



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

***SÍNTESIS DE BIFENILOS POR ACOPLAMIENTO SUZUKI-
MIYaura ASISTIDO POR IRRADIACIÓN INFRARROJA
EMPLEANDO UN COMPLEJO CICLOPALADADO COMO
CATALIZADOR.***

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

LICENCIADA EN QUÍMICA

PRESENTA:

MARÍA CARMEN MEDINA MACÍAS

ASESOR: DR. FERNANDO ORTEGA JIMÉNEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2015



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

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



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

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Síntesis de Bifenilos por Acoplamiento Suzuki-Miyaura Asistido por Irradiación Infrarroja Empleando un Complejo Ciclopaladado como Catalizador.

Que presenta la pasante: María Carmen Medina Macías

Con número de cuenta: 304330537 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura de Química

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 29 de Abril de 2015.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	<u>Dr. José Guillermo Penieres Carrillo</u>	
VOCAL	<u>Dr. José Luis Arias Téllez</u>	
SECRETARIO	<u>Dr. Fernando Ortega Jiménez</u>	
1er. SUPLENTE	<u>Q. Georgina Franco Martínez</u>	
2do. SUPLENTE	<u>Dra. María Guillermina Rivera Martínez</u>	

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

Agradecimientos

Este trabajo de tesis fue realizado bajo los sabios consejos del doctor Fernando Ortega Jiménez, a quien siempre le estaré agradecida por su apoyo e impulso en mi vida académica.

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por la enseñanza impartida y por brindarme la oportunidad de crecer tanto profesionalmente así como humanísticamente. Asimismo a mis profesores quienes han dejado una afable imagen en mi memoria.

De manera muy especial agradezco a mis padres por darme la vida, por todos sus cuidados, su amor, el apoyo incondicional y sus valiosos consejos.

A mis hermanos Eduardo, Javier y Jorge.

A mis tíos Julián, Guadalupe, Javier, Edith, Edmundo, Arturo, Nina, Luz María, Juanita, Enriqueta, Adolfo, Joaquín y Francisco.

A mis primos Andrés, Alejandro, Andrea, Abel, Enrique, Rodrigo, Ana, Edmundo, Francisco.

A mis amigos y compañeros Eduardo, Marco, Romeo, Absalón, Mario, Israel, Isabel, Francisco, Eduardo y de manera muy especial a Lydia y Alehli.

A los profesores que integran mi jurado les agradezco todo el apoyo y consejos que me obsequiaron en la revisión de este trabajo.

A Poncho por su incondicional apoyo, por su compañía y por su cariño.

A los proyectos **CONACYT 153059**, **DGAPA IA201112** y **PIAPIC14** por el apoyo económico para la realización de este trabajo.

Dedicatorias

Con mucho agradecimiento le dedico este trabajo a mis padres, quienes de manera acogedora nos han guido y apoyado durante todo nuestro recorrido.

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

Índice

Agradecimientos	i
Dedicatorias	ii
Índice	iv
Tabla de abreviaturas y acrónimos	1
Lista de compuestos sintetizados	2
Introducción	4
1. Generalidades.....	6
1.1. Química Organometálica.....	6
1.1.1. Principios básicos de la química organometálica	7
1.1.1.1 Estado de oxidación.....	7
1.1.1.2 Número de electrones d y regla de los 18 electrones	8
1.1.1.3 Sitios vacantes.....	10
1.2 Complejos Ciclopaladados.....	12
1.2.1 Definición	12
1.2.2 Clasificación.....	13
1.3 Catálisis	14
1.3.1 TON	16
1.3.2 TOF.....	16
1.4 Reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura	17
1.4.1 Historia.....	17
1.4.2 Definición	17
1.4.3 Mecanismo de reacción	18
1.4.4 Aplicaciones de la reacción Suzuki-Miyaura.....	19
1.5 Irradiación Infrarroja	21
1.5.1 Espectro electromagnético.....	21
1.5.2 Infrarrojo	22
1.5.3 Aplicaciones en Química.....	24
2. Hipótesis	26
3. Objetivos	27

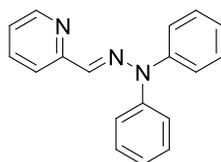
3.1	Objetivo general	27
3.2	Objetivos particulares	27
4.	Parte experimental.....	28
4.1	Materiales y reactivos	28
4.2	Equipo	29
4.3	Metodología experimental	29
4.3.1	Síntesis de la <i>N,N</i> -difenílhidrazona del piridincarbaldéido (1) 29	
4.3.2	Purificación	30
4.3.3	Síntesis del complejo ciclopaladado (2)	30
4.3.4	Metodología para el acoplamiento Suzuki-Miyaura a temperatura ambiente	31
4.3.5	Metodología general para el acoplamiento Suzuki-Miyaura empleando irradiación infrarroja	31
4.3.6	Purificación de los productos obtenidos	32
5.	Resultados y discusión.....	36
5.1	Síntesis del complejo ciclopaladado	36
5.2	Evaluación catalítica del complejo en el acoplamiento Suzuki- Miyaura.....	37
5.2.1	Reacción a temperatura ambiente	38
5.2.2	Reacción empleando IR como fuente de energía.....	40
5.2.2.1	Evaluación de la base.....	40
5.2.2.2	Evaluación del disolvente	42
5.2.2.3	Evaluación de la concentración de catalizador	43
5.3	Obtención de bifenilos <i>p</i> -sustituídos.....	44
	Conclusiones	50
	Referencias.....	51
	Apéndice espectroscópico.....	55

Tabla de abreviaturas y acrónimos

[Pd]	concentración del catalizador de paladio
C-C	enlace carbono-carbono
CCF	cromatografía en capa fina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
EtOH	etanol
IR	Infrarrojo
MeOH	metanol
mg	miligramos
mL	mililitros
mmol	milimoles
mol	moles
nm	nanómetros
ppm	partes por millón
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio (de sus siglas en inglés)
TOF	turnover frequency (de sus siglas en inglés)
TON	turnover number (de sus siglas en inglés)
UV	luz ultravioleta
v/v	relación volumen/volumen
λ	longitud de onda
μm	micrómetros

Lista de compuestos sintetizados

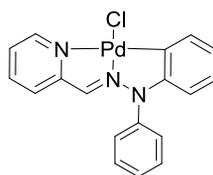
N,N-Difenilhidrazona del 2-piridincarbaldéido



1

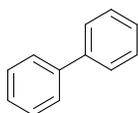
6-Cloro-11-fenilpirido[1',2':3,4][1,3,2]diazapaladolo[1,2-b][1,2,3]

benzodiazapaladol



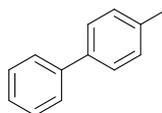
2

1,1'-Bifenilo



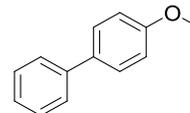
5a

4-Metilbifenilo



5b

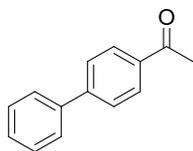
4-Metoxibifenilo



5c

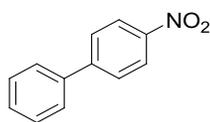
2

4-Acetilbifenilo



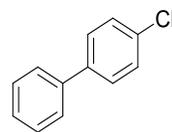
5d

4-Nitrobifenilo



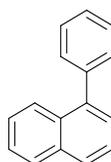
5e

4-Clorobifenilo



5f

1-Fenilnaftaleno



5g

Introducción

La química organometálica es una de las áreas más importantes e interesantes de la química contemporánea, al incluir en su ámbito de estudio a todos los compuestos en los que un metal se une a una especie orgánica a través de un átomo de carbono. La química organometálica es una rama muy amplia y necesariamente interdisciplinaria.

En este sentido, los compuestos organometálicos juegan un papel muy importante dentro de la química sintética ya que muchos de ellos actúan como catalizadores o bien como fuentes de carbono nucleofílico, el cual es un atributo muy particular que presentan este tipo de compuestos.

De entre la gran variedad de compuestos organometálicos que existen, hay un gran interés sobre un grupo de compuestos denominados complejos ciclopaladados o paladaciclos, ya que éste tipo de complejos constituyen indudablemente uno de los grupos de mayor importancia en la química organometálica y su enorme desarrollo surgió a mediados del siglo pasado, tanto en el ámbito académico como industrial.¹

La química de los paladaciclos es de suma importancia debido a que son compuestos relativamente fáciles de sintetizar, en los que se pueden modular tanto las propiedades estéricas como electrónicas, simplemente cambiando el tamaño del metalociclo, la naturaleza del carbono metalado, el tipo de grupo donador y el sustituyente en la parte orgánica. Estos factores determinan la formación del complejo, la flexibilidad del enlace entre el ligante y el átomo de paladio y su consecuencia sobre la estructura del complejo, características que confieren un interesante potencial de aplicaciones para este tipo de complejos, particularmente en síntesis orgánica,² y en catálisis química.³

Su uso como sistemas catalíticos se ha visto reflejado en las denominadas reacciones de acoplamiento cruzado, tales como la reacción de Heck, Negishi y Suzuki.⁴

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.

En este contexto, el acoplamiento Suzuki-Miyaura 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,⁵ en particular ésta reacción emplea compuestos organoborados y representa un método efectivo para la construcción de enlaces C-C; como consecuencia, ha tenido múltiples aplicaciones en áreas como la farmacia, ciencia de materiales, química agrícola,⁶ entre otras. Su impacto en síntesis orgánica se atribuye a que provee de un método general para la obtención de biarilos, moléculas que se encuentran en polímeros,⁷ compuestos con actividad biológica,⁸ ligantes⁹ y varios materiales.¹⁰

La ventaja del acoplamiento Suzuki-Miyaura se encuentra en las condiciones suaves en las que suele llevarse a cabo la reacción, lo que la conduce a tolerar una variedad de grupos funcionales, las materias primas son de fácil acceso y la gran estabilidad que tienen los ácidos borónicos.

Dado lo anterior, el presente trabajo de tesis, realizado a partir de una investigación experimental en el laboratorio L-121 de la sección de Química Orgánica en FES Cuautitlán-UNAM ilustra los resultados alcanzados sobre la síntesis de una gama de biarilos *para* sustituidos, los cuales fueron obtenidos a través de la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura empleando como catalizador un complejo ciclopaladado derivado de un ligante tridentado [C,N,N] de una arilhidrazona, usando como fuente de energía la irradiación infrarroja (infrarrojo cercano). La síntesis de estos biarilos permitió evaluar la capacidad catalítica de dicho complejo, así como el uso de la irradiación infrarroja como medio de calentamiento para poder promover el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura.

1. Generalidades.

1.1. Química Organometálica.

Los compuestos organometálicos, con sus enlaces metal-carbono, se encuentran entre la interfaz entre la química orgánica clásica y la química inorgánica lidiando con la interacción entre especies metálicas y moléculas orgánicas.¹¹

Los compuestos organometálicos son definidos por las revistas científicas que son líder en el tema como un compuesto en el cual existe una interacción ya sea iónica, covalente, localizada o deslocalizada entre uno o más átomos de carbono de un grupo orgánico o molécula y un metal del grupo principal, transición, lantánido o actínido. Se entiende que el elemento al cual se encuentra unido el carbono es más electropositivo que el carbono en los compuestos organometálicos.¹²

La forma de dividir esta parte de la química es muy variada; por ejemplo, los compuestos organometálicos se han clasificado de acuerdo con el tipo de enlace que une a los átomos de carbono con los centros metálicos, en: organometálicos de los grupos s, p, d y f, que a su vez pueden ser iónicos o covalentes; también se clasifican de acuerdo con la capacidad de los ligantes para ceder y/o aceptar pares de electrones, como complejos con ligantes donadores σ , donadores σ /aceptores π y donadores π /aceptores π .¹³

En las raíces del árbol genealógico de la química organometálica destacan tres científicos y los compuestos que cada uno de ellos sintetizaron: Zeise, en 1827, con la sal $K[PtCl_3(CH_2=CH_2)]$, que hoy lleva su nombre y cuya estructura no fue esclarecida sino hasta mediados del siglo XX; Frankland con el dietilzinc $Zn(CH_2CH_3)_2$, en 1849, y Schlenck con el etil-litio CH_3CH_2Li , en 1917,¹⁴ y Grignard con el bromuro de etilmagnesio CH_3CH_2MgBr en 1899. A este último y sus análogos se les conoce actualmente como reactivos de Grignard (organohalomagnesianos).

Algunos de los compuestos reactivos de Grignard así como los organoliticos son utilizados en la actualidad para la formación de enlaces carbono-carbono por reacción con una variedad de compuestos orgánicos (aldehídos, cetonas, ésteres, etcétera). La preparación de los compuestos organomagnesianos y organolitados permitió un avance importante en la química orgánica.

1.1.1. Principios básicos de la química organometálica

Los metales de transición han sido estrictamente definidos como elementos con orbitales d ó f parcialmente llenos, ya sea como átomos o como metales en estados de oxidación negativo, positivo o cero. El gran número de elementos de transición que esta definición comprende, se subdivide en tres grupos principales: a) los elementos de transición principales o elementos del bloque d ; b) los elementos lantánidos, y c) los elementos actínidos.

A continuación se mencionarán los principios básicos de la química organometálica de los elementos de transición principales, los cuales tienen parcialmente llenos sus orbitales d , y son los que tienen más importancia en la formación del enlace en sus correspondientes compuestos organometálicos. Los metales de este grupo al tener los orbitales d parcialmente llenos, presentan una amplia gama de estados de oxidación y números de coordinación.

La naturaleza del metal es crítica para entender la reactividad de los compuestos organometálicos y los principales conceptos de interés son: el estado de oxidación, el número de electrones d sobre el metal en el estado de oxidación considerado y la facilidad de éste para formar sitios vacantes de coordinación.

1.1.1.1 Estado de oxidación

El estado de oxidación se define como la carga que queda sobre el metal cuando todos los ligantes han sido retirados con su configuración electrónica normal, es decir, con todos sus pares de electrones. El estado de oxidación no es una

propiedad física del metal y no puede ser medido; es sólo un formalismo que ayuda a contar el número de electrones y depende del número de electrones *d* del metal (**Tabla 1**).

Tabla 1. Electrones *d* en los metales de transición en función de su estado de oxidación.

Número del Grupo		4	5	6	7	8	9	10	11	
Primer Periodo	3d	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	
Segundo Periodo	4d	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	
Tercer Periodo	5d	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	
Estado de oxidación (<i>dⁿ</i>)		0	4	5	6	7	8	9	10	-
	I	3	4	5	6	7	8	9	10	
	II	2	3	4	5	6	7	8	9	
	III	1	2	3	4	5	6	7	8	
	IV	0	1	2	3	4	5	6	7	

Las propiedades químicas de los ligantes no están siempre en concordancia con el concepto del estado de oxidación; así, los ligantes hidruro son siempre considerados con carga negativa, mismo si los hidruros en algunos compuestos organometálicos son fuertemente ácidos ($\text{HCo}(\text{CO})_4$).

1.1.1.2 Número de electrones *d* y regla de los 18 electrones

El conocimiento del número de electrones *d* en los compuestos organometálicos de los metales de transición es primordial para entender la regla de los 18 electrones (la suma de los electrones *d* del metal más los proporcionados por los

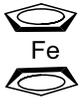
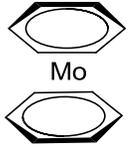
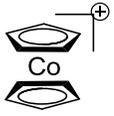
ligantes no debe exceder 18, aunque existen excepciones a la regla). La regla de los 18 electrones determina el número máximo de ligantes permitidos para cualquier metal, en cualquier estado de oxidación. Los complejos que contienen 18 electrones están coordinativamente saturados, por lo que no pueden aceptar un ligante más; aquellos que no tienen 18 electrones alrededor del metal están coordinativamente insaturados, es decir, tienen un sitio vacante de coordinación.

Esta regla es de suma importancia, ya que al saber de cuántos electrones dispone un metal en un complejo, permite predecir los posibles mecanismos de reacción que experimentan los compuestos organometálicos.

Existen dos modos para contar los electrones del metal en un complejo, el método neutro o covalente y el método iónico.

La aplicación de la regla es simple y a continuación se muestran algunos ejemplos empleando ambos métodos (ver **Tabla 2**).

Tabla 2. Regla de los 18 electrones para algunos complejos.

Modelo Iónico			Modelo Covalente	
2x C ₅ H ₅ ⁻	12e		2 x C ₅ H ₅	10e
Fe ²⁺	<u>6e</u>		Fe	<u>8e</u>
	18e			18e
2 x C ₆ H ₆	12e		2 x C ₆ H ₆	12e
Mo	<u>6e</u>		Mo	<u>6e</u>
	18e			18e
2 x C ₅ H ₅ ⁻	12e		2 x C ₅ H ₅	10e
Co ³⁺	<u>6e</u>		Co	9e
	18e		Carga	<u>-1e</u>
				18e

1.1.1.3 Sitios vacantes

Los sitios vacantes son importantes en los procesos catalíticos, ya que los sustratos se deben coordinar al metal antes de reaccionar. Hay una gran variedad de ligantes que pueden unirse a un metal de transición y su hapticidad se representa por la letra griega η con un número n colocado como superíndice derecho, que indica el número de átomos unidos al metal.

Un mismo ligante puede presentar diferentes modos de coordinación y por lo mismo diferente hapticidad; asimismo, los ligantes pueden aportar o retirar densidad electrónica, lo cual afecta la reactividad del centro metálico y en consecuencia pueden ser negativos, positivos o neutros.

La tabla 3 muestra los ligantes más comunes y el número de electrones que cada uno de ellos es capaz de donar al metal, aunque algunos de ellos son capaces de donar diferente número de electrones; se ilustra también la forma de contarlos para tomarlos en cuenta al momento de aplicar la regla de los 18 electrones ya mencionada.

Tabla 3. Tipos de ligantes más comunes.

Ligante	Tipo	Modelo Covalente	Modelo Iónico
F, Cl, Br, I. H, OH, OR, SR, NH₂, AsR₂, NR₂, PR₂, Alquilo, Arilo, Vinilo, Acilo	X	1e ⁻	2 e ⁻
Carbenos o Alquilenos =CH₂ Nitrenos =NR₂ Fosfonidienos =PR	X ₂	2 e ⁻	2 e ⁻
Dadores de un par libre: H₂O, H₂S, THF, CS, CO, NR₃, SR₂	L	2 e ⁻	2 e ⁻
O₂CNR₂, S₂CNR₂, η³-alilo, η³-acetato	LX	3 e ⁻	4 e ⁻
Dimetoxietano (CH₃OCH₂CH₂OCH₃) Disulfuros Diaminas Difosfinas η⁴-Dienos	L ₂	4 e ⁻	4 e ⁻
η⁵-Ciclopentadieno	L ₂ X	5 e ⁻	6 e ⁻
η⁶-Arenos	L ₃	6 e ⁻	6 e ⁻

Donde X representa a los ligantes radicalarios de 1 electrón (modelo covalente) y L ligandos que aportan 2 electrones.

1.2 Complejos Ciclopaladados.

1.2.1 Definición

Un complejo ciclopaladado o paladaciclo¹⁵ en general se puede definir como cualquier compuesto de paladio que contenga un enlace paladio-carbono, intramolecularmente estabilizado por uno o dos átomos neutros donadores de electrones (Y), donde la parte orgánica actúa como un ligante C-aniónico de cuatro electrones o como ligante C-aniónico de seis electrones (**Figura 1**).

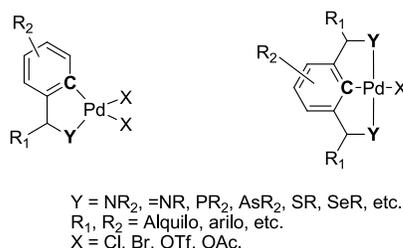
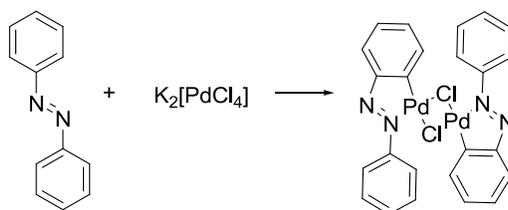


Figura 1. Ejemplos de paladaciclos.

El primer complejo ciclopaladado se reportó en 1965 cuando Arthur C. Cope y Robert W. Siekman hicieron reaccionar tetracloro paladato de potasio con azobenceno; ellos reportaron que habían logrado aislar un compuesto de paladio donde el metal presentaba enlaces covalentes con los átomos de carbono de los ligantes¹⁶ (**Esquema 1**).



Esquema 1. Reacción de obtención de paladaciclos de Cope y Siekman.

1.2.2 Clasificación

De acuerdo a la definición establecida, los paladacilos pueden ser divididos en dos diferentes clases basados en el fragmento orgánico: aniónico de cuatro electrones CY y YCY aniónico de seis electrones (**Figura 2**).

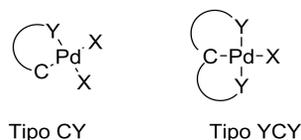


Figura 2. Tipos de complejos ciclopaladados CY y YCY.

Los paladacilos del tipo CY usualmente existen como dímeros con un puente, ya sea de un halógeno (**I**) o acetato (**II**), además pueden dividirse como especies neutras, catiónicas (**III**)¹⁷ o aniónicas (**IV**),¹⁸ las especies neutras pueden encontrarse como monómeros (**V**),¹⁹ dímeros (**VI**)²⁰ o bis-ciclopaladados (**VII**),²¹ dependiendo de la naturaleza del otro ligante X (**Figura 3**).

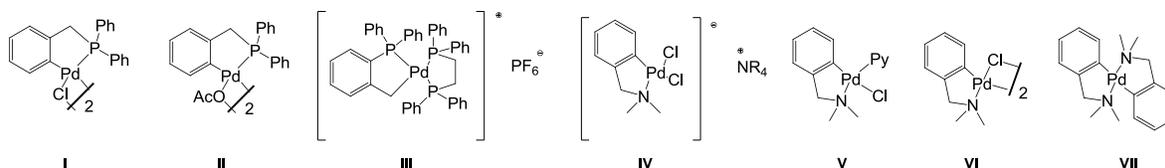


Figura 3. Ejemplos de paladacilos del tipo CY.

Por su parte, los paladacilos YCY, son generalmente monoméricos y pueden ser simétricos (**VIII** y **IX**)²² o no simétricos (**X** y **XI**)²³ (**Figura 4**). El carbono metalado es usualmente un carbono sp^2 (aromático y/o vinílico) (**X**)²⁴ y menos común es un carbono sp^3 (**XII**).

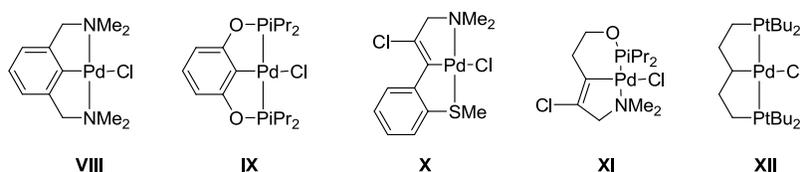


Figura 4. Ejemplos de paladaciclos del tipo YCY.

Los paladaciclos, tanto del tipo CY como YCY, pueden contener una gran variedad de grupos funcionales tales como: azobenceno,⁵ aminas,²⁵ iminas,²⁶ piridinas,²⁷ tiocetonas,²⁸ amidas,^{29,30} amidinas,³¹ tioéter,³² entre otros.

1.3 Catálisis

Las reacciones químicas presentan siempre barreras energéticas que deben ser superadas para que los reactivos puedan transformarse en productos y en muchas ocasiones estas barreras implican una alta inversión de energía a la reacción, por lo que es conveniente hacer uso de catalizadores.

Existen 2 tipos de catálisis: catálisis homogénea, en la que el catalizador está presente en la misma fase que el medio de reacción (**Figura 5a**) y catálisis heterogénea, en la cual el catalizador está presente en la reacción pero en diferente fase que el medio de reacción (**Figura 5b**). La catálisis enzimática, en la que los catalizadores son enzimas, que por lo general, están involucradas en procesos bioquímicos (**Figura 5c**).

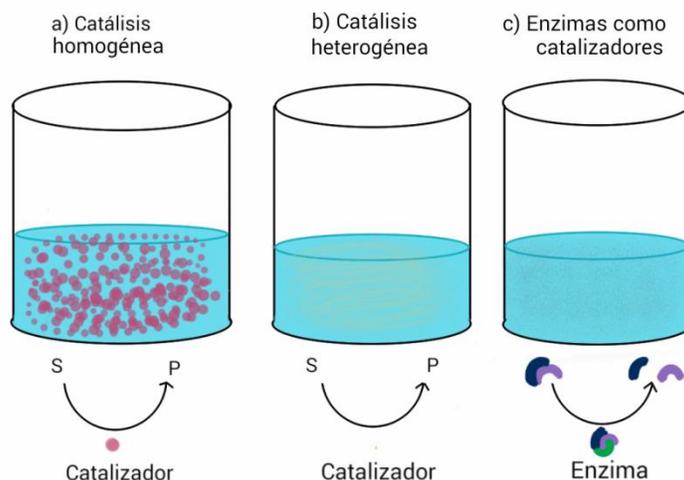


Figura 5. Ejemplos de los 2 tipos de catálisis y enzimas.

Los catalizadores son sustancias químicas que intervienen en una reacción, disminuyendo la energía de activación para poder lograr la transformación de los reactivos en productos, en tiempos más rápidos o bien empleando menos energía (**Figura 6**). Los catalizadores no afectan la composición química de los productos obtenidos, son sustancias que se pueden recuperar al final de una reacción sin ningún tipo de cambio químico, esto de manera ideal.

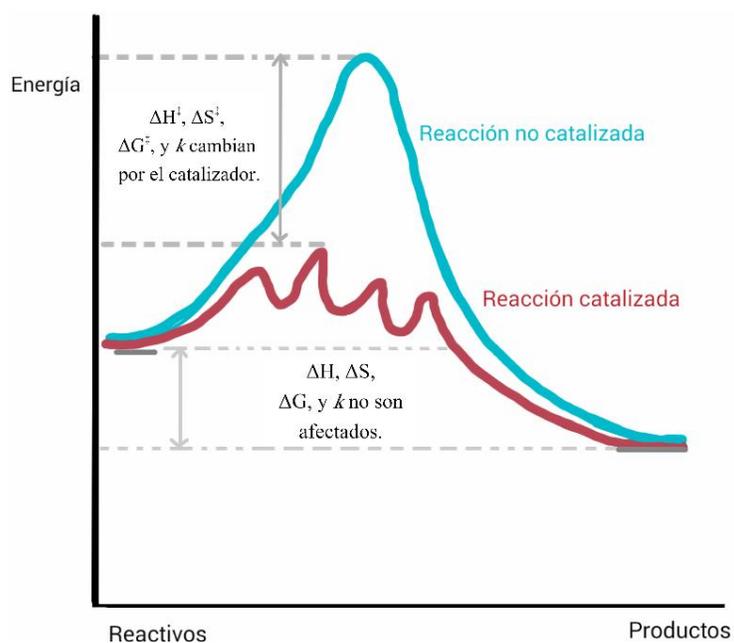


Figura 6. Diferencia entre reacciones catalizadas y no catalizadas.

Por lo general, para cuantificar el desempeño de un catalizador específico para reacciones orgánicas en términos de interés industrial y también académico entre otros, se emplean los términos TON (turnover number) y TOF (turnover frequency)³³ de sus siglas en inglés.

1.3.1 TON

Este término proporciona información acerca de la productividad del catalizador, está en términos de los moles de producto que se generan con respecto a los moles del catalizador empleado, por lo que es un término adimensional.

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

1.3.2 TOF

El TOF proporciona información de la actividad que el catalizador realiza durante un intervalo de tiempo bien definido, que por lo general, se establece en horas. Este término se originó a partir de las ecuaciones que se generan de la catálisis enzimática. Además, cuantifica la actividad específica de un centro catalítico para una reacción y bajo condiciones determinadas, es el número de ciclos catalíticos que ocurren por unidad de tiempo y sus unidades son h^{-1} .³⁴

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

1.4 Reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura

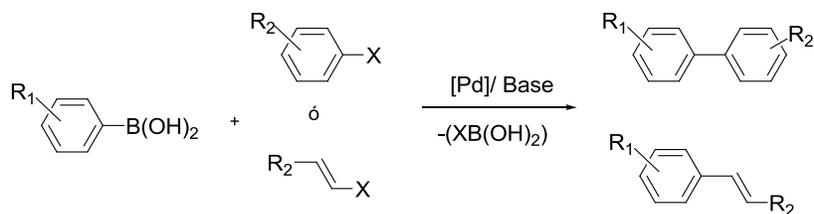
1.4.1 Historia

El acoplamiento de Suzuki-Miyaura fue reportado por primera vez en 1979 como un método para lograr la conexión entre un ácido organoborónico y un haluro orgánico empleando un catalizador de paladio. Este método obtuvo su importancia debido a que es un proceso más limpio, es decir, genera residuos menos tóxicos y es un método menos complejo para obtener compuestos que presentan 2 anillos aromáticos sustituidos directamente unidos.³⁵

El 6 de octubre de 2010 fueron otorgados los Premios Nobel de Química a Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki por sus novedosas contribuciones a la química.

1.4.2 Definición

El acoplamiento Suzuki-Miyaura implica la formación de un enlace carbono-carbono a partir de un halogenuro de arilo o vinilo, que reacciona con un ácido borónico, en presencia de un catalizador de paladio empleando una base (**Esquema 2**).



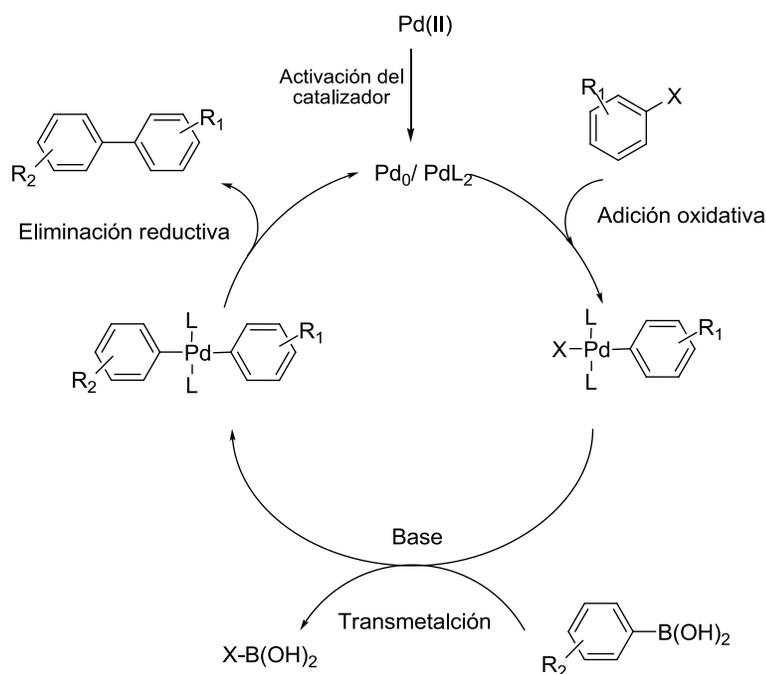
Esquema 2. Reacción de Suzuki-Miyaura con ácidos borónicos y haluros orgánicos.

El acoplamiento de Suzuki-Miyaura presenta muchas ventajas en las que cabe destacar que los derivados borónicos toleran una gran diversidad de grupos funcionales, los compuestos organoborónicos son fáciles de manipular y de almacenar, algunos son fáciles de preparar, tanto los reactivos como los subproductos generados del acoplamiento son comparativamente menos tóxicos que otros compuestos generados en otras reacciones.³⁶ La reacción puede llevarse a cabo sin necesidad de atmósfera inerte, soporta mezclas acuosas como disolvente de reacción, puede incluso ocurrir a temperatura ambiente, entre otras.

1.4.3 Mecanismo de reacción

El ciclo catalítico clásico propuesto para la reacción de Suzuki-Miyaura, se encuentra reportado en la literatura e implica un catalizador de paladio que oscila entre dos estados de oxidación Pd(0) y Pd(II) durante el curso de la reacción.

Generalmente, se parte de un pre-catalizador de Pd(II). El primer paso es la reducción *in situ* del pre-catalizador a Pd(0). A continuación, se produce la adición oxidante del haluro de arilo para formar el intermedio de Pd(II) mostrado en el esquema 3. Posteriormente, tiene lugar la transmetalación del ácido arilborónico. Por último, se produce la eliminación reductora dando lugar al producto de reacción y la especie catalítica de Pd(0) que dará comienzo a un nuevo ciclo catalítico.



Esquema 3. Ciclo catalítico del acoplamiento Suzuki-Miyaura.

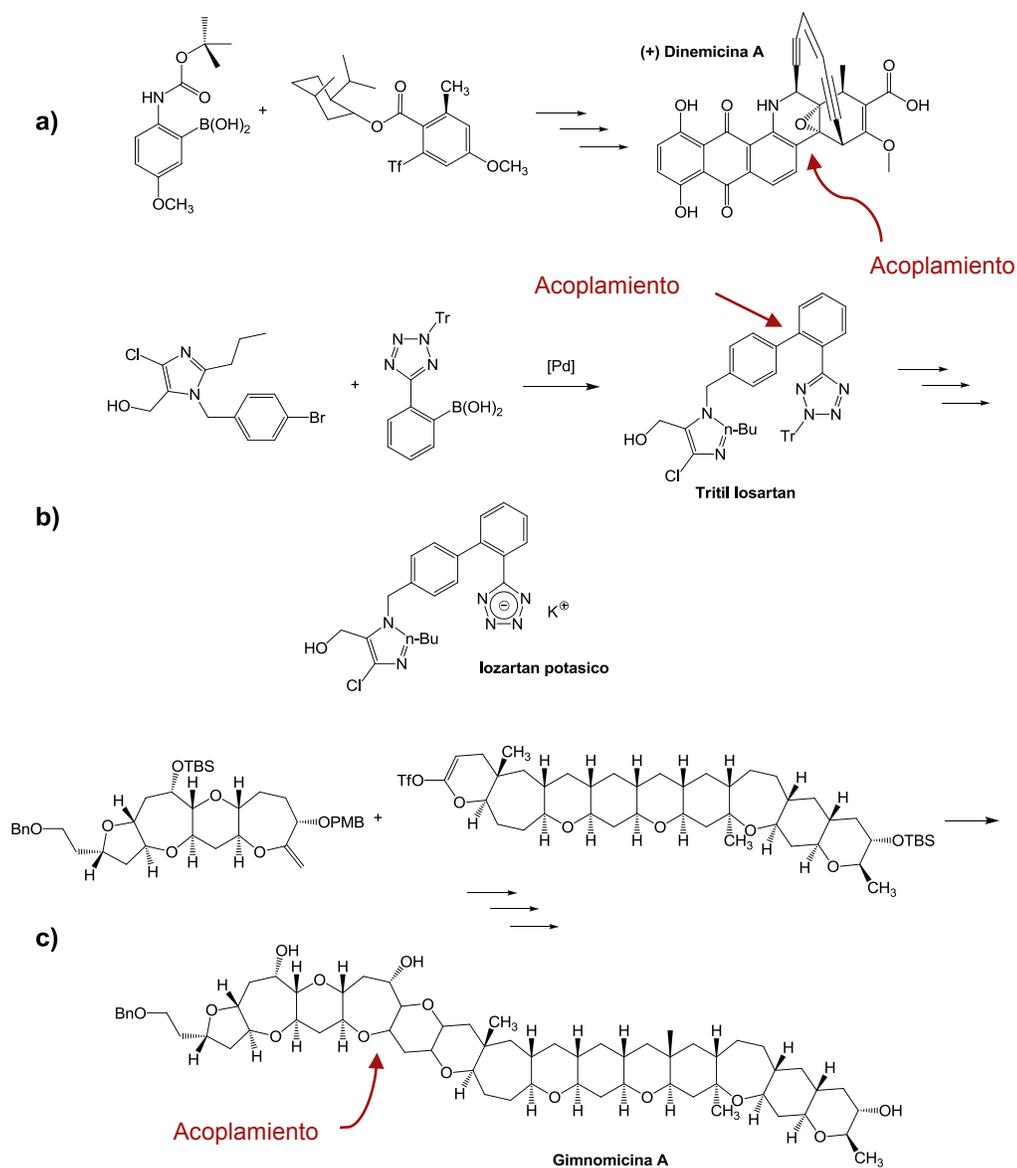
A diferencia de otros tipos de reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio en las que también se produce un paso de transmetalación, la reacción de Suzuki-Miyaura requiere la presencia de una base para formar con el ácido borónico un intermedio rico electrónicamente que resulte más reactivo que el propio ácido borónico original, y de este modo, facilitar la transmetalación con el complejo de paladio.

1.4.4 Aplicaciones de la reacción Suzuki-Miyaura

La reacción de Suzuki-Miyaura se aplica a la síntesis de diversos fármacos, como ejemplos se presentan los siguientes casos:³⁷

- Es un paso en la síntesis de un producto natural que presenta propiedades antitumorales: (+)-dinemicina A (**Esquema 4a**).^{37a}

- b) Se aplica a la fusión de 2 fragmentos aromáticos en la síntesis del losartan potásico, un vasoconstrictor (**Esquema 4b**).^{37b}
- c) A la fusión de 2 fragmentos de la gimnomicina es un producto natural que presenta citotoxicidad hacia las células P388 leucémicas (**Esquema 4c**).^{37c}



Esquema 4. Ejemplos de la aplicación del acoplamiento Suzuki-Miyaura en fármacos.

1.5 Irradiación Infrarroja

1.5.1 Espectro electromagnético

La luz visible, los rayos X, las microondas, las ondas de radio, entre otras, son distintos tipos de radiación electromagnética y en forma colectiva constituyen el espectro electromagnético.

Las ondas electromagnéticas se presentan con diferentes frecuencias y longitudes de onda, el conjunto de todas estas se llama espectro electromagnético el cual comprende desde las que tienen longitud de onda de 10^{10} μm , como son las ondas de radio, hasta las que tienen 10^{-9} μm que son los rayos cósmicos. El espectro está dividido en diferentes secciones de acuerdo a rangos de longitud de onda (**Figura 7**). El espectro electromagnético consiste en un intervalo continuo y las posiciones exactas de las líneas divisorias entre las distancias son arbitrarias.³⁸

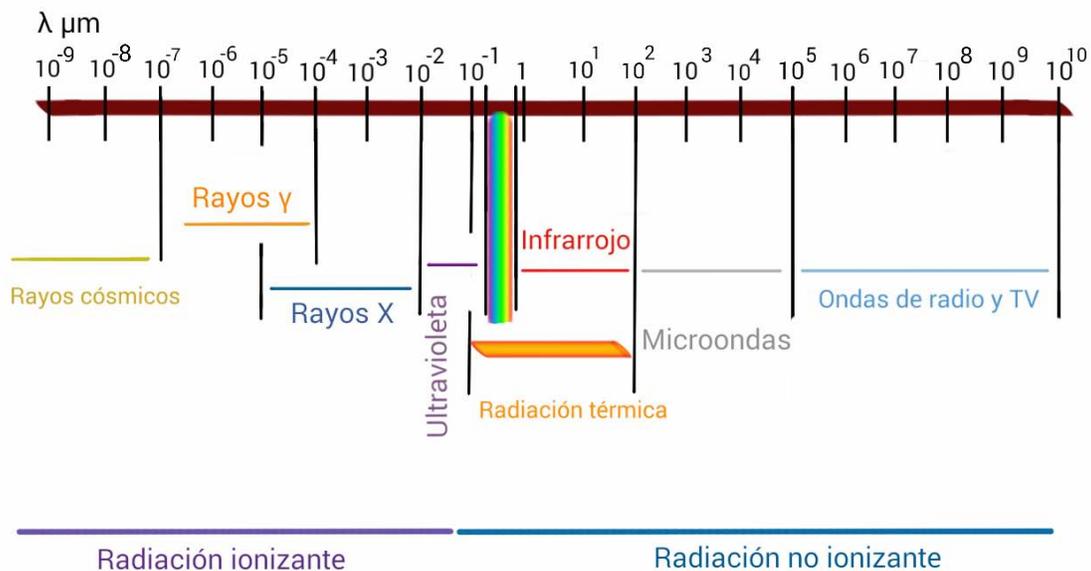


Figura 7. Espectro electromagnético.

1.5.2 Infrarrojo

La región del infrarrojo en el espectro electromagnético se encuentra entre la región visible y las microondas. La fuente primaria de la radiación infrarroja es el calor o la radiación térmica, ya que cualquier objeto que posea una temperatura superior al cero absoluto (-273.15 °C o 0 K) irradia ondas infrarrojas.

Tradicionalmente el intervalo de infrarrojo se divide en tres zonas con sus respectivos valores de longitud de onda las cuales son:

Infrarrojo lejano: $\lambda = 16 \mu\text{m}$ hasta $400 \mu\text{m}$

Infrarrojo medio: $\lambda = 8 \mu\text{m}$ hasta $14 \mu\text{m}$

Infrarrojo cercano: $\lambda = 0.75 \mu\text{m}$ hasta $2.5 \mu\text{m}$

De estas zonas del IR, la que se utiliza para síntesis de compuestos es la región del infrarrojo cercano. La absorción de radiación infrarroja se limita a aquellas moléculas en las cuales existen pequeñas diferencias de energía entre sus distintos estados vibracionales y rotacionales, por lo que una molécula que absorba este tipo de radiación experimentará un cambio en sus movimientos rotacionales y vibracionales.

Al irradiar una molécula con energía infrarroja, ésta absorbe la radiación que a su vez provoca un movimiento vibratorio (**Figura 8**), la excitación prolongada de este tipo de radiación puede provocar la ruptura de enlaces químicos.³⁹

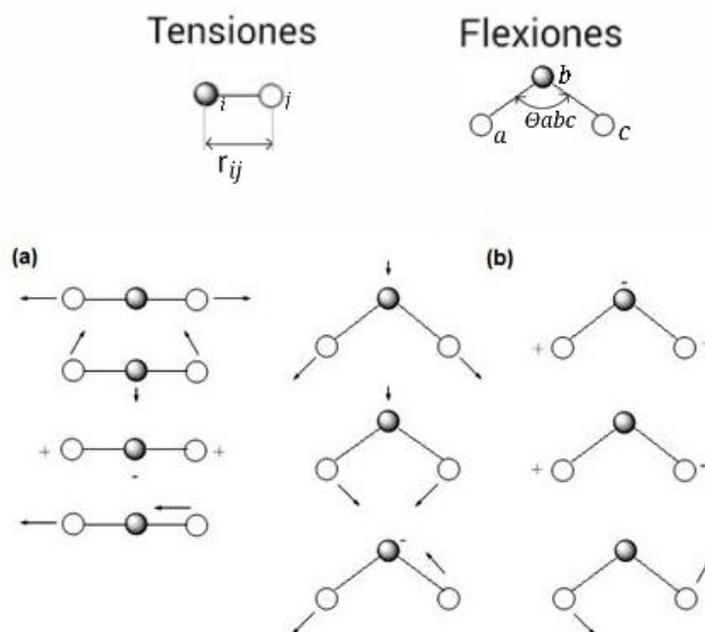


Figura 8. Modos de vibración en moléculas: lineal XO_2 (a), no lineal X_2O (b). Flechas indican dirección y magnitud de movimientos; signos + y – indican movimientos hacia arriba y abajo perpendicular al plano de la página.

Los compuestos orgánicos experimentan diferentes tipos de vibración en los enlaces de sus átomos y cuando absorben radiación infrarroja, la energía adquirida causa una modificación de las vibraciones entre los átomos unidos, es decir, la molécula se sitúa en un estado vibracional excitado.

La energía infrarroja absorbida se disipa posteriormente en forma de calor cuando la molécula regresa a su estado basal. La longitud de onda a la que cierto tipo de enlace presenta absorción depende de la energía requerida para realizar esa vibración.

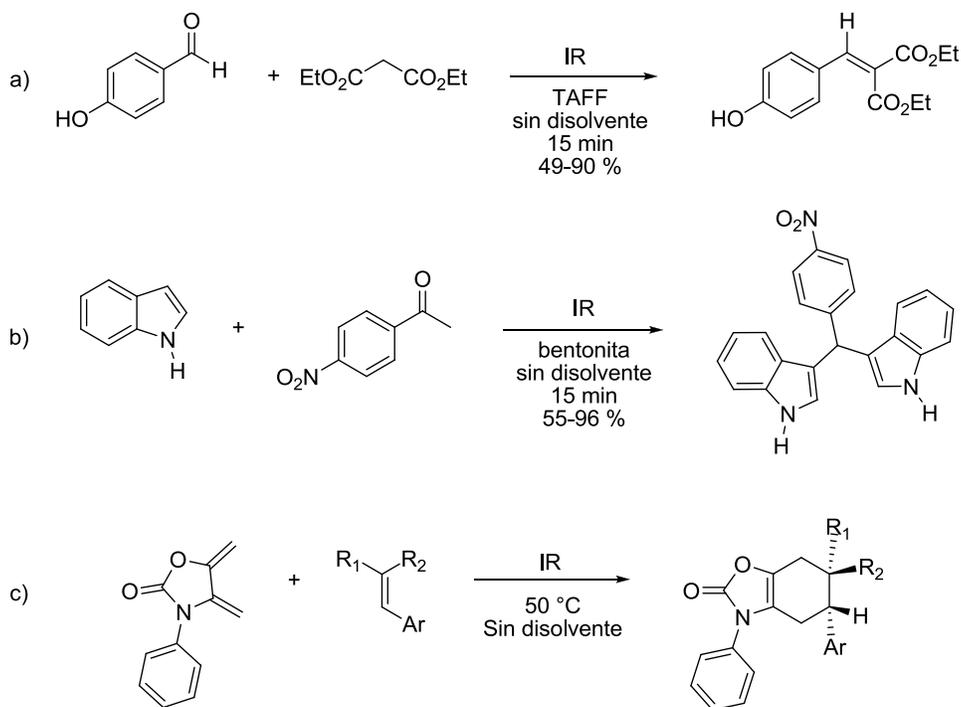
En los últimos años se han diseñado diversos procesos químicos en donde se contempla el seguimiento de los principios de la química verde, dentro de los cuales la implementación de fuentes de energía alternas a la térmica, como lo es la infrarroja, las microondas y el ultrasonido, le ha proporcionado un toque innovador a la química orgánica sintética.⁴⁰

1.5.3 Aplicaciones en Química

Cuando la irradiación infrarroja interactúa con la materia puede ser absorbida por la materia, provocando que los enlaces químicos del compuesto emitan vibraciones más pronunciadas.⁴¹

La irradiación infrarroja (IR) es una fuente de energía que se emplea normalmente para el uso y aplicaciones espectroscópicas (IR medio); como calentamiento no convencional ha sido apenas explorada en comparación con otras fuentes energéticas.

Algunos ejemplos en síntesis orgánica han demostrado que la irradiación infrarroja promueve eficientemente, reacciones de condensación de Knoevenagel (**Esquema 5a**),⁴² la síntesis de compuestos heterocíclicos (**Esquema 5b**),⁴³ reacciones de Diels-Alder (**Esquema 5c**),⁴⁴ entre otras, lográndose resultados favorables.



Esquema 5. Ejemplos de aplicaciones de irradiación infrarroja.

En química la irradiación infrarroja ha pasado a ser una alternativa, al igual que las microondas y el ultrasonido para sustituir el calor convencional.

2. Hipótesis

Dado que el acoplamiento Suzuki-Miyaura consiste en la reacción entre haluros de arilo con ácidos borónicos en presencia de un complejo metalado (como catalizador), bajo condiciones experimentales que involucran temperaturas moderadas y tiempos de reacción prolongados, entonces, es posible preparar productos bifenílicos a través de la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura, usando como catalizador un complejo ciclopaladado y empleando la irradiación infrarroja como fuente de energía con la finalidad de acortar los tiempos de reacción para dicho acoplamiento.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

- Realizar el acoplamiento Suzuki-Miyaura empleando un complejo ciclopaladado como catalizador e irradiación infrarroja como fuente de energía, con la finalidad de sintetizar una serie de bifenilos *para*-sustituídos.

3.2 Objetivos particulares

- Efectuar la síntesis del complejo ciclopaladado derivado de un ligante tridentado, a partir de la *N,N*-difenílhidrazona del 2-piridincarbaldéido y tetracloropaladato de sodio.
- Llevar a cabo el estudio catalítico de la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura evaluando el complejo ciclopaladado y empleando como fuente de activación de las reacciones la luz infrarroja.
- Encontrar las condiciones óptimas en la reacción de Suzuki-Miyaura tales como: concentración del sistema catalítico, disolvente, tiempo de reacción y tipo de base.
- Emplear las condiciones óptimas de reacción del acoplamiento Suzuki-Miyaura, para realizar la síntesis de diversos bifenilos sustituidos en posición *para*.

4. Parte experimental

4.1 Materiales y reactivos

Los reactivos empleados: cloruro de sodio (99.5 %), cloruro de paladio (99 %), sulfato de sodio (99.7 %), *N,N*-difenilhidrazina (98 %), 2-piridincarbaldéido (99 %), bromobenceno (99 %), 4-bromotolueno (98 %), 4-bromoanisol (98 %), 4-bromoacetofenona (98 %), 1-bromo-4-nitrobenceno (99 %), 1-bromo-4-clorobenceno (99 %), 4-bromoacetofenona (98 %), 1-bromonaftaleno (98 %), ácido fenilborónico (98 %), fosfato de potasio (99.8 %), carbonato de potasio (99 %), acetato de potasio (98 %), hidróxido de potasio (85 %), sulfato de sodio anhidro (99.4 %) y bromuro de tetrabutilamonio (99 %), se adquirieron con Sigma-Aldrich y se emplearon sin algún tipo de tratamiento previo.

Los disolventes empleados para realizar las reacciones, metanol (98 %), *N,N*-dimetilformamida anhidra (99.9 %), fueron marca Sigma-Aldrich y se usaron sin ningún tratamiento previo, el H₂O empleada fue previamente destilada y se obtuvo del destilador de la FES Cuautitlán.

Los disolventes usados en la purificaciones, hexano, acetato de etilo y diclorometano se obtuvieron de Reactivos y Productos Químicos Finos, S.A de C.V (REPROQUIFIM) y fueron destilados bajo sulfato de sodio anhidro antes de su uso.

El monitoreo de las reacciones se realizó mediante CCF (Cromatografía en Capa Fina) utilizando cromatofolios de 0.25 mm marca Macherey-Nagel, empleando luz ultravioleta (λ 254 nm) como revelador.

La purificación de los productos obtenidos se realizó por medio de cromatografía en columna, empleando como fase estacionaria gel de sílice (malla 70-230), con diferentes gradientes hexano/acetato de etilo como fase móvil.

4.2 Equipo

La cuantificación de los rendimientos se realizó a partir de la medición de las masas de los productos obtenidos (peso seco) después de la purificación, utilizando una balanza analítica digital Sartorius modelo M-Power, $d = 0.1$ mg, legibilidad 0.1 mg.

Para la determinación de los puntos de fusión se empleó un aparato Mel-Temp II marca Electro Thermal y no están corregidos.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H (300 MHz) se realizaron en un espectrómetro VARIAN +300 MHz utilizando como disolvente cloroformo deuterado y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

El equipo de infrarrojo consta de un cilindro de aluminio abierto de un lado el cual tiene fijo un foco de infrarrojo Tera-therm de 250 W y 125 V con una entrada para corriente.

4.3 Metodología experimental

4.3.1 Síntesis de la *N,N*-difenílhidrazona del piridincarbaldéido (1)

En un matraz de bola de 50 mL provisto de un agitador magnético se colocaron 5 mmol de 2-piridincarbaldéido previamente disueltos en 5 mL de metanol, posteriormente se adicionaron 5 mmol de clorhidrato de *N,N*-difenílhidrazina previamente disuelta en otros 5 mL de metanol. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas.

La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina con un sistema 8:2 hexano/acetato de etilo como fase móvil; transcurridas las 24 horas, la reacción se finalizó. Posteriormente se evaporó el metanol por destilación a presión reducida con ayuda del rotavapor.

4.3.2 Purificación

Ya concentrado el crudo se agregaron 10 mL de agua y se realizó una extracción líquido-líquido, empleando acetato de etilo (3 X 5 mL). Las fases orgánicas se recolectaron en un matraz Erlenmeyer de 125 mL y fueron secadas con sulfato de sodio anhidro.

Una vez eliminado el disolvente por destilación a presión reducida con ayuda del rotavapor, el producto impuro resultante se disolvió en benceno y fue purificado con una columna cromatográfica empacada previamente con gel de sílice, utilizando un sistema 99:1 hexano/acetato de etilo como fase móvil, la cromatografía en columna fue monitoreada por cromatografía en capa fina.

Al finalizar la purificación del producto, se eliminó nuevamente el disolvente por destilación a presión reducida con el rotavapor, y se dejó secar totalmente a vacío. El ligante puro se obtuvo en un rendimiento de 72 %.

4.3.3 Síntesis del complejo ciclopaladado (2)

En un matraz de 50 mL se colocaron 1 mmol de cloruro de paladio y 2 mmol de cloruro de sodio, se agregaron 6 mL de metanol y la mezcla de reacción se colocó en agitación durante 1 hora; al término de este periodo, se añadió 1 mmol de ligante (1), la reacción se dejó en agitación durante 72 horas a temperatura ambiente.

Transcurridas las 72 horas, la reacción finalizó y se monitoreó por cromatografía en capa fina con un sistema 6:4 hexano/acetato de etilo como fase móvil, se logró apreciar que el complejo se encontraba en estado puro y se filtró a vacío. El producto de reacción se lavó con agua destilada y metanol frío para retirar el exceso de sales, el sólido recolectado en el papel filtro se dejó secar por completo, el complejo se obtuvo en un 60 % de rendimiento.

4.3.4 Metodología para el acoplamiento Suzuki-Miyaura a temperatura ambiente

En un matraz de bola de 50 mL se colocaron 0.6 mmol de ácido borónico, 0.5 mmol de bromotolueno, 1 mmol de K_2CO_3 , 0.5 mmol de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) y el complejo ciclopaladado (ver tabla 4) en 3 mL de MeOH/H₂O (1:1 v/v) como disolvente. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente y se monitoreó por medio de CCF para determinar el tiempo de reacción (tabla 4).

Una vez consumidas las materias primas, se adicionaron 10 mL de agua destilada y se realizaron extracciones líquido-líquido empleando hexano (3 X 10 mL). La fase orgánica se secó por sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida obteniéndose el producto de forma pura.

4.3.5 Metodología general para el acoplamiento Suzuki-Miyaura empleando irradiación infrarroja

En un matraz de bola de 50 mL se colocaron 0.6 mmol de ácido borónico, 0.5 mmol de halogenuro de arilo correspondiente, 1 mmol de base, 0.5 mmol de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) y el complejo ciclopaladado (**2**) (tablas 5-7) en 3 mL de disolvente (ver tablas 5-7). La mezcla de reacción se colocó a temperatura de 75° C empleando irradiación infrarroja como fuente de calentamiento de acuerdo con la figura 9.

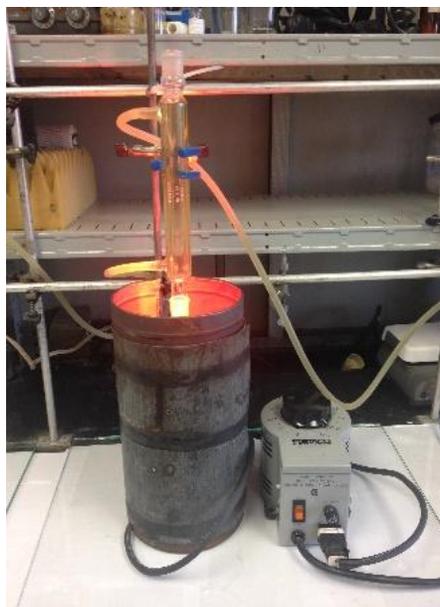


Figura 9. Montaje para una reacción empleando irradiación infrarroja.

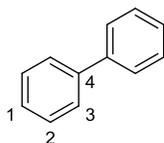
La reacción se monitoreó por medio de cromatografía en capa fina cada 10 minutos, empleando luz ultravioleta para detectar la desaparición de los reactivos y determinar el tiempo de la reacción. Una vez consumidas las materias primas, se adicionaron 10 mL de agua destilada y se realizaron extracciones líquido-líquido empleando hexano y/o diclorometano (3X10 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida.

4.3.6 Purificación de los productos obtenidos

Las purificaciones de algunos de los productos de acoplamiento se realizaron por medio de cromatografía en columna, empleando gel de sílice tamaño de partícula 70-230 como fase estacionaria. Como fase móvil se empleó hexano y/o gradientes de hexano/acetato de etilo, el producto impuro se soportó en gel de sílice, la cromatografía en columna durante todo su transcurso fue monitoreada por cromatografía en capa fina y revelada con luz ultravioleta. Se eliminó todo el disolvente obtenido de la purificación y el producto se obtuvo en forma pura.

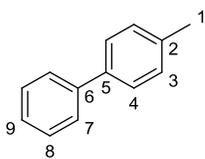
Los productos de acoplamiento (bifenilos *para* sustituidos) fueron caracterizados por punto de fusión y Resonancia Magnética Nuclear de ^1H , los datos concuerdan con los reportados en la literatura.⁴⁵

Compuesto 5a. Bifenilo



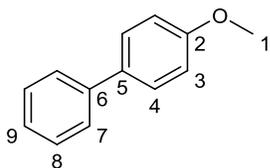
Sólido blanco cristalino, punto de fusión experimental: 70° C (punto de fusión reportado en la literatura: 69 °C), 99 % de rendimiento, RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 7.24 (t, 2H, H1); 7.34 (t, 4H, H2); 7.51 (d, 4H, H3).

Compuesto 5b. 4-Metilbifenilo



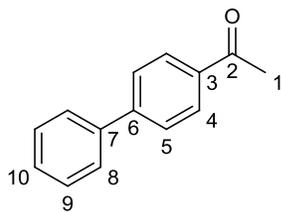
Sólido blanco cristalino, punto de fusión experimental: 42° C (punto de fusión reportado en la literatura: 48 °C), 99 % de rendimiento, RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 2.4 (s, 3H, H1); 7.28 (d, 2H, H3); 7.30 (d, 1H, H9); 7.47 (t, 2H, H8); 7.55 (d, 2H, H4); 7.64 (d, 2H, H7).

Compuesto 5c. 4-Metoxibifenilo



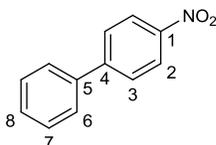
Sólido blanco, polvo, punto de fusión experimental: 83° C (punto de fusión reportado en la literatura: 90 °C), 99 % de rendimiento aislado, RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 3.8 (s, 3H, H1); 6.9 (d, 2H, H3); 7.2 (d, 1H, H9); 7.3 (d, 2H, H4); 7.5 (m, 4H, H8, H7).

Compuesto 5d. 4-Fenilacetofenona



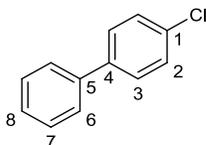
Sólido blanco, polvo, punto de fusión experimental: 120° C (punto de fusión reportado en la literatura: 121 °C), 99 % de rendimiento, RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 2.6 (s, 3H, H1); 7.62 (d, 2H, H5); 7.56 (d, 2H, H8); 7.38 (t, 2H, H9); 7.32 (d, 1H, H10); 7.9 (d, 2H, H4).

Compuesto 5e. 4-Nitrobifenilo



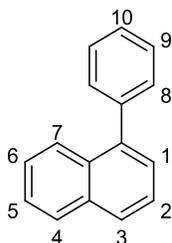
Sólido blanco, polvo, punto de fusión experimental: 104° C (punto de fusión reportado en la literatura: 112 °C), 97 % de rendimiento, RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 7.41 (d, 1H, H8); 7.55 (d, 2H, H6); 7.64 (t, 2H, H7); 8.02 (d, 2H, H3); 8.22 (d, 2H, H2).

Compuesto 5f. 4-Clorobifenilo



Sólido blanco, cristales, punto de fusión experimental: 73° C (punto de fusión reportado en la literatura: 75 °C), 99 % de rendimiento, RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 7.40 (d, 2H, H2); 7.42 (d, 2H, H6); 7.52 (d, 2H, H3); 7.55 (t, 2H, H7); 7.58 (d, 1H, H8).

Compuesto 5g. 1-Fenilnaftaleno



Líquido incoloro translucido, 78 % de rendimiento, RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 7.46 (m, 8H, H2, H5, H6, H8, H9, H10); 7.89 (m, 4H, H1, H3, H4, H7).

5. Resultados y discusión

Como se mencionó anteriormente la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura es catalogada como un protocolo importante en la síntesis de biarilos y representa un método efectivo para la construcción de enlaces C-C.

En este tipo de acoplamiento comúnmente se emplean complejos de paladio con ligantes fosfina como sistemas catalíticos.⁴⁶ Sin embargo, el costo y la sensibilidad de las fosfinas al aire y a la humedad han dado lugar al desarrollo de nuevos sistemas catalíticos.

En este sentido y para resolver dicho problema se han desarrollado una diversidad de catalizadores o precatalizadores basados en compuestos de paladio con una amplia gama de características estructurales, haciendo énfasis en las propiedades térmicas y estabilidad a la humedad,⁴⁷ siempre mejorando aspectos catalíticos relacionados con su eficiencia y su actividad.

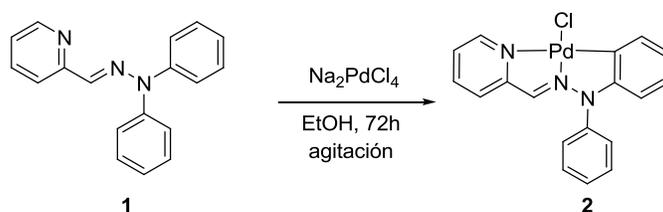
5.1 Síntesis del complejo ciclopaladado

Nuestro equipo de trabajo ha venido desarrollado la síntesis de complejos ciclopaladados con ligantes tridentados con posible actividad catalítica.

Por tal motivo, nos dimos a la tarea de evaluar el potencial catalítico de un complejo ciclopaladado derivado de una arilhidrazona en el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura.

En primera instancia llevamos a cabo la síntesis del complejo, de acuerdo con lo reportado previamente por el grupo de trabajo del laboratorio donde se desarrolló la tesis (**Esquema 5**).⁴⁸

La reacción entre la *N,N*-difenilhidrazona del 2-piridincarbaldéido y tetracloropaladato de sodio da como resultado la formación del paladaciclo correspondiente complejo **2**.



Esquema 6. Obtención del complejo ciclopaladado.

El paladaciclo se obtiene como un sólido rojo-naranja muy fino, con punto de fusión igual a 280 °C, en un rendimiento del 60 % y caracterizado por técnicas espectroscópicas de Espectrofotometría de infrarrojo (IR), Espectrometría de Masas (EM) y Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C . Los datos de estas espectroscopías están de acuerdo a lo informado previamente por el grupo de trabajo.⁴⁸

5.2 Evaluación catalítica del complejo en el acoplamiento Suzuki-Miyaura.

Es conocido que complejos ciclopaladados pueden emplearse como sistemas catalíticos en reacciones de acoplamiento. En este sentido, el complejo ciclopaladado **2** cumple con ciertas características que le permiten ser utilizado como un catalizador (**Figura 10**) para el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura, debido a que los distintos fragmentos de la molécula pueden favorecer determinados procesos del ciclo catalítico y pueden emular distintas funciones de los ligantes fosforados, los cuales son frecuentemente empleados.

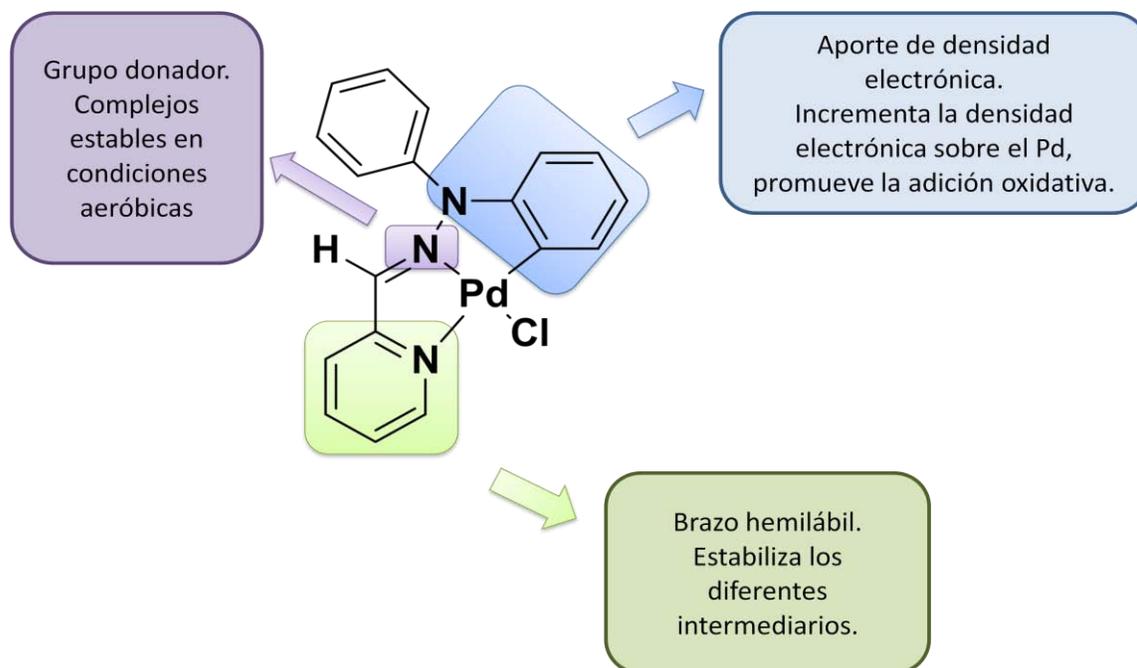


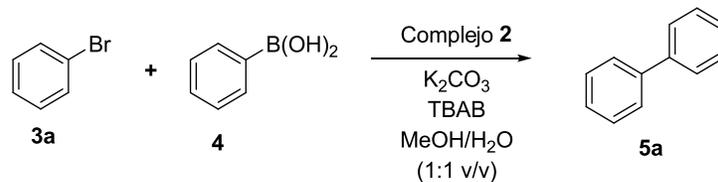
Figura 10. Propiedades del complejo cicloplatinado.

5.2.1 Reacción a temperatura ambiente

Una vez sintetizado el complejo **2**, se llevó a cabo su evaluación catalítica en el acoplamiento Suzuki-Miyaura, con base a resultados previos reportados en la literatura.⁴⁹

Se utilizó como reacción modelo el acoplamiento entre bromobenceno y ácido fenilborónico, carbonato de potasio como base, una mezcla de metanol/agua (1:1 v/v) como disolvente y 0.5 mmol de TBAB como aditivo a temperatura ambiente, inicialmente se evaluó el efecto de la concentración del complejo en dicho acoplamiento, los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados experimentales del acoplamiento Suzuki-Miyaura a temperatura ambiente.



Ensayo	Catalizador % mol	Tiempo (h) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	0.1	1.5	40
2	0.1	4	55
3	0.1	15	99
4	0.5	1.8	34
5	0.5	3	67
6	0.5	15	99

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido borónico, 1 mmol de K_2CO_3 , temperatura ambiente, TBAB 0.5 mmol, MeOH/H₂O 3 mL (1:1 v/v). ^aDeterminado por CCF. ^bRendimiento aislado.

Como se puede observar en la tabla 4 los mejores resultados se obtienen en 15 h de reacción alcanzando un 99 % de rendimiento (ensayos 3 y 6), sin embargo el tiempo de reacción es muy elevado, aunque el tiempo es una característica común en el acoplamiento Suzuki-Miyaura, ya que por lo general se trabajan a temperatura ambiente con tiempos prolongados de reacción.

5.2.2 Reacción empleando IR como fuente de energía

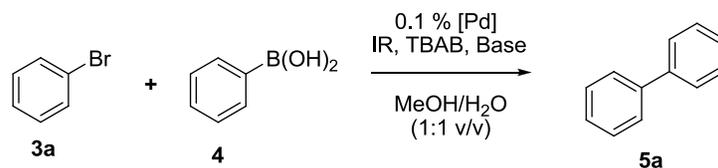
Como ya se mencionó anteriormente, la química orgánica ha utilizado la irradiación infrarroja como fuente de energía alterna para llevar a cabo distintos tipos de reacciones mostrando una gran eficiencia en los procesos.

Inspirados en estos resultados decidimos evaluar la irradiación infrarroja en el acoplamiento Suzuki-Miyaura con la finalidad de acortar los tiempos de reacción. Tomando como base los resultados citados anteriormente, se estudió el potencial catalítico del complejo **(2)** evaluando las siguientes variables; tipo de base, disolvente y concentración de complejo.

5.2.2.1 *Evaluación de la base*

Con base al resultado obtenido en la tabla 4, se llevó a cabo la reacción empleando como fuente de energía irradiación infrarroja, evaluando distintas bases para la reacción (**Tabla 5**)

Tabla 5. Resultados experimentales para cambio de base en el acoplamiento Suzuki-Miyaura.



Ensayo	Base	Tiempo (h) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	K ₂ CO ₃	1.5	81
2	CH ₃ COOK	6	trazas
3	KOH	3	96
4	K ₃ PO ₄	0.25	99

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido borónico, 1 mmol de base correspondiente, temperatura 75 °C con uso de infrarrojo, TBAB 0.5 mmol, MeOH/H₂O 3 mL (1:1 v/v), ^aDeterminado por CCF ^bRendimiento aislado.

De acuerdo con los resultados obtenidos, el empleo de bases como acetato de potasio no genera buenos rendimientos, observándose también que la reacción no se efectúa incluso a un tiempo mayor (ensayo 2) en comparación a las otras bases.

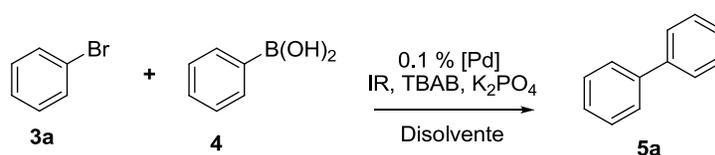
Por otra parte, empleando bases como carbonato de potasio e hidróxido de potasio claramente se obtiene una cantidad de producto en rendimientos considerables, reduciendo en buena medida los tiempos en los que se cumple la reacción (ensayos 1 y 3).

Finalmente, el empleo de fosfato de potasio genera rendimientos cuantitativos y adicionalmente se puede apreciar que reduce drásticamente el tiempo de la reacción (ensayo 4).

5.2.2.2 Evaluación del disolvente

Es conocido que la reacción de Suzuki-Miyaura suele llevarse a cabo empleando distintos disolventes, tomando esto como base y de acuerdo con los resultados de la tabla 4 y 5, se procedió a evaluar el cambio de disolvente en la reacción, con la finalidad de establecer mejoras en la reacción, la tabla 6 ilustra los resultados alcanzados en esta parte.

Tabla 6. Resultados experimentales para diferentes disolventes.



Ensayo	Disolvente	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	H ₂ O	150	61
2	DMF	210	trazas
3	MeOH	270	56
4	H ₂ O/MeOH (1:1 v/v)	15	99

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido borónico, 1 mmol de K₃PO₄, 75 °C, TBAB 0.5 mmol, 3 mL de disolvente correspondiente, IR como fuente de calentamiento. ^aDeterminado por CCF ^bRendimiento aislado.

Al emplear únicamente un disolvente se puede observar que la reacción se lleva a cabo en intervalos superiores a 1 hora.

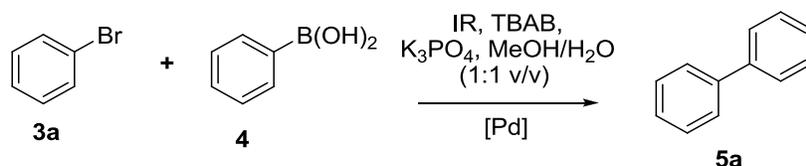
Con respecto al uso de agua (ensayo 1) y de metanol (ensayo 3), se genera producto en rendimientos considerables, tomando en consideración que cuando se emplea DMF como disolvente (ensayo 2) no genera producto en un rendimiento significativo.

Sin embargo, la mezcla agua/metanol en volúmenes iguales genera el producto de acoplamiento en rendimientos bastante elevados (ensayo 4), adicionalmente reduce de manera radical el tiempo en el que los sustratos se consumen para generar producto, por lo que esta mezcla es la adecuada para que la reacción proceda de manera eficiente.

5.2.2.3 Evaluación de la concentración de catalizador

Teniendo los resultados de la mejor base y del mejor disolvente, se evaluó la concentración del catalizador, los resultados alcanzados para este estudio aparecen en la tabla 7.

Tabla 7. Evaluación de la concentración del catalizador en la reacción de Acoplamiento.



Ensayo	Catalizador % mol	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	0.01	15	73
2	0.1	15	99
3	0.5	15	99

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido borónico, 1 mmol de K₃PO₄, temperatura 75 °C, 0.5 mmol de TBAB, MeOH/H₂O (1:1 v/v), IR como fuente de calentamiento. ^aDeterminado por CCF ^bRendimiento aislado.

Considerando los resultados experimentales que se aprecian en la tabla 7 se puede decir que a una carga de catalizador del 0.01 % se logra la obtención de producto en un rendimiento considerable (ensayo 1), mientras que al emplear una carga catalítica de 0.5 % se obtienen rendimientos cuantitativos (ensayo 3), no

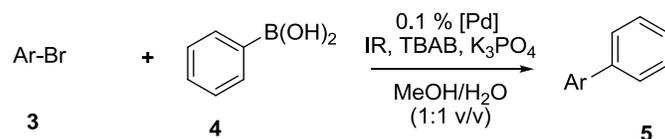
obstante si se utiliza una carga de catalizador de 0.1 % (ensayo 2) se puede apreciar que también presenta rendimientos cuantitativos. En este sentido, es más favorable emplear una concentración de 0.1 % que una de 0.5 % debido a que es una menor cantidad de catalizador, se generan TON y TOF más elevados (tablas 4-7).

De acuerdo a los resultados de las tablas anteriores, se lograron determinar las condiciones óptimas de reacción para el acoplamiento Suzuki-Miyaura: K_3PO_4 como base, disolvente metanol/agua (1:1 v/v), carga de catalizador 0.1 % mol e irradiación infrarroja como fuente de calentamiento.

5.3 Obtención de bifenilos *p*-sustituídos

Una vez definidas las condiciones óptimas de reacción para el acoplamiento Suzuki-Miyaura y con la finalidad de extender el estudio sobre el uso de la irradiación infrarroja y el complejo ciclopaladado (**2**) en este tipo de acoplamiento, se evaluó la reacción empleando una serie de bromuros de arilo (**3**) en presencia de ácido borónico (**4**). Los resultados se muestran en la tabla 8.

Tabla 8. Resultados experimentales de la obtención de Bifenilos por acoplamiento Suzuki-Miyaura.



Ensayo	Ar (3)	Compuesto	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b	TON	TOF (h ⁻¹)
1			15	99	1285	5140
2			25	99	1132	2760
3			25	99	1162	2834
4			30	99	1027	2054
5			30	98	1023	2046
6			30	99	1197	2394
7			30	80	772	1544

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de bromuro de arilo, 0.6 mmol de ácido borónico, 1 mmol de K₃PO₄, temperatura 75 °C, 0.5 mmol de TBAB, MeOH/H₂O (1:1 v/v) IR como fuente de calentamiento. ^aDeterminado por CCF ^bRendimiento aislado.

La tabla anterior nos muestra claramente que es posible obtener rendimientos excelentes con el complejo ciclopaladado (**2**) como catalizador, empleando la irradiación infrarroja como fuente de energía; asimismo, estos resultados muestran que el tiempo de reacción se ve disminuido en gran medida al emplear el IR como fuente de calentamiento.

Los compuestos bifenilos se caracterizaron por medio de su punto de fusión y Resonancia Magnética Nuclear de ^1H , y a manera de ejemplo se describe el espectro de RMN de ^1H para el compuesto **5b** (4-metilbifenilo).

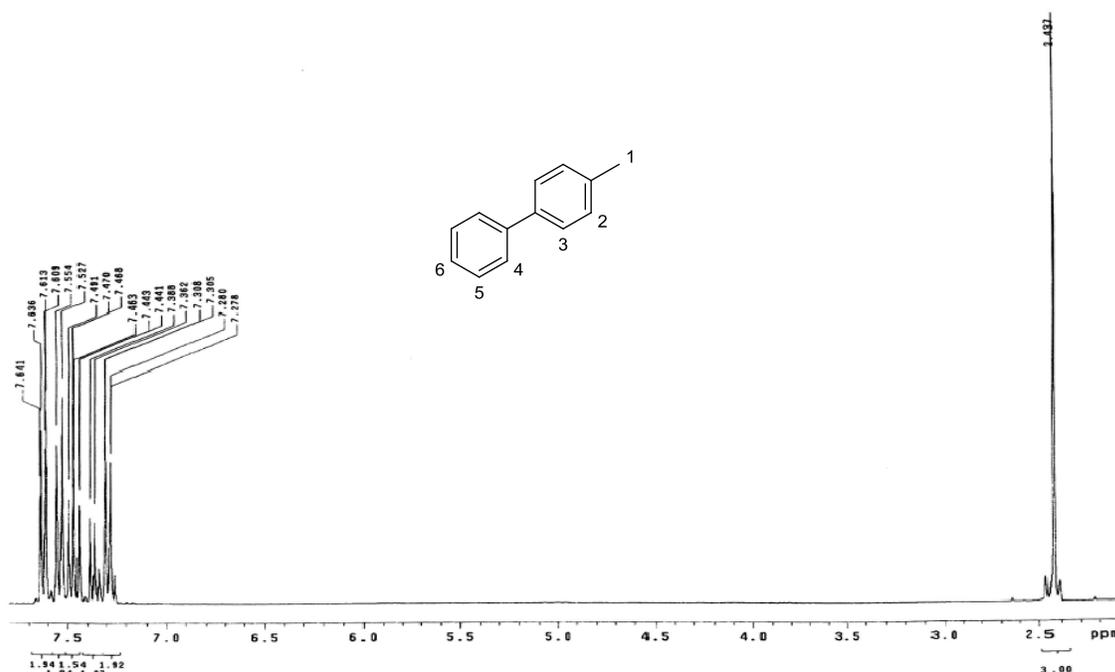


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) para 4-metilbifenilo **5b**

En el espectro de RMN de ^1H para el 4-metoxibifenilo (**Figura 10**), a campos altos en 2.4 ppm se puede apreciar un singulete que integra para 3 hidrógenos que pertenece al grupo metilo (H-1), a campos bajos se aprecian una serie de señales: en 7.30 ppm se aprecia una señal doble con una $J = 8.1$ Hz que integra para 2 hidrógenos, la cual esta acoplada a otra señal doble que aparece en 7.55 ppm con una $J = 8.1$ Hz y que también integra para dos hidrógenos, estas señales

corresponden a un sistema *para* sustituido y fueron asignadas a los protones H-3 y H-4 respectivamente, en 7.38 ppm se observa otro doblete el cual integra para 2 hidrógenos pertenecientes al protón H-9, una señal triple que aparece en 7.47 ppm y que integra para 2 es debida a los hidrógenos H-8. Finalmente un doblete que se encuentra en un desplazamiento de 7.64 ppm y que integra para 2 es asignado a los hidrógenos H-7.

Cabe señalar que todos los espectros de RMN de ^1H se encuentran de acuerdo con lo reportado en la literatura.⁴⁵

Para la evaluación catalítica se calcularon los siguientes parámetros, ya que dan una buena aproximación para observar el desempeño de un catalizador, estos parámetros son:

TON (Turnover Number): Es el número de ciclos catalíticos que es capaz de dar el catalizador antes de verse desactivado, que se calcula con la siguiente fórmula.

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

TOF (Turnover Frequency): Es el número de ciclos catalíticos que es capaz de dar el catalizador por unidad de tiempo. Usando la siguiente fórmula para calcularlo.

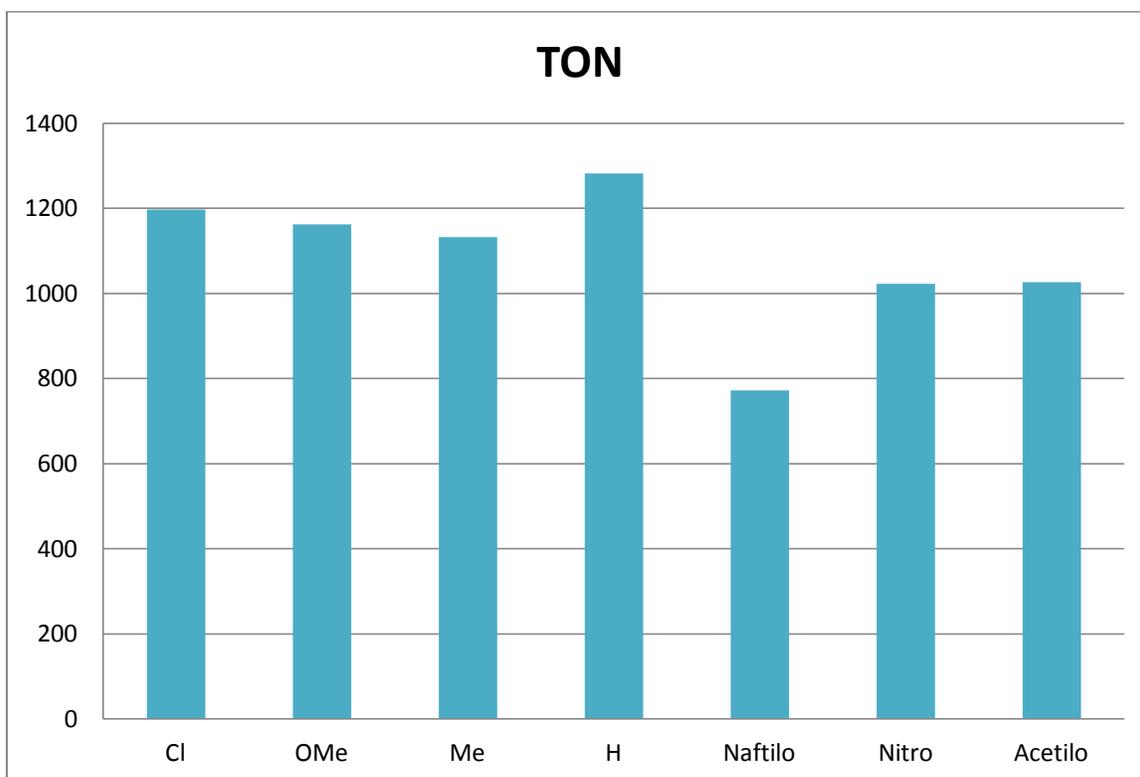
$$TOF = \frac{\text{cantidad de producto [mol]}}{\text{cantidad de catalizador [mol]} \cdot \text{tiempo [h]}} = \frac{TON}{\text{tiempo [h]}}$$

En ese sentido para obtener la eficiencia del complejo ciclopaladado como sistema catalítico dentro de la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura, se obtuvieron los valores correspondientes de TON y TOF de cada producto obtenido.

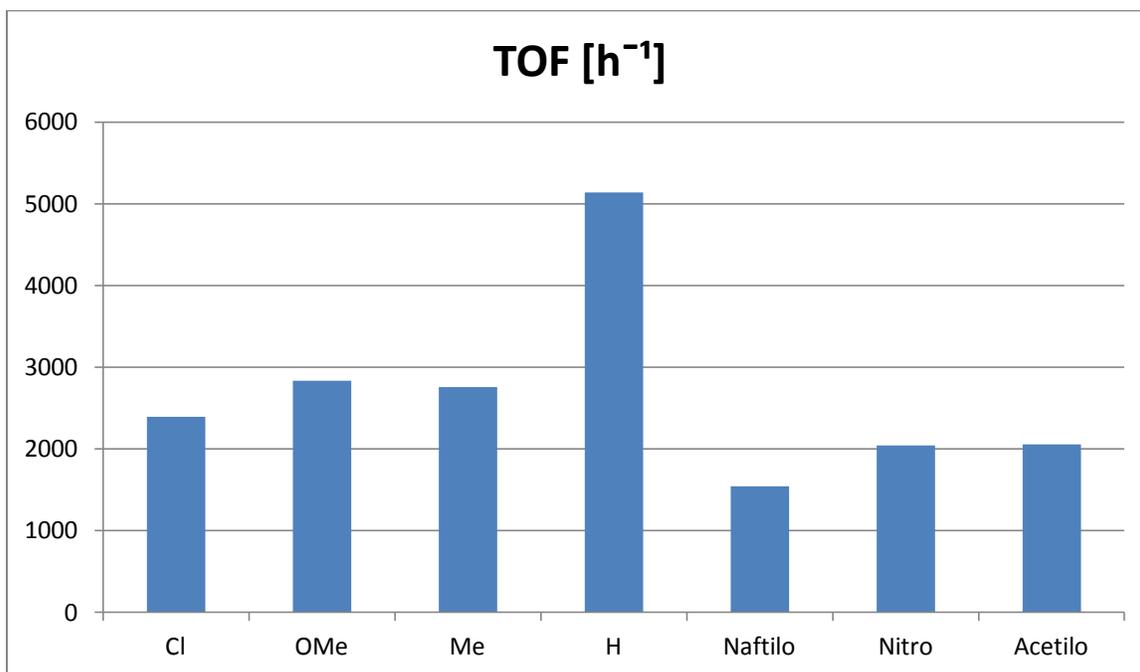
Empleando los valores TON obtenidos experimentalmente a partir del acoplamiento Suzuki-Miyaura, se puede decir que el catalizador empleado puede ser considerado como un catalizador de “alto turnover” debido a que es capaz de generar valores por arriba de 1000.³²

Los valores altos de TOF por lo general indican que un catalizador es eficiente, considerando los valores de TOF anteriormente citados indican que efectivamente el catalizador es eficiente.

Gráfica 1. Valores de TON experimentales para los bifenilos obtenidos.



La gráfica 1 muestra los valores TON experimentales para cada compuesto, se puede apreciar que para la mayoría de los productos generados se obtienen “altos” TON, podría decirse que para los grupos electrodonadores los cuales están orientados del lado izquierdo de la gráfica, se generan TON que son ligeramente más altos que para los grupos electroattractores, el único TON que está por debajo de 1000 es el que tiene como sustituyente naftilo, no es una diferencia muy significativa, sin embargo, dado que presenta ese valor su síntesis, bajo ésta metodología podría no ser muy atractiva para fines industriales.

Gráfica 2. Valores de TOF experimentales para los bifenilos obtenidos.

En la gráfica 2 se muestran los valores experimentales de TOF y se puede apreciar que los grupos electrodonadores presentan valores muy cercanos a 3000, y que superan los valores obtenidos para los grupos electroattractores.

Se puede decir que con grupos electrodonadores en el halogenuro de arilo existe mayor número de ciclos catalíticos en la reacción de Suzuki-Miyaura que cuando se emplean grupos electroattractores.

No obstante este acoplamiento funciona de manera similar tanto para los dos tipos de grupos generando excelentes rendimientos en los productos obtenidos.

Conclusiones

Se logró la síntesis del complejo ciclopaladado derivado de un ligante tridentado, a partir de la *N,N*-difenílhidrazona del 2-piridincarbaldéhidó y tetracloropaladato de sodio en buenos rendimientos.

Se encontró que es posible emplear el complejo ciclopaladado (**2**) como un sistema eficiente para el acoplamiento Suzuki-Miyaura.

Se observó que la irradiación infrarroja es capaz de promover el acoplamiento Suzuki-Miyaura, encontrando que es posible acortar el tiempo de reacción de manera significativa para dicho acoplamiento.

Se logró encontrar las condiciones óptimas en la reacción de Suzuki-Miyaura tales como: concentración de sistema catalítico, disolvente, tiempo de reacción y tipo de base.

Satisfactoriamente se emplearon las condiciones óptimas de reacción del acoplamiento Suzuki-Miyaura, para realizar la síntesis de diversos bifenilos sustituidos en posición *para*, obteniéndose en excelentes rendimientos.

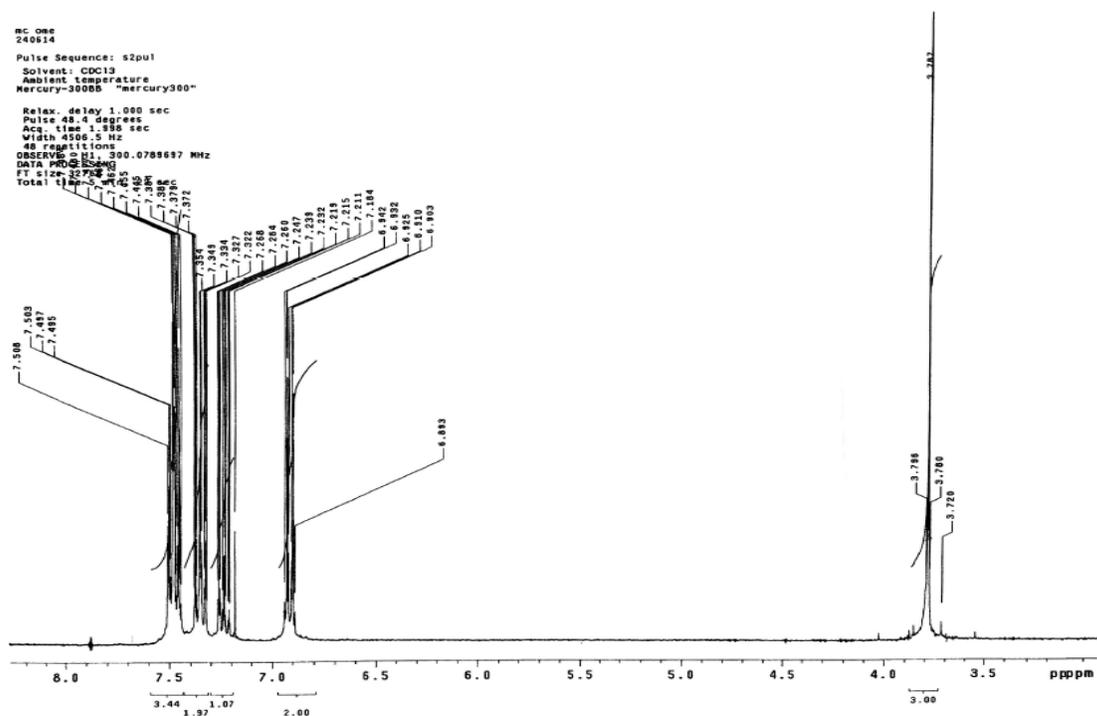
Referencias

1. **(a)** Omae, I. *Coordination Chemical Reviews*. 83 (1988) 137. **(b)** Raybov, A. D. *Chemical Reviews*. 90 (1990) 403. **(c)** Constable, E. C.; Rees, D. G. F. *Polyhedron* (1998) 3281. **(d)** Omae, I. *Coordination Chemical Reviews*. 248 (2004) 995. **(f)** Omae, I. *Journal of Organometallic Chemistry*. 692 (2007) 2608.
2. **(a)** M. Pfeffer, *Recueil des Travaux Chimiques, Pays-Bas* 109 (1990) 567. **(b)** Dunina, V. V.; Gorunova, O. N. *Russian Chemical Reviews*. 73 (2004) 309. **(c)** Bedford, R.B.; Pilarski, L.T. *Tetrahedron Letters*. 49 (2008) 4216. **(d)** Davies, D. L.; Al-Duaij, O.; Fawcett, J.; Singh, K. *Journal of Organometallic Chemistry*. 693 (2008) 965.
3. **(a)** Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J.; Holder, D. *Coordination Chemistry Reviews*. 248 (2004) 2283. **(b)** Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis*, 15 (2004) 2419. **(c)** Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Journal of Organometallic Chemistry*. 689 (2004) 4055.
4. **(a)** Campagne, J. M.; Prim, D. *Les Complexes de Palladium en Synthèses Organique*. CNRS, (2001) **(b)** Littke, A. F.; Fu, G. C. *Journal of Organic Chemistry*. 64 (1999) 10 **(c)** Ehrentraut, A.; Zapf, A.; Beller, M. *Synlett*. (2000) 1589. **(d)** Shaughnessy, K. H.; Kim, P.; Hartwig, J. F. *Journal of American Chemical Society*. 123 (2001) 2123.
5. **(a)** Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chemical Reviews*. 95 (1995) 2457. **(b)** L. Yin, J. Liebscher, *Chemical Reviews*. 107 (2007) 133. **(c)** Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angewandte Chemie*. 41 (2002) 4176. **(d)** Martin, R.; Buchwald, S.L. *Accounts of Chemical Research*. 41 (2008) 1461.
6. **(a)** King, A.O.; Yasuda N.; *Organometallics in Process Chemistry*. (2004) 205-246. **(b)** Miyaura, N. *Journal of Organometallic Chemistry*. 653 (2002) 54. **(c)** Miyaura, N.; *Top. Current Organic Chemistry*. 219 (2002) 11. **(d)** Suzuki, A. in: D. Astruc. *Modern Arene Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim. (2002).
7. Kertesz, M.; Choi, C.H.; Yang, S. *Chemical Reviews*. 105 (2005) 3448.
8. **(a)** Capdeville, R.; Buchdunger, E.; Zimmermann, J.; Matter, A. *Nature Reviews Drug Discovery*. 1 (2002) 493. **(b)** Boren, J.; Cascante, M.; Marin, S.; Comin-

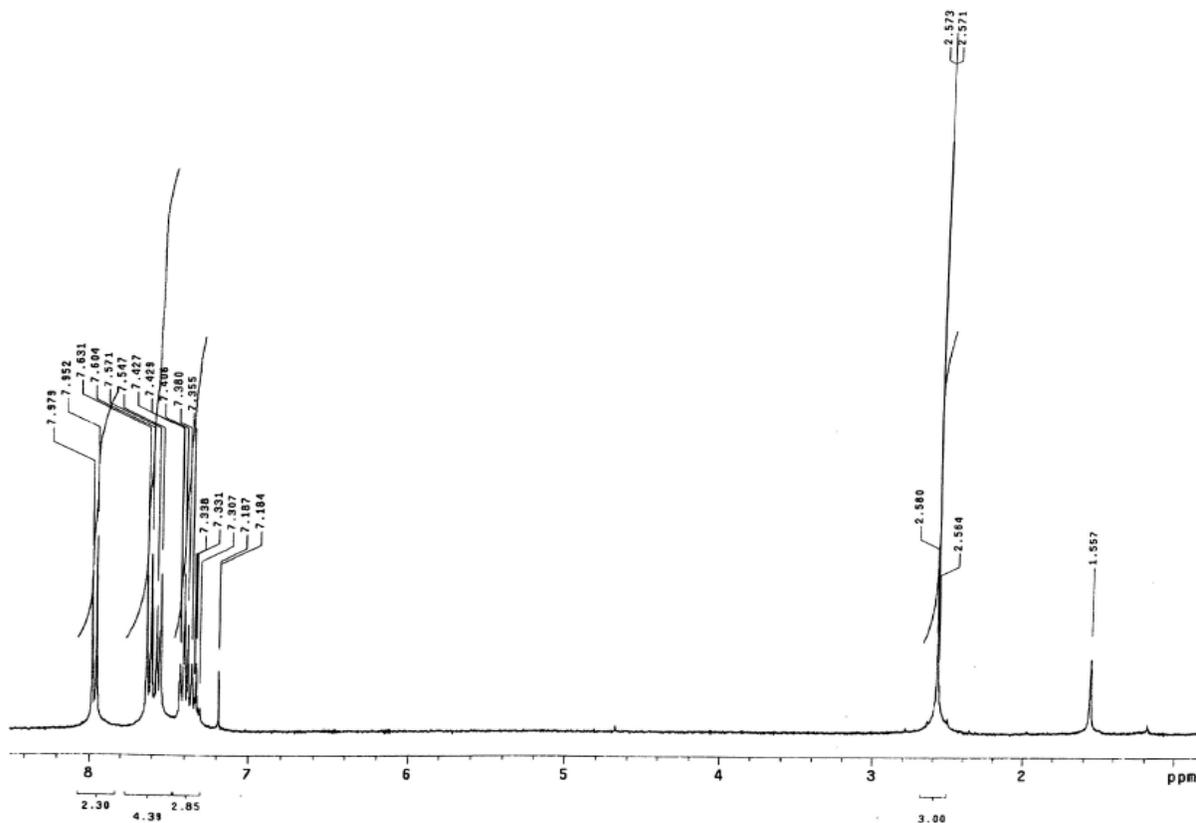
- Anduix, B.; Centelles, J.J.; Lim S.; Bassilian, S.; Ahmed, S.; Lee, W.N.; Boros, L.G.; *Journal of Biological Chemistry*. 276 (2001) 37747.
9. Tomori, H.; Fox, J.M.; Buchwald, S.L. *Journal of Organic Chemistry*. 65 (2000) 5334.
10. Lightowler, S.; Hird, M. *Chemistry of Materials*. 17 (2005) 5538.
11. Crabtree, R. H., *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. John Wiley & Sons. (1994) 487.
12. Gupta, B. D.; Elias, A. J. *Basic organometallic chemistry. Concepts, synthesis and applications of transition metals*. CRC Press. (2010) 524.
13. Herrero, B. C.; Campero, C. A. COSMOS. *Enciclopedia de las Ciencias y la Tecnología de México*. 2 (2009) 232.
14. Schlenck, W.; Holtz, J. *Berichte der Deutschen Chemischem Gesellschaft*. 70 (1917) 262-274.
15. Dupont, J.; Pfeffer, M. *Palladacycles. Synthesis, Characterization and Applications*. Wiley-VCH. Weinheim. (2008) 417.
16. Cope, A. C., Siekman, R. W. *Journal of the American Chemical Society*. 87 (1965) 3272-3273.
17. Schwartz, J.; Herdtweck; Hermann, W.A. *Organometallics*. 19 (2000) 3154.
18. Braunstein, P.; Dehand, J.; Pfeffer, M. *Inorganic and Nuclear Chemistry Letters*. 10 (1974) 581.
19. Bedford, R.B.; Hazelwood, S.L.; Limmert, M.E. *Chemical European Journal*. 9 (2003) 3216.
20. Cope, A.C.; Friedrich, E. C. *Journal of the American Chemical Society*. 90 (1968) 909.
21. Arlen, C.; Pfeffer, M.; Bars, O.; Grandejean, D. *Journal of Chemical Society, Dalton Transactions*. (1983) 1535.
22. Valk, J.; M. M Boersma. J. M.; van Koten, G. *Journal of Organometallic Chemistry*. 483 (1994) 213.

23. Deeming, A. J.; Rothwell, I. P. *Journal of Organometallic Chemistry*. 205 (1981) 117.
24. Dupont, J.; Basso, N. R.; Meneghetti, M. R.; Konrath, R.A.; Burrow, R; Horner, M. *Organometallics*. 16 (1997) 2386.
25. Vicente, J. Saurallamas, I.; Jones, P. G. *Journal of Chemical Society. Dalton Transactions*. (1993) 3619.
26. Girling, I. R.; Widdowson, D. A. *Tetrahedron Letters*. 23 (1982) 1957.
27. Horino, H.; Inoue, N. *Journal of Organic Chemistry*. 46 (1981) 4416.
28. Alper, H. *Journal of Organometallic Chemistry*. 61 (1973) C62.
29. Cameron, N. D.; Kilner, M. *Journal of Chemical Society. Chemical Communications*. (1975) 687.
30. Dehand, J.; Mauro, A.; Ossor. H.; Pfeffer, M., Santos, R. H. D.; Lechat. J.R. *Journal of Organometallic Chemistry*. 250 (1983) 537.
31. Zim, D.; Buchwald, S. L. *Organic Letters*. 5 (2003) 2413.
32. Dupont, J.; Beydoun. N.; Pfeffer. J. *Journal of Chemical Society*. (1989) 1715.
33. Behr, A.; Neubert P., *Applied Homogeneous Catalysis*, John Wiley & Sons. (2012) 688.
34. Hagen, J. *Industrial catalysis: A practical approach*, Wiley (2005) 525.
35. Miyaura, N., Hakkaido *University Collection of Scholarly and Academic Papers letter*. 18 (2010).
36. Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C., Schulz; E., Lemarie, M., *Chemical Reviews*. 102 (2002) 1359-1469.
37. **a)** Myers, A. G.; Tom, N.; Fraley, M.; Cohen, S.; Madar, D., *Journal of the American Chemical Society*. 119 (1997) 6072-6094. **b)** Smith, G.; Dezeny, G.; Hughes, D.; King, A.; Verhoeven, T. *Journal of Organic Chemistry*. 59 (1994) 8151-8156. **c)** Tsukano, C.; Sasaki, M. *Journal of the American Chemical Society*. 125 (2003) 14294-14295.
38. Mc Murry, J. *Química orgánica*. Thomson. (2008) 1347.

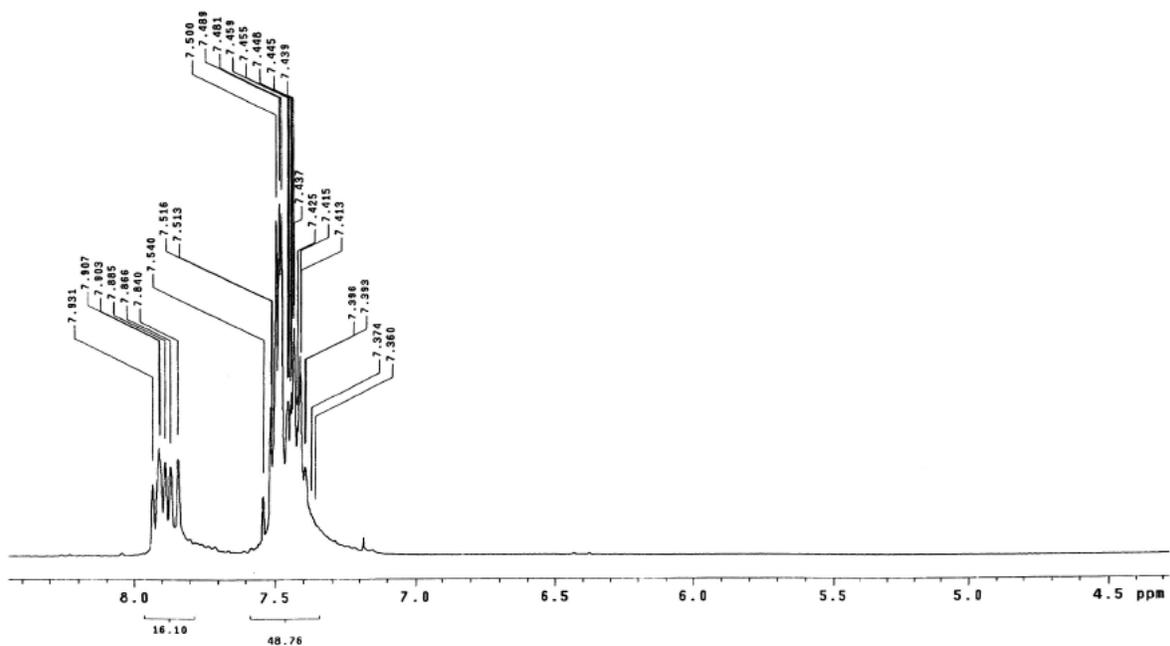
39. Smith, R.A.; Jones, F.E.; Chasmar, R.P.; *The detection and measurement of infrared radiation*. Claredon Press Oxford. London. (1968).
40. Varma, R.S., *Green Chemistry*. 1 (1999) 43.
41. Smith, B. C., *Fourier transform infrared spectroscopy*. CRC Press. (1996) 447.
42. **(a)** Vázquez, M.A.; Landa, M.; Reyes, L.; Miranda, R.; Tamariz, J.; Delgado, F., *Synthetic Communications*. 34 (2004) 2705. **(b)** Alcerreca, G.; Sanabria, R.; Miranda, R.; Arroyo, G.; Tamariz, J.; Delgado, F., *Synthetic Communications*. 30 (2000) 1295.
43. Penieres-Carrillo, G.; García-Estrada, J.G.; Gutierrez-Ramires, J. L.; Alvarez-Toledano C. *Green Chemistry*. 5 (2003) 337.
44. Flores-Conde, M. I.; Reyes, L.; Herrera, R.; Rios, H.; Vazquez, M. A.; Miranda, R. Tamariz, J.; Delgado, F., *International Journal of Molecular Sciences*, 13 (2012) 2590.
45. Li, X.; Chen, W.; Chang, H.; Shao, Z.; Wei, W., *Synthesis*, 46 (2014) 1593-1602.
46. **(a)** Karami, K.; Hosseini Kharat, M.; Rizzoli, C.; Lipkowski, J. *Journal of Organometallic Chemistry*, 728 (2013) 16. **(b)** Karami, K.; Rahimi, N.; Bahrami Shehni, M.; *Tetrahedron Letters*, 53 (2012) 2428.
47. Srinivas, P.; Likhar, P.; Maheswaran, H.; Sridhar, B.; Ravikumar, K.; Kantam, M. *Chemistry A European Journal*, 15 (2009) 1578.
48. Ortega-Jiménez, F., López-Cortes, J. G., Domínguez-Villa, F. X., Rosas-Sánchez, A., Penieres-Carrillo, J. G., Ortega-Alfaro, M. C. *Applied Organometallic Chemistry*. (2015) Aceptado.
49. Mu, B.; Li, T.; Li, J.; Wu, Y., *Journal of Organometallic Chemistry*, 693 (2008) 1243-1251.



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) para 4-metoxibifenilo **5c**



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) para 4'-fenilacetofenona **5d**



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) para 1-fenilnaftaleno **5g**