



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

***Arihidrazonas derivadas del benzotiazol-2-carbaldeído como precursores
catalíticos en el acoplamiento Suzuki-Miyaura asistido por irradiación
infrarroja.***

TESIS Y EXAMEN PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

LICENCIADA EN QUÍMICA

PRESENTA:

LIZET ANAHI FLORES MORALES

ASESOR: DR. FERNANDO ORTEGA JIMÉNEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



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

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTÁZAR FIGUEROA
Jefa 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

Arihidrazonas derivadas del benzotiazol-2-carbaldehído como precursores catalíticos en el acoplamiento Suzuki-Miyaura promovido por irradiación infrarroja.

Que presenta la pasante: Lizet Anahi Flores Morales

Con número de cuenta: 304324570 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Química

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 07 de Agosto de 2017.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. René Miranda Ruvalcaba	
VOCAL	Dr. José Luis Arias Téllez	
SECRETARIO	Dr. Fernando Ortega Jiménez	
1er. SUPLENTE	Dr. Alejandro Solano Peralta	
2do. SUPLENTE	Dra. María Guillermina Rivera Martínez	

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

LMCF/cga*

Agradecimientos

A mi esposo Carlos, por alentarme a terminar un sueño tan anhelado como lo es mi carrera, por compartir triunfos, fracasos y por resistir a mi lado todos los obstáculos que se nos atravesaron.

A mi hijo Carlitos, por resistir las guarderías el tiempo que lo tuve que dejar solito y los días que se malpaso por acompañarme a la escuela. A mi Hija Suri, por ser una motivación más para concluir, por portarse tan bien mientras escribía este trabajo.

Esperando que este logro les sirva como ejemplo para lograr lo que se propongan.

A mi mamá Maricela, por esforzarse tanto para tener lo necesario en la casa, por despertarse, preparar mi desayuno y acompañarme tan lejos para poder llegar a la escuela, por ser en momentos tan dura y firme, madre gracias a eso pude ser independiente y más fuerte.

A mi papá Eber, por darme sus consejos, por ser quien centra mis ideas para tomar la mejor decisión, por ayudar a mi mamá a darme escuela. Padre, aunque estuviste lejos, siempre te extrañe y estuviste en mis pensamientos, gracias por estar aquí ahora.

A mi hermanita Erika, sin ti no lo habría logrado, gracias por estar conmigo desde niñas, por ser mi amiga compañera y motivación en etapas tan difíciles de nuestras vidas, por querer tanto a mis hijos y cuidarlos sin importar la distancia que tuvieras que recorrer.

A mis abuelitos Vicenta y Ángelo, por cuidarme y ser como mis segundos padres, ayudar a mi formación como persona. A mis tíos, Juan, Ángelo, Norma y José, por su apoyo que me brindaron durante mi vida y trayectoria escolar.

A mi asesor, el Dr. Fernando Ortega Jiménez, por darme la oportunidad de ser parte de su equipo de investigación. por su apoyo, confianza, tiempo, paciencia y su conocimiento para realizar este trabajo. Desde que lo conocí lo admiré mucho por la forma en la que deja que los alumnos nos acerquemos a usted y por siempre estar con tan buena disposición para brindar su asesoría.

A aquellos profesores que se preocuparon y empeñaron porque aprendiera, y me formara como una buena profesionista.

A mis amigos, compañeros y personas que me brindaron su cariño dentro y fuera de la universidad, por las experiencias vividas y tenderme la mano cuando lo necesite.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán y la Universidad Nacional Autónoma de México, por permitirme ser parte de ella, por todas las oportunidades que ofrece tanto

académicas, deportivas y culturales, para formar mejores profesionistas con alta calidad humana, tener la oportunidad y sentirme orgullosa de mantener su nombre en alto.

Al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, **PAPIIT-UNAM IN215116**, por el apoyo económico para la realización de esta investigación.

Dedicatorias

Con mucho amor y cariño dedico este trabajo a mi esposo **Carlos** y a mis hijos **Suri** y **Carlitos** porque ahora son mi presente y con la gran ilusión de seguir consiguiendo logros en todos los aspectos de nuestras vidas y sobre todo mantener nuestra unión como familia.



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

Índice

Abreviaturas y acrónimos	3
Introducción	5
1. Generalidades	7
1.1. Hidrazonas.....	7
1.2. Métodos de síntesis de hidrazonas.....	8
1.2.1. Reacción de condensación de hidrazinas con aldehídos y cetonas	8
1.2.2. Acoplamiento de sales de diazonio con compuestos de metilenos activos	9
1.3. Aplicaciones de las arilhidrazonas.....	10
1.4. Catálisis.....	11
1.4.1. TON.....	13
1.4.2. TOF	13
1.5. Reacciones de acoplamiento.....	13
1.5.1. Reacción de Suzuki-Miyaura	15
1.5.1.1. Mecanismo de reacción de Suzuki-Miyaura.....	16
1.5.1.2. Aplicaciones de la reacción de Suzuki-Miyaura	17
1.6. Irradiación infrarroja (IR).....	20
1.6.1. Aplicaciones IR.....	21
1.6.1.1. Reacción de Paal-Knorr	22
1.6.1.2. Síntesis de ésteres de Biginelli y Hantzsch.....	22
1.6.1.3. Reacción de acoplamiento tipo Mannich.....	23
1.6.1.4. Reacción de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck.	23
2. Hipótesis.....	25
3. Objetivos	26
3.1. Objetivo General	26
3.2. Objetivos particulares	26
4. Parte Experimental.....	27
4.1. Materiales y Reactivos	27

4.2.	Equipo	28
4.3.	Metodología experimental.....	29
4.3.1.	Síntesis de arilhidrazonas derivadas del benzotiazol-2-carbaldehído (compuestos 1a-c) 29	
4.3.2.	Metodología general para el acoplamiento Suzuki-Miyaura, entre bromo anisol y ácido fenil borónico.....	31
4.3.3.	Metodología para el acoplamiento Suzuki-Miyaura, entre bromuros de arilo y ácidos fenil borónicos.....	31
4.3.3.1.	Purificación de los productos obtenidos.....	32
5.	Resultados y discusión	35
5.1.	Síntesis de arilhidrazonas derivadas del benzotiazol-2-carbaldehído	35
5.2.	Evaluación catalítica de los compuestos (1a-c) en el acoplamiento Suzuki-Miyaura.....	36
5.2.1.	Concentración de catalizador.....	36
5.2.2.	Evaluación de la base	37
5.2.3.	Concentración de aditivo (TBAB)	39
5.2.4.	Tipo de disolvente	41
5.2.5.	Tipo de ligantes	42
5.2.6.	Fuente de paladio.....	43
5.2.7.	Fuente de activación	44
5.2.8.	Obtención de bifenilos p-sustituidos	45
	Conclusiones	50
	Referencias bibliográficas	52

Abreviaturas y acrónimos

Ac: Acetilo

AcO: Acetato

CCF: Cromatografía en capa fina

δ : Desplazamiento químico

d: señal doble

DHPMs: Dihidropirimidonas

DHPs: Dihidropiridinas

E: Electrófilo

Nu= Nucleófilo

Ea: Energía de activación

ΔG : Energía libre de Gibbs

EtOH: Etanol

EM-IE: Espectrometría de masas por Impacto electrónico

NIR: Infrarrojo de onda corta

MIR: Infrarrojo de onda media

FIR: Infrarrojo de onda larga

J : Constante de acoplamiento

m: señal múltiple

Me: Metilo

m/z : Relación masa-carga

Mw: Microondas

OMe: Metoxilo

MeOH: Metanol

Pf: Punto de fusión

PM: Peso molecular

RMN ¹³C: Resonancia magnética nuclear de carbono 13

RMN ¹H: Resonancia magnética nuclear de hidrógeno

s: Señal simple

t: Señal triple

T: Temperatura

TBAB: Bromuro de tetrabutil amonio (por sus siglas en inglés)

TON: Turn Over Number (por sus siglas en inglés)

TOF: Turn Over Frequency (por sus siglas en inglés)

Us: Sonicación

V/V: Relación volumen/volumen

Introducción

La síntesis de compuestos orgánicos se ha convertido en uno de los ámbitos más importantes de la química orgánica. Dentro de esta área de la química se encuentra la síntesis orgánica, la cual puede definirse como la construcción de moléculas orgánicas mediante reacciones químicas; esta tiene como fin la preparación de nuevas moléculas que contengan propiedades químicas, biológicas y/o catalíticas útiles.

Dentro de los compuestos orgánicos de interés podemos destacar las hidrazonas y sus derivados, las cuales son catalogadas como derivados nitrogenados de grupos carbonilos.

Estas moléculas son de suma importancia en la síntesis orgánica¹ desde este punto de vista tienen muchas ventajas; alta nucleofilidad en la formación de su especie metalada, regioselectividad en la α -alquilación y la posibilidad de uso como agentes quirales. De igual forma han sido utilizadas como bloques constructores de moléculas de interés biológico, y en la formación de complejos organometálicos.²

Debido a sus características estructurales, las arilhidrazonas han tenido un uso importante como ligantes en reacciones de ciclopaladación,³ logrando actuar como sistemas bidentados o tridentados.

Adicionalmente, las arilhidrazonas han tenido mucha atención debido a que han resultado ser ligantes eficientes en reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio (II) tales como Mizoroki-Heck,^{4a} Suzuki-Miyaura,^{4b} Hiyama,^{4c} y el acoplamiento de acetatos de alilo con ácido bórico.^{4d}

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 particular, la reacción de Suzuki-Miyaura⁵ es uno de los acoplamientos más versátiles y ampliamente utilizados en la formación selectiva de enlaces C-C y específicamente en la formación de biarilos asimétricos. Debido a su utilización en numerosas rutas sintéticas, algunas de ellas a nivel industrial como la producción de Losartan, una droga antidepresiva comercializada por Merck.⁶

La reacción de Suzuki-Miyaura se produce entre un ácido arilborónico y un haluro de arilo o vinilo generalmente en un disolvente orgánico, y en presencia de un catalizador de Pd.

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.

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

Por otro lado, con la finalidad de minimizar los requerimientos energéticos de los procesos químicos, los cuales en su mayoría (75%) usan recursos térmicos originarios de combustibles fósiles, y con un enfoque hacia la química verde, se sigue buscando que la energía en los sistemas químicos sea lo más eficiente posible.¹¹

Debido a ello se han investigado nuevas posibilidades de formas de energía, algunas de ellas llamadas no clásicas, entre ellas la sonicación (US), microondas (MW) y la irradiación infrarroja (IR), todas ellas se emplean para minimizar tiempos de reacción, mejorar rendimientos de los productos y evitar subproductos no deseados.

Dado lo anterior, el presente trabajo de tesis expone los resultados sobre el uso de arilhidrazonas derivadas del benzotiazol-2-carbaldehído como ligantes en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura mediada por una fuente de paladio, empleando NIR (infrarrojo de onda corta) como fuente alterna de activación, a través de la formación de bifenilos sustituidos con el fin de encontrar una mejora sobre las condiciones de reacción de dicho acoplamiento.

1. Generalidades

1.1. Hidrazonas

Las hidrazonas y sus derivados constituyen una clase versátil de compuestos en química orgánica, son derivados nitrogenados de grupos carbonilo (aldehídos y cetonas), estos compuestos pueden ser clasificados de acuerdo a la combinación de los grupos R sobre el átomo de nitrógeno (**Figura 1**); de esta manera se hace referencia si $R_3 = R_4 = H$ hidrazonas; si $R_3 = H$ y $R_4 =$ alquilo o arilo, hidrazonas *N*-sustituidas; si $R_3 = R_4 =$ alquilo o arilo, hidrazonas *N,N*-disustituidas.¹²

Las hidrazonas contienen dos átomos de nitrógeno conectados y un doble enlace C-N que está conjugado con un par de electrones solitarios del átomo de nitrógeno terminal. Estos fragmentos son principalmente responsables de las propiedades físicas y químicas de las hidrazonas. Ambos átomos de nitrógeno del grupo hidrazona son nucleofílicos, aunque el nitrógeno de tipo amino es más reactivo. El átomo de carbono del grupo hidrazona tiene tanto propiedades electrofílicas como nucleofílicas.¹³

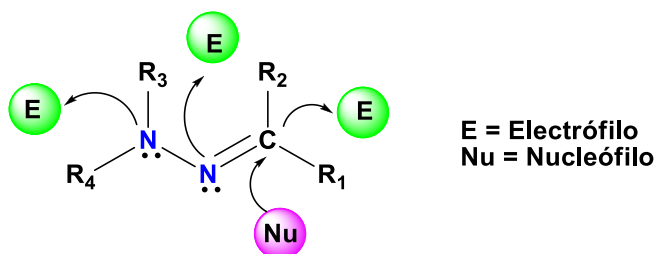


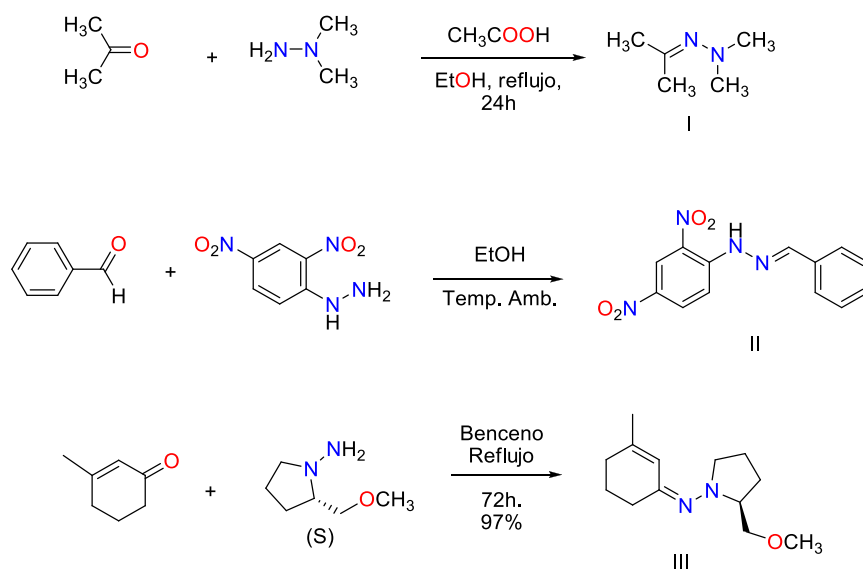
Figura 1.

1.2. Métodos de síntesis de hidrazonas

1.2.1. Reacción de condensación de hidrazinas con aldehídos y cetonas

El método más general y más antiguo para la síntesis de hidrazonas es la reacción de hidrazinas con grupos carbonilo.¹⁴ Debido a la alta nucleofilidad que presentan los nitrógenos de las hidrazinas, la reacción generalmente es sencilla y consiste en la condensación de estos con aldehídos o cetonas mediante la eliminación de agua para dar al enlace imino (C=N).

Con muchos aldehídos se requiere únicamente de agitación a temperatura ambiente y la presencia de un agente desecante. No obstante, con cetonas la reacción requiere de un calentamiento o bien de una catálisis ácida. La formación de dimetilhidrazonas (I), fenilhidrazonas (II) e hidrazonas quirales (III), son un ejemplo típico de este procedimiento^{15,16} (Esquema 1).

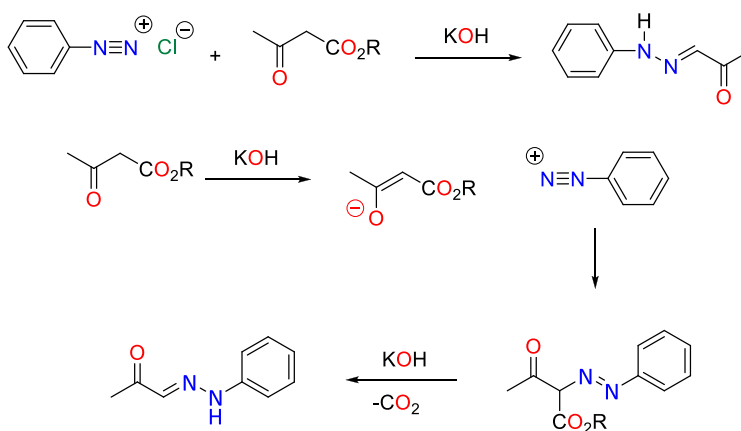


Esquema 1.

1.2.2. Acoplamiento de sales de diazonio con compuestos de metilenos activos

El acoplamiento de compuestos de diazonio con compuestos de metilenos activos es un método clásico para la síntesis de arilhidrazonas.¹⁷

En particular, la reacción de Japp-Klingemann,¹⁸ es un procedimiento por el cual se forman compuestos fenilazólicos por la reacción de sales de diazonio con compuestos de metilenos activados. Típicamente no se aísla el compuesto fenilazólico, sino que se hace reaccionar *in situ* con una base, dando como resultado la pérdida de un grupo saliente y la formación de la fenilhidrazona correspondiente (**Esquema 2**).



Esquema 2.

Cuando se tiene un metileno que tiene dos grupos activadores, en primera instancia se forma un azocompuesto inestable, el cual es transformado en arilhidrazona por hidrólisis de uno de los grupos atradores de electrones; los compuestos que experimentan dicha reacción son: grupos carboxilo, acilo y alcoxicarbonilo.

Cabe destacar que la síntesis de hidrazonas se ha vuelto un tema importante en química orgánica, recientes innovaciones en síntesis asistida por microondas han demostrado que esta energía promueve la preparación de hidrazonas; por ejemplo Polsherttiwar y Varma,¹⁹ desarrollaron un protocolo eficiente y general para la síntesis de hidrazonas cíclicas, bicíclicas

y heterocíclicas usando ácido poliestirensulfónico como catalizador en medio acuoso y microondas como fuente de energía, a partir de aldehídos o cetonas.

Asimismo, en años más recientes La Regina²⁰ informó un nuevo método asistido por microondas en atmósfera abierta, el método implica un enfriamiento con aire mientras las microondas actúan sobre el seno de la reacción, los resultados son favorables alcanzando rendimientos arriba del 95 % y tiempos cortos de reacción (5 min), la metodología es aplicada tanto a compuestos carbonílicos aromáticos y alifáticos, así como, a hidrazonas e hidrazonas *N*-sustituidas y/o *N,N*-disustituidas.

1.3. Aplicaciones de las arilhidrazonas

Algunas de las aplicaciones de las hidrazonas 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.²¹

Por otro lado, las hidrazonas y sus derivados constituyen una clase versátil de compuestos en química orgánica. Estos compuestos tienen interesantes propiedades biológicas, tales como antiinflamatorios (a), analgésicos (b), anticonvulsivos (c), antituberculosos (d), antitumorales (e), entre otras (Figura 2).²²

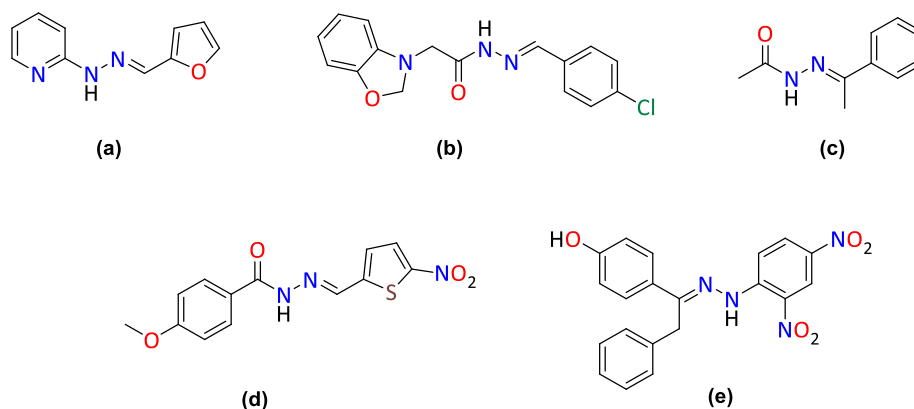


Figura 2.

Además, son compuestos importantes para el diseño de fármacos, organocatálisis, la síntesis de compuestos heterocíclicos,²³ como ligantes eficientes en reacciones de acoplamiento C-C catalizadas con paladio (II)⁴, en reacciones de ciclopaladación y dependiendo de su estructura actuar como sistemas bidentados o tridentados.²⁴

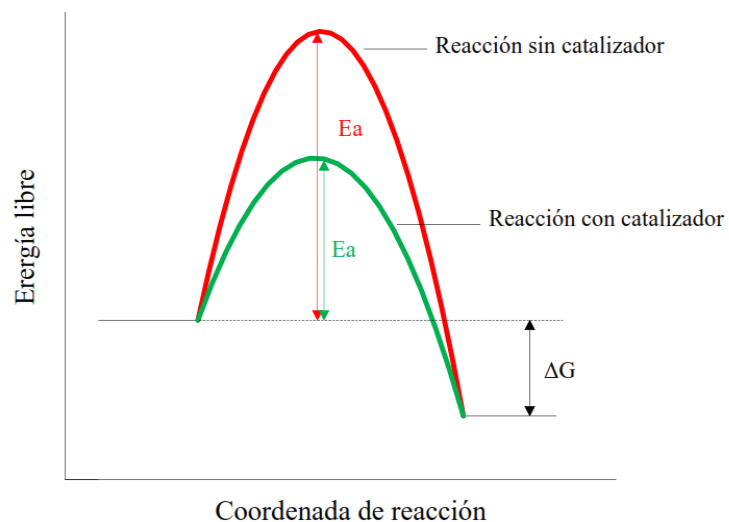
1.4. Catálisis

La catálisis de reacciones orgánicas²⁵ es una de las aplicaciones más importantes de la química organometálica, y ha supuesto un gran empuje en el desarrollo de este campo.

Existen 2 tipos de catálisis homogénea y heterogénea. En el caso la catálisis homogénea, el catalizador y el sustrato de la reacción están en la misma fase, lo que favorece que las interacciones entre las sustancias reaccionantes sean fuertes, además es más fácil caracterizar a los intermediarios en forma individual mientras que, la catálisis heterogénea, la reacción tiene lugar en la superficie de un catalizador sólido, la velocidad de transformación es generalmente elevada y los venenos del catalizador son inofensivos.^{26,27}

Cabe mencionar que un catalizador es una sustancia que cambia la velocidad de una reacción tomando parte íntima en ella, pero sin llegar a ser producto. El catalizador acelera la reacción al proporcionar una trayectoria alterna que tiene una energía de activación (E_a) más baja, y es, por tanto, una reacción más rápida (**Figura 3**).²⁸

Muchos catalizadores están basados en sistemas organometálicos y cuando se emplean este tipo de compuestos, la reacción se centra en el átomo metálico (ión), el cual tiene también ligantes que no siempre están involucrados directamente en la catálisis (ligantes espectadores). Estos ligantes pueden variar para hacer cambios electrónicos y/o estéricos en una reacción, lo cual es importante para la optimización catalítica con respecto a su actividad, selectividad y estabilidad.

**Figura 3.**

Uno de los parámetros más importantes para valorar la eficiencia de un catalizador es su actividad. Ésta se puede expresar mediante el TON (*turnover number*) normalmente referido a moles de producto obtenido o de sustrato consumidos por mol de catalizador o el TOF (*turnover frequency*) que es el TON por unidad de tiempo. En consecuencia, se considera un buen catalizador aquel que presenta valores altos de TON y TOF.²⁹

Si los valores son:

< 1	muy baja
1-10	Baja
10-100	Moderada
100-1000	Alta
>1000	Muy alta

1.4.1. 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.

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

1.4.2. 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} .³⁰

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

1.5. Reacciones de acoplamiento

Las reacciones de formación de enlaces carbono-carbono son procesos importantes en química, porque proveen rutas clave para la formación de compuestos, desarrollo de moléculas bioactivas como las farmacéuticas y agroquímicas. También son vitales en el desarrollo de una nueva generación de ingeniosos materiales orgánicos diseñados con nuevas propiedades electrónicas, ópticas o mecánicas, los cuales juegan un rol significativo en el área de la nanotecnología.

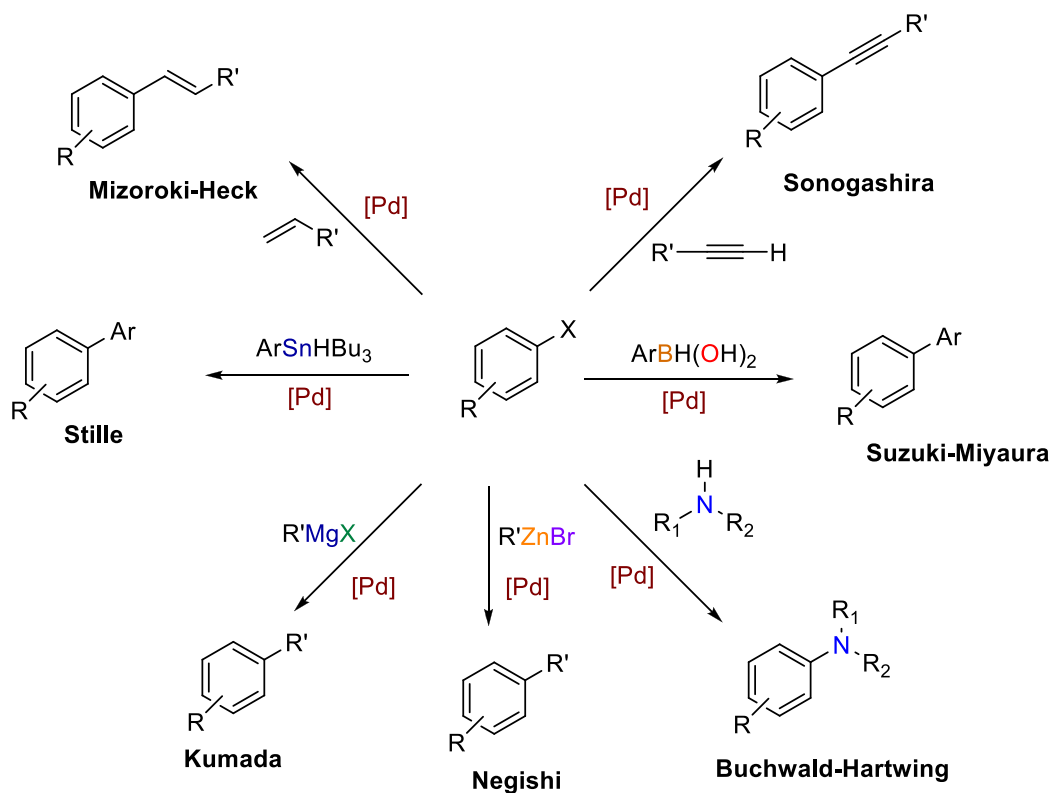
Durante los últimos 40 años las metodologías más importantes para la formación de enlaces carbono-carbono han involucrado el uso de metales de transición, los cuales ayudan al control y selectividad de las reacciones. Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd

con diferentes tipos de compuestos de organoboro y varios electrófilos orgánicos incluyendo haluros y triflatos en presencia de bases proporciona una poderosa y usual metodología para la formación de enlaces carbono-carbono.³¹

Las especies de paladio son versátiles y útiles catalizadores para transformaciones orgánicas, y por lo tanto Pd está en el centro representativo del grupo de catalizadores de metales de transición.³² La fácil oxidación de Pd (0) a Pd (II) o Pd (II) a Pd (IV) y la tolerancia de los compuestos de paladio a muchos grupos funcionales presentes en el sustrato bajo condiciones suaves de reacción del proceso catalítico, son los responsables de hacer a Pd un centro catalítico único.

Comúnmente las sales de paladio (II) catalizan el acoplamiento de arilyoduros, pero para ArBr/Cl electrónicamente desactivados o voluminosos, requieren de complejos de Pd específicos. Por ejemplo, complejos de Pd (II) con fosfinas y carbenos³³ voluminosos ricos en electrones y paladaciclos.³⁴

En este contexto, en el **esquema 3** se muestran las reacciones de acoplamiento más utilizadas, donde destacan las reacciones estudiadas por Mizoroki-Heck,³⁵ Negishi³⁶ y Suzuki,⁵ quienes fueron los principales científicos en estudiar e implementar dichas reacciones de acoplamiento, catalizadas por complejos de paladio. El trabajo realizado por estos tres investigadores les permitió recibir el Premio Nobel en 2010, y también, gracias a su contribución, ha sido posible continuar con la investigación de reacciones de este tipo utilizando los paladaciclos como precursores catalíticos.



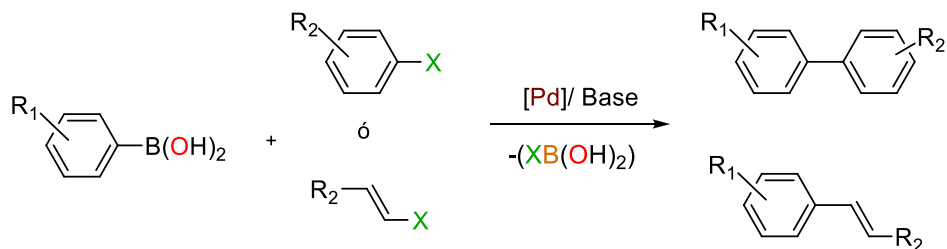
Esquema 3.

1.5.1. Reacción de Suzuki-Miyaura

El acoplamiento de Suzuki-Miyaura fue reportado por primera vez en 1979⁵ 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.³⁷

En concreto, la reacción de Suzuki-Miyaura es una de las más versátiles y ampliamente utilizada en la formación selectiva de enlaces carbono-carbono y particularmente en la formación de biarilos asimétricos.

La reacción de Suzuki-Miyaura se produce entre un ácido arilborónico y un haluro de arilo o vinilo generalmente en un disolvente orgánico, y en presencia de un catalizador de Pd(0) o Pd(II) tal como se muestra en el **esquema 4**.



Esquema 4.

Una ventaja importante de esta reacción es el uso como sustrato de ácidos arilborónicos debido a su gran abundancia, disponibilidad comercial, bajo costo, baja toxicidad y fácil separación de los subproductos que contienen boro del producto de reacción.

1.5.1.1. Mecanismo de reacción de Suzuki-Miyaura

El ciclo catalítico clásico propuesto para la reacción de Suzuki-Miyaura 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).

Paso 1. Reducción *—in situ* del pre-catalizador a Pd(0).

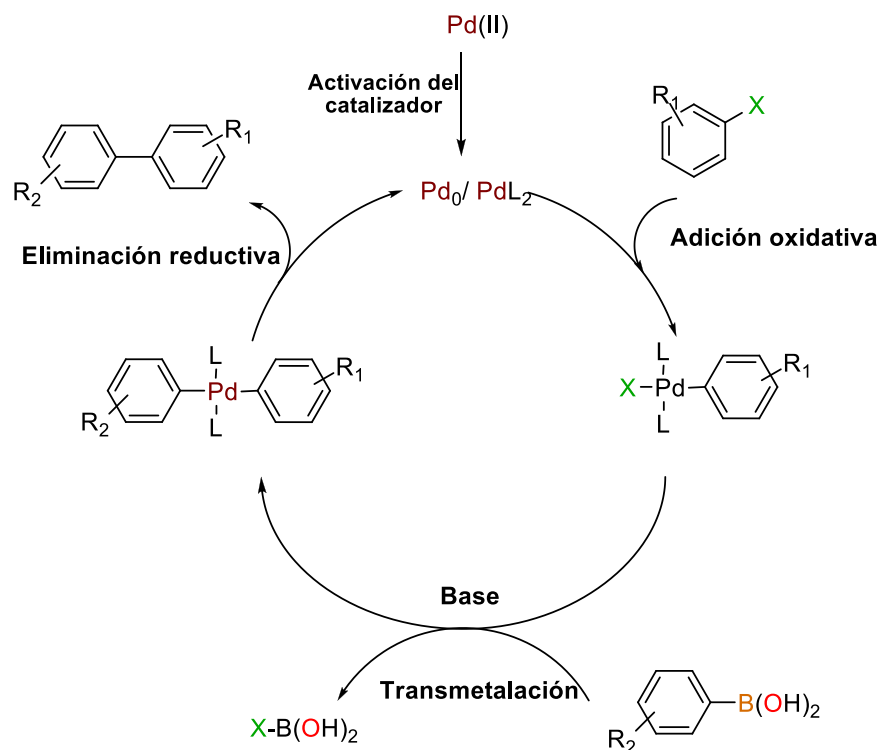
Paso 2. Se produce la adición oxidante del haluro de arilo para formar el intermedio de Pd(II) mostrado en el **esquema 5**.

Paso 3. Transmetalación del ácido arilborónico.

Paso 4. Eliminación reductora dando lugar al producto de reacción y la especie catalítica de Pd(0) que dará comienzo a un nuevo ciclo catalítico.

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.



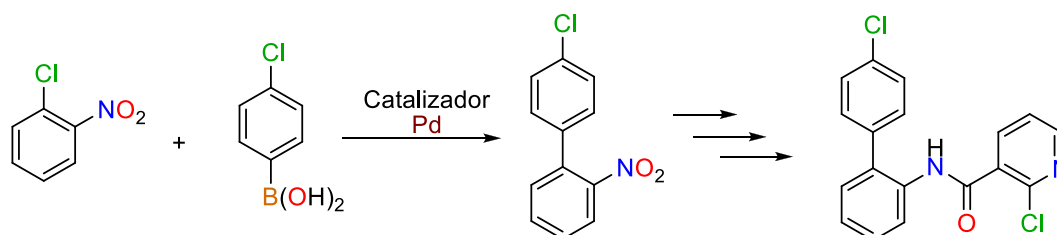
Esquema 5.

1.5.1.2. Aplicaciones de la reacción de Suzuki-Miyaura

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 Beller³⁸ y Sigman³⁹ 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.

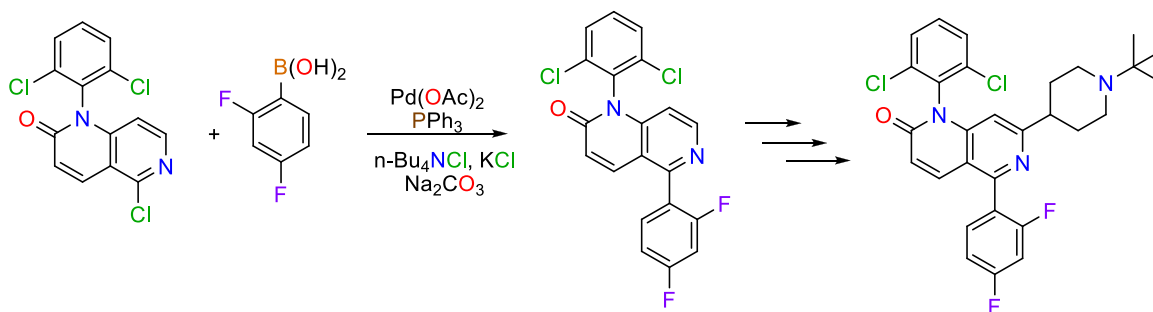
En 1999, BASF patentó⁴⁰ un procedimiento para preparar nitrobifenilos (**Esquema 6**), donde describe una aplicación comercialmente viable del acoplamiento Suzuki-Miyaura. A escala

industrial, el intermedio de biarilo sintetizado por medio de este acoplamiento entre *o*-cloronitrobenzono y ácido *p*-cloro-fenilborónico, permite posteriormente la producción del fungicida boscalid en promedio de 1000 toneladas al año.



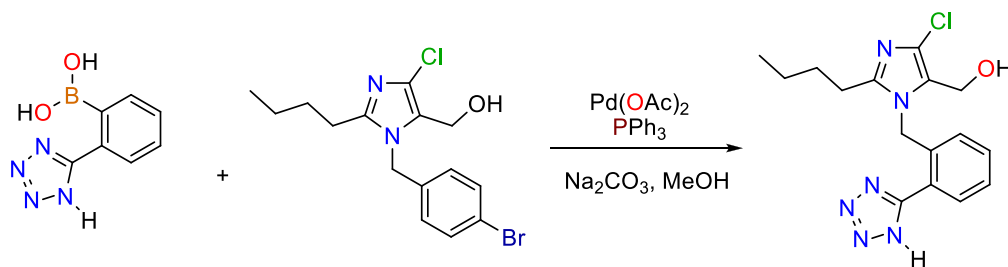
Esquema 6.

Chung y colaboradores⁴¹ en Merck informaron una síntesis multikilogramo de naftiridinona (**Esquema 7**), 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.



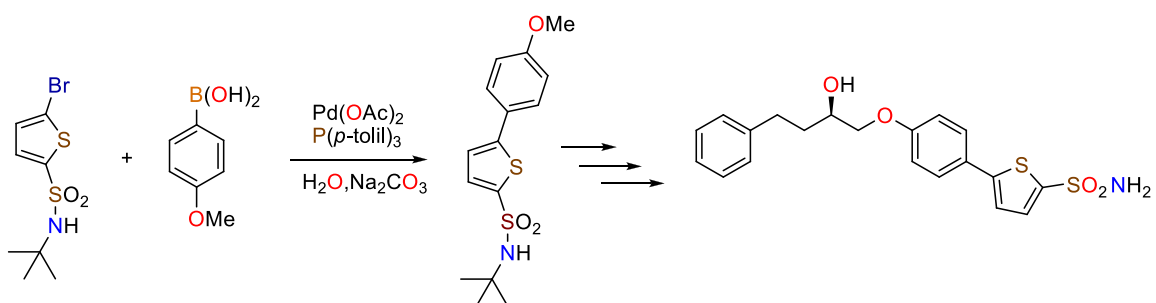
Esquema 7.

El acoplamiento biarílico que suele emplearse en la síntesis de Losartán (**Esquema 8**), 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*.⁶



Esquema 8.

Otro ejemplo, se ilustra con el trabajo del grupo de química medicinal de AstraZeneca⁴² (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 9**).



Esquema 9.

Debido a su utilización en numerosas rutas sintéticas, algunas de ellas a nivel industrial como la producción de Losartan, una droga antidepresiva comercializada por Merck, se están llevando a cabo en los últimos años, numerosos trabajos con la finalidad de optimizar las condiciones de reacción en cuanto a temperatura, disolvente, ligante, recuperación y reciclaje del catalizador, etc.

1.6. Irradiación infrarroja (IR).

La región del infrarrojo en el espectro electromagnético se encuentra entre la región visible y las microondas (**Figura 4**).

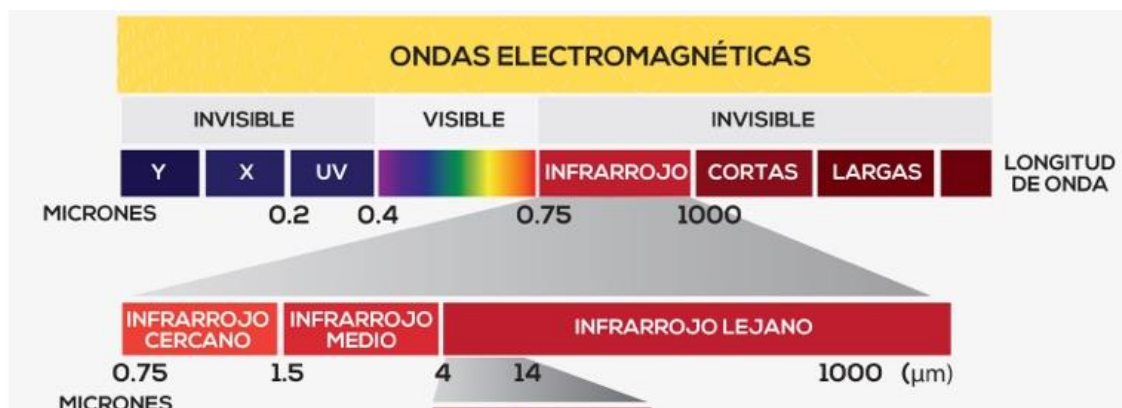


Figura 4.

Tomando en cuenta la técnica usada en este trabajo es necesario mencionar que la región del infrarrojo en el espectro electromagnético está dividida en 3 regiones:

- Infrarrojo de onda corta, también conocida como “Near IR” (IR de alta intensidad o IR de onda corta) con un rango de banda de 0.76 a 2 μm .
- Infrarrojo de onda media, también llamado “Middle IR” (IR de media intensidad o IR de onda media) con un rango de banda de 2 a 4 μm .
- Infrarrojo de onda larga, mejor conocido como “Far IR” (IR de baja intensidad o IR de onda larga) con un rango de banda de 4 a 1000 μm .

La energía infrarroja se dispersa desde una fuente de infrarrojo (lámpara) expuesta a una superficie donde pueda ser fácilmente absorbida y ocasionar un aumento de temperatura, ya que la radiación infrarroja es directamente una fuente de calor. Al promover los modos de vibración en las moléculas, por lo que son las razones principales de la inherente y alta eficiencia energética de los sistemas de infrarrojo para activar una reacción o favorecer una extracción.⁴³

1.6.1. Aplicaciones IR

Una de las aplicaciones más conocida del IR es su empleo en los equipos de visión nocturna cuando la cantidad de luz visible es insuficiente para ver los objetos. La irradiación se recibe y después se refleja en una pantalla. Los objetos más calientes se convierten en los más luminosos. Un uso muy común es el que hacen los mandos a distancia (ó telecomandos) que generalmente utilizan la IR en vez de ondas de radio ya que no interfieren con otras señales como las de televisión.

Otra de las muchas aplicaciones de la IR es la del uso de equipos emisores de infrarrojo en el sector industrial. En este sector las aplicaciones ocupan una extensa lista, pero se puede destacar su uso en aplicaciones como el secado de pinturas o barnices, secado de papel, termofijación de plásticos, precalentamiento de soldaduras, curvatura, templado y laminado del vidrio, entre otras. La irradiación sobre el material en cuestión puede ser prolongada o momentánea teniendo en cuenta aspectos como la distancia de los emisores al material, la velocidad de paso del material (en el caso de cadenas de producción) y la temperatura que se desee conseguir.

Por otro lado, con la finalidad de minimizar los requerimientos energéticos de los procesos químicos, los cuales en su mayoría (75%) usan recursos térmicos originarios de combustibles fósiles, y con un enfoque hacia la química verde, se sigue buscando que la energía en los sistemas químicos sea lo más eficiente posible.⁴⁴

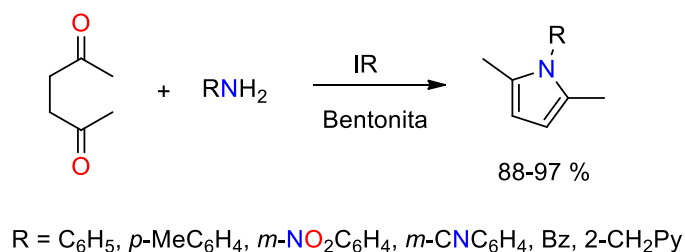
Debido a ello se han investigado nuevas posibilidades de formas de energía, algunas de ellas llamadas no clásicas, entre ellas la sonicación (US), microondas (MW) y la irradiación infrarroja (IR), todas ellas se emplean para minimizar tiempos de reacción, mejorar rendimientos de los productos y evitar subproductos no deseados.

La irradiación infrarroja (IR) es una fuente de energía que se utiliza en química normalmente para el uso y aplicaciones espectroscópicas, como calentamiento no convencional el cual ha sido apenas explorado en comparación con otros.

A continuación, se presentan algunos ejemplos en los cuales se emplea irradiación infrarroja (IR) para activar reacciones químicas.

1.6.1.1. Reacción de Paal-Knorr

La reacción de Paal-Knorr es el método sintético más general para preparar furanos, tiófenos y pirroles; a partir de aminas primarias y acetoniacetona usando irradiación infrarroja como modo de activación y una arcilla natural como catalizador en ausencia de disolvente, se obtienen diversos pirroles *N*-sustituídos con altos rendimientos y en tiempos cortos de reacción (**Esquema 10**).⁴⁵

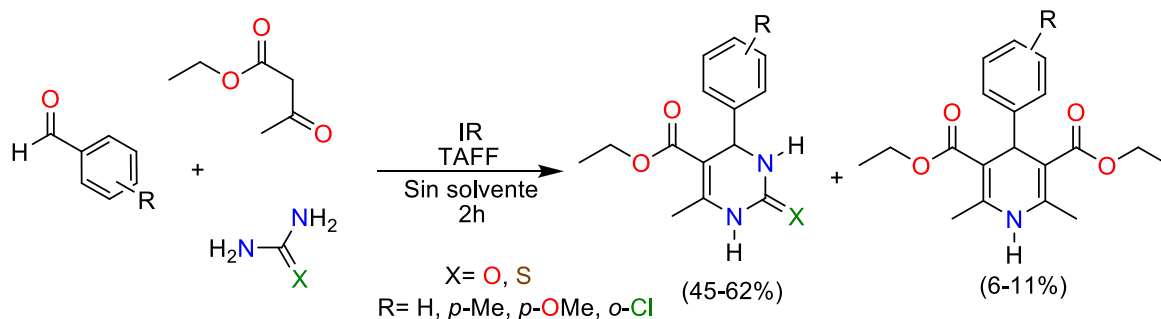


Esquema 10.

1.6.1.2. Síntesis de ésteres de Biginelli y Hantzsch.

Los procedimientos Biginelli (B-3MCR) y Hantzsch (H-4MCR) son protocolos comunes para la producción de dihidropirimidinonas (DHPMs) y dihidropiridinas (DHPs), también conocidos como ésteres de Biginelli y Hantzsch respectivamente, se formaron mediante la reacción entre una serie de aldehídos, acetoacetato de etilo y urea o tiourea.

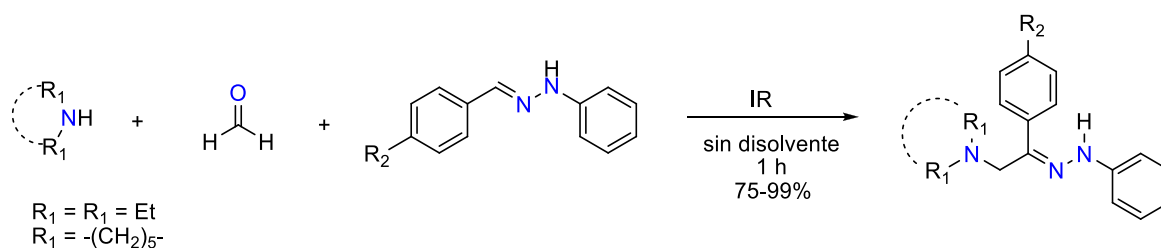
Ambos productos de reacción tanto DHPMs y DHPs fueron producidos utilizando (IRM) como medio para la activación de la reacción con TAFF como catalizador en condiciones libres de disolvente (**Esquema 11**), donde cabe destacar que la competencia entre la formación de DHPs y DHPMs ha sido detectadas usando el protocolo de Biginelli; donde las dihidropirimidinonas esperadas fueron los principales productos de reacción, mientras que la producción de DHPs fue promovida por el amoníaco producido por descomposición de urea y tiourea empleadas como reactivos, siendo DHPs el producto minoritario de reacción.⁴⁶



Esquema 11.

1.6.1.3. Reacción de acoplamiento tipo Mannich

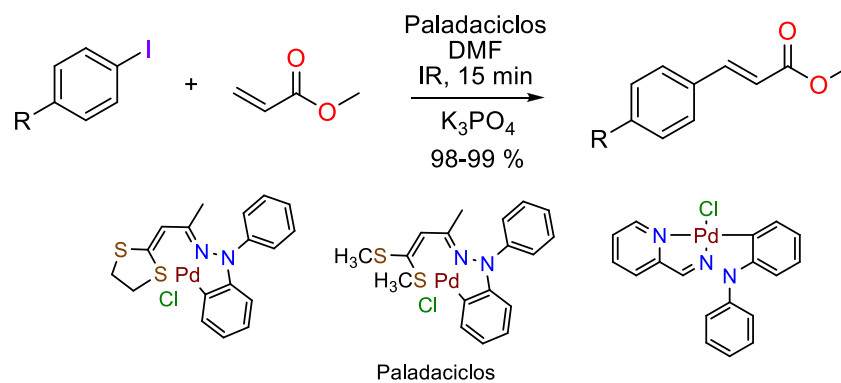
La reacción de acoplamiento entre arilhidrazonas, formaldehído y una amina secundaria para generar las correspondientes (Z)-(aminometil)(aril)fenilhidrazonas, empleando irradiación infrarroja cercana (IRC) como fuente de energía, en ausencia de disolvente con excelentes rendimientos y tiempos de reacción cortos, siendo esta técnica una buena alternativa tanto eficiente, económica y limpia para llevar a cabo este tipo de acoplamiento⁴⁷ (**Esquema 12**).



Esquema 12.

1.6.1.4. Reacción de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck.

En comparación con el uso clásico de las condiciones de reflujo y las fuentes comerciales de complejos de paladio, el uso de irradiación infrarroja cercana (IRC) es una nueva alternativa para promover la activación de reacción en el acoplamiento cruzado tipo Mizoroki-Heck, usando paladaciclos como precursores catalíticos, (**Esquema 13**).

**Esquema 13.**

Los resultados más recientes en esta investigación muestran que el uso de IR puede considerarse una alternativa excelente, económica, accesible, además de benigna y amigable con el medioambiente, mostrando ventajas tales como, tiempos cortos de reacción y buenos rendimientos facilitando el acceso a una metodología limpia, sencilla y económica, comparable a las microondas y siendo pioneros en el uso de IRC para asistir reacciones de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck.⁴⁸

Con estos estudios se ha abierto un panorama interesante para promover reacciones químicas empleando irradiación infrarroja (IR) como una alternativa a la energía térmica convencional, a las microondas y al ultrasonido, en reacciones de acoplamiento.

2. Hipótesis

Si arilhidrazonas son usadas como ligantes eficientes en reacciones de acoplamiento C-C mediadas por paladio y promovidas por irradiación infrarroja, entonces será posible emplear arilhidrazonas derivadas del benzotiazol-2-carbaldehído como ligantes en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura utilizando irradiación infrarroja (IR) como energía de activación y una fuente apropiada de paladio con la finalidad de estudiar el potencial catalítico del sistema paladio/arilhidrazona y el uso de la IR como fuente de activación para promover dicho acoplamiento.

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Llevar a cabo un estudio catalítico de arilhidrazonas derivadas del benzotiazol-2-carbaldehído en el acoplamiento Suzuki-Miyaura empleando como fuente de calentamiento irradiación infrarroja vía la síntesis de bifenilos *para* sustituidos, con la finalidad de explorar el potencial catalítico del sistema paladio/arilhidrazona y extender el uso de la irradiación infrarroja en dicho acoplamiento.

3.2. Objetivos particulares

Evaluar las arilhidrazonas del benzotiazol-2-carbaldehído como precursores catalíticos en el acoplamiento Suzuki-Miyaura empleando una fuente de paladio e irradiación infrarroja como fuente de calentamiento.

Encontrar las condiciones óptimas de reacción en el acoplamiento Suzuki-Miyaura tales como: concentración de sistema catalítico, fuente de paladio, disolvente, tiempo de reacción, tipo de base y concentración de aditivo (bromuro de tetrabutil amonio).

Emplear las condiciones óptimas de reacción del acoplamiento Suzuki-Miyaura para realizar la síntesis de diversos bifenilos *para*-sustituidos.

4. Parte Experimental

4.1. Materiales y Reactivos

Los reactivos empleados: fosfato de potasio (98 %), carbonato de potasio (99 %), acetato de potasio (99 %), hidróxido de potasio (85 %), acetato de paladio(II) (99 %), *bis* (benzonitrilo)dicloropaladio(II), *bis*(trifenilfosfina)dicloropaladio(II), bromo benceno (99 %), 1-bromo-4-metoxibenceno (99 %), 4-bromoanilina, 4-bromotolueno (98 %), 1-bromo-4-clorobenceno (99 %), 4-bromoacetofenona (98 %), 1-bromo-4-nitrobenceno (99 %), ácido-fenil borónico(97 %), ácido-*p*-tolilborónico (97 %), ácido-4-clorofenilborónico (95 %), ácido-4-nitrofenilborónico (95 %), ácido-4(dimetilamino)fenilborónico (95 %) y bromuro de tetrabutilamonio (99 %); fueron obtenidos de la compañía Sigma-Aldrich y se utilizaron sin ningún tratamiento previo.

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

Los disolventes usados para las purificaciones fueron, 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 y bentonita 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 por peso seco de los productos obtenidos 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.

La espectroscopia de RMN de ^1H y ^{13}C se realizó en un espectrómetro Variant +300 a 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C , utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) relativo al TMS (tetrametilsilano) utilizado como referencia interna.

El equipo de infrarrojo está compuesto de un cilindro de aluminio abierto de un lado, en su interior tiene un foco fijo de infrarrojo Tera-therm de 250 W y 725 V con una entrada para corriente de acuerdo con lo informado en la literatura^{47,48} (**Figura 5**).



Figura 5.

4.3. Metodología experimental

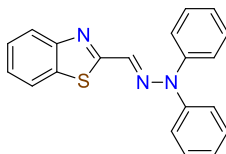
4.3.1. Síntesis de arilhidrazonas derivadas del benzotiazol-2-carbaldehído (compuestos 1a-c)

La síntesis de arilhidrazonas (**1a-c**) se llevó a cabo de acuerdo con lo informado previamente por nuestro equipo de trabajo.⁴⁹

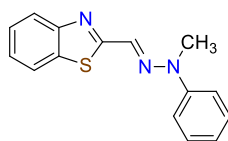
En un matraz de bola de 50 mL equipado con una barra magnética, se colocaron 1 mmol de benzotiazol-2-carbaldehído y 1 mmol de la hidrazina correspondiente en 10 mL de metanol, la mezcla de reacción se pone en agitación por 12 horas.

Finalizado el tiempo, el sólido obtenido es filtrado a vacío y recrystalizado con metanol para obtener el producto sólido cristalino de color amarillo en forma pura y fueron caracterizados por punto de fusión (p.f), Resonancia Magnética Nuclear de ¹H (RMN ¹H) y los datos concuerdan con los reportados en la literatura.⁵¹

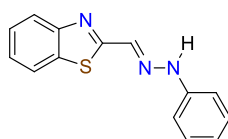
1a. *N,N*-Fenilhidrazona del benzotiazol-2-carbaldehído.



Sólido amarillo, punto de fusión: 144 °C, 90 % de rendimiento, δ de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): 7.21-7.25 (m, 4H, H-14); 7.26 (s, 1H, H-10); 7.33-7.38 (m, 2H, H-16); 7.40-7.46 (m, 6H, H-15, H-4, H-5); 7.83-7.88 (m, 2H, H-6, H-3).

1b. N-Fenil-N-metilhidrazona del benzotiazol-2-carbaldehído.

Sólido amarillo, punto de fusión: 152 °C, 70 % de rendimiento, δ de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 3.45 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$); 7.02-7.08 (m, 1H, H-16); 7.33-7.43 (m, 6H, H-14, H-15, H4, H-5); 7.76 (s, 1H, H-10); 7.80 - 7.83 (d, 1H, H-6, $J_{\text{H6}} = 9.0$ Hz); 7.93-7.96 (d, 1H, H-3, $J_{\text{H3}} = 9.0$ Hz).

1c. N-Fenilhidrazona del benzotiazol-2-carbaldehído.

Sólido amarillo, punto de fusión: 204 °C, 85% de rendimiento, δ de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 3.21 (s, 1H, N-H); 7.00-7.06 (m, 1H, H-16); 7.28-7.37 (m, 5H, H-10, H-14, H-15); 7.43 (t, 1H, H-4, $J_{\text{H4}}=14.7$ Hz); 7.52 (t, 1H, H-5, $J_{\text{H5}}=14.7$ Hz); 7.82 - 7.84 (d, 1H, H-6, $J_{\text{H6}}=8.1$ Hz); 8.04 - 8.07 (d, 1H, H-3, $J_{\text{H3}}=8.1$ Hz).

4.3.2. Metodología general para el acoplamiento Suzuki-Miyaura, entre bromo anisol y ácido fenil borónico.

En un matraz de bola de 50 mL equipado con una barra magnética se colocaron 0.6 mmol de ácido borónico, 0.5 mmol de bromoanisol, 1 mmol de base, 0.5 mmol de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) y el sistema catalítico ($5 \cdot 10^{-8}$ mol arilhidrazonas/Pd) en 3 mL de disolvente (1:1 v/v). Se utilizó irradiación infrarroja (Figura 5), calentamiento convencional (mantilla de calentamiento) y temperatura ambiente llevado según sea el caso a temperatura de reflujo.

La reacción se siguió por medio de CCF, una vez consumida la materia prima, se agregaron 10 ml de agua y se llevó a cabo una extracción líquido-líquido con hexano; se recolecto la fase orgánica y se agregó sulfato de sodio anhidro para secar, posteriormente se filtró y se evaporó el disolvente por destilación a presión reducida obteniendo el producto de forma pura.

4.3.3. Metodología para el acoplamiento Suzuki-Miyaura, entre bromuros de arilo y ácidos fenil borónicos

En un matraz de bola de 50 mL equipado con una barra magnética se colocaron 0.6 mmol de ácido fenil borónico correspondiente, 0.5 mmol del correspondiente bromuro de arilo, 1 mmol de K_3PO_4 , y 0.01 % de sistema catalítico [arilhidrazona **1a**/Pd] en 3 mL de H_2O .

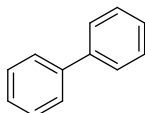
Se utilizó irradiación infrarroja como fuente de calentamiento, llevando a temperatura de reflujo, la reacción se monitoreo por medio de CCF, una vez consumida la materia prima, se agregaron 10 ml de agua y se llevó a cabo una extracción líquido-líquido con hexano o una mezcla de hexano/Acetato de etilo (50:50); se recolecto la fase orgánica y se le agrego sulfato de sodio anhidro para secar, se filtró y posteriormente se evaporo el disolvente por destilación a presión reducida obteniendo el producto puro; no obstante en algunos casos se purificó por medio de cromatografía en columna).

4.3.3.1. Purificación de los productos obtenidos

La purificación de algunos de los productos de acoplamiento se realizó por medio de cromatografía en columna, empleando gel de sílice tamaño de partícula 70-230 nm 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 por destilación a presión reducida obtenido de la purificación y el producto se obtuvo en forma pura.

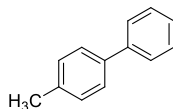
Los productos de acoplamiento (bifenilos *para* sustituidos) son conocidos y fueron caracterizados por p.f., RMN¹H y EM, los datos concuerdan con los reportados en la literatura.⁵⁰

Compuesto 5a. Bifenilo

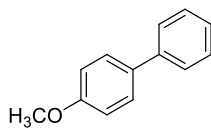


Sólido blanco cristalino, Punto de fusión: 70° C (lit. 68-70°C), 90 % de rendimiento, δ de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): 7.37-7.39 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar). 7.46 (t, $J=7.8$ Hz, 4H, Ar), 7.62 (d, $J=7.8$ Hz, 4H, Ar).

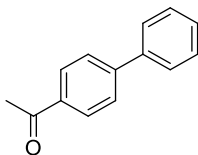
Compuesto 5b. 4-Metilbifenilo



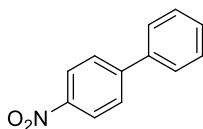
Sólido blanco cristalino, p.f: 42° C (lit. 45-47 °C), 90 % de rendimiento^{50a}, δ de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.50 (s, 3H, CH₃), 7.35 (d, $J=7.80$ Hz, 2H, Ar), 7.42(t, $J=7.8$ Hz, 1H, Ar), 7.52 (t, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar), 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, Ar), 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 2H, Ar).

Compuesto 5c. 4-Metoxibifenilo

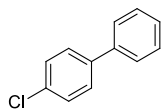
Sólido blanco, p.f: 83° C (lit. 88-90 °C), 99 % de rendimiento, δ de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): 3.85 (s, 3H, OCH₃); 6.98 (d, J = 8.0, 2H, Ar), 7.30 (dd, 1H, Ar, J = 7.6 Hz y 7.2 Hz); 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.56-7.52 (m, 4H, Ar).

Compuesto 5d. 4-Fenilacetofenona

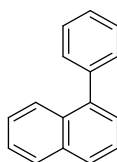
Sólido blanco, p.f: 120° C (lit. 120-121°C), 99 % de rendimiento, δ de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.65 (s, 3H, CH₃), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Ar), 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 2H, Ar), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar). MS-IE (m/z): 196 (M⁺).

Compuesto 5e. 4-Nitrobifenilo

Sólido amarillo, p.f: 104° C (lit. 112-114 °C), 99 % de rendimiento, δ de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): 7.47 (t, J 7.8, 1H, Ar), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar), 8.32 (d, J = 9.0 Hz, 2H, Ar).

Compuesto 5f. 4-Clorobifenilo

Sólido blanco, p.f: 73° C (lit. 78-80°C), 97 % de rendimiento^{50c}, δ de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 7.35-7.46 (m, 5H, Ar), 7.49-7.56 (m, 4H, Ar).

Compuesto 5g. 1-Fenilnaftaleno

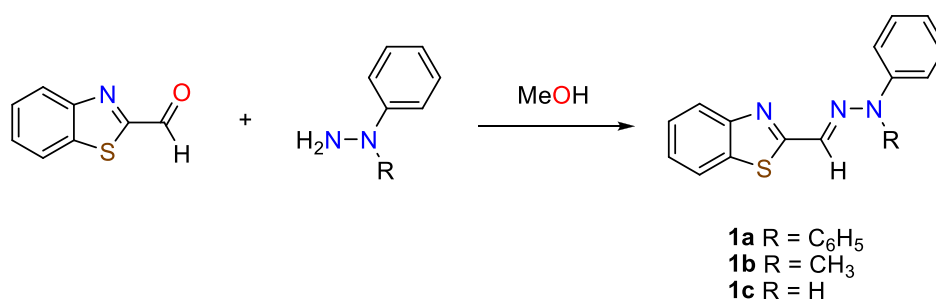
Líquido incoloro traslucido, 71 % de rendimiento, δ de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 7.38 (d, $J= 7.2$ Hz, 1H, Ar), 7.51-7.46 (m, 4H, Ar), 7.76-7.72 (m, 3H, Ar), 7.93-7.85 (m, 3H, Ar), 8.05 (s, 1H, Ar).

5. Resultados y discusión

5.1. Síntesis de arilhidrazonas derivadas del benzotiazol-2-carbaldehído

Existen informes en la literatura sobre el uso de ligantes bidentados y tridentados como precursores catalíticos. Bajo este contexto nuestro equipo de trabajo ha estado involucrado en la síntesis de compuestos tridentados derivados de arilhidrazonas y su uso como ligantes eficientes en reacciones de acoplamiento, asistidas por paladio.^{47,49}

Dado lo anterior y con la finalidad de obtener una familia de ligantes tridentados derivados de arilhidrazonas que puedan actuar como precursores catalíticos en reacciones de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura y seguir contribuyendo en esta área de la química, previamente se llevó a cabo la síntesis de las arilhidrazonas **1a-c** de manera fácil y sencilla por medio de una reacción de condensación entre el benzotiazol-2-carbaldehído y tres diferentes arilhidrazinas (**Esquema 14**).



Esquema 14

Los compuestos **1a-c**, fueron obtenidos como sólidos cristalinos de color blanco y fueron caracterizados por punto de fusión y RMN de ¹, los datos están de acuerdo por lo informado previamente por el equipo de trabajo.⁴⁹

5.2. Evaluación catalítica de los compuestos (1a-c) en el acoplamiento Suzuki-Miyaura.

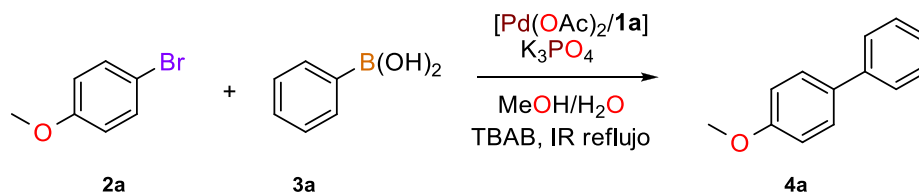
Una vez obtenidas las arilhidrazonas **1a-c**, se llevó a cabo la evaluación de su potencial catalítico en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura asistido por paladio y empleando irradiación infrarroja como fuente de activación.

5.2.1. Concentración de catalizador

Tomando como reacción modelo el acoplamiento entre bromoanisol y ácido fenilborónico, se emplea K_3PO_4 como base, bromuro de tetrabutilamonio (TBAB), una mezcla metanol/agua (1:1 v/v) como disolvente, $Pd(AcO)_2$ y el compuesto **1a** como precursores catalíticos de acuerdo a resultados previos.⁴⁷ La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera abierta a temperatura de reflujo utilizando como fuente de energía irradiación infrarroja. El seguimiento de la reacción fue realizado por cromatografía en capa fina para determinar el tiempo de reacción.

Se estudió en primera instancia diferentes concentraciones de sistema catalítico, los resultados experimentales de esta parte se ilustran en la **tabla 1**.

Como se puede observar en la tabla 1 se consiguen rendimientos excelentes en tiempos cortos de reacción (ensayos 1-3), obteniendo mejores resultados con una concentración de 0.01 % mol de sistema catalítico (ensayo 3); no obstante, al disminuir la concentración del sistema catalítico se aprecia un aumento en el tiempo y una disminución en el rendimiento de la reacción (ensayo 4).

Tabla 1. Evaluación de la concentración de sistema catalítico.

Ensayo	Catalizador % mol [Pd(OAc) ₂ /1a]	Base	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	0.1	K ₃ PO ₄	15	99
2	0.01	K ₃ PO ₄	15	99
3	0.001	K ₃ PO ₄	30	70

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de bromoanisol, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de K₃PO₄, TBAB 1 mmol, MeOH/H₂O 3 mL (1:1 v/v). ^a Determinado por CCF. ^b Rendimiento aislado. T = 75 °C. IR como fuente de activación.

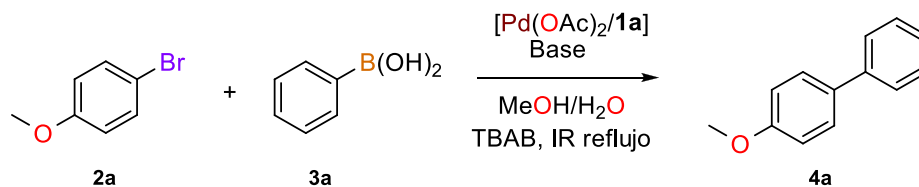
5.2.2. Evaluación de la base

Uno de los aspectos más importantes de la reacción de Suzuki–Miyaura radica en la necesidad habitual de una base, que actúa activando el complejo de Pd(II) (formado en la adición oxidante), mediante su transformación en un intermedio más reactivo. Además, debido a la baja nucleofilia de los compuestos orgánicos de boro por el carácter covalente del enlace carbono–boro, la presencia de la base tradicionalmente se ha postulado que favorece el proceso de transmetalación mediante formación de un boronato.⁵¹ Estudios recientes han confirmado la importancia de la base empleada y del medio de reacción en los procesos de transmetalación y eliminación reductora.⁵²

Dado lo anterior resulta importante realizar un estudio sobre el empleo de la base en la reacción de acoplamiento Suzuki–Miyaura. En este sentido se realizó un estudio sobre el comportamiento de la reacción empleando diferentes bases, se llevaron a cabo cuatro

experimentos usando K_3PO_4 , KOAc, KOH y K_2CO_3 , en la tabla 2 se pueden apreciar los resultados obtenidos de este estudio.

Tabla 2. Evaluación de la base



Ensayo	Catalizador % mol	Base	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	0.01	K_3PO_4	15	99
2	0.01	KOAc	40	30
3	0.01	KOH	30	99
4	0.01	K_2CO_3	60	99

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de bromoanisol, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de base, $[Pd(OAc)_2/1a] = 0.01$ % mol, TBAB 1 mmol, MeOH/H₂O 3 mL (1:1 v/v). ^a Determinado por CCF. ^b Rendimiento aislado. T = 75 °C. IR como fuente de activación.

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

Por otra parte, empleando bases como K_2CO_3 e KOH claramente se obtiene una cantidad de producto en excelentes rendimientos, pero en un tiempo mayor en comparación con el K_3PO_4 (ensayos 3, 4 y 1).

Finalmente, el empleo de K_3PO_4 genera rendimientos cuantitativos y adicionalmente se puede apreciar que reduce drásticamente el tiempo de la reacción (ensayo 1).

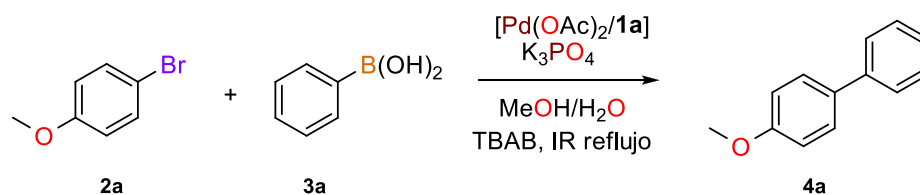
5.2.3. Concentración de aditivo (TBAB)

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

En un principio esta metodología no se empleó tan constante, debido a la aceptada creencia de la necesidad de un ligante (por ejemplo, fosfinas) para reducir el Pd(II) a Pd (0) y estabilizar éste último, ya que era el Pd (0) el que intervenía en el ciclo catalítico (ver pág. 17).

Sin embargo, Jeffery⁵³ 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.

En este trabajo se utilizó bromuro de tetrabutil amonio (TBAB por sus singlas en inglés) como aditivo; no obstante, los beneficios que suele proporcionar esta sal, y con la finalidad de eliminar el empleo de agentes auxiliares en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura, se llevó a cabo un estudio sobre el empleo de este aditivo variando la concentración, dicho estudio se resume en la **tabla 3**.

Tabla 3. Resultados experimentales para concentración de TBAB en el acoplamiento Suzuki-Miyaura

Ensayo	Concentración de TBAB (mol)	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	1	15	99
2	0.5	15	99
3	0.2	15	99
4	Sin TBAB	15	99

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de bromoanisol, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de K_3PO_4 , $[\text{Pd}(\text{OAc})_2/\mathbf{1a}] = 0.01\%$ mol, MeOH/ H_2O 3 mL (1:1 v/v). ^a Determinado por CCF. ^b Rendimiento aislado. T = 75 °C. IR como fuente de calentamiento

Se realizaron cuatro experimentos empleando 1 mol, 0.5 mol y 0.2 mol de TBAB (ensayos 1-3), los datos muestran resultados similares obteniendo rendimientos cuantitativos del producto en tiempos cortos de reacción, con este resultado se decidió probar la reacción en ausencia del aditivo (ensayo 4) observando exactamente el mismo resultado que cuando se emplea dicho aditivo.

Por lo tanto, y en comparación con otros trabajos sobre la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura disponibles en la literatura, el presente protocolo de reacción es ventajoso en términos de no usar aditivos.

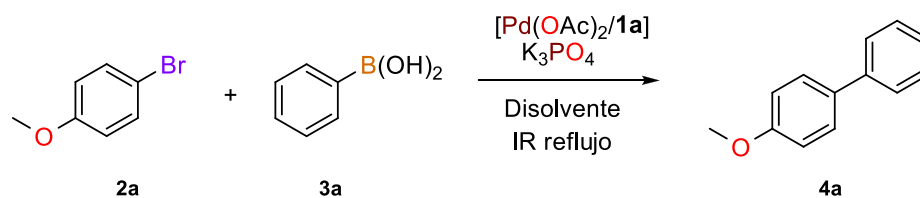
5.2.4. Tipo de disolvente

En las últimas décadas, se ha puesto de manifiesto la importancia de la búsqueda de nuevas rutas de síntesis respetuosas con el medioambiente. Parámetros antes desconocidos como los 12 principios de la Química Verde⁵⁴ los que han experimentado una creciente relevancia para considerar un proceso químico cómo sostenible, y entre ellas, los disolventes son una de las principales claves. Por tanto, para el diseño de un proceso químico sostenible, la mejor alternativa es la ausencia de disolvente, y en caso de utilizarse, se deben considerar aquellos ambientalmente menos perjudiciales.

Dado lo anterior y con la finalidad de encontrar una mejora en la metodología de la reacción de Suzuki-Miyaura en el uso de un disolvente con las características antes mencionadas, se llevó a cabo un estudio sobre el uso del disolvente o mezcla de disolvente en dicho acoplamiento empleando una serie de disolventes catalogados como disolventes verdes,⁵⁴ los resultados se encuentran en la **tabla 4**.

Como se puede observar en la **tabla 4**, con los 5 ensayos que se realizaron se obtuvo el mismo tiempo de reacción y rendimientos cuantitativos. Siendo el agua la mejor opción debido a que presenta numerosas ventajas frente a los otros disolventes. Entre ellas, se pueden destacar: su abundancia en la tierra, así como su bajo costo, ausencia de toxicidad e inflamabilidad, y sus propiedades únicas de solvatación de moléculas orgánicas que proporciona efectos beneficiosos. Otra de las ventajas adicionales que presenta el agua en procesos catalíticos es que facilita la separación del catalizador y su posterior reciclado a través de un sistema bifásico debido a su baja miscibilidad con la mayoría de disolventes orgánicos.⁵⁵

A partir de este punto se decidió utilizar agua como disolvente, ya que con esto se estaría proporcionando un procedimiento de mejora a la reacción.

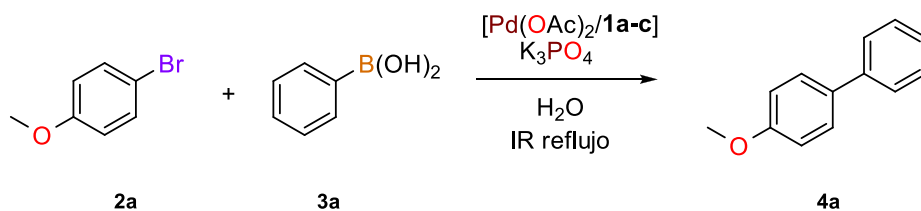
Tabla 4. Resultados experimentales para distintos disolventes en el acoplamiento Suzuki-Miyaura.

Ensayo	Disolvente	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	MeOH/H ₂ O	15	99
2	MeOH	15	99
3	H ₂ O	15	99
4	EtOH	15	99
5	EtOH/ H ₂ O	15	99

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de bromoanisol, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de K_3PO_4 , $[Pd(OAc)_2/1a] = 0.01$ % mol, Disolvente 3 mL. ^a Determinado por CCF. ^b Rendimiento aislado. IR como fuente de activación.

5.2.5. Tipo de ligantes

Con la mejor concentración de sistema catalítico, la mejor base, el mejor disolvente y la ausencia de aditivo (TBAB), se estudió el efecto del ligante en el acoplamiento Suzuki-Miyaura. Bajo las mismas condiciones de reacción obtenidas en el ensayo 3 de la **tabla 4**, se llevaron a cabo experimentos empleando las arilhidrazonas **1a-c** y los resultados se pueden observar en la **tabla 5**.

Tabla 5. Estudio de los ligantes **1a-c** en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura

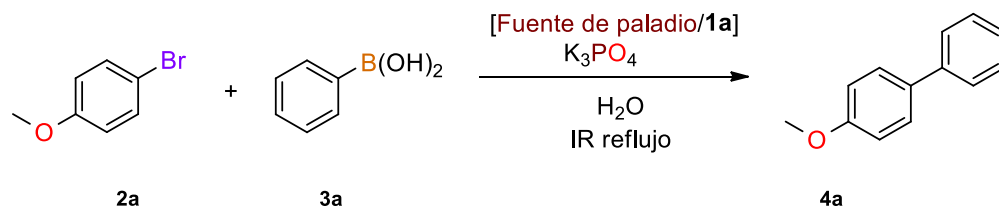
Ensayo	Ligante	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	1a	15	99
2	1b	15	99
3	1c	15	99

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de bromoanisol, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de K_3PO_4 , $[\text{Pd}(\text{OAc})_2/1] = 0.01$ % mol, MeOH/ H_2O 3 mL (1:1 v/v). ^a Determinado por CCF. ^b Rendimiento aislado. T = 75-80 °C aprox. IR como fuente de activación.

Como se logra observar, los resultados obtenidos en la **tabla 5** no hay diferencia alguna para los tres ligantes, obteniéndose rendimientos cuantitativos en 15 min de reacción, por lo que se decidió continuar el estudio con el ligante **1a**.

5.2.6. Fuente de paladio

Se sabe que para llevar a cabo el acoplamiento Suzuki-Miyaura, se pueden emplear diferentes fuentes de paladio, en este sentido y con la finalidad de encontrar una fuente de paladio eficiente, se realizó un estudio evaluando tres fuentes diferentes de paladio, los resultados de este estudio se muestran en la **tabla 6**.

Tabla 6. Evaluación de la fuente de paladio

Ensayo	Fuente de Pd	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	Pd(OAc) ₂	15	99
2	Pd(C ₆ H ₅ CN) ₂ Cl ₂	60	87
3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	30	96

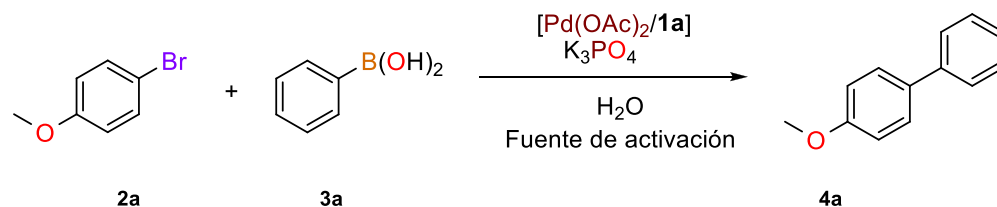
Condiciones de reacción: 0.5 mmol de bromoanisol, 0.6 mmol de ácido fenil borónico, 1 mmol de K₃PO₄, [Fuente de Pd/**1a**] = 0.01 % mol, MeOH/H₂O 3 mL (1:1 v/v). ^a Determinado por CCF. ^b Rendimiento aislado. T = 75-80 °C aprox. IR como fuente de activación

Como se logra apreciar los resultados son similares alcanzado rendimiento alto para las tres fuentes de paladio empleadas; no obstante, cuando se utiliza de Pd(OAc)₂ el tiempo de reacción es mucho menor en comparación con las otras dos fuentes de paladio, debido a que presenta menor impedimento estérico, además de presentar mayor solubilidad en la mezcla de reacción en comparación con el ensayo **2** y **3**, motivo por el cual se elige como mejor fuente de paladio para este estudio.

5.2.7. Fuente de activación

Finalmente, y una vez establecidas las condiciones óptimas de la reacción, con la finalidad de comparar la eficiencia del IR como fuente de activación, se realizaron dos experimentos adicionales uno de ellos se efectúa a temperatura ambiente y en otro se usó calentamiento convencional, los resultados de este estudio se pueden observar en la **tabla 7**.

Tabla 7. Evaluación de la fuente de activación



Ensayo	Fuente de calentamiento	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	IR	15	99
2	Sin calentamiento	1020	76
3	Convencional	60	82

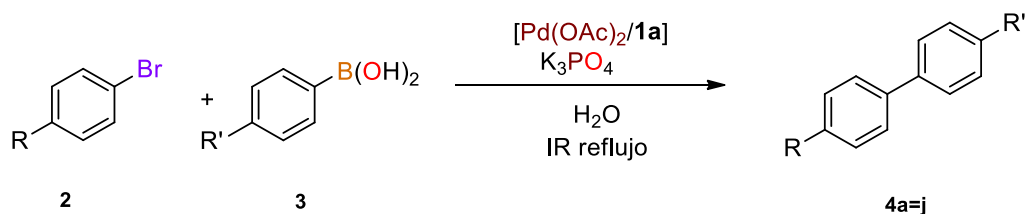
Condiciones de reacción: 0.5 mmol de bromoanisol, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de K_3PO_4 , $[\text{Pd}(\text{OAc})_2/\mathbf{1a}] = 0.01\%$ mol, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 3 mL (1:1 v/v). ^a Determinado por CCF. ^b Rendimiento aislado. IR como fuente de activación.

Analizando los resultados obtenidos, cuando se emplea irradiación infrarroja como fuente alterna de calentamiento (Ensayo 1), los tiempos de reacción disminuyen de manera considerable, lo cual significa que, al someter los sustratos al infrarrojo, se consumen de manera más rápida y con ello se genera la formación del producto obteniendo un buen rendimiento.

5.2.8. Obtención de bifenilos *p*-sustituídos

Con la finalidad de extender el estudio de la influencia del uso de la irradiación infrarroja en las reacciones de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura y valorar la eficiencia del sistema catalítico $[\text{Pd}(\text{OAc})_2/\mathbf{1a}]$, se llevó a cabo la reacción empleando una serie bromuros de arilo *p*-sustituídos (2) en presencia de ácido fenilborónico (3). Los resultados se muestran en la **tabla 8**.

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



Ensayo	R	R'	compuesto	Tiempo [min] ^a	Rendimiento [%] ^b	TON ^c	TOF (h ⁻¹) ^d
1	OCH ₃	H	4a	15	99	9900	39600
2	CH ₃	H	4b	30	90	9000	18000
3	H	H	4c	30	90	9000	18000
4	Ac	H	4d	15	99	9900	39600
5 ^e	NO ₂	H	4e	15	99	9900	39600
6 ^e	Cl	H	4f	15	97	9700	38800
7 ^f	R	H	4g	30	71	7100	14200
8	OCH ₃	CH ₃	4h	15	85	8500	34000
9	OCH ₃	Cl	4i	15	99	9900	39600
10 ^e	OCH ₃	NO ₂	4j	50	99	9900	11927

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de halogenuro de arilo, 0.6 mmol de ácido fenil borónico correspondiente, 1 mmol de K₃PO₄, [Pd(OAc)₂/1a] = 0.01 % mol, H₂O 3 mL. ^a Determinado por CCF. ^b Rendimiento aislado. ^cTON = moles de producto/moles de catalizador usado. ^dTOF = TON/t (h). ^e Se uso MeOH/H₂O 3 mL (1:1 v/v) como disolvente. ^fBromonaftaleno como halogenuro de arilo. IR como fuente de activación.

Los resultados presentados en la **tabla 8** muestran que, en cada caso, los sustratos se convirtieron cuantitativamente en el correspondiente bifenilo, con rendimientos aislados después de la purificación. Además, estos resultados mostraron que el sistema catalítico [Pd(OAc)₂/ **1a**] es activo con una amplia gama de sustituyentes, y se obtuvieron buenos rendimientos del producto de acoplamiento, lo cual robustece la actividad catalítica del sistema.

Por otro lado, existen muchos compuestos basados en nitrógeno que han sido reportados como ligantes eficientes en el acoplamiento Suzuki-Miyaura, en la mayoría de los casos las reacciones suelen llevarse a cabo en disolvente orgánico a alta temperatura y/o bajo una atmósfera inerte.^{56,57}

Otras metodologías informadas promueven la reacción en condiciones aerobias y temperatura ambiente empleando sistema simple de amina/Pd (OAc)₂ o glioxal bis (*N*-metil-*N*-fenilhidrazona)/Pd(OAc)₂, pero con una concentración de Pd arriba del 2% en moles y un tiempo de reacción muy prologando.⁵⁸

Además, se ha informado también del uso Pd(AcO)₂ y PdCl₂ libres de ligantes,⁵⁹ los resultados muestran buena eficacia del sistema catalítico, reacción a temperatura ambiente y buenos rendimientos. Sin embargo, las concentraciones de paladio se usan normalmente por encima de 0.5% en moles y el sistema sólo funciona bien con grupos donadores de electrones en el haluro de arilo.

En comparación con otros estudios sobre la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura disponibles en la literatura, el presente protocolo de reacción es ventajoso en términos de concentración de ácido arilborónico,⁶⁰ tiempos de reacción más bajos,⁶¹ concentración de catalizador baja,⁴⁹ uso de atmósfera abierta⁶² y la ausencia de aditivos.⁶³

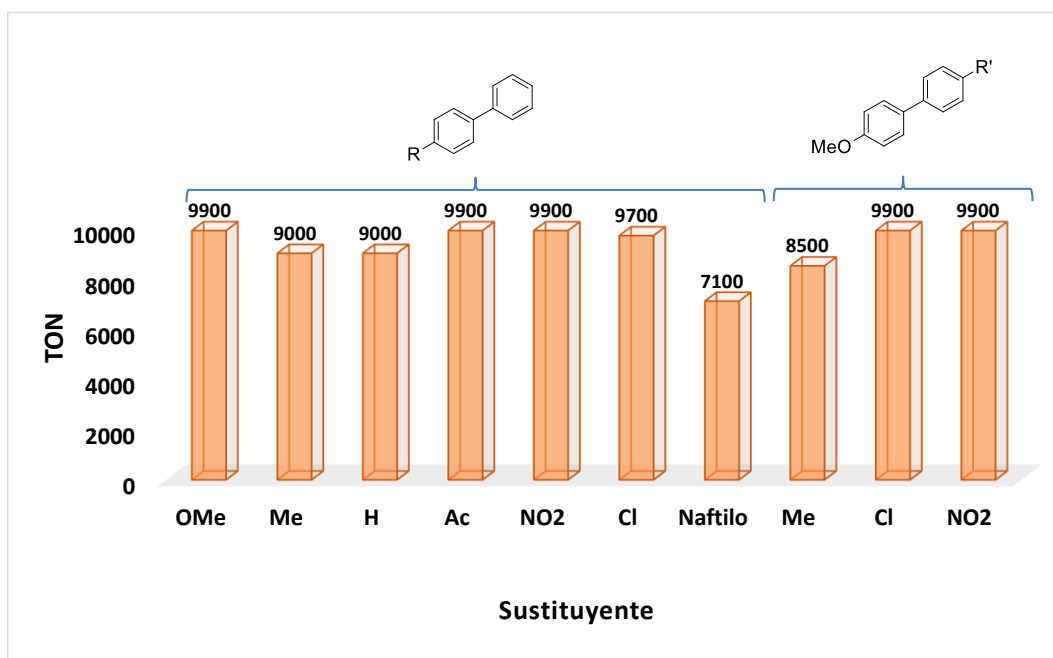
Como se mencionó en las generalidades, es conocido que la actividad de un catalizador puede ser descrita por el número de conversiones, o TON (del inglés Turn Over Number), y la eficiencia catalítica por la frecuencia de conversiones, TOF (del inglés Turn Over Frequency).

Dado lo anterior, se procedió a evaluar la eficiencia del sistema catalítico en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura, es por ello que se determinaron los valores

correspondientes de TON y TOF de cada producto obtenido, utilizando los diferentes haluros de arilo y ácidos fenilbóricos (Tabla 8).

La **grafica 1** muestra los valores obtenidos de TON para los diferentes sustratos *p*-sustituidos, como se logra observar los valores de TON experimentales se encuentran en un intervalo de 7.1×10^3 a 9.9×10^3 , además no hay variación significativa en los valores obtenidos con grupos electro donadores comparados con aquellos correspondientes a grupos electro atractores, tanto en los halogenuros de arilo como en los ácidos fenilborónicos *p*-sustituidos.

Grafica 1. Valores de TON para los diferentes sustituyentes

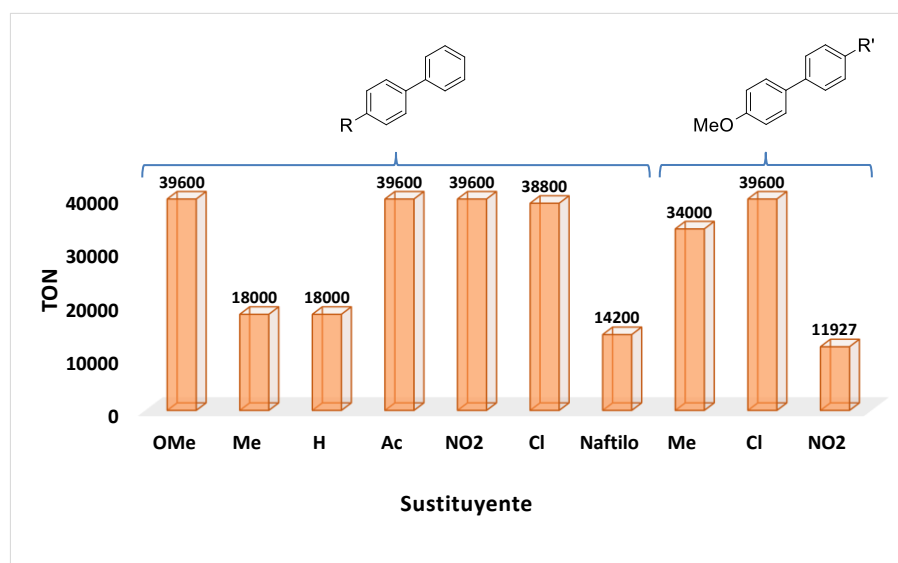


Dados los valores obtenidos de TON, se puede decir que el sistema catalítico formado por $[\text{Pd}(\text{OAc})_2/\mathbf{1a}]$ puede ser considerado como un catalizador de alto "turnover" debido a que es capaz de generar valores por arriba de 1000.⁶⁴

La **grafica 2** muestra los valores obtenidos de TOF para los diferentes sustratos *p*-sustituidos, como se logra observar los valores de TOF experimentales se encuentran en un intervalo de

11.9×10^3 a 39.6×10^3 , además al igual que la actividad catalítica TON, no hay variación significativa entre los valores obtenidos con grupos electrodonadores y con grupos electroattractores, tanto en los halogenuros de arilo como en los ácidos fenilborónicos *p*-sustituídos.

Grafica 2. Valores de TOF para los diferentes sustituyentes

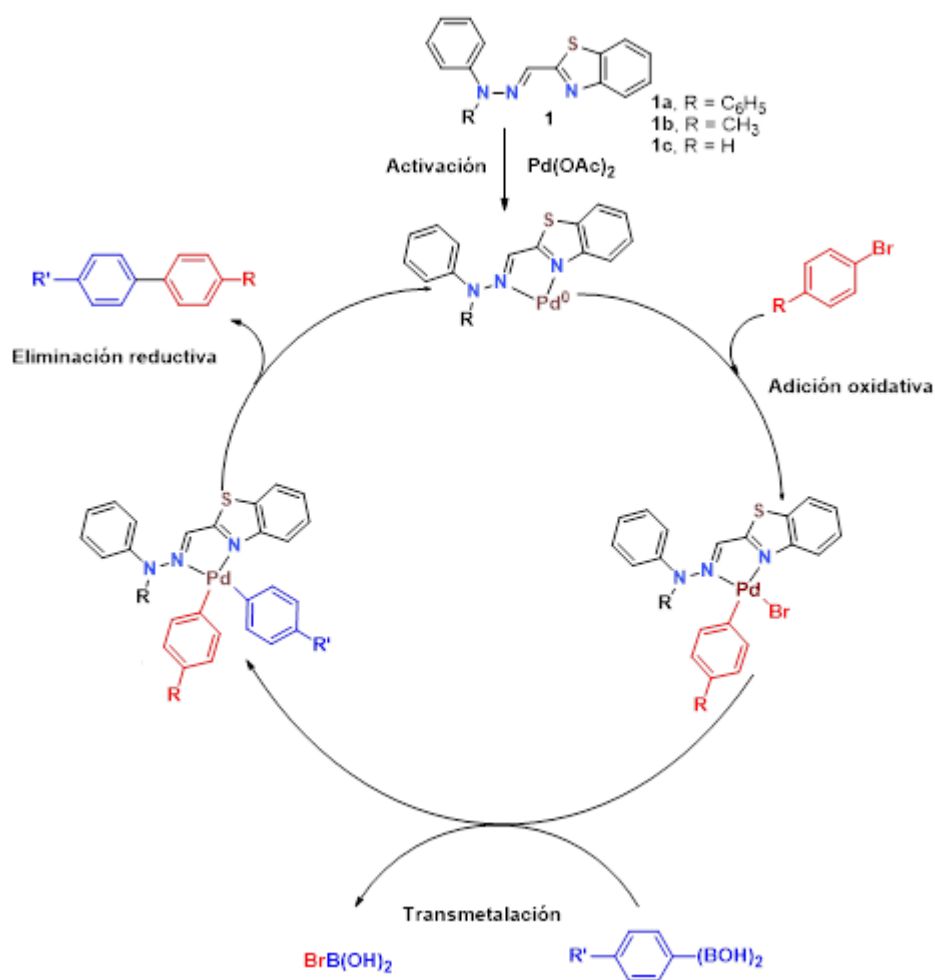


Estos datos exponen que el sistema $[\text{Pd}(\text{AcO})_2/\text{hidrazona } \mathbf{1a}]$ tiene una buena eficiencia catalítica, ya sea que se emplean grupos electrodonadores y grupos electroattractores, tanto en los halogenuros de arilo como en los ácidos fenilborónicos, adicionalmente los valores están arriba de 10^3 , lo que indica que el sistema catalítico puede ser considerado como un catalizador de excelente Turn Over Frequency.

Por otro lado, y como se comentó en las generalidades, es conocido que el mecanismo de la reacción propuesto para la reacción de Suzuki-Miyaura, lleva implícito en el primer paso una activación de Pd (II) a Pd (0), o bien este paso no sucede si se parte directamente de una especie de Pd (0). En nuestro caso se inicia con una especie de Pd (II), por lo cual es necesario este primer paso de activación (**Esquema 15**).

La arilhidrazona (**1a-c**) y el Pd(OAc)₂ sufren una pre-activación para formar la especie de Pd (0), la cual entra al ciclo catalítico experimentando una adición oxidativa en presencia del bromuro de arilo correspondiente, proporcionando un intermediario de arilo-paladio (II).

En la siguiente etapa, el ácido fenilborónico correspondiente y la especie de aril-Pd (II) experimentan una reacción de transmetalación en presencia de la base, lo que genera el intermediario diaril-Pd (II), la cual finalmente sufre una eliminación reductiva generando de esta manera el compuesto biarilo y la entidad de Pd (0) la cual puede volver a entrar al ciclo catalítico.



Esquema 15.

Conclusiones

La evaluación catalítica de las arilhidrazonas del benzotiazol-2-carbaldehído, demostró que es posible emplearlos como ligantes eficientes en el acoplamiento Suzuki-Miyaura asistido por una fuente de paladio.

Se comprobó que la irradiación infrarroja puede ser utilizada como fuente alterna de calentamiento para promover la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura en tiempos cortos de reacción.

Se logró con éxito, determinar las condiciones óptimas de reacción en el acoplamiento Suzuki-Miyaura tales como: concentración de sistema catalítico, fuente de paladio, disolvente, fuente de calentamiento, tiempo de reacción, tipo de base y concentración de aditivo (bromuro de tetrabutil amonio).

Empleando las condiciones óptimas de reacción del acoplamiento Suzuki-Miyaura, fue posible llevar a cabo la síntesis de diversos bifenilos *para*-sustituídos, con lo cual se estudió el alcance del sistema catalítico y IR como fuente de calentamiento de en dicho acoplamiento.

Los resultados de TON y TOF muestran que el sistema catalítico puede ser considerado como un catalizador de alto Turn Over Number y alto Turn Over Frequency, demostrando con esto una excelente actividad y eficiente catalítica del sistema [Pd(OAc)₂/arilhidrazona].

Referencias bibliográficas

- 1 Lazny, R.; Nodzevska, A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1386.
- 2 Ortega-Jiménez, F.; Gómez E.; Sharma, O.; Ortega-Alfaro, M.C.; Toscano R.A.; Alvarez-Toledano C. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2002**, *628*, 2002.
- 3 a) Fernández, A.; Vázquez-García, D.; Fernández, J.J.; López-Torres, M.; Suárez, A.; Vila, J.M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3669. b) Fernandez, J. J.; Fernandez, A., Lopez-Torres, M.; Vázquez-García, D.; Rodríguez, A.; Varela, A.; Vila, J.M. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 2234
- 4 a) Mino, T.; Shindo, H.; Kaneda, T.; Koizumi, T.; Kasashima, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5358. b) Mino, T.; Shirae, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2191. c) Mino, T.; Shirae, Y.; Saito, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9499. d) Mino, T.; Kajiwara, K.; Shirae, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Synlett* **2008**, 2711.
- 5 Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, *19*, 866.
- 6 Waldmann, H.; He, Y.; Tan, H.; Arve, L.; Arndt, H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391.
- 7 Kertesz, M.; Choi, C.H.; Yang, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3448.
- 8 a) Capdeville, R.; Buchdunger, E.; Zimmermann, J.; Matter, A. *Nature Reviews Drug Discovery.* **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.; *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 37747.
- 9 Tomori, H.; Fox, J.M.; Buchwald, S.L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5334.
- 10 Lightowler, S.; Hird, M. *Chem. Mat.* **2005**, *17*, 5538.
- 11 Victor, G.D. *Nature.* **1988**, *395*, 837.
- 12 Belskaya, N. P.; Dehaen, W.; Bakuleva, V. *ARKIVOC* **2010**, *i*, 275.
- 13 a) Kim, S.; Yoon, J.-Y. *Sci. Synth.* **2004**, *27*, 671. b) Brehme, R.; Enders, D. Fernández, R. Lassaletta, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5629.
- 14 Enders, E. In *Methoden der Organischen Chemie*; Stroh, H. Eds: Georg Thieme: Stuttgart. **1967**, Vol. 10/2, 410-497

-
- 15 López, C.; Granell, J. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *555*, 211.
- 16 Newkome, G. R.; Fishel, D. L. *Org. Synth.*, **1970**, *50*, 103.
- 17 Parmeter, S. M. In *Organic Reactions*. John Wiley & Sons, Inc. New York. **1959**. Vol. 10, 3-135.
- 18 a) Chen, C. Y.; Resnik, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3514. b) Klingemann-Japp, F. R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1888**, *247*, 190. c) Phillips, R.R. *Org. React.* **1959**, *10*, 143. d) Bülow, C.; Hailer, E. *Chem. Ber.* **1959**, *35*, 915.
- 19 Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5649.
- 20 La Regina, G.; Gatti, V.; Piscitelli, F.; Silvestri, R. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 2.
- 21 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. **1984**, Vol. 3. c) Bergbreiter, D. E.; Momongan, M. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: Oxford, U.K. **1991**; Vol. 2.
- 22 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) Noulisri, E.; Richardson, R.; Lerdwana, S.; Fucharoen, S.; Yamagishi, T.; Kalinowski, D. S.; Pattanapanyasat, K. *Am. J. Hematology.* **2009**, *84*, 170.
- 23 a) Ghavtadze, N.; Frohlich, R.; Wurthwein, E.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3656. b) Inamoto, K.; Katsuno, M.; Yoshino, T.; Arai, Y.; Hiroya, K.; Sakamoto, T. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 2695. c) Sridharan, V.; Perumal, P. T.; Avendano, C.; Menendez, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1351. d) Filak, L.; Rokob, T. A.; Vasko, G. A.; Egyed, O.; Gomory, A.; Riedl, Z.; Hajos, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3900.
- 24 a) Fernández, A.; Vázquez-García, D.; Fernández, J.J.; López-Torres, M.; Suárez, A.; Vila, J.M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3669. b) Fernandez, J. J.; Fernandez, A.; Lopez-Torres, M.; Vázquez-García, D.; Rodríguez, A.; Varela, A.; Vila, J.M. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 2234.
- 25 C. Masters, *Homogeneous Transition-Metal Catalysis*, Chapman, Hall, London. **1981**.
-

-
- 26 Crabtree, R.H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. 4a. John Wiley & Sons. USA. **2005**.
- 27 Aguilar, G.; Salmones, J. *Fundamentos de Catálisis*. Alfa Omega. IPN. México. **2003**.
- 28 Blanco, J.; Linarte, R. *Catálisis. Fundamento y Aplicaciones Industriales*. Trillas. México **1976**.
- 29 Behr, A.; Neubert P., *Applied Homogeneous Catalysis*. John Wiley & Sons. Chichester. **2012**.
- 30 Hagen, J. *Industrial catalysis: A practical approach*. 2nd Edition. Wiley-VCH. Weinheim. **2006**.
- 31 Suzuki, A.; Yamamoto, Y. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 894.
- 32 Barnard, C. *Platinum Met. Rev.* **2008**, *52*, 38
- 33 Calo, V.; Nacci, A.; Monopoli, A. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5458.
- 34 a) Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis* **2004**, *15*, 2419. b) Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J.; Holder, D. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2283. c) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176. c) Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527.
- 35 Dieck, H. A.; Heck, F. J. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259.
- 36 Negishi, E.; Anastacia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979.
- 37 Miyaura, N. *HUSCAP Letter.* **2010**, 18.
- 38 Torborg, C.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027.
- 39 Jana, R.; Pathak, T.; Sigman, M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.
- 40 Eicken, K.; Rack, M.; Wetterich, F.; Ammermann, E.; Lorenz, G.; Strathmann, S. (BASF AG, Ludwigshafen), German Patent DE 19735224, February 18, **1999**.
- 41 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.
- 42 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.
-

- 43 R. Escobedo, R. Miranda, J. Martínez. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *453*, 1-26.
- 44 Victor, G.D. *Nature*. **1988**, *395*. 837.
- 45 Penieres, G.; Soto, V.; Álvarez, C.; García, O.; García, J. *Heterocycl. Commun.* **1998**, *4*, 31.
- 46 Osnaya, R.; Arroyo, A.; Parada, L.; Delgado, F.; Trujillo, J.; Salmon, M.; Miranda R. *ARKIVOC*. **2003**, *11*, 112.
- 47 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.
- 48 Ortega-Jiménez, F.; Domínguez-Villa, F.X.; Rosas-Sánchez, A.; Penieres-Carrillo, G.; López-Cortés, J.G.; Ortega-Alfaro, M.C. *Appl. Organometal. Chem.* **2015**, *29*, 556.
- 49 Sotero Espinoza German Antonio. Tesis de Licenciatura. FES-Cuautitlán UNAM. México. 2015.
- 50 a) Mu, B.; Li, T.; Xu, W.; Zeng, G.; Liu, P.; Wu, Y. *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 11475; b) Xiong, Z.; Wang, N.; Dai, M.; Li, A.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3337. c) Kaboudin, B.; Salemi, H.; Mostafalu, R.; Kazemi, F.; Yokomatsu, T. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *818*, 195.
- 51 Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972.
- 52 a) Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2492. b) Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116.
- 53 a) Jeffery, T. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1984**, 1287. b) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667. c) Jeffery, T. *Synthesis* **1987**, 70.
- 54 Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M., *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686-694.
- 55 Liu, S.; Xiao, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *270*, 1-43.
- 56 Xi, C.; Wu, Y.; Yan, X. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3842,
- 57 Xu, C.; Gong, J. F.; Zhang, Y. H.; Zhu, Y.; Wu, Y. *J. Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 190.
- 58 Mino, T.; Shirae, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2191
- 59 Gossage, R. A.; Jenkins, H. A.; Yadava, P. N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7689

60 Liu, C.; Ni, Q.; Hu, P.; Qiu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1054

61 Xu, K.; Hao, X-Q.; Gong, J-F.; Song, M.-P.; WuA.Y.-J. *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 315;

62 Yua, S.; Zhanga, Z.; Yua, Z.; Shang, Y. *Appl. Organometal. Chem.* **2014**, *28*, 657

63 Mondal, M.; Bora. U. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1873.

64 Dupont, J.; Beydoun. N.; Pfeffer. J. *J. Chem. Soc.* **1989**, 1715.