



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Evaluación catalítica de un complejo ciclopaladado derivado
de una arilhidrazona en el acoplamiento Suzuki-Miyaura
promovido por irradiación infrarroja.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN QUÍMICA INDUSTRIAL

PRESENTA

JOSÉ MANUEL RAMOS VILLASEÑOR

ASESOR.- DR. FERNANDO ORTEGA JIMÉNEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
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 CORTAZAR 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

Evaluación catalítica de un complejo ciclopaladado derivado de una arilhidrazona en el acoplamiento Suzuki-Miyaura promovido por irradiación infrarroja.

Que presenta el pasante: José Manuel Ramos Villaseñor
Con número de cuenta: 310309880 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Química Industrial

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 20 de Agosto de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Enrique Ramón Angeles Anguiano	
VOCAL	Dr. José Luis Arias Téllez	
SECRETARIO	Dr. Fernando Ortega Jiménez	
1er. SUPLENTE	Q. Edna Berenice Zúñiga Zarza	
2do. SUPLENTE	Q.F.B. Rodrigo González Castañeda	

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

LMCF/cga*

El presente trabajo de tesis se realizó 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.

Los resultados alcanzados en este trabajo fueron presentados en el VIII Congreso Internacional de Docencia e Investigación en Química celebrado en las instalaciones de la Universidad Autónoma Metropolitana campus Azcapotzalco los días 6, 7 y 8 de noviembre de 2017.

A mi familia y amigos por apoyarme incondicionalmente durante esta etapa.

Se agradece al Programa de Apoyos a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica DGAPA-PAPIIT-UNAM IN215116 por la beca otorgada para la realización de este trabajo.

Se agradece al Programa Interno de Apoyo para Proyectos de Investigación PIAPI1802 por el apoyo económico para la realización de esta investigación.

Índice

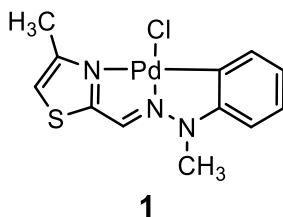
Lista de abreviaturas y acrónimos.....	i
Lista de compuestos sintetizados	ii
Introducción	1
1 Generalidades	3
1.1 Catálisis.....	3
1.1.1 Ciclo catalítico.	4
1.1.2 TON.....	5
1.1.3 TOF	5
1.2 Química Organometálica.....	6
1.2.1 Compuestos organometálicos.....	6
1.2.2 Regla de los 18 electrones.....	7
1.2 Paladacilos	10
1.2.1 Definición	10
1.2.2 Paladacilos tipo CY.....	10
1.2.3 Paladacilos tipo YCY.....	11
1.3 Reacciones de acoplamiento cruzado C-C	13
1.3.1 Reacción de Acoplamiento Suzuki-Miyaura.....	14
1.3.2 Aplicaciones.....	17
1.4 Irradiación Infrarroja	19
1.4.1 Espectro electromagnético- Irradiación infrarroja.....	19
1.4.2 Aplicaciones de la radiación infrarroja.....	21
1.4.3 Uso de IR en la reacción de acoplamiento C-C.....	23
2. Hipótesis.....	24
3. Objetivos	25
3.1 Objetivo general.....	25
3.2 Objetivos particulares	25
4. Parte experimental.....	26
4.1 Materiales y Equipo.....	26
4.2 Metodología Experimental.....	27
4.2.1 Síntesis del complejo ciclopaladado.....	27
4.2.2 Metodología general de la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura.....	28
5 Resultados y discusión	34

5.1 Síntesis del complejo ciclopaladado.....	34
5.1.1.- Análisis estructural del paladaciclo.....	34
5.2 Evaluación catalítica	35
5.2.1 Evaluación de la base	36
5.2.2 Evaluación de la concentración de catalizador	37
5.2.3 Evaluación del disolvente.....	37
5.2.4 Evaluación del aditivo.....	38
5.2.5 Síntesis de bifenilos <i>p</i> -sustituidos	39
5.2.6 Síntesis de bifenilos di-sustituidos.	43
5.2.7 Acoplamiento Suzuki-Miyaura de bromuros heteroaromáticos.....	46
5.2.8 Síntesis de bifenilos disustituidos derivados de cloruros de arilo.	48
5.2.9 Propuesta de ciclo catalítico.	51
6 Conclusiones.....	54
7 Bibliografía	55
8 Apéndice espectroscopico	59

Lista de abreviaturas y acrónimos

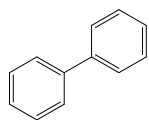
[Pd]	Concentración del catalizador de paladio
C-C	enlace carbono-carbono
CCF	cromatografía en capa fina
IR	radiación infrarroja
mL	mililitros
mmol	milimoles
NMP	N-metil-2-pirrolidona
nm	nanómetros
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio(por sus siglas en inglés)
TOF	turnover frequency (por sus siglas en inglés)
TON	turnover number (por sus siglas en inglés)
UV	luz ultravioleta
v/v	relación volumen/volumen
λ	longitud de onda

Lista de compuestos sintetizados

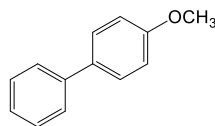


5-Cloro-3-metil-10-metiltiazolo [3',2':3,4][1,3,2]-diazapaladolo[1,2-b][1,2,3]-benzodiazapaladolo

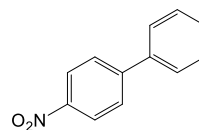
1,1'-Bifenilo

**5a**

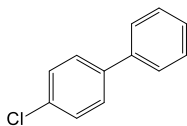
4-Metoxibifenilo

**5b**

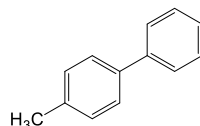
4-Nitrobifenilo

**5c**

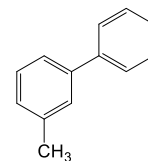
4-Clorobifenilo

**5d**

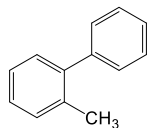
4-Metilbifenilo

**5e**

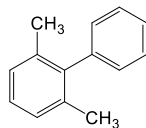
3-Metilbifenilo

**5f**

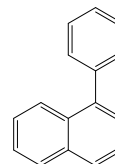
2-Metilbifenilo

**5g**

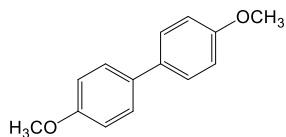
2,6-Dimetilbifenilo

**5h**

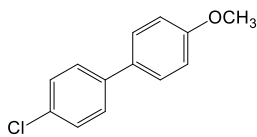
1-Fenilnaftaleno

**5i**

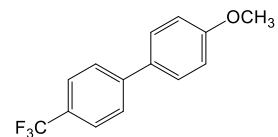
4,4'-Bianisol

**5j**

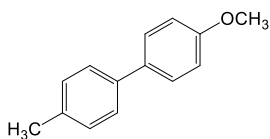
4-(4-Clorofenil)-anisol

**5k**

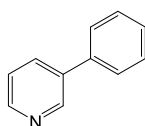
4-(4-Trifluorometilfenil)anisol

**5l**

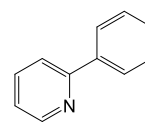
4-(4-Metilfenil)-anisol

**5m**

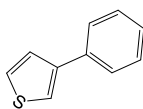
3-Fenilpiridina

**5n**

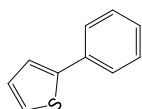
2-Fenilpiridina

**5ñ**

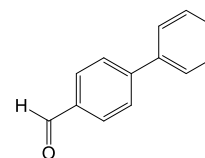
3-Feniltiofeno

**5o**

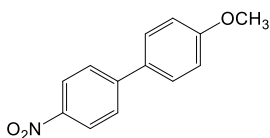
2-Feniltiofeno

**5p**

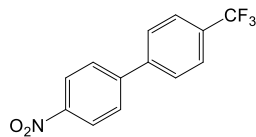
4-Formilbifenilo

**5q**

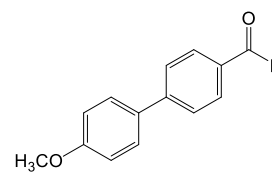
4-(4-Nitrofenil)-anisol

**5r**

4-(4-Trifluorometilfenil)-1-nitrobeneno

**5s**

4-(4-Formilfenil)-anisol

**5t**

Introducción

Con el paso del tiempo se anuncia la existencia de nuevas moléculas orgánicas que vienen a desafiar a la imaginación, de las cuales un gran número se aíslan de la naturaleza, y otras tantas por medio de la síntesis orgánica, siendo esta última una importante rama de la química orgánica que ha saciado la demanda de la sociedad y la industria por nuevos compuestos orgánicos más selectivos, eficientes y en general, ambientalmente amigables.

La síntesis orgánica ha incorporado a su campo de aplicación a la química organometálica, una de las áreas más importantes e interesante de la química que ha tenido un gran desarrollo a principios del siglo pasado por estudiar el comportamiento de los compuestos orgánicos cuando se unen a un átomo metálico; denominados compuestos organometálicos. Los compuestos organometálicos derivados de los metales de transición juegan un papel muy importante en catálisis por su uso como catalizadores.¹

De la gran gama de compuestos organometálicos existentes hay un gran interés por los organopaladados y dentro de estos se encuentran los denominados complejos ciclopaladados o paladaciclos. Estos compuestos son fáciles de sintetizar, siendo compuestos estables a altas temperaturas, estables tanto en disolución como en estado sólido. Son compuestos en los cuales es posible modular sus propiedades estéricas como electrónicas y quirales,² modificando la parte orgánica que constituye al paladaciclo. Estas características confieren un interesante potencial de aplicaciones en síntesis orgánica y en particular en catálisis química.³

Su uso como sistemas catalíticos se ha visto reflejado en las reacciones de acoplamiento cruzado que conducen a la formación de enlaces C-C, que han permitido la obtención de moléculas complejas. Una de las variantes de este tipo de reacciones es el acoplamiento Suzuki-Miyaura el cual ha sido catalogado como un protocolo importante para la construcción de enlaces C-C teniendo aplicaciones en el área de farmacia, productos naturales, entre otros.

Las ventajas del acoplamiento Suzuki-Miyaura son la baja toxicidad de los compuestos organoboranos, así como su alta estabilidad a las condiciones suaves de reacción, que

conlleven a tolerar una gran gama de grupos funcionales y la accesibilidad de las materias primas.⁴

Por otro lado, la radiación infrarroja (IR) ha emergido como una de las fuentes de calentamiento alternas a las convencionales, obteniendo economía en el tiempo y recursos en transformaciones químicas. Lo cual ha proporcionado un toque innovador dentro de las áreas tales como la Síntesis Orgánica, Química Verde y Catálisis, no obstante ha sido poco estudiada en comparación con las microondas.⁵

Dado lo anterior, el presente trabajo de tesis, realizado en la sección de Química Orgánica perteneciente a la FES Cuautitlán-UNAM ilustra la evaluación catalítica de un complejo ciclopaladado derivado de una arilhidrazona empleando una serie de halogenuros de arilo y ácidos borónicos en el acoplamiento Suzuki Miyaura utilizando irradiación infrarroja como fuente de calentamiento para promover dicha reacción. Los resultados alcanzados muestran que los biarilos son obtenidos en tiempos cortos de reacción, en excelentes rendimientos.

1 Generalidades

1.1 Catálisis

Los procesos catalíticos son cada vez más importantes en la industria. Gran número de productos químicos incluyen dentro de su producción reacciones catalizadas. La catálisis se entiende como un proceso por el cual se aumenta la velocidad de una reacción química, debido a la participación de una especie química denominada catalizador. Un catalizador es una sustancia que aumenta la velocidad de una reacción y que puede recuperarse al final sin sufrir cambio alguno o modificación. Si una sustancia disminuye la velocidad de una reacción, se denomina inhibidor o catalizador negativo.

Si bien, la velocidad de una reacción ésta determinada por las velocidades de las diversas reacciones que componen el mecanismo. La función general de un catalizador consiste simplemente en suministrar un mecanismo adicional por medio del cual los reactivos puedan transformarse en productos. Este mecanismo alterno tiene una energía de activación menor que la energía de activación del mecanismo en ausencia del catalizador, de manera que la reacción catalizada es más rápida (Figura 1).^{6,7}

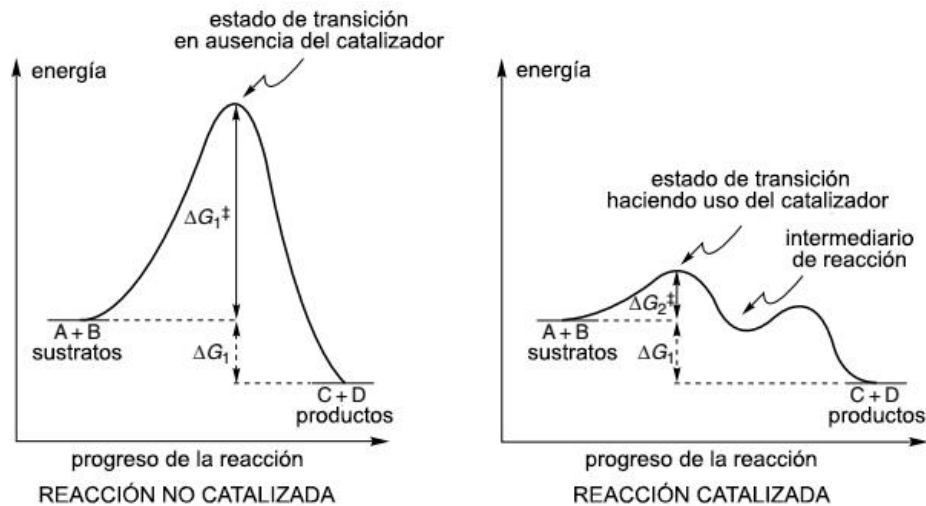


Figura 1.- Comparación entre energías de activación de una reacción catalizada y no catalizada.

Para que un catalizador funcione de esta manera debe entrar en combinación química con uno o más de los reactivos o al menos con una de las especies intermedias implicadas. Como

después de una serie de reacciones tiene que regenerarse, el catalizador puede actuar indefinidamente.⁷

Por otra parte, existen diferentes tipos de catálisis tales como: *catálisis ácido-base*, *electrocatálisis*, *fotocatálisis*, *catálisis redox*, *catálisis bifásica*. No obstante, se pueden resumir en solo dos, catálisis homogénea y catálisis heterogénea.

La catálisis homogénea se refiere a un sistema catalítico en el que los sustratos y el catalizador se reúnen en una fase, con mayor frecuencia la fase es líquida. En la catálisis heterogénea, los reactivos y el catalizador están en fases distintas. Por lo general, el catalizador es un sólido y los reactivos son gases o líquidos. La catálisis heterogénea es, con mucho, el tipo más importante de catálisis en la industria química, especialmente en la síntesis de muchos compuestos químicos.⁷

Dentro de los muchos catalizadores que suelen emplearse en cualquier tipo de catálisis, destacan los catalizadores organometálicos, los cuales consisten en un metal central rodeado de ligandos orgánicos e inorgánicos. Tanto el metal como la gran variedad de ligandos determinan las propiedades del catalizador. La gran aplicación de los catalizadores organometálicos reside en la relativa facilidad de modificar su estructura al variar los ligandos unidos al centro metálico, cambiando sus propiedades como son la velocidad de reacción y la selectividad a ciertos sustratos.⁸

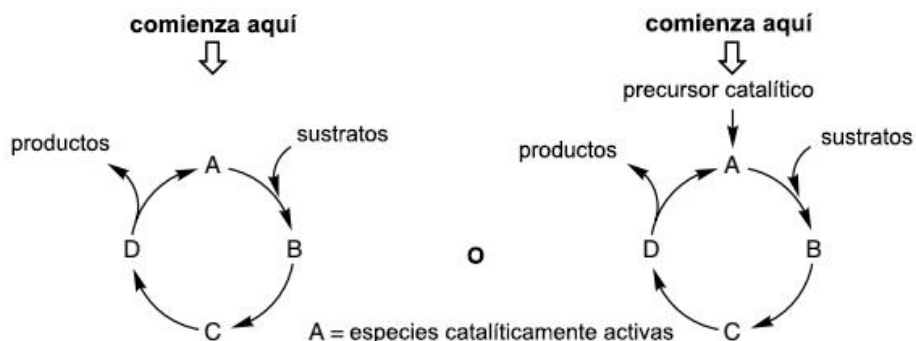
Las especies metálicas catalíticamente activas deben tener un sitio de coordinación vacío, es decir, un número de electrones de valencia (NVE) = $16e^-$ o $14e^-$ como máximo para permitir que las moléculas del sustrato se coordinen.

La mayoría de los ligandos débiles como los del disolvente pueden estar presentes y son fácilmente desplazados por las moléculas del sustrato.⁷

1.1.1 Ciclo catalítico.

El ciclo catalítico se representa de acuerdo con el esquema 1. En él se describe la función del catalizador durante la reacción, presentando los mecanismos de reacción entre el catalizador y los sustratos en cada etapa del ciclo catalítico que llevan hacia la formación del producto.

Generalmente los ciclos catalíticos inician con la activación de un precursor catalítico o con una especie catalíticamente activa. Las etapas subsecuentes, se representan mediante flechas que implican el ingreso de sustratos para su reacción con el catalizador y la formación de intermediarios. De esa misma manera se representa mediante flechas la formación de los productos, su salida del ciclo catalítico y la regeneración de la especie catalíticamente activa.⁷



Esquema 1.- Ciclos catalíticos.

Por otra parte, la evaluación de un catalizador se realiza con los parámetros conocidos como TON y TOF que proporcionan información sobre el desempeño de un catalizador.

1.1.2 TON

El TON (Turn Over Number) describe la cantidad total de moléculas de sustrato que un catalizador convierte en moléculas de producto y representa el número de ciclos catalíticos que es capaz de dar el catalizador antes de verse desactivado.⁹

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

1.1.3 TOF

El TOF (Turn Over Frequency) Es el número de ciclos catalíticos que es capaz de dar el catalizador por unidad de tiempo.⁹

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

La eficiencia de un catalizador puede ser clasificado mediante sus valores de TON y TOF de acuerdo con la tabla 1.^{10,11}

Tabla 1.-Clasificación De los Valores de TON y TOF de un catalizador.

VALORES DE TON Y TOF	EFICIENCIA
<1	Muy Baja
1 – 10	Baja
10 – 100	Media
100 – 1000	Alta
>1000	Muy Alta

La química organometálica y, en especial los catalizadores organometálicos desempeñan un papel crucial en la industria química moderna. Tanto en procesos a gran escala como la síntesis de sustancias de alto valor añadido dependen en buena medida de la utilización de catalizadores organometálicos.⁸

1.2 Química Organometálica.

La química organometálica es una de las diversas ramas de la química que enfoca su estudio a la síntesis, estructura y reactividad de los compuestos que contienen al menos un enlace metal-carbono. Siendo esta disciplina una interfaz entre la química orgánica e inorgánica clásica al estudiar la interacción entre metales y moléculas orgánicas,¹² lo que ha permitido obtener una serie de compuestos que tienen una amplia aplicación industrial.

1.2.1 Compuestos organometálicos.

Se denominan compuestos organometálicos a las combinaciones en las que existe enlace entre átomos metálicos y átomos de carbono (M-C) correspondientes a moléculas orgánicas. Estos enlaces M-C pueden ser del tipo σ (Figura 2a) o π (Figura 2b).

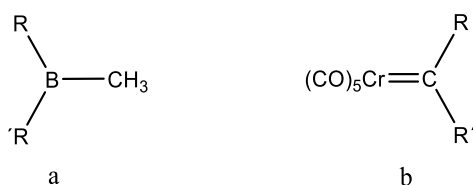


Figura 2.- Tipo de enlace M-C

El enlace M-C se estudia dependiendo del grupo al que pertenece el metal, obteniendo así los compuestos organometálicos del grupo principal, grupo 2, 11, 12, 13, 14, 15, 16 y los provenientes de los metales de transición.

La naturaleza, aspecto y demás propiedades de un compuesto organometálico dependen de las siguientes características como son: 1) Estado de oxidación del metal, 2) número de electrones *d* del metal, 3) índice de coordinación del metal y 4) Disponibilidad de sitios vacantes de coordinación. Los metales de transición son elementos con una capa de valencia *d* vacía, estos elementos necesitarán completar estas subcapas con electrones proporcionados por los ligandos para dar lugar a compuestos estables. Estos electrones proporcionados por los ligandos permiten que el metal alcance una estructura electrónica similar al del gas noble que le sigue en el mismo periodo de la tabla periódica.¹³

1.2.2 Regla de los 18 electrones

El NEV (número de electrones de valencia) con frecuencia es igual a $18e^-$ para los compuestos organometálicos de los metales de transición. Los $18e^-$ corresponden al llenado de los 9 orbitales moleculares (un par de electrones en cada uno) que provienen de los 9 orbitales atómicos del metal de transición (1 orbital *ns*, 5 orbitales $(n-1)d$ y 3 orbitales *np*).

La regla de los 18 electrones es más bien una tendencia de los metales de transición a completar sus orbitales moleculares con 18 electrones para adquirir la configuración electrónica del gas noble más próximo; confiriendo una gran estabilidad para la mayoría de los compuestos organometálicos. Siguiendo esta regla un compuesto organometálico estable se obtiene cuando la suma de los electrones donados por los ligandos y los electrones existentes en los orbitales *d* del átomo metálico es igual a 18. Existen dos modelos para el conteo de los electrones, como son el modelo iónico y covalente. Sin embargo, es necesario conocer los tipos de ligantes más comunes (Tabla 2) que pueden

estar unidos al átomo metálico, así como la cantidad de electrones que donan al átomo metálico para realizar el conteo de electrones¹³.

Tabla 2. Ligantes comunes y su conteo de electrones.

Ligando	Tipo	Modelo Covalente	Modelo iónico
<i>Me, Cl, Ph, η^1-alilo, NO</i>	X	1e	2e
<i>Donador de par libre: CO, NH₃</i>	L	2e	2e
<i>Donador enlace π: C₂H₄</i>	L	2e	2e
<i>Donador enlace σ: H₂</i>	L	2e	2e
<i>M-Cl (puente)</i>	L	2e	2e
<i>η^3-alilo, κ^2-acetato, ciclopropenil, CO₂R(carboxilato), O₂CNR₂(carbamato), S₂CNR₂(ditiocarbamatos)</i>	LX	3e	4e
<i>NO(lineal)</i>	LX	3e	2e
<i>η^4 Butadieno, dimetoxietano, NH₂(CH₂)_nNH₂(diaminas), R₂P(CH₂)_nPR₂(difosfinas), ciclobutadieno</i>	L ₂	4e	4e
<i>=CH₂(carbeno), =CR₂(alquiledeno), =NR(amido) =O(oxo), cicloalquilos.</i>	X ₂	2e	4e
<i>η^5 Cp (ciclopentadienuros)</i>	L ₂ X	5e	6e
<i>η^6 Benceno</i>	L ₃	6e	6e

En la tabla 2 se muestran los distintos tipos de ligantes y su conteo de electrones en ambos modelos.

❖ Modelo covalente

El símbolo L es comúnmente usado para designar a un ligante neutro, como ejemplo se tiene a la molécula de CO que dona un par libre de electrones, de esta manera también se encuentra el etileno como un donador de un par de electrones provenientes del enlace π . El símbolo X se refiere a ligantes como son Cl, Me, Ph, que contribuyen al conteo con 1e. El conteo de electrones provenientes del metal se realiza con base a su correspondiente serie en la tabla periódica.

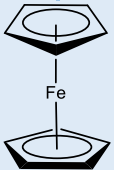
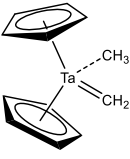
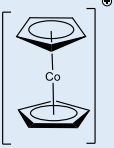
❖ Modelo iónico

En este modelo los ligantes L participan en el conteo con 2e⁻. Los ligandos X se contabilizan con una concentración negativa, es decir X⁻. Aportan un par de electrones al metal de manera similar a los ligandos L. Esta diferencia se debe a que en el modelo covalente se considera al ligando como un radical en donde 1e⁻ del ligante X⁻ se enlaza a un átomo de metal neutro, mientras que en el modelo iónico se contabilizan 2e⁻ al

considerar al ligando como un anión X^- que se une a un catión M^+ . El metal se contabiliza con el número de electrones de su estado de oxidación.

El conteo del NEV por ambos métodos llega a dar el mismo resultado, sin embargo no se deben mezclar los dos métodos para el conteo. En la siguiente tabla 3 se muestra el uso de los dos modelos para la regla de los 18e de distintos tipos de compuestos organometálicos.⁷

Tabla 3. Conteo de compuestos organometálicos mediante el modelo iónico y covalente.

Modelo iónico			Modelo Covalente	
$C_5H_5^-$ $C_5H_5^-$ Fe^{2+}	6e 6e <u>6e</u> 18e		$C_5H_5\bullet$ $C_5H_5\bullet$ Fe	5e 5e <u>8e</u> 18e
$C_5H_5^-$ $C_5H_5^-$ CH_3 $=CH_2$ Ta^{5+}	6e 6e 2e 4e <u>0e</u> 18e		$C_5H_5\bullet$ $C_5H_5\bullet$ $=CH_2$ CH_3 Ta	5e 5e 2e 1e <u>5e</u> 18e
$C_5H_5^-$ $C_5H_5^-$ Co^{3+}	6e 6e <u>6e</u> 18e		$C_5H_5\bullet$ $C_5H_5\bullet$ Co Concentración positiva	5e 5e 9e <u>-1e</u> 18e

Sin embargo, la regla de los 18e⁻ tiene algunas excepciones como los metales “nobles” (segunda y tercera serie de los metales de transición: Ru, Os, Rh, Ir, Pd y Pt), cuyos complejos tienen una estructura cuadrada plana y llegan a estabilizarse con un NEV de 16e.⁸ En la figura 3 se muestra el conteo de electrones de un complejo de paladio, estabilizado a 16e.¹⁴

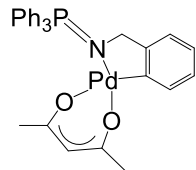
		Modelo iónico	Modelo Covalente
	Pd	10e	8
	:N	2e	2
	-C	1e	2
	acac	3e	4
		16e	16e

Figura 3.-Conteo de electrones de un complejo de paladio.

1.2 Paladaciclos

1.2.1 Definición

En general los paladaciclos o complejos ciclopaldados pueden ser definidos como cualquier compuesto de paladio que contiene un enlace intramolecular Pd-C estabilizado por uno o dos átomos neutros donadores (Y), donde la parte orgánica del paladaciclo actúa como un ligante donador de cuatro electrones (CY)(Figura 4a) o como un ligante donador de seis electrones (YCY)(Figura 4b)¹⁵

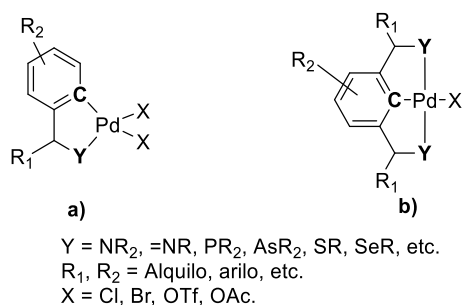


Figura 4. Estructura de paladaciclos.

1.2.2 Paladaciclos tipo CY

Los complejos ciclopaldados del tipo CY generalmente existen en forma de dímeros mediante puente de halógenos (I) o acetatos (II), (Figura 5) tanto como isómeros geométricos conformaciones: cisoide y transoide (Figura 6)

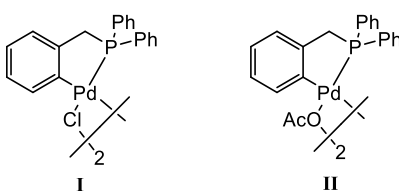


Figura 5. Complejos ciclopaldados en forma dimerica



Figura 6. Isómeros geométricos de paladaciclos.

Adicionalmente, los paladaciclos CY pueden ser divididos en varios tipos, como son: neutros (III)¹⁶, aniónicos (IV)¹⁷ y catiónicos (V)¹⁸(Figura 7)

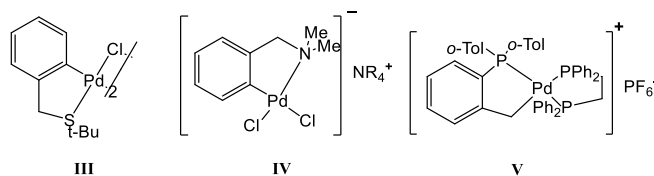


Figura 7.- Diversos tipos de paladaciclos

Este tipo de paladaciclos puede encontrarse conteniendo una gran variedad de grupos funcionales (Figura 8) tales como: aminas (VI),¹⁹ iminas (VII),²⁰ piridinas (VIII),²¹ tioiminas (IX),²² aminoiminas (X), entre otros.

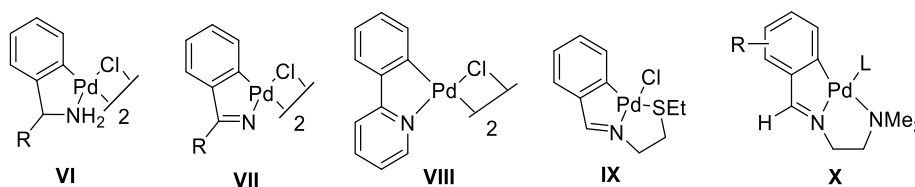


Figura 8.- Paladaciclos con diversos grupos funcionales

Por otra parte, la posición del enlace C-Pd con respecto al átomo donador Y determina el tamaño del paladacilo. Generalmente los anillos de los complejos ciclopaladados varían de 3 a 11 miembros, sin embargo los más comunes son de 5 y 6 miembros debido a que son los más estables. Usualmente los complejos de paladio de 3 y 4 miembros son inestables.

1.2.3 Paladaciclos tipo YCY

Los complejos ciclopaladados tipo pinza, término también utilizado para referirse a los paladaciclos tipo YCY. En cuya estructura los dos átomos donadores Y y el enlace Pd-C forman dos anillos equivalentes de 5 o 6 miembros cada uno (ver Figura 4b).¹⁵ Una consecuencia de las características de los complejos tipo pinza (Figura 9) son la fuerte interacción del ligante tridentado con el metal, evitando procesos de intercambio de ligantes, oxidación, etc, lo que lleva a los catalizadores tipo pinza a ser termoestables, al aire y a la humedad.²³ Limita el número de sitios vacantes lo que conduce a un aumento de regio y estereoselectividad en las reacciones orgánicas que estén involucradas.²⁴

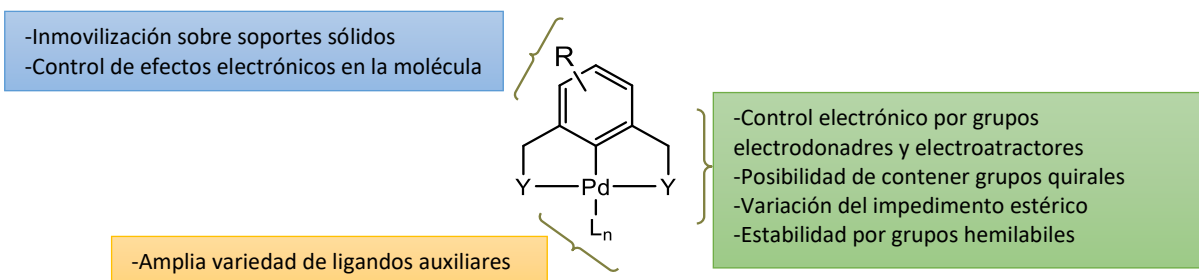


Figura 9. Características generales de los complejos tipo pinza.

En los últimos años, los complejos metálicos basados en ligandos tipo pinza han jugado un papel importante en la síntesis orgánica y la catálisis. Sus características estéricas y electrónicas pueden ser ajustadas en los sitios vacantes, así como en los centros de metal para proporcionar propiedades y actividades deseables.

En los complejos tipo pinza, los ligandos más estudiados son los de carácter simétrico por ejemplo, [PCP] (I)²⁵ y [NCN] (II)²⁶, que contienen grupos donadores idénticos en las dos posiciones orto en el anillo aromático central; en comparación, con los ligandos pinza asimétricos (III)²⁷ que no son tan comunes, en parte debido a las dificultades en su síntesis (Figura 10). Normalmente los ligantes tridentados mayormente utilizados son derivados de fósforo [P, C, P], azufre [S, C, P] y nitrógeno [N, C, N] siendo estos últimos poco estudiados.

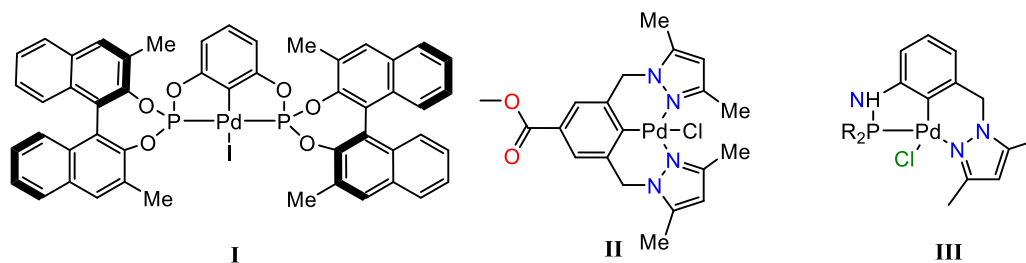


Figura 10. Paladadiclos tipo pinza simétricos y asimétricos.

Debido a la alta estabilidad, las modificaciones factibles de la estructura de los ligantes, y las notables actividades catalíticas de los complejos con ligandos tridentados tipo pinza han atraído un intenso interés en la catálisis organometálica. Dentro de los complejos [C, N, N] simétricos más comunes se encuentran: aminas (IV), oxazolinas (V), iminas (VI) y piridinas (VII) entre otras (Figura 11).²⁸

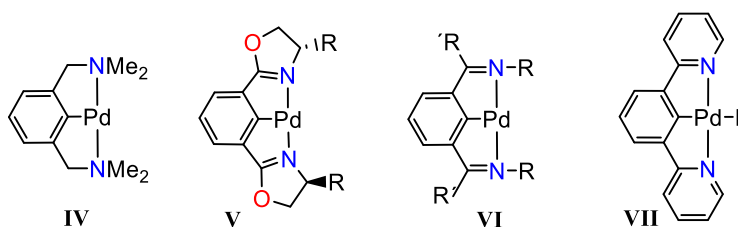


Figura 11.- Estructura de complejos ciclopaladados tipo pinza [N, C, N] más utilizados.

Los paladadiclos son de suma importancia ya que han adquirido gran interés debido a la actividad biológica que poseen algunos de estos complejos,²⁹ a su uso como drogas antitumorales³⁰ y por sus aplicaciones en otras áreas tales como la fotoquímica,^{31,32} la química supramolecular,³³ las resoluciones ópticas,³⁴ la ingeniería de materiales³⁵ y por su aplicación en catálisis química,³⁶ por mencionar algunas.

En particular su uso como sistemas catalíticos se ha visto reflejado en las denominadas reacciones de acoplamiento cruzado,³⁷ tales como la reacción de Mizoroki-Heck, Negishi y Suzuki-Miyaura, 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.

1.3 Reacciones de acoplamiento cruzado C-C

Las reacciones que conducen a la formación de enlaces C-C son vitales en el diseño y desarrollo de compuestos orgánicos con nuevas propiedades eléctricas, ópticas, mecánicas y nanotecnológicas. En este contexto las metodologías más importantes en la formación de los enlaces C-C que han involucrado el uso de paladadiclos son Mizoroki-Heck, Sonogashira, Stille, Negishi, Hiyama y Suzuki Miyaura (Figura 12).³⁸

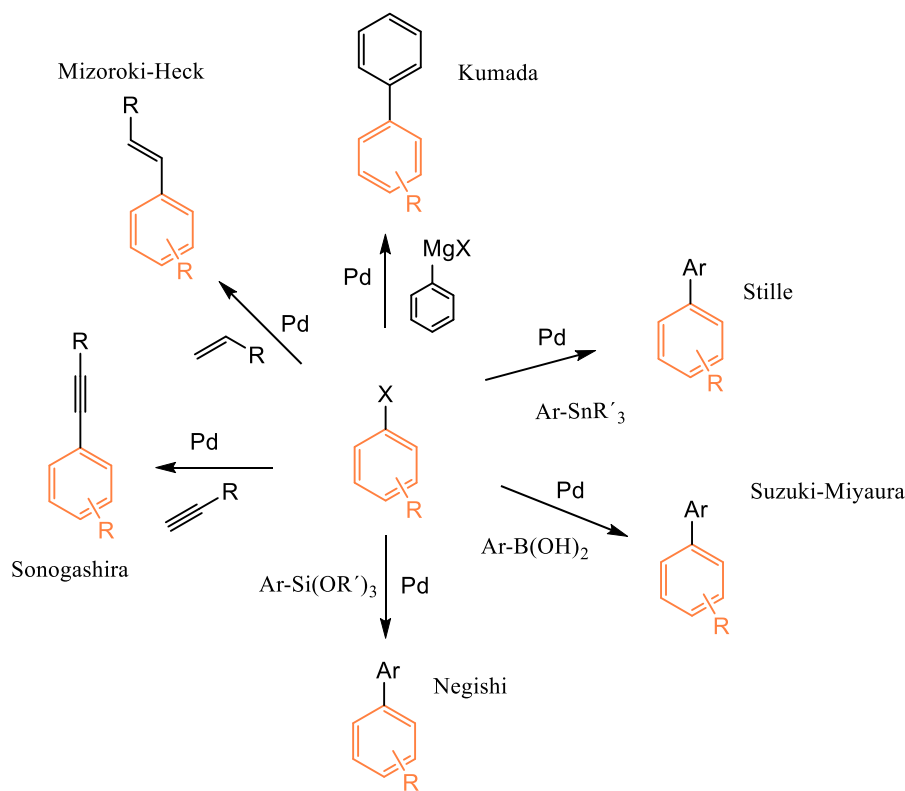
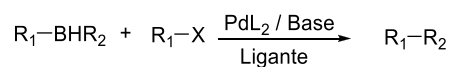


Figura 12.- Reacciones de acoplamiento C-C catalizado por Paladio

1.3.1 Reacción de Acoplamiento Suzuki-Miyaura.

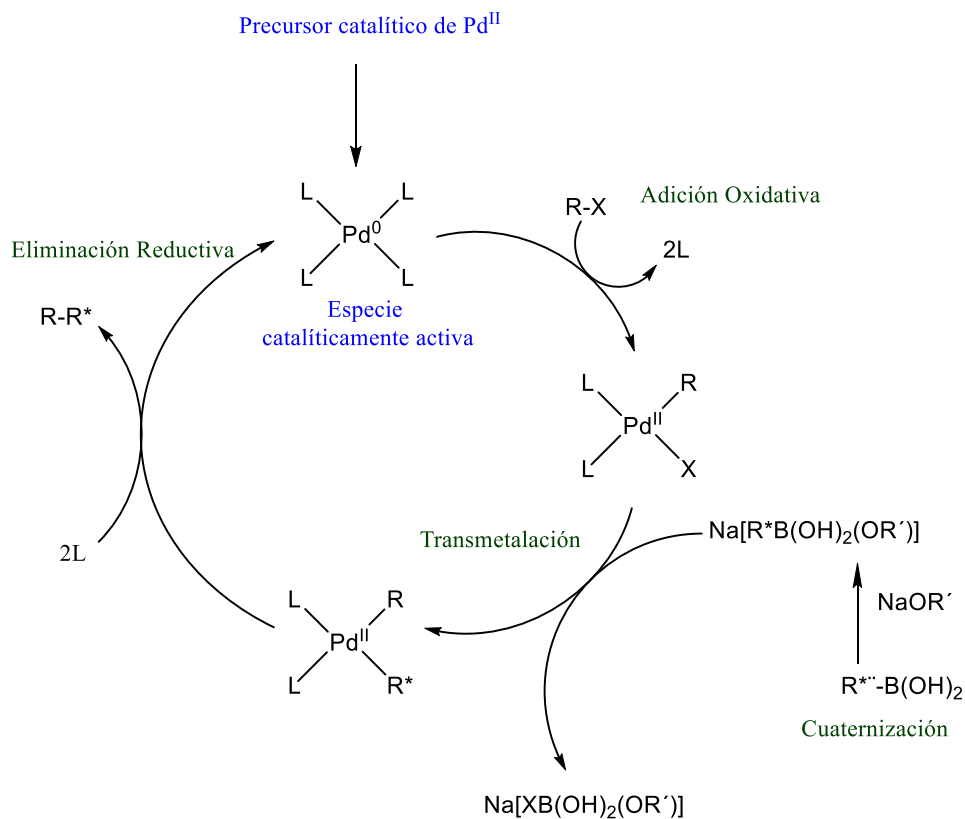
El acoplamiento cruzado C-C tipo Suzuki-Miyaura es uno de los métodos más eficientes para la construcción de enlaces $C_{aril}-C_{aril}$ y ha encontrado su uso en síntesis orgánica. Aunque muchas otras reacciones de acoplamiento cruzado están disponibles para producir biarilos, la reacción de Suzuki-Miyaura ha sido la más utilizada en el transcurso de los últimos años.³⁹ En este contexto, la reacción de acoplamiento cruzado C-C catalizadas por paladio se llevan a cabo entre un halogenuro de arilo y ácido borónico o éster borónico aromático en presencia de una base y disolvente es conocido como acoplamiento Suzuki-Miyaura (Esquema 2)



$R_1, R_2 = \text{aril, alquil, alquénil}$
 $R_2 = \text{alquil, OH, O-alquil}$
 $X = \text{Cl, Br, I, OTf, OTs,}$

Esquema 2.- Acoplamiento Suzuki-Miyaura.

La ventaja de esta reacción de acoplamiento es la tolerancia a una gran cantidad de grupos funcionales habitualmente presente en los sustratos orgánicos tales como OH, NH₂, CO, NO₂, CF₃, y CHO, etc; además, existe una gran variedad de opciones para la preparación de derivados de organoboro que pueden utilizarse en la reacción.⁴⁰ El mecanismo de reacción para este acoplamiento se describe mediante un ciclo catalítico (Esquema 3).



Esquema 3.- Ciclo catalítico del acoplamiento Suzuki-Miyaura.

El acoplamiento de organoboranos con haluros de arilo transcurre a través del ciclo catalítico que comprende tres pasos básicos: *Adición Oxidativa*, *Transmetalación* y *Eliminación reductiva*.

Formación de la especie catalíticamente activa.

En primera instancia se procede a la activación del precursor catalítico de Pd(II) de 16e⁻ en la especie catalíticamente activa de Pd(0) de 14e⁻.⁴¹

Adición oxidativa

La adición oxidativa corresponde a la primera etapa del ciclo catalítico, en esta etapa la especie activa de Pd(0) sufre una adición oxidante del sustrato R-X, es decir; ocurre la

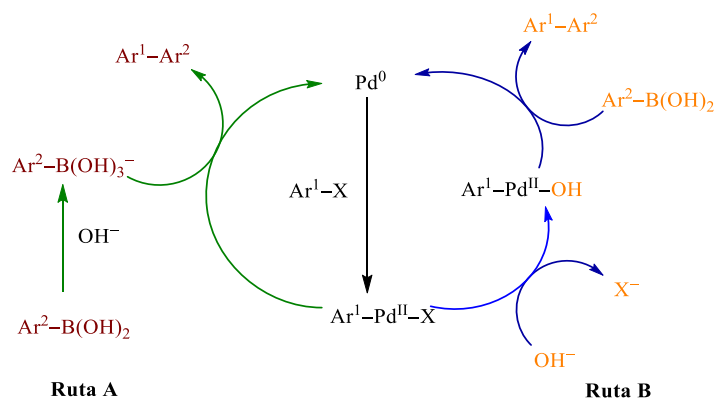
ruptura del enlace carbono-halógeno del halogenuro de arilo y su respectiva adición a un complejo de Pd coordinativamente insaturado para formar el intermediario C-Pd-X. En este proceso el estado de oxidación de Pd(0) cambia a Pd(II). Esta es la etapa determinante de la velocidad del ciclo catalítico, ya que el resto de las etapas son más rápidas. Un factor que condiciona la velocidad de esta etapa es la naturaleza de X, la reactividad de los halogenuros de arilo aumenta a medida que la fuerza del enlace C-X desciende en la tabla periódica en el orden $RI > RBr > RCl$. Otro factor importante son los sustituyentes electroattractores o electrodonadores presentes en el halogenuro de arilo ya que pueden modificar la velocidad con que se lleva la adición oxidante.^{42,43}

Transmetalación

La transferencia de los grupos orgánicos del boro al átomo de paladio (transmetalación) está limitada por la baja nucleofilia de los ácidos organoborónicos. La adición de una base al sistema catalítico mejora la transmetalación entre los compuestos de organoboro y el paladaciclo, con ello se lleva la reacción de manera eficiente.

Se pueden considerar posibles mecanismos de transmetalación en el acoplamiento Suzuki-Miyaura acelerado por la base. Uno implica la formación de los boratos nucleofílicos a partir de las reacciones de ácidos borónicos con las bases añadidas, lo que conduce a un ataque nucleofílico hacia los complejos de halogenopaladio (Esquema 3, ruta A).

La otra ruta procede mediante un ataque nucleofílico de la base (ion hidroxilo) hacia el complejo de halogenopaladio(II) para generar el intermediario hidroxopaladio(II), que además reacciona con los compuestos de organoboro neutros para completar la transmetalación Esquema 4, Ruta B).⁴⁴



Esquema 4.- Rutas posibles para la transmetalación en el acoplamiento Suzuki-Miyaura.

Eliminación reductiva

La eliminación reductiva es la última etapa del ciclo catalítico, completada la reacción de transmetalación se forma un intermediario C-Pd^{II}-C, este intermediario sufre una reacción de eliminación reductiva mediante la cual se forma el enlace C-C y se desprende de la esfera de coordinación del complejo ciclopaladado. Cabe destacar que el estado de oxidación de Pd(II) se reduce a Pd(0) regenerándose así la especie catalíticamente activa de Pd(0).⁴⁵

En este contexto las ventajas que ofrece la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura son:⁴⁶

- 1) Los compuestos organoboranos son fáciles de manejar y estables al aire libre;
- 2) requieren condiciones suaves de reacción;
- 3) emplea pequeñas cantidades de catalizador;
- 4) es una reacción no tóxica;
- 5) facilita la separación de los compuestos inorgánicos de boro;
- 6) procede con una alta regio- estereoselectividad;
- 8) suele ser un proceso ambientalmente amigable;
- 9) los subproductos inorgánicos tienen una toxicidad mínima, por lo que la reacción de Suzuki-Miyaura especialmente tiene una gran aplicación industrial.

1.3.2 Aplicaciones.

En el ámbito industrial, la industria farmacéutica recurre al uso de las reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura para la síntesis de los anti-hipertensivos del grupo de los sartanes como son: Losartán (III), Irbesartán(IV)⁴⁷ y Valsartán(V)⁴⁸ (Figura 13) antagonistas no peptídicos del receptor de angiotensina II.

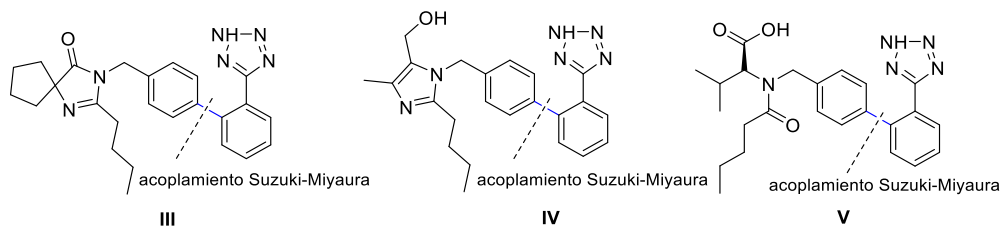


Figura 13.- Estructura de algunos sartanes.

La Bradiquinina B₁ (I) es una quinina, el cual interviene en los procesos fisiológicos que acompañan la inflamación y el dolor crónico. En la síntesis de este compuesto uno de los pasos importantes es el acoplamiento Suzuki-Miyaura entre el ácido aril borónico y la bromopidinamida, el producto obtenido es convertido en bradiquinina después de una serie de reacciones (Figura 14).⁴⁹

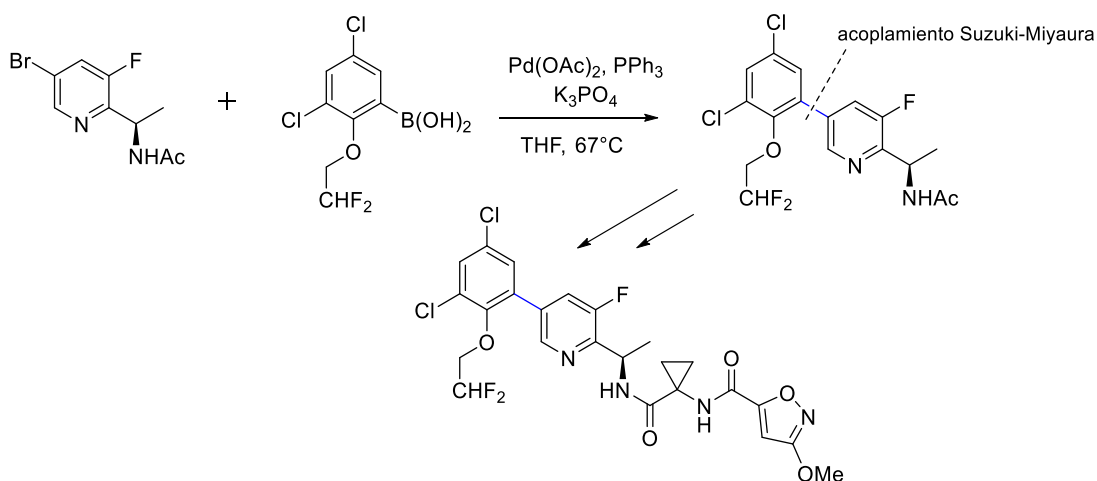


Figura 14.-Aplicaciones farmacéuticas del acoplamiento Suzuki-Miyaura.

El acoplamiento Suzuki-Miyaura ha sido un protocolo importante en la síntesis de nuevos materiales, como ejemplo de ello se tiene la síntesis de compuestos orgánicos que funcionan como diodos emisores de luz azul basados en oligofluorenos con un centro de óxido de fosfina (Figura 15). Estos compuestos llamados OLED presentan excelente estabilidad térmica, eficiente fotoluminiscencia.⁵⁰

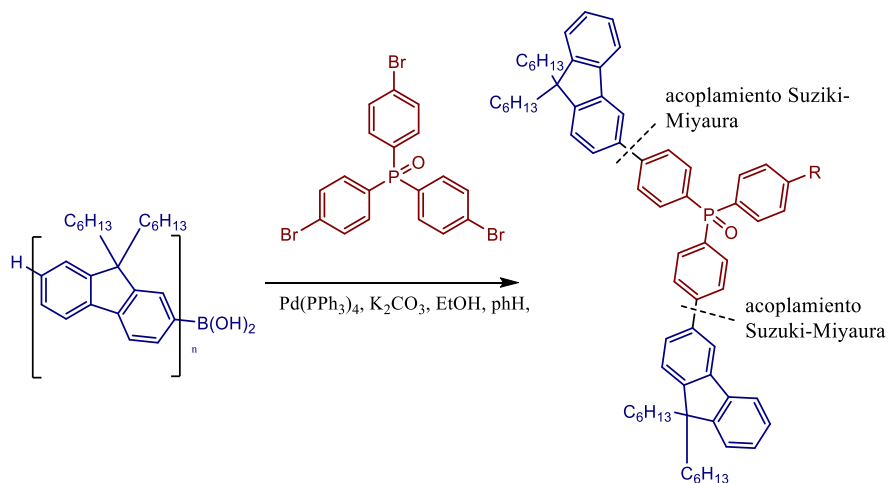


Figura 15.- Síntesis de nuevos materiales vía acoplamiento Suzuki-Miyaura.

Otras aplicaciones industriales que tiene la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura son la síntesis de productos agroquímicos (VI) y polímeros (VII).⁵² (Figura 16)⁵¹

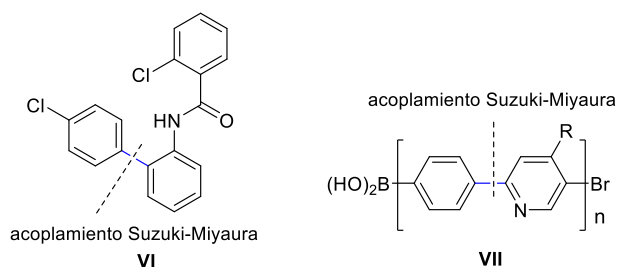


Figura 16.- Ejemplos de la aplicación del acoplamiento Suzuki-Miyaura.

1.4 Irradiación Infrarroja

1.4.1 Espectro electromagnético- Irradiación infrarroja.

Las ondas electromagnéticas cubren un espectro extremadamente amplio de longitudes de onda que van desde los 10 m hasta los 10^{-13} m. Este espectro electromagnético incluye las ondas de radio y televisión, la radiación infrarroja, luz visible, ultravioleta, los rayos X, rayos gamma y rayos cósmicos. La radiación infrarroja se encuentra entre la región visible y microondas del espectro electromagnético (Figura 17).⁵³

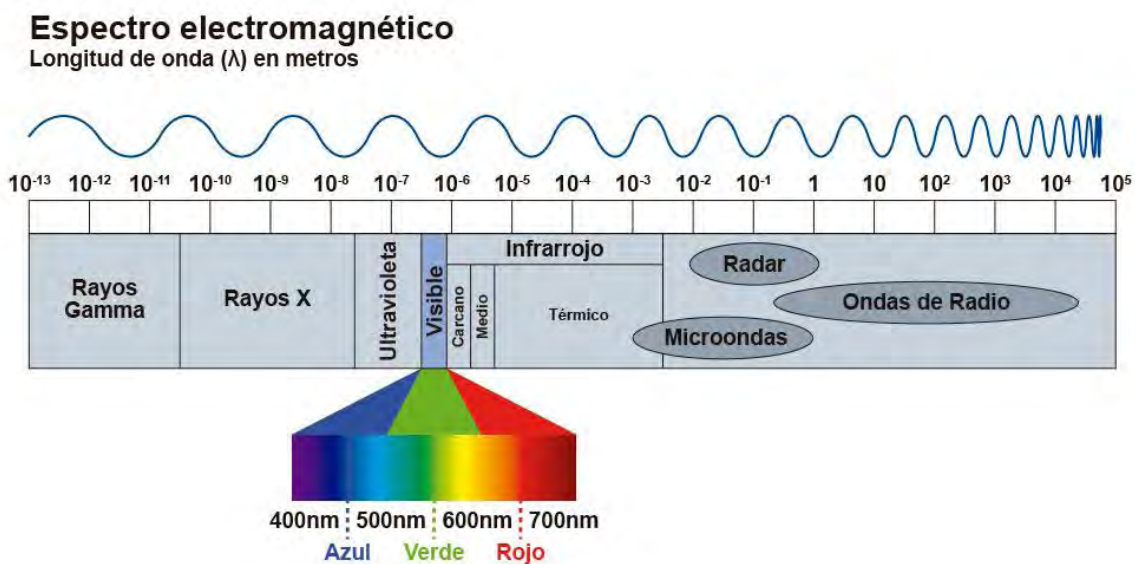


Figura 17.- Espectro electromagnético.

La radiación infrarroja comprende entre los 12800 cm^{-1} a 10 cm^{-1} y a su vez se subdivide en tres regiones, las cuales son infrarrojo cercano o de alta intensidad (NIR) que se encuentra entre 0.76 a $2\ \mu\text{m}$, infrarrojo medio o de media intensidad (MIR) que se encuentra entre 2

y 4 μm e infrarrojo de onda larga, lejano o de baja intensidad (FIR) que se encuentra entre 4 a 1000 μm .

Cuando diferentes longitudes de onda de radiación infrarroja (IR) inciden sobre las moléculas se absorbe y provocan en ellas movimientos vibratoriales moleculares. Existen dos tipos de vibraciones, denominadas: tensión y flexión.⁵

- Vibraciones de tensión (Figura 18). La molécula sufre vibraciones de tensión simétrica y asimétrica en el cual el enlace sufre cambios en la distancia a lo largo del eje que une los dos átomos.

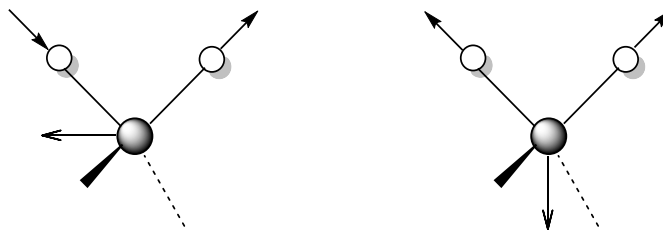


Figura 18.- Vibraciones de tensión

- Vibraciones de flexión en el plano (Figura 19).- La molécula sufre vibraciones de flexión (deformación) en el plano y fuera del plano, lo que provoca cambios en los ángulos de enlace entre los átomos. Los signos + y - indican movimientos perpendiculares al plano.

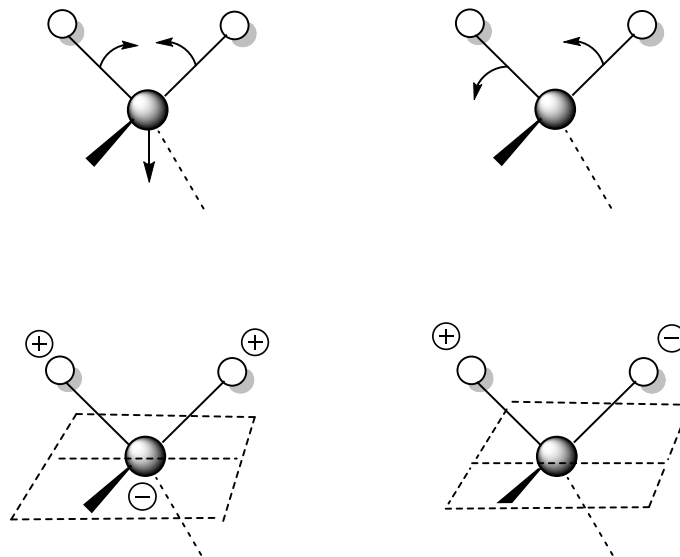


Figura 19.- Vibraciones de flexión

La energía infrarroja se dispersa desde un emisor de infrarrojo (lámpara), promueve excitaciones en los modos vibratorios en las moléculas, por estas razones la radiación infrarroja confiere una alta eficiencia energética a los sistemas para activar una reacción.⁵

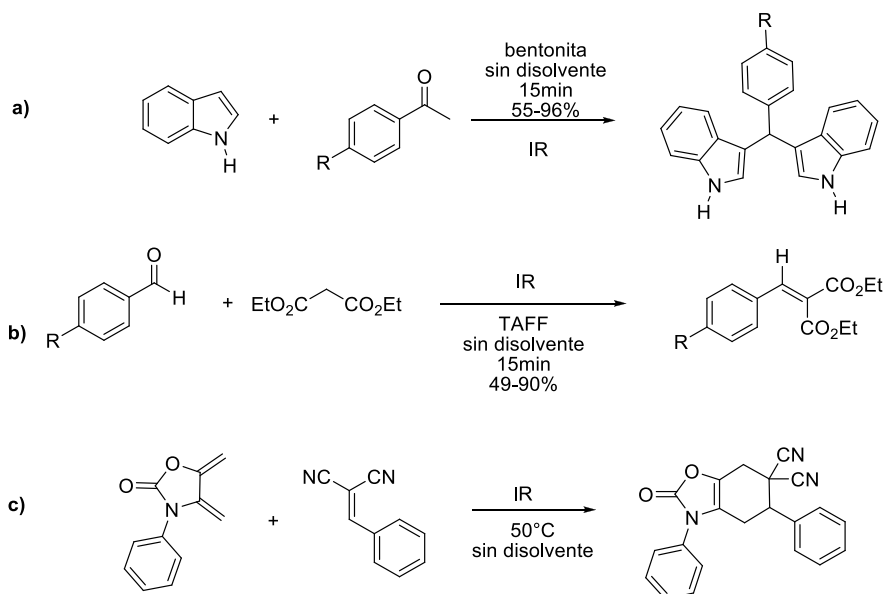
1.4.2.- Aplicaciones de la radiación infrarroja

Desde su descubrimiento la radiación infrarroja ha tenido múltiples aplicaciones en distintas áreas del conocimiento como en física y en distintas disciplinas de la química. Algunos de las aplicaciones son:⁵⁴

- Espectrómetro infrarrojo.- Investigación sobre estructuras moleculares, investigación en procesos de reacciones químicas, identificación de radicales, análisis químico cualitativo y cuantitativo; estudios de propiedades del estado sólido, examen de componentes de instrumentos infrarrojos.
- Analizador infrarrojo. Análisis cualitativo y cuantitativo de gases y líquidos, control automático en la industria, especialmente para objetos de difícil acceso.
- Telescopio infrarrojo.- Sistema para detectar radiación infrarroja y rastrear sus fuentes; comunicación por infrarrojo, investigación de la radiación de objetos celestes, rastreo de estrellas para navegación astronómica y satélites artificiales de la tierra, examen de la radiación de varias fuentes distantes.
- Cámara infrarroja.- Termografía infrarroja y fotografía, análisis térmico de imágenes, determinación de exceso de temperatura en puntos de fricción, en circuitos electrónicos y en reactores nucleares, detección y control cuantitativo de diferenciales de temperatura prescritos, determinación de gradientes térmicos en reacciones químicas, calor, etc.

Por otro lado, la irradiación infrarroja o irradiación IR es un tipo de radiación térmica, siendo una forma directa de calentamiento.⁵⁵ Dado lo anterior la radiación infrarroja ha emergido como una de las fuentes de calentamiento alternas a las convencionales, obteniendo economía en el tiempo y recursos, pero poco estudiada en comparación con las microondas. Lo cual ha proporcionado un toque innovador dentro de las áreas tales como Química Verde y Catálisis. La irradiación infrarroja ha tenido ciertas aplicaciones en la

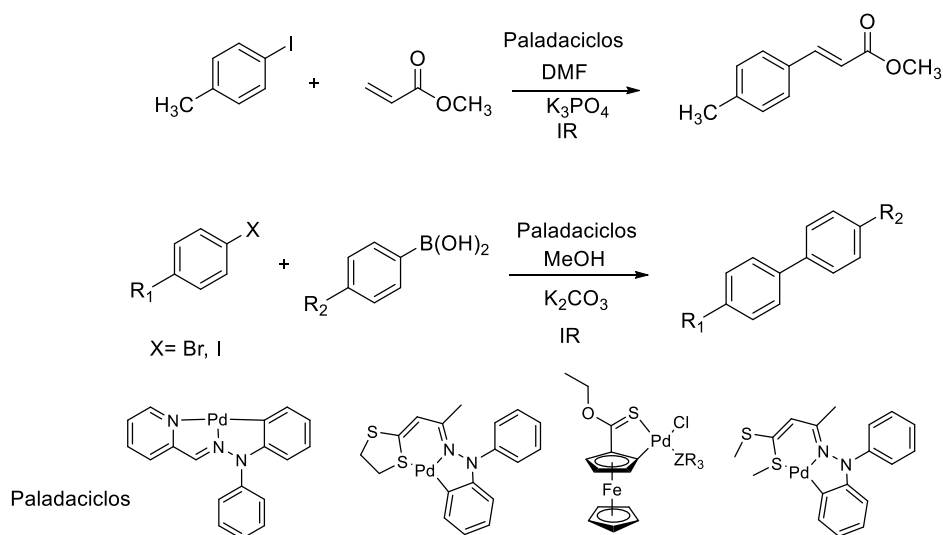
síntesis orgánica como por ejemplo, a) la síntesis de diindolilmetanos,⁵⁶ b) la condensación de Knoevenagel,⁵⁷ c) la reacción de Diels-Alder,⁵⁸ entre otros (Esquema 5).



Esquema 5.- Aplicación de la IR en reacciones orgánicas.

1.4.3 Uso de IR en la reacción de acoplamiento C-C.

Recientemente, se informó sobre el uso de la irradiación infrarroja (NIR) como fuente de activación para promover el acoplamiento cruzado C-C tipo Mizoroki-Heck y Suzuki-Miyaura empleando paladaciclos derivados de arihidrazonas y otros como precursores catalíticos (Esquema 6). Los resultados obtenidos indican que el NIR puede considerarse como una alternativa excelente, económica y accesible para promover este tipo de reacciones, obteniendo ventajas tales como tiempos cortos de reacción, facilitando una metodología limpia, sencilla y económica en comparación a las microondas.^{59, 60,61}



Esquema 6.- Uso de IR en el acoplamiento C-C catalizada por Paladaciclos

2. Hipótesis

Si complejos ciclopaladados han sido usados como catalizadores eficientes en reacciones de acoplamiento cruzado empleando irradiación infrarroja como fuente de activación, entonces un complejo ciclopaladado derivado de una arilhidrazona podrá ser utilizado como catalizador en el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura utilizando irradiación infrarroja como fuente de calentamiento no convencional para promover dicho acoplamiento.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Evaluar la capacidad catalítica de un complejo ciclopaladado derivado de una arilhidrazona por medio de la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura usando irradiación infrarroja como fuente de activación, con la finalidad de generar productos tipo bifenilo y proporcionar nuevos sistemas catalíticos que favorecen el acoplamiento C-C.

3.2 Objetivos particulares

- Realizar la síntesis del complejo ciclopaladado derivado de la *N*-fenil-*N*-metilhidrazona del 4-metil-2-tiazolcarbaldehído.
- Llevar a cabo el estudio catalítico del complejo ciclopaladado en el acoplamiento Suzuki-Miyaura, empleando la irradiación infrarroja como fuente de calentamiento.
- Determinar las condiciones óptimas de reacción para el acoplamiento Suzuki-Miyaura.
- Estudiar el alcance de la capacidad catalítica del complejo ciclopaladado empleando las condiciones óptimas de reacción con diferentes halogenuros de arilo, cloruros de arilo y ácidos borónicos sustituidos.
- Caracterizar los productos obtenidos mediante la técnica de resonancia magnética nuclear de Hidrógeno y Carbono 13 (^1H y ^{13}C)

4. Parte experimental

4.1 Materiales y Equipo

Para desarrollar este trabajo los reactivos empleados fueron: cloruro de paladio (99%), bromobenceno (99%), ácido fenilborónico (95%), bromuro de tetrabutilamonio (99%), fosfato de potasio (98%), fosfato de sodio (96%), fosfato de litio (98%), hidróxido de litio monohidratado (98%), hidróxido de sodio (99%), hidróxido de potasio (85%), carbonato de potasio (99%), carbonato de sodio (99%), acetato de potasio (99%), acetato de sodio (99%), trietilamina (99%), 1-bromo-4-nitrobenceno (99%), 1-bromo-4-clorobenceno (99%), 4-bromoanisol (99%), 4-bromotolueno (98%), 3-bromotolueno (98%), 2-bromotolueno (99%), 2-bromo-1,3-dimetilbenceno (98%), 1-bromonaftaleno (97%) ácido-4-nitrofenilborónico (95%), ácido-4-(trifluorometil)fenilborónico (95%), ácido-4-clorofenilborónico (95%), ácido *p*-tolilborónico (97%), ácido-4-metoxifenilborónico (95%), 3-bromopiridina (99%), 3-bromotiofeno (97%), 2-bromopiridina (99%), 2-bromotiofeno (98%), 1-cloro-4-nitrobenceno (99%), 4-cloro-benzaldehído (97%), 4-clorotolueno (99%), 4-cloroanisol (99%) y sulfato de sodio anhidro (99%), todos obtenidos de la compañía Sigma-Aldrich y fueron utilizados sin tratamiento previo. Los disolventes empleados en las reacciones, H₂O (HPLC), Metanol (HPLC) Etanol (HPLC) fueron obtenidos de igual forma de la compañía Sigma-Aldrich y se emplearon sin ningún tratamiento.

Los disolventes *n*-hexano, diclorometano y acetato de etilo, que se utilizaron en la purificación de los compuestos obtenidos se adquirieron de la compañía Reactivos y Productos Químicos Finos (REPROQUIFIN) y fueron destilados previamente para su uso.

Las reacciones fueron monitoreadas mediante cromatografía en capa fina (ccf) utilizando cromatofolios con revelador de 0.20 mm marca Macherey-Nagel, empleando luz ultravioleta (λ 254 nm) como revelador; la purificación de algunos de los productos fue realizada mediante cromatografía en columna empleando gel de sílice (malla 70-230) como fase estacionaria y como fase móvil *n*-hexano (100 %) o un gradiente de *n*-hexano-acetato de etilo (99:1).

El equipo de irradiación infrarroja (IR) 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, la temperatura de reacción es controlada empleando un reóstato.⁵⁹⁻⁶¹

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

En la determinación de los puntos de fusión se empleó el equipo MEL-Temp II marca Electrohermal, y no están corregidos.

La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C se realizó en un espectrofotómetro Variant +300 a 300 MHz para ^1H y a 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, usado como referencia interna.

4.2 Metodología Experimental

4.2.1 Síntesis del complejo ciclopaladado

En un matraz bola de dos bocas de 50 mL se colocaron 1 mmol de cloruro de paladio en 10 mL de agua, la mezcla fue puesta en agitación a temperatura de reflujo utilizando IR como fuente de calentamiento durante 10 minutos. Transcurrido el tiempo se agregó 1 mmol de la *N*-fenil-*N*-metilhidrazona del 4-metil-2-tiazolcarbaldehído previamente disuelta en 5 mL de etanol.

La reacción de ciclopaladación se monitoreo por cromatografía en capa fina utilizando diclorometano y/o *n*-Hexano/AcoEt 6:4 como sistemas eluyentes. Consumidas las materias primas se realizaron extracciones líquido-líquido empleando diclorometano (5x10 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida.

El paladacilo se purificó por medio de cromatografía en columna empleando alúmina neutra como fase estacionaria. Como fase móvil se utilizó diclorometano al 100%.

El paladacilo se caracterizó por medio de técnicas espectroscópicas como RMN de ^1H , ^{13}C , Espectrometría de Masas e IR y están de acuerdo con lo informado previamente.⁷⁰

4.2.2.-Metodología general de la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura.

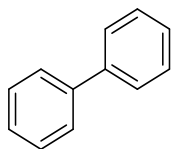
En un matraz de bola de 50 mL se colocaron 0.6 mmol de ácido arilborónico correspondiente, 0.5 mmol del halogenuro de arilo correspondiente, 0.5 mmol de TBAB, 1 mmol de base, % mol de paladaciclo (**2**), en 3mL de disolvente (ver tabla 4-9). La mezcla de reacción se colocó a temperatura de reflujo empleando IR como fuente de calentamiento. (Figura 20)

La reacción se monitoreó por medio de cromatografía en capa fina para determinar el tiempo de reacción. Una vez consumidas las materias primas, se adicionaron 10 mL de agua destilada y se realizaron extracciones líquido-líquido empleando *n*-hexano y/o acetato de etilo (3x10 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida.

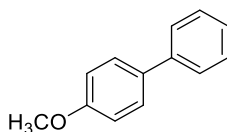


Figura 20.- Equipo de infrarrojo y reacción en proceso.

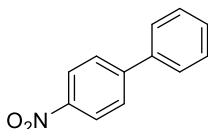
La purificación del producto de acoplamiento se realizó por medio de cromatografía en columna empleando gel de sílice (70-230) como fase estacionaria. Como fase móvil se usó hexano y/o gradientes de *n*-hexano/acetato de etilo (99:1). Los productos de acoplamiento (bifenilos sustituidos) fueron caracterizados por punto de fusión y Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , los datos están de acuerdo con lo informado en la literatura.⁶²⁻⁶⁹



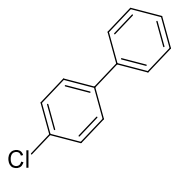
Bifenilo **5a**.⁶² sólido blanco. pf 68-70°C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ar), 7.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H, Ar), 7.61 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H, Ar). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 127.1, 127.2, 128.7, 141.2.



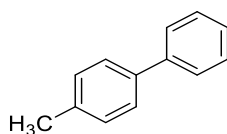
4-Metoxibifenilo **5b**.⁶² sólido blanco. pf. 88-90 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar); 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar), 7.50-7.57 (m, 4H, Ar). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 55.3, 114.1, 126.6, 126.7, 128.1, 128.7, 133.7, 140.8, 159.1.



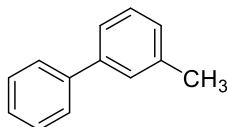
4-Nitrobifenilo **5c**.⁶² sólido amarillo. pf 112-114 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.44-7.52 (m, 3H, Ar), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, Ar), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 124.0, 127.3, 127.7, 128.8, 129.1, 138.7, 147.0, 147.5.



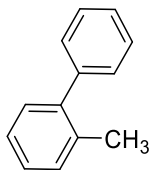
4-clorobifenilo **5k**.⁶⁶ sólido blanco. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.38 (t, *J* = 2.4 Hz 1H Ar), 7.40 (t, *J* = 2.4 Hz 2H, Ar), 7.45 (d, *J* = 1.2 Hz 2H, Ar), 7.52 (d, *J* = 3 Hz, 2H, Ar), 7.55 (d, *J* = 1.5 2H, Ar). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 126.9, 127.5, 128.3, 128.8, 133.3, 139.6, 139.9.



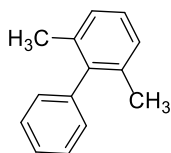
4-Metilbifenilo **5e**.⁶² sólido blanco. pf 45-47 °C. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2.39 (s, 3H, CH₃), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.31(t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm):21.0, 126.9, 128.6, 129.4, 136.9, 138.3, 141.1.



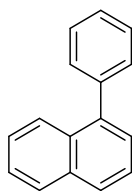
3-Metilbifenilo **5f**.⁶³ Aceite incoloro. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2.59 (s, 3H, CH₃), 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H, Ar), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 21.4, 124.2, 127.1, 127.9, 128.6, 138.02, 141.1, 141.3



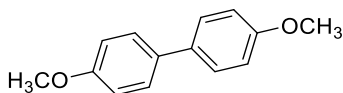
2-Metilbifenilo **5g**.⁶² Aceite incoloro. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2.58 (s, 3H, CH₃), 7.54-7.68 (m, 9H, Ar), ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 20.3, 125.7,126.6, 127.1, 127.9, 129.1, 129.7, 130.2, 135.1, 141.9.



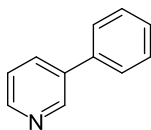
2,6-dimetilbifenilo **5h**.⁶⁴ Aceite incoloro. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 2.0 (s, 6H, CH₃), 7.11-7.17 (m, 4H, Ar), 7.35 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, Ar), 7.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, Ar), 7.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, Ar). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 20.8, 126.5, 126.9, 127.1, 127.2, 128.3, 128.7, 129.0, 136.0, 141.0, 141.8.



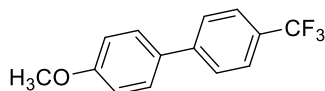
1-fenilnaftaleno **5i**.⁶² Aceite incoloro. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar), 7.51-7.46 (m, 4H, Ar), 7.76-7.72 (m, 3H, Ar), 7.93-7.85 (m, 3H, Ar), 8.05 (s, 1H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 123.1, 124.7, 125.9, 127.1, 127.4, 127.9, 128.7, 128.8, 132.1, 134.4, 140.0, 142.4.



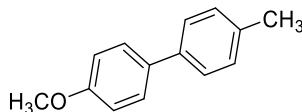
4,4'-dimetoxibifenilo **5j**.⁶⁸ Sólido blanco. pf 178-180 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.84 (s, 6H, OCH_3), 6.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H, Ar), 7.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 55.3, 114.1, 127.7, 133.4, 158.6.



4-metoxi-4'-clorobifenilo **5k**.⁶⁶ Sólido blanco. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.59 (s, 3H, CH_3), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar), 7.39 (d, $J = 9$ Hz, 2H, Ar), 7.47 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H, Ar), 7.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 19.8, 114.27, 127.9, 128.0, 128.8, 132.4, 132.6, 139.2, 159.3.

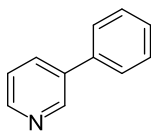


4-metoxi-4'-(trifluorometil)bifenilo **5l**.⁶⁹ Sólido blanco. pf 124-126 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.86 (s, 3H, OCH_3), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 7.65 (s, 4H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 55.3, 114.4, 122.5, 125.6, 126.1, 126.8, 128.3, 128.8, 130.8, 132.1, 144.2, 159.8.

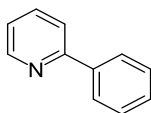


4-metoxi-4'-metilbifenilo **5m**.⁶⁶ Sólido blanco. pf 112-114 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.38 (s, 3H, CH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar), 7.46 (d, $J = 7.8$

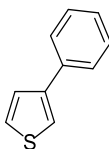
Hz, 2H, Ar), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 21.0, 55.3, 114.1, 126.5, 127.9, 128.7, 129.4, 130.8, 133.7, 136.3, 137.9, 158.8.



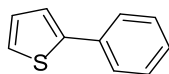
3-fenilpiridina **5n**.⁶⁶ Aceite incoloro. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 7.34-7.37 (m, 3H, Ar), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz 2H, Ar), 7.58 (d, $J = 7.2$ Hz 2H, Ar), 8.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 121.2, 127.1, 127.2, 128.7, 141.2, 150.1, 152.1.



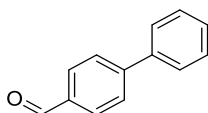
2-fenilpiridina **5ñ**.⁶⁵ Aceite incoloro. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 7.32-7.59 (m, 6H, Ar), 7.87 (d, $J = 7.2$ Hz 1H, Ar), 8.59 (d, $J = 6.3$ Hz 1H, Ar), 8.85 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 123.4, 127.0, 128.0, 128.7, 128.9, 130.7, 134.2, 136.5, 137.7, 148.2, 148.3.



3-feniltiofeno **5o**.⁶⁷ Aceite incoloro. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 7.29-7.47 (m, 6H, Ar), 7.61 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 119.7, 120.2, 126.1, 126.3, 126.4, 127.1, 128.7.

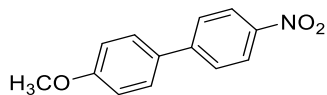


2-feniltiofeno **5p**.⁶⁵ Aceite incoloro. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 7.06-7.09 (m, 1H, Ar), 7.25-7.44 (m, 5H, Ar), 7.60-7.63 (m, 2H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 123.0, 124.7, 125.9, 127.1, 127.4, 127.9, 128.7, 128.8.

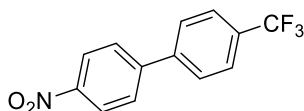


bifenilo-4-carbaldehído **5q**.⁶³ Sólido amarillo. pf 58-59 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 7.48-7.50 (m, 3H, Ar), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ar), 7.72 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H, Ar), 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar),

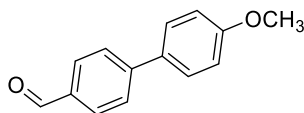
10.04 (s, 1H, CHO). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 123.9, 124.3, 126.1, 128.8, 130.1, 136.0, 140.0, 147.0, 192.0.



4-metoxi-4'-nitrobifenilo **5r**.⁶⁶ Sólido blanco. pf 106-108 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 3.87 (s, 3H, OCH_3), 7.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 7.59 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar), 8.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 55.3, 114.5, 124.1, 127.0, 128.5, 131.0, 146.4, 147.1, 160.3.



4-nitro-4'-(trifluorometil)bifenilo **5s**.⁶⁹ Sólido blanco. pf 108-110 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 7.75-7.78 (m, 4H, Ar), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 124.3, 126.1, 126.2, 127.7, 128.1, 128.8, 130.8, 146.0, 147.6.

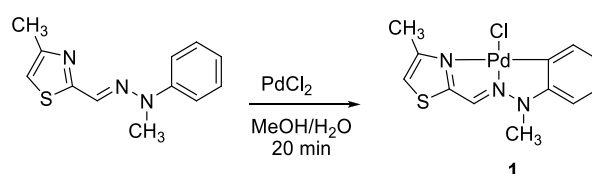


4'-metoxibifenilo-4-carbaldehído **5t**.⁶⁸ Sólido blanco. pf 102-104 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 3.87 (s, 3H, OCH_3), 7.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 7.59 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 7.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 7.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), 10.03 (s, 1H COH). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 55.4, 114.5, 124.1, 127.0, 128.5, 131.0, 134.0, 146.4, 160.3, 191.6.

5 Resultados y discusión

5.1 Síntesis del complejo ciclopaladado.

Con la finalidad de extender el estudio sobre el uso de los paladaciclos como sistemas catalíticos en reacciones de acoplamiento C-C y el uso de IR para promover dichas reacciones y contribuir en el área de la catálisis homogénea. En primera instancia se llevó a cabo la síntesis del paladaciclo **1** por medio de una reacción de ciclopaladación entre *N*-fenil-*N*-metilhidrazona del 4-metil-2-tiazolcarbaldehído y cloruro de paladio (esquema 7).



Esquema 7.- Síntesis de paladaciclo compuesto **1**.

El compuesto **1** fue obtenido como un sólido cristalino de color rojo con un rendimiento de 56%, con un punto de descomposición de 284-286°C. Es estable al aire y soluble en diclorometano y 1-metilpirrolidinona.

La estructura del complejo fue establecida por medio de técnicas espectroscópicas; Espectroscopía de Infrarrojo (IR), Espectrometría de Masas (EM) y Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C (RMN ^1H y ^{13}C). Los cuales están de acuerdo a lo informado previamente en la literatura.⁷⁰

5.1.1 Análisis estructural del paladaciclo.

Los complejos ciclopaladados poseen estructuralmente ciertas características que permiten ser utilizados como catalizadores en reacciones de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura en condiciones aerobias, lo que permite su fácil manipulación a temperatura ambiente. Estas se encuentran en la estructura molecular del complejo (**1**) (Figura 20). Contiene un grupo donador proveniente de la hidrazona y otro donador proveniente del anillo de tiazol, dos anillos de cinco miembros fusionados que le brindan estabilidad a la molécula, el fenilo que forma un anillo de 5 miembros con el paladio realiza un aporte de densidad electrónica

a la molécula, mientras que el anillo de tiazol brinda densidad electrónica que pudiera estabilizar los diferentes intermediarios durante la reacción.

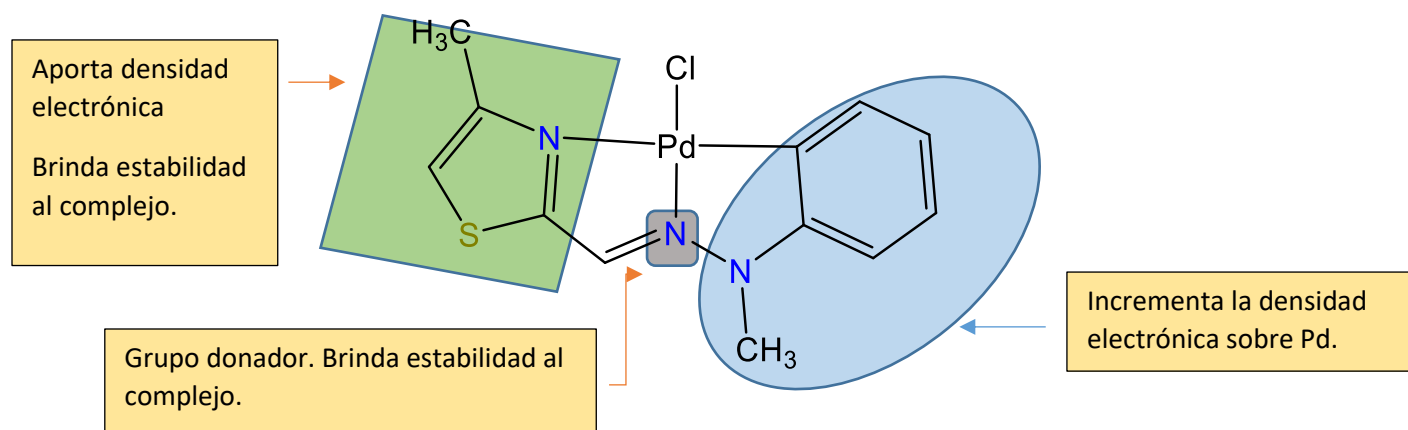
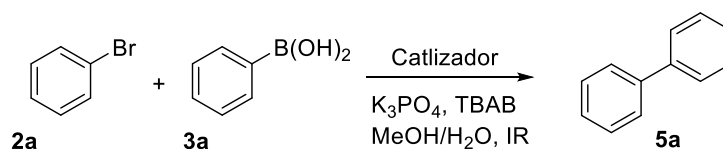


Figura 20.- Aspectos estructurales del complejo ciclopaladado.

5.2 Evaluación catalítica

En su gran mayoría los complejos ciclopaladados son utilizados como sistemas catalíticos en reacciones de acoplamiento. En este sentido, el complejo ciclopaladado **1** cumple con ciertas características que le permiten ser utilizado como un catalizador (ver Figura 20) en este tipo de acoplamiento, los distintos fragmentos que contiene la molécula pueden favorecer determinadas etapas del ciclo catalítico y así mismo emular distintas funciones de los ligantes fosforados, los cuales son frecuentemente empleados.

Una vez obtenido el complejo ciclopaladado; compuesto **1** se realizó su evaluación catalítica mediante el estudio de la reacción modelo de acoplamiento Suzuki-Miyaura entre bromobenceno **2a** y ácido fenilbórico **3a**, empleando como base K_3PO_4 , una mezcla 1:1 de MeOH/ H_2O como disolvente y bromuro de tetrabutil amonio (TBAB) como aditivo (Esquema 8).



Esquema 8.- Reacción modelo

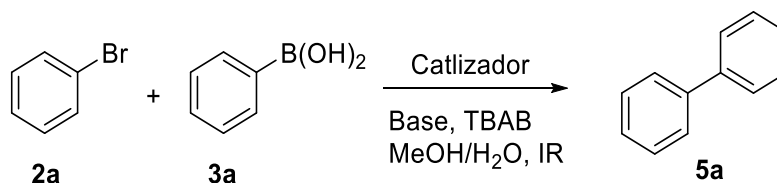
Debido a que el complejo no es sensible al aire, las reacciones se pudieron realizar en atmósfera abierta, para encontrar las condiciones óptimas de reacción se evaluaron los parámetros que se describen a continuación.

5.2.1 Evaluación de la base

Se conoce que en el acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura es esencial el uso de una base, por lo cual fueron evaluadas distintas bases, los datos de la tabla 4 muestran el estudio de la influencia de las bases en el acoplamiento Suzuki-Miyaura.

Los datos de la tabla muestran que se obtienen excelentes rendimientos cuando se emplea K_3PO_4 , Na_3PO_4 , NaOH, LiOH y Na_3CO_2 (ensayos 1, 2, 5, 6 y 8). Sin embargo, la diferencia marcada es el tiempo de reacción con LiOH el tiempo es más corto que con el resto de las bases utilizadas (ensayo 6). Adicionalmente, se observa que al emplear una base orgánica como lo es la trietilamina, el tiempo de reacción aumenta considerablemente y solo se obtienen trazas del producto de acoplamiento (ensayo 10).

Tabla 4.- Resultados experimentales de la evaluación de la base.



Experimento	Base	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	K_3PO_4	20	98
2	Na_3PO_4	40	99
3	Li_3PO_4	120	43
4	KOH	60	40
5	NaOH	30	99
6	LiOH	10	99
7	K_2CO_3	60	10
8	Na_2CO_3	40	94
9	Li_2CO_3	30	72
10	Et_3N	180	Trazas

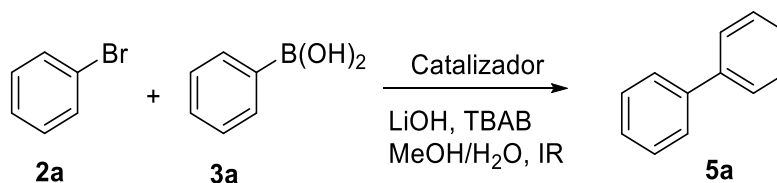
Condiciones: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de base, 0.5 mmol de TBAB, disolvente 3 mL, 0.5% mol Pd, IR como fuente de activación. ^aDeterminado por CCF. ^bRendimiento aislado.

Dado lo anterior, se considera que la mejor base para llevar a cabo dicho acoplamiento C-C es el LiOH.

5.2.2 Evaluación de la concentración de catalizador

Una vez establecida la base, se llevó a cabo el estudio de las diferentes concentraciones del catalizador, los resultados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5.- Evaluación de la concentración de catalizador.



Experimento	Concentración de catalizador (% mol Pd)	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	0.5	10	99
2	0.25	40	99
3	0.1	60	99
4	0.05	100	Trazas

Condiciones: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de base, 0.5 mmol de TBAB, disolvente 3 mL, IR como fuente de activación. ^aDeterminado por CCF. ^bRendimiento aislado.

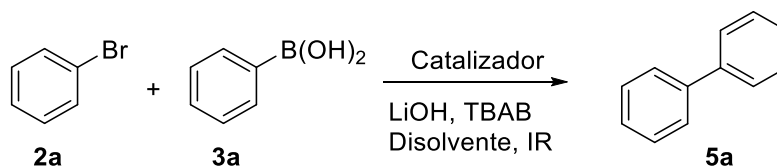
De acuerdo con los resultados en la tabla 5, inicialmente se evaluó una concentración de catalizador del 0.5% (ensayo 1) el cual generó el producto de acoplamiento con alto rendimiento y en un tiempo corto de reacción. Al disminuir la concentración de catalizador 5 veces, es decir a un valor de 0.1% (ensayo 3) se observa que el tiempo de reacción se ve incrementado, pero sin cambio en el rendimiento del producto de acoplamiento.

Estos resultados demuestran que a menor concentración de catalizador el tiempo de reacción para que se lleve cabo el acoplamiento C-C aumenta (ensayo 1, 2, 3) sin que el rendimiento del producto disminuya por debajo del 99%. Sin embargo, al disminuir más la concentración de catalizador, el rendimiento de la reacción decae drásticamente (ensayo 4). Por lo tanto, la concentración óptima del catalizador es de 0.1% (ensayo 3).

5.2.3 Evaluación del disolvente

Un parámetro importante en las reacciones de acoplamiento es el empleo del disolvente, por lo cual se probó la influencia del disolvente en la reacción estudiada, de esta forma se evaluaron los disolventes considerados ecológicos, estos resultados se encuentran resumidos en la tabla 6.

Tabla 6.- Evaluación del Disolvente



Experimento	Disolvente	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	H ₂ O	40	91
2	EtOH/H ₂ O	40	95
3	MeOH/H ₂ O	60	99
4	EtOH	120	Trazas
5	MeOH	120	Trazas

Condiciones: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de base, 0.5 mmol de TBAB, disolvente 3 mL, 0.1 % mol Pd, IR como fuente de activación. ^aDeterminado por CCF. ^bRendimiento aislado.

El efecto del disolvente se evaluó con 5 sistemas como son: EtOH, EtOH/H₂O, H₂O, MeOH, MeOH/H₂O. El sistema EtOH y MeOH son deficientes para llevar a cabo la reacción de acoplamiento C-C obteniendo rendimientos bajos en tiempos de reacción de 120 min (ensayo 4, ensayo 5). Mientras que los sistemas H₂O, EtOH/H₂O y MeOH/H₂O son eficientes para llevar a cabo el acoplamiento C-C, con rendimientos del 91%, 95% y 99% respectivamente en tiempos cortos de reacción (ensayo 1-3). Aunque el sistema MeOH/H₂O tiene un rendimiento del 99%, se decide escoger como el mejor sistema EtOH/H₂O debido a que presenta un tiempo de reacción de 40 min con un rendimiento de 95%.

5.2.4 Evaluación del aditivo.

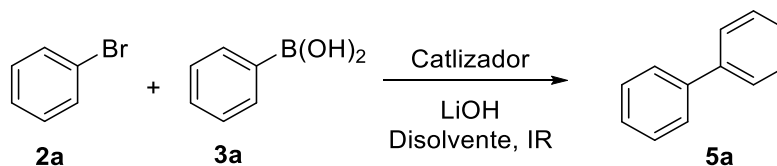
Es conocido que la reactividad del paladio en ausencia de ligantes externos es suficiente para que tenga lugar la adición oxidativa en presencia de enlaces C-X. Aunque, algunos procesos libres de fosfina pueden alcanzar una alta actividad catalítica incluso en el caso de trabajar con sustratos impedidos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

En un principio esta metodología no se empleó, 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.

Sin embargo, Jeffery⁷¹ 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 todos los ensayos anteriores se utilizó bromuro de tetrabutil amonio (TBAB por sus singlas en inglés) como aditivo; no obstante, los beneficios aparentes que suele proporcionar esta sal, se decidió comprobar la participación del aditivo en la reacción. Puesto que la reacción procede con buenos resultados empleando H₂O, EtOH/H₂O y MeOH/H₂O, se realizaron otros ensayos en ausencia de este aditivo empleando los disolventes antes mencionados, los resultados de este estudio se observan en la tabla 7.

Tabla 7.- Reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura en ausencia de TBAB



Experimento	Disolvente	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	EtOH/H ₂ O	240	Trazas
2	MeOH/H ₂ O	180	80
3	H ₂ O	180	94.4

Condiciones: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de base, disolvente 3 mL, 0.1 % mol Pd, IR como fuente de activación. ^aDeterminado por CCF. ^bRendimiento aislado.

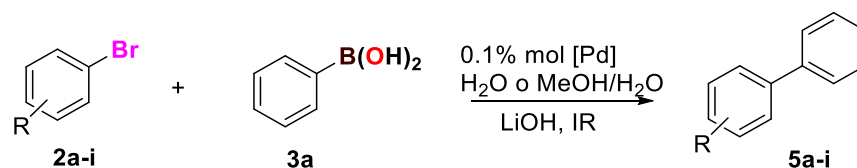
De acuerdo con los resultados ilustrados en la tabla, cuando se utiliza como disolvente la mezcla EtOH/H₂O se obtienen trazas del compuesto de acoplamiento y el tiempo se ve incrementado drásticamente (ensayo 1), no obstante que este disolvente había dado los mejores resultados (tabla 6 ensayo 3). Los dos sistemas eficientes son MeOH/H₂O y H₂O con un rendimiento del 80% y 94.4% respectivamente en un tiempo de 180 min (ensayo 2 y 3), y aunque la ausencia de TBAB provoca un aumento en el tiempo de reacción, la reacción procede sin necesidad de compuestos auxiliares. Dado que la aplicación del agua como un medio de reacción, es ambientalmente benigno, además de ser una alternativa económicamente favorable en comparación a los disolventes orgánicos, por lo que se escoge como mejor disolvente al sistema H₂O en ausencia de TBAB. De acuerdo a los datos obtenidos en las tablas 4-7 las mejores condiciones para llevar a cabo el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura son: [Pd]=0.1%, disolvente= H₂O, base= LiOH, sin TBAB.

5.2.5 Síntesis de bifenilos *p*-sustituidos

Definidas las condiciones óptimas de reacción, se exploró el alcance de la metodología encontrada como el empleo de IR y del sistema catalítico en el acoplamiento C-C tipo

Suzuki-Miyaura con una serie de bromuro de arilo activados y desactivados en presencia de ácido fenil borónico, los resultados se muestran en la tabla 8.

Tabla 8.- Acoplamiento Suzuki- Miyaura de bromuros de arilo catalizada por Pd



Ensayo	Bromuro de arilo (2)	Producto	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b	TON	TOF
1	H	5a	180	94	966	322
2	4-OCH ₃	5b	30	99	995	1989
3	4-NO ₂	5c	50	98	987	1191
4	4-Cl	5d	60	80	808	808
5	4-CH ₃	5e	120	99	994	497
6	3-CH ₃	5f	150	94	946	378
7	2-CH ₃	5g	180	95	957	319
8	2,6-CH ₃	5h	360	73	731	122
9	1-naftil	5i	60	97	975	975

Condiciones: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de LiOH, disolvente 3 mL H₂O, 0.1 % mol Pd, IR como fuente de activación. ^aDeterminado por CCF. ^bRendimiento aislado.

En las reacciones de acoplamiento C-C, los bromuros de arilo están involucrados en la primera etapa del ciclo catalítico debido a que sufren una adición oxidativa, es decir, la ruptura del enlace Br-C y la formación de los enlace Pd-C y Pd-Br, de esta primera etapa depende la velocidad de la reacción.

De acuerdo con la tabla 8 se observa que 4-bromoanisol reacciona en un tiempo menor en comparación cuando se utiliza 4-bromo-1-nitrobenceno y 4-bromo-1-clorobenceno teniendo tiempos de reacción de 30 min, 50 min y 60 min respectivamente (ensayo 2-4), por lo tanto los bromuros de arilo con sustituyentes donadores de electrones reaccionan en un tiempo menor que bromuros de arilo con un sustituyente electroattractores.

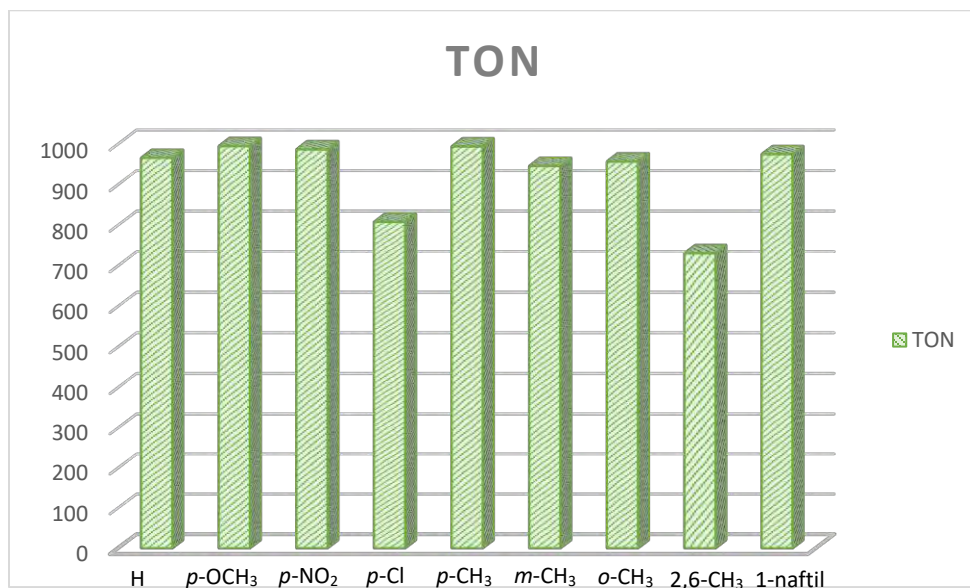
Para continuar con el estudio, se realizaron 4 experimentos más con una serie de isómeros del bromotolueno (ensayos 5-7) y 2,6 dimetilbromobenceno (ensayo 8) para observar el efecto estérico en la reacción de acoplamiento. Los resultados muestran un efecto estérico marcado ya que cuando hay dos sustituyentes en posición orto en el bromuro de arilo, el tiempo de la reacción se incrementa hasta en 360 min (ensayo 8). Mientras que otro efecto similar se presenta con sustituyentes en posiciones *orto*, *meta* y *para*, observando que el tiempo de reacción aumenta de la siguiente manera *orto*>*meta*>*para* (ensayos 5-7).

En un experimento más se estudió la reacción de acoplamiento con 1-bromonaftaleno para observar la influencia del sistema poli aromático en la reacción. De acuerdo con los datos de la tabla 8 se observa que el tiempo de reacción se lleva en 60 min con un buen rendimiento. Esto puede deberse a la estabilidad que tiene el naftaleno debido a su conjugación electrónica.

Como se menciona en las generalidades, la actividad catalítica y la eficiencia de un catalizador pueden ser descritas mediante los valores TON (Turn Over Frequency) y TOF (Turn Over Frequency) que son el número de conversiones y la frecuencia de conversiones respectivamente.

Los valores de TON de cada producto de acoplamiento provenientes de los bromuros de arilo se presentan en el gráfico 1.

Gráfico 1.- Valores de TON en los sustituyentes de bromuros de arilo en el acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura

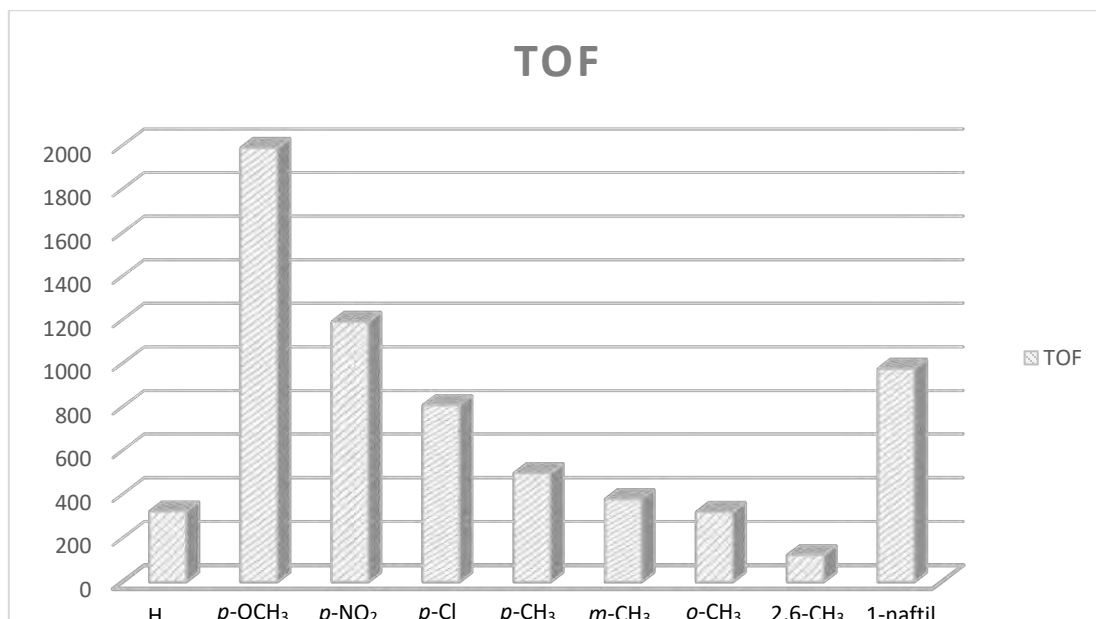


De acuerdo con la gráfica 1 la mayoría de los valores de TON se aproximan demasiado al valor de 1×10^3 que de acuerdo con la literatura predice es un catalizador de vida larga, por lo tanto se puede decir que el paladaciclo empleado puede ser considerado de alto turn over.

Adicionalmente se muestra en el gráfico 2 los valores de TOF, mediante estos valores se puede observar que el paladaciclo es eficiente para llevar a cabo el acoplamiento C-C con sustituyentes electroattractores, electrodonadores y el sistema poli aromático.

Se determinó que la eficiencia del catalizador se ve afectada por el efecto estérico, disminuye conforme se realiza la sustitución en la posición *orto* seguida de la posición *meta* con poca o ninguna influencia cuando se ubica en la posición *para*.

Gráfico 2.- Valores de TOF en los sustituyentes de bromuros de arilo en el acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura



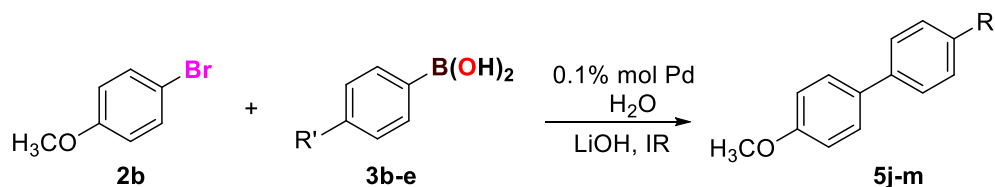
También se puede observar que la eficiencia del catalizador disminuye por un efecto estérico marcado cuando existe una di-sustitución en las posiciones *orto* del bromuro de arilo.

La tabla 8 muestra que es posible obtener en excelentes rendimientos biarilos sustituidos empleando el complejo ciclopaladado como precursor catalítico y así mismo la irradiación infrarroja como fuente de calentamiento.

5.2.6. Síntesis de bifenilos di-sustituidos.

Posteriormente se amplió el panorama de estudio del paladaciclo como precursor catalítico en la reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki- Miyaura al evaluar una variedad de ácidos borónicos sustituidos, para esta evaluación se empleó 4-bromoanisol, que fue la especie de halogenuro de arilo que presentó un menor tiempo de reacción y valores altos de TON y TOF, los resultados se muestran en la tabla 9.

Tabla 9.- Estudio catalítico de la influencia de los diferentes sustituyentes de ácidos borónicos en el acoplamiento Suzuki- Miyaura.



Ensayo	Ácidos fenil borónicos (3)	Producto	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b	TON	TOF
1	4-OCH ₃	5j	30	99	999	1998
2	4-Cl	5k	40	81	806	1220
3	4-CF ₃	5l	60	99	999	999
4	4-CH ₃	5m	40	99	998	1512

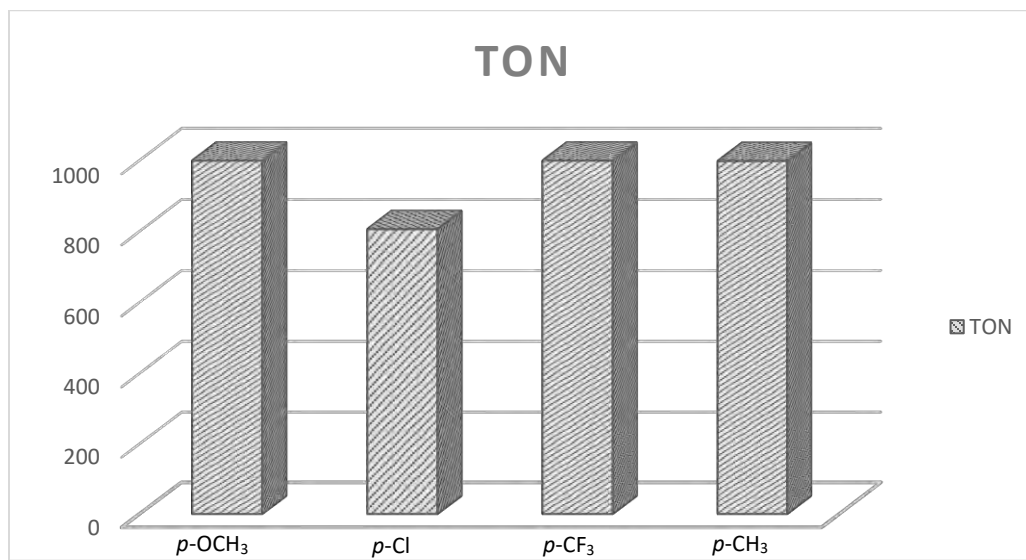
Condiciones: 0.5 mmol de bromoanisol, 0.6 mmol de ácido arilborónico, 1 mmol de LiOH, disolvente 3 mL, 0.1 % mol Pd, IR como fuente de activación. ^aDeterminado por CCF. ^bRendimiento aislado.

La importancia de evaluar los ácidos borónicos radica en la segunda etapa del ciclo catalítico pues desarrolla un papel importante durante la reacción de transmetalación que es la segunda etapa del ciclo catalítico.

En la tabla 9 se observar que la presencia de un grupo electrodonador en el ácido borónico conduce a un tiempo corto de reacción, 30 min (ensayo 1) en comparación con los grupos electroattractores como son el ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico y ácido 4-clorofenilborónico que presentan un tiempo de reacción de 40 y 60 min respectivamente (ensayo 2 y 3). Esta diferencia en el tiempo de reacción observada es debido a que los sustituyentes electrodonadores aceleran la reacción de transmetalación durante el acoplamiento C-C.

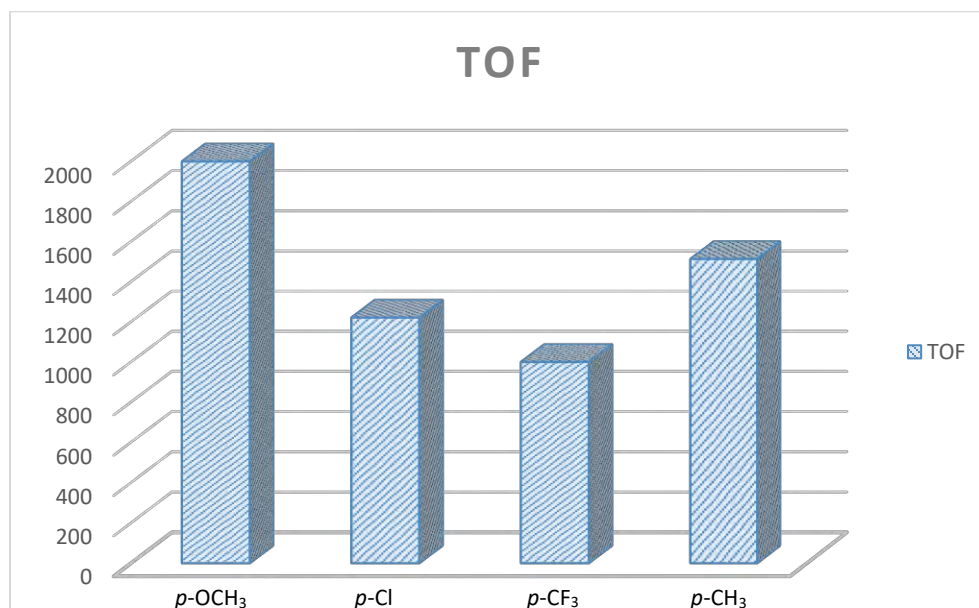
Los valores de TON experimentales presentados en la gráfica 3 de los productos obtenidos alcanzan valores alrededor de 999 TON, próximos a 1×10^3 por lo tanto el paladaciclo como sistema catalítico puede considerarse nuevamente como un catalizador de alto turn over.

Gráfico 3.- Valores experimentales de TON de los sustituyentes en los ácidos borónicos de arilo en la reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura.



Por otro lado, los valores experimentales de TOF mostrados en la gráfica 4 se encuentran por encima de los 1000 TOF, por lo tanto, con esto se demuestra que los ácidos borónicos de arilo sustituidos aumentan la eficiencia del paladaciclo para llevar a cabo el acoplamiento C-C.

Gráfico 4.- Valores experimentales de TOF en los sustituyentes de ácidos borónicos de arilo en la reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki- Miyaura.

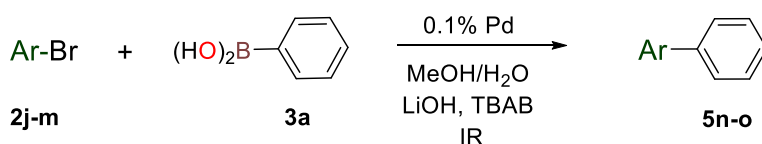


5.2.7 Acoplamiento Suzuki-Miyaura de bromuros heteroaromáticos

Se estudió el paladaciclo (**1**) como precursor catalítico en el acoplamiento Suzuki-Miyaura con sistemas aromáticos diferentes a benceno como son los compuestos heterocíclicos. Cabe mencionar que el uso de catalizadores de paladio para síntesis de compuestos heterocíclicos con importante actividad biológica se ha probado y desarrollado en los últimos años.

Para esta evaluación se utilizaron como sustratos compuestos heterocíclicos de 5 y 6 miembros tales como los bromuros de tiofeno y bromuros de piridina. Los resultados se muestran en la tabla 10.

Tabla 10.- Acoplamiento Suzuki-Miyaura de diferentes bromuros heteroaromáticos.



Ensayo	Bromuro de arilo (3)	Producto	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b	TON	TOF
1	3-Piridil	5n	300	72	727	145
2	2-Piridil	5ñ	720	trazas	-	-
3	3-tienil	5o	360	20	918	306
4	2-tienil	5p	180	80	240	40

Condiciones: 0.5 mmol de bromuro de arilo, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de LiOH, 0.5 mmol de TBAB, disolvente: MeOH/H₂O 3mL, 0.1 % mol Pd, IR como fuente de activación. ^aDeterminado por CCF.

^bRendimiento aislado.

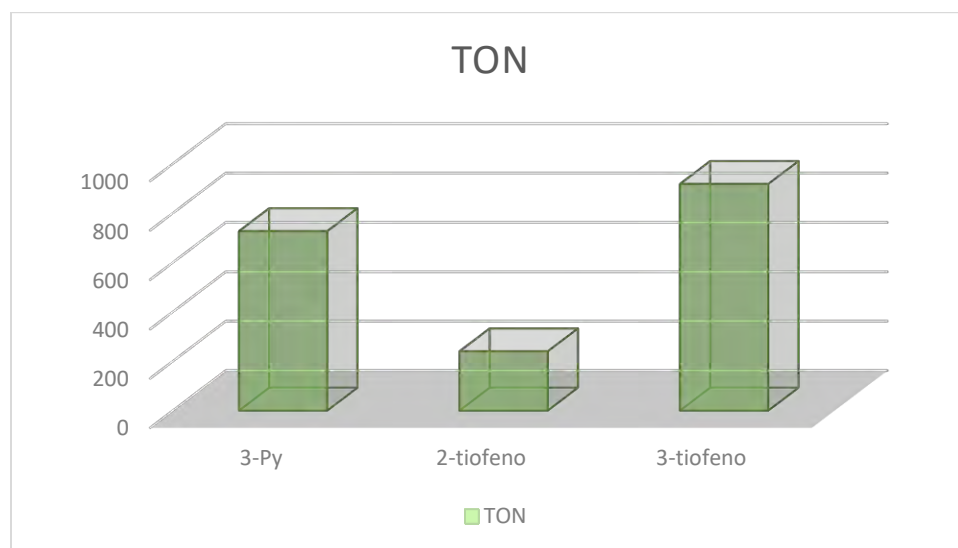
La tabla 10 muestra que cuando se utiliza 3-bromopiridina para el acoplamiento con ácido fenilborónico el tiempo de reacción se eleva hasta 300 minutos con un rendimiento del 72% (ensayo 1). El acoplamiento entre ácido fenilborónico y 2 bromopiridina se ve desfavorecida al no obtener el producto de acoplamiento después de 720 minutos de reacción (ensayo 2). La densidad electrónica en la posición 2 del sistema aromático de la piridina es mucho

menor que en las posiciones 3 y 4, este hecho implica que la adición oxidativa de la 2-bromopiridina resulte mucho menos estable en comparación con la 3-bromopiridina.

Así mismo, en la tabla 10 se observa que se llevó a cabo el acoplamiento entre 2-bromotiofeno y 3-bromotiofeno en un mismo tiempo de reacción de 360 minutos, presentando un rendimiento del 20% y 80% respectivamente (ensayos 3 y 4).

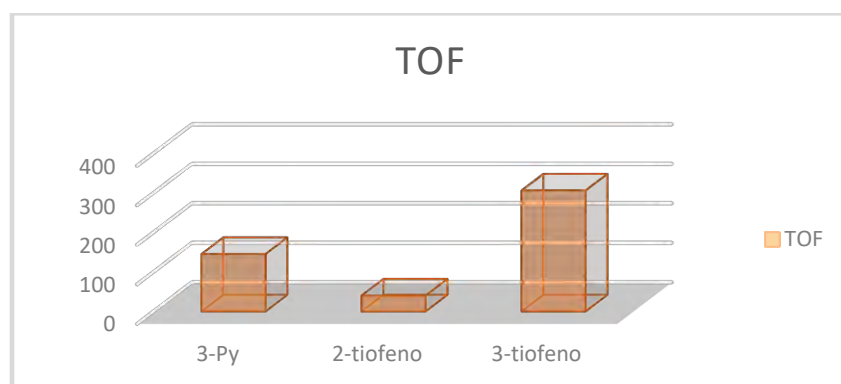
De acuerdo con la gráfica 5 los valores de TON muestran que la eficiencia del catalizador empieza a disminuir con los bromuros heteroaromáticos. 3-Fenilpiridina y 3-feniltiofeno fueron los compuestos con valores de TON significativos por lo que se considera al catalizador con alto turn over con respecto a este tipo de compuestos. En cambio se obtiene un TON mucho menor para los isómeros de estos compuestos

Gráfico 5.- Valores experimentales de TON de los bromuros heteroaromáticos en la reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura.



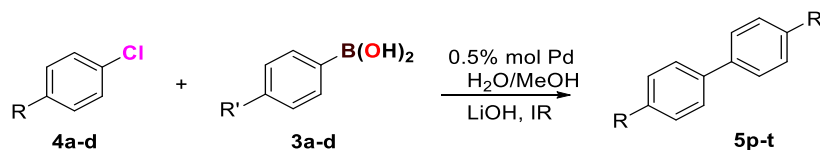
Con respecto a la gráfica 6 los valores de TOF describen que el catalizador resulta de bajo TOF para llevar a cabo este tipo de transformaciones debido a los tiempos elevados de reacción.

Gráfico 6.- Valores experimentales de TOF de los bromuros heteroaromáticos en la reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura.



5.2.8 Síntesis de bifenilos disustituídos derivados de cloruros de arilo.

Se estudió como reactivos a los cloruros de arilo en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura con la finalidad de observar si el paladacilo es capaz de activar los cloruros de arilo debido a que muestran baja reactividad por el fuerte enlace C-Cl en comparación con los yoduros y bromuros de arilo (energías de disociación de enlace para Ph-X: Cl: 96 kcal mol⁻¹, Br: 81 kcal mol⁻¹, I: 65 kcal mol⁻¹).⁷² Para realizar este estudio se llevo a cabo la reacción entre *p*-nitroclorobenceno y ácido fenilborónico empleando las condiciones óptimas de reacción; no obstante la reacción no procede. Dado esto, se decidió aumentar la concentración de catalizador y usar la mezcla de MeOH/H₂O 1:1 como disolvente debido a la baja solubilidad del cloruro de arilo. Se aumentó la concentración de catalizador a 0.5% y 1% obteniendo en 7 hr el mismo rendimiento (ensayo 1), de acuerdo con este resultado se decidió utilizar la concentración de catalizador de 0.5%. Los resultados se muestran en la tabla 11.

Tabla 11.- Acoplamiento de cloruros de arilo sustituidos y ácidos fenil borónicos.

Ensayo	R	R'	Tiempo (hr) ^a	Rendimiento (%) ^b	TON	TOF
1	<i>p</i> -NO ₂	H	7	25	65	9
2	<i>p</i> -COH	H	4	22	44	11
3	<i>p</i> -CH ₃	H	7	10	7	1
4	<i>p</i> -OCH ₃	H	7	Trazas	-	-
5	<i>p</i> -NO ₂	<i>p</i> -OCH ₃	6	45	94	15
6	<i>p</i> -NO ₂	<i>p</i> -CF ₃	7	15	29	4
7	<i>p</i> -OCH	<i>p</i> -OCH ₃	7	35	71	10

Condiciones: 0.5 mmol de cloruro de arilo, 0.6 mmol de ácido arilborónico, 1 mmol de LiOH, 0.5 mmol de TBAB, disolvente: MeOH/H₂O-3mL, 0.5 % mol Pd, IR como fuente de activación. ^aDeterminado por CCF. ^bRendimiento aislado.

De acuerdo con la tabla 11 cuando la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura se lleva a cabo con cloruros de arilo con sustituyentes electrodonadores como son 4-cloroanisol y 4-clorotolueno se utiliza una concentración de catalizador de 0.5 % con el que se obtienen tiempos de reacción largos y con bajos rendimientos como son 10% y trazas respectivamente (ensayo 3 y 4).

Por otro lado, cuando se utilizan cloruros de arilo con sustituyentes electroattractores, se tiene tiempos largos de reacción y rendimientos moderados en comparación con los grupos electrodonadores, la reacción de 4-cloro-1-nitrobenceno con ácido fenil borónico presenta un tiempo de reacción de 420 minutos con un rendimiento del 25% (ensayo 1).

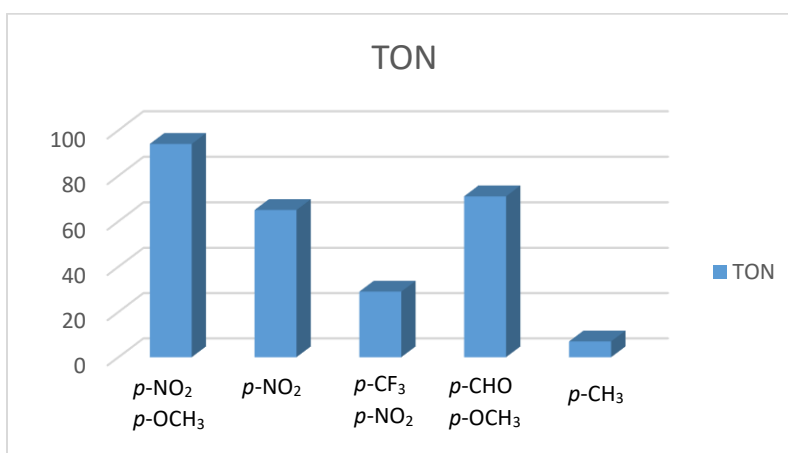
Cabe mencionar que el acoplamiento C-C solo fue eficiente para los grupos electroattractores sustituidos en el cloruro de arilo por lo tanto se evaluó el acoplamiento C-C del 4-clorobenzaldehído y 4-cloro-1-nitrobenceno con un grupo electrondonador (metoxi) sustituido en el ácido fenilborónico que de acuerdo con la tabla 8 presentan un tiempo largo de reacción con rendimientos moderados. En este caso el mejor resultado fue del 4-cloro-

1-nitrobenceno con ácido 4-metoxifenilborónico el tiempo de reacción empleado fue de 360 minutos con un rendimiento de 45% (ensayo 5).

Así mismo, se realizó la evaluación del acoplamiento con un grupo electroattractor como el ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico con el 4-cloro-1-nitrobenceno presentando un tiempo de reacción de 420 minutos con un rendimiento bajo de 15% (ensayo 6). Esta diferencia en los rendimientos al evaluar un grupo donador y un grupo electroattractor sustituido en el ácido borónico es debido a que los sustituyentes electrodonadores son más nucleofílicos y aceleran la reacción de transmetalación durante el acoplamiento C-C.

Los valores de TON para los aductos de acoplamiento de los cloruros de arilo son demasiados bajos debido a que se utilizó una mayor cantidad de catalizador para poder llevar a cabo la activación del enlace C-Cl. Existe un incremento en los valores de TON (gráfico 7) cuando se utilizan los ácidos borónicos de arilo sustituidos con grupos electrodonadores y cloruros de arilo con sustituyentes electroattractores por lo que aumenta la eficiencia del paladacilo para activar moderadamente el enlace C-Cl y llevar a cabo el acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura con tiempos de reacción largos y rendimientos moderados a bajos.

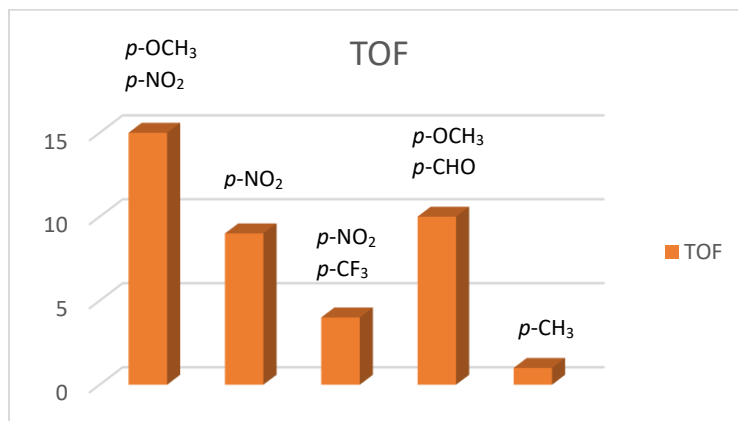
Gráfico 7.- Valores experimentales de TON de los Cloruros de arilo en la reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura.



En la gráfica 8 se observa que los valores TOF son excesivamente bajos para los cloruros de arilo. El complejo ciclopaladado necesita tiempos largos de reacción para activar el fuerte enlace Cl-C. No obstante la importancia de utilizar cloruros de arilo como sustratos radica

en su bajo costo y su fácil disponibilidad comercial en comparación con los bromuros o yoduros

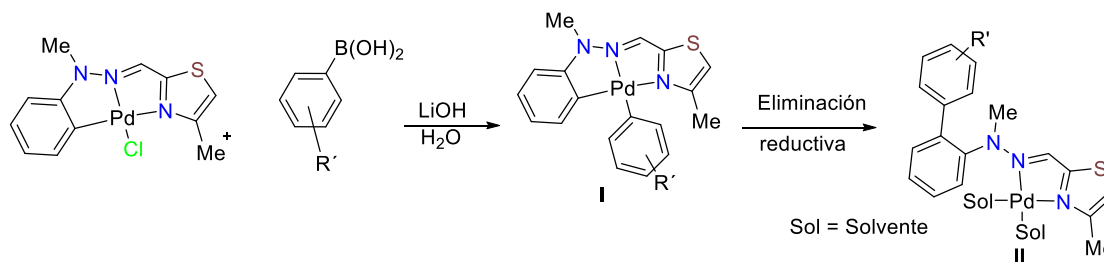
Gráfico 8.- Valores experimentales de TOF de los sustituyentes en los ácidos borónicos de arilo en la reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura.



5.2.9 Propuesta de ciclo catalítico.

El mecanismo de reacción del acoplamiento Suzuki-Miyaura comienza a partir de Pd (0). El paladaciclo evaluado es una especie de Pd (II), por lo tanto en el primer paso de la reacción es necesario la activación del paladaciclo.

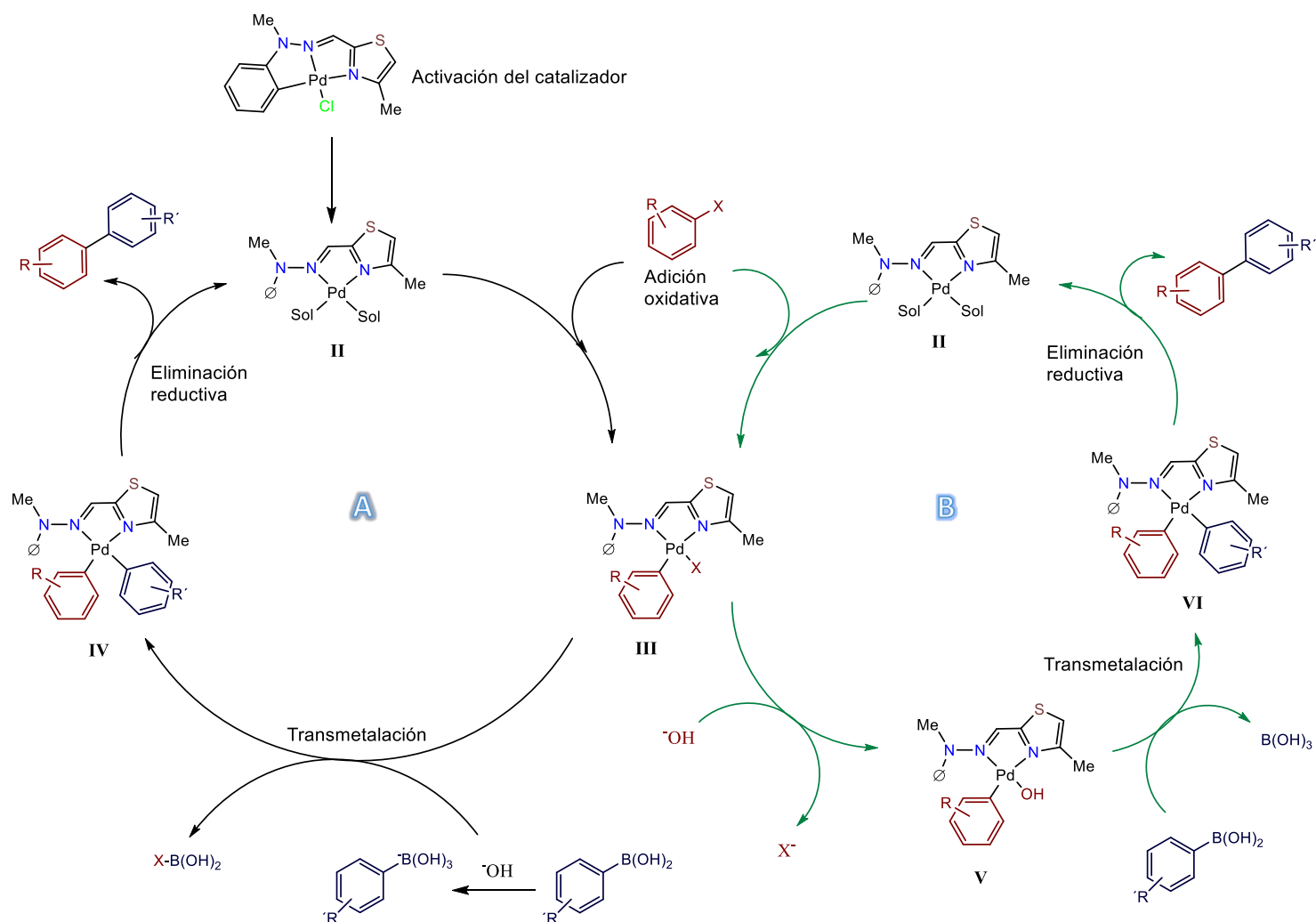
La reducción del complejo ciclopaladado a la especie Pd (0) es probable que involucre una reacción de transmetalación entre el paladaciclo y el ácido arilborónico lo que conduce a la formación de un intermediario aril-paladio (especie I).¹⁵ Posteriormente este intermediario experimenta una reacción de eliminación reductiva y de esta manera se forma la especie catalíticamente activa de Pd (0) (especie II) (Esquema 8). Los demás sitios de coordinación disponibles del Pd son ocupados por moléculas de disolvente.¹⁵



Esquema 8.- Activación del complejo ciclopaladado.

Generada la especie de Pd (0), esta experimenta una adición oxidativa del halogenuro de arilo, formando un intermediario de aril-Pd (II), especie (III) en el ciclo catalítico. Dos

posibles mecanismos en la reacción de transmetalación pueden ocurrir. En el ciclo catalítico "A" la reacción de ácidos aril borónicos conlleva a la formación de boratos nucleofílicos, los cuales realizan un ataque nucleofílico al complejo de aril-Pd(II)(especie III) para generar un intermediario diaril-Pd(II) (especie IV). Subsecuentemente la especie diaril Pd sufre una eliminación reductiva generando de esta manera los compuestos biarilo y la especie de Pd(0) (especie II) la cual se vuelve a incorporar al ciclo catalítico (Esquema 9).



Esquema 9.- Ciclo catalítico del complejo ciclopladado 1 en el acoplamiento Suzuki-Miyaura

Por otra parte en el ciclo catalítico B el complejo de halógeno-Pd(II) (especie III) sufre un ataque nucleofílico por parte de la base empleada como es hidróxido de litio para generar el intermediario hidroxopaladio (II) (especie V). A su vez este intermediario hidroxopaladio(II) reacciona con los ácidos arilborónicos para completar la reacción de transmetalación y

generar un intermediario diaril-Pd(II) (especie VI) que posteriormente experimenta una eliminación reductiva para obtener el compuesto de acoplamiento y nuevamente la especie de Pd(0), la cual vuelve a integrarse al ciclo catalítico. Cabe mencionar que esta propuesta de ciclo catalítico está basado con datos informados previamente en la literatura.

6 Conclusiones.

- Se logró realizar la síntesis del complejo ciclopaladado **1** mediante la reacción de ciclopaladación entre Na_2PdCl_4 y la *N*-fenil-*N*-metilhidrazona del 4-metil-2-tiazolcarbaldehído con buen rendimiento.
- Fue posible realizar un amplio estudio catalítico del complejo ciclopaladado en el acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura empleando irradiación infrarroja como fuente alterna de calentamiento eficiente para promover el acoplamiento Suzuki-Miyaura.
- Se logró determinar las condiciones óptimas de la reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura empleando el complejo ciclopaladado **1** como precursor catalítico.
- Se demostró el alcance de la capacidad catalítica del complejo ciclopaladado utilizando las condiciones óptimas de reacción con diferentes bromuros de arilo, y ácidos borónicos sustituidos con excelentes rendimientos.
- Se estudió el alcance de la capacidad catalítica del complejo ciclopaladado utilizando las condiciones óptimas de reacción para sistemas heteroaromáticos obteniendo buenos rendimientos.
- Se encontró que fue posible la activación de cloruros de arilo en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura utilizando el complejo ciclopaladado **1** con rendimientos bajos a moderados.
- Fue posible realizar una descripción del sistema catalítico mediante los valores de TON y TOF para catalogar al complejo ciclopaladado **1** como un catalizador de alto turno ver.

7 Bibliografía

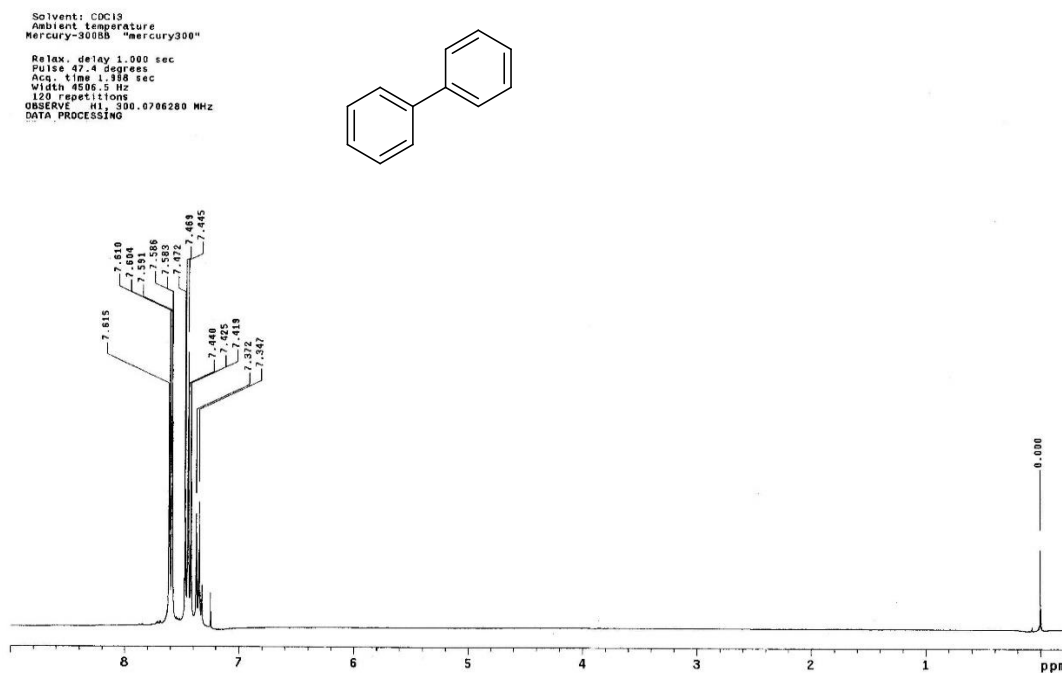
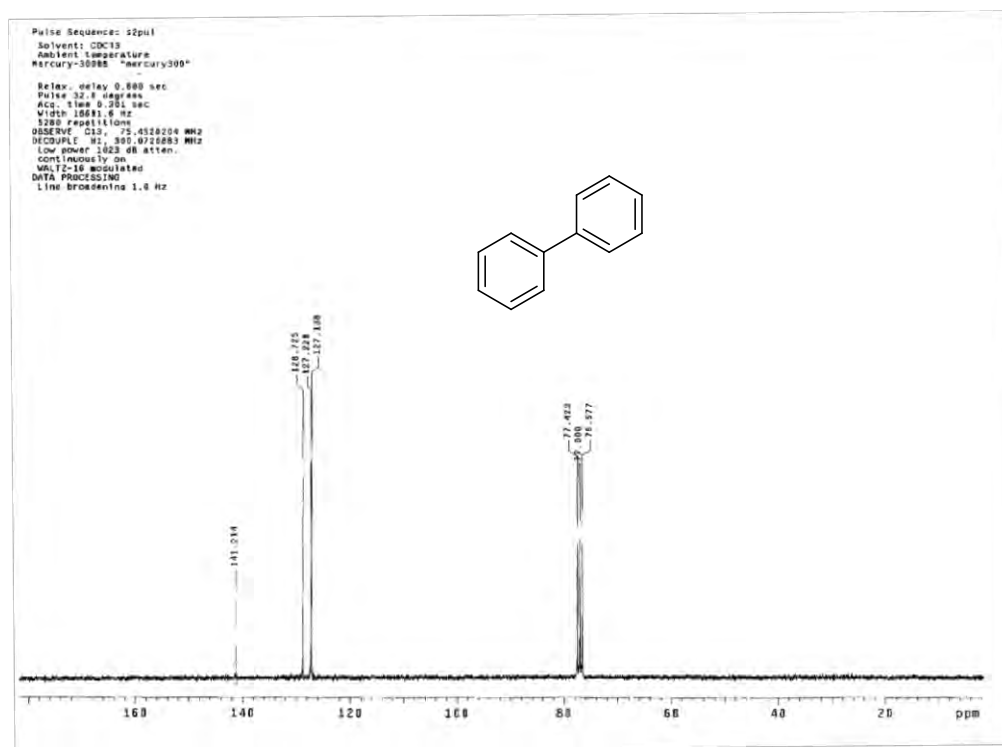
1. Bates R (2012) *Organic Synthesis Using Transition Metals*, John Wiley & Sons Inc, United Kingdom.
2. Gorunova O. N.; Livantsov M. V.; Grishin Y. K.; Michail M. I.; Kochetkov K. A.; Churakov A. V.; Kuz'mina L. G.; Khrustalev V. N.; Dunina V. V. *J. Organomet. Chem.* **2013**, 737, 59.
3. Beletskaya I. P.; Cheprakov A. V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4056.
4. Heravi M. M.; Hashemi E. *Tetrahedron.* **2012**, 68, 9145.
5. Escobedo G. R.; Miranda R. R., *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, 17, 453.
6. Castellan G. W. (1998) *Fisicoquímica*, pearson, México.
7. Astruc D. (2007) *Organometallic Chemistry and Catalysis*, springer, New York, 23-39.
8. Heredia, J. G; *An. Quim.* **2007**, 103, 5-12.
9. Leewen van, P.W.N.M.(2004) *Homogeneous Catalysis*, Kluwer academic publishers, Netherlands, 1-2.
10. Hagen J. (2006) *Industrial Catalysis: A practical approach*, John Wiley & Sons. Germany, 10-40.
11. Behr A.; Neubert P. (2012) *Applied Homogeneous Catalysis*, John Wiley & Sons. Germany, 38-50.
12. Gutierrez E. R. (1995) *Química Inorgánica*, Reverté, Madrid.
13. Crabtree R; (2005) *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, john wiley & sons, inc, New Jersey.
14. Bielsa R.; Navarro R.; Urriolabeitia E. P.; Lledós A. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 10135.
15. Dupont, J.; Pfeffer M. (2008) *Palladacycles Synthesis, Characterization and Applications*, wiley-vch verlag gmbh & co. kga, weinheim, Germany, 1-30.
16. Zim,D; Gruber, A. S.; Ebeling, G.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2881.
17. Braunstein, P.; Dehand, J.; Pfeffer, M. *Inorg. Nucl. Chem. Letters.* **1974**, 10, 581.
18. Schwartz, J.; Herdtweck; Hermann, W.A. *Organometallics.* **2000**, 19, 3154.
19. Vicente, J. Saurallamas, I.; Jones, P. G. *Dalton Trans*, **1993**, 3619.
20. Girling, I. R.; Widdowson, D. A. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 1957.
21. Horino, H.; Inoue, N. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4416.

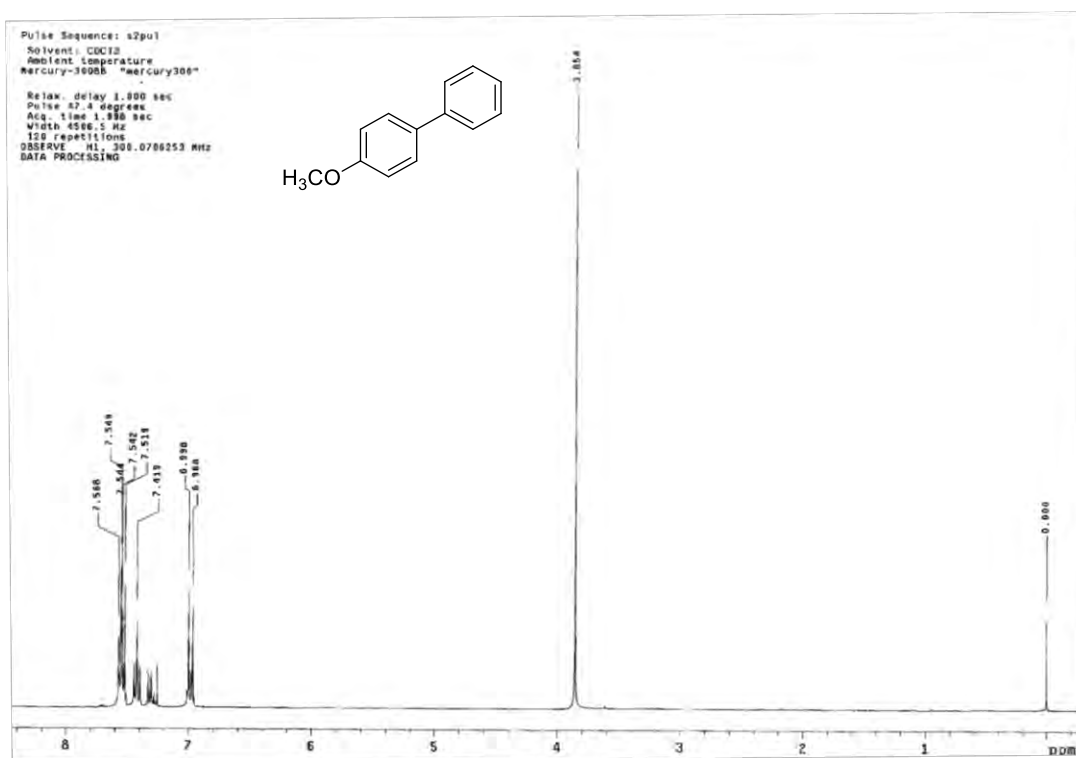
22. Alper, H. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *61*, C62.
23. Singleton, J. T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1837.
24. Boom, M. E. V. D.; Milstein, D. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1759.
25. Wallner, O. A.; Olsson, V. J.; Eriksson, L.; Szabó, K. J. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 1767.
26. Churruca, F.; San Martín, R.; Tellitu, I.; Domínguez, E. *SYNLETT.* **2005**, *20*, 3116.
27. Cook, E.; Iwasaki.; Masuda, J. D.; Xia, A. *Polyhedron.* **2015**, *87*, 38.
28. Hao, X. Q.; Wang, Y. N.; Liu, J. R.; Wang, K. L.; Gong, J. F.; Song, M. P., *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 82-89.
29. Lo, K.K.; Chung, C.; Lee, T.K.; Lui, L.; Tang, K.H.; Zhu, N. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 6886.
30. Gómez-Quiroga, A.; Navarro-Ranninger C. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 119.
31. Wakatsuki, Y.; Yamazaki, H.; Grutsh, P.A.; Southaman, M.; Kutal, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8153.
32. Ma, D.Y.; Zhang, L.X.; Rao, X.Y.; Wu, T.L.; Li, D.H.; Xie, X.Q.; Guo, H.F.; Qin, L. J. *Coord. Chem.*, **2013**, *66*, 3261.
33. Guerrero, M.; Pérez, J.A.; Font-Bardia, M.; Pons, J. J. *Coord. Chem.*, **2013**, *66*, 3314.
34. Albert, J.; Granell, J.; Sales, J. *Organometallics*, **1995**, *14*, 1393.
35. Buey, J.; Espinet, P. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *507*, 137.
36. Bedford, R.B.; Cazin, C.S.J.; Holder, D. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2283.
37. Campagne, J.M.; Prim, D. (2001). *Les Complexes de Palladium en Synthèses Organique*. CNRS, París.
38. Seechurn, C.; Kitching, M. O.; Colacot, J. T.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
39. Rosa R. G.; Ebeling, G.; Dupont J.; Monteiro A. L. *SYNTEHESIS.* **2003**, *18*, 2894.
40. Valente C.; Calimsiz. S.; Hoy, K. H.; Millik, D.; Sayah, M.; Orga, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3314.
41. A. A. C. Braga, G. Ujaque, F. Maseras; *Organometallics*, **2006**, *25*, 3647
42. Sicre, C.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Cid, M. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7437.
43. Jover, J.; Fey, N.; Purdie, M.; Lloy-James, G. C.; Harvey N. J. *J. Mol. Cata.* **2010**, *324*, 39.

44. Nishihara, Y. (2013) *Applied Cross-Coupling Reactions*, Springer, New York.
45. Amatore, C.; Juntad, A.; Duc L. G. *Chem.- Eur. J.*, **2011**, *17*, 2492.
46. Suzuki, A. *Angew, Chem, Int. Ed.* **2011**, *50*, 6723.
47. Avendaño, M. *An. R. Acad. Nac. Farm.* **2010**, *76*, 541.
48. Rouhi, M. A. *Chem. Eng. News* **2004**, *82*, 49.
49. Hashemi, E.; Heravi, M. M. *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 9145.
50. Liu, C.; Li, Y.; Li, Y.; Yang, C.; Wu, H.; Qin, J.; Cao, Y. *Chem. Mater.*, **2013**, *25*, 3320.
51. Goossen, L. J.; Rodriguez, N.; Melzer, B.; Linder, C.; Deng, G. Levy, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824.
52. Kertesz, M.; Choi, C.H.; Yang, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3448.
53. Young, H. D.; Fredman, R. A. (2009). *Física Universitaria con Física moderna*. Pearson. México.
54. Bramson, M. A. (1968) *Infrared radiation: A Handbook for Applications. spinger science + business media llc*. New York. 1-13.
55. Pasquini, C. *Chem. Soc.* **2003**, *14*, 198.
56. Penieres, G.; Garcia, J.G.; Gutierrez, J.L.; Alvarez, C. *Green Chem.* **2003**, *5*, 337.
57. Delgado, F.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Landa, M.; Miranda R.; García, J. *Synthetic Comm.* **1995**, *52*, 753.
58. Flores-Conde, M. I.; Reyes, L.; Herrera, R.; Rios, H.; Vazquez, M. A.; Miranda, R. Tamariz, J.; Delgado, F. *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, 2590.
59. Ortega, F.; Domínguez, F.; Rosas, A.; Penieres, G.; López, J. G.; Ortega, M. C. *Appl. Organomet. Chem.* **2015**, *29*, 556.
60. Ortega, F.; Penieres, G.; Lagunas, S.; López J.; Toledano, C.; Ortega. M.C. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 8911.
61. Balam-Villarreal, A.; Sandoval-Chávez, C.I.; Ortega-Jimenez, F.; Toscano, R.A.; Carreon-Castro, M.P.; Lopez-Cortés J.G.; Ortega-Alfaro, M.C. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *818*, 7
62. Bai, L.; Wang, J. X. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 315.
63. Li, X.; Che, W.; Chang, H.; Shao, Z.; Wei, W. *Synthesis* **2014**, *46*, 1593.

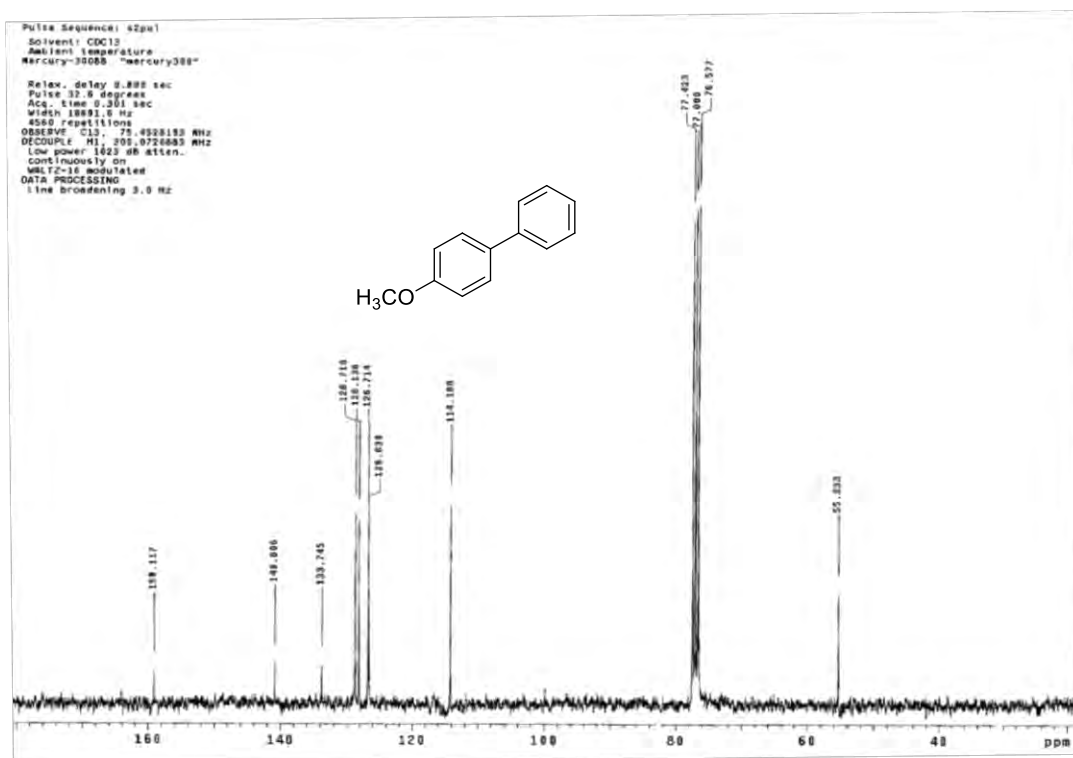
64. Weeden, J. A.; Huang, R.; Galloway, K. D.; Gingrich, W. P.; Brian J.; Frost, B. J. *Molecules* **2011**, *16*, 6215.
65. Liu, H.; Liu, H.; Li, R.; Chen, H. *Tetrahedron Letters* **2014**, *55*, 415–418.
66. Tairai, A. B. B.; Bhattacharyya, K. P.; Das, P. *Appl. Organomet. Chem.* **2016**, *30*, 519.
67. Ramakrishna, V.; Reddy, N. D. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 8598.
68. Balinge, R. K.; Khiratkar, A. G.; Bhagat, P. R. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *854*, 131.
69. Song, J.; Zhao, H.; Liu, L.; Han, H.; Li, Z.; Chu, W.; Sun, Z. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 372.
70. Hernández García Luis Alberto. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. 2016.
71. a) Jeffery, T. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1984**, 1287. b) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667. c) Jeffery, T. *Synthesis* **1987**, 70.
72. Arun, K.; Gyandshwar, K. R.; Fariha, S.; Rupesh, K.; Ajai, K. S. *J. Haz. Mat.* **2014**, *269*, 9.

8 Apéndice espectroscópico

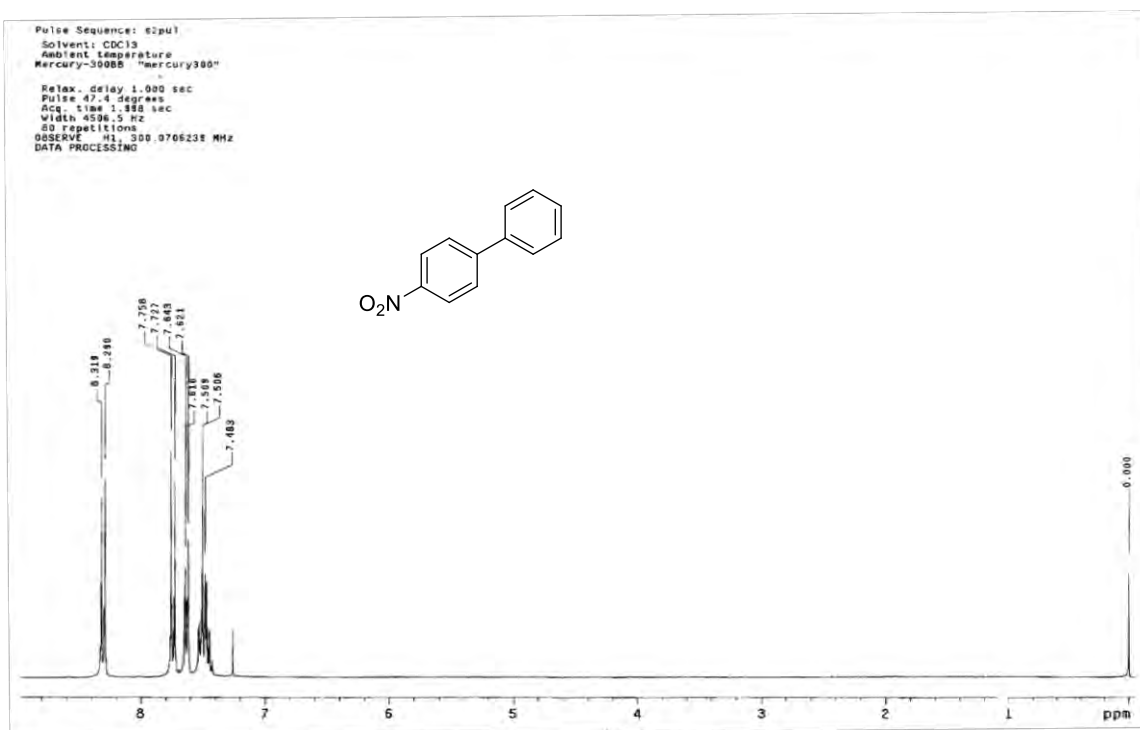

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) compuesto **5a**

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) compuesto **5a**



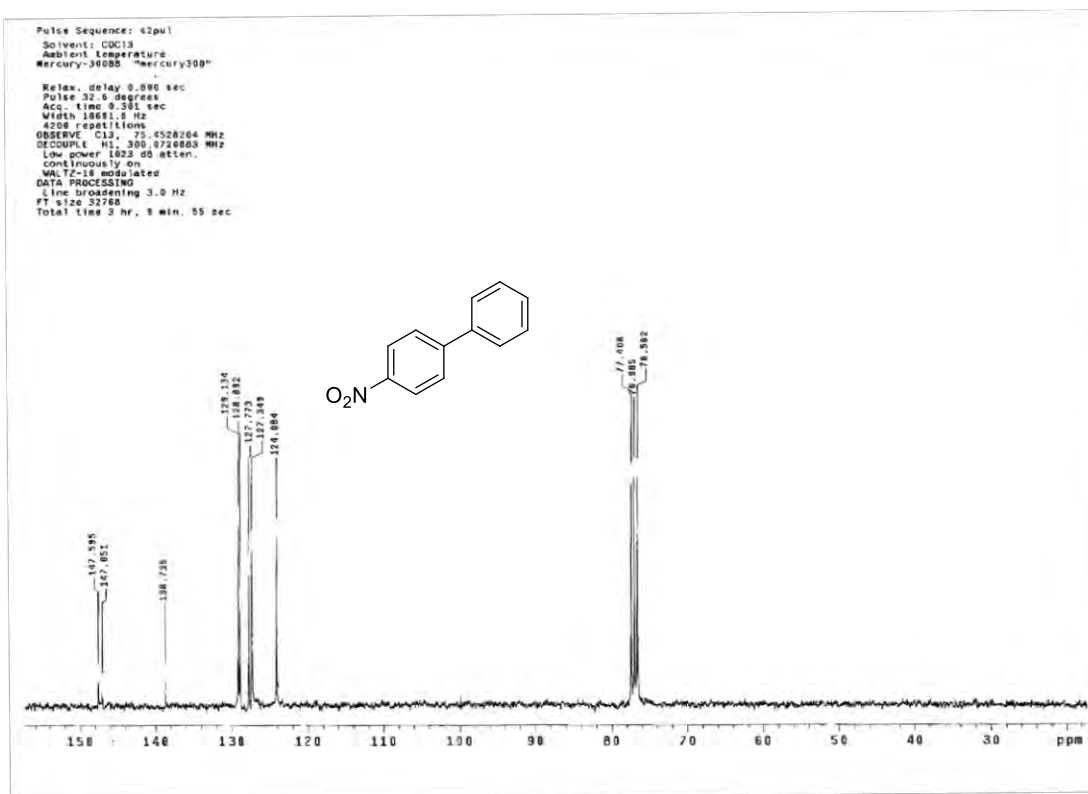
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) compuesto **5b**



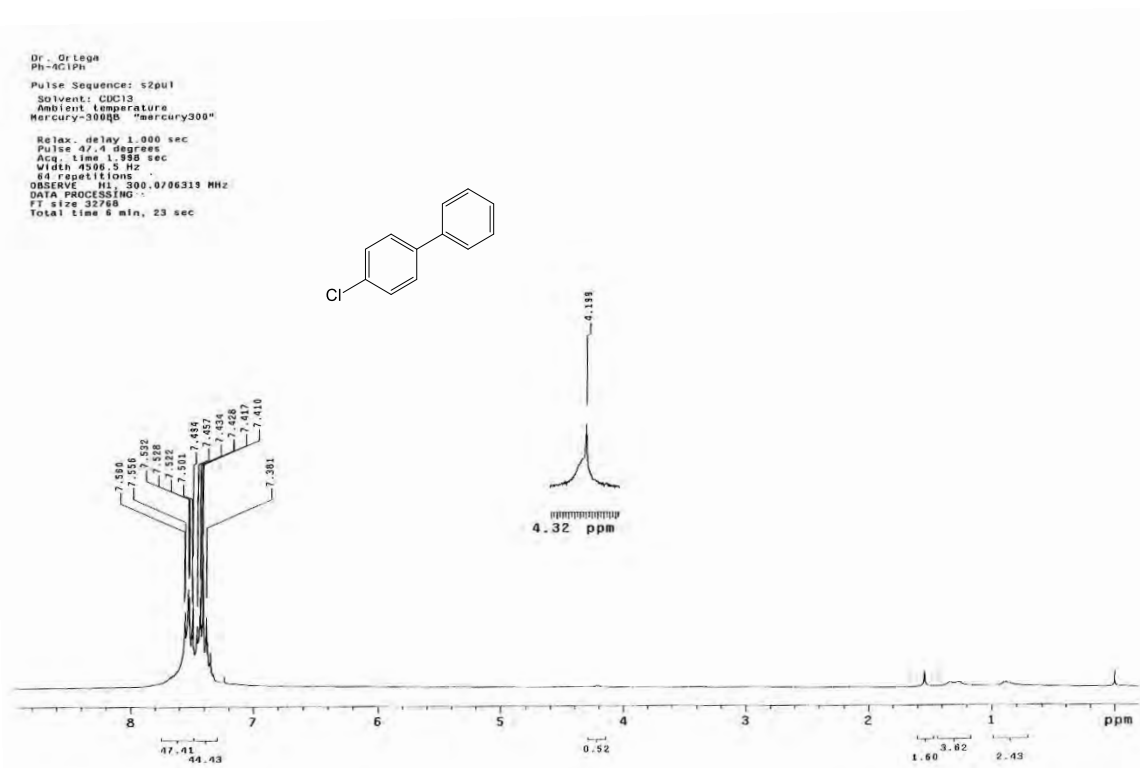
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) compuesto **5b**



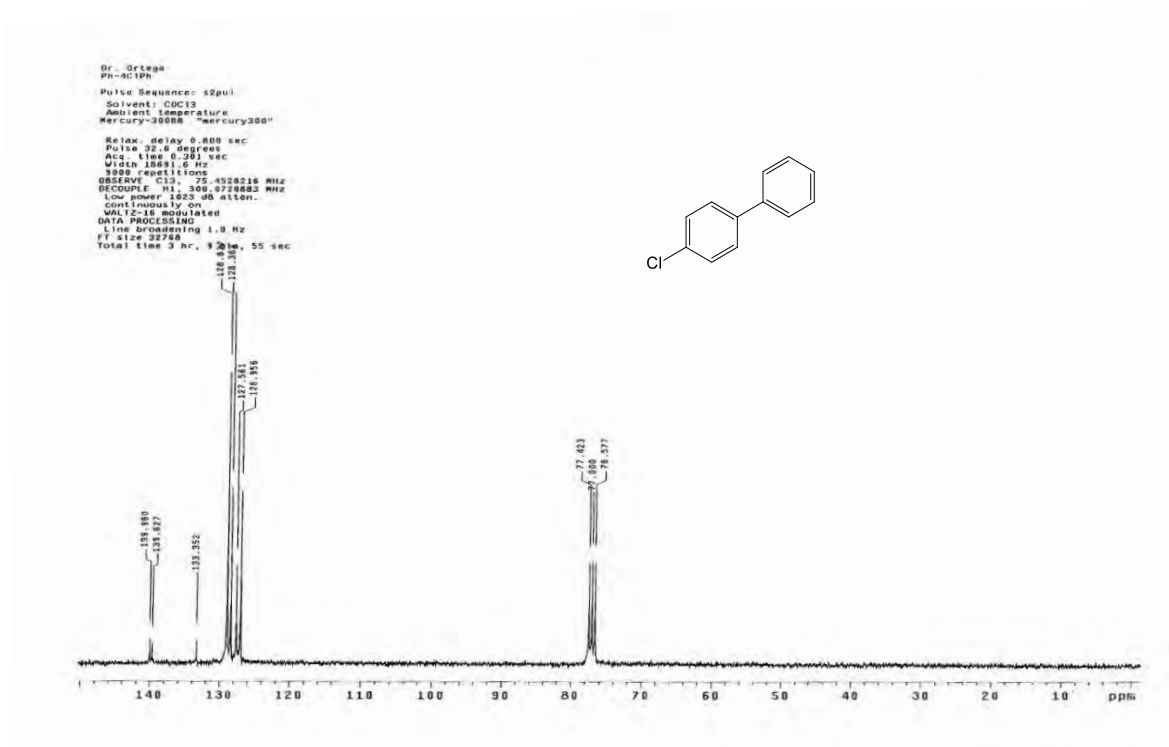
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) compuesto **5c**



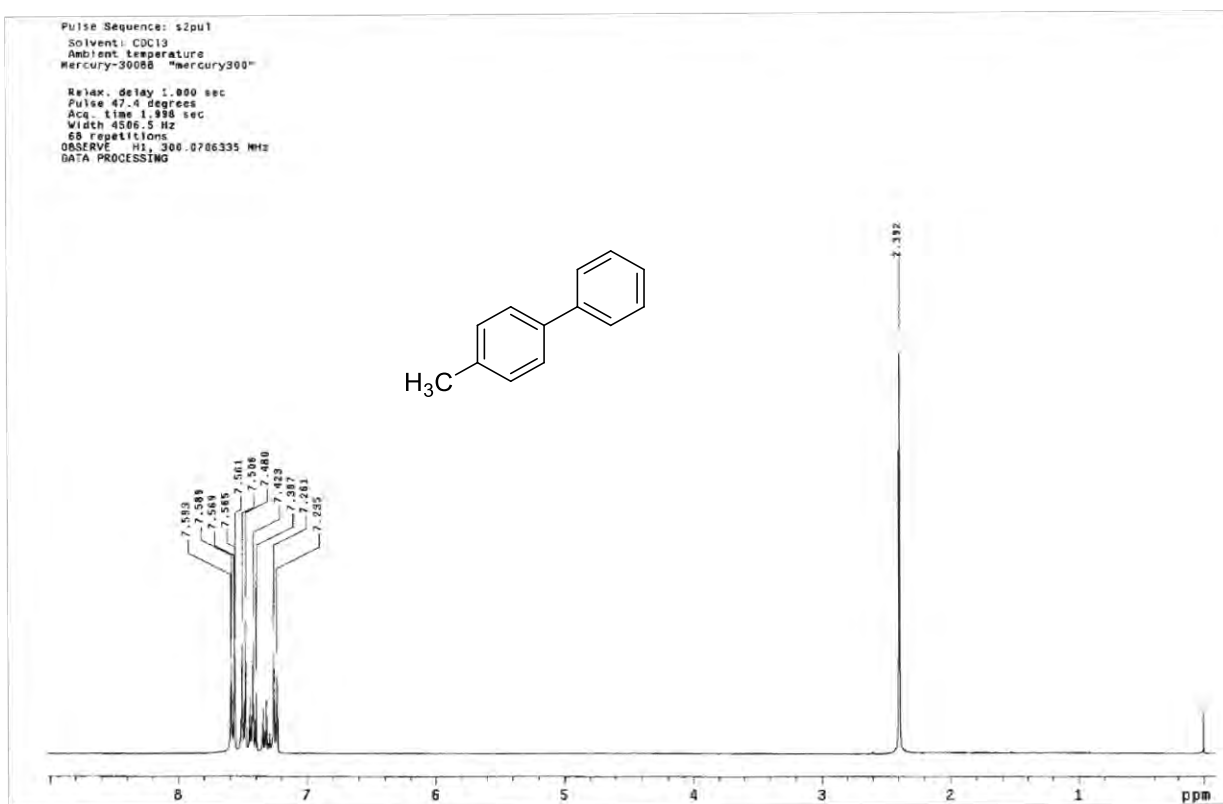
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) compuesto **5c**



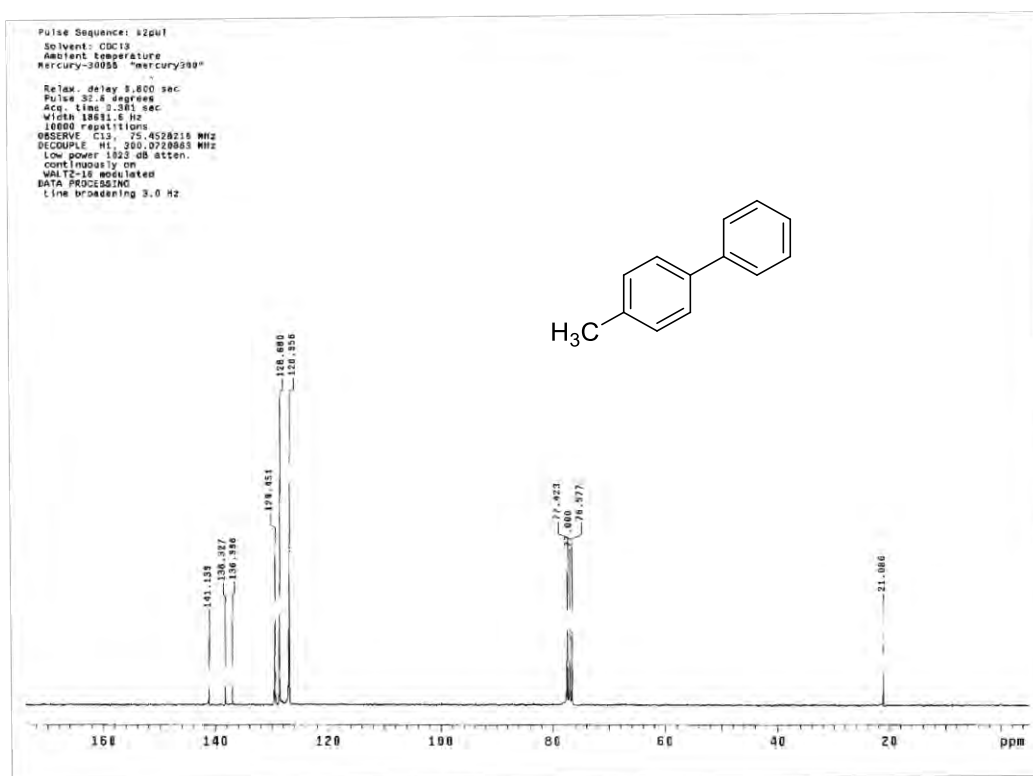
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) compuesto **5d**



^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) compuesto **5d**

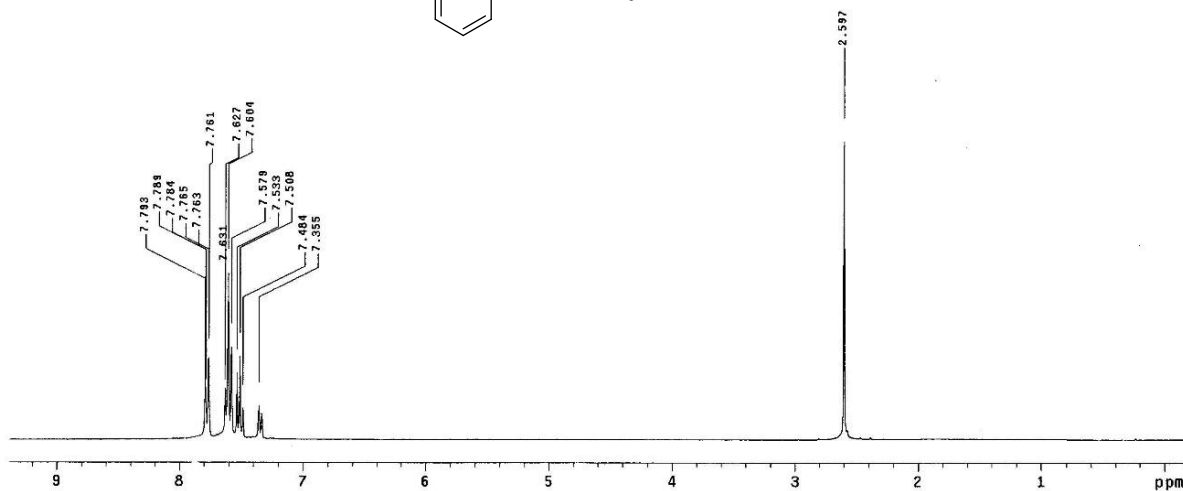
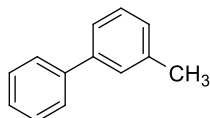


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) compuesto **5e**

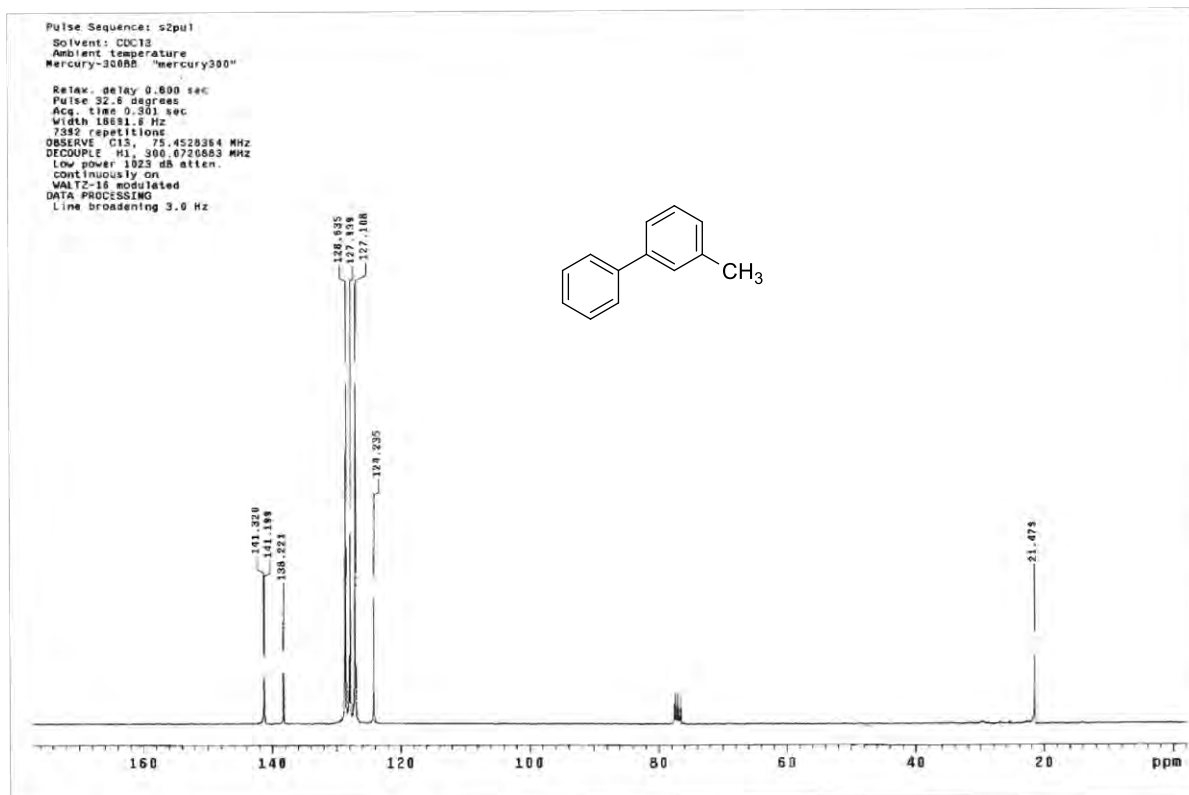


^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) compuesto **5e**

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.4 degrees
 Acq. time 1.998 sec
 Width 4506.3 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0706250 MHz
 DATA PROCESSING

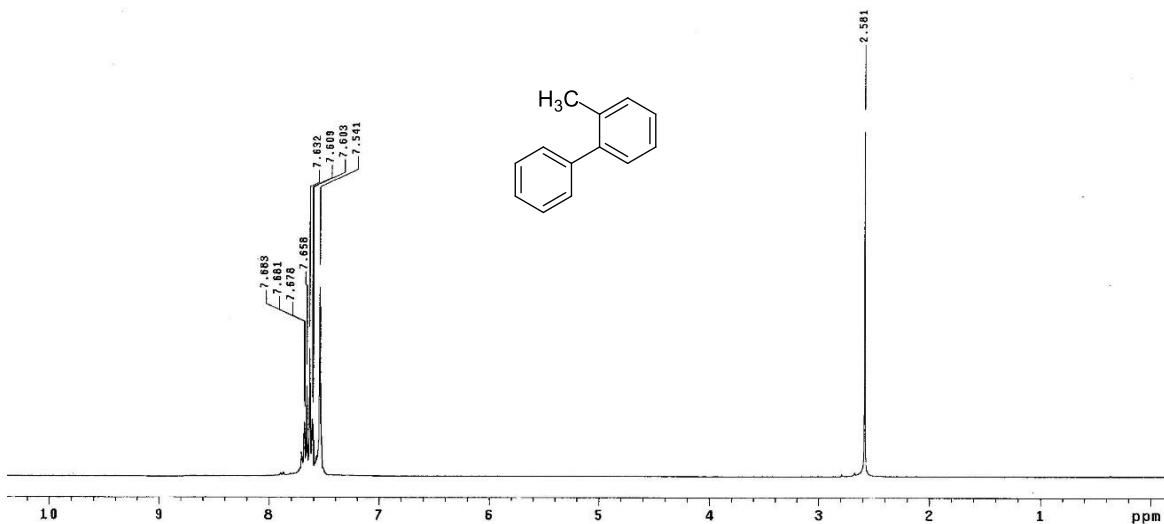


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) compuesto **5f**



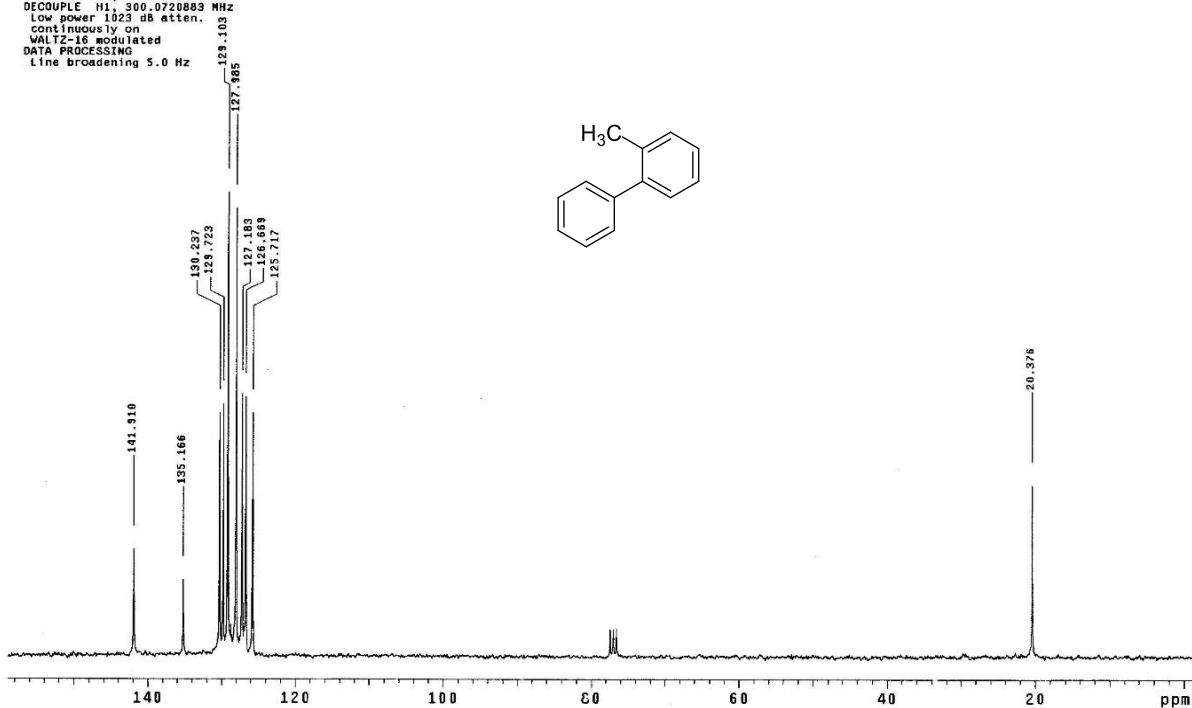
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) compuesto **5f**

Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-30088 "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.4 degrees
 Acq. time 1.898 sec
 Width 4506.5 Hz
 34 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0706244 MHz
 DATA PROCESSING



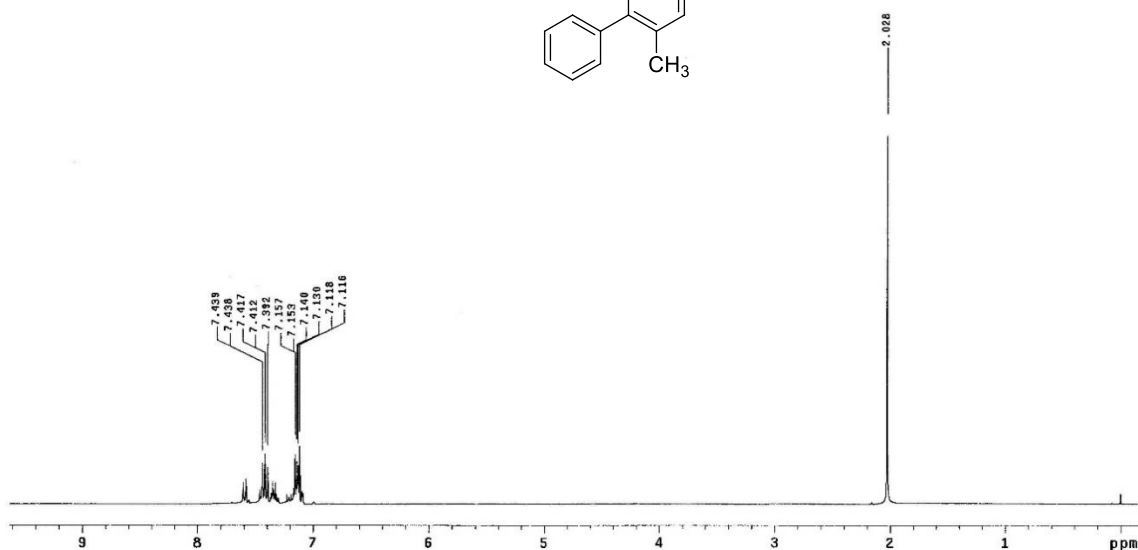
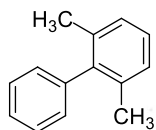
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) compuesto **5g**

Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-30088 "mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 32.6 degrees
 Acq. time 0.391 sec
 Width 10651.6 Hz
 384 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4528478 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0720883 MHz
 Low power 1023 db atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz



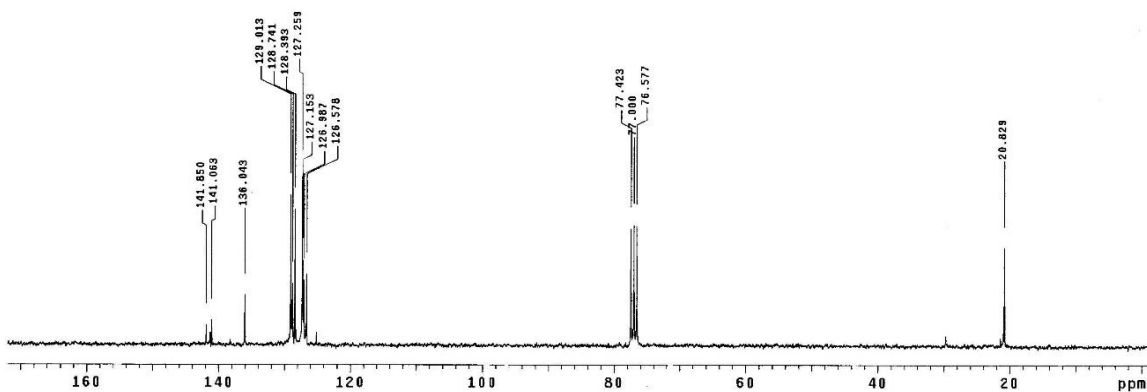
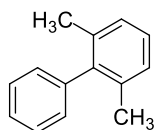
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) compuesto **5g**

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient Temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.0 degrees
 Acq. time 1.998 sec
 Width 4506.5 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0706343 MHz
 DATA PROCESSING

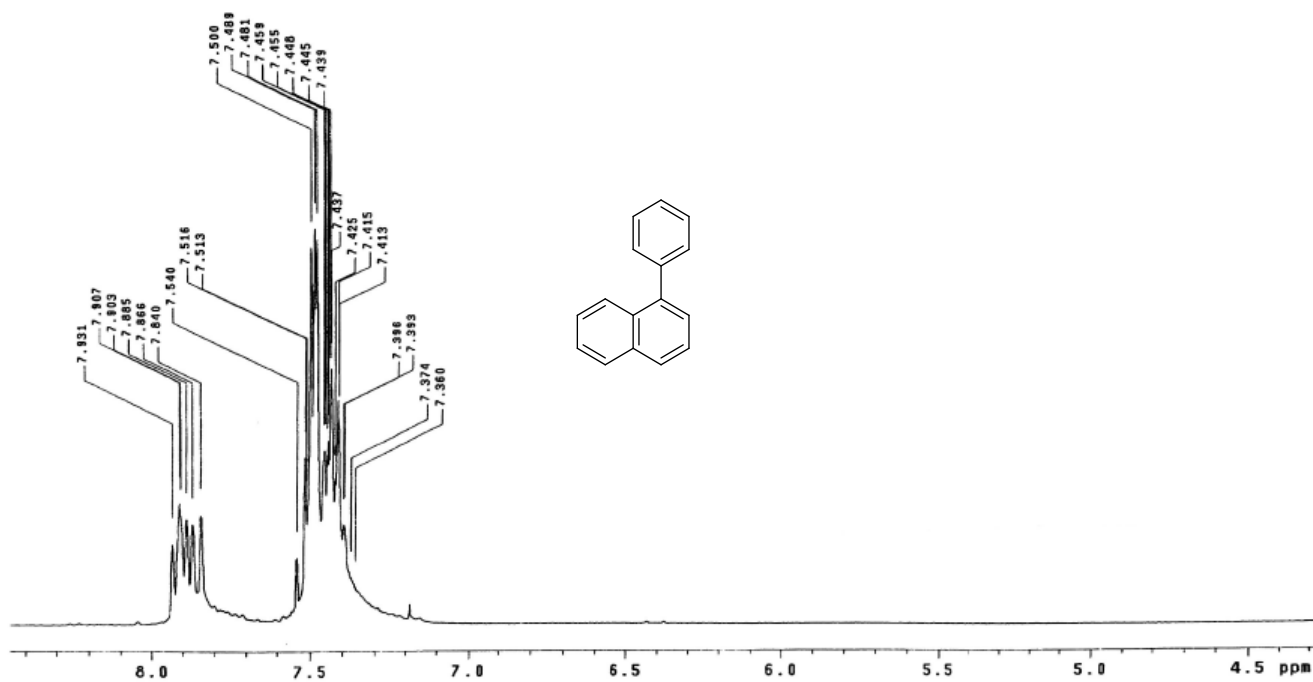


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) compuesto **5h**

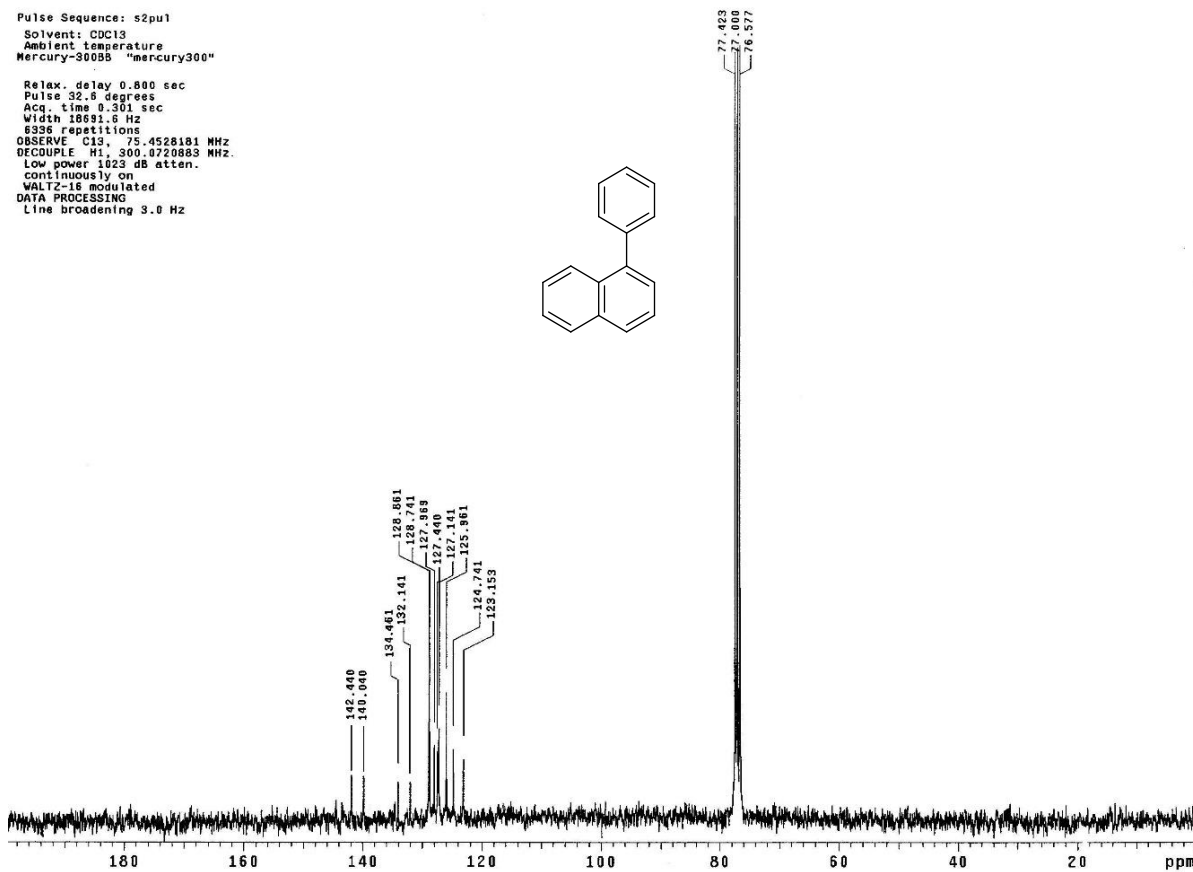
Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 32.6 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 18881.6 Hz
 4288 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4528204 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0720983 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz

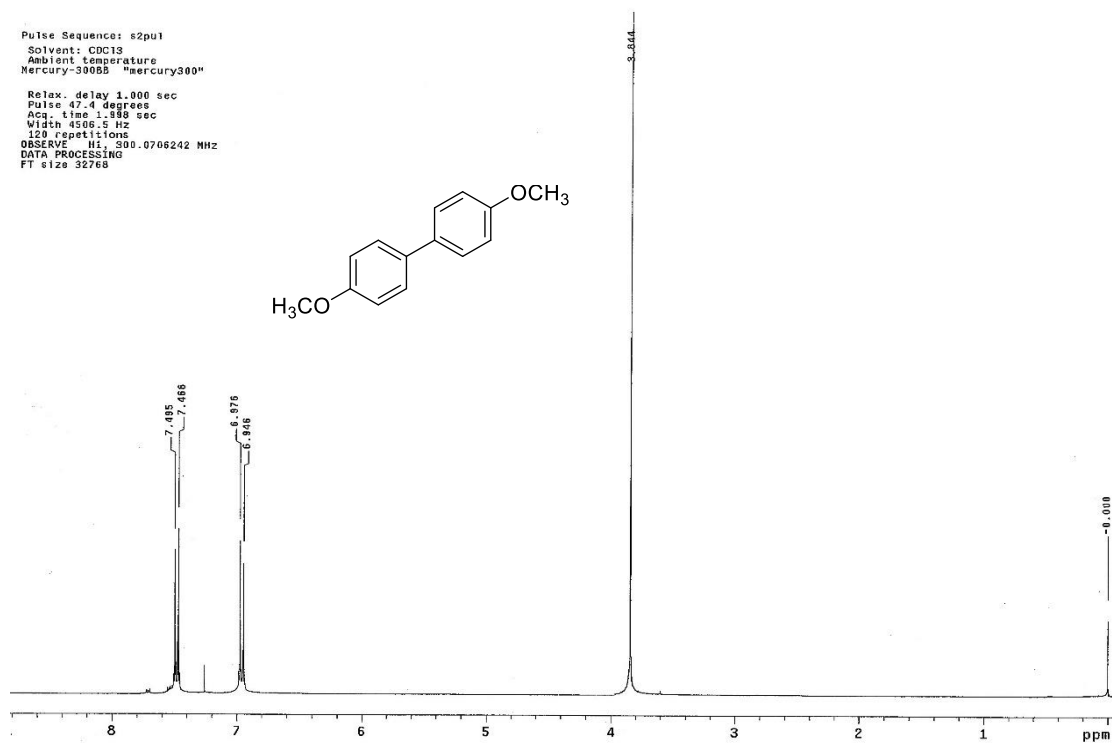


¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) compuesto **5h**

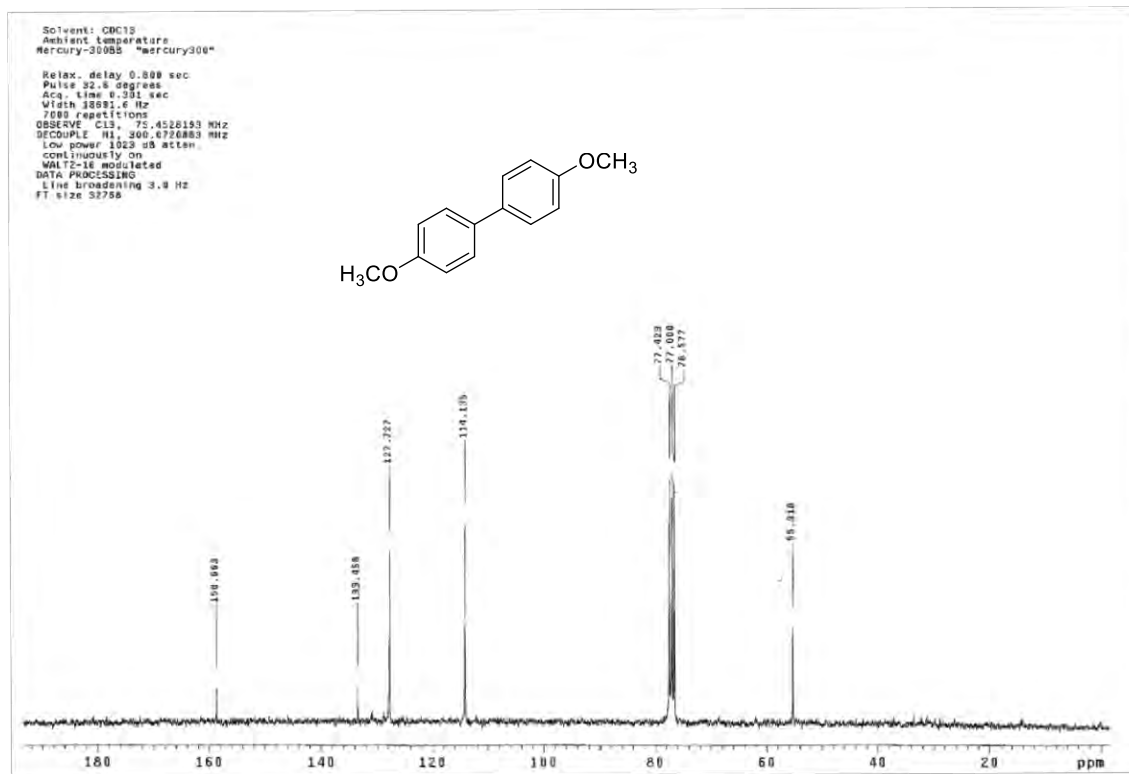


Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300B5 "mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 32.6 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 18931.6 Hz
 6336 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4528181 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0720883 MHz.
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz

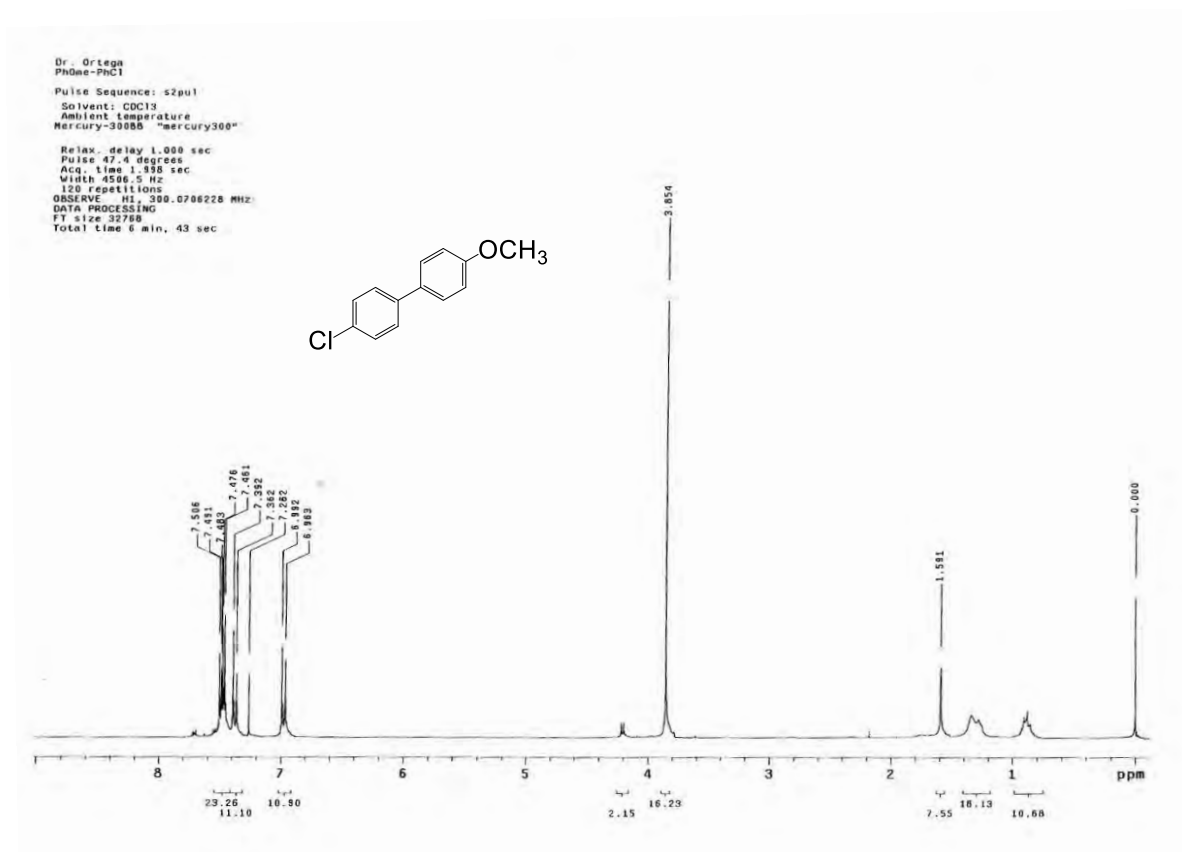




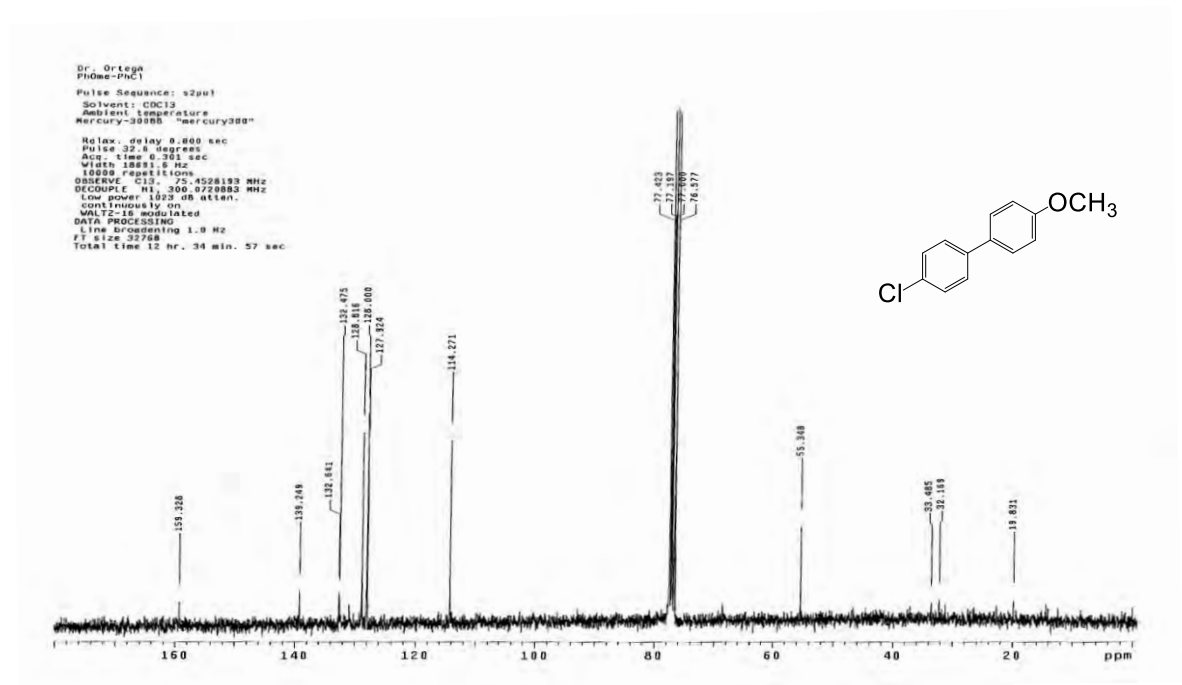
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) compuesto **5j**



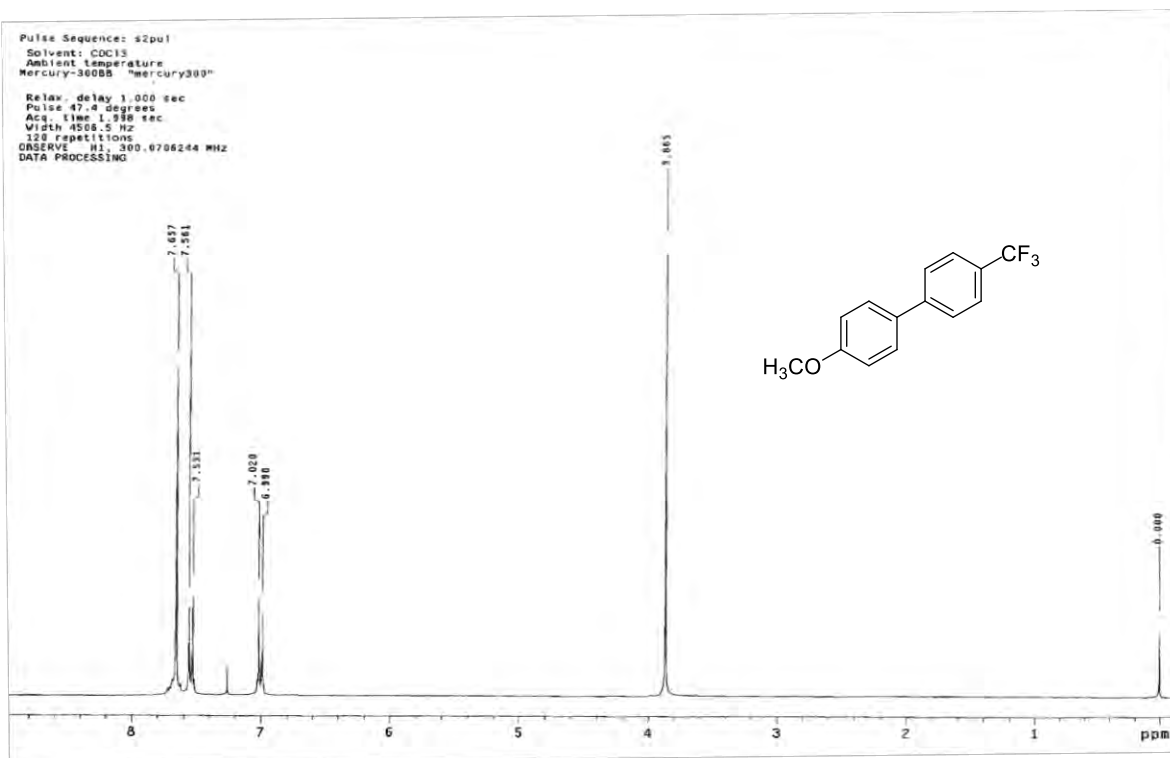
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) compuesto **5j**



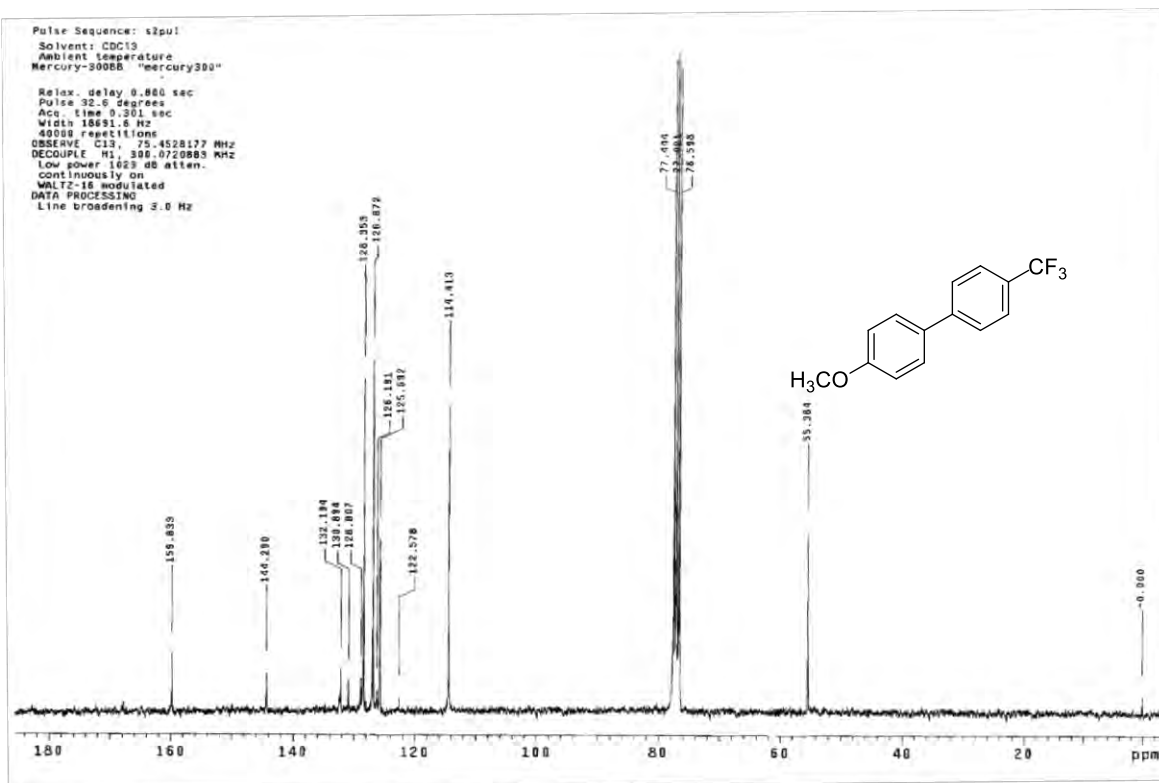
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) compuesto **5k**



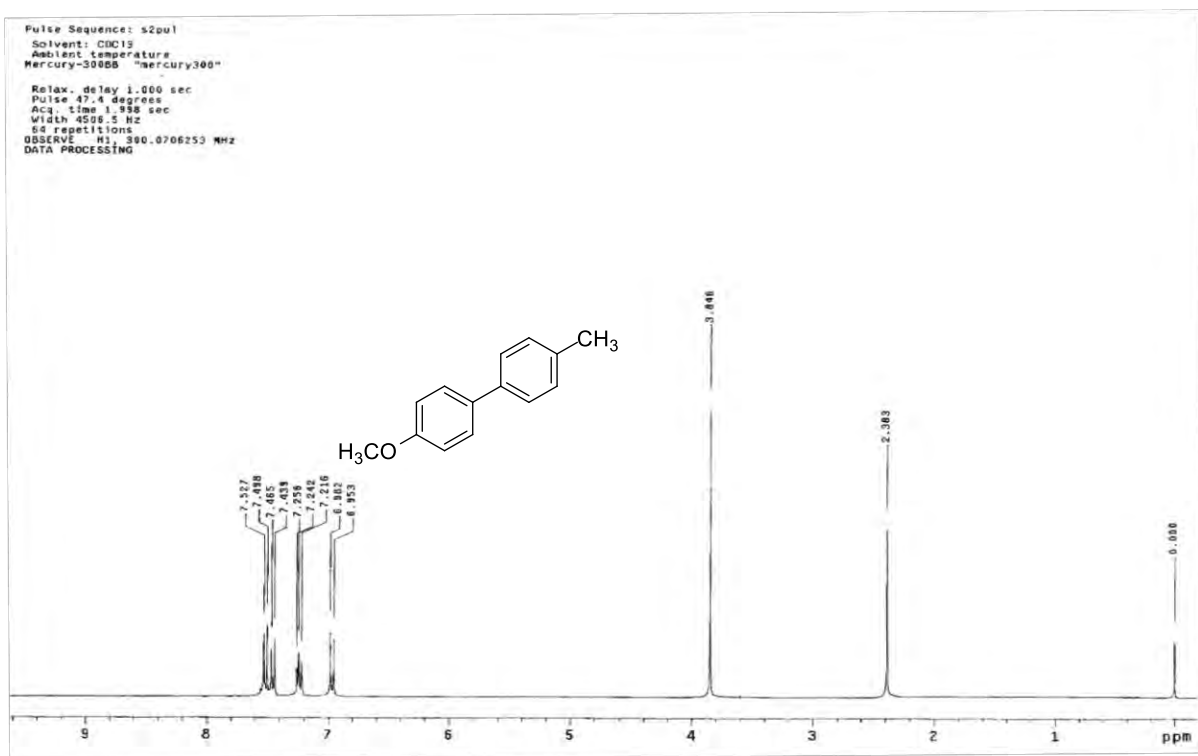
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) compuesto **5k**



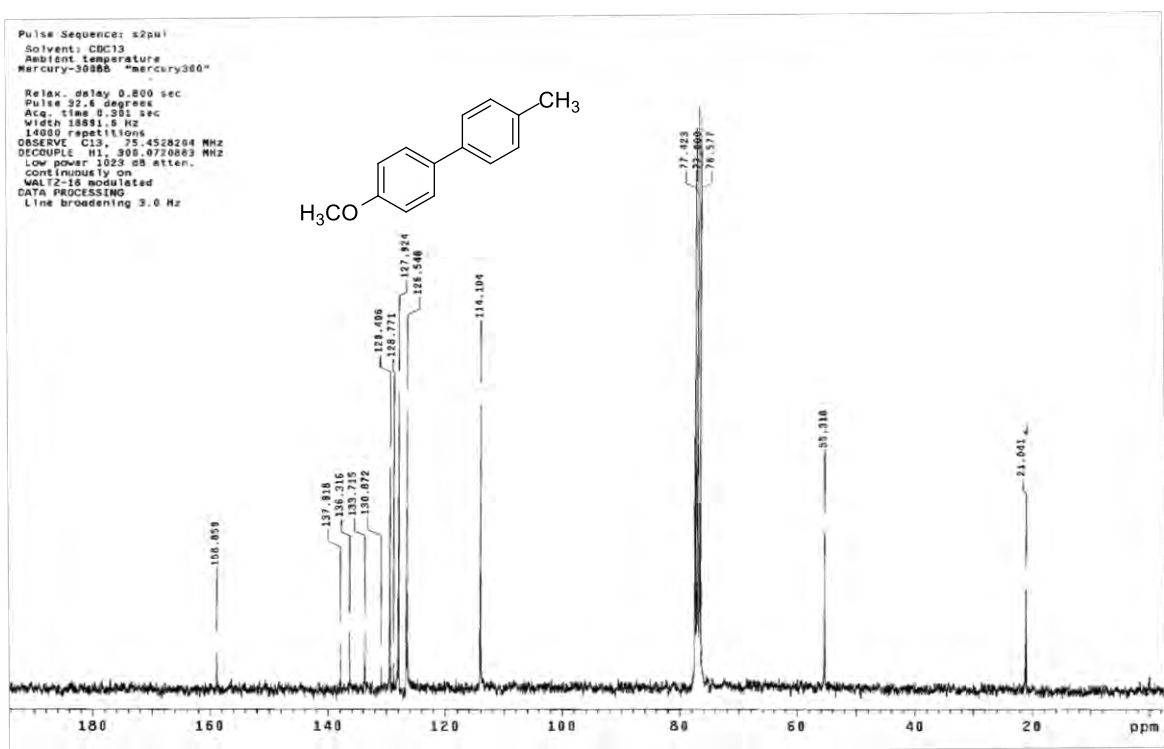
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) compuesto **51**



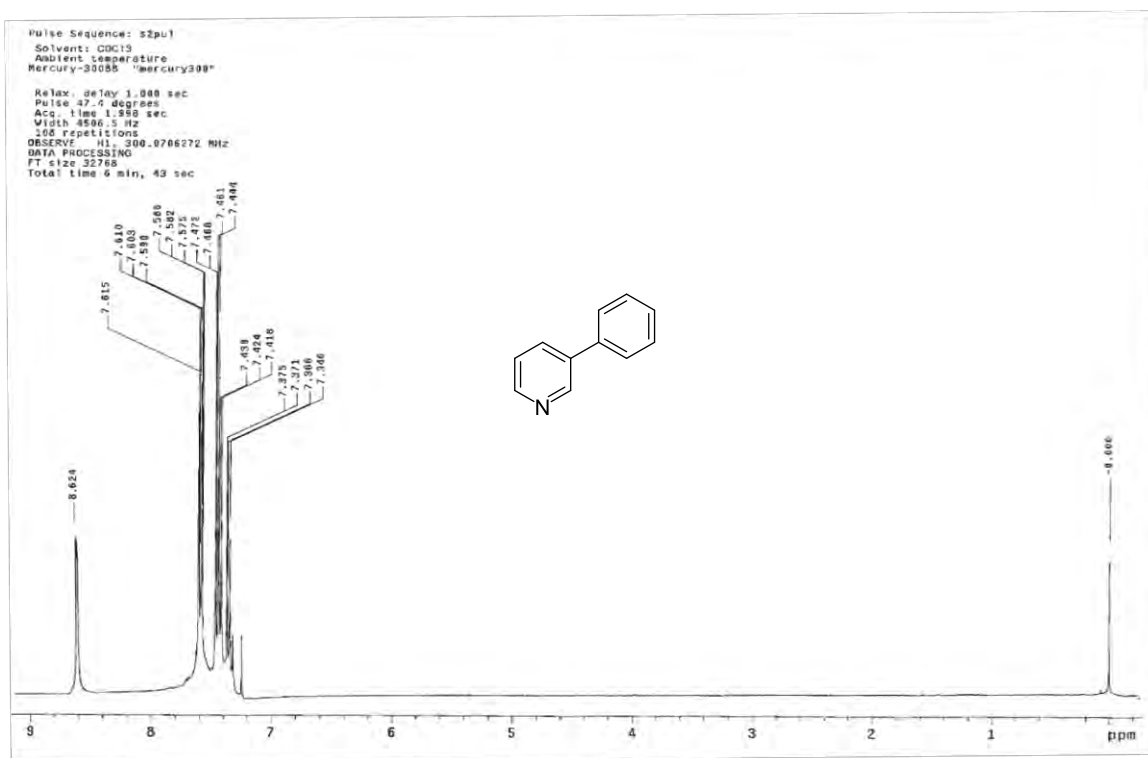
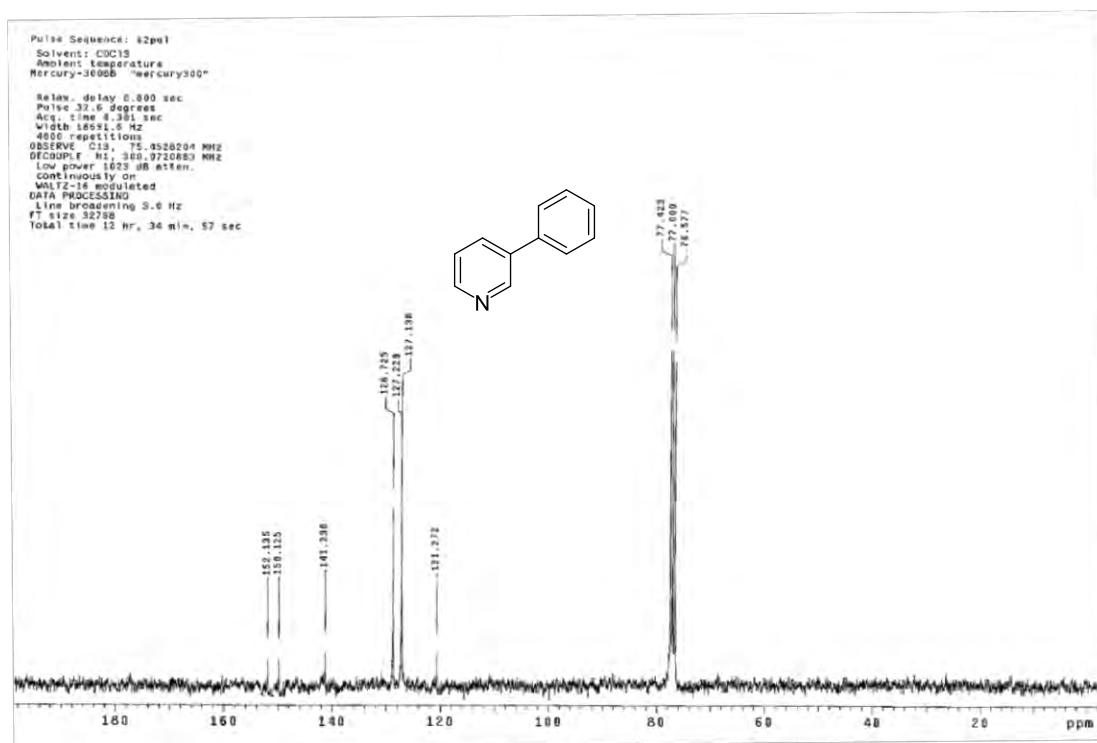
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) compuesto **51**



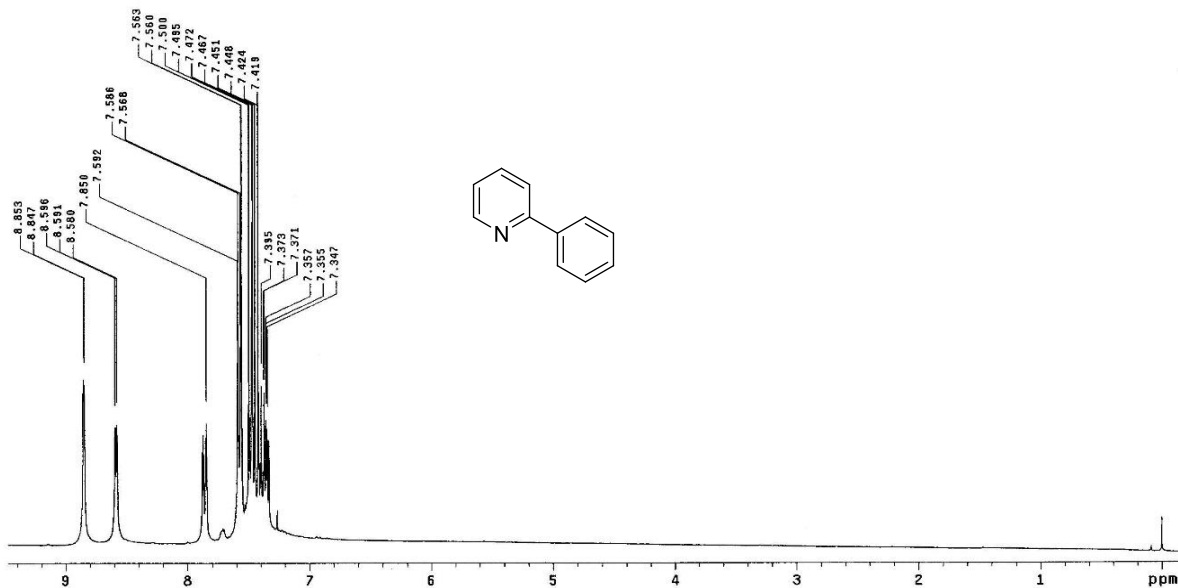
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) compuesto **5m**



^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) compuesto **5m**

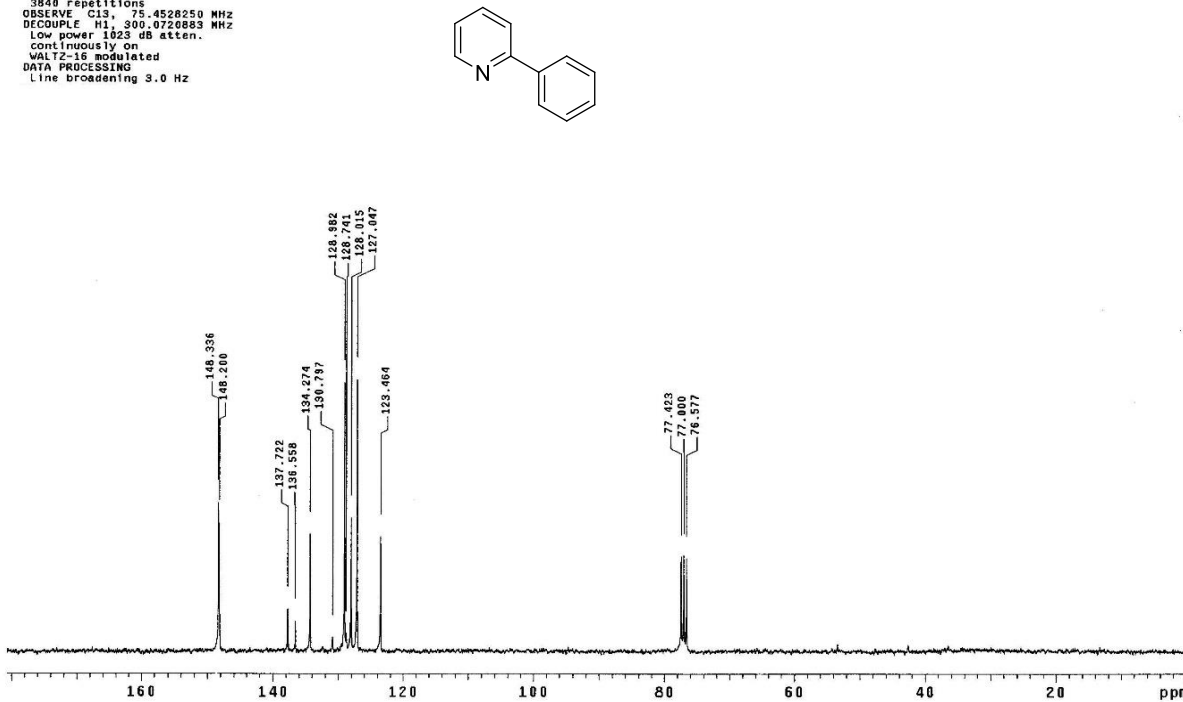
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) compuesto **5n** ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) compuesto **5n**

Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.4 degrees
 Acq. time 1.998 sec
 Width 4506.5 Hz
 68 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0705228 MHz
 DATA PROCESSING



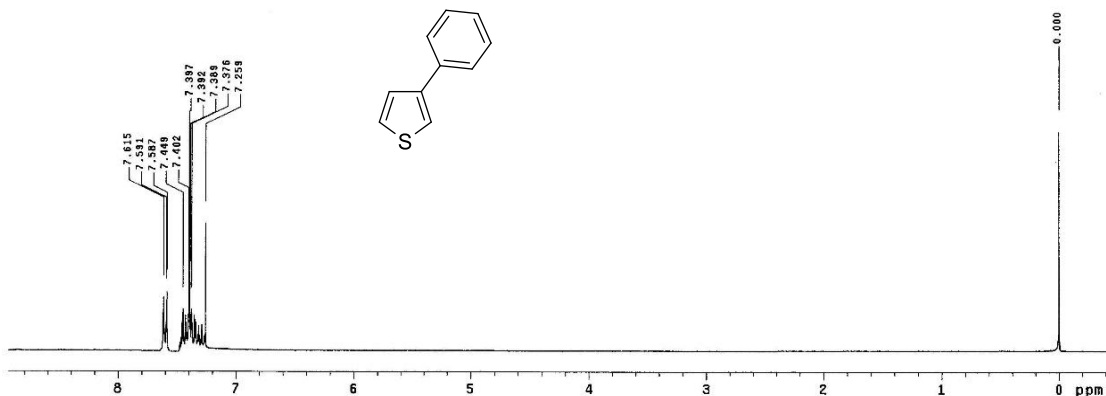
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) compuesto **5n**

Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 32.6 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 18881.6 Hz
 3840 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4528250 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0720883 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz



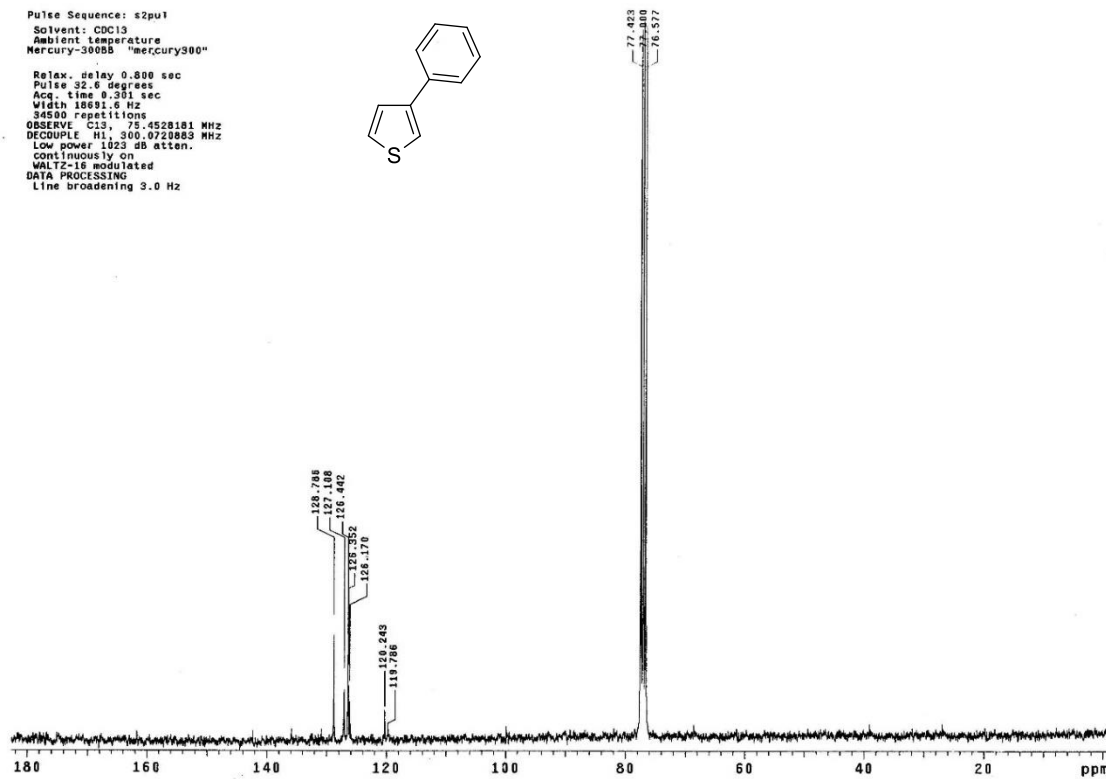
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) compuesto **5n**

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.4 degrees
 Acq. time 1.883 sec
 Width 4586.5 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0706233 MHz
 DATA PROCESSING



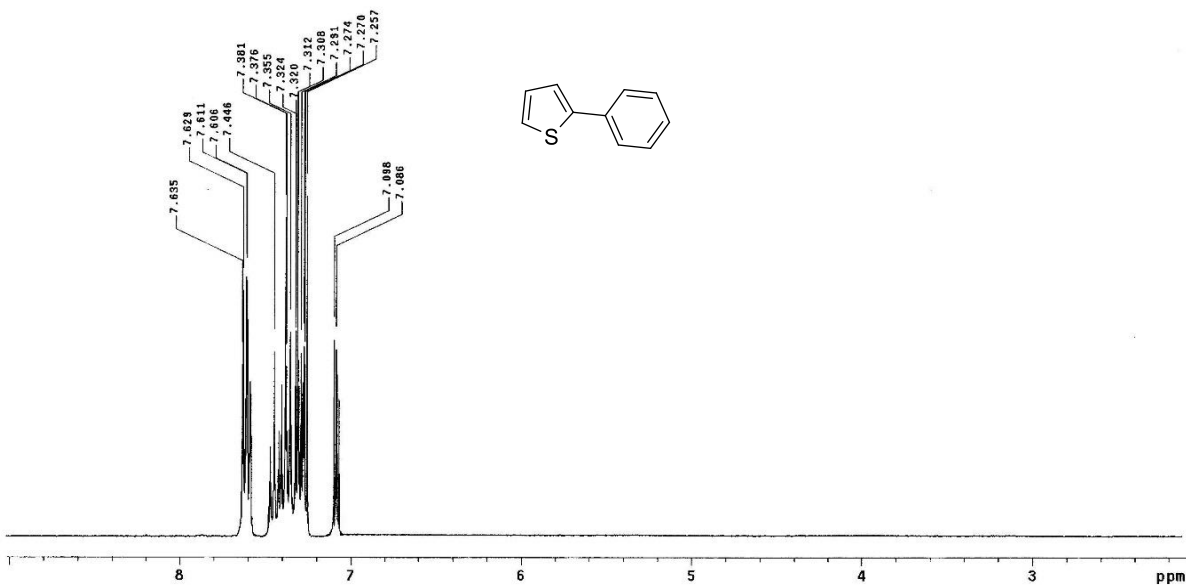
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) compuesto **5o**

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 32.6 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 10691.6 Hz
 34500 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4528181 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0728883 MHz
 Low power 1823 dB atten.
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz



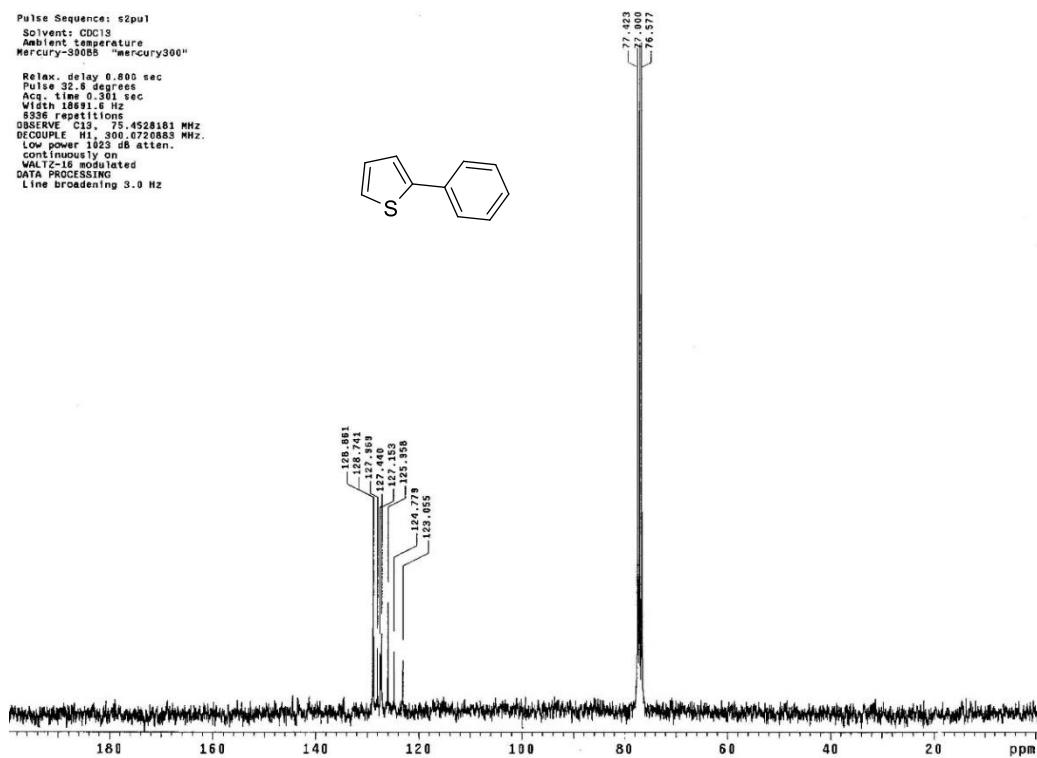
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) compuesto **5o**

Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BS "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.4 degrees
 Acq. time 1.336 sec
 Width 4506.5 Hz
 88 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0706250 MHz
 DATA PROCESSING

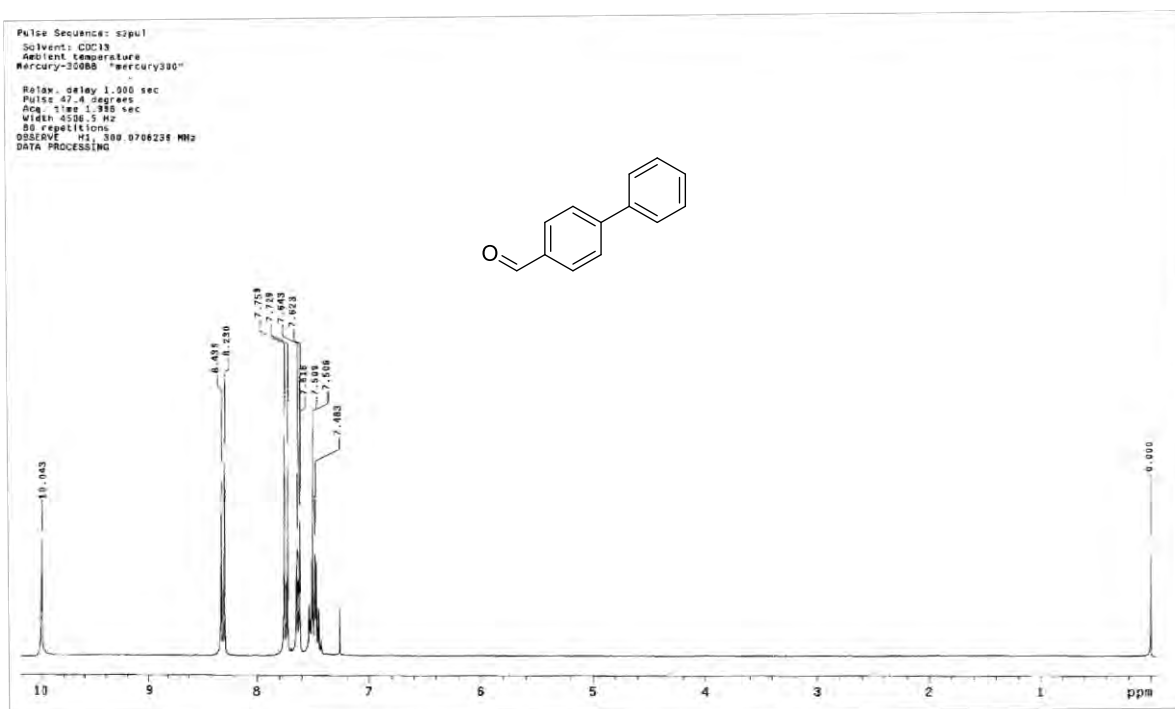


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) compuesto **5p**

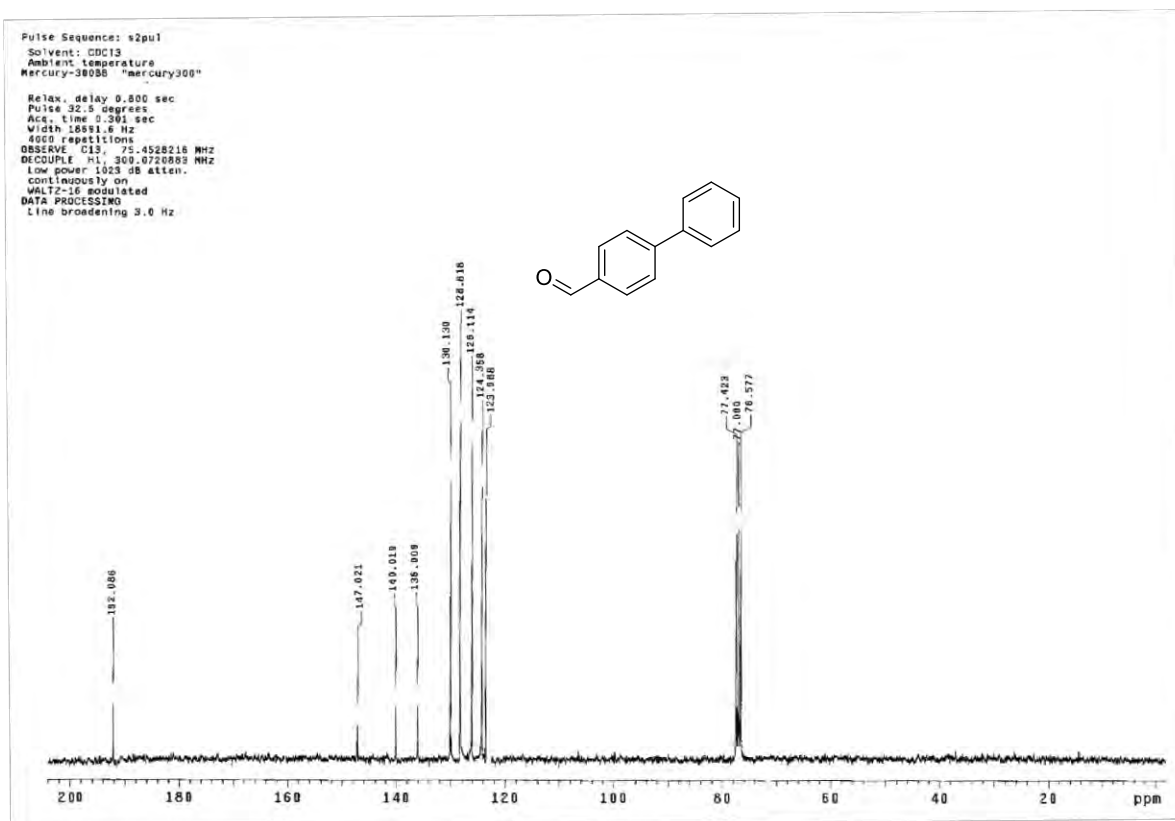
Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BS "mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 32.8 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 13891.4 Hz
 8336 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4528181 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0720883 MHz.
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz



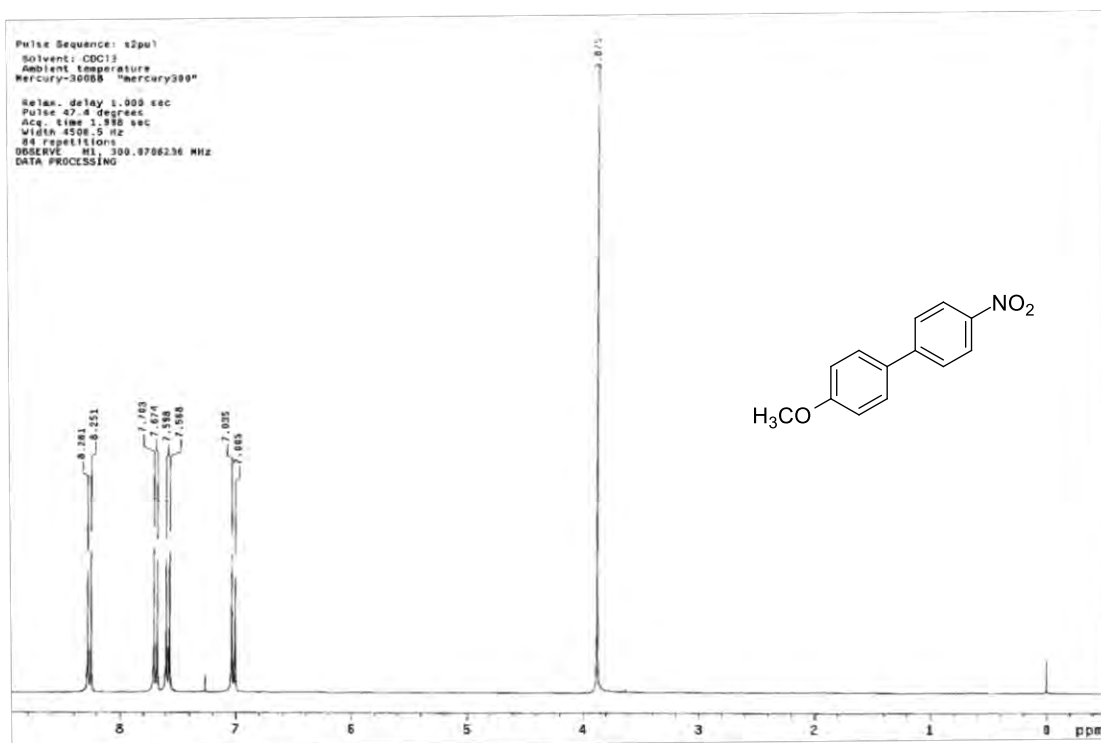
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) compuesto **5p**



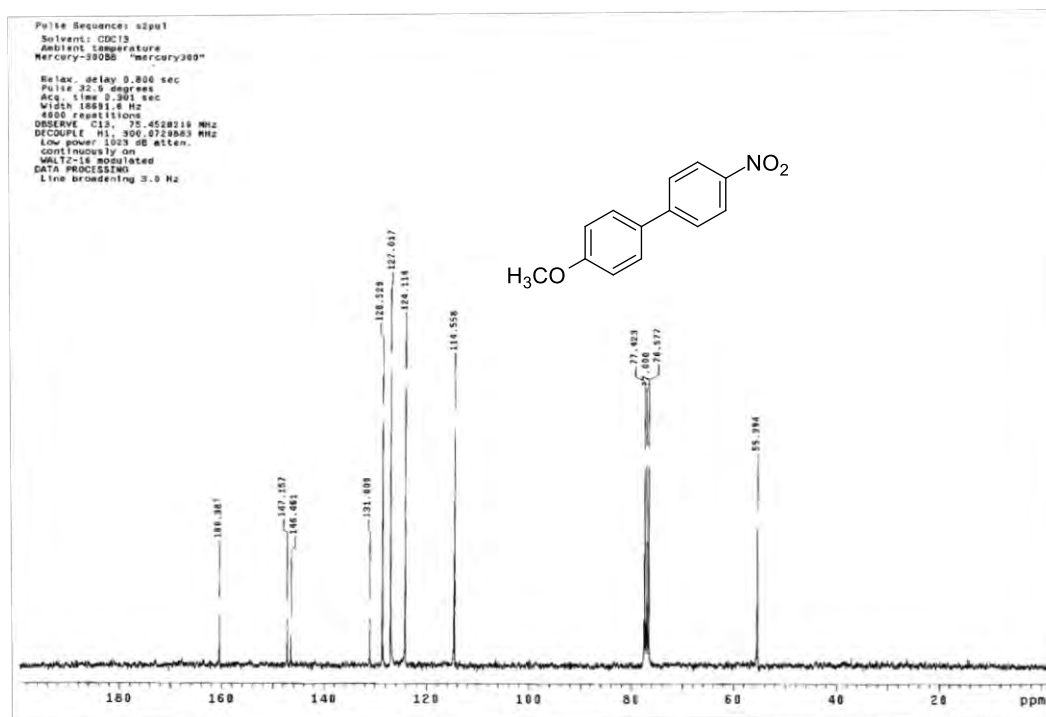
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) compuesto **5q**



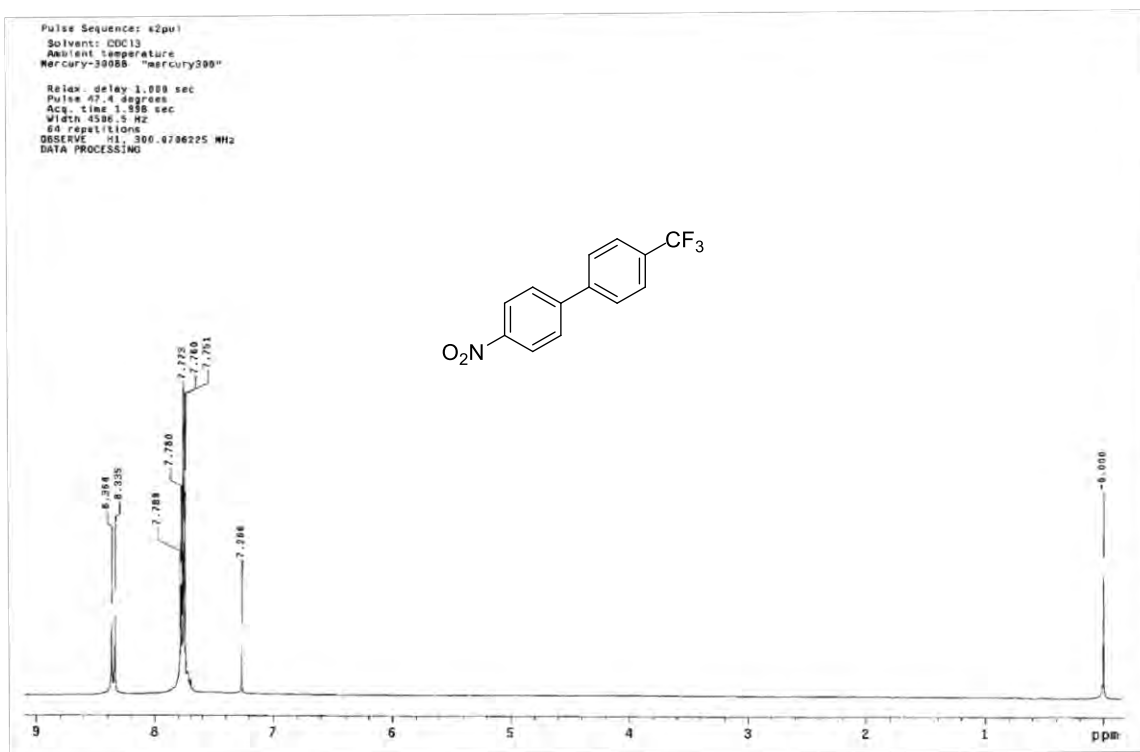
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) compuesto **5q**



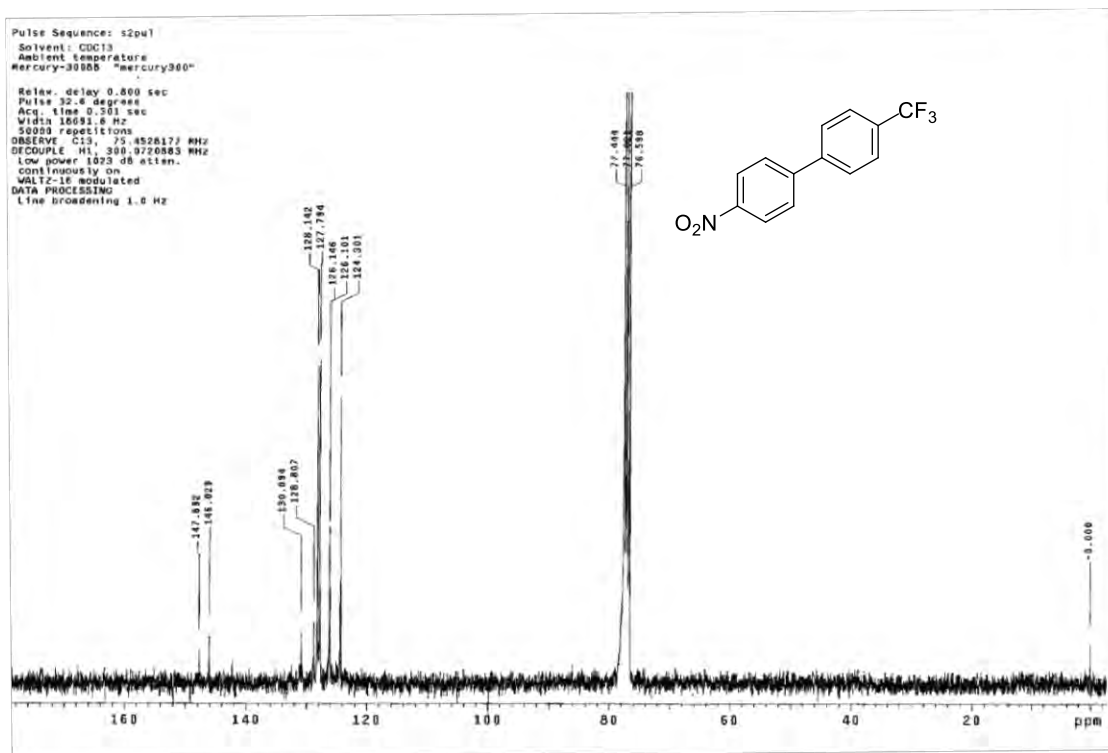
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) compuesto **5r**



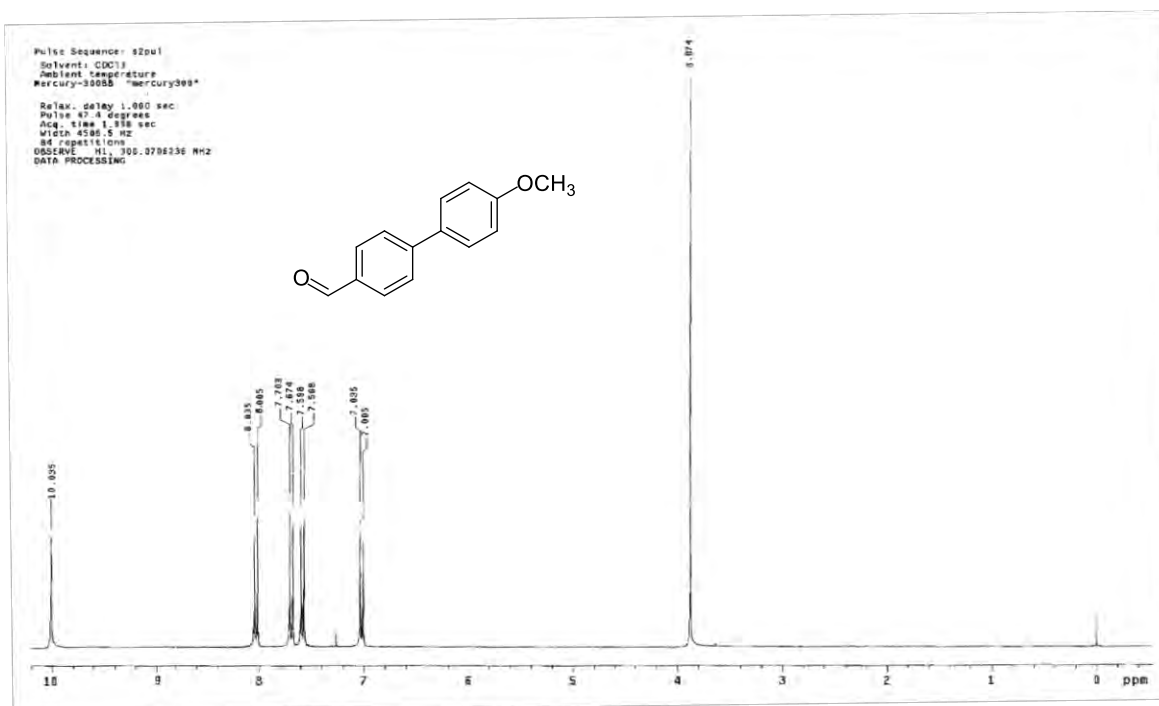
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) compuesto **5r**



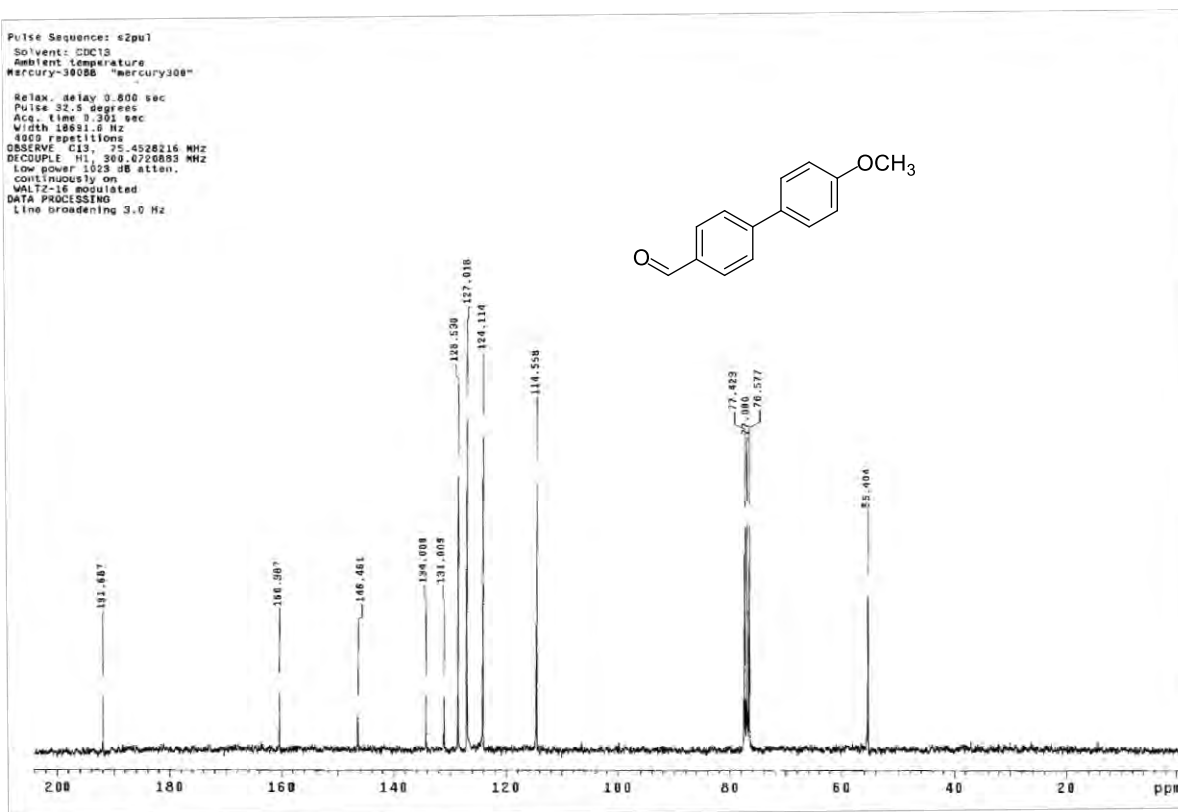
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) compuesto **5s**



^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) compuesto **5s**



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) compuesto **5t**



^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) compuesto **5t**