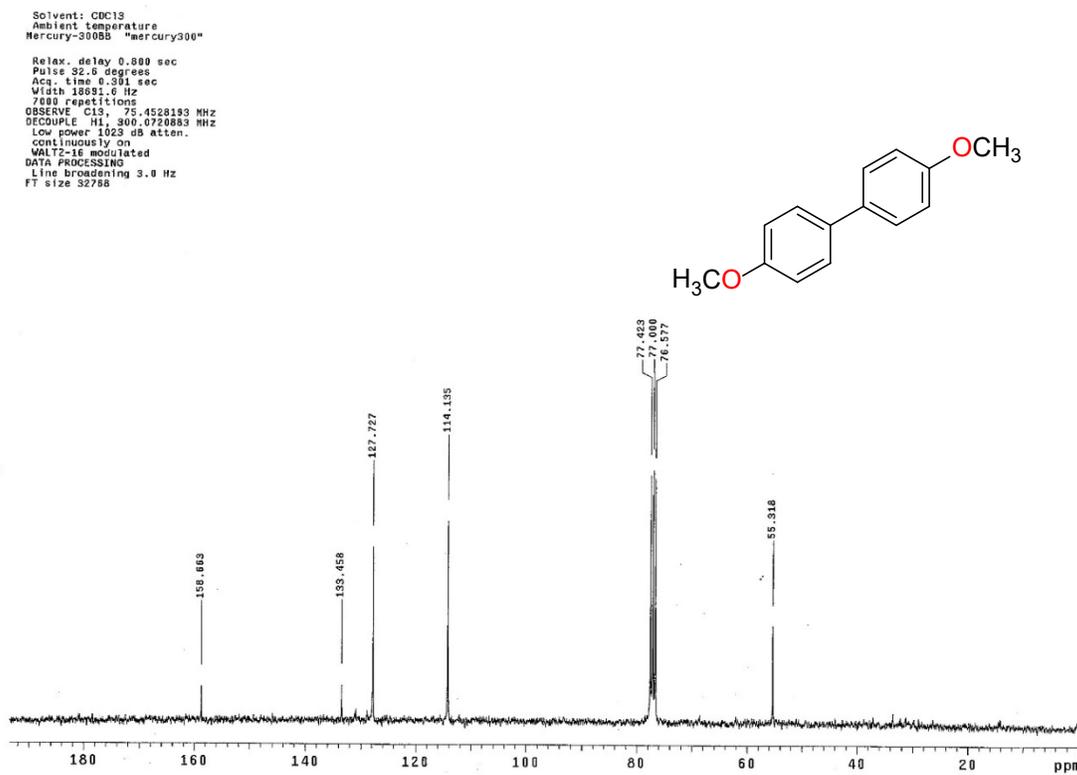
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) compuesto **6a**.



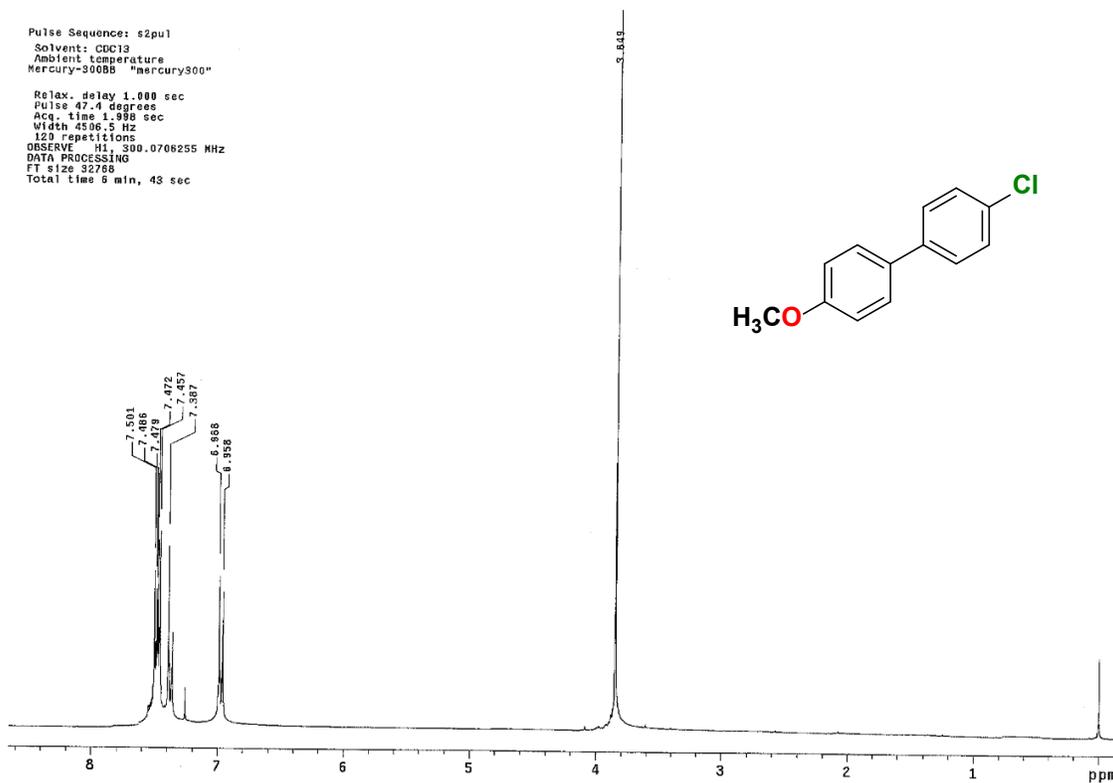
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) compuesto **6a**.



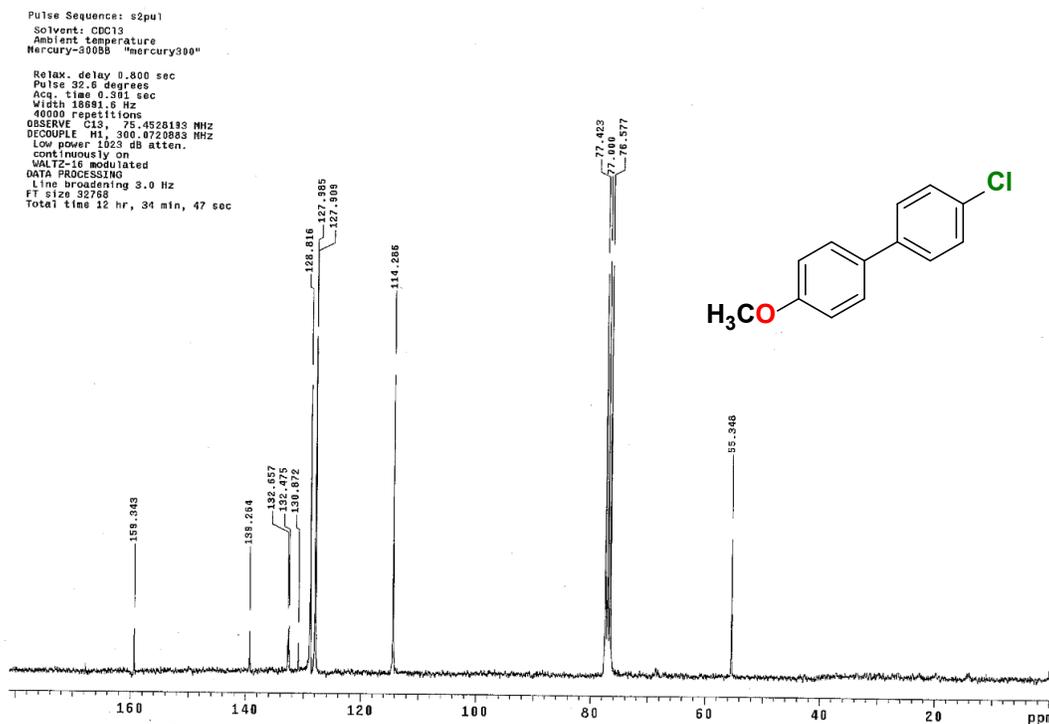
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) compuesto **6b**.



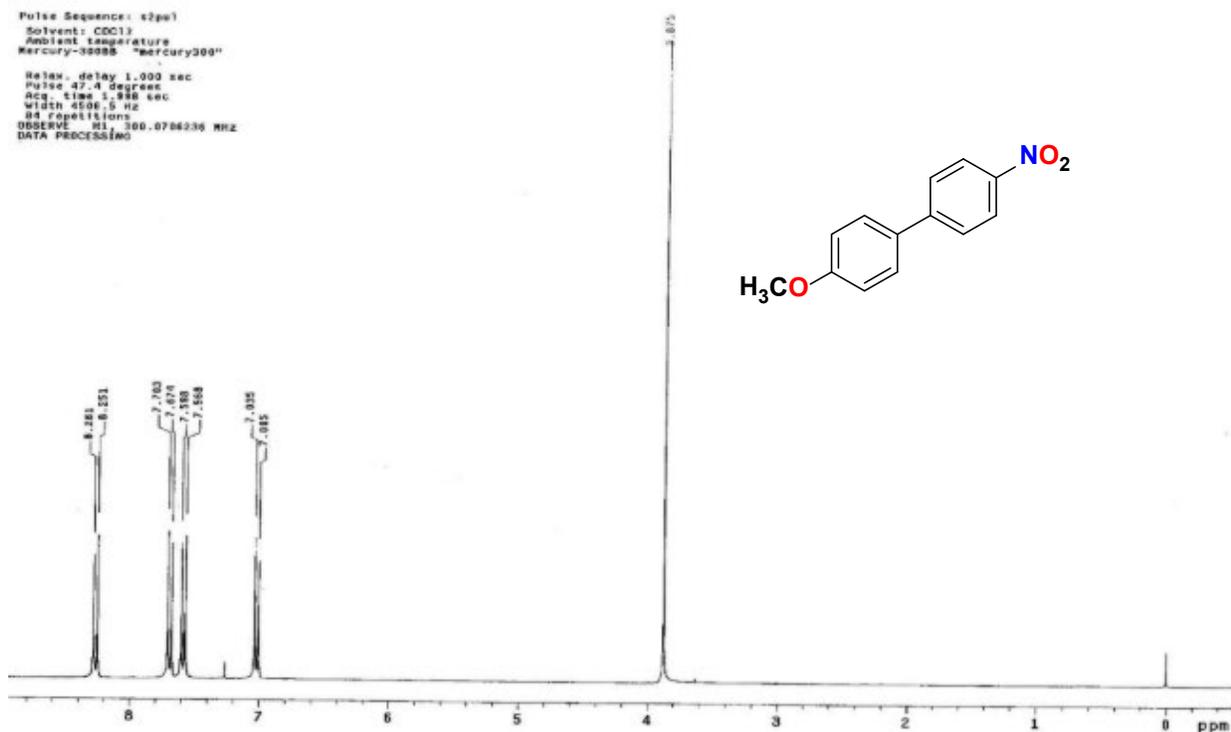
$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) compuesto **6b**.



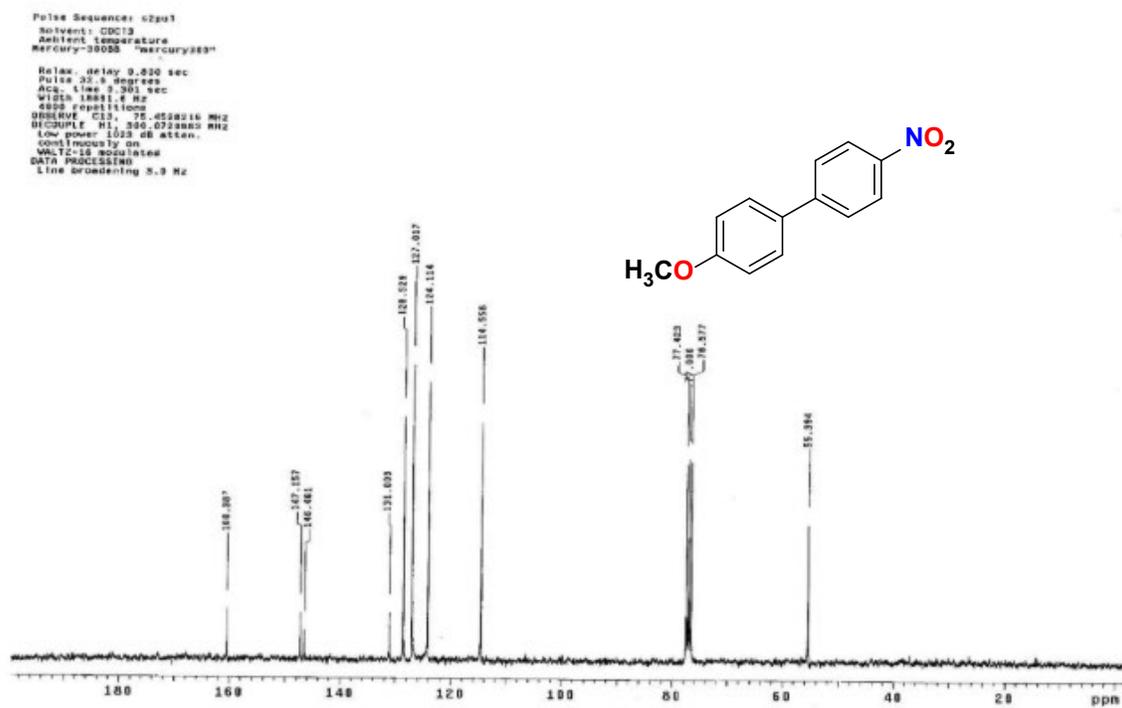
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) compuesto **6c**.



<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) compuesto **6c**.



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) compuesto **6d**.



$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) compuesto **6d**.

