



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

*“SÍNTESIS DE UN PALADACICLO DERIVADO DE UNA
ARILHIDRAZONA TRIDENTADA [C, N, N] CON UN
FRAGMENTO PIRIDINA Y SU EVALUACIÓN
CATALÍTICA EN EL ACOPLAMIENTO
SUZUKI-MIYAUURA ASISTIDO POR IRRADIACIÓN
INFRARROJA”*

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN QUÍMICA INDUSTRIAL

PRESENTA:

RICARDO RAMÍREZ JUÁREZ

ASESOR:

DR. FERNANDO ORTEGA JIMÉNEZ



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

Síntesis de un paladacilo derivado de una arilhidrazona tridentada (C,N,N) con un fragmento piridina y su evaluación catalítica en el acoplamiento Suzuki-Miyaura asistido por irradiación infrarroja

Que presenta el pasante: Ricardo Ramírez Juárez
Con número de cuenta: 308147647 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 13 de Agosto de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. José Luis Arias Téllez	
VOCAL	Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo	
SECRETARIO	Dr. Fernando Ortega Jiménez	
1er. SUPLENTE	M. C. Bernardo Francisco Torres	
2do. SUPLENTE	Dr. Hulme Ríos Guerra	

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

LMCF/javg/cga*



El presente trabajo 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 derivados de esta investigación fueron presentados dentro de las actividades del IX Congreso Internacional de Docencia e Investigación en Química, celebrado los días del 26 al 28 de septiembre del 2018.



A mis padres, que siempre han sido el pilar más importante en mi vida para lograr construir mi futuro, brindándome su apoyo, paciencia y cariño incondicional, alentándome a seguir adelante para cumplir mis metas.

A mi tía, gracias por todo tu apoyo hacia todos nosotros.

A mis hermanos, que siempre han estado conmigo apoyándome durante este largo camino de estudios.

A mis amigos Javier, José Manuel, Arturo, Maximiliano, Guillermo, Samantha, Marsel y Miriam, que me acompañaron a lo largo de estos años de estudio, apoyándonos unos a otros, siempre los llevaré en mi corazón

Al Doctor Fernando Ortega, por confiar en mí y aceptarme dentro de su grupo de trabajo, gracias por sus consejos, sus enseñanzas y su paciencia, espero no haberlo defraudado.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, en especial a mi alma mater la FES Cuautitlán, por brindarme la oportunidad de continuar con mi formación académica.

Al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica DGAPA-PAPIIT-UNAM IN215116 por la beca otorgada para la realización de este trabajo.

Al Programa Interno de Apoyo para Proyectos de Investigación PIAPI 1802 para la realización de esta investigación.



Índice

Abreviaturas y acrónimos	1
Compuestos sintetizados	3
1.- Introducción	4
2.- Generalidades	6
2.1.-Paladaciclos	6
2.1.1- Clasificación de los paladaciclos	7
2.1.2.- Métodos de preparación	10
2.1.2.1.- Paladación directa	10
2.1.2.2.- Adición oxidativa	10
2.1.2.3.- Transmetalación	11
2.1.2- Aplicaciones	12
2.2.- Acoplamiento Suzuki-Miyaura	15
2.2.1.- Catalizadores empleados en la reacción de Suzuki-Miyaura	17
2.2.1.1- Catalizadores de Pd sin ligantes externos	17
2.2.1.2.- Complejos de Pd con ligantes fosforados	18
2.2.1.3.- Complejos de Pd con ligantes del tipo carbeno <i>N</i> -heterocíclico	20
2.2.1.4.- Complejos ciclopaladados	20
2.2.2.-Aplicaciones	21
2.3.- Irradiación infrarroja	23
2.3.1- Aplicaciones	24
3.- Antecedentes	27
4.- Hipótesis	30
5.- Objetivos	31
5.1.- Objetivo general	31
5.2.- Objetivos particulares	31
6.- Parte experimental	32
6.1.- Reactivos	32
6.2.- Material y equipo	32
6.3.- Metodología experimental	34
6.3.1.- Síntesis de ligante tridentado [C,N,N]: (E)-2-(1-(2,2-difenilhidrazono)etil)piridina	34
6.3.2.- Síntesis del complejo ciclopaladado 6-cloro-1-fenil-11-metilpirido[1',2':3,4][1,3,2]diazapaladolo[1,2-b][1,2,3]benzodiazapaladol	35
6.3.3.- Procedimiento general para la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura	36
7.- Resultados y discusión	40



7.1.- Síntesis de ligante tridentado [C,N,N]: (E)-2-(1-(2,2-difenilhidrazono)etil)piridina	40
7.2.- Síntesis del complejo ciclopaladado 6-cloro-1-fenil-11-metilpirido[1',2':3,4][1,3,2]diazapaladolo[1,2-b][1,2,3]benzodiazapaladol	44
7.3.- Evaluación catalítica en el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura	52
7.3.1.- Evaluación de la concentración de catalizador	52
7.3.2.- Evaluación de la base	54
7.3.3.- Evaluación del medio de reacción	55
7.4.- Síntesis de bifenilos	57
7.5.-Mecanismo de reacción	65
8.- Conclusiones	67
9.- Referencias	69
Apéndice espectroscópico	74



Abreviaturas y acrónimos

[C,N,N]	Ligante tridentado carbono, nitrógeno, nitrógeno.
[Pd]	Concentración de catalizador.
C _(Ar) -M	Enlace carbono de anillo aromático – metal.
C-C	Enlace carbono – carbono.
CCF	Cromatografía en capa fina.
C-Het	Enlace carbono – heterociclo.
Pd-C	Enlace paladio – carbono.
d	Señal doble.
DART	Análisis directo en tiempo real.*
DavePhos	2-diciclohexilfosfino-2'-(<i>N,N</i> -dimetilamino) bifenilo.
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida.
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado.
EM	Espectroscopía de masas.
eV	Electrón volts.
FAB+	Bombardero rápido de átomos.*
g	Gramos.
h	Horas.
Hz	Hertz.
IR	Infrarrojo.
<i>J</i>	Constante de acoplamiento.
m	Señal múltiple.
m/z	Relación masa-carga.
MHz	Megahertz.
mL	Mililitros.
mm	Milímetros.
mmol	Milimoles.

*Por sus siglas en inglés.

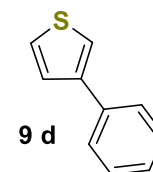
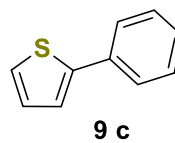
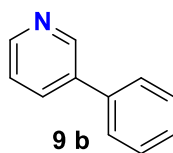
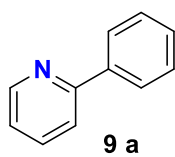
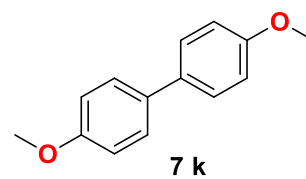
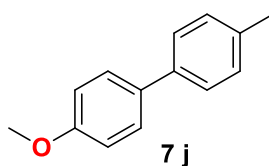
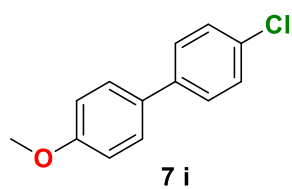
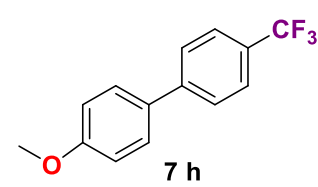
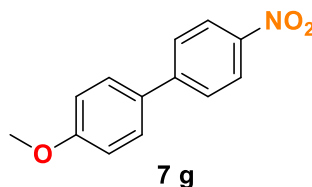
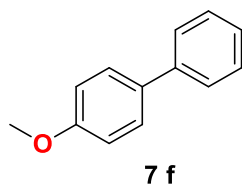
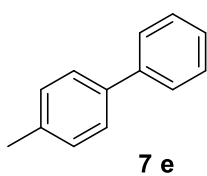
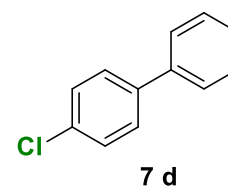
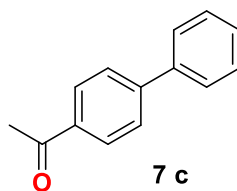
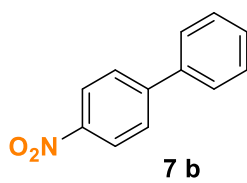
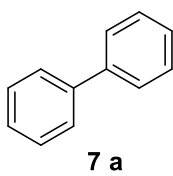
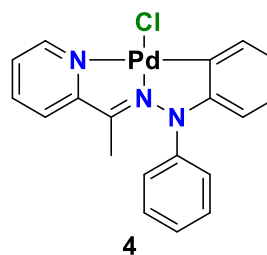
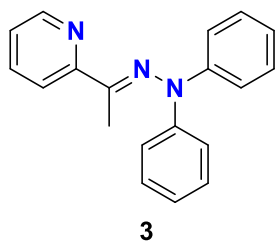


mol	Moles.
NIR	Infrarrojo cercano.*
nm	Nanómetros.
OAc	Acetato.
Ph	Fenil.
ppm	Partes por millón.
RMN ¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13.
RMN ¹H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno.
s	Señal simple.
t	Señal triple.
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio.*
TOF	Turnover Frequency.
TON	Turnover Number.
V	Volts.
v/v	Relación volumen – volumen.
W	Watts
δ	Desplazamiento químico.
λ	Longitud de onda.

*Por sus siglas en inglés.



Compuestos sintetizados





1.- Introducción

Una rama de la química la cual se ha fundamentado en el estudio de las transformaciones de compuestos orgánicos con ayuda de metales de transición, inclusive con lantánidos y actínidos es la química organometálica, que se ha definido como la química de los compuestos que presentan enlaces metal – carbono.¹

Por su naturaleza la química organometálica es considerada como un puente entre la química orgánica y la química inorgánica, esta ha sido de gran interés ya que numerosos procesos y síntesis industriales están basados en reacciones organometálicas², en los cuales están inmersos diversos sistemas organopaladados conocidos como compuestos ciclopaladados o paladaciclos.

Los compuestos ciclopaladados, desde su descubrimiento, han sido objeto de gran interés debido a sus propiedades físicas únicas,³ a la actividad biológica que poseen algunos de estos complejos,⁴ a su uso como fármacos antitumorales,⁵ a su actividad catalítica,⁶ particularmente a su eficiencia para formar enlaces C-C⁷ en reacciones de acoplamiento cruzado entre las que figuran las reacciones de Mizoroki-Heck,⁸ Negishi⁹ y Suzuki-Miyaura.¹⁰ Estas reacciones tienen una gran relevancia en la síntesis de moléculas bioactivas estructuralmente complejas con aplicación en la industria farmacológica y agroquímica.¹¹

Entre las reacciones más estudiadas para la formación de enlaces C-C se encuentra la reacción de Suzuki-Miyaura,¹² puesto que presenta ciertas ventajas frente a otras reacciones de acoplamiento cruzado, principalmente las condiciones de reacción suaves y la disponibilidad comercial de diversos ácidos borónicos que son ambientalmente benignos en comparación a otros reactivos organometálicos.¹³ Debido a esto la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura catalizada por Pd ha surgido como uno de los métodos más eficientes para la construcción de enlaces C-C. A pesar de la existencia de otros métodos disponibles para este propósito, la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura para



la síntesis de biarilos ha demostrado ser ampliamente usada en los últimos tiempos.

Por otra parte, la mayoría de los procesos químicos emplean fuentes de energía térmica provenientes de combustibles fósiles, por lo tanto, con la finalidad de minimizar los requerimientos energéticos se han analizado fuentes de energía alternas como la sonicación, la triboquímica, microondas y la irradiación infrarroja (IR), todas ellas empleadas para reducir el tiempo de reacción e incrementar el rendimiento del producto de reacción y evitar subproductos no deseados.¹⁴ En este contexto, la IR ha sido poco estudiada como energía de calentamiento no convencional en comparación con las antes mencionadas; no obstante, se ha demostrado que esta energía ha resultado ser eficiente para promover diversas reacciones en la síntesis orgánica.¹⁵ Por ello, se ha comenzado a explorar su uso para asistir las reacciones de acoplamiento cruzado tipo Mizoroki-Heck y Suzuki-Miyaura obteniendo resultados prometedores.¹⁶

Por lo tanto, el presente trabajo de tesis promueve el uso de una fuente alterna de energía en la síntesis de un complejo ciclopaladado derivado de una arilhidrazona tridentada [C,N,N] con una subestructura de piridina, además de explorar su potencial como sistema catalítico en la reacción de acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura, con el propósito de comprobar la eficiencia de este tipo de complejos, así como el empleo de esta energía no convencional en el acoplamiento cruzado antes mencionado.



2.- Generalidades

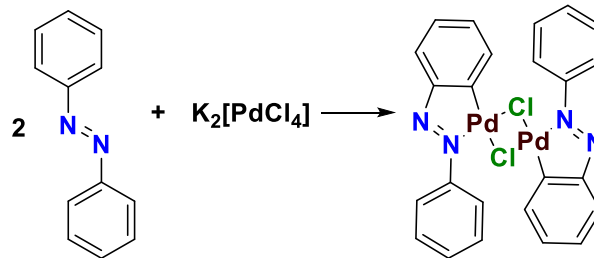
2.1.-Paladaciclos

El término ciclometalación describe aquellas reacciones en las que un ligante experimenta una metalación intramolecular para formar un sistema cíclico, el cual recibe el nombre de metalaciclo.¹⁷

Existe una gran cantidad de complejos ciclometalados los cuales se pueden clasificar según el metal, el átomo donador, incluso el tamaño del anillo.¹⁸ Este tipo de complejos ciclometalados contienen al menos un enlace carbono-metal, el cual se encuentra estabilizado por átomos donadores como N, P, As, O, Se o S.¹⁹ Entre los más estudiados se encuentran aquellos metalacillos de cinco miembros que poseen enlaces N-M y C_(Ar)-M.²⁰

De estos complejos ciclometalados destacan los denominados paladaciclos, llamados así debido a que el paladio experimenta la reacción de ciclometalación y el proceso por el cual se obtienen este tipo de complejos recibe el nombre de ciclopaladación.

Los paladaciclos se han conocido desde la década de los sesenta,²¹ inicialmente se sintetizaron comúnmente a partir de azobenceno (**Esquema 1**). Sus derivados son usados y ampliamente investigados como intermediarios de reacción, así como catalizadores en reacciones de acoplamiento C-C y C-Het²² debido a que estos compuestos poseen una química muy rica y por el fácil intercambio entre los dos estados de oxidación estables del paladio, Pd (II) y Pd (0).²³ Aunado a esto, los paladaciclos son compuestos fáciles de sintetizar por lo que ha sido posible manipular sus propiedades estéricas y electrónicas, asimismo dotar de centros quirales sus estructuras para su uso como auxiliares en transformaciones enantioselectivas.²⁴



Esquema 1.- Síntesis de paladaciclo a partir de azobenceno.

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

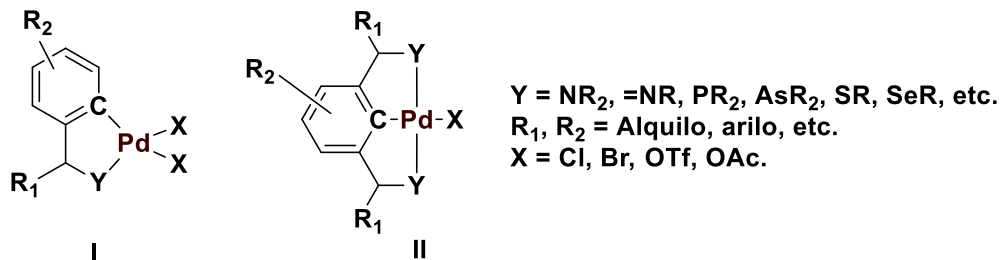


Figura 1.-Estructura de los paladaciclos.

2.1.1- Clasificación de los paladaciclos

De acuerdo a la definición establecida para los paladaciclos, estos se pueden dividir en dos grupos distintos según el fragmento orgánico que los conforma: complejo aniónico de cuatro electrones y de seis electrones generalmente denominados CY (III) y YCY (IV) (Figura 2) respectivamente.²⁵



Figura 2.- Tipos de paladaciclos.



Los paladaciclos del tipo CY comúnmente se encuentran como dímeros, estructuralmente forman un puente, generalmente unidos por halógenos o acetato, lo que les permite adoptar dos posibles conformaciones: tipo cisoide (V) o transoide (VI)²³ (Figura 3).

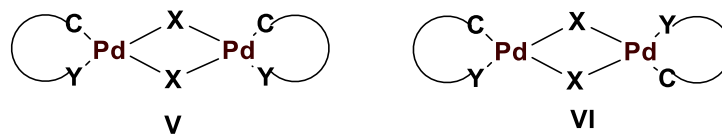


Figura 3.- Isómeros geométricos de los paladaciclos.

A su vez, los paladaciclos del tipo CY se subdividen en tres categorías: catiónicos (VII), aniónicos (VIII) y neutros (IX), no obstante, algunas especies neutras pueden ser monoméricas, diméricas (X) o bis-ciclopaladados (XI) (Figura 4), esto varía según la naturaleza de los otros ligantes que se encuentran unidos al paladio o bien de la fuente de paladio empleada para su síntesis.³

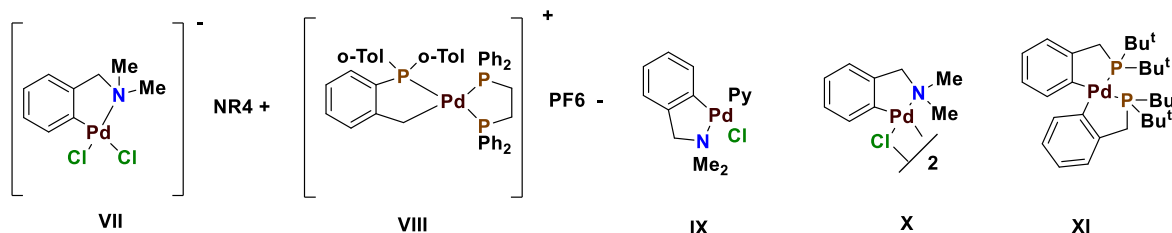


Figura 4.- Clasificación de paladaciclos tipo CY.

Por su parte, los paladaciclos del tipo YCY también denominados complejos “tipo pinza” generalmente son monoméricos y se pueden representar de manera general como un anillo *orto*-disustituido con tres átomos donadores unidos al centro metálico,²⁶ lo que permite la generación de dos metalaciclos de cinco miembros que proporcionan una mayor estabilidad al enlace carbono-metal (Figura 5).²⁷ Comúnmente el metal se encuentra enlazado a un carbono aromático sp^2 , sin embargo, ocasionalmente el centro metálico también puede estar enlazado a un átomo de carbono sp^2 vinílico, incluso a un átomo de carbono sp^3 alifático.²⁸

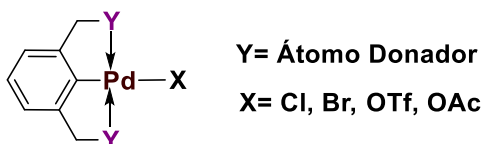


Figura 5.- Estructura general de los paladaciclo tipo YCY.

Los complejos tipo YCY se dividen en simétricos (XII) y asimétricos (XIII) (Figura 6), reciben esta clasificación debido a que los complejos tipo pinza simétricos cuentan con dos átomos donadores idénticos en las dos posiciones *orto* del anillo aromático central,²⁹ en cambio los complejos pinza asimétricos no poseen a los dos átomos donadores en posición *orto* del anillo aromático central.

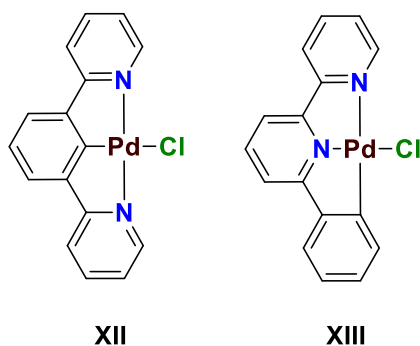


Figura 6.- Paladaciclos tipo YCY simétricos y asimétricos.

Entre los grupos donadores comúnmente empleados para la síntesis de estos compuestos se encuentran sustratos que contienen átomos de N, de los cuales podemos citar además de azobencenos, iminas, piridinas, fenilpiridinas, fenilpirimidinas, e hidrazonas.^{30, 31}

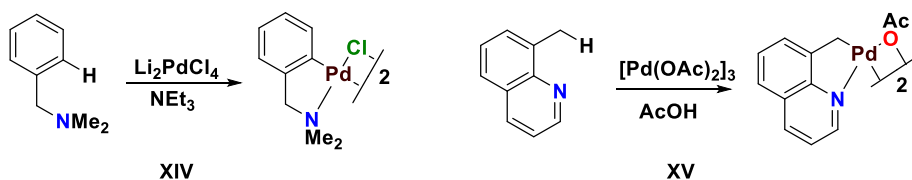
Cabe mencionar que en las últimas décadas la mayoría de complejos ciclopaladados tipo pinza que se han sintetizado para su estudio corresponden al tipo simétrico. No obstante, hasta nuestro conocimiento existen pocos reportes sobre la síntesis de complejos tipo pinza asimétricos en los que se combinen los átomos donadores y el tamaño de los anillos, para así poder acceder a una mayor diversidad de efectos tanto electrónicos como estéricos y de este modo poder manipular la reactividad y las propiedades fisicoquímicas de estos complejos.³²



2.1.2.- Métodos de preparación

2.1.2.1.- Paladación directa

El proceso de paladación, también llamado ortopaladación, usualmente involucra la interacción de un ligante orgánico con una sal de paladio y es la forma para la construcción de paladacilos más simple y directa.³ Los agentes de ortopaladación comunes incluyen sales de tetracloropaladato, que son las más usadas dado su bajo costo y su facilidad de uso, en presencia de una base apropiada (**XIV**) además del acetato de paladio en ácido acético o benceno (**XV**) **Esquema 2**. La reacción de paladación suele llevarse rápidamente a temperatura ambiente, sin embargo, en ciertos casos se requiere de calentamiento.



Esquema 2.- Síntesis de paladacilos vía paladación directa.

2.1.2.2.- Adición oxidativa

La adición oxidativa de halogenuros de arilo, y en menor medida los halogenuros de alquilo, que poseen uno o más grupos donadores de electrones, es también un método práctico para generar paladacilos que no pueden obtenerse por el método general de activación del enlace C-H. Las fuentes de paladio usuales son $\text{Pd}(\text{dba})_2$ o $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, que generan especies diméricas de paladio con halogenuros puente y paladacilos neutros tipo pinza dependiendo del agente paladante, así como del ligante empleado.

Este procedimiento ha sido aplicado exitosamente para preparar paladacilos con anillos de 3 o 4 miembros (**Figura 7**), complejos que resultan imposibles de obtener por el método de activación del enlace C-H.

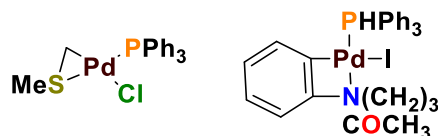
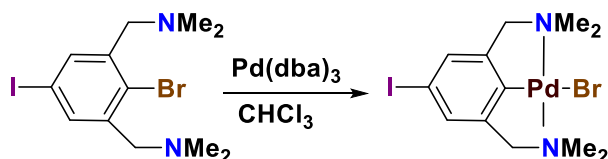


Figura 7.- Paladaciclos obtenidos a través de adición oxidativa.

Este método resulta importante debido a que permite obtener paladaciclos que poseen grupos funcionales reactivos sobre el ligante, que posteriormente pueden experimentar reacciones sobre éste último, como se muestra en el **Esquema 3**.

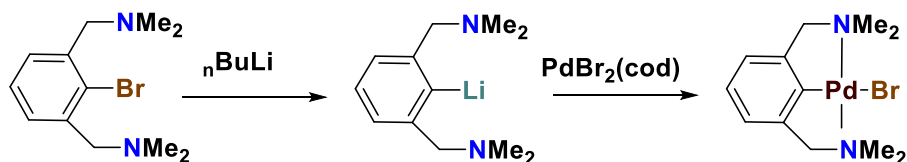


Esquema 3.- Síntesis de paladaciclos tipo pinza con diversos grupos funcionales.

2.1.2.3.- Transmetalación

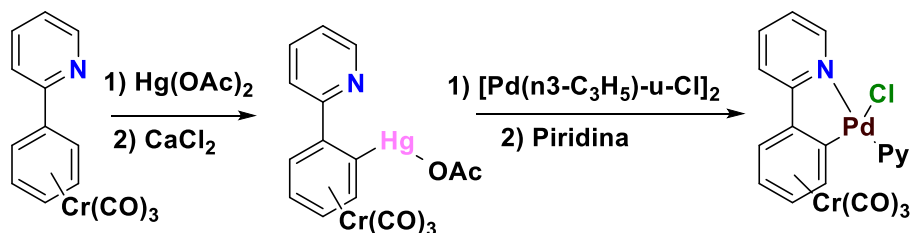
La reacción de transmetalación es un método interesante para preparar paladaciclos. En la mayoría de los casos, los agentes de transmetalación son compuestos organolitiados u organomercurados.

Los agentes organolitiados pueden ser preparados directamente por un proceso de litación selectiva del ligante o por un intercambio Li / halógeno, que suele ser cuantitativo (**Esquema 4**).³³



Esquema 4.- Transmetalación de compuestos organolitiados.

La transmetalación vía compuestos organomercurados es útil para la generación de paladaciclos con quiralidad planar que contengan un fragmento $\text{Cr}(\text{CO})_3$ (**Esquema 5**).³⁴



Esquema 5.- Transmetalación de compuestos organomercurados.

Las síntesis antes mencionadas, son catalogadas como métodos estándar que proporcionan complejos ciclopaladados tipo pinza con casi cualquier tipo de ligante. Sin embargo, las exigencias de seguridad ambiental y economía impulsan el desarrollo de nuevas estrategias sintéticas eco amigables eficientes, entre las que se promueve, el empleo de fuentes alternas de activación y el uso de medios de reacción benignos con especial interés en los disolventes acuosos.

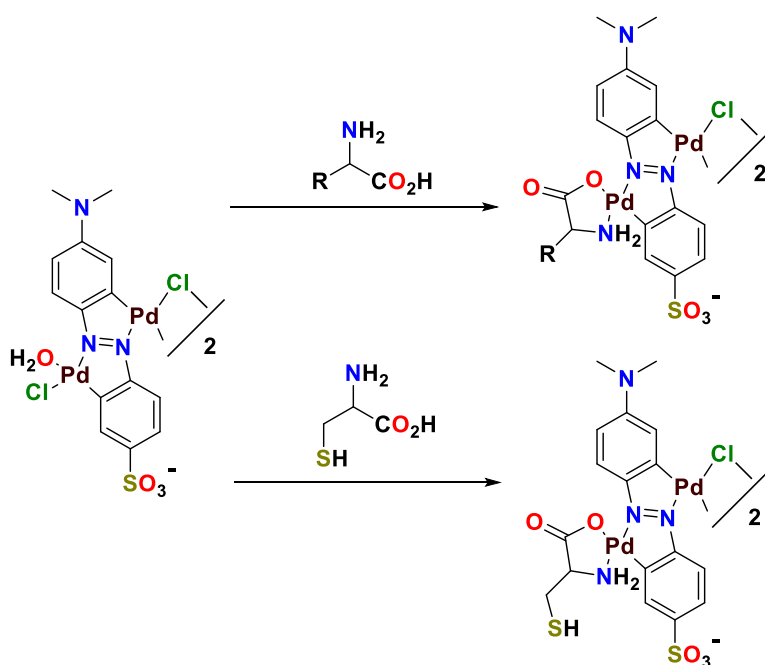
En este sentido, el uso de agua como un medio de reacción, es ambientalmente benigno, además de ser una alternativa económicamente favorable en comparación a los solventes orgánicos, razón por la que se ha vuelto un campo muy activo de investigación en química sintética³⁵ y catálisis. A diferencia de los medios de reacción orgánicos comunes, no es tóxico, es inflamable y económico. Sin embargo, la incorporación de esta metodología en la síntesis de complejos ciclopaladados se vuelve un reto, considerando que algunos complejos suelen ser inestables en condiciones acuosas.

2.1.2- Aplicaciones

La química de los complejos ciclopaladados es una área que se encuentra en desarrollo continuo debido a que los paladacilos se han hecho acreedores de muy buena reputación, gracias a que pueden presentar actividad biológica, como es el caso de los azopaladacilos con grupos sulfonatos (**Esquema 6**), los cuales pueden emplearse como sensores cromogénicos de aminoácidos, para dar seguimiento a restos específicos de metionina relacionada con la enfermedad de



Alzheimer, o la deficiencia de cisteína implicada en daños hepáticos y lesiones en la piel.²³



Esquema 6.- Diversos azopaladaciclos con grupos sulfonato.

Su importancia se debe a su empleo como fármacos antitumorales, ya que han sido estudiados como alternativa para los compuestos a base de platino, como el cisplatino.³⁶ Sin embargo, debido a que los complejos de Pt (II) y Pd (II) presentan una estructura química y propiedades termodinámicas semejantes, los complejos ciclopaladados son menos tóxicos, razón por lo que resultan ser prometedores en aplicaciones antitumorales.³⁷

Entre sus diversas aplicaciones se encuentra el uso de los paladaciclos como cristales líquidos o paladaciclos mesogénicos (**Figura 8**) que constituyen uno de los grupos más extensamente estudiados, debido a sus prometedoras propiedades físicas, estructurales³⁸ y a su gran potencial en el desarrollo de sensores, dispositivos de almacenamiento de información y mejora de contraste en pantallas y diodos emisores de luz orgánicos (OLED's).

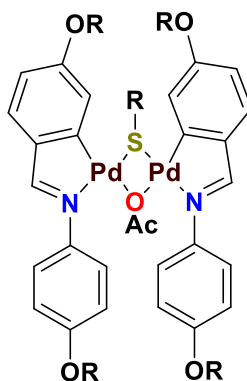


Figura 8.- Estructura de un paladaciclo mesogénico.

Adicionalmente, una de las principales aplicaciones de los paladaciclos se refiere a su uso como catalizadores, en un principio para la hidrogenación catalítica de dobles enlaces³⁹ y en la reducción selectiva de diversos grupos funcionales.⁴⁰ No obstante, fue la síntesis del paladaciclo de Herrman-Beller⁴¹ (**Figura 9**) y su aplicación como catalizador en reacciones de acoplamiento cruzado C-C lo que renovó y ha mantenido hasta nuestros días el interés en estos compuestos como catalizadores.

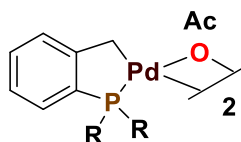
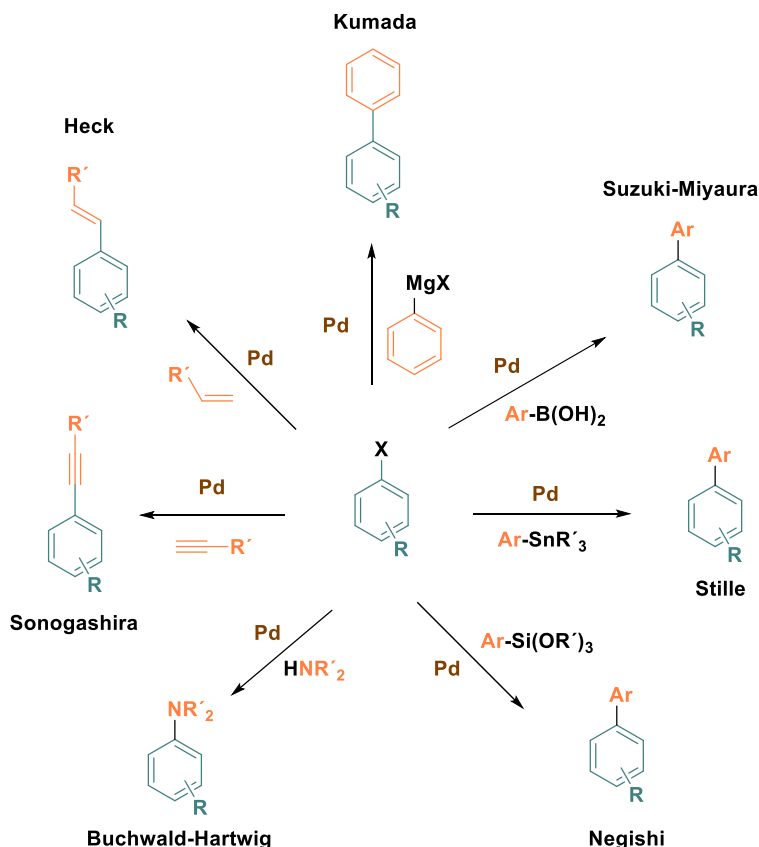


Figura 9.- Paladaciclo de Herrman-Beller.

Los paladaciclos han demostrado ser buenos precursores catalíticos usados en diversos procesos catalíticos para la formación de enlaces C-C y C-N (**Esquema 7**). Ejemplo de ellos son las reacciones de Buchwald-Hartwig, Stille, Kumada, Negishi, Sonogashira, Mizoroki-Heck y Suzuki-Miyaura.



Esquema 7.- Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.

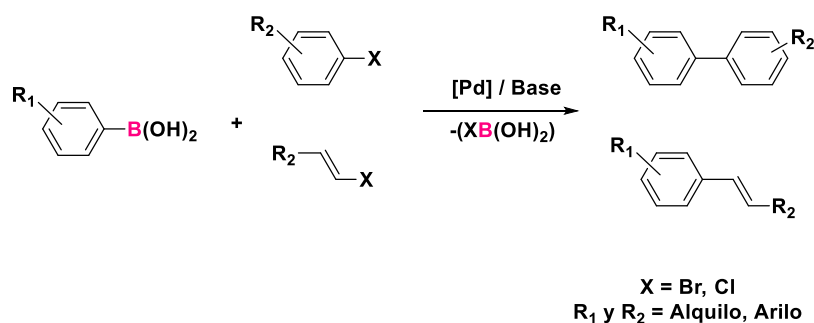
2.2.- Acoplamiento Suzuki-Miyaura

Desde mediados del siglo XX las reacciones catalizadas por metales de transición han jugado un papel muy importante dentro de la química. Sin embargo, su papel llegó a ser clave con el advenimiento de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. El principio de este acoplamiento cruzado, surge cuando dos moléculas son unidas al paladio a través de enlaces carbono-metal, posteriormente estos átomos de carbono que se enlazaron al paladio se unen entre si dando origen a la formación de un nuevo enlace simple carbono-carbono,⁴² que hasta ese entonces era difícil de conseguir.

En este sentido, la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura,⁴³ es uno de los métodos más eficientes para este propósito. Esta reacción emplea compuestos



organoboranos, como ácidos borónicos o ésteres borónicos, un halogenuro de arilo o vinilo, una base y disolvente, catalizada por paladio⁴⁴ (**Esquema 8**).



Esquema 8.- Acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura

La preferencia por la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura sobre otras reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio no es una coincidencia y esto se debe a que la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura es capaz de brindar las siguientes ventajas:⁴⁵

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

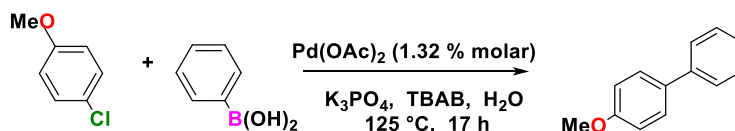


2.2.1.- Catalizadores empleados en la reacción de Suzuki-Miyaura

Existen sistemas catalíticos muy eficientes que han mostrado buena actividad en la reacción de Suzuki-Miyaura, mismos que se han agrupado fundamentalmente en cuatro categorías: 1) catalizadores de paladio sin ligantes externos, 2) complejos de paladio con ligantes fosforados, 3) complejos de paladio con carbenos *N*-heterocíclicos como ligantes y 4) paladaciclos.

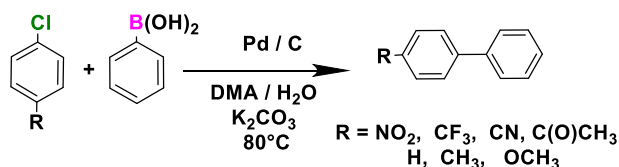
2.2.1.1- Catalizadores de Pd sin ligantes externos

Generalmente, la reacción de Suzuki-Miyaura emplea catalizadores que poseen ligantes externos. Sin embargo, en ocasiones este tipo de acoplamiento puede llevarse en ausencia de ligantes auxiliares. Se ha demostrado que el acetato de paladio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) en presencia de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) por sus siglas en inglés, exhibe buena actividad en el acoplamiento de Suzuki-Miyaura, incluso con sustratos que poseen grupos electroattractores (**Esquema 9**), no obstante, se ha observado que la reacción transcurre en tiempos prolongados.



Esquema 9.- Acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura en ausencia de ligantes.

Otro tipo de catalizadores de paladio sin ligantes que han resultado eficaces para promover esta reacción de acoplamiento cruzado, lo constituye el paladio incrustado en diversos soportes insolubles⁴⁷ como polímeros orgánicos con grupos funcionales amino o fosfino, polietilenglicol, sílica gel, zeolita e incluso carbón activado⁴⁸ (**Esquema 10**), esto con el propósito de evitar la contaminación, así como disminuir los costos y elevar los rendimientos de los productos de acoplamiento.

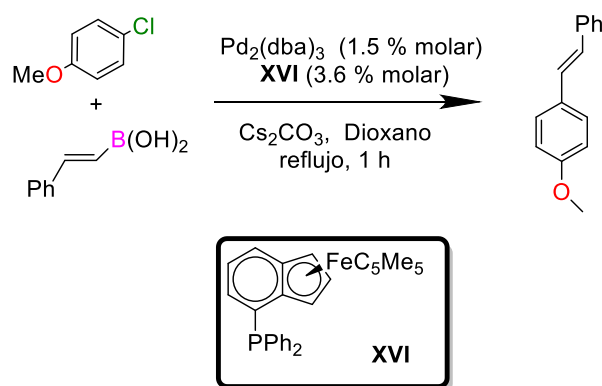


Esquema 10.- Catálisis asistida por paladio soportado en carbón activado

2.2.1.2.- Complejos de Pd con ligantes fosforados

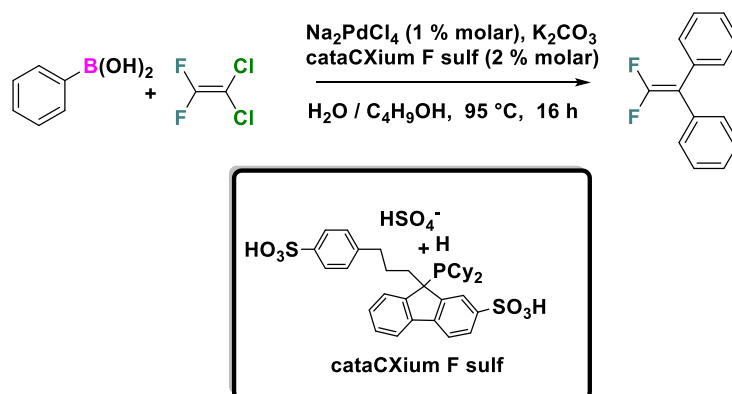
Durante los últimos años ha sido un tema de gran interés el empleo de ligantes fosforados voluminosos y ricos en electrones en las reacciones de acoplamiento. Estas características son fundamentales para facilitar la adición oxidativa y la eliminación reductiva. Por tal motivo se han desarrollado diversos complejos de Pd de este tipo que han demostrado ser muy activos.

Al respecto, el uso de los ligantes fosforados derivados de benzoferrroceno (**XVI**) empleando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como catalizador han presentado buenos resultados para este tipo de acoplamiento⁴⁹ (**Esquema 11**).



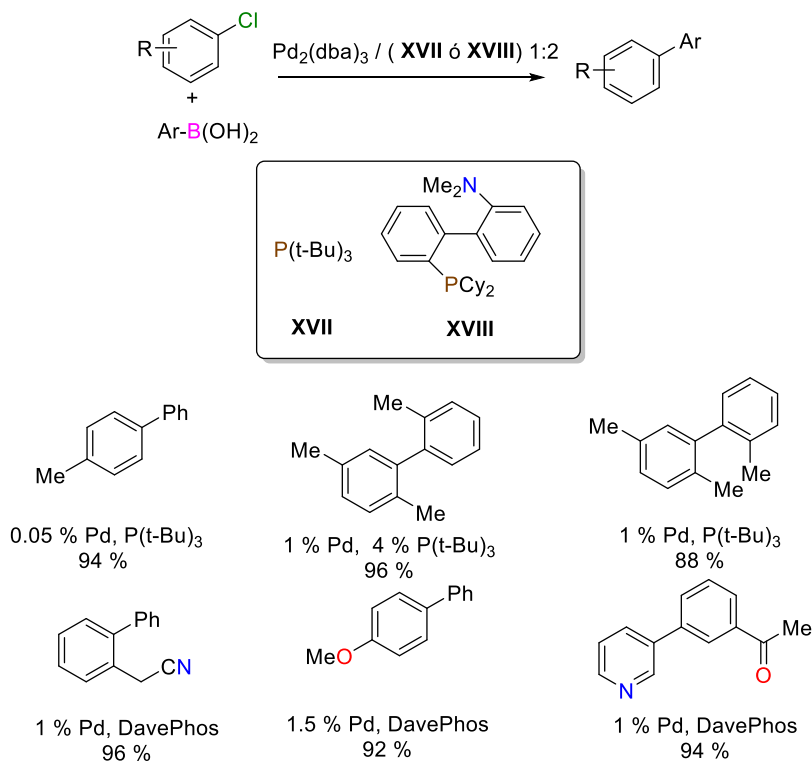
Esquema 11.- Reacción de acoplamiento empleando un ligante fosforado.

También se ha llevado a cabo la síntesis de 1,1-difluoroolefinas a través del acoplamiento de ácidos borónicos y cloruros vinílicos catalizada por Pd empleando como ligante el fosfano cataCXium F Sulf/⁵⁰ (**Esquema 12**).



Esquema 12.- Síntesis de difluoroolefinas a través del acoplamiento cruzado.

Aunado a estos ligantes fosforados, se han utilizado para el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura ligantes como $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ ⁵¹ (XVII) y DavePhos⁵² (XVIII) empleando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como catalizador. Este método ha permitido obtener excelentes resultados para el acoplamiento entre cloruros de arilo y ácidos aril borónicos (Esquema 13).



Esquema 13.- Ejemplos de ligantes fosforados usados en la reacción de Suzuki-Miyaura.

2.2.1.3.- Complejos de Pd con ligantes del tipo carbeno *N*-heterocíclico

Generalmente, los carbenos *N*-heterocíclicos empleados son sales de imidazolio estéricamente impedidas⁵³⁻⁵⁵ (Figura 10) con Pd(OAc)₂ como catalizador. Este par genera sistemas catalíticos muy estables y efectivos para el acoplamiento entre ácidos fenilborónicos y cloruros de arilo.

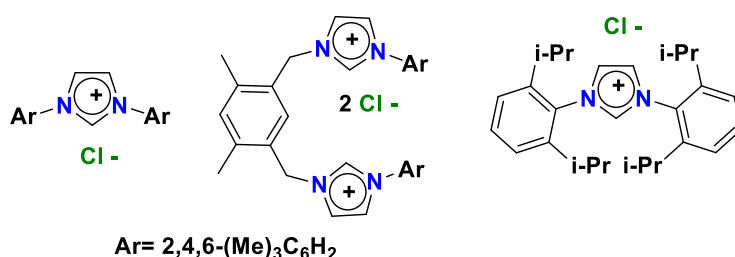


Figura 10.- Diversos ligantes del tipo carbeno *N*-heterocíclico.

2.2.1.4.- Complejos ciclopaladados

Los paladaciclos fueron los primeros complejos a los cuales se recurrió para llevar a cabo la reacción de Suzuki-Miyaura, por lo que los complejos más activos en esta reacción se pueden agrupar en tres familias diferentes:

a) Paladaciclos fosforados, donde el fósforo actúa como átomo donador⁵⁶ destacándose el uso de fosfinitos (XIX) y fosfitos (XX) (Figura 11).

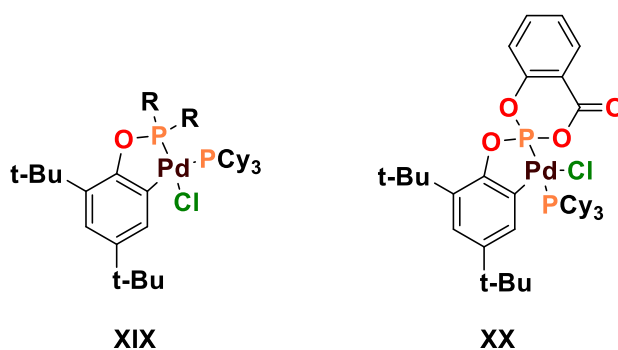


Figura 11.- Paladaciclos fosforados.

b) Paladaciclos sulfurados, que presentan un átomo electrón donador de azufre, dentro de esta clase de complejos los bencil-*ter*-butiltioéteres⁵⁷ (Figura 12)



resultaron ser los primeros en mostrar actividad en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura.

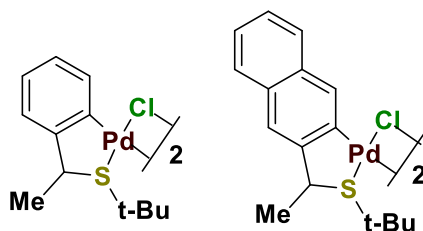


Figura 12.- Paladaciclos sulfurados.

c) Los paladaciclos nitrogenados, que tienen como átomo donador al nitrógeno, sin lugar a dudas, esta clase se ha mostrado como la más activa en la reacción de Suzuki-Miyaura. El empleo de este tipo de paladaciclos tuvo su origen con el complejo dimérico sintetizado por Milstein⁵⁸ (Figura 13).

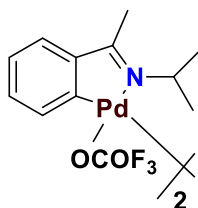


Figura 13.- Paladaciclo nitrogenado sintetizado por Milstein.

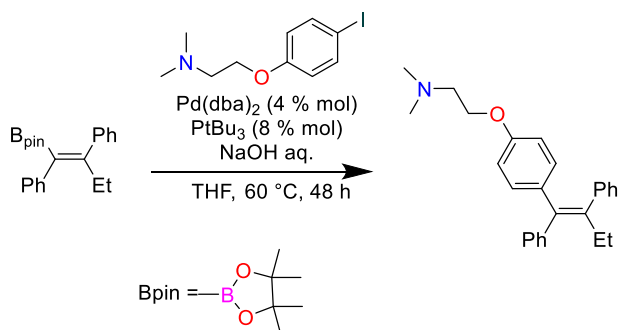
Es importante mencionar que estos tipos de complejos han sido pioneros como agentes catalizadores en la reacción de Suzuki-Miyaura. Razón por lo que se han sintetizado una gran variedad de paladaciclos enfocados a mejorar la actividad catalítica.

2.2.2.-Aplicaciones

Sin lugar a dudas, la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura representa una de las metodologías más importantes dentro de la química orgánica moderna, debido a su aplicación en la síntesis de nuevos materiales, compuestos de alto valor añadido, productos naturales y fármacos.⁵⁹

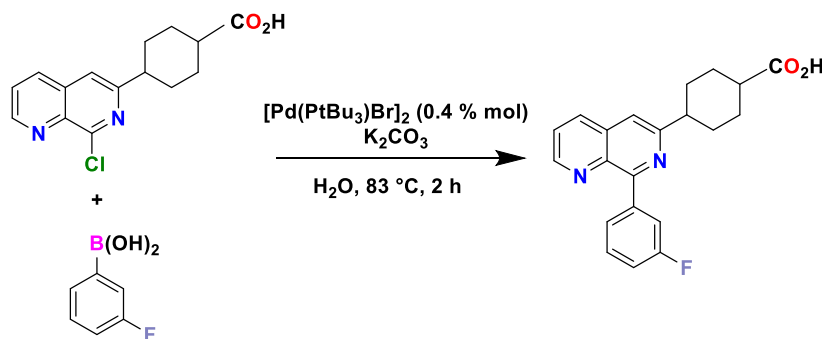


Por ejemplo, para la síntesis de (Z)-Tamoxifeno (**Esquema 14**), un medicamento ampliamente usado en el tratamiento de cáncer de mama, el proceso involucra como paso clave, el acoplamiento C-C entre el yoduro de arilo y la olefina.⁶⁰



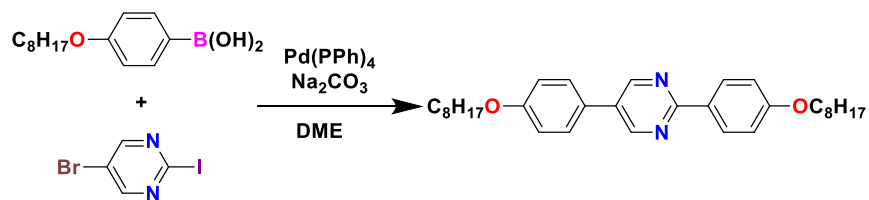
Esquema 14.- Síntesis de anticancerígenos a través del acoplamiento Suzuki-Miyaura.

El acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura también ha sido aplicado en la síntesis del inhibidor fosfodiesterasa-4 (**Esquema 15**), empleado para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma.⁶¹



Esquema 15.- Aplicación farmacéutica del acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura.

Por su parte Kelly⁶² recurrió al acoplamiento Suzuki-Miyaura para lograr la síntesis de cristales líquidos que permiten la polarización fotoquímica, empleados como diodos emisores de luz orgánicos (**Esquema 16**).



Esquema 16.- Síntesis de nuevos materiales vía acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura.

2.3.- Irradiación infrarroja

Además de la luz visible existen diversas formas de energía radiante, denominadas radiación electromagnética, en las que los campos eléctrico y magnético se propagan por medio de ondas a través del espacio vacío. Al conjunto de todas las formas de radiación electromagnética se le conoce como espectro electromagnético,⁶³ este se divide en regiones específicas de acuerdo a su longitud de onda o frecuencia (**Figura 14**).

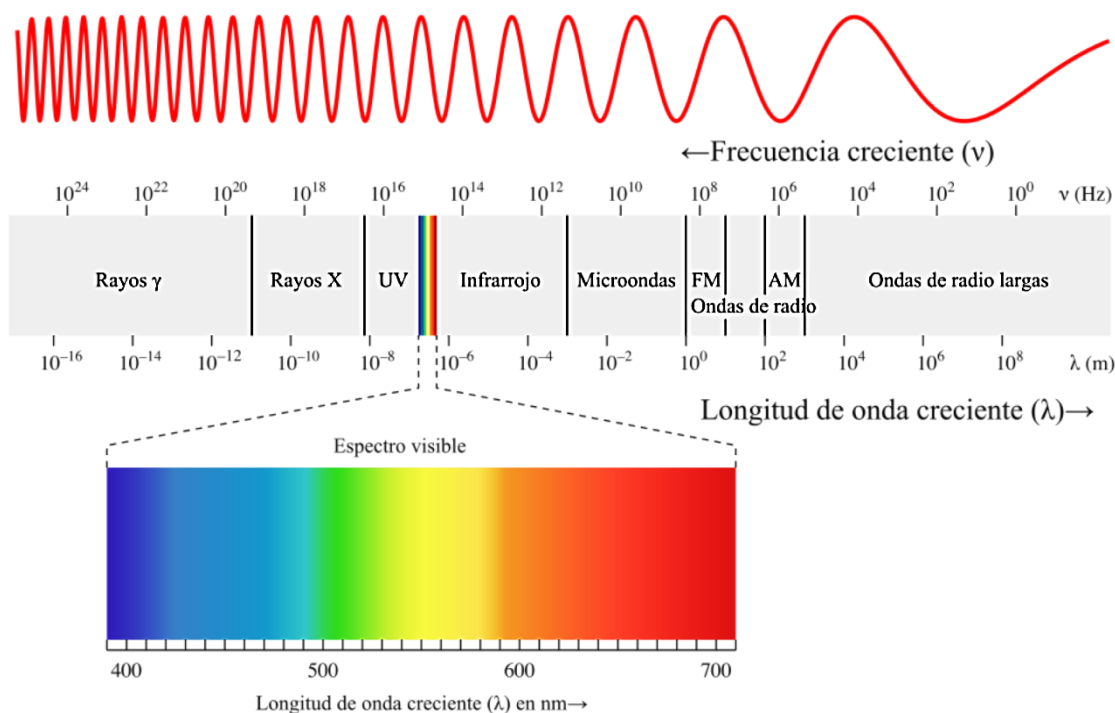


Figura 14.- Espectro electromagnético.



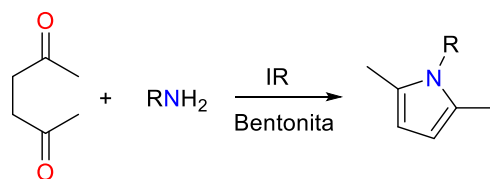
En 1800 el astrónomo Sir William Herschel detectó por primera vez la región infrarroja del espectro electromagnético que se extiende aproximadamente desde 3×10^{11} Hz hasta alrededor de 4×10^{14} Hz. A menudo el IR se subdivide en diferentes regiones según su energía radiante: el IR cercano se encuentra entre los 780-3000 nm, el IR medio va de los 3000-6000 nm, el IR lejano comprendido de los 6000-15000 nm y por último el IR extremo a partir de 15,000nm hasta 1mm, ésta última subdivisión es demasiado estrecha por lo que no hay una universalidad en tomarla como otra región del IR.⁶⁴

2.3.1- Aplicaciones

El principal uso que se le ha dado al IR ha sido en técnicas espectroscópicas. En este sentido, la espectroscopia IR es una técnica muy importante para el análisis químico, así como una herramienta que junto con otras técnicas permite la determinación estructural de las moléculas. Desde la década de los noventa, gracias a la tecnología, con el desarrollo de nuevos y mejores espectrómetros, así como detectores y computadoras ha sido posible la expansión de la espectroscopia IR, abarcando diversos campos desde la química, ingeniería agrícola, industria alimenticia, petrolera, farmacéutica, ciencias biomédicas hasta el análisis ambiental.⁶⁵

En los últimos años se ha empleado el IR como una fuente alterna de calentamiento no convencional, proporcionando así un método eco amigable e innovador para la activación de reacciones químicas en el campo de la síntesis orgánica.

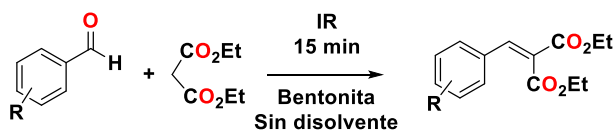
Desde la perspectiva de la química verde, Penieres empleó el IR como fuente alterna de calentamiento en la reacción de Paal-Knor para la síntesis de diversos pirroles derivados de aminas primarias, obteniendo muy buenos rendimientos y tiempos cortos de reacción⁶⁶ (**Esquema 17**).



R = Ph, *p*-MePh, *m*-NO₂Ph, *m*-CNPh
88 - 98 %

Esquema 17.- Empleo de la IR para la síntesis de pirroles.

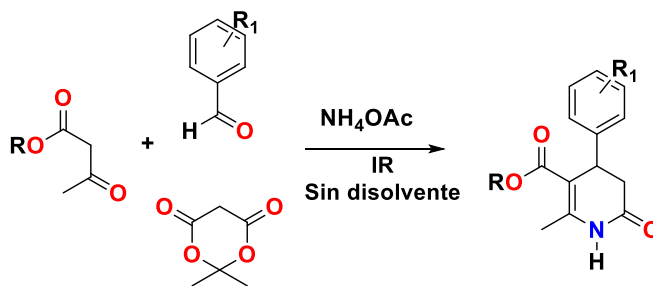
Esta fuente de calentamiento no convencional también se empleó en la reacción de condensación de Knoevenagel, que generalmente se lleva a cabo entre aldehídos aromáticos y metilenos activados (**Esquema 18**), ocasionando que este procedimiento se torne más sencillo además de eficiente.¹⁴



R = H, *p*-NO₂, *m*-NO₂, *p*-N(Me)₂, *p*-OH, *p*-OMe, *o*-OMe, *p*-Cl, *p*-Br

Esquema 18.- Aplicación de la IR en reacciones de condensación.

También se ha utilizado para promover reacciones multicomponentes, destacando la reacción de cuatro componentes de Hantzsch y la reacción de tres componentes de Biginelli. En este contexto, Noguez informó la síntesis de una serie de dihidropirimidinonas empleando el IR como energía de activación⁶⁷ (**Esquema 19**).

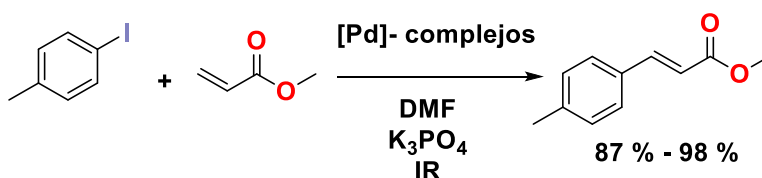


R = Me, Et
R₁ = H, *p*-F, *p*-NO₂, *o*-Me, *p*-OMe

Esquema 19.- Reacción multicomponentes asistida por IR.



Recientemente, el uso de esta fuente de calentamiento no convencional se ha empleado en las reacciones de acoplamiento cruzado (**Esquema 20**), con el propósito de desarrollar un protocolo amigable con el medio ambiente. Desde esta perspectiva Ortega⁶⁸ ha reportado el uso del IR como fuente de calentamiento para promover reacciones de acoplamiento cruzado, demostrando que induce tiempos cortos de reacción y se obtienen buenos rendimientos, en comparación a fuentes de calentamiento convencionales. Razón por la que se puede considerar como una excelente alternativa, económica y accesible para promover este tipo de reacciones de acoplamiento.



Esquema 20.- Uso de la IR en reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladacillos.



3.- Antecedentes

Se conoce que una gran cantidad de compuestos orgánicos nitrogenados son capaces de llevar a cabo reacciones de ciclometalación, llegando a formar generalmente metalacíclos simples de cinco miembros, sin embargo, solo una cantidad muy pequeña de estos compuestos nitrogenados pueden llegar a formar, tras la ciclometalación, anillos fusionados.⁶⁹

Debido a esto, un área de interés es la síntesis de especies ciclopaladadas derivadas de ligantes tridentados [C,N,N], por lo que se ha dirigido la atención hacia las arilhidrazonas, ya que son compuestos fáciles de sintetizar y muy versátiles, capaces de actuar como ligantes tridentados, en las reacciones de ciclopaladación.

En este contexto se han estudiado y sintetizado paladaciclos derivados de ligantes tridentados [C,N,N]. Por ejemplo, los complejos de Pd del tipo (XXI)³⁰ y (XXII)⁷⁰ (Figura 15), dado el creciente interés en estos compuestos potencialmente útiles en catálisis,⁷¹ principalmente en las reacciones de acoplamiento cruzado.

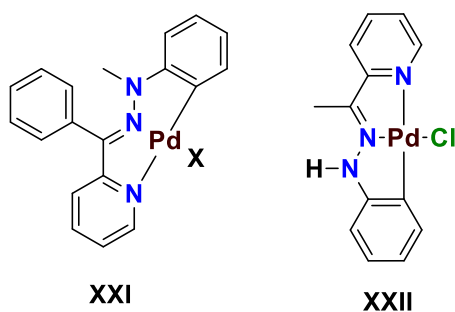
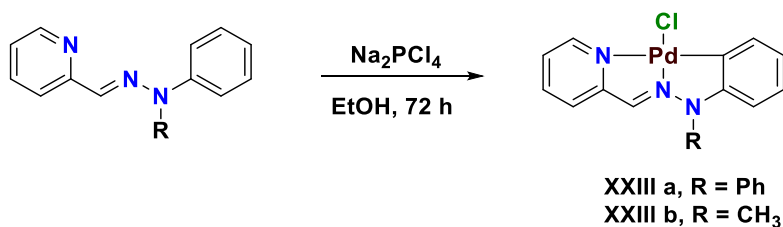


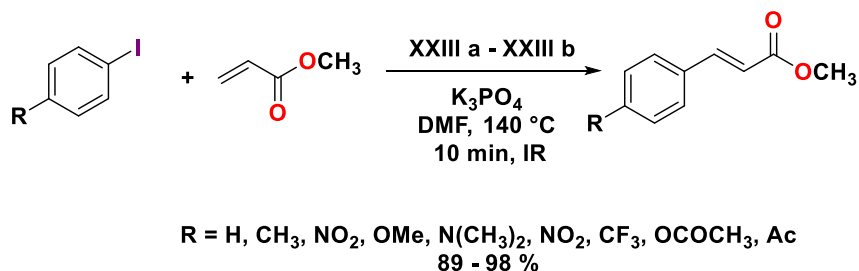
Figura 15.- Ejemplos de paladaciclos tridentados [C,N,N].

Recientemente nuestro equipo de trabajo ha estado involucrado en la síntesis de complejos ciclopaladados derivados de arilhidrazonas tridentados [C,N,N]¹⁵ (Esquema 21).



Esquema 21.- Paladaciclos derivados de arilhidrazonas [C,N,N].

Estos complejos fueron evaluados como sistemas catalíticos en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck¹⁵ (**Esquema 22**) empleando como fuente de energía la IR. Los resultados muestran que los complejos pueden actuar como catalizadores eficientes en este tipo de transformación con resultados similares a otros complejos con características más robustas.⁷²

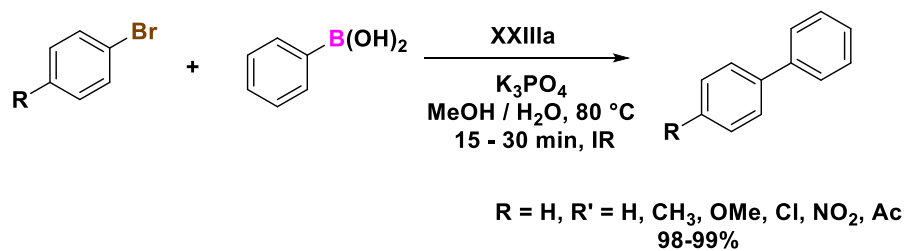


Esquema 22.- Reacción de Mizoroki-Heck catalizada por paladaciclos [C,N,N].

Así mismo se demostró que es posible emplear la IR para promover el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck, proporcionando de esta manera una alternativa factible, económica y eficiente para promover este tipo de reacción. Adicionalmente, los complejos **XXIII a** y **XXIII b** han sido empleados en el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura,⁷³ usando de igual forma como fuente de energía la IR.



Los resultados fueron muy favorables (**Esquema 23**), permitiendo disminuir en gran medida los tiempos de reacción, con rendimientos cuantitativos, obteniendo reacciones más limpias ya que los productos de acoplamiento se obtienen de manera pura por una simple extracción de *n*-hexano.



Esquema 23.- Reacción de Suzuki-Miyaura catalizada por paladadiclos [C,N,N].



4.- Hipótesis

Si complejos ciclopaladados tipo pinza pueden ser obtenidos por paladación directa y ser empleados como sistemas catalíticos en reacciones de acoplamiento C-C y además se conocen reportes de que la IR puede ser empleada como fuente de calentamiento para promover diferentes transformaciones químicas; entonces será posible sintetizar un paladaciclo tipo pinza que combine una funcionalidad de arilhidrazona con un fragmento de piridina utilizando la paladación directa, así mismo se podrá evaluar su potencial catalítico en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura usando como fuente alterna de calentamiento la irradiación infrarroja.



5.- Objetivos

5.1.- Objetivo general

- Llevar a cabo la obtención de un paladacilo a través de una reacción de ciclopaladación entre una arilhidrazona tridentada [C,N,N] en presencia de una fuente de paladio y evaluar su capacidad catalítica en el acoplamiento Suzuki-Miyaura empleando irradiación infrarroja como fuente de calentamiento.

5.2.- Objetivos particulares

- Realizar la síntesis de la (E)-2-(1-(2,2-difenilhidrazono)etil)piridina.
- Sintetizar el complejo ciclopaladado derivado de la (E)-2-(1-(2,2-difenilhidrazono)etil)piridina.
- Explorar el potencial catalítico del complejo ciclopaladado en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura, además de determinar los parámetros de reacción óptimos, empleando irradiación infrarroja como fuente de calentamiento.
- Estudiar el efecto de los sustituyentes en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura por medio de la síntesis de biarilos.



6.- Parte experimental

6.1.- Reactivos

Para desarrollar este trabajo los reactivos empleados fueron: 2-acetilpiridina (99%), *N,N*-difenilhidrazina (97%), cloruro de paladio (99%), bromobenceno (99%), ácido fenilborónico (95%), bromuro de tetrabutilamonio (99%), fosfato de potasio (98%), hidróxido de potasio (85%), carbonato de potasio (99%), acetato de potasio (99%), 1-bromo-4-nitrobenceno (99%), 4-bromoacetofenona (98%), 1-bromo-4-clorobenceno (99%), 4-bromoanisol (99%), 4-bromotolueno (98%), 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%) y sulfato de sodio anhidro (99%). Todos los reactivos usados en el presente trabajo se obtuvieron de la compañía *Sigma-Aldrich* y fueron utilizados sin tratamiento previo.

Los disolventes empleados fueron: metanol (99%), etanol (99%) y agua destilada, estos disolventes se emplearon para las reacciones y se usaron sin tratamiento previo, por otra parte, para la purificación de los productos obtenidos se empleó *n*-hexano, acetato de etilo y diclorometano, los cuales previo a su utilización fueron destilados bajo carbón activado y sulfato de sodio anhidro, todos los disolventes fueron obtenidos de *Reactivos y Productos Químicos Finos* (REPROQUIFIN).

6.2.- Material y equipo

Las reacciones llevadas a cabo se siguieron a través de cromatografía en capa fina (CCF), para ello se emplearon cromatofolios de 0.25 mm marca *Macherey-Nagel* y como revelador luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm).

Los productos de reacción se purificaron por medio de cromatografía flash en columna, usando gel de sílice (malla 70-230) y/o alúmina neutra como fase



estacionaria, empleando como fase móvil diversos gradientes de *n*-hexano/acetato de etilo y diclorometano.

La cuantificación de los productos sintetizados se realizó por peso seco utilizando una balanza analítica digital *Sartorius*, modelo *M-Power*.

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Mel Temp II marca *Electrothermal* y no están corregidos.

El equipo de infrarrojo está constituido por un cilindro metálico hueco al cual en su interior se le ha insertado una lámpara *Osram Thera-Therm 250W*, 125V, conectado a un dimer el cual se empleó para controlar la temperatura.

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

La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C se realizó en un espectrómetro *Varian +300* a 300 MHz para ^1H y a 75 MHz para ^{13}C , utilizando como disolventes cloroformo (CDCl_3) y dimetilsulfóxido ($\text{DMSO-}d_6$). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) relativo al tetrametilsilano (TMS) empleado como referencia interna.

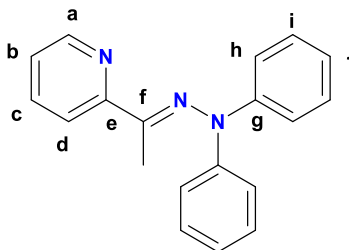
La espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrómetro *JEOLMS-AX505* a una energía de ionización de 70 eV, mediante la técnica de bombardeo rápido de átomos FAB^+ (Fast Atom Bombardment) y en un espectrómetro *JEOL AccuTOF JMS-100LC* a una energía de 19 eV para la técnica de análisis directo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



6.3.- Metodología experimental

6.3.1.- Síntesis de ligante tridentado [C,N,N]: (E)-2-(1-(2,2-difenilhidrazono)etil)piridina

En un matraz bola de 50 mL de capacidad se mezclaron cantidades equimolares de 2-acetilpiridina y de *N,N*-difenilhidrazina (2.23 mmol) contenida en 15 mL de etanol. Esta mezcla se sometió a reflujo durante 2 h empleando como fuente de energía IR. Al crudo de reacción se adicionaron 10 mL de agua, seguido de una extracción líquido-líquido con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica fue tratada con sulfato de sodio anhidro, filtrada por gravedad y concentrada a presión reducida para obtener el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía flash en columna empleando sílica gel como fase estacionaria y *n*-hexano como fase móvil.

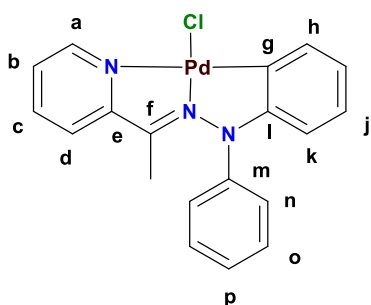


Sólido de color amarillo con p.f. = 60 °C y rendimiento de 77 %. **FT-IR** (ν , cm^{-1}): 3037 (H-Csp²), 2914 (H-Csp³), 1572 (C=N), 1475 (C=C_{Ar}), 1267 (C-N). **EM-DART+**, (19 eV), *m/z*: 287 [M⁺H]⁺, 209 [M⁺H - C₅H₄N]⁺. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS)**: δ 2.11 (s, 3H, CH₃), 7.08 - 7.15 (m, 6H, H-j, H-h), 7.29 - 7.32 (m, 5H, H-c, H-i), 7.71 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-b), 8.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-d), 8.58 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-a). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS)**: δ 16.5 (CH₃), 121.0 (C-b), 121.7 (C-h), 123.4 (C-j), 123.6 (C-d), 129.0 (C-i), 136.0 (C-c), 148.0 (C-g), 148.4 (C-a), 156.3 (C-e), 161.4 (C-f).



6.3.2.- Síntesis del complejo ciclopaladado 6-cloro-1-fenil-11-metilpirido[1',2':3,4][1,3,2]diazapaladolo[1,2-b][1,2,3]benzodiazapaladol

En un matraz bola de 50 mL de capacidad se mezclaron 1 mmol de cloruro de paladio y 8 mL de agua destilada, después de refluir durante 10 minutos bajo irradiación IR se adicionó 1 mmol de (E)-2-(1-(2,2-difenilhidrazono)etil)piridina (**3**), disuelto en 9 mL de metanol, mismo que se dejó refluir durante 20 minutos más. Al crudo de reacción se le realizó una extracción con diclorometano (3 x 10 mL). La fase orgánica se trató con sulfato de sodio anhidro, se filtró por gravedad y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en columna empleando alúmina neutra como fase estacionaria y como medio de elución inicial *n*-hexano-acetato de etilo (6:4 v/v) para eliminar las impurezas presentes, posteriormente se cambió la fase móvil por diclorometano para obtener el producto puro.



Sólido color naranjado con p.f. = 223 °C (descompone) y rendimiento de 62 %. **FT-IR** (ν , cm^{-1}): 3046 (H-Csp²), 1582 (C=N), 1431 (C=C_{Ar}), 1246 (C-N). **EM-FAB+**, (**70 eV**), ***m/z*** (%): 428 [M]⁺ (6), 413 [M-CH₃]⁺ (2), 392 [M-Cl]⁺ (14), 349 [M- C₅H₄N]⁺ (13). **¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆/TMS)**: δ 1.90 (s, 3H, CH₃), 6.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-h), 6.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-i), 6.81 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H, H-j), 7.28 (d, *J* = 6 Hz, 1H, H-k), 7.45 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-o), 7.55-7.56 (m, 3H, H-p, H-n), 7.71 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H, H-b), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-d), 8.11 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-c), 8.51 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, H-a). **¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆/TMS)**: δ 16.0 (CH₃), 100.1 (C-b), 110.3 (C-c), 121.5 (C-d), 124.5 (C-k), 125.6 (C-h), 126.1 (C-j), 128.8 (C-o),



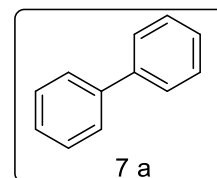
131.0 (C-n), 131.1 (C-p), 133.6 (C-f), 135.7 (C-g), 141.1 (C-i), 149.1 (C-a), 156.0 (C-e), 157.8 (C-m, C-l).

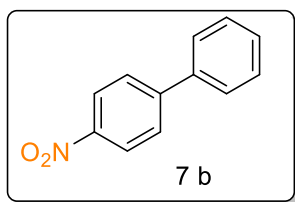
6.3.3.- Procedimiento general para la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura

En un matraz bola de 50 mL de capacidad se mezclaron 0.5 mmol del halogenuro de arilo correspondiente, 0.6 mmol de ácido fenilborónico correspondiente, 1 mmol de base, 0.5 mmol de TBAB como aditivo y el complejo ciclopaladado (**4**) en 3 mL de disolvente, la mezcla de reacción se mantuvo en reflujo bajo IR. La reacción se siguió a través de CCF hasta que se consumieron las materias primas (ver tablas 1-6). El crudo de reacción resultante se trató con 10 mL de agua, seguido de una extracción líquido-líquido empleando *n*-hexano o acetato de etilo. Las fases orgánicas se trataron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron por gravedad y se concentraron a presión reducida. Finalmente, los productos de acoplamiento se purificaron por medio de cromatografía flash en columna usando gel de sílica como fase estacionaria y como fase móvil *n*-hexano o mezclas de *n*-hexano/acetato de etilo.

Los productos de acoplamiento sintetizados se caracterizaron por medio de punto de fusión, así como por espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , los datos obtenidos fueron contrastados con los reportados en la literatura.⁷⁴⁻⁷⁹

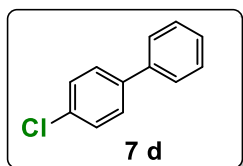
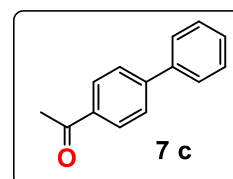
Bifenilo **7a**.⁷⁴ Sólido blanco, punto de fusión 68-70°C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3/TMS): δ 7.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, Ar). 7.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H, Ar), 7.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H, Ar). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3/TMS): δ 127.1, 127.2, 128.7, 141.2.





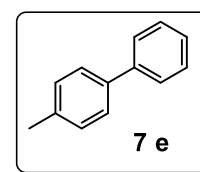
4-Nitrobifenilo **7b**.⁷⁴ Sólido Amarillo, punto de fusión 112-114 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.44-7.52 (m, 3H, Ar), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.75 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, Ar), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ 124.0, 127.3, 127.7, 128.8, 129.1, 138.7, 147.0, 147.5.

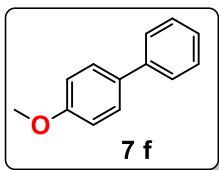
4-Acetilbifenilo **7c**.⁷⁴ Sólido blanco, punto de fusión 120-121°C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 2.64 (s, 3H, CH₃), 7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ar), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ar), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ 197.9, 145.7, 139.8, 135.8, 128.9, 128.2, 127.3, 127.2, 26.6.



4-Clorobifenilo **7d**.⁷⁵ Sólido blanco, punto de fusión 76-78°C ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 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 Hz, 2H, Ar). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ 126.9, 127.5, 128.3, 128.8, 133.3, 139.6, 139.9.

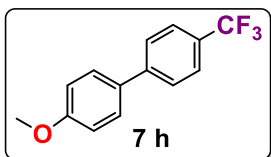
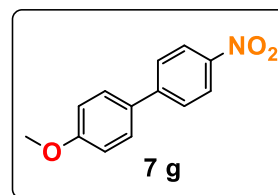
4-Metilbifenilo **7e**.⁷⁴ Sólido blanco, punto de fusión 45-47 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 2.39 (s, 3H, CH₃), 7.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ 21.0, 126.9, 128.6, 129.4, 136.9, 138.3, 141.1.





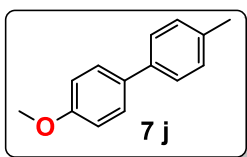
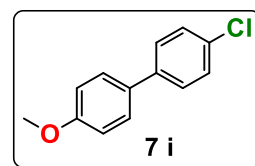
4-Metoxibifenilo **7f**.⁷⁴ Sólido blanco, punto de fusión 88-90 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS):** δ 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar); 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar), 7.50-7.57 (m, 4H, Ar). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS):** δ 55.3, 114.1, 126.6, 126.7, 128.1, 128.7, 133.7, 140.8, 159.1.

4-Metoxi-4'-nitrobifenilo **7g**.⁷⁵ Sólido blanco, punto de fusión 106-108 °C. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS):** δ 3.87 (s, 3H, OCH₃), 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). **¹³C RMN (75 MHz CDCl₃/TMS):** δ 55.3, 114.5, 124.1, 127.0, 128.5, 131.0, 146.4, 147.1, 160.3



4-Metoxi-4'-(trifluorometil)bifenilo **7h**.⁷⁶ Sólido blanco, punto de fusión 124-126 °C. **¹H RMN (300 MHz CDCl₃/TMS):** δ 3.86 (s, 3H, OCH₃), 7.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar), 7.65 (s, 4H, Ar). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS):** δ 55.3, 114.4, 122.5, 125.6, 126.1, 126.8, 128.3, 128.8, 130.8, 132.1, 144.2, 159.8.

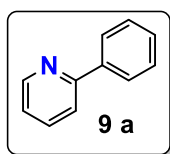
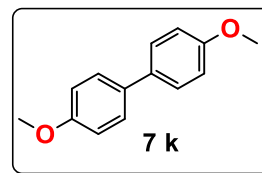
4-Cloro-4'-metoxibifenilo **7i**.⁷⁵ Sólido blanco. **¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS):** δ 3.85 (s, 3H CH₃), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar), 7.39 (d, *J* = 9 Hz, 2H, Ar), 7.47 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, Ar), 7.50 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, Ar). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS):** δ 55.3, 114.2, 127.9, 128.0, 128.8, 132.4, 132.6, 139.2, 159.3



4-Metil-4'-metoxibifenilo **7j**.⁷⁵ Sólido blanco, punto de fusión 112-114 °C. **¹H RMN (300 MHz CDCl₃/TMS):** δ 2.38 (s, 3H, CH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 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). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS):** δ 21.0, 55.3, 114.1, 126.5, 127.9, 128.7, 129.4, 130.8, 133.7, 136.3, 137.9, 158.8.

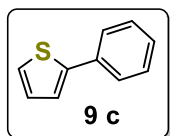
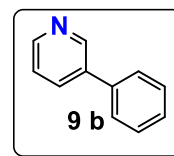


4,4'-Dimetoxibifenilo **7k**.⁷⁷ Sólido blanco, punto de fusión 178-180 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 3.84 (s, 6H, OCH₃), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H, Ar), 7.45 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H, Ar). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ 55.3, 114.1, 127.7, 133.4, 158.6.



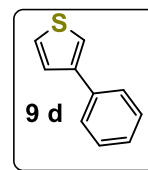
2-Fenilpiridina **9a**.⁷⁸ Aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.32-7.59 (m, 6H, Ar), 7.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar), 8.59 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, Ar), 8.85 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, Ar). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ 123.4, 127.0, 128.0, 128.7, 128.9, 130.7, 134.2, 136.5, 137.7, 148.2, 148.3.

3-Fenilpiridina **9b**.⁷⁵ Aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 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). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ 121.2, 127.1, 127.2, 128.7, 141.2, 150.1, 152.1



2-Feniltiofeno **9c**.⁷⁸ Aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.06-7.09 (m, 1H, Ar), 7.25-7.44 (m, 5H, Ar), 7.60-7.63 (m, 2H, Ar). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ 123.0, 124.7, 125.9, 127.1, 127.4, 127.9, 128.7, 128.8.

3-Feniltiofeno **9d**.⁷⁹ Aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃/TMS): δ 7.29-7.47 (m, 6H, Ar), 7.61 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H, Ar). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃/TMS): δ 119.7, 120.2, 126.1, 126.3, 126.4, 127.1, 128.7.



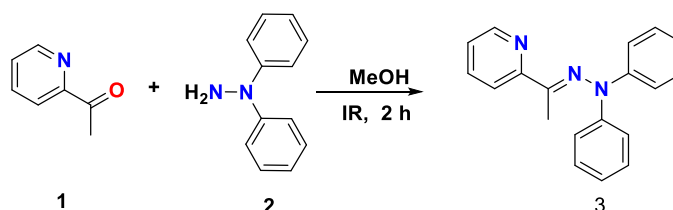


7.- Resultados y discusión

7.1.- Síntesis de ligante tridentado [C,N,N]: (E)-2-(1-(2,2-difenilhidrazono)etil)piridina

Las hidrazonas han sido intermediarios de suma importancia dentro de la química orgánica, así como también en la química organometálica ya que en esta se les ha encontrado una gran aplicación como ligantes orgánicos. En este sentido las arilhidrazonas han sido estudiadas como ligantes eficientes, debido a su capacidad de actuar como ligandos tridentados⁸⁰ en reacciones de ciclopaladación.

Debido a lo anterior y con el gran interés de obtener un ligante tridentado [C,N,N] derivado de una arilhidrazona, se llevó a cabo la síntesis de la arilhidrazona (E)-2-(1-(2,2-difenilhidrazono)etil)piridina (**3**), a través de una reacción típica de condensación entre la 2-acetilpiridina (**1**) y la *N,N*-difenilhidrazina (**2**) (**Esquema 24**), con el propósito de obtener un ligante capaz de ser empleado posteriormente en reacciones de ciclopaladación.

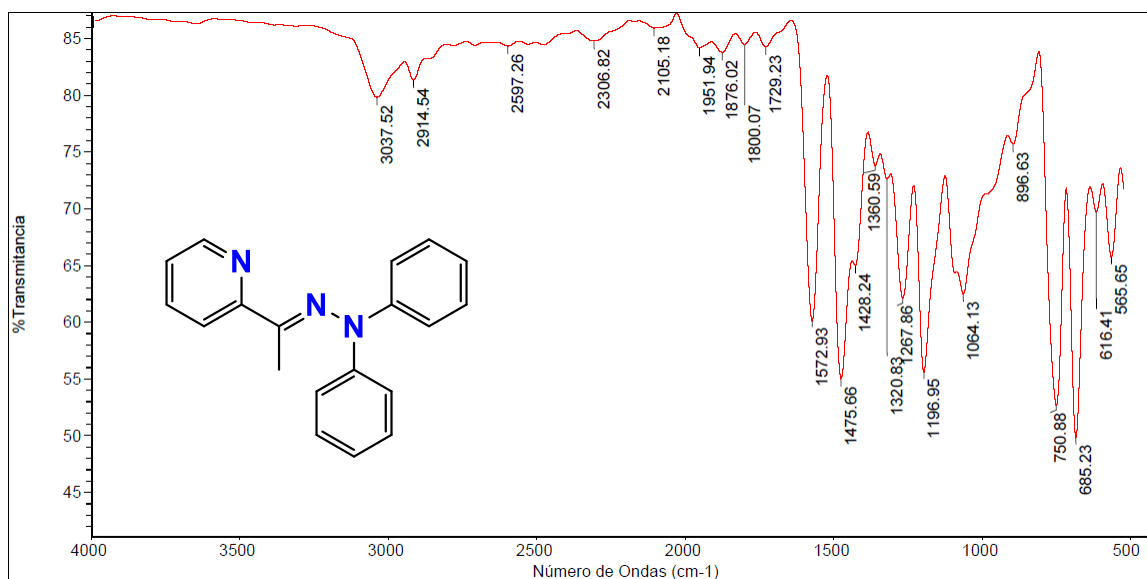


Esquema 24.- Síntesis de la (E)-2-(1-(2,2-difenilhidrazono)etil)piridina.

La arilhidrazona sintetizada (**compuesto 3**) fue obtenida como sólido de color amarillo, con rendimiento del 77% el cual ostenta un punto de fusión de 60°C. El compuesto fue caracterizado a través de Espectroscopía de Infrarrojo (IR), Espectrometría de Masas (EM), y Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C (RMN ¹H y ¹³C).



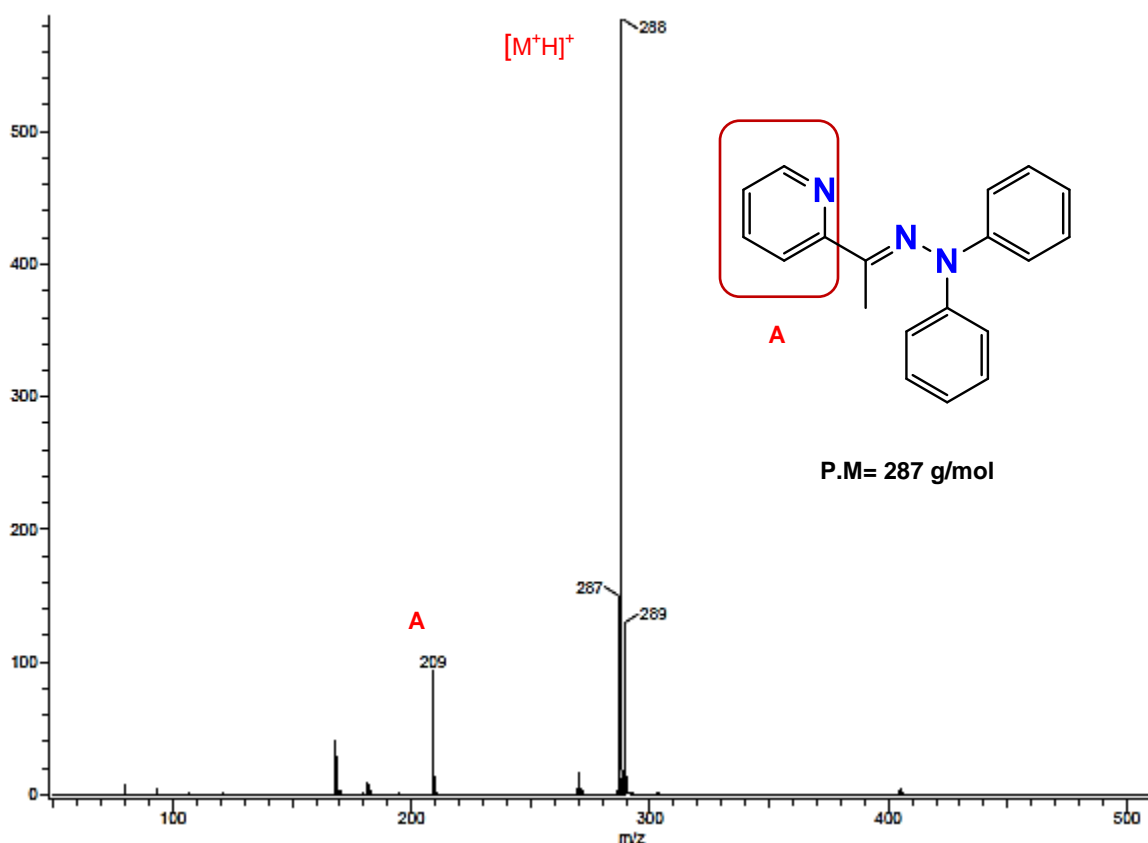
En el espectro de Infrarrojo (**Espectro 1**) para el ligante tridentado, se observa en 3037 cm^{-1} una banda asignada a la vibración de tensión de los átomos de H-Csp^2 de los anillos aromáticos. Por su parte, en la región de 2914 cm^{-1} se encuentra una banda correspondiente a la vibración de tensión H-Csp^3 debido al grupo metilo. A su vez, se pueden apreciar en el intervalo comprendido de 1951 a 1729 cm^{-1} las bandas denominadas armónicos en la que a simple vista por el patrón que presentan es característico de un sistema monosustituido. Así mismo en 750 cm^{-1} y 685 cm^{-1} se localizan dos bandas intensas propias a las vibraciones de flexión C-H fuera del plano que confirman la monosustitución de los anillos aromáticos presentes en la molécula. Además, se observa en el espectro de IR que la estructura de la molécula cuenta con un grupo imino ya que en 1572 cm^{-1} se presenta una banda característica debida a la vibración de tensión C=N . También se observa una banda representativa de la vibración de tensión de los dobles enlaces C=C de los anillos aromáticos, por último, en la región de 1267 cm^{-1} se encuentra una banda correspondiente a la amina unida a los grupos fenilo, producida por la vibración de tensión C-N .



Espectro 1.- FT-IR (ATR) del ligante tridentado.



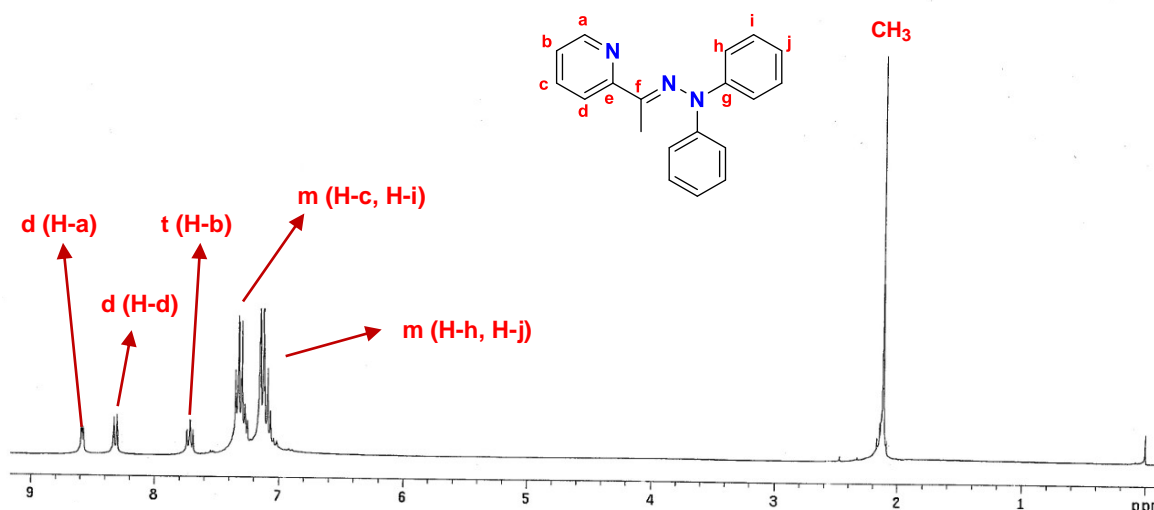
En el espectro de masas (**Espectro 2**), el cual fue realizado mediante la técnica DART, se puede observar en 288 m/z el ion molecular $[M^+H]^+$ que representa la masa molecular del complejo más una unidad, este ion también corresponde al pico base y al ser la señal más intensa indica que la molécula es de difícil fragmentación, además es apreciable en 209 m/z una señal que corresponde a la pérdida del anillo heterocíclico de piridina $[M^+H - C_5H_4N]^+$.



En el espectro de RMN 1H (**Espectro 3**), se observa a campo alto, situada en 2.11 ppm una señal simple la cual integra para tres hidrógenos correspondientes a los protones del grupo metilo, desplazada hacia campo bajo entre 7.08 y 7.15 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para seis hidrógenos y que corresponde a los hidrógenos H-h y H-j, seguido entre 7.29 y 7.32 ppm se presenta una señal



múltiple la cual integra para cinco hidrógenos, esta señal es asignada a los hidrógenos H-c y H-i, en esta misma zona se observa en 7.71 ppm una señal triple que integra para un hidrógeno que tiene una constante de acoplamiento $J = 6.3$ Hz correspondiente al hidrógeno H-b, desplazado ligeramente hacia campos bajos se aprecia una señal doble en 8.32 ppm la cual tiene una constante de acoplamiento $J = 8.1$ Hz y es debida al hidrógeno H-d. Finalmente en 8.58 ppm se encuentra una señal doble que integra para un hidrógeno y tiene una constante de acoplamiento $J = 5.7$ Hz, esta señal es atribuida al hidrógeno H-a debido a que este protón se encuentra más desapantallado por el ambiente químico en el que está inmerso, ya que al ser un protón de un sistema aromático y encontrarse adyacente a un átomo más electronegativo como lo es el nitrógeno, el valor de su desplazamiento es mayor.

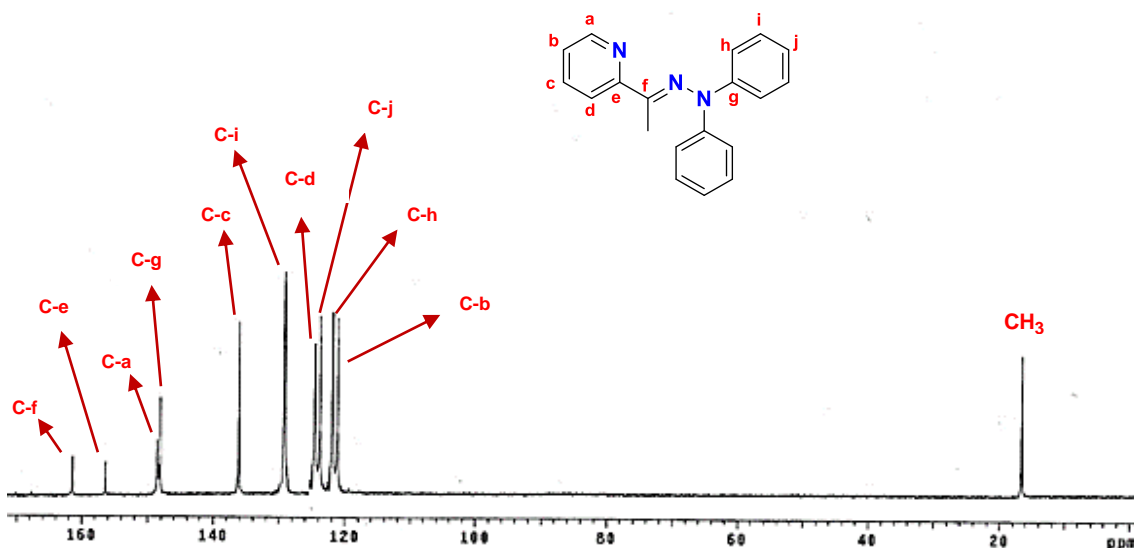


Espectro 3.- ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ , ppm) del ligante tridentado.

En el espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 4**), se observa a campo alto en 16.5 ppm una señal perteneciente al átomo de carbono del grupo metilo, desplazado hacia campo bajo en 121.7, 123.4, 129.0 y 148.0 ppm se encuentran las señales de los carbonos pertenecientes al anillo bencénico C-h, C-j, C-i y C-g respectivamente,



esta última señal perteneciente a un carbono cuaternario se presenta a un desplazamiento mayor, esto se debe al efecto de desapantallamiento que ejerce el átomo de nitrógeno al encontrarse directamente unido a él. Desplazadas hacia campo bajo se encuentran las señales de los carbonos C-b, C-d, C-c y C-a del anillo heterocíclico en 121.0, 123.6, 136.0 y 148.4 ppm respectivamente, en 156.3 ppm se presenta la señal del carbono cuaternario del heterociclo piridínico C-e y finalmente se aprecia la señal del carbono imínico C-f en 161.4 ppm.



Espectro 4.- ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , δ , ppm) del ligante tridentado.

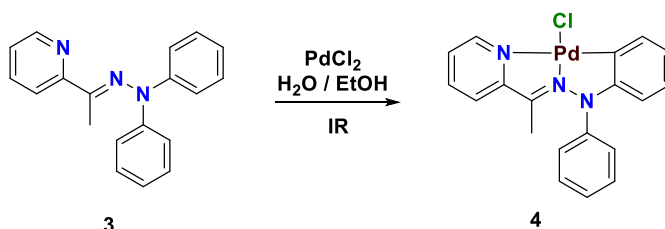
7.2.- Síntesis del complejo ciclopaladado 6-cloro-1-fenil-11-metilpirido[1',2':3,4][1,3,2]diazapaladolo[1,2-b][1,2,3]benzodiazapaladol

Los complejos de tipo pinza son una clase de compuestos que tienen una gran importancia debido a su versatilidad y diversas aplicaciones, como: transformaciones asimétricas, activación de enlaces C-H, así como reacciones de acoplamiento. Sin embargo, dentro de los complejos tipo pinza, los complejos de paladio han tenido un gran auge, particularmente debido a su eficiencia en



catálisis y esta gran atención que han recibido es ocasionada principalmente a las propiedades que poseen vinculadas a su sitio auxiliar.⁸¹

Una vez sintetizado y caracterizado exitosamente el ligante tridentado [C,N,N], con el propósito de obtener un complejo que posteriormente se pueda emplear como precursor catalítico en reacciones de acoplamiento, se llevó a cabo la síntesis del complejo ciclopaladado (**4**) del tipo pinza asimétrico derivado de la (E)-2-(1-(2,2-difenilhidrazono)etil)piridina (**3**), a través de una reacción de paladación directa intramolecular entre esta arilhidrazona y PdCl₂ como fuente de paladio, empleando un sistema acuoso como medio de reacción e IR como fuente alterna de calentamiento para promover la reacción de paladación (**Esquema 25**).



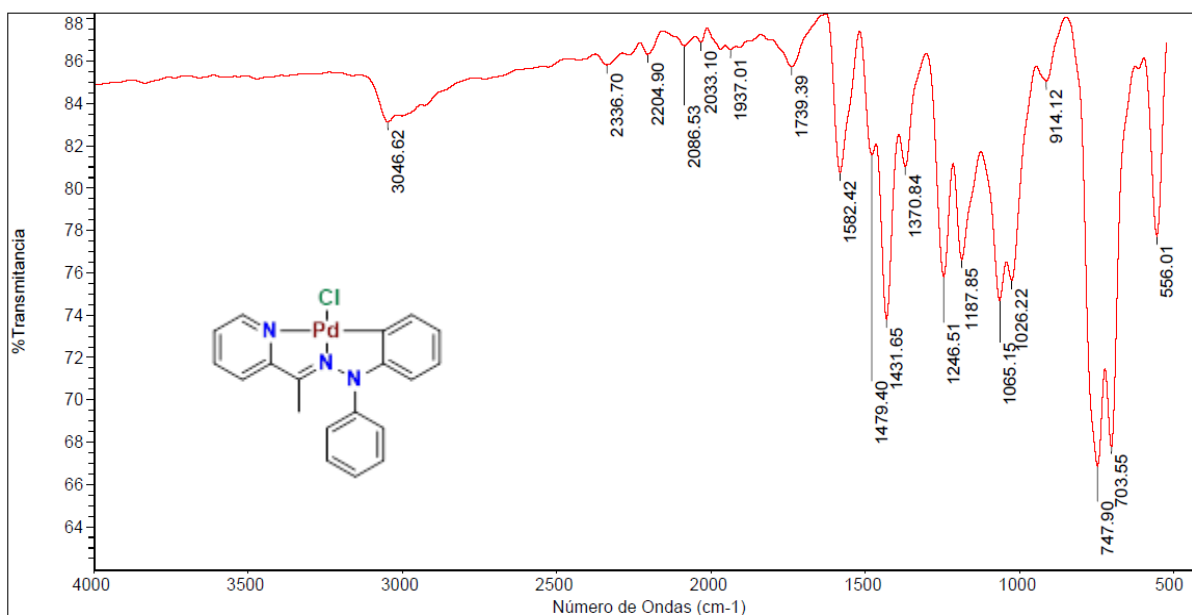
Esquema 25.- Síntesis del 6-cloro-1-fenil-11-metilpirido[1',2':3,4][1,3,2]diazapaladolo[1,2-b][1,2,3]benzodiazapaladol.

El complejo ciclopaladado (**4**) fue obtenido como sólido de color naranja, con rendimiento de 62% el cual presenta un punto de descomposición de 223°C. La estructura del compuesto fue elucidada a través de Espectroscopía de Infrarrojo (IR), Espectrometría de Masas (EM), y Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C (RMN ¹H y ¹³C).

En el espectro de IR correspondiente al complejo ciclopaladado (**Espectro 5**), en la zona de enlaces sencillos, se aprecia una banda en 3046 cm⁻¹ característica de la vibración de tensión H-Csp² de los anillos aromáticos. En la región de enlaces múltiples en 1582 cm⁻¹ se observa una banda asociada a la vibración de tensión del doble enlace C=N del grupo imino, la cual se encuentra desplazada aproximadamente 10 cm⁻¹ con respecto al ligante libre, lo que confirma la

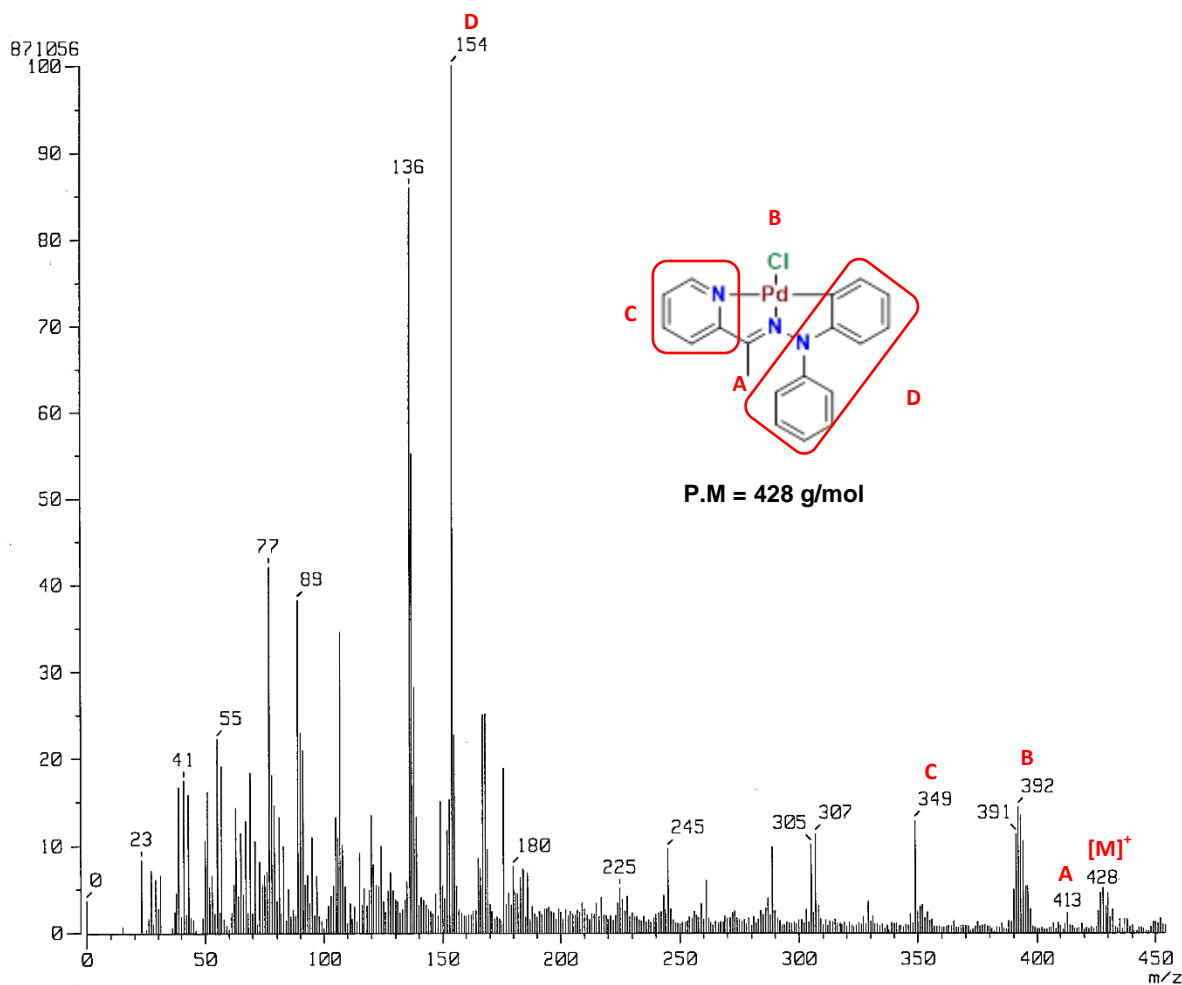


coordinación del átomo del nitrógeno hacia el centro metálico (paladio). En 1431 cm^{-1} se observa otra banda la cual es debida a la vibración de tensión de los enlaces C=C de los sistemas aromáticos y finalmente es posible observar en 1246 cm^{-1} la banda correspondiente a la vibración de tensión C-N. Es posible apreciar que debido a la presencia del átomo de paladio las bandas descritas anteriormente se encuentran ligeramente desplazadas y muestran una intensidad débil en comparación al espectro de IR del **compuesto 3**.



Espectro 5.- FT-IR (cm^{-1}) del complejo ciclopaladado.

En el espectro de masas obtenido por la técnica FAB+ (Bombardeo de Átomos Rápidos por sus siglas en inglés) que se muestra en el **Espectro 6** se observa en 428 m/z el ion molecular $[\text{M}]^+$, el cual concuerda con la masa molecular del compuesto esperado. En 413 m/z se aprecia un pico que corresponde a la pérdida de un grupo metilo $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$, otro pico que aparece en 392 m/z es asignado a la pérdida del átomo de cloro $[\text{M} - \text{Cl}]^+$, también se puede observar en 349 m/z un ion que indica la pérdida del anillo heterocíclico de la piridina $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_4\text{N}]^+$. Finalmente, el pico base aparece en 154 m/z con un 100% de abundancia relativa, pertenece a la pérdida de los dos anillos aromáticos $[\text{M} - \text{C}_{12}\text{H}_{10}]^+$.



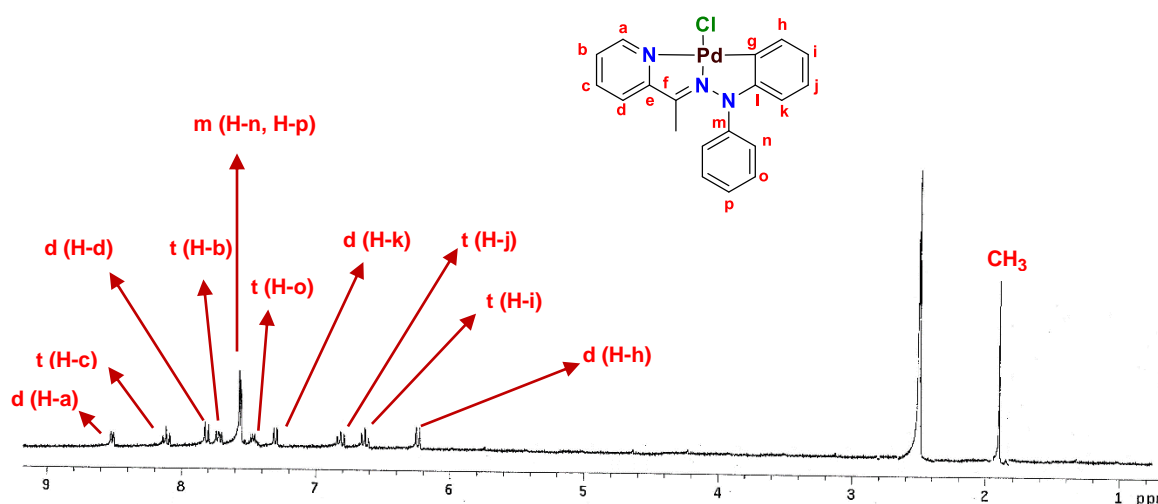
Espectro 6.- EM-FAB+, (70 eV) del complejo ciclopaladado.

El espectro de RMN ^1H del paladaciclo (**Espectro 7**) muestra diferencias significativas en comparación al del ligante (**Espectro 3**), hacia campo alto en 1.90 ppm se observa una señal simple que integra para tres protones correspondientes a los hidrógenos del grupo metilo, desplazadas hacia campo bajo se aprecian cuatro señales en 6.23, 6.63, 6.81 y 7.28 ppm, que presentan una multiplicidad de doblete ($J = 6.6$ Hz), triplete ($J = 7.5$ Hz), triplete ($J = 13.5$ Hz) y doblete ($J = 6$ Hz) respectivamente, cada una de ellas integra para un protón, esas señales son asignadas a los hidrógenos H-h, H-i, H-j y H-k del sistema ciclopaladado.

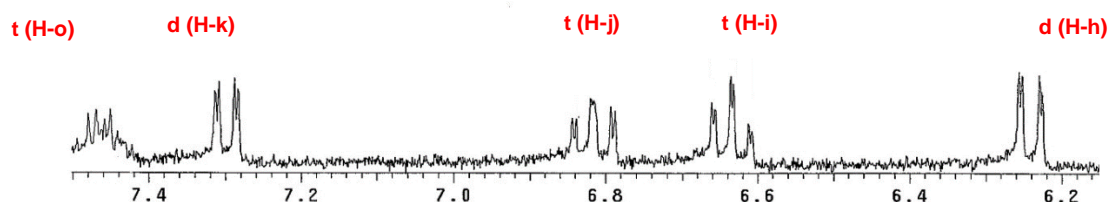
Desplazadas ligeramente hacia frecuencias más altas, es posible apreciar en 7.45 ppm una señal triple ($J = 8.7$ Hz) que integra para dos protones, además de una



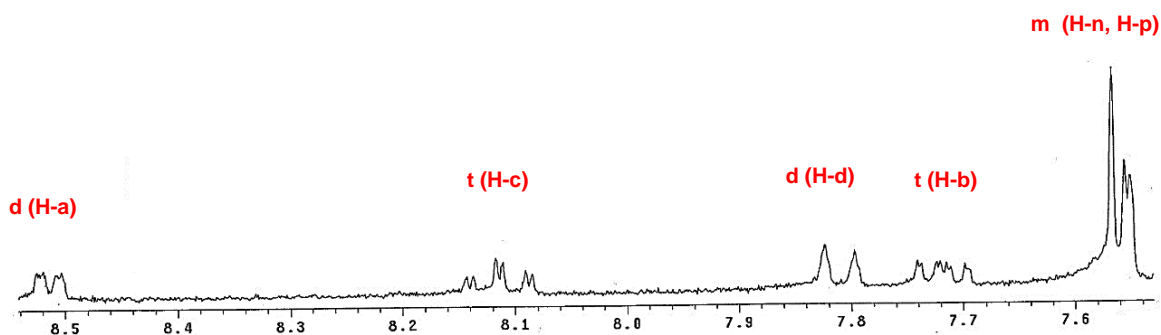
señal múltiple que integra para tres protones en un intervalo de 7.55 - 7.56 ppm pertenecientes a los hidrógenos *meta*, *para* y *orto* (H-o, H-p y H-n) del anillo aromático no paladado. Por último, se muestran las señales asignadas a los hidrógenos H-b, H-d, H-c y H-a del anillo aza heterocíclico en 7.71, 7.81, 8.11 y 8.51 ppm. Todas ellas integran para un protón y muestran una multiplicidad de triplete ($J = 4.2$ Hz), doblete ($J = 8.1$ Hz), triplete ($J = 6.3$ Hz) y doblete ($J = 4.5$ Hz) respectivamente. Para una mejor apreciación de las señales descritas anteriormente se muestra una ampliación de ellas en los espectros 7.1 y 7.2.



Espectro 7.- ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ , ppm) del complejo ciclopaladado.

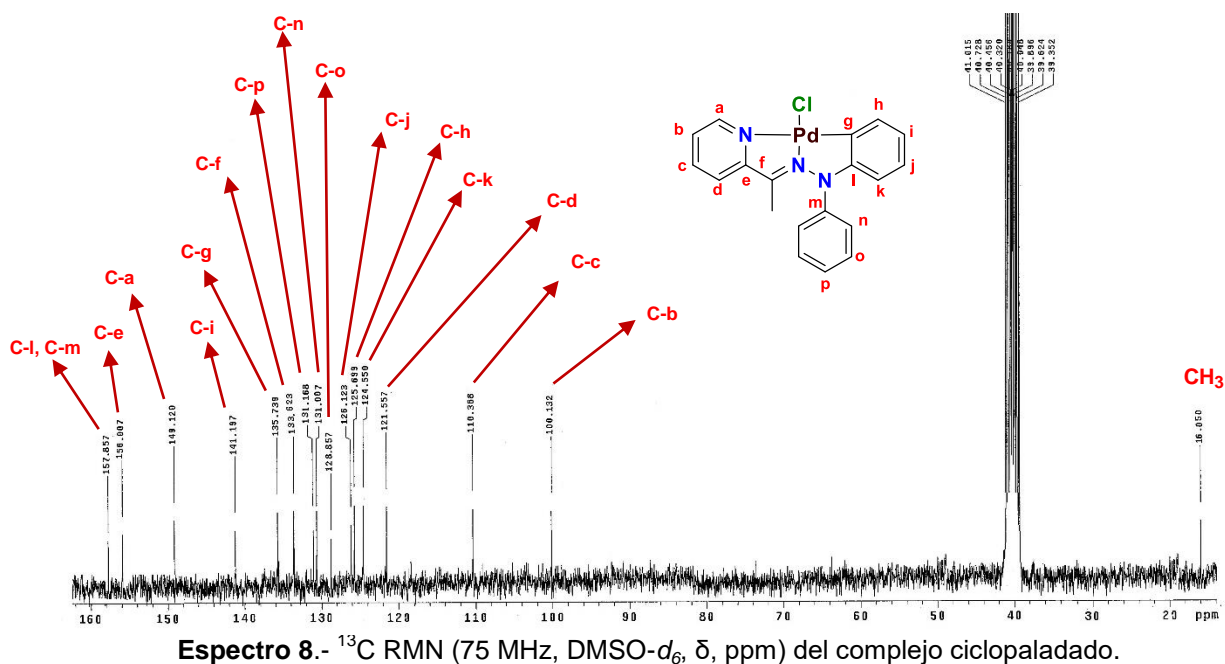


Espectro 7.1.- ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ , ppm) del complejo ciclopaladado, ampliación de 6.2 a 7.3 ppm.



Espectro 7.2.- ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ , ppm) del complejo ciclopaladado, ampliación de 7.54 a 8.54 ppm.

En el espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 8**) se observa situada en campo alto la señal correspondiente al grupo metilo en 16.0 ppm, desplazadas hacia frecuencias altas se aprecian en 100.1, 110.3, 121.5 149.1 y 156.0 ppm las señales de los átomos de carbono C-b, C-c, C-d, C-a y C-e respectivamente, pertenecientes al anillo heterocíclico de piridina. Las señales de los átomos de carbono C-k, C-h, C-j, C-g y C-i, correspondientes al sistema aromático ciclopaladado aparecen en 124.5, 125.6, 126.1, 135.7 y 141.1 ppm respectivamente. A su vez las señales presentes en 128.8 ppm (C-o), 131.0 ppm (C-n) y 131.1 ppm (C-p) corresponden a los átomos de carbono del anillo aromático no paladado. La señal asignada al átomo de carbono del grupo imino (C-f), se localiza en 133.6 ppm y finalmente en la región de 157.8 ppm se encuentran solapadas las señales de los dos átomos de carbono cuaternarios pertenecientes a los sistemas aromáticos ortopaladado y no paladado que se encuentran unidos directamente al átomo de N (C-l y C-m).



Cabe mencionar que en los espectros del complejo ciclopaladado de RMN ^1H y ^{13}C , se observa una diferencia significativa en la cantidad de señales observadas, así como su desplazamiento respecto a los del ligante libre, esto debido a que una vez dada la reacción de paladación al estar el átomo de Pd unido a un átomo de carbono del sistema aromático cambia el ambiente químico de los átomos, por lo que es posible apreciar señales que anteriormente eran de átomos equivalentes.

Una vez elucidada y confirmada la estructura del complejo ciclopaladado a través de las técnicas espectroscópicas descritas, se deduce que cumple con las características estructurales y electrónicas que lo convierten en un buen candidato a ser empleado como precursor catalítico en la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura.

Principalmente el paladaciclo está conformado por dos anillos de cinco miembros, además cuenta con un átomo de nitrógeno proveniente de la hidrazona unido al átomo de Pd que actúa como grupo donador de electrones, lo que le permite estabilidad a la molécula, adicionalmente dispone de dos grupos fenilo, los cuales



inducen densidad electrónica hacia el átomo de Pd, característica determinante puesto que favorece la adición oxidativa, dentro del ciclo catalítico. Por último, cuenta con un fragmento hemilábil, asociado al sistema aza heterocíclico, denominado así ya que a pesar de que el átomo de Pd se encuentra directamente unido al átomo de nitrógeno, este es un átomo donador más débil propenso a la disociación del enlace, capaz de generar de manera reversible, pero sin la necesidad de su disociación absoluta, un sitio vacante en la esfera de coordinación del Pd, confiriéndole así la capacidad de estabilizar especies intermediarias^{82,83} (Figura 16).

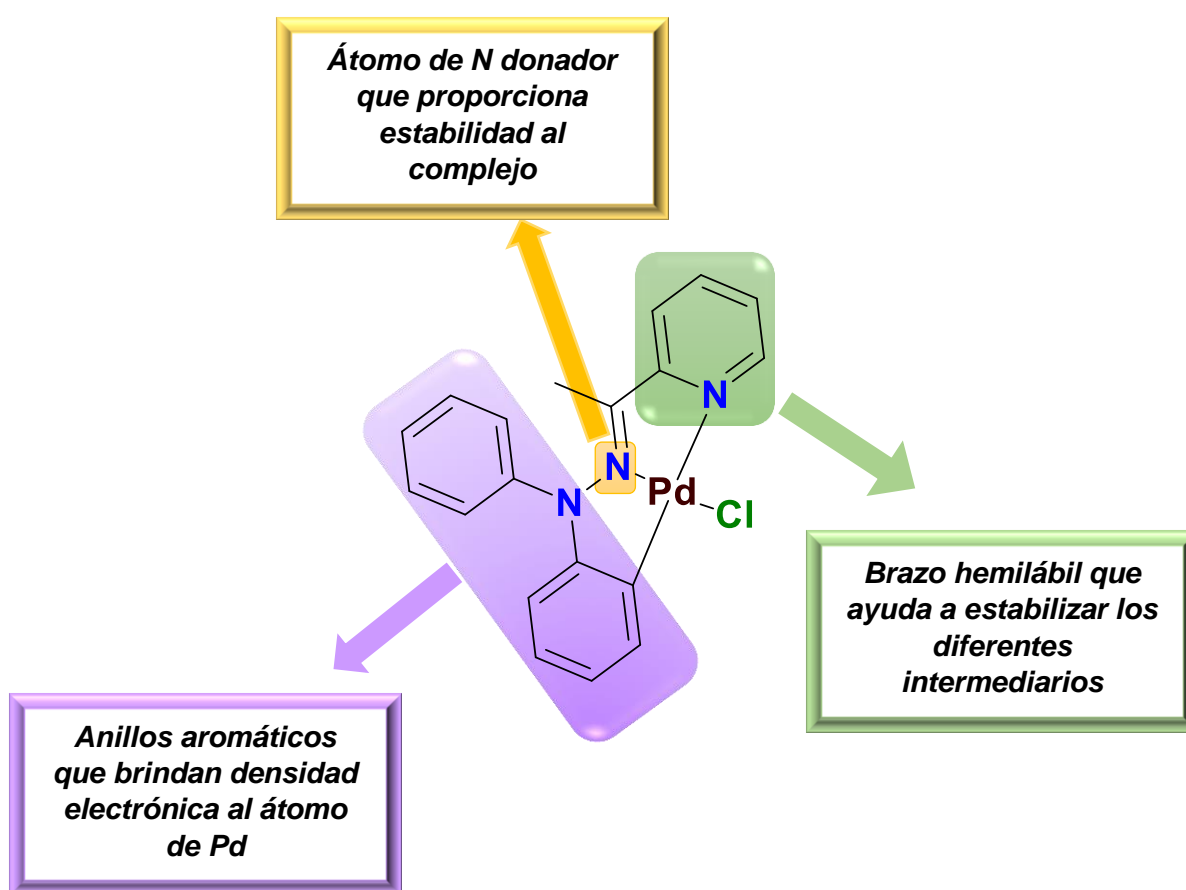


Figura 16.- Características estructurales del complejo ciclopaladado sintetizado.



7.3.- Evaluación catalítica en el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura

Como se ha mencionado anteriormente las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición como el Pd han sido de suma importancia dentro de la síntesis orgánica moderna. En particular el acoplamiento Suzuki-Miyaura, representa uno de los métodos más empleados en la síntesis de fármacos, agroquímicos y materiales de investigación, esto en gran parte atribuible a los compuestos organoboranos que son empleados en este acoplamiento cruzado, ya que se pueden encontrar una amplia gama de ellos y son muy estables.⁸⁴

En este contexto, teniendo en cuenta que los paladaciclos se han empleado con asiduidad en este tipo de acoplamiento y sabiendo que el complejo ciclopaladado (4) presenta estructuralmente características favorables para ser aprovechado como precursor catalítico, se optó por evaluar el potencial catalítico del complejo ciclopaladado en la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura, para lo cual se estudiaron los siguientes parámetros con la finalidad de obtener las condiciones óptimas para dicho acoplamiento al utilizar el paladaciclo como precatalizador.

- ❖ Concentración óptima de catalizador.
- ❖ Base apropiada.
- ❖ Disolvente adecuado.
- ❖ Evaluar el empleo de TBAB como aditivo en la reacción de acoplamiento.

7.3.1.- Evaluación de la concentración de catalizador

Una de las ventajas que presenta la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura es que puede ser realizada con cantidades pequeñas de catalizador, por lo que determinar la concentración de catalizador adecuada para efectuar la reacción es fundamental. Para ello se utilizó como reacción modelo el acoplamiento entre bromobenceno y ácido fenilborónico, empleando como base K_3PO_4 , en presencia



de TBAB como aditivo, en una mezcla de MeOH/H₂O como medio de reacción, de acuerdo a los resultados previos obtenidos por el grupo de trabajo.⁷³

En primera instancia, se determinó la concentración óptima de catalizador, para lo cual se realizó una serie de experimentos. De acuerdo a los rendimientos obtenidos del producto de acoplamiento, se definió la concentración de catalizador [Pd] ideal para el sistema, los resultados obtenidos se muestran en la **tabla 1**.

Tabla 1. Resultados de la evaluación de la concentración de catalizador para la reacción tipo Suzuki-Miyaura.

Ensayo	Concentración de catalizador [Pd] % mol	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	0.25	60	10
2	0.5	60	20
3	1	60	50
4	2	60	30

Condiciones de reacción: 0.5 mmol bromobenceno, 0.6 mmol ácido fenilborónico, 1 mmol K₃PO₄, 0.5 mmol TBAB, 3 mL MeOH/H₂O 1:1 v/v. IR como fuente de activación. ^aDeterminado por ccf. ^bRendimiento aislado.

Teniendo en cuenta que la reacción se puede efectuar con concentraciones bajas de catalizador, inicialmente se empleó una concentración de 0.25% mol de catalizador (ensayo 1), como se muestra en la **tabla 1** al emplear esta concentración de catalizador se obtuvo un rendimiento de 10% del producto de acoplamiento, razón por lo que se decidió aumentar la concentración de catalizador a 0.5% mol (ensayo 2), notándose que el rendimiento de la reacción tuvo un ligero incremento del 10%. Con el propósito de obtener un mejor rendimiento y observando la tendencia de los resultados, se decidió emplear una cantidad más elevada, la cual fue de 1% mol de concentración de catalizador (ensayo 3), esta modificación permitió incrementar el rendimiento del producto a



un 50%. En el intento de mejorar el rendimiento del producto de reacción se decidió aumentar la concentración de catalizador a 2 % mol (ensayo 4) sin embargo no se obtuvieron resultados satisfactorios. Por lo que se estableció como concentración de catalizador óptima 1% mol.

7.3.2.- Evaluación de la base

Otro de los factores relevantes dentro de la reacción de acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura es el empleo inobjetable de una base, ya que esta actúa de tal manera que es capaz de aumentar el carácter nucleofílico de los compuestos de organoboro, haciéndolos más reactivos, propiciando así la transmetalación,^{85,86} que es el paso más importante dentro del ciclo catalítico, por lo que, sin la presencia de la base no se podría llevar a cabo la reacción.

Dado lo anterior en la **Tabla 2** se muestran los resultados obtenidos en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura empleando diferentes bases.

Tabla 2. Resultados de la evaluación de la base para la reacción tipo Suzuki-Miyaura.

Ensayo	Base	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	K ₃ PO ₄	60	50
2	K ₂ CO ₃	60	52
3	KOH	60	50
4	KOAc	60	10

Condiciones de reacción: 0.5 mmol bromobenceno, 0.6 mmol ácido fenilborónico, 1 mmol de base, 0.5 mmol TBAB, 3 mL MeOH/H₂O 1:1 v/v, [Pd]= 1%. IR como fuente de activación. ^aDeterminado por ccf. ^bRendimiento aislado.

Con base en los datos de la **tabla 1**, se observa que el uso del acetato de potasio no proporciona buenos rendimientos en el producto de acoplamiento, solo



conduce al 10% de conversión (ensayo 4). Por otra parte, el remplazo del acetato de potasio por fosfato e hidróxido de potasio mejoraron sustancialmente el rendimiento a 50% (ensayo 1 y 3). Finalmente, cuando se empleó carbonato de potasio (ensayo 2) se observaron resultados equiparables en el rendimiento del producto de acoplamiento obteniéndose un 52%. Debido al fácil manejo, accesibilidad y baja toxicidad se decide elegir al carbonato de potasio como la mejor base para llevar a cabo el acoplamiento entre bromobenceno y ácido fenilborónico.

7.3.3.- Evaluación del medio de reacción

Es importante mencionar que determinar el medio de reacción adecuado para poder llevar a cabo esta reacción reside en la capacidad del disolvente para permitir que los reactivos puedan interactuar entre ellos de una forma apropiada, para propiciar una síntesis favorable.

Bajo esta perspectiva y debido a que en las últimas décadas a través de un protocolo que ha surgido, conocido como “Los 12 Principios de la Química Verde”, se ha buscado descifrar e implementar nuevas metodologías científicas que puedan proveer de protección a la salud humana, además de ser benéficas con el medio ambiente.⁸⁷ Con la intención de encontrar medios de reacción benignos con el medio ambiente, así como mejorar los rendimientos de conversión, se decidió llevar a cabo la reacción empleando medios de reacción eco amigables, tales como; agua, metanol y su combinación, los resultados se muestran en la **tabla 3**.



Tabla 3. Resultados de la evaluación de la influencia del disolvente para la reacción tipo Suzuki-Miyaura.

Ensayo	Disolvente	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	MeOH/H ₂ O	60	52
2	MeOH	60	Trazas
3	H ₂ O	60	80
4 ^c	H ₂ O	300	30

Condiciones de reacción: 0.5 mmol bromobenceno, 0.6 mmol ácido fenilborónico, 1 mmol de K₂CO₃, 0.5 mmol TBAB, 3 mL disolvente (1:1 v/v), [Pd]= 1%. IR como fuente de activación. ^aDeterminado por ccf. ^bRendimiento aislado. ^cRealizado en ausencia de TBAB.

Como se puede apreciar en la **tabla 3** inicialmente se llevó a cabo la reacción empleando una mezcla de disolventes MeOH/H₂O (ensayo 1), obteniéndose un rendimiento moderado del producto de acoplamiento del 52%, sin embargo, al momento de efectuarse la reacción en MeOH, únicamente se obtienen trazas del producto de acoplamiento, no obstante cuando se emplea agua como disolvente se obtiene una conversión del 80% (ensayo 2 y 3). Estos resultados fueron determinantes para establecer que el medio acuoso resulta ideal para llevar a cabo la reacción de acoplamiento, lo que supone grandísimas ventajas aunadas a los altos rendimientos, ya que es un disolvente de fácil acceso además de ser barato, no es tóxico, eco amigable y en cuanto a catálisis se refiere, el agua permite la fácil separación y reciclaje del catalizador debido a su baja miscibilidad con la mayoría de los disolventes orgánicos.⁸⁸

Por otra parte, se realizó la reacción en ausencia del aditivo TBAB (ensayo 4), para comprobar si era indispensable su participación dentro de la reacción de acoplamiento, esto debido a que se sabe que el TBAB es capaz de estabilizar las nano partículas coloidales de Pd (0) que actúan como catalizadores en el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura.⁴⁶ Como se puede observar, la reacción de



acoplamiento si se lleva a cabo en ausencia del aditivo TBAB pero se puede apreciar que el tiempo en el cual se efectúa la reacción es muy elevado y el rendimiento del producto de acoplamiento es bajo, lo que indica que es esencial el empleo del aditivo TBAB en la reacción, no solo por su capacidad de estabilizar las partículas de Pd (0) activo, puesto que esta sal cuaternaria de amonio también actúa como un agente de transferencia de fase⁸⁹⁻⁹¹ y es capaz de aumentar la velocidad de la misma, esto es debido a que los sustratos empleados no son solubles en el disolvente por lo que aunque exista agitación en el sistema hay poca tendencia por parte de los reactivos a interactuar entre ellos y por consiguiente a reaccionar ya que ambos se encuentran de alguna forma en fases separadas lo que evita el contacto entre ellos, de tal manera que el TBAB facilita la migración de los reactivos de una fase hacia otra para que se pueda producir la reacción.

Derivado de lo mencionado anteriormente y de los resultados obtenidos, fue posible establecer las condiciones óptimas de reacción en el acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura, las cuales son:

- Concentración de catalizador 1% mol.
- Carbonato de Potasio como base.
- Agua como disolvente ideal.
- 0.5 mmol de Bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) como aditivo.

7.4.- Síntesis de bifenilos

Inicialmente los bifenilos fueron empleados ampliamente como pesticidas en forma de bifenilos policlorados, sin embargo la verdadera importancia de los bifenilos radica en que son intermediarios clave dentro de la química orgánica, puesto que se utilizan con frecuencia para la síntesis de compuestos aromáticos policíclicos y heteroaromáticos, los cuales constituyen fragmentos estructurales de una amplia



gama de compuestos que presentan actividad farmacológica y un gran potencial para actuar contra numerosas enfermedades y trastornos.⁹²

Una vez determinadas las condiciones óptimas de reacción, se realizó la síntesis de diversos bifenilos *p*-sustituidos, con la finalidad de evaluar la eficiencia del complejo ciclopaladado como precursor catalítico en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura.

En una primera instancia se llevó a cabo la síntesis de una serie de bifenilos mono sustituidos (**7 a - f**), para ello se emplearon distintos bromuros de arilo *p*-sustituidos (**5 a - f**), los cuales contienen grupos electrodonadores o electroattractores, los resultados se muestran en **la tabla 4**.

Tabla 4.- Eficiencia catalítica empleando bromuros de arilo *p*-sustituidos.

Ensayo	R	Producto	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b	TON	TOF (h ⁻¹)
1	H	7a	60	80	80	80
2	NO ₂	7b	50	70	70	84
3	COCH ₃	7c	20	80	80	240
4	Cl	7d	40	49	49	74
5	CH ₃	7e	30	50	50	100
6	OCH ₃	7f	20	90	90	272

Condiciones de reacción: 0.5 mmol bromuro de arilo correspondiente, 0.6 mmol ácido fenilborónico, 1 mmol de K₂CO₃, 0.5 mmol TBAB, 3 mL de agua, [Pd]= 1%. IR como fuente de activación. ^aDeterminado por ccf.

^bRendimiento aislado.

Con base en los resultados obtenidos (**tabla 4**) se puede observar que al realizar esta serie de experimentos, y emplearse bromuros de arilo con sustituyentes electrodonadores (ensayos 5 y 6) los tiempos de reacción son cortos de 30 y 20 minutos respectivamente, con rendimientos de moderados a excelentes. Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo con bromuros de arilo que poseían



grupos electroattractores (ensayos 2 y 3) se obtuvieron muy buenos rendimientos y tiempos de reacción muy variables que iban de los 20 a los 50 minutos. Estos resultados contradictorios indican que el sistema catalítico no es susceptible a los factores electrónicos y no muestran tendencia alguna por parte del catalizador a llevar a cabo la reacción de acoplamiento de una forma más eficiente con estos dos grupos de sustituyentes, puesto que en ambos casos se promueve el proceso de adición oxidativa.

Posteriormente, se decidió evaluar la eficiencia catalítica cuando el ácido fenilborónico se encontraba sustituido en posición *para*, lo que permitió evidenciar así su comportamiento al poseer diversos sustituyentes y comprender el efecto de estos sobre el ácido fenilborónico en la reacción de acoplamiento. Para realizar esta evaluación se empleó como bromuro de arilo el 4-bromoanisol (**5 f**) ya que fue el sustrato que presentó un mejor rendimiento. Los resultados se muestran en la **tabla 5**.

Tabla 5.- Eficiencia catalítica empleando ácidos fenilborónicos *p*-sustituidos.

Ensayo	R	Producto	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b	TON	TOF (h ⁻¹)
1	H	7f	20	90	90	272
2	NO ₂	7g	50	66	66	80
3	CF ₃	7h	40	90	90	136
4	Cl	7i	40	95	95	148
5	CH ₃	7j	30	75	75	150
6	OCH ₃	7k	20	95	95	287

Condiciones de reacción: 0.5 mmol 4-bromoanisol, 0.6 mmol del ácido fenilborónico correspondiente, 1 mmol de K₂CO₃, 0.5 mmol TBAB, 3 mL de agua, [Pd]= 1%. IR como fuente de activación. ^aDeterminado por ccf.

^bRendimiento aislado.



Como se puede apreciar en la **tabla 5**, al estar presentes grupos electroattractores los tiempos de reacción son prolongados (ensayos 2 y 3) y los rendimientos del producto de acoplamiento varían de moderados a excelentes. En contraste, cuando el ácido fenilborónico posee grupos electrodonadores los rendimientos van de buenos a excelentes y los tiempos de reacción son cortos (ensayos 5 y 6). Estos resultados muestran que los anillos más ricos en electrones favorecen el proceso de transmetalación y que los efectos estereoelectrónicos pueden aumentar la nucleofilia del átomo de boro, afectando así la velocidad de transferencia del grupo orgánico del ácido borónico hacia el átomo de paladio.

En un intento de explorar el alcance del paladaciclo como precursor catalítico en la reacción de acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura, resulto interesante extender el estudio hacia el uso de sustratos tía y aza arilbromados (**tabla 6**), debido a que estos compuestos generalmente no son tan reactivos, por lo que de ser posible su activación en la reacción de acoplamiento significaría nuevos y ventajosos protocolos para la síntesis de moléculas más complejas.

Tabla 6.- Eficiencia catalítica empleando sustratos tía y aza arilbromados.

Ensayo	Het	Producto	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b	TON	TOF (h ⁻¹)
1	2-bromopiridina	9a	720	Trazas	-	-
2	3-bromopiridina	9b	120	84	84	42
3	2-bromotiofeno	9c	60	20	20	20
4	3-bromotiofeno	9d	90	50	50	33

Condiciones de reacción: 0.5 mmol Ar-Br, 0.6 mmol del ácido fenilborónico correspondiente, 1 mmol de K₂CO₃, 0.5 mmol TBAB, 3 mL de agua, [Pd]= 1%. IR como fuente de activación. ^aDeterminado por ccf.

^bRendimiento aislado.



Basados en los resultados obtenidos de la reacción de acoplamiento empleando sustratos tía y aza arilbromados (**tabla 6**) se puede apreciar que al utilizarse bromotiofenos (ensayo 3 y 4) las reacciones si se llevan a cabo, sin embargo, los rendimientos del producto de acoplamiento son bajos y moderados de 20 y 50% respectivamente. A su vez, cuando se realizó la reacción empleando bromopiridinas se aprecia que solo se llevó a cabo la reacción al emplear 3-bromopiridina (ensayo 2) obteniéndose un rendimiento de 84% del producto de acoplamiento.

Al realizar este experimento se observa que la posición en la cual se encuentra el halógeno, tanto para el sistema piridínico como el de tiofeno, es determinante para que se lleve a cabo la reacción, puesto que al encontrarse el heteroátomo adyacente al átomo de carbono que contiene al halógeno y siendo este un sitio clave para dar pie a la adición oxidativa, los pares de electrones libres del heteroátomo pudieran coordinarse al átomo de Pd, produciendo un envenenamiento del catalizador, ocasionando que se inhiba la actividad catalítica.⁹³

Por otro lado, para poder cuantificar el desempeño del complejo ciclopaladado como precursor catalítico en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura, se hizo uso de dos parámetros auxiliares que miden la eficiencia catalítica y así poder catalogar al catalizador empleado. Estos parámetros son:

1) TON (Turnover Number), que indica la productividad del catalizador, es decir cuántos moles de producto se generan respecto a la cantidad de moles de catalizador empleado y se calcula de la siguiente manera:

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



2) TOF (Turnover Frequency) el cual da información acerca de la actividad del catalizador durante un intervalo de tiempo, es decir el número de ciclos catalíticos que presenta el catalizador en un tiempo definido y es posible obtenerlo con la siguiente fórmula:⁹⁴

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

Los datos obtenidos de estos parámetros adquiridos en cada una de las etapas de la evaluación de la actividad catalítica del complejo ciclopaladado mostrados en las tablas 4-6, se pueden apreciar de una forma más adecuada en las siguientes figuras.

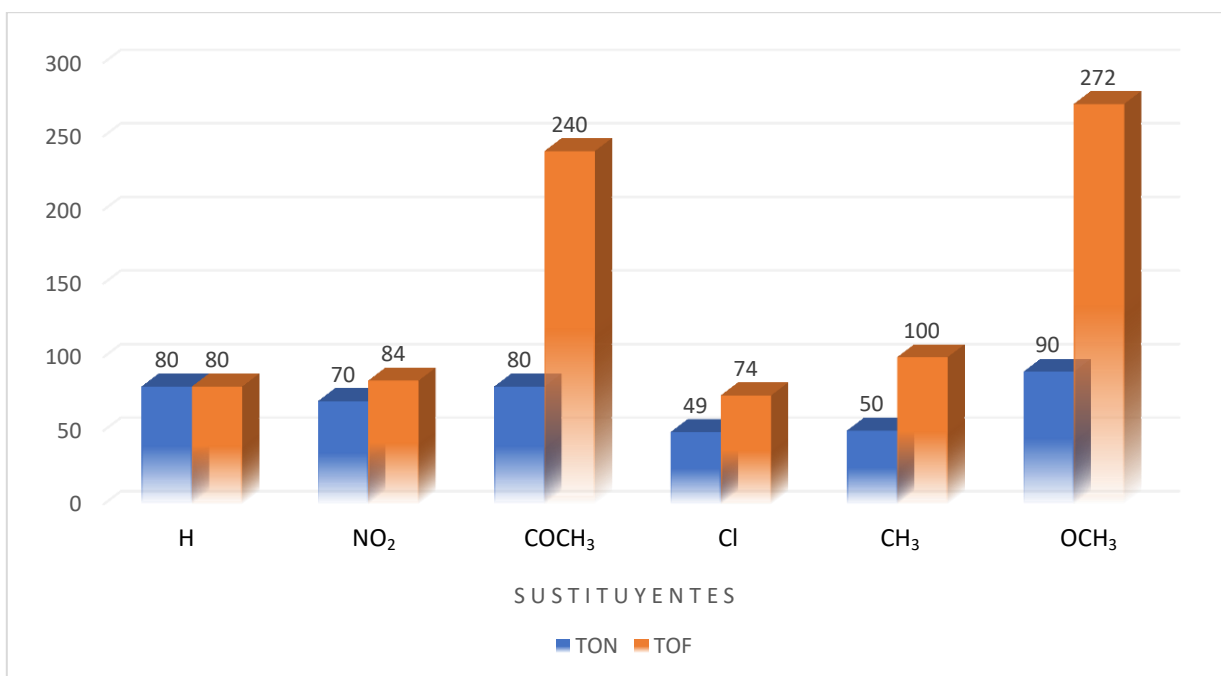


Figura 17.- Eficiencia catalítica empleando bromuros de arilo *p*-sustituidos.

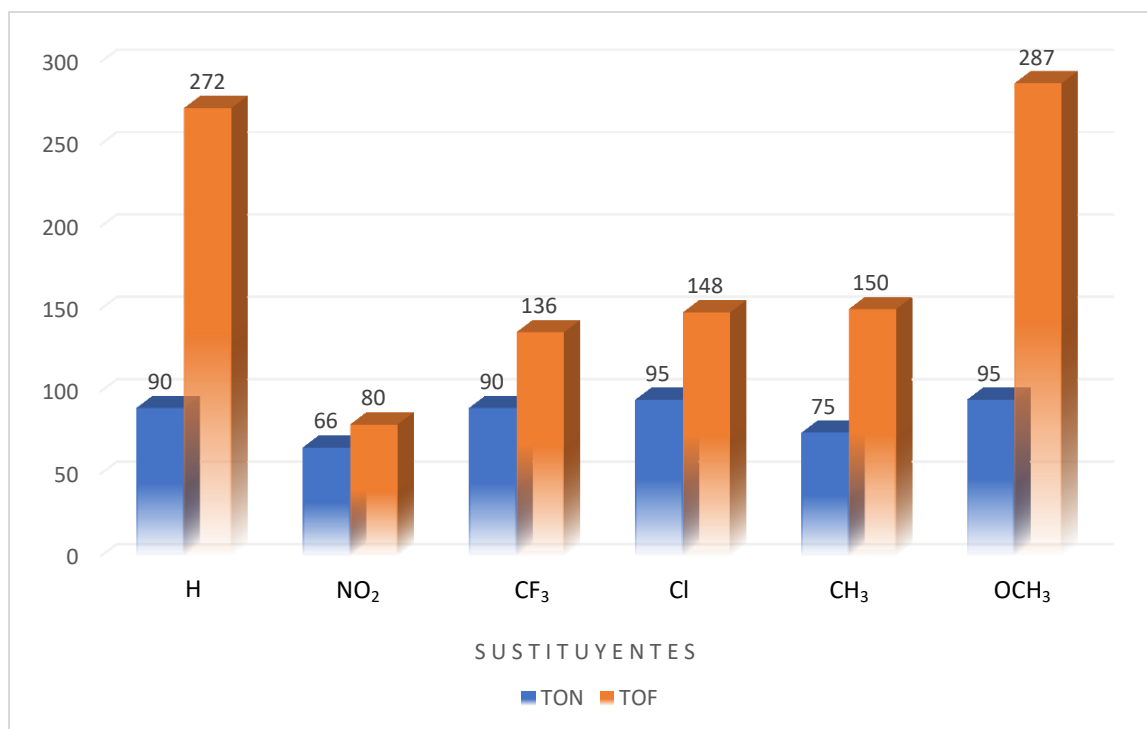


Figura 18.- Eficiencia catalítica empleando ácidos fenilborónicos *p*-sustituídos.

Como se aprecia en las **Figuras 17 y 18**, la actividad del catalizador exhibe altos valores de TOF y bajos valores de TON, indicando que el catalizador muestra un mayor número de ciclos catalíticos (frecuencia), sin embargo, tiene una baja productividad.

No obstante, cuando se emplearon sustratos heteroarilbromados **Figura 19**, los valores de TON, son superiores respecto a los valores de TOF, esto cuando se encuentra el halógeno en posición 3 del sistema heterocíclico, lo cual indica que para este tipo de sistemas el grado de conversión del catalizador es superior respecto a la cantidad de ciclos catalíticos que tiene lugar el catalizador en la reacción antes de verse desactivado.

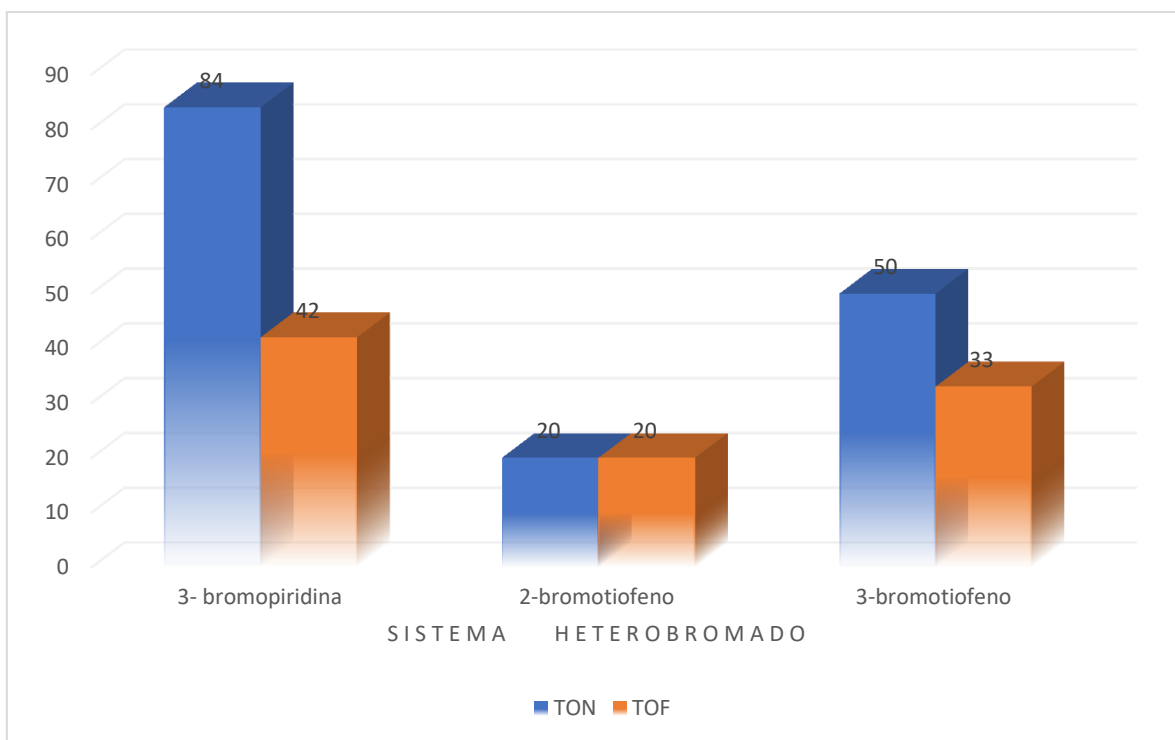


Figura 19.- Eficiencia catalítica empleando sustratos heteroarilbromados.

La **tabla 7** muestra los parámetros para poder clasificar la eficiencia de un catalizador empleado en una reacción específica en función de los valores de TON y TOF.⁹⁴

Tabla 7.- Valores de referencia de TON y TOF

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

Teniendo en cuenta que los valores obtenidos de TON y TOF, en cada una de las etapas de la evaluación de la eficiencia catalítica del complejo ciclopaladado se encuentran en un rango de 10^2 y con base en la clasificación de la **tabla 7**, es

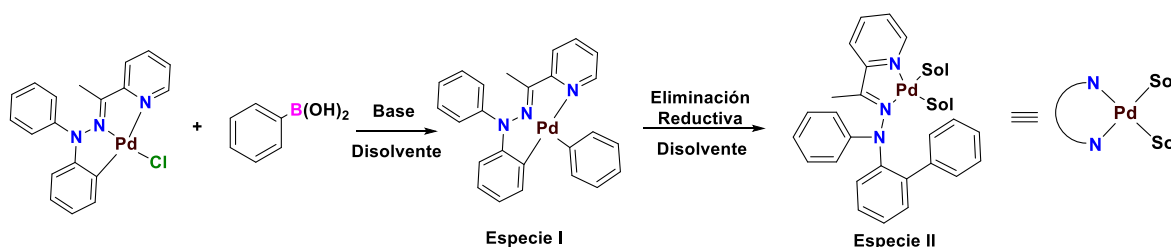


posible sugerir que el complejo ciclopaladado empleado como precursor catalítico presenta una actividad media en la reacción de acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura.

7.5.-Mecanismo de reacción

El ciclo catalítico de la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura catalizada por Pd consta principalmente de tres pasos fundamentales: la adición oxidativa por parte del halogenuro de arilo (Ar-X) hacia la especie catalíticamente activa de Pd (0), la transmetalación que tiene lugar entre la especie intermedia de Pd (II) Ar-Pd-X y el organoborano [Ar'-B(OH)₂], y por último la eliminación reductiva de la especie de Pd (II) Ar-Pd-Ar' que origina la formación del producto de acoplamiento así como la regeneración del catalizador de Pd (0).

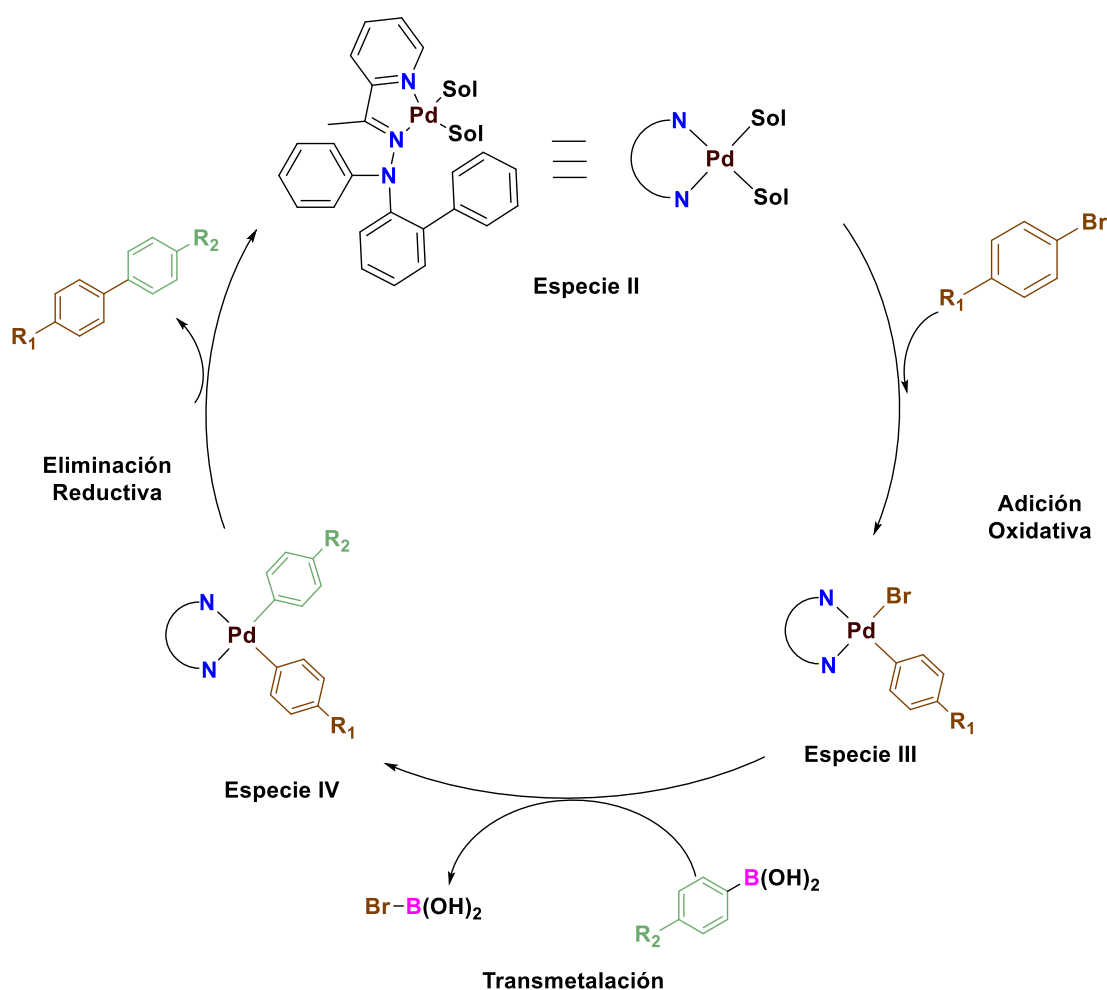
Dado lo anterior, a continuación se propone un mecanismo de reacción donde en la primera etapa se da la activación del complejo ciclopaladado pasando de una especie de Pd (II) hacia una especie de Pd (0) activo, dicha activación podría llevarse cabo de la siguiente manera; probablemente el complejo ciclopaladado experimente una reacción de transmetalación en presencia del ácido fenilborónico (**Esquema 26**), el cual es previamente activado por la base, lo que origina la formación de un intermediario arilpaladio (**Especie I**), que posteriormente puede experimentar una reacción de eliminación reductiva y de esta forma generar la especie catalíticamente activa de Pd (0)³ (**Especie II**), el cual puede encontrarse como un solvente-complejo, coordinado a ligantes donadores débiles que regularmente son moléculas de disolvente las cuales pueden ser desplazadas fácilmente por el sustrato orgánico.



Esquema 26.- Activación del complejo ciclopaladado.



Una vez generada la especie de Pd (0) activa, ésta es capaz de entrar al ciclo catalítico (**Esquema 27**) experimentado en una primera instancia una adición oxidativa en presencia del bromuro de arilo, generando el intermediario de arilo de Pd (II) (**Especie III**). Posteriormente en la segunda etapa, el ácido fenilborónico y la especie de aril-Pd (II) sufren una reacción de transmetalación lo que genera el intermediario diaril-Pd (II) (**Especie IV**), la cual finalmente en una tercera etapa, experimenta una eliminación reductiva, lo que origina al compuesto de acoplamiento y la especie de Pd (0) activa la cual tiene la capacidad de incorporarse al ciclo catalítico nuevamente.



Esquema 27.- Propuesta de Ciclo Catalítico.



8.- Conclusiones

- Se logró con éxito la síntesis del ligante tridentado [C,N,N], (E)-2-(1-(2,2-difenilhidrazono)etil)piridina con un buen rendimiento.
- Fue posible la obtención de un complejo ciclopaladado tipo pinza asimétrico derivado de un ligante tridentado [C, N, N] con buenos rendimientos.
- Se comprobó que el complejo ciclopaladado actuó como precursor catalítico en la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura.
- Se lograron establecer las condiciones óptimas de reacción para el acoplamiento Suzuki-Miyaura.
- Se encontró que el complejo ciclopaladado se comportó como un catalizador versátil y eficiente en la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura, puesto que se lograron sintetizar diversos bariolos sustituidos con muy buenos rendimientos.
- Se observó que al emplear bromuros de arilo con grupos electrodonadores y electroattractores, el precursor catalítico no presentó grandes variaciones para llevar a cabo la reacción de acoplamiento.
- Se apreció que el sistema catalítico es susceptible a factores electrónicos, ya que al emplearse ácidos fenilborónicos ricos en electrones se ve favorecida la reacción de acoplamiento.



- Se estudió el alcance de la capacidad catalítica del complejo ciclopaladado empleando sustratos tía y aza arilbromados, notándose que el catalizador muestra mayor eficiencia cuando estos sustratos se encuentran sustituidos en posición 3.
- Se exhibió al complejo ciclopaladado como un precursor catalítico de actividad media en la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura según los valores de TON y TOF alcanzados.
- Se comprobó que la irradiación infrarroja funge como una fuente alterna de calentamiento no convencional muy eficiente para promover reacciones de condensación, ciclopaladación y acoplamiento C-C.



9.- Referencias

- 1.- Astruc D. (2003). *Química Organometálica*. España: Reverté. pp. 33-50.
- 2.- Crabtree R., Peris E. (1997). *Química Organometálica de los Metales de Transición*. Francia: Universitat Jaume. pp. 21, 50-58.
- 3.- Dupont J., P. M. (2008). *Palladacycles Synthesis Characterization and Applications*. Alemania: WILEY-VCH. pp. 1-64.
- 4.- Lo K., Chung C., Lee T., Lui L., Tang K., Zhu N. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 6886.
- 5.- Gómez A., Navarro C. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 119.
- 6.- Aiello I., Ghedini M., La Deda M., Martino T. *Inorg. Chem. Commun.* **2007**, *10*, 825.
- 7.- Roffe G., Boonseng S., Baltus C., Coles S., Day I., Jones R., Press N., Ruiz M., Tizzard G., Cox H., Spencer J. *R. Soc. Open Sci.* **2016**, *3*, 1.
- 8.- Dieck H. A., Heck F. J. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259.
- 9.- Negishi E., Anastacia L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979.
- 10.- Miyaura N., Yamada K., Suzuki A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437.
- 11.- Suzuki A., *Angew. Chem. Int.* **2011**, *50*, 6722.
- 12.- Nishihara. Y. (2013). *Applied Cross-Coupling Reactions*. Japón: Springer. pp. 8-30.
- 13.- Maluenda I., Navarro O. *Molecules* **2015**, *20*, 7528.
- 14.- Escobedo R., Miranda R., Martínez J. *Int. J. Mol.Sci.* **2016**, *453*,1.
- 15.- Ortega F., Domínguez F., Rosas A., Penieres G., López J., Ortega C. *Appl. Organomet. Chem.* **2015**, *29*, 556.
- 16.- Balam J., Sandoval C., Ortega F., Toscano R., Carreón M., López J., Ortega M. *J.Organomet. Chem.* **2016**, *818*, 7.
- 17.- Trofimenko S. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 1215.
- 18.- Fernández A., Vázquez D., Fernández J., López M., Suárez A., Vila J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3669.



- 19.- King B. (2005). *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*. (2 Ed. Vol. 6, pp. 3010-3018). Chichester: Wiley.
- 20.- Fernández J., Fernández A., López M., Vázquez D., Rodríguez A., Varela A., Vila J. J. *Organomet. Chem.* **2009**, 694, 2234.
- 21.- Cope A., Friedrich E. *J. Am. Chem.Soc.* **1968**, 90, 909.
- 22.- Navarro C., López I., Pérez J., Masaguer J., Alonso C. *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, 7, 57.
- 23.- Dupont J., Consorti C., Spencer J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2527.
- 24.- Herrmann W., Bohm V., Reisinger C. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 23.
- 25.- Dunina V., Gorunova O. *Russ. Chem. Rev.* **2005**, 74, 871.
- 26.- Morales D. *Org. Chem.* **2008**, 5, 141.
- 27.- Hurtado J. *Ingenium.* **2012**, 6, 49.
- 28.- Dyker G. *Chem. Ber.* **1997**, 130, 1567.
- 29.- Cook E., Iwasaki K., Masuda J., Xia A. *Polyhedron.* **2015**, 87, 38.
- 30.- Ghedini M., Aiello I., Crispini A., La Deda M. *Dalton Trans.* **2004**, 1386.
- 31.- Deeming A., Rothwell I. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 205, 117.
- 32.- Serrano J., Hernández S., Morales D. *Inorg. Chem.* **2010**, 363, 1306.
- 33.- Grove D., Van Koten G., Louwen J., Noltes J., Spek A., Ubbels H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6609.
- 34.- Berger A., De Cian A., Djukic J., Fischer J., Pfeffer M. *Organometallics*, **2001**, 20, 3230.
- 35.- Horváth, I.T. *Green Chemistry*, **2008**, 10, 1024.
- 36.- Dasari S., Tchounwou. *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, 740, 364.
- 37.- Cutillas N., Gorakh S., De Haro C., Vicente C., Rodriguez V., Ruiz J. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, 257, 2784.
- 38.- Gimenez R., Lydon D., Serrano J. *Curr. Opin. Solid State Mater.Sci.* **2002**, 6, 527.
- 39.- Lewis L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 743, 108.



- 40.- Santra P., Saha C. *J. Mol. Catal.* **1987**, 279, 39.
- 41.- Beller M., Fischer H., Herrmann W., Ofele K., Brossmer C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, 34, 1848.
- 42.- Arismendi G. *Rev. Quim. PUCP.* **2010**, 24, 17.
- 43.- Miyaura N., Yanagi Y., Suzuki A. *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513.
- 44.- Carin C., Seechum J., Kitching M., Colacot J., Snieckus V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5062.
- 45.- Suzuki A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6722.
- 46.- Bedford R., Blake M., Butts C., Holder D. *Chem. Commun.* **2003**, 466.
- 47.- Monguchi Y., Sakai K., Endo K., Fujita Y., Niimra M., Yoshimuta M., Misuzaki T., Sawama Y., Sajiki H. *Chem. Cat. Chem.* **2012**, 4, 546.
- 48.- LeBlond C., Andrews A., Sun Y., Sowa J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1555.
- 49.- Thimmaiah M., Zhang X., Fang S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5606.
- 50.- Pschierer J., Peschek N., Plenio H. *Green Chem.* **2010**, 12, 363.
- 51.- Littke A., Fu G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 3387.
- 52.- Wolfe J., Singer R., Yang B., Buchwald S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550
- 53.- Fürstner A., Leitner A. *Synlett.* **2001**, 290.
- 54.- Zhang C., Trudell M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 595.
- 55.- Zhang C., Huang J., Trudell M., Nolan S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3804.
- 56.- Dunina V., Gorunova O. *Russ. Chem. Ver.* **2004**, 73, 309.
- 57.- Zim D., Gruber A., Eberling G., Dupont J., Monteiro A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2881.
- 58.- Weissman H., Milstein D. *Chem Commun.* **1999**, 1901.
- 59.- Magano J., Dunetz J. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2177.
- 60.- Nishihara Y., Miyasaka M., Okamoto M., Takahashi H., Inoue E., Tanemura K., Takagi K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12634.



- 61.- Jiang X., Lee G., Villhauer E., Prasad K., Prashad M. *Org. Process. Res. Dev.* **2010**, *14*, 883.
- 62.- Vlachos P., Kelly S., Mansoor B., O'Neil M. *Chem. Comm.* **2002**, 874.
- 63.- Picardo A., Álvarez M. (2008). *Química I Introducción al Estudio de la Materia*. Costa Rica: EUNED. pp. 110-113.
- 64.- Rodríguez J., Virgós J. (1999). *Fundamentos de Óptica Ondulatoria*. España: Universidad de Oviedo. pp. 37-40.
- 65.- Ozaki Y., Huck C., Bec K. *J. Mol. Spectrosc.* **2017**, *11*.
- 66.- Penieres G., Soto V., Álvarez C., García O., García J. *Heterocycl. Commun.* **1998**, *4*, 31.
- 67.- Noguez M., Marcelino V., Rodríguez H., Martín O., Martínez J., Arroyo G., Pérez F., Suárez M., Miranda R. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12*, 2641.
- 68.- Ortega F., Penieres J., Lagunas S., López J., Álvarez C., Ortega M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 80911.
- 69.- Nonoyama M. *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1977**, *13*, 439.
- 70.- Garcia G., Muñoz A., Miguel D., Garcia S. *Organometallics.* **1994**, *13*, 1775.
- 71.- Ryabov A. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 403.
- 72.- Mino T., Shirae Y., Sasai Y., Sakamoto M., Fujita T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6834
- 73.- Medina Macías María Carmen. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. **2015**.
- 74.- Lin B., Jin-Xian W. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 315.
- 75.- Banik B., Tairai A., Bhattacharyya P., Das P. *Appl. Organomet. Chem.* **2016**, *30*, 519.
- 76.- Jinyi S., Hongyan Z., Yang L., Huatao H., Zhuofei L., Wenyi C., Zhizhong S. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 372.
- 77.- Kamlesh R., Avinash G., Pundlik R., *J. Organomet. Chem.* **2018**, *854*, 131.
- 78.- Haiyang L., Hailong L., Ruixiang L., Hua C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 415.
- 79.- Ramakrishna V., Dastagiri N. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 8598.



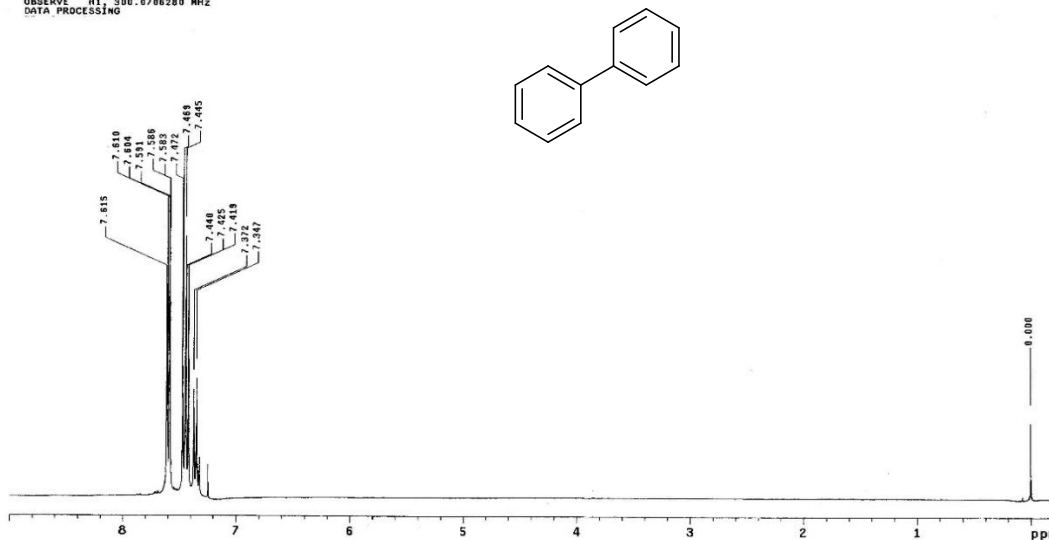
- 80.- Bacchi A., Carcelli M., Costa M., Pelagatti P., Pelizzi C., Pelizzi G. *Dalton Trans.* **1996**, 4239.
- 81.- Jerome P., Sathishkumar P., Bhuvanesh N., Karvembu R. *J. Organometal. Chem.* **2017**, 845, 115.
- 82.- Sánchez M., Sosa E., Alvarado J., Cristóbal C., López A. *Jóvenes en la Ciencia.* **2016**, 2, 470.
- 83.- Ros A., Estepa B., López R., Álvarez E., Fernández R., Lassaletta J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11724.
- 84.- Xia Y., Wang J., Dong G. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 5347.
- 85.- Moreno M., Pérez M., Pleixats R. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2346.
- 86.- Carrow B., Hartwig J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2116.
- 87.- Anastas P. Kirchoff M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686.
- 88.- Liu S., Xiao J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 270, 1.
- 89.- Herriott A., Picker D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2345.
- 90.- Makosza M. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1399.
- 91.- Starks C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 195.
- 92.- Jain Z., Gide P., Kankate R. *Arabian J. Chem.* **2013**, 10, 2051.
- 93.- Dawood K, Shaaban M., Elamin M-. Farag A. *Arabian J. Chem.* **2017**, 10, 473.
- 94.- Bher A., Neubert P. (2012). *Applied Homogeneous Catalysis*. Alemania: WILEY-VCH. pp. 35-42.

APÉNDICE

ESPECTROSCÓPICO

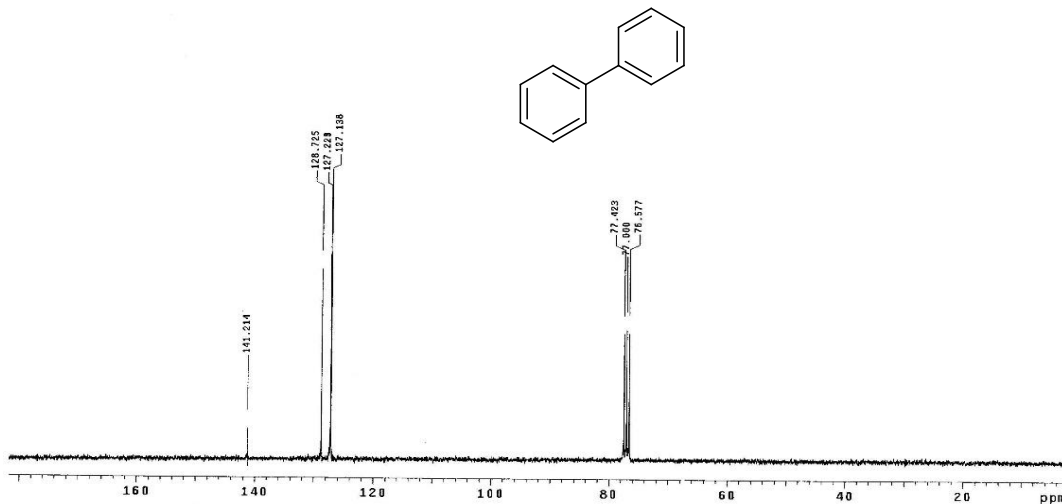


Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-300B "Mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.4 degree
 Acq. time 1.350 sec
 Width 4596.5 Hz
 120 repetitions
 OBSERVE H1 300.0766280 MHz
 DATA PROCESSING



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) compuesto 7a

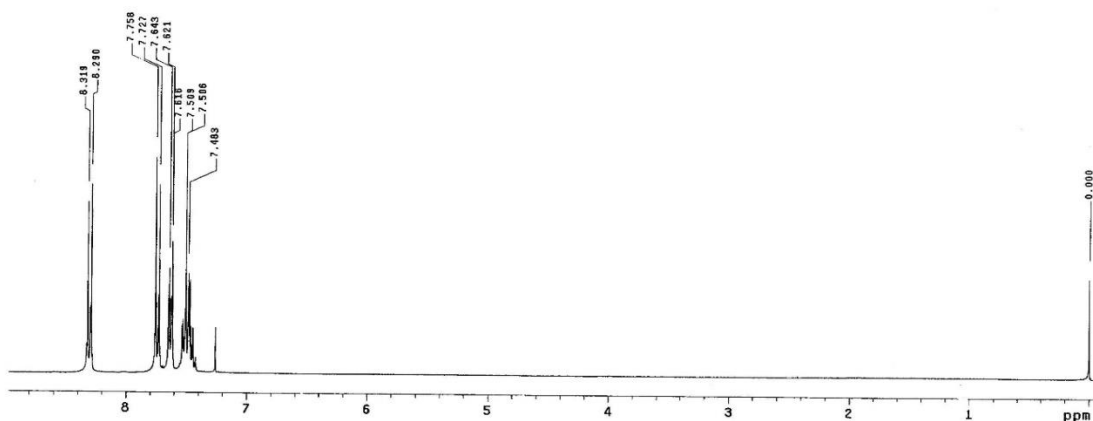
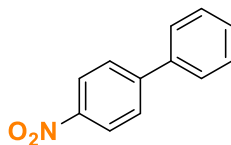
Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-300B "Mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 32.8 degree
 Acq. time 0.301 sec
 Width 18881.6 Hz
 5280 repetitions
 OBSERVE G13 75.4528204 MHz
 DECOUPLE H1 300.0726883 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 MALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz



¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) compuesto 7a

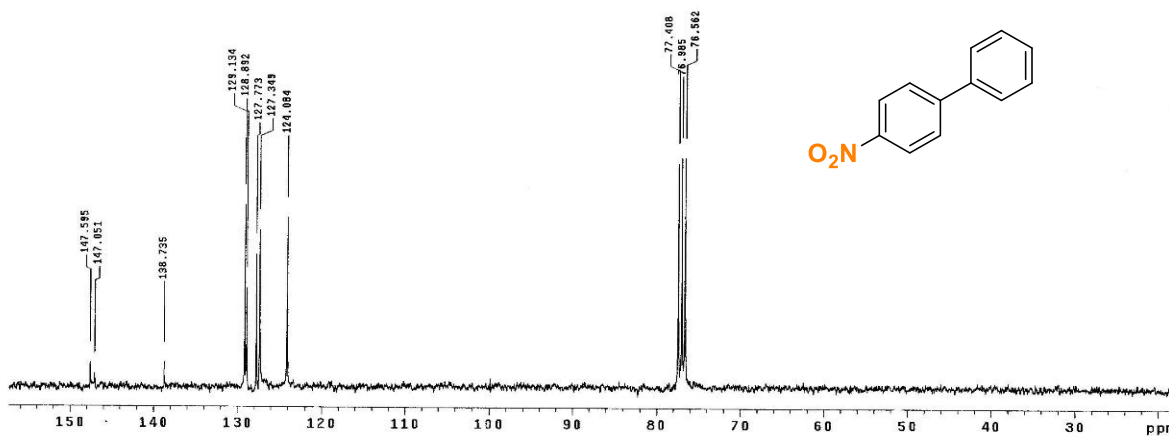


Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.4 degrees
 Acq. time 1.938 sec
 Width 4506.5 Hz
 80 Repetitions
 OBSERVE H1, 300.0708239 MHz
 DATA PROCESSING



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) compuesto 7b

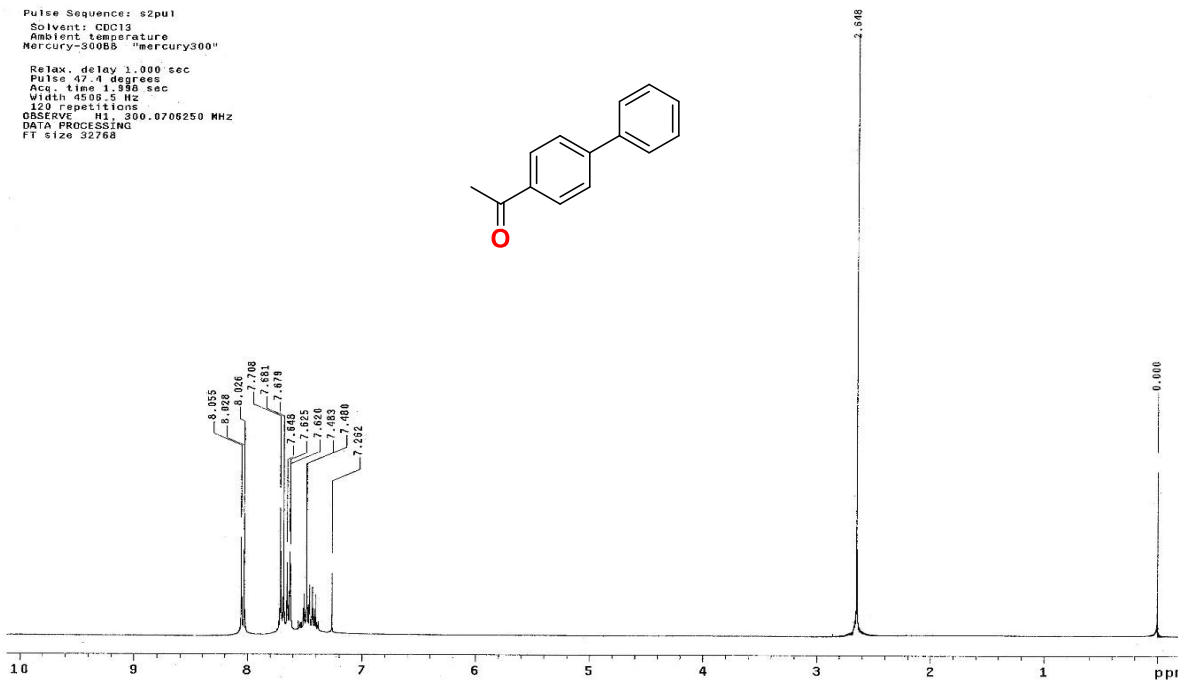
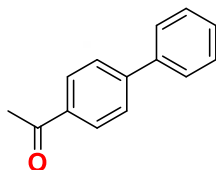
Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 32.5 degrees
 Acq. time 0.391 sec
 Width 18681.8 Hz
 4200 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4528204 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0720863 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 3 hr, 8 min, 55 sec



¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) compuesto 7b

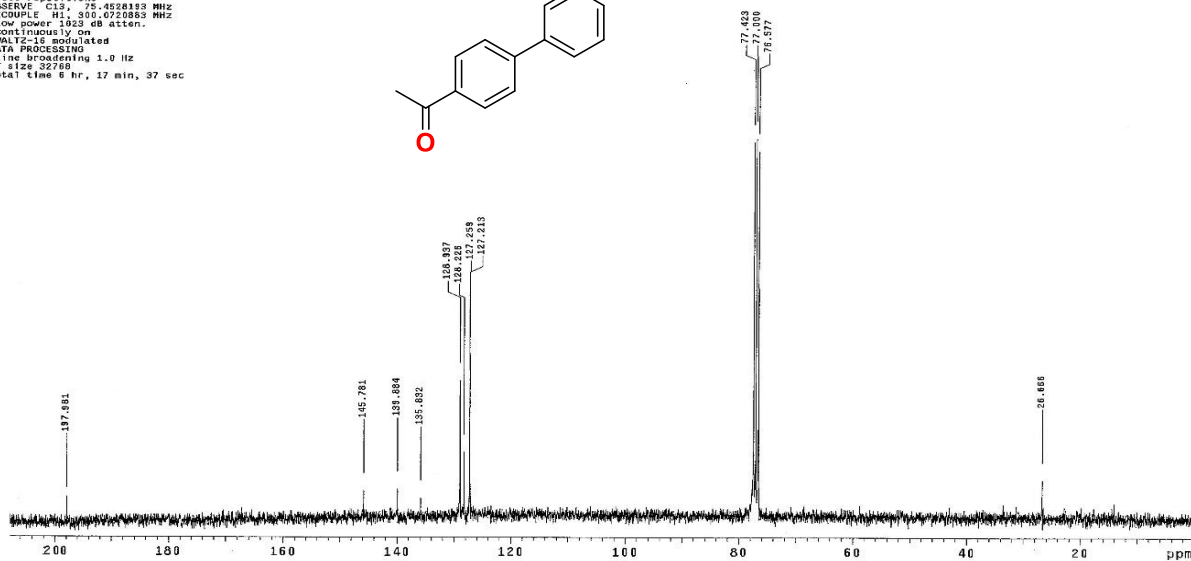
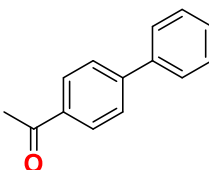


Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.4 degrees
 Acq. time 1.998 sec
 Width 4509.5 Hz
 120 repetitions
 OBSERVE H1 300.0706250 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) compuesto 7c

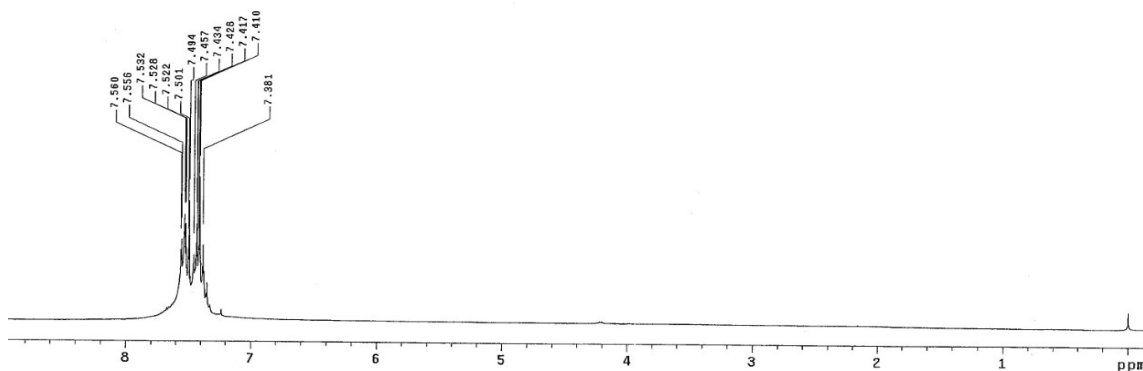
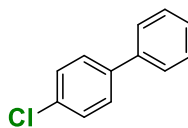
Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 0.600 sec
 Pulse 32.6 degrees
 Acq. time 6.301 sec
 Width 19091.6 Hz
 7890 repetitions
 OBSERVE C13 75.4528193 MHz
 DECOUPLE H1 300.0720883 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 6 hr, 17 min, 37 sec



¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) compuesto 7c

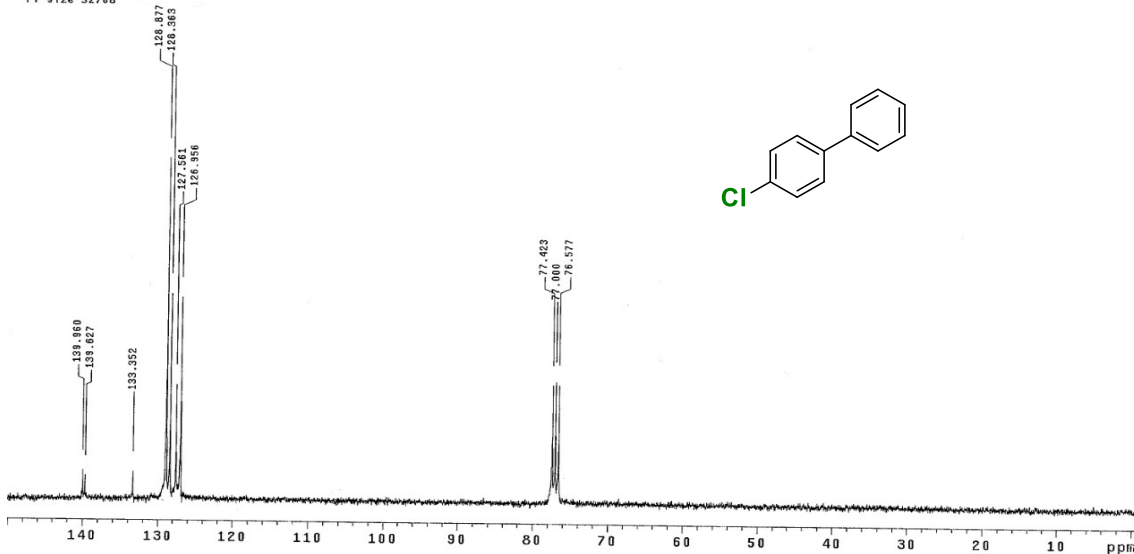
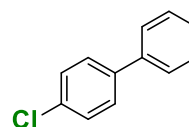


Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300RB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.4 degrees
 Acq. time 1.988 sec
 Width 4506.5 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0706319 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 6 min, 23 sec



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) compuesto 7d

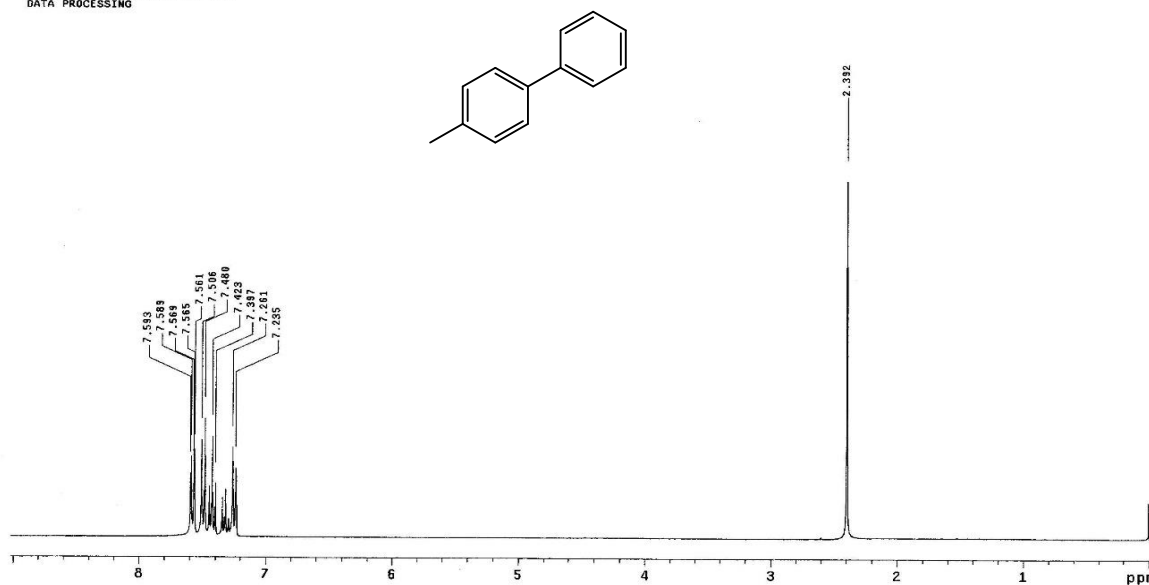
Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300RB "mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 32.6 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 19881.6 Hz
 9000 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4528216 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0720883 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768



¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) compuesto 7d

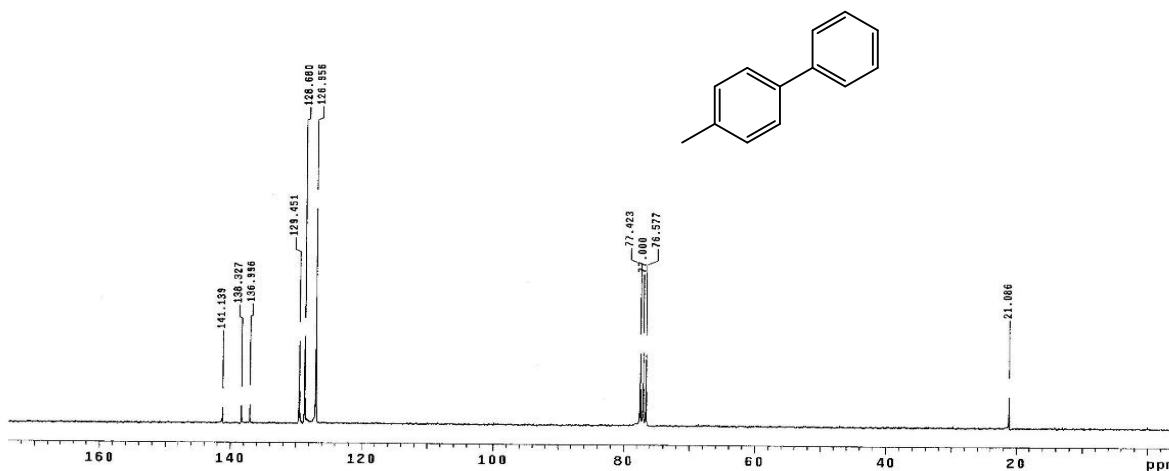


Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.4 degrees
 Acq. time 1.998 sec
 Width 4586.3 Hz
 68 repetitions
 OBSERVE F1: 300.0766335 MHz
 DATA PROCESSING

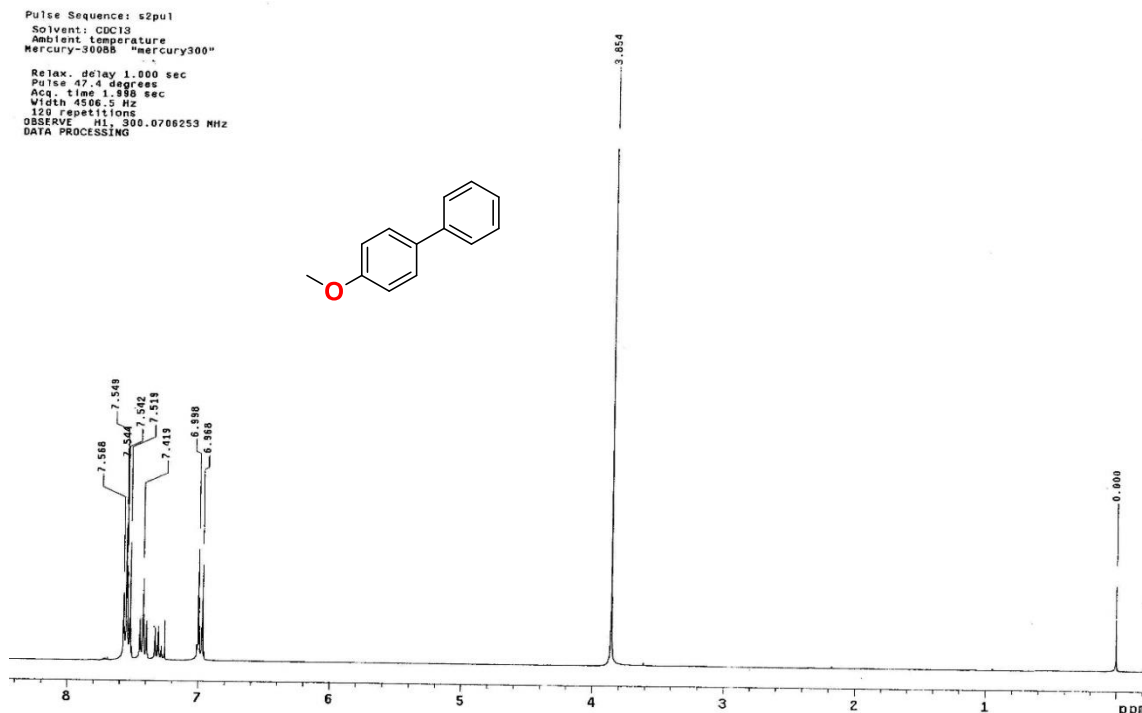


¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) compuesto 7e

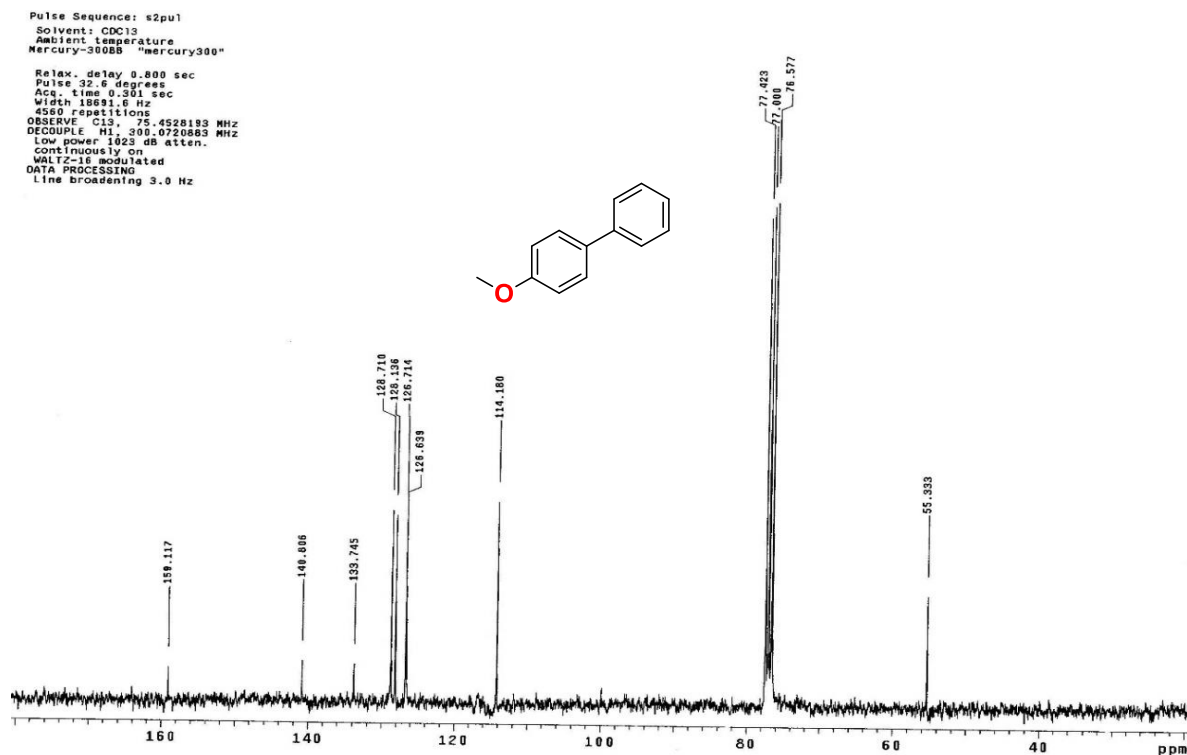
Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 32.8 degrees
 Acq. time 0.361 sec
 Width 18681.8 Hz
 10000 repetitions
 OBSERVE C13: 75.4528216 MHz
 DECOUPLE H1: 300.0728883 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz



¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) compuesto 7e



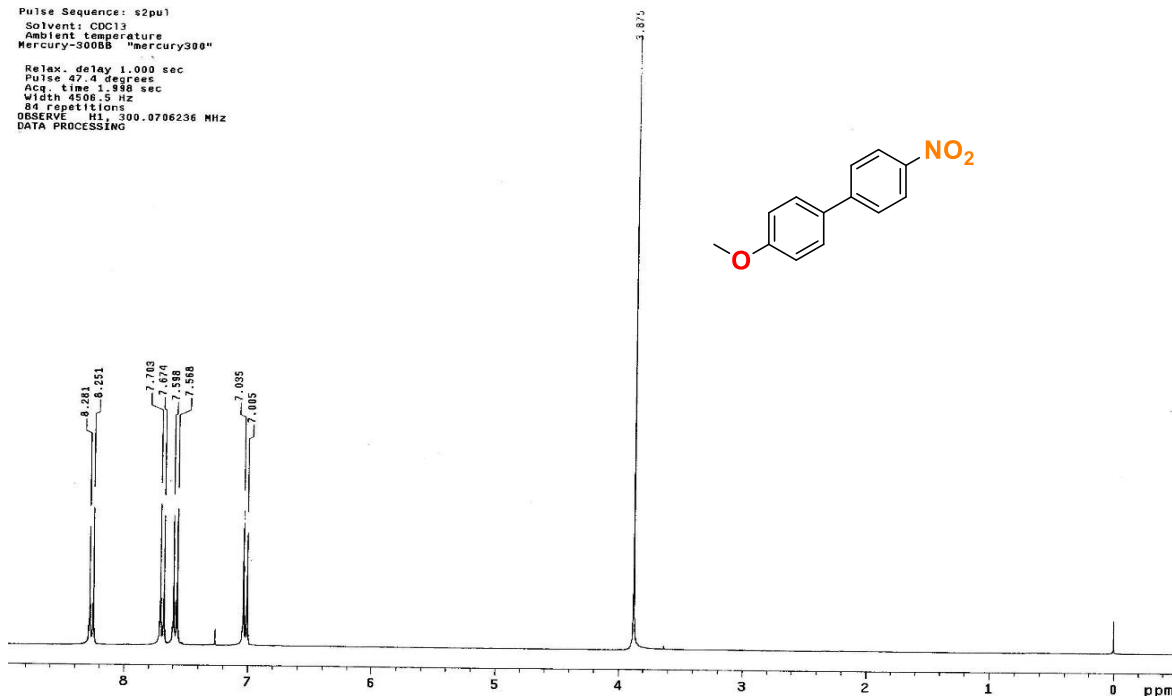
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) compuesto 7f



¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) compuesto 7f

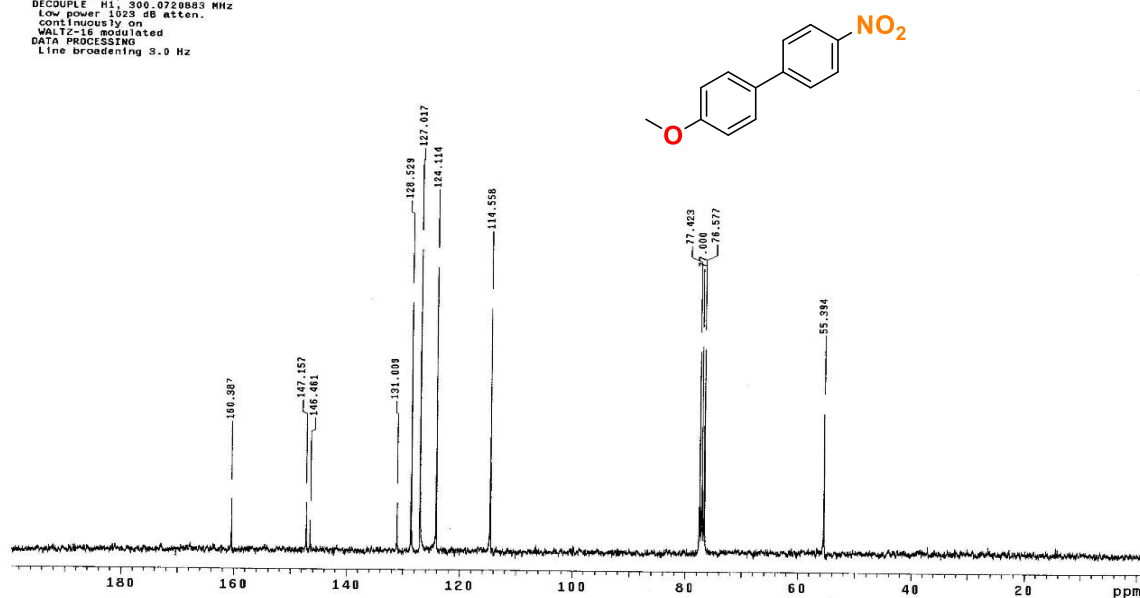


Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient Temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.4 degrees
 Acq. time 1.388 sec
 Width 4508.5 Hz
 84 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0706236 MHz
 DATA PROCESSING

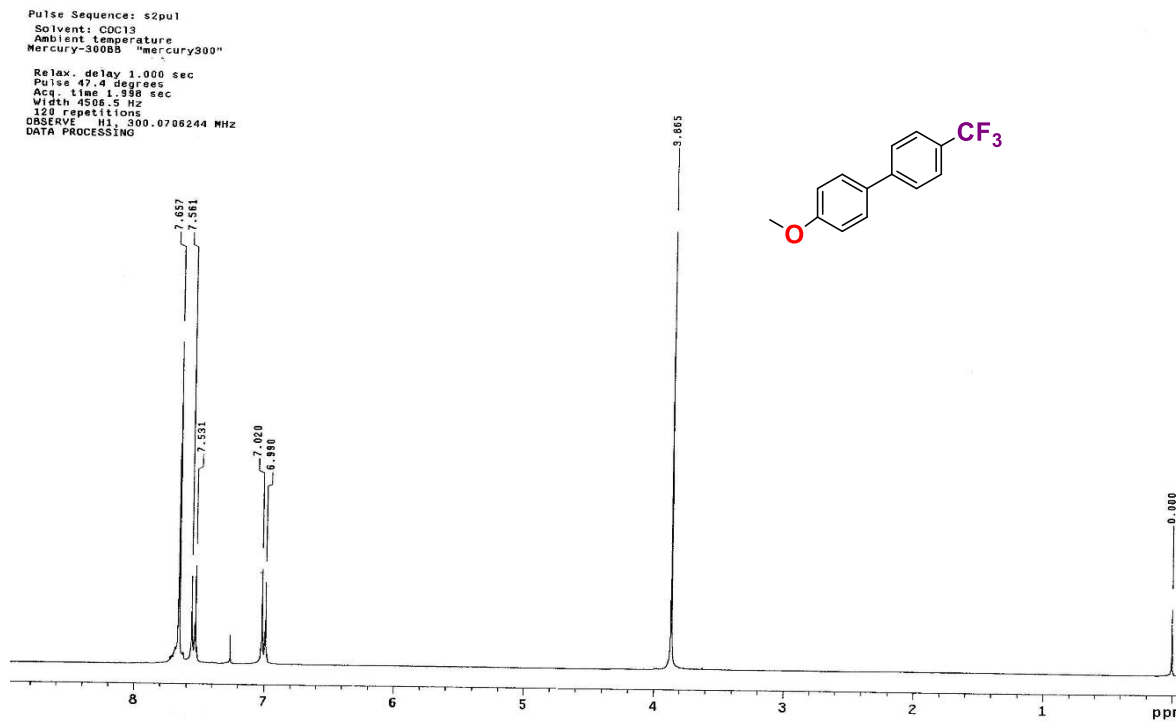


¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) compuesto 7g

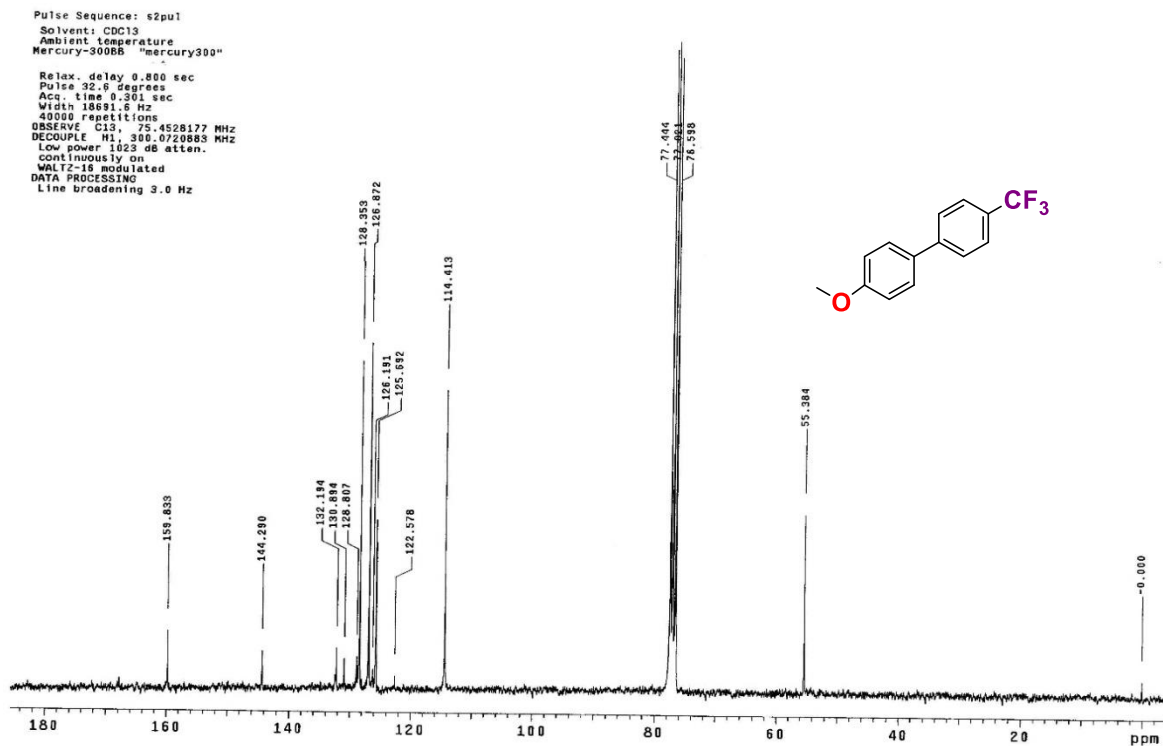
Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient Temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 32.6 degrees
 Acq. time 0.391 sec
 Width 18681.6 Hz
 4800 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4528216 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0720883 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz



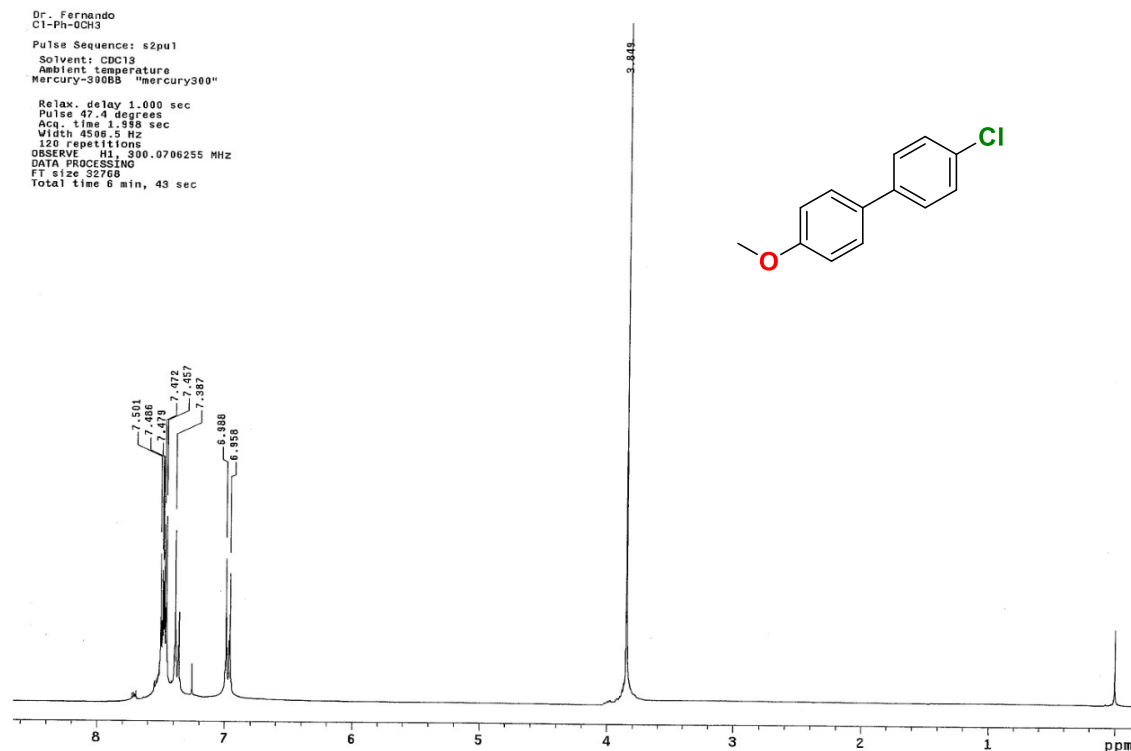
¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) compuesto 7g



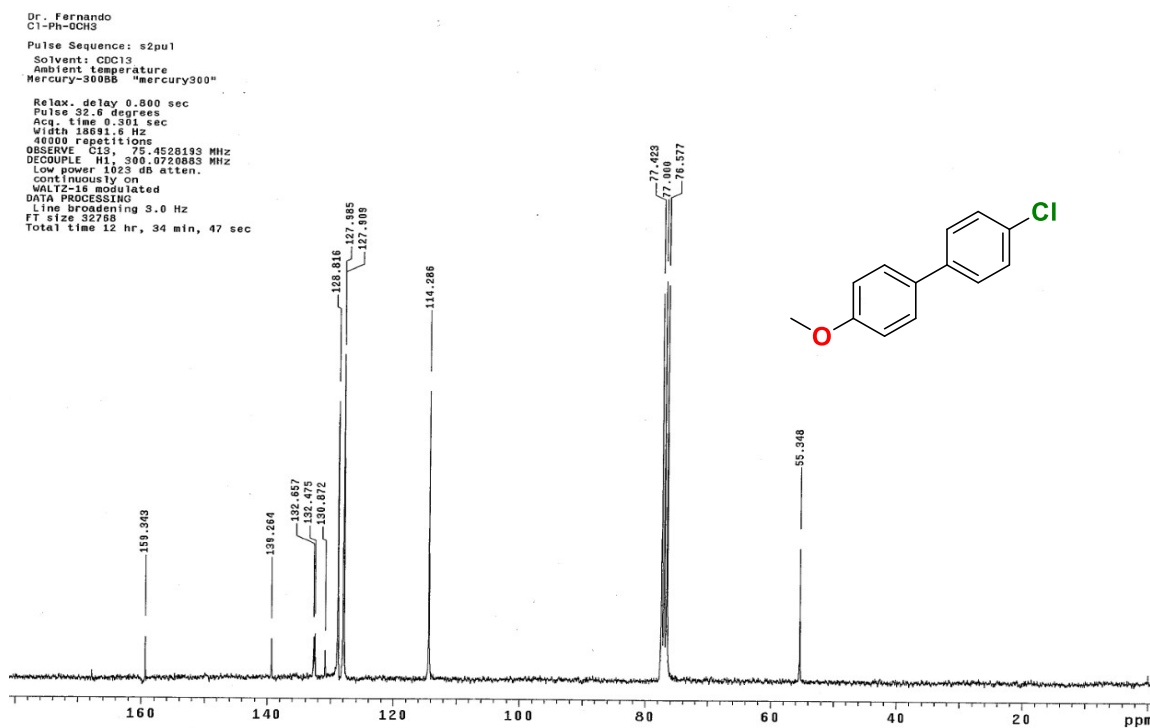
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) compuesto 7h



¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) compuesto 7h



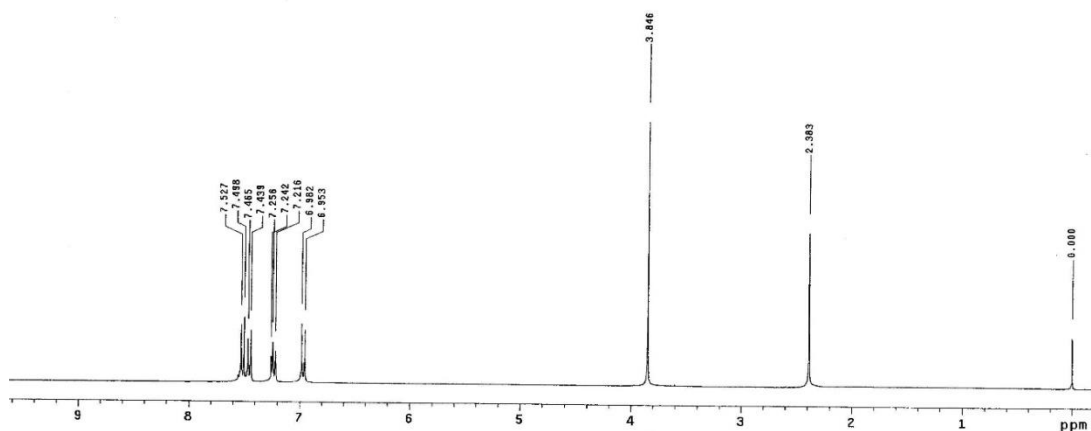
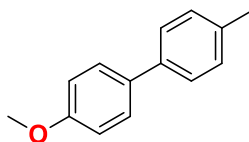
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) compuesto 7i



¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) compuesto 7i

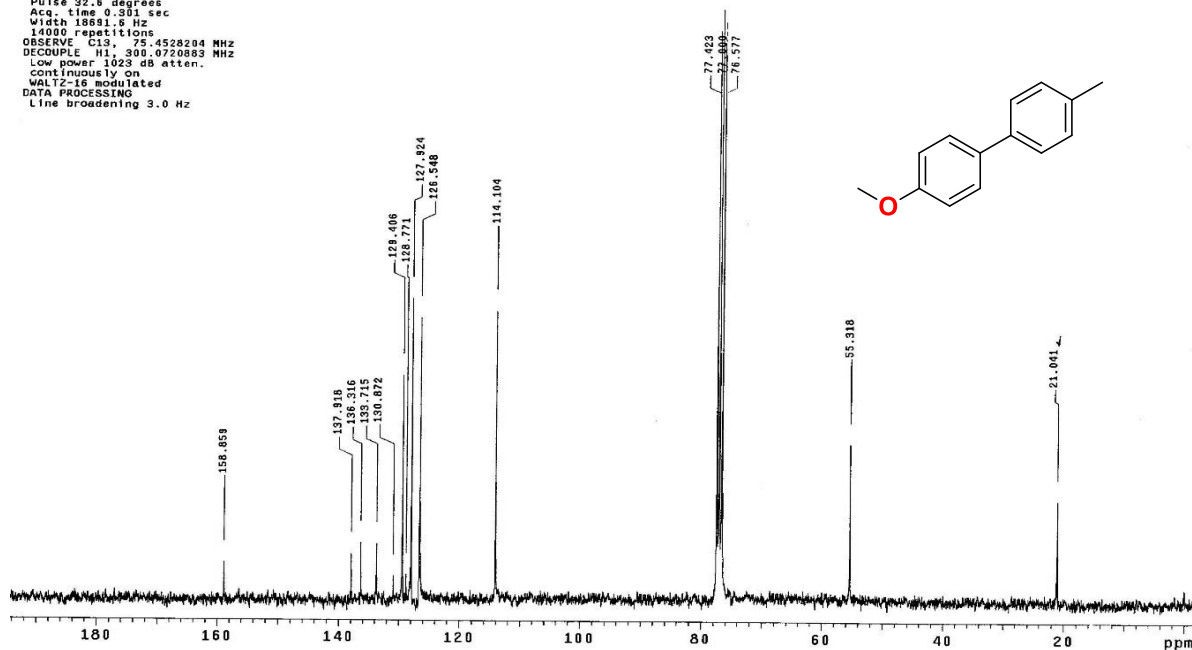


Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.4 degrees
 Acq. time 1.934 sec
 Width 4566.5 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0706253 MHz
 DATA PROCESSING

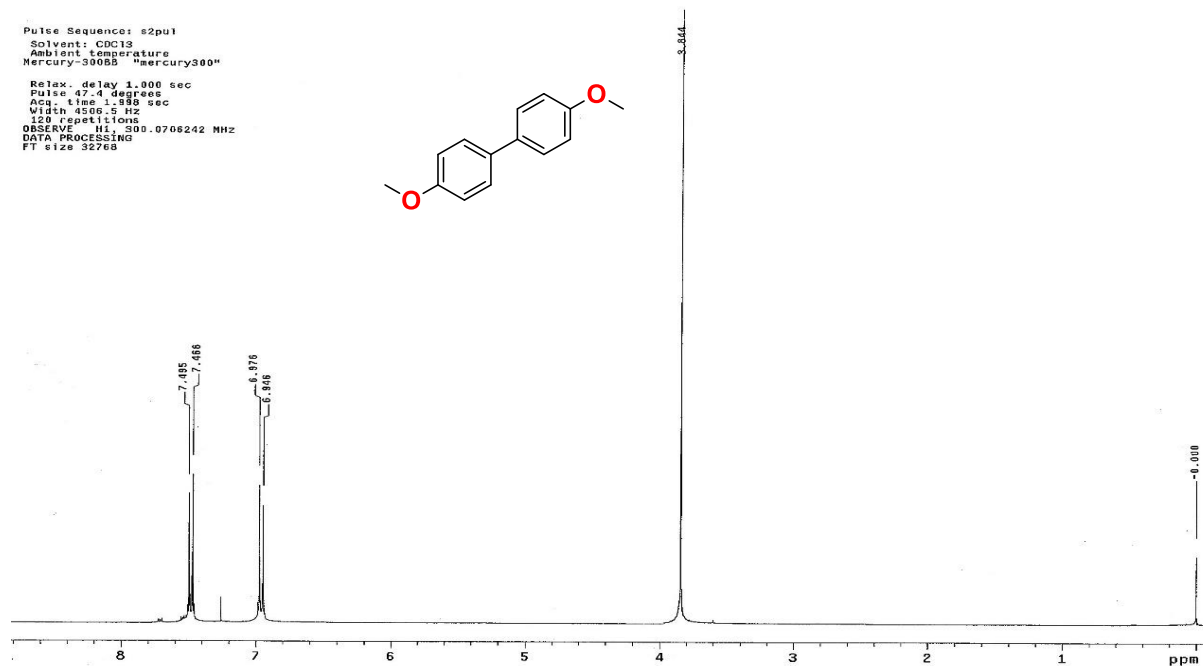


¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) compuesto 7j

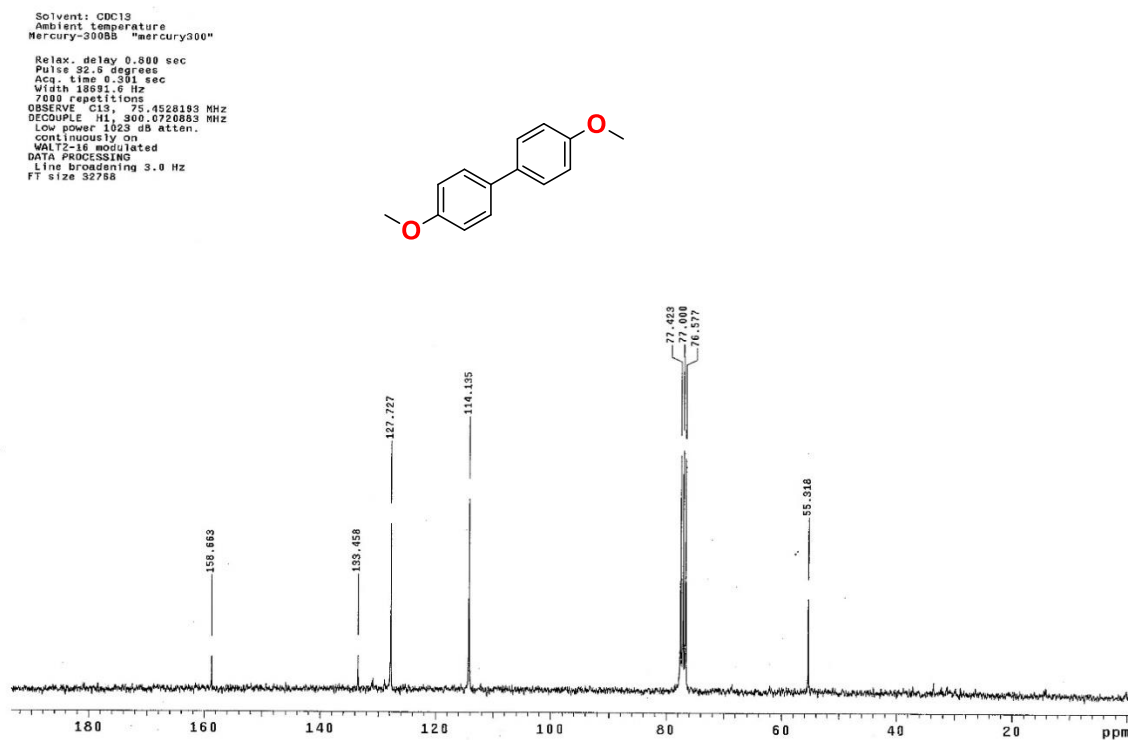
Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 32.6 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 18681.8 Hz
 14000 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4528204 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0720863 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz



¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) compuesto 7j



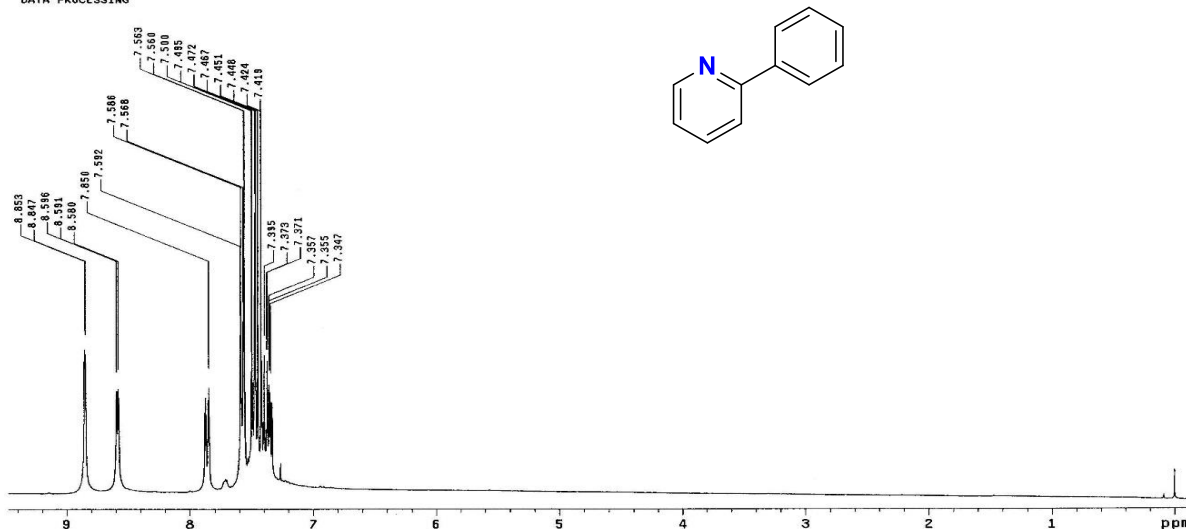
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) compuesto 7k



¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) compuesto 7k

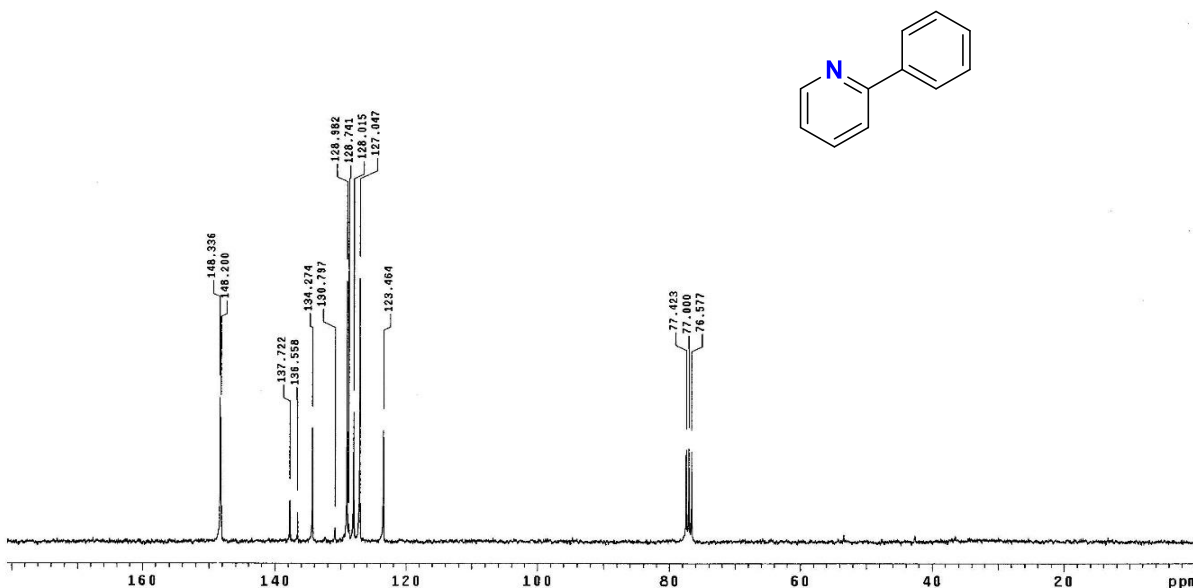


Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.4 degrees
 Acq. time 1.888 sec
 Width 4506.5 Hz
 60 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0706228 MHz
 DATA PROCESSING

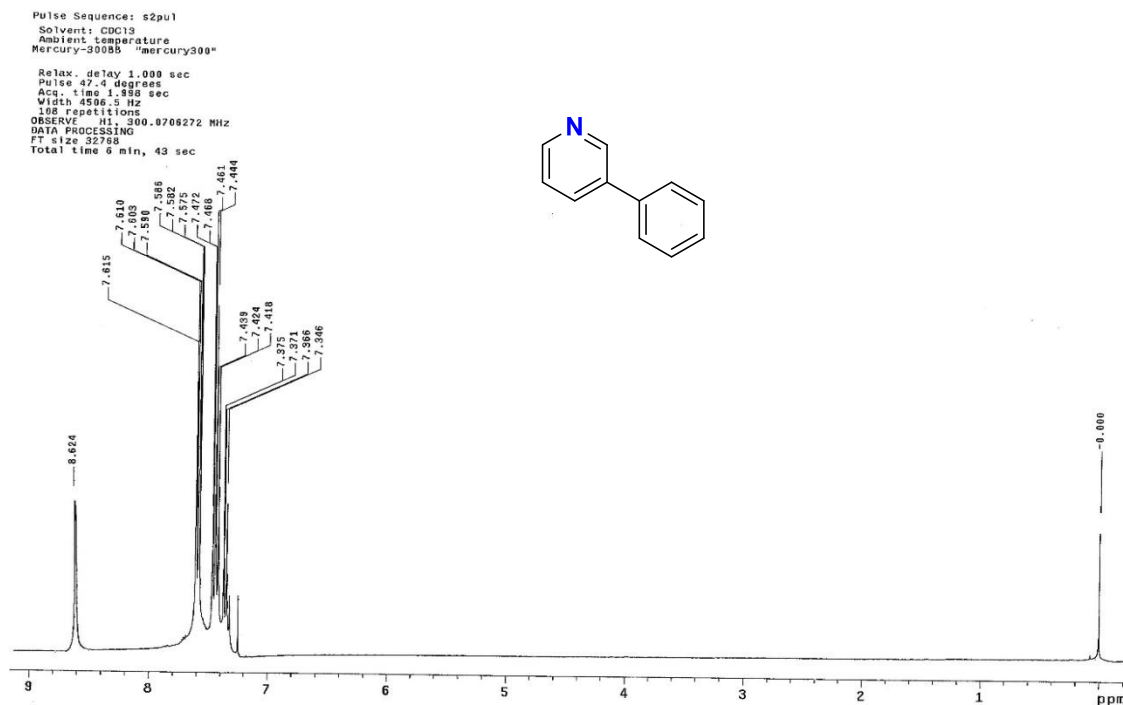


¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) compuesto 9a

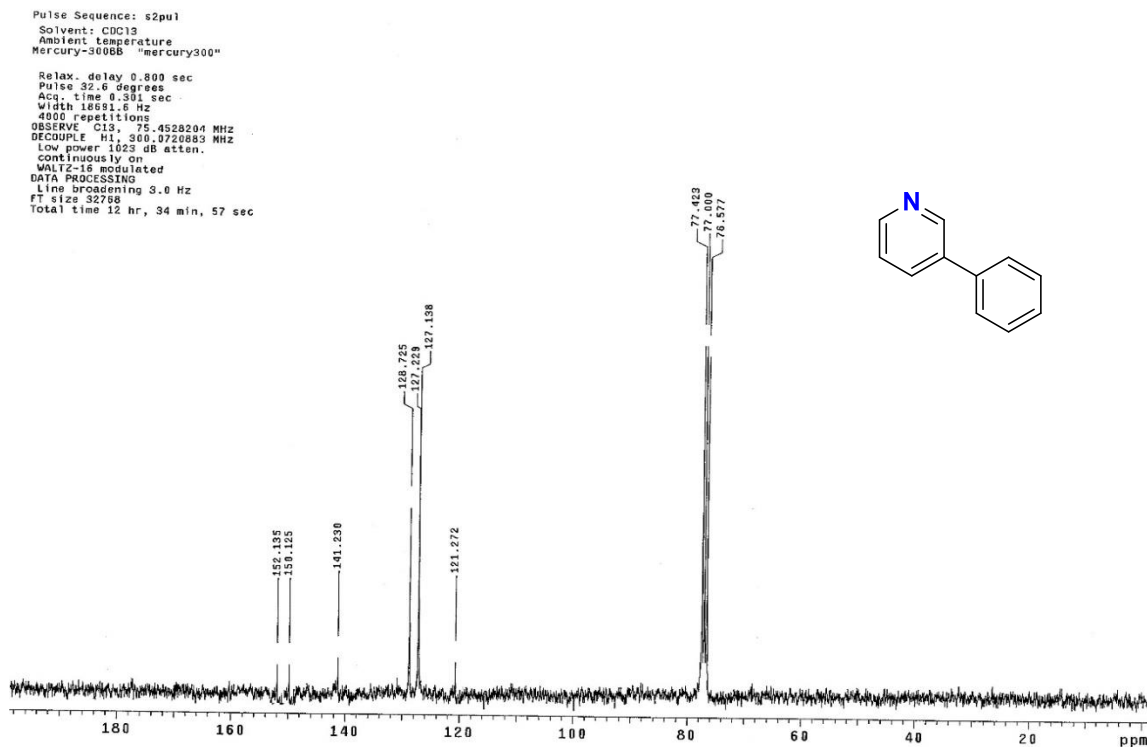
Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 32.6 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 18881.6 Hz
 3840 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4528258 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0720883 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz



¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) compuesto 9a



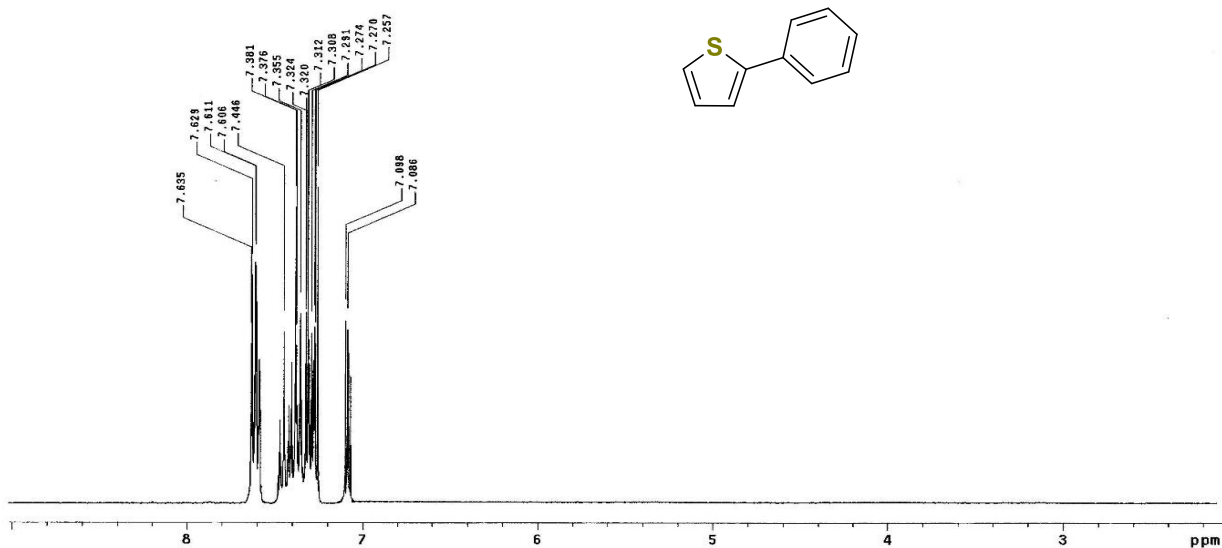
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) compuesto 9b



¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) compuesto 9b

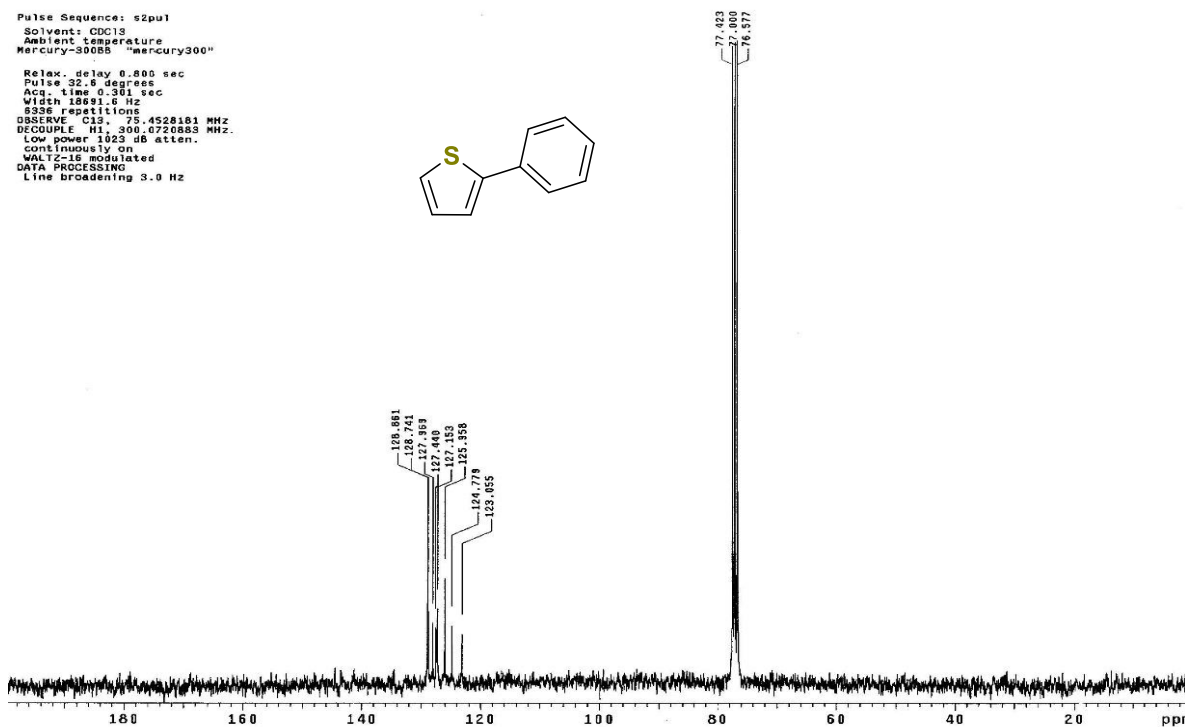


Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300SB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.4 degrees
 Acq. time 1.998 sec
 Width 4506.5 Hz
 68 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0708250 MHz
 DATA PROCESSING



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) compuesto 9c

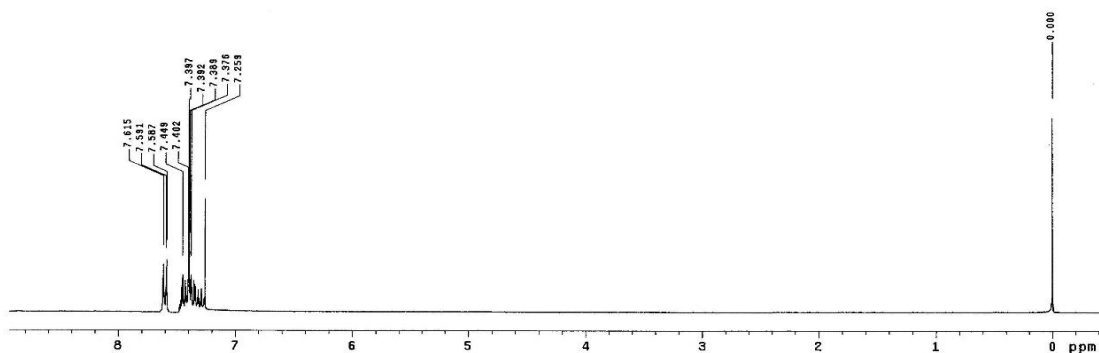
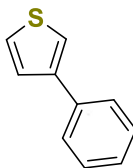
Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300SB "mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 32.8 degrees
 Acq. time 0.381 sec
 Width 18691.6 Hz
 8336 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4528181 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0720883 MHz
 Low power 1923 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz



¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) compuesto 9c

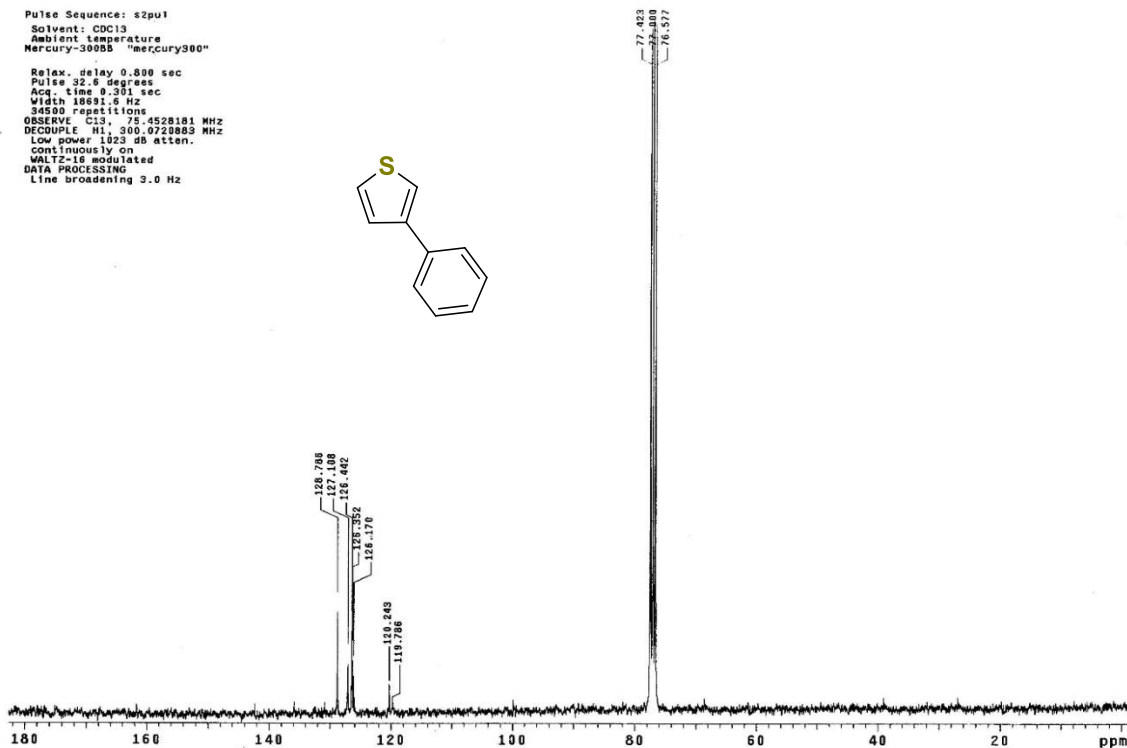
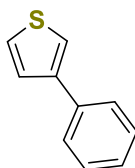


Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient Temperature
 Mercury-300SB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.4 degrees
 Acq. time 1.968 sec
 Width 6598.5 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0706239 MHz
 DATA PROCESSING



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) compuesto 9d

Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient Temperature
 Mercury-300SB "mercury300"
 Relax. delay 0.600 sec
 Pulse 32.6 degrees
 Acq. time 0.381 sec
 Width 18591.6 Hz
 34500 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4528181 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0720888 MHz
 Low power 1923 dB atten.
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz



¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) compuesto 9d