



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**Síntesis de biarilos por acoplamiento Suzuki-Miyaura asistido por
irradiación infrarroja utilizando como ligantes arilhidrazonas con núcleo de
tiazol.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADA EN QUÍMICA INDUSTRIAL

PRESENTA:

AYLÍN ROSAS JIMÉNEZ

ASESOR: DR. FERNANDO ORTEGA JIMÉNEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

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

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

ATN: 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 biarilos por acoplamiento Suzuki-Miyaura asistido por irradiación infrarroja utilizando como ligantes arilhidrazonas con núcleo de tiazol.

Que presenta la pasante: **Aylin Rosas Jiménez**

Con número de cuenta: **311205565** 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 12 de Septiembre de 2019.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	
VOCAL	Dr. José Luis Arias Téllez	
SECRETARIO	Dr. Fernando Ortega Jiménez	
1er. SUPLENTE	Q. Aurora Karina Franco Francisco	
2do. SUPLENTE	Q. Edna Berenice Zúñiga Zarza	

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

LMCF/javg



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

Parte de los resultados fueron presentados en el 5° Congreso de Ciencia, Educación y Tecnología, celebrado en las instalaciones de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, del 17 al 21 de junio de 2019.

Agradecimientos

Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, **PAPIIT-UNAM IN215116**.

Dedicatorias

Dedicado a todos mis profesores de la carrera por sus conocimientos, confianza y formación.

Debo agradecer de manera especial y sincera al Dr. Fernando Ortega Jiménez, por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección. Su apoyo y confianza en mi trabajo ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como investigadora.

A mis padres, Jorge y Margarita, por ser los principales promotores de mis sueños, por confiar y creer en mis expectativas; sobre todo gracias por ser mis amigos y compañeros en todo momento, y por los consejos, valores y principios que me han inculcado.

A mi hermano Angel, quien es mi mejor amigo y ha estado conmigo siempre que lo necesito. No puedo esperar el momento de verte triunfar, gracias por preocuparte siempre por tu hermana mayor.

A mis amigos, por pasar a mi lado los momentos más inolvidables de mi vida universitaria y estar en las buenas y en las malas.

Índice

Agradecimientos	iii
Dedicatorias	iv
Índice	1
Abreviaturas y acrónimos	3
Introducción	5
1. Generalidades	8
1.1. Hidrazonas	8
1.2. Métodos de síntesis de hidrazonas	9
1.2.1. Reacción de condensación de hidrazinas con aldehídos y cetonas	9
1.2.2. Acoplamiento de sales de diazonio con compuestos de metilenos activos ..	10
1.3. Aplicaciones de las arilhidrazonas	12
1.4. Catálisis	13
1.4.1. TON	15
1.4.2. TOF.....	15
1.5. Reacciones de acoplamiento	15
1.5.1. Reacción de Suzuki-Miyaura.....	18
1.5.1.1 Ciclo Catalítico Suzuki-Miyaura.....	18
1.5.1.2 Acoplamiento Suzuki-Miyaura aplicado a la síntesis de biarilos	20
1.6. Irradiación infrarroja.....	22
1.6.1. Aplicaciones IR.....	24
2. Hipótesis	29
3. Objetivos	30
3.1. Objetivo General	30
3.2. Objetivos Particulares	30

4. Parte Experimental	31
4.1. Materiales y Reactivos.....	31
4.2. Equipo.....	32
4.3. Metodología experimental.....	33
4.3.1. Síntesis de arilhidrazonas derivadas de la 2-hidrazina-4-feniltiazol (compuestos 1a-c).....	33
4.3.2. Metodología general para el acoplamiento Suzuki-Miyaura, entre bromo anisol y ácido fenilborónico.....	36
4.3.3. Metodología para la síntesis de biarilos via acoplamiento Suzuki-Miyaura ..	36
4.3.4. Purificación de los productos obtenidos.....	37
5. Resultados y discusión	40
5.1. Síntesis de arilhidrazonas derivadas de la 2-hidrazina-4-feniltiazol.....	40
5.2. Evaluación catalítica de los compuestos (1a-d) en el acoplamiento Suzuki- Miyaura.....	44
5.2.1. Concentración de sistema catalítico.....	45
5.2.2. Evaluación de la base.....	46
5.2.3. Concentración de aditivo (TBAB).....	48
5.2.4. Tipo de disolvente.....	49
5.2.5. Tipo de ligantes.....	54
5.2.6. Fuente de paladio.....	52
5.2.7. Síntesis de bifenilos p-sustituidos.....	53
Conclusiones	65
Anexo espectroscópico	66
Referencias bibliográficas	72

Abreviaturas y acrónimos

AcO: Acetato

Ac: Acetilo

J: Constante de acoplamiento

CCF: Cromatografía en capa fina

δ : Desplazamiento químico

DHPs: Dihidropiridinas

DHPMs: Dihidropirimidonas

E: Electrófilo

E_a: Energía de activación

ΔG : Energía libre de Gibbs

EM-IE: Espectrometría de masas por Impacto electrónico

NIR: Infrarrojo cercano (de onda corta)

MIR: Infrarrojo de onda media

FIR: Infrarrojo lejano (de onda larga)

IR: Irradiación infrarroja

MW: Microondas

Nu: Nucleófilo

pf: Punto de fusión

PM: Peso molecular

m/z: Relación masa-carga

RMN ¹³C: Resonancia magnética nuclear de carbono 13

RMN ¹H: Resonancia magnética nuclear de hidrógeno

d: Señal doble

m: Señal múltiple

s: Señal simple

t: Señal triple

T: Temperatura

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

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

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

US: Ultrasonido

V/V: Relación volumen/volumen

Introducción

La continua necesidad de nuevas moléculas puras como armas terapéuticas, productos agroquímicos y diversos usos demandados por nuestra sociedad, ha estimulado un espectacular desarrollo de la síntesis orgánica en las últimas décadas.¹

Actualmente, el acceso a dichos compuestos de alto valor añadido supone el reto adicional de desarrollar metodologías mejoradas y medioambientalmente favorables, que maximicen la eficiencia en la utilización de recursos y materias primas, reduciendo el uso de sustancias peligrosas y la generación de residuos.^{2,3}

En este contexto, las transformaciones de naturaleza catalítica son la clave, proporcionando una óptima “economía atómica” y un adecuado balance energético.

Las reacciones catalizadas por metales de transición han desempeñado un papel importante en la Química desde mediados del siglo XX. Sin embargo, su importancia aumenta notablemente cuando aparecen las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.⁴

En el área de las reacciones catalizadas por metales, la búsqueda del ligando “ideal” accesible, barato, robusto, versátil y con la capacidad de modular la reactividad del centro metálico al que coordine, ha sido y continuará siendo el punto de partida de numerosas investigaciones.

Dentro de los compuestos orgánicos que destacan por su excelente actividad como ligantes son las hidrazonas y sus derivados, las cuales son catalogadas como derivados nitrogenados de grupos carbonilo.

Estas moléculas poseen numerosas ventajas entre las cuales destacan su alta nucleofilidad en la formación de su especie metalada, regioselectividad en la α -alquilación y la posibilidad de uso como agentes quirales. De igual forma han sido utilizadas en la formación de complejos organometálicos.⁵

Adicionalmente, las arilhidrazonas han tenido mucha atención debido a que han resultado ser ligantes eficientes en reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio (II), tales como las reacciones de acoplamiento Mizoroki-Heck,⁶ Suzuki-Miyaura,^{4b} Hiyama,^{4c} así como el acoplamiento de acetatos de alilo con ácido bórico.^{4d}

En particular, el acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura⁷ se produce entre un ácido arilborónico y un haluro de arilo o vinilo generalmente en un disolvente orgánico y en presencia de un catalizador de Pd y una base. Se están realizando esfuerzos de investigación intersticiales para encontrar formas de mejorar y ampliar el alcance de este proceso, puesto que este tipo de acoplamiento ha sido una herramienta poderosa en síntesis orgánica para la formación de enlaces C-C.⁸

La aplicación más relevante de esta reacción consiste en la preparación de biarilos y estructuras análogas, las cuales son de gran importancia en áreas como la preparación de moléculas biológicamente activas o materiales conjugados con aplicaciones tecnológicas, por ejemplo, la síntesis de productos farmacéuticos como la producción de Losartan, un fármaco antidepresivo comercializado por Merck.⁹

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

Debido a ello, se han investigado nuevas posibilidades de formas de energía, algunas de ellas llamadas no clásicas, entre ellas la sonicación (US),¹⁰ microondas (MW)¹¹ y la irradiación infrarroja (IR),¹² todas ellas se han empleado para minimizar tiempos de reacción, mejorar rendimientos de los productos y evitar subproductos no deseados.

Dado lo anterior, el presente trabajo de tesis fue realizado a partir de una investigación experimental en el laboratorio L-121 de la sección de Química Orgánica de la FES Cuautitlán-UNAM, con el fin de llevar a cabo una reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura, la cual conduce a la formación de bifenilos sustituidos, buscando mejorar las condiciones de reacción a través del uso de arilhidrazonas derivadas de la 4-feniltiazol-

2-hidrazina como ligantes, una fuente de paladio y NIR (infrarrojo de onda corta) como fuente alterna de activación para promover dicho acoplamiento.

1. Generalidades

1.1. Hidrazonas

Las hidrazonas son una clase de compuestos orgánicos muy versátiles debido a la gran variabilidad estructural, estérica y electrónica que poseen.

Las hidrazonas disponen de una coordinación en el N de tipo imina; además, la baja reactividad que presenta el carbono azometínico hace que las hidrazonas sean compatibles con una gran cantidad de reactivos y condiciones de reacción. Entre las virtudes de los ligandos nitrogenados cabe destacar la intrínseca asimetría electrónica de las dos posiciones de coordinación (dos nitrógenos con distinta capacidad donadora), así como su alta capacidad para modular estéricamente el entorno de un centro metálico,¹³ por lo que han demostrado ser compuestos muy versátiles en la optimización de ligandos.

Debido a las características estructurales mencionadas anteriormente, las hidrazonas han tenido un uso importante como ligantes en reacciones de ciclopaladación, logrando actuar como sistemas bidentados o tridentados. Las hidrazonas y sus derivados constituyen una clase versátil de compuestos en química orgánica, son derivados nitrogenados de grupos carbonilo (aldehídos y cetonas), que pueden ser clasificados de acuerdo a la combinación de los grupos R sobre el átomo de nitrógeno (**Figura 1**); de esta manera, se hace referencia si $R_3 = R_4 = H$ hidrazonas; si $R_3 = H$ y $R_4 =$ alquilo o arilo, hidrazonas *N*-sustituidas; si $R_3 = R_4 =$ alquilo o arilo, hidrazonas *N,N*-disustituidas.¹⁴

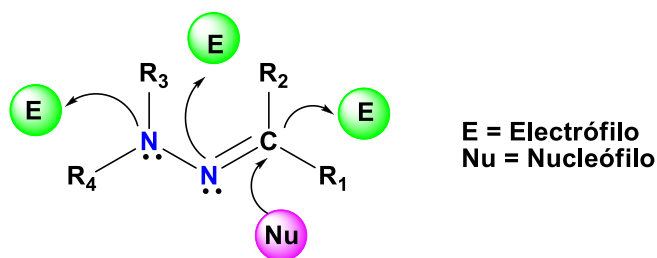


Figura 1.

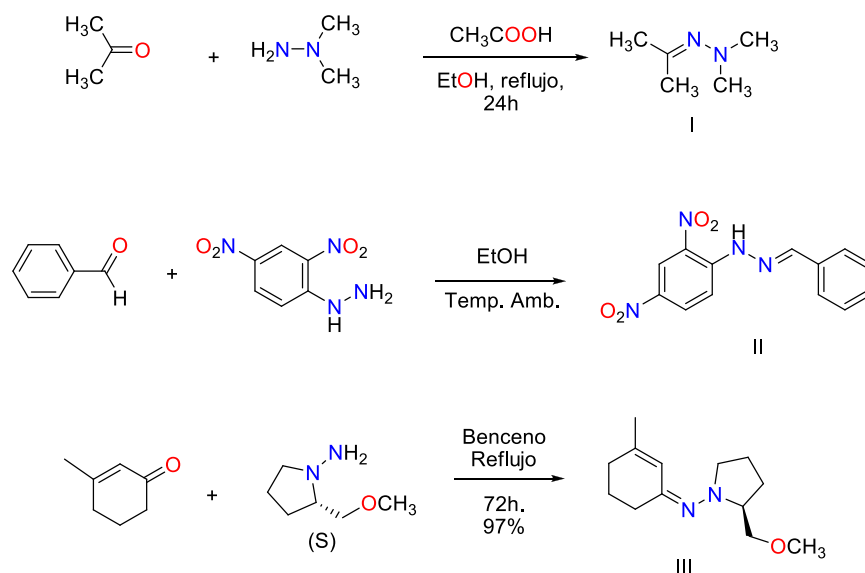
Este tipo de compuestos contienen dos átomos de nitrógeno conectados y un doble enlace C-N que está conjugado con un par de electrones solitarios del átomo de nitrógeno terminal. Estos fragmentos son principalmente responsables de las propiedades físicas y químicas de las hidrazonas. Ambos átomos de nitrógeno del grupo hidrazona son nucleofílicos, aunque el nitrógeno de tipo amino es más reactivo. El átomo de carbono del grupo hidrazona tiene tanto propiedades electrofílicas como nucleofílicas.¹⁵

1.2. Métodos de síntesis de hidrazonas

1.2.1. Reacción de condensación de hidrazinas con aldehídos y cetonas

El método más general y antiguo para la síntesis de hidrazonas es la reacción de hidrazinas con grupos carbonilo.¹⁶ Debido a la alta nucleofilidad que presentan los átomos de nitrógeno de las hidrazinas, la reacción generalmente es sencilla y consiste en la condensación de éstos con aldehídos o cetonas mediante la eliminación de agua para dar al enlace imino (C=N).

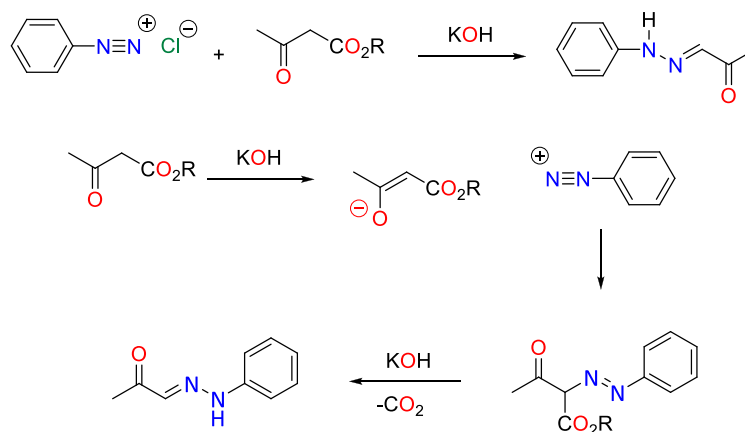
Con muchos aldehídos se requiere únicamente de agitación a temperatura ambiente y la presencia de un agente desecante. No obstante, con cetonas la reacción requiere de un calentamiento o bien de una catálisis ácida en algunos casos. La formación de dimetilhidrazonas (I), fenilhidrazonas (II) e hidrazonas quirales (III) son un ejemplo típico de este procedimiento^{17,18} (**Esquema 1**).



Esquema 1.

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

El acoplamiento de sales de diazonio con compuestos de metilenos activos, es un método clásico para la síntesis de arilhidrazonas.¹⁹ También conocida como reacción de Japp-Klingemann,²⁰ dicha reacción permite la formación de compuestos fenilazólicos por la reacción de sales de diazonio con compuestos de metilenos activados. Típicamente no se aísla el compuesto fenilazólico, sino que se hace reaccionar *in situ* con una base, dando como resultado la formación de la fenilhidrazona correspondiente (**Esquema 2**).



Esquema 2.

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

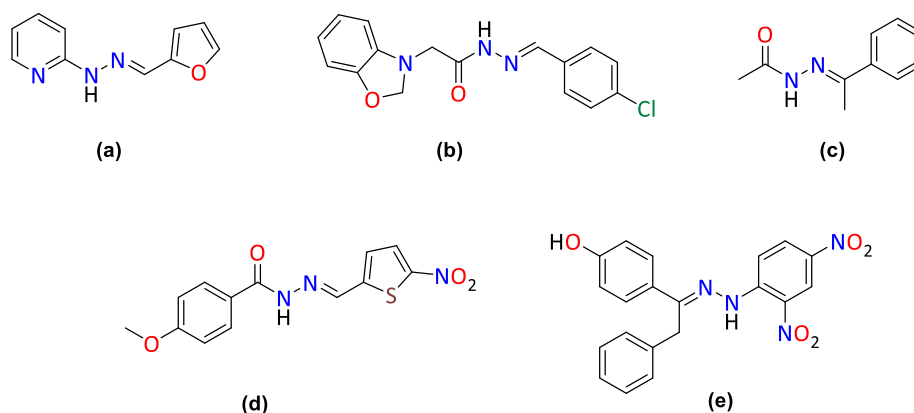
Cabe destacar que la síntesis de hidrazonas se ha vuelto un tema importante en química orgánica; recientes innovaciones en síntesis asistida por microondas han demostrado que esta energía promueve la preparación de hidrazonas; por ejemplo, Polsherttiwar y Varma,²¹ desarrollaron un protocolo eficiente y general para la síntesis de hidrazonas cíclicas, bicíclicas y heterocíclicas, usando ácido poliestirensulfónico como catalizador en medio acuoso y microondas como fuente de energía, a partir de aldehídos o cetonas.

Asimismo, en años más recientes La Regina²² informó un nuevo método asistido por microondas en atmósfera abierta, el método implica un enfriamiento con aire mientras las microondas actúan sobre el seno de la reacción, los resultados son favorables alcanzando rendimientos arriba del 95 % y tiempos cortos de reacción (5 minutos). La metodología es aplicada tanto a compuestos carbonílicos aromáticos y alifáticos, así como hidrazonas e hidrazonas *N*-sustituidas y/o *N,N*-disustituidas.

1.3. Aplicaciones de las arilhidrazonas

Algunas de las aplicaciones de las hidrazonas se han visto reflejadas con las *N,N*-dialquilhidrazonas, las cuales han demostrado una reactividad muy diversa, ya que pueden participar en diferentes reacciones, ya sea polares, de radicales libres, en reacciones pericíclicas e inclusive en reacciones catalíticas de compuestos organometálicos; su mejor uso en síntesis se debe a su reactividad como equivalentes sintéticos de aldehídos y cetonas.²³

Asímismo, las hidrazonas y sus derivados presentan propiedades biológicas interesantes, tales como antiinflamatorios (a), analgésicos (b), anticonvulsivos (c), antituberculosos (d), antitumorales (e), entre otras (**Esquema 3**).²⁴



Esquema 3.

Otras aplicaciones que podemos mencionar de las hidrazonas, es su uso como sensores moleculares, cuyo desarrollo se encuentra en auge por el amplio rango de aplicación. En lo que se refiere al análisis químico, la formación de derivados aromáticos de hidrazonas se utiliza para medir la concentración de aldehídos y cetonas de bajo peso molecular en corrientes de gases. Igualmente se utilizan hidrazonas como agentes selectivos para la determinación de ciertos metales de transición.²⁵

De igual forma, las hidrazonas juegan un papel importante en la química organometálica y química de coordinación, donde también son utilizados como posibles ligantes para la formación de complejos metálicos que de acuerdo a la coordinación con el metal, éstos pueden ser ligantes bidentados y/o tridentados.

Además, suelen utilizarse en el diseño de la organocatálisis y también para la síntesis de heterocíclos.²⁶

Una aplicación que resulta de mucho interés es su uso como ligantes eficientes en reacciones de acoplamiento C-C catalizada por paladio (II), tales como la reacción de Mizoroki-Heck, el acoplamiento Suzuki-Miyaura, la reacción de acoplamiento de Hiyama, así como el acoplamiento de acetatos de alilo con ácido bórico.⁴

1.4. Catálisis

La rapidez de una reacción química puede alterarse por acción de distintos factores: temperatura, disolvente, concentración de reactivos presión, etc. Desde tiempo atrás se ha observado que la velocidad de muchas reacciones aumenta por la adición de ciertas especies químicas. En 1836 se concluyó que en estos procesos operaba una fuerza denominada catalítica y a las especies químicas responsables se les denominó catalizadores. Estos términos provienen del griego *cat*, abajo y *lysein*, romper, ya que el catalizador “derriba” las fuerzas que impiden la reacción entre las moléculas.²⁷

Existen 2 tipos de catálisis: homogénea y heterogénea. En el caso de la catálisis homogénea, el catalizador y el sustrato de la reacción están en la misma fase, lo que favorece que las interacciones entre las sustancias reaccionantes sean fuertes, además es más fácil caracterizar a los intermediarios en forma individual, mientras que, en la catálisis heterogénea la reacción tiene lugar en la superficie de un catalizador sólido y la velocidad de transformación es generalmente elevada.^{28,29}

Un catalizador es una sustancia que aumenta la velocidad de una reacción sin consumirse.³⁰ El catalizador acelera la reacción al proporcionar una trayectoria alterna que tiene una energía de activación (E_a) más baja, y es, por tanto, una reacción más rápida (**Figura 2**).³¹

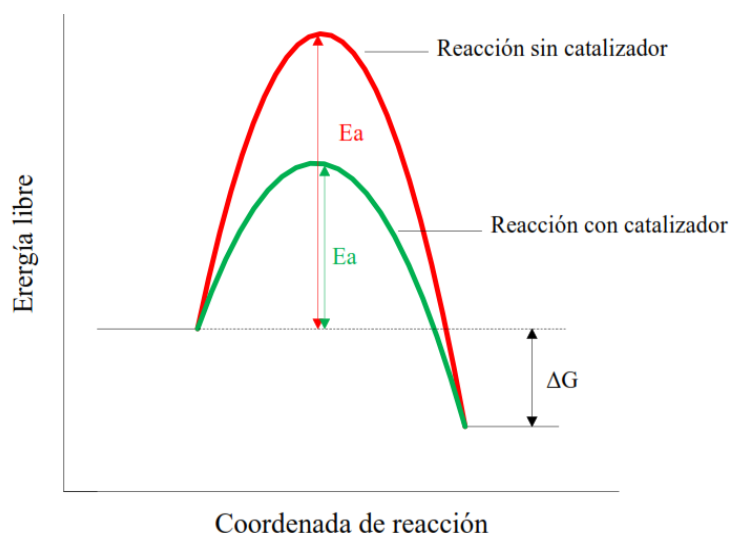


Figura 2.

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

Uno de los parámetros más importantes para valorar la eficiencia de un catalizador es su actividad. Ésta se puede expresar mediante el TON (*turnover number*, por sus siglas en inglés), normalmente referido a moles de producto obtenido o de sustrato consumidos por mol de catalizador o el TOF (*turnover frequency*, por sus siglas en inglés) que es el TON por unidad de tiempo. En consecuencia, se considera un buen catalizador aquel que presenta valores altos de TON y TOF.³²

1.4.1. TON

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

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

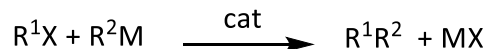
1.4.2. TOF

El TOF proporciona información de la actividad que el catalizador realiza durante un intervalo de tiempo bien definido, que, por lo general, se establece en horas. Este término se originó a partir de las ecuaciones que se generan de la catálisis enzimática. Además, cuantifica la actividad específica de un centro catalítico para una reacción y bajo condiciones determinadas, es el número de ciclos catalíticos que ocurren por unidad de tiempo y sus unidades son h^{-1} .³³

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

1.5. Reacciones de acoplamiento

Las reacciones de acoplamiento cruzado, catalizadas por metales de transición, entre reactivos organometálicos y electrófilos orgánicos constituyen una de las metodologías más eficientes para la formación de enlaces C-C (**Esquema 4**).³⁴



R¹, R²= Grupos Orgánicos

X= Grupo saliente

M= Metal

Esquema 4

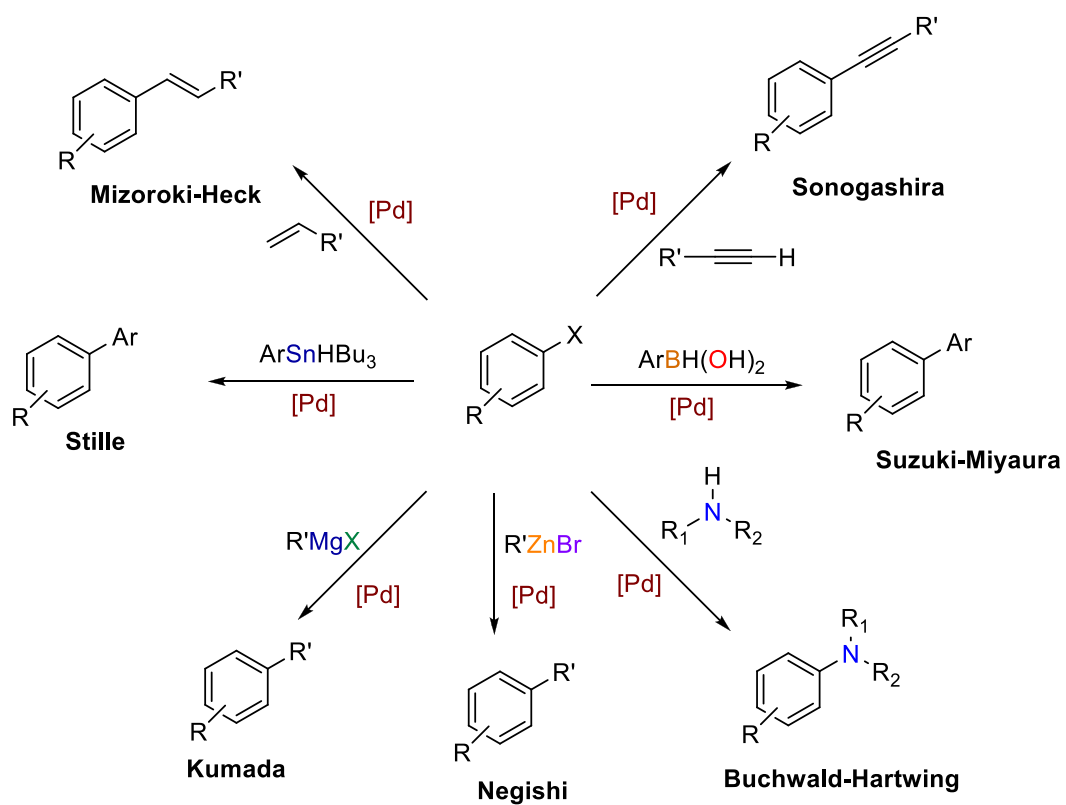
Los grupos salientes habituales son los haluros (orden de reactividad; yoduro > bromuro > cloruro), aunque también pueden utilizarse triflatos, mesilatos, tosilatos, sales de yodonio y de diazonio, entre otros.

Los grupos orgánicos portan tradicionalmente carbonos sp² o sp, pero en los últimos años se han descrito condiciones que hacen posible también la utilización de carbonos sp³ evitando la indeseada reacción de β-eliminación de hidruro.

Los catalizadores suelen ser complejos de paladio o de níquel. En los primeros, la especie activa es Pd(0) aunque suelen usarse complejos de Pd(II) más estables, que son rápidamente reducidos *in situ*. Los ligandos más comúnmente utilizados son las fosfinas, aunque también pueden actuar como ligandos moléculas de disolvente, especialmente si son buenos dadores de electrones como el acetonitrilo y la dimetilformamida (DMF).

Los primeros ejemplos de reacciones de acoplamiento cruzado fueron descritos por Kumada-Tamao y Corriu en 1972 y usaban reactivos de Grignard y catalizadores de níquel. Desde entonces se han usado muchos otros reactivos organometálicos como: derivados de litio, boro, aluminio, zirconio, zinc, cobre, estaño, etc, actuando en la gran mayoría de los casos un complejo de paladio como catalizador.

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



Esquema 5

1.5.1. Reacción de Suzuki-Miyaura

El acoplamiento Suzuki-Miyaura fue reportado por primera vez en 1979 y hasta la fecha ha demostrado ser de los métodos más versátiles y frecuentemente empleado para la formación de enlaces C-C. Consiste en el acoplamiento de compuestos organoborónicos (organoborano, ácido organoborónico, éster de organoborato y trifluoroborato de potasio) con haluros de arilo, alqueniilo y/o alquinilo.³⁷

Este método obtuvo su importancia debido a que es un proceso más limpio, es decir, genera residuos menos tóxicos y es un método menos complejo para obtener compuestos que presentan 2 anillos aromáticos directamente unidos.³⁵

1.5.1.1. Ciclo catalítico de Suzuki-Miyaura

El ciclo catalítico general de Suzuki-Miyaura (**Esquema 6**) se produce a través de la adición oxidativa, la transmetalación y la eliminación reductiva e implica un catalizador de paladio que oscila entre dos estados de oxidación Pd(0) y Pd(II) durante el curso de la reacción.

Después de la formación de la especie catalítica Pd (0), generada *in situ* a partir de Pd (II) o directamente a partir de derivados de Pd (0), la adición oxidativa del haluro de arilo (ArX) proporciona el complejo de paladio (ArPdXLn).

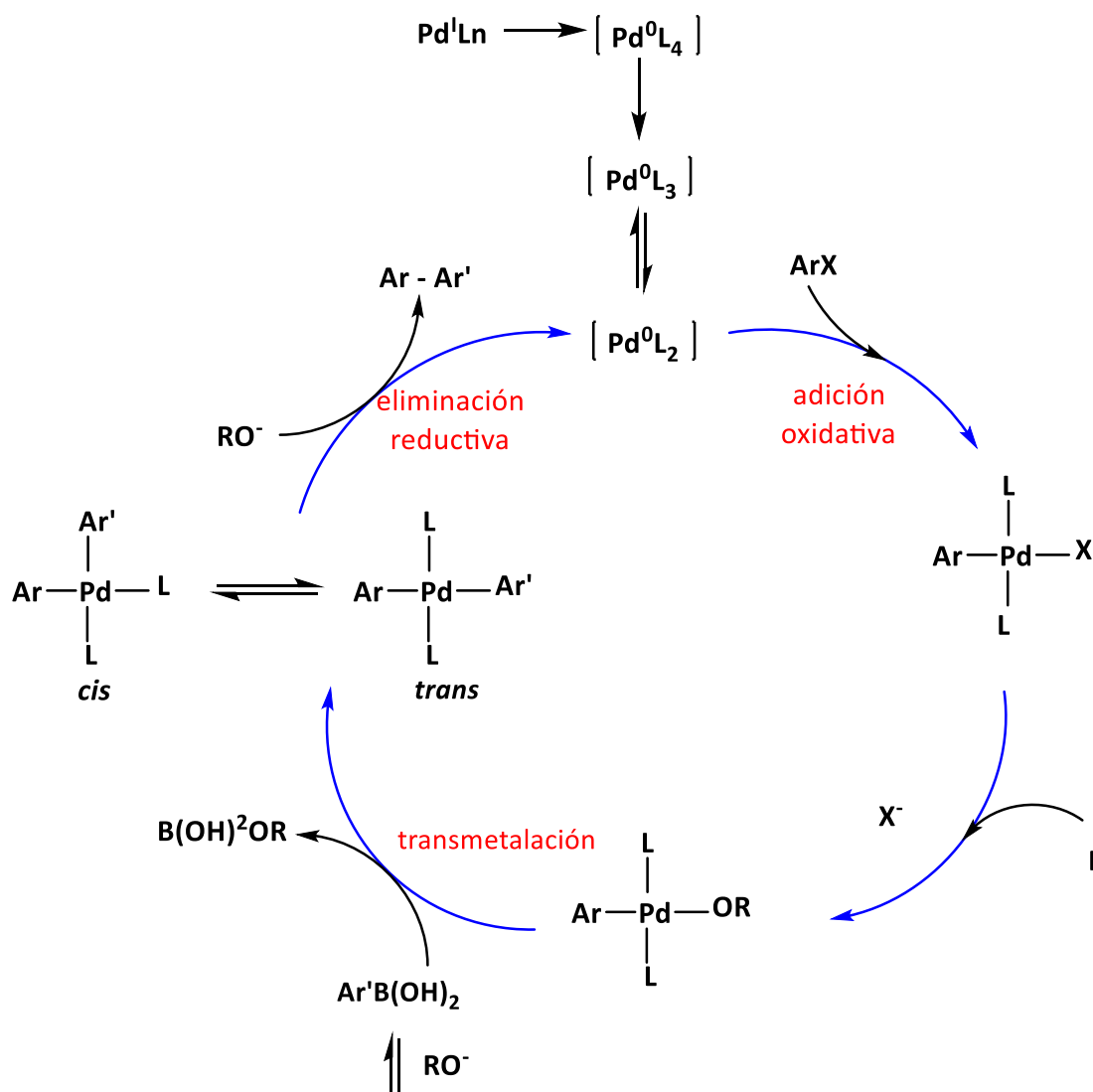
La etapa de transmetalación se inicia mediante la conversión del haluro de paladio (ArPDXLn) en presencia de la base RO⁻ en un complejo alcoxi de paladio nucleófilo (ArPdORLn), en el **esquema 6** se ejemplifica esta etapa empleando un alcóxido como sal.

Posteriormente este complejo reacciona con el organoboro Ar'B(OH)₂ para proporcionar el complejo de diarilo (ArPdAr'Ln) en un equilibrio *cis-trans*.

Luego, la eliminación reductiva de la forma *cis* da el derivado biarilo Ar-Ar' y Pd (0), dando así comienzo a un nuevo ciclo catalítico.

A diferencia de otros tipos de reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, en las que también se produce un paso de transmetalación, la reacción de Suzuki-Miyaura

requiere la presencia de una base para formar con el ácido borónico un intermedio rico electrónicamente, que resulta más reactivo que el propio ácido borónico original y de este modo, facilitar la transmetalación con el complejo de paladio.³⁵



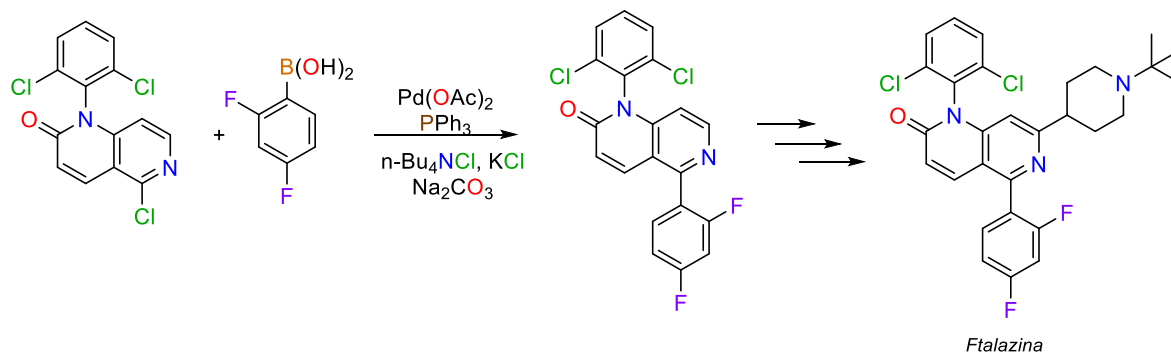
Esquema 6

1.5.1.2. Acoplamiento Suzuki-Miyaura aplicado a la síntesis de biarilos.

La unidad estructural de biarilo se encuentra a menudo en productos naturales, fármacos y agroquímicos, por lo tanto, la formación del enlace carbono-carbono es de extrema importancia en la planificación sintética de sustancias.³⁸ Muchos métodos para obtener biarilos se describen en la literatura, sin embargo, las metodologías de acoplamiento cruzado catalizado por níquel o paladio, tales como Kuma-Tamao-Corriu,^{39 40} Negishi,⁴¹ Migita-Kosug-Stille,⁴² Suzuki-Miyaura⁴³ e Hiyama,⁴⁴ son las herramientas más importantes y más utilizadas en la actualidad. Estas reacciones evitan la necesidad de protección y desprotección de grupos funcionales, ya que son tolerantes a la mayoría de los grupos, tales como aldehídos, cetonas, aminas, nitrilos, alcoholes, ésteres y grupos nitro.

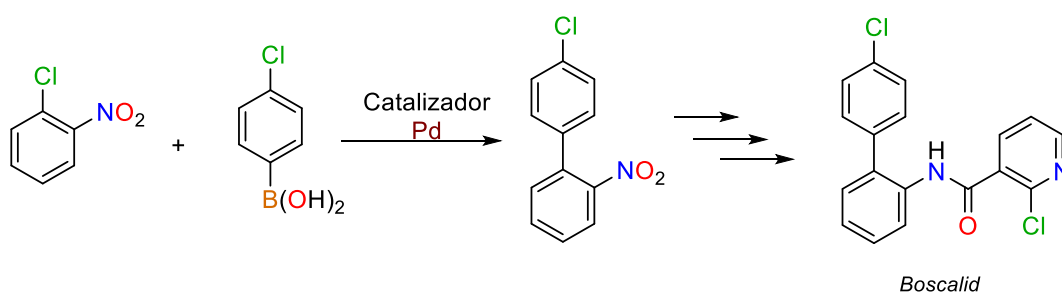
De este modo, el autoacoplamiento de ácidos arilborónicos utilizando catalizadores de paladio, referido también como “reacciones de autoacoplamiento tipo Suzuki”, se ha convertido en los últimos años en una herramienta sintética útil en la preparación de bifenilos simétricamente sustituidos. La ubicuidad de estos biarilos simétricos en infinidad de productos que exhiben propiedades interesantes, es la razón que ha motivado el desarrollo de rutas sintéticas alternativas. Por ejemplo, biarilos simétricos están presentes en la Crisamicina A, un producto natural que es activo frente a células de melanoma B16, el herpes simple, y el virus de estomatitis vesicular.⁴⁵ También en polímeros que muestran propiedades conductoras,⁴⁶ en ligandos utilizados en la catálisis⁴⁷ y porque son importantes bloques de construcción de productos naturales⁴⁸ y materiales funcionales.

Este acoplamiento se empleó en la síntesis de compuestos de interés farmacéutico como la Ftalazina, que es un inhibidor de la quinasa p38 MAP y se emplea en el tratamiento del reuma, la artritis, la enfermedad de Crohn y la psoriasis (**Esquema 7**).⁴⁹



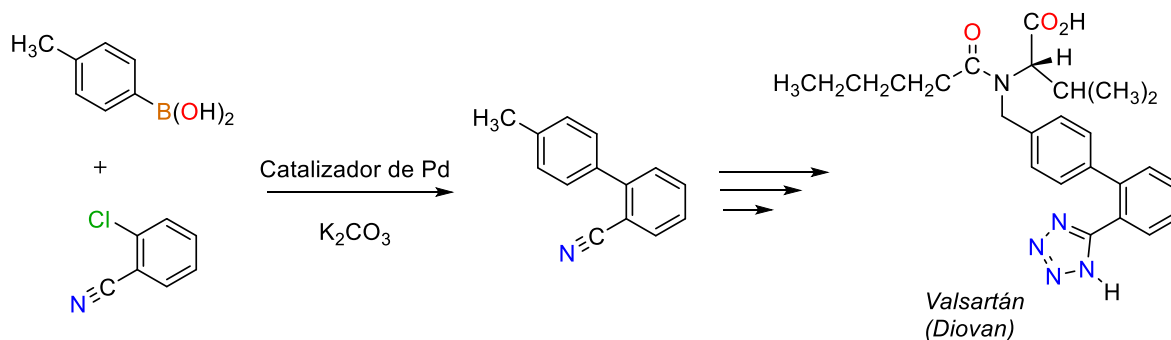
Esquema 7

En 1999, BASF patenta⁵⁰ un procedimiento para preparar nitrobifenilos (**Esquema 8**), donde describe una aplicación comercialmente viable del acoplamiento Suzuki-Miyaura. A escala industrial, el intermedio de biarilo sintetizado por medio de este acoplamiento entre *o*-cloronitrobenceno y ácido *p*-clorofenilborónico, permite posteriormente la producción del fungicida Boscalid en promedio de 1000 toneladas al año.

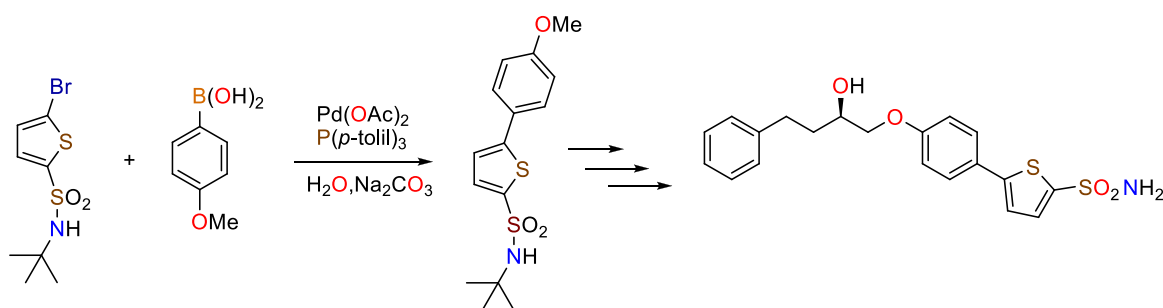


Esquema 8

El valsartán, comercializado como Diovan, un agente antihipertensivo ampliamente prescrito cuya síntesis se inicia con un acoplamiento del tipo Suzuki-Miyaura de *orto*-clorobenzonitrilo con ácido *para*-metilbencenobórico (**Esquema 9**).



Otro ejemplo, se ilustra con el trabajo del grupo de química medicinal de AstraZeneca⁵¹ (Reino Unido), el cual implementó una planta piloto para escalar una reacción tipo Suzuki-Miyaura, en la síntesis de un fármaco candidato para el tratamiento del asma y la rinitis (**Esquema 10**).



1.6. Irradiación infrarroja.

Cuando la longitud de onda de la radiación electromagnética es del orden de varios cientos de nanómetros, nos encontramos en la región del espectro electromagnético correspondiente al infrarrojo, visible y ultravioleta (**Figura 3**). La longitud de onda de los rayos infrarrojos es menor que la de las ondas de microondas y mayor que la de la luz visible; ésta comprende desde los 760-780 nm aproximadamente. Su descubrimiento se debe a W. Herschel, quien en 1800 detectó en el espectro de la radiación solar un aumento importante de temperatura en la zona situada más allá del rojo, de la que no provenía ninguna luz visible. Posteriormente, Kírchhoff, Wien y Stephan estudiaron de

forma experimental sus leyes y propiedades.

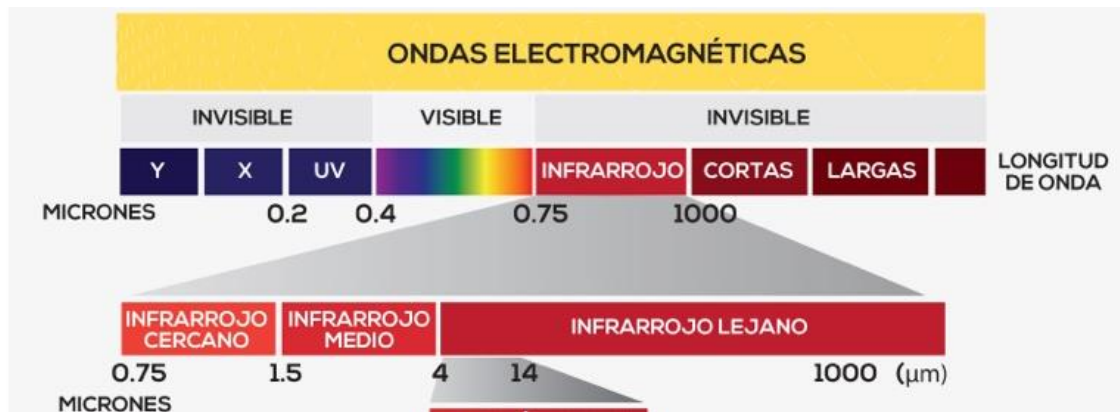


Figura 3.

Su efecto principal al incidir sobre cualquier objeto es el de transmitir calor y elevar su temperatura; la radiación infrarroja es la principal responsable de la sensación de calor que se siente al acercar la mano a un objeto caliente, aunque éste no se encuentre en estado incandescente y no emita luz; esto es debido a cambios en los estados de energía de electrones en los orbitales de los átomos o en los estados vibracionales y rotacionales de los enlaces moleculares.

La Comisión Internacional de Iluminación o CIE (del francés: Commission International d'Éclairage) ha establecido tres zonas en el IR:

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

La energía infrarroja se dispersa desde una fuente de infrarrojo (lámpara) expuesta a una superficie, en donde pueda ser fácilmente absorbida y ocasionar un aumento de temperatura, ya que la radiación infrarroja es directamente una fuente de calor, al promover los modos de vibración en las moléculas, por lo que son las razones principales

de la inherente y alta eficiencia energética de los sistemas de infrarrojo para activar una reacción o favorecer una extracción.⁵²

1.6.1. Aplicaciones IR

Se han desarrollado una gran variedad de fuentes emisoras de radiación infrarroja, motivadas por la cantidad de nuevas aplicaciones del uso de esta región del espectro electromagnético especialmente en la tecnología de controles y telecomunicaciones.

Existen fuentes incandescentes que utilizan metales (lámparas de W, Re) o cerámicas incandescentes (radiadores de Nerst) y diodos emisores de luz (LED) en el infrarrojo, que han tenido un desarrollo muy amplio y cubren prácticamente todas las regiones del IR.

Una de las aplicaciones más conocida del IR es su empleo en los equipos de visión nocturna cuando la cantidad de luz visible es insuficiente para ver los objetos. La irradiación se recibe y después se refleja en una pantalla. Los objetos más calientes se convierten en los más luminosos.

Los detectores de movimiento también utilizan luz infrarroja (que es invisible) para sistemas de seguridad. El elemento sensor, tiene dos sectores donde detecta la emisión de radiación infrarroja (por ejemplo, una persona), y solamente responde si los dos sectores se activan uno primero y el otro después.

En el ámbito de la química, la porción del espectro electromagnético que es útil para el análisis de compuestos y moléculas es la región desde 2500nm a 16000 nm (frecuencia de $1,9 \times 10^{13}$ a $1,2 \times 10^{14}$ Hz). La energía de los fotones en el infrarrojo (1 a 15 kcal /mol) no es suficiente para excitar electrones, pero induce excitación o movimiento vibracional de átomos y grupos enlazados covalentemente.

El espectro de infrarrojo se puede obtener en fase gaseosa, líquida, solución o sólido. La intensidad de las bandas depende del cambio en el momento bipolar que se produzca con la vibración. La región donde absorben las diferentes sustancias depende de la naturaleza del enlace (enlace sencillo o enlace múltiple) y de la masa de los átomos vibrando (átomos livianos vibran a frecuencias mayores, o sea a mayor energía).⁵³

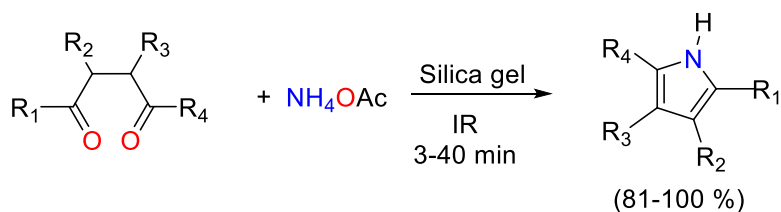
Por otro lado, con la finalidad de minimizar los requerimientos energéticos de los procesos químicos y con un enfoque hacia la química verde, nuevas metodologías alternas al calentamiento convencional han tenido un gran crecimiento en los últimos años. Dichas metodologías se han aplicado a la síntesis orgánica y la catálisis con gran éxito. Particularmente, la irradiación infrarroja, como calentamiento no convencional, ha sido recientemente explorada en comparación con otras.

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

1.6.1.1. Reacción de Paal-Knorr

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

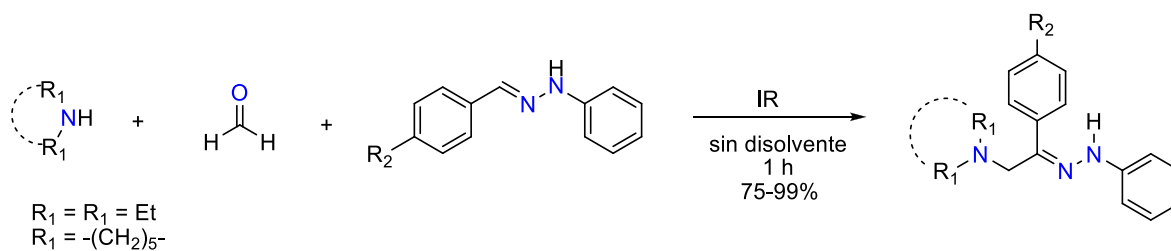
Zhang y sus colaboradores informaron una síntesis de pirrol mediante un enfoque de protocolo de Paal-Knorr utilizando sales de amonio inorgánico como fuente de nitrógeno y gel de sílice como catalizador. La reacción activada mediante radiación IR se llevó a cabo en estado sólido, lo que significa que no se utilizaron compuestos orgánicos volátiles y el tiempo de reacción es corto⁵⁴ (**Esquema 11**).



Esquema 11.

1.6.1.2. Reacción de acoplamiento tipo Mannich

La reacción de acoplamiento entre arilhidrazonas, formaldehído y una amina secundaria para generar las correspondientes (Z)-(aminometil)(aril)fenilhidrazonas, empleando irradiación infrarroja cercano (IRC) como fuente de energía, en ausencia de disolvente con excelentes rendimientos y tiempos de reacción cortos, esta técnica es una buena alternativa tanto eficiente, económica y limpia para llevar a cabo este tipo de acoplamiento⁵⁵ (Esquema 12).

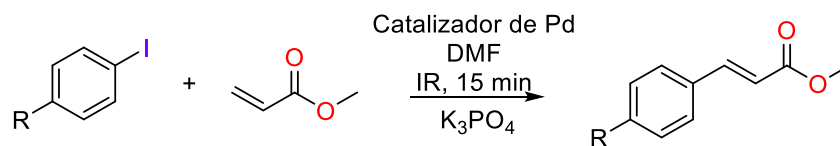


Esquema 12.

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

En comparación con el uso clásico de las condiciones de reflujo y las fuentes comerciales de complejos de paladio, el uso de irradiación infrarroja cercana (IRC) es una nueva

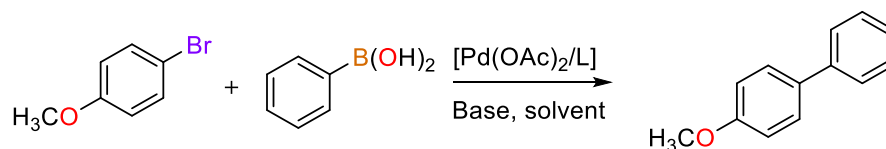
alternativa para promover la activación de reacción en el acoplamiento cruzado tipo Mizoroki-Heck, usando paladaciclos como precursores catalíticos, (**Esquema 13**).



Esquema 13.

1.6.1.4. Reacción de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura

Se ha demostrado que al igual que en las reacciones de acoplamiento C-C del tipo Mizoroki-Heck, la irradiación infrarroja puede emplearse como fuente alterna de energía en reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura, catalizadas por paladio y usando una arilhidrazona simple como ligando, la reacción procede con una eficiencia extremadamente alta en condiciones suaves y con buenos rendimientos.⁵⁶



Esquema 14

Los resultados más recientes en esta investigación, muestran que el uso de IR puede considerarse una alternativa excelente, económica, accesible, además de benigna y amigable con el medioambiente, mostrando ventajas tales como tiempos cortos de reacción y buenos rendimientos, facilitando el acceso a una metodología limpia, sencilla y económica, comparable a las microondas y siendo nuestro equipo de trabajo pioneros en el uso de IRC para asistir reacciones de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck.⁵⁷

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

2. Hipótesis

Si la síntesis de biarilos se lleva a cabo por reacción de acoplamiento C-C empleando ligantes nitrógenados y sales de paladio, entonces será posible realizar la formación de biarilos por medio del acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura utilizando arilhidrazonas que contengan un núcleo de tiazol como ligantes, haciendo uso de la irradiación infrarroja como fuente de activación.

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Llevar a cabo un estudio catalítico de arilhidrazonas con un núcleo de tiazol, derivadas de la 4-feniltiazol-2-hidrazina, en el acoplamiento Suzuki-Miyaura empleando como fuente de activación irradiación infrarroja para llevar a cabo la síntesis de biarilos.

3.2. Objetivos particulares

Sintetizar arilhidrazonas con un núcleo de tiazol a través de la condensación entre la 4-feniltiazol-2-hidrazina y las acetofenonas p-sustituidas correspondientes.

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

Realizar la síntesis de diversos biarilos empleando las mejores condiciones de reacción.

Realizar la caracterización de los productos obtenidos empleando técnicas espectroscópicas.

4. Parte Experimental

4.1. Materiales y Reactivos

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

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

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

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

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

4.2. Equipo

La cuantificación de productos sintetizados se realizó por peso seco utilizando una balanza analítica digital *Sartorius* modelo *M-Power*, d= 0.1 mg, legibilidad 0.1 mg.

Para la determinación de los puntos de fusión se empleó un 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 cuál se empleó para controlar la temperatura.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrófotometro *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 espectroscopia 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 disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) relativo al tetrametilsilano (TMS) empleado como referencia interna.



Figura 4.

4.3. Metodología experimental

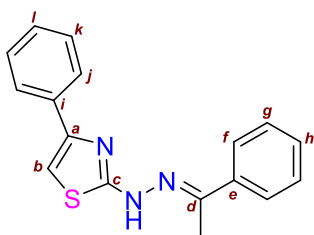
4.3.1. Síntesis de arilhidrazonas derivadas de la 2-hidrazina-4-feniltiazol.

En un matraz de bola de 50 mL equipado con una barra magnética, se colocaron 1 mmol de 4-feniltiazol-2-hidrazina y 1 mmol de la acetofenona correspondiente en 10 mL de etanol, la mezcla de reacción se pone a reflujo por 2 horas, empleando irradiación infrarroja como fuente de calentamiento.

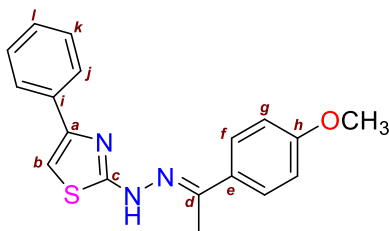
Finalizado el tiempo, el producto obtenido es purificado por medio de cromatografía en columna, empleando gel de sílice tamaño de partícula 70-230 nm como fase estacionaria. Como fase móvil se empleó hexano y/o gradientes de hexano/acetato de etilo, el producto impuro se soportó en gel de sílice. La cromatografía en columna, durante todo su transcurso, fue monitoreada por cromatografía en capa fina y revelada con luz

ultravioleta. Se eliminó todo el disolvente por destilación a presión reducida y el producto se obtuvo en forma pura como un polvo fino.

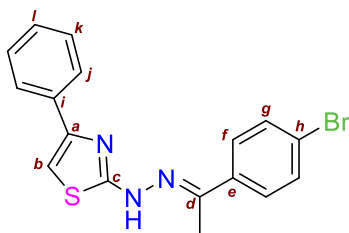
Los productos obtenidos fueron caracterizados por punto de fusión (p.f), Resonancia Magnética Nuclear de ^1H (RMN ^1H) y ^{13}C (RMN ^{13}C), Espectrometría de masas (EM) y Espectroscopia de infrarrojo (IR).



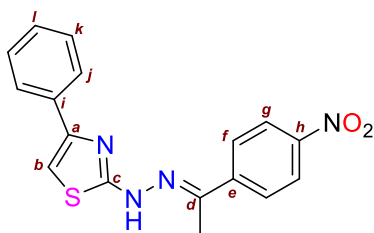
1a. Sólido Naranja. p.f. 118-120°C. 70 % de rendimiento. FT-IR: (ATR, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3051 (H-Csp²), 2920 (H-Csp³), 1546 (C=N), 1432 (C=C, Ar); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.10 (s, 3H, CH₃), 6.91 (s, 1H, H-b), 7.24-7.38 (m, 6H, H-f, H-h, H-j, H-l), 7.72–7.80 (m, 4H, H-g, H-k), 9.62 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 13.0 (CH₃), 103.8 (C-b), 125.8 (C-f, C-j), 127.7 (C-h, C-l), 128.6 (C-g, C-k), 134.8 (C-i), 137.7 (C-e), 146.1 (C-a), 151.3 (C-d), 169.8 (C-c); MS-DART (19 eV) m/z (%): 294 [M + 1]⁺.



1b. Sólido Amarillo. p.f. 173-174°C. 40 % de rendimiento. FT-IR: (ATR, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3063, 2924 y 2853 (v, H-Csp², H-Csp³), 1559 (vs, C=N), 1483, 1443 (v C=C, Ar); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.10 (s, 3H, CH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 6.89-6.93 (m, 3H, H-b, H-j), 7.27 (t, 1H, H-l), 7.37 (t, 1H, H-k), 7.69 (d, 2H, $J = 9$ Hz, H-f), 7.81 (d, 2H, $J = 9$ Hz, H-g), 9.35 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 13.0 (CH₃), 55.3 (OCH₃), 103.7 (C-b), 113.8 (C-g), 125.9 (C-j), 127.3 (C-f), 127.7 (C-l), 128.5 (C-k), 131.0 (C-e), 134.9 (C-i), 146.1 (C-a), 151.4 (C-h), 160.3 (C-d), 169.9 (C-c); MS-IE (70 eV) m/z (%): 323 (60%) [M]⁺, 148 (100%) [C₉H₁₀NO]⁺.



1c. Sólido Amarillo. p.f. 85-87°C. 40 % de rendimiento. FT-IR: (ATR, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3335 (H-Csp²), 2928 (H-Csp³), 1552 (C=N), 1445 (C=C, Ar); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.11 (s, 3H, CH₃), 6.86 (s, 1H, H-b), 7.27-7.38 (m, 4H, H-j, H-l), 7.51 (d, 2H, $J = 9$ Hz, H-f), 7.58 (d, 2H, $J = 9$ Hz, H-g), 7.73 (t, 2H, H-k), 8.87 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 13.20 (CH₃), 103.7 (C-b), 123.6 (C-g), 127.4 (C-j), 127.9 (C-l), 128.7 (C-f), 131.5 (C-k), 133.3 (C-e), 136.6 (C-i), 145.8 (C-a), 149.7 (C-h), 150.7 (C-d), 170.0 (C-c); MS-DART (19 eV) m/z (%): 372 [M + 1]⁺.



1d. Sólido Amarillo. p.f. 189-190°C. 60 % de rendimiento. FT-IR: (ATR, $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3060 (H-Csp²), 2921 (H-Csp³), 1519 (C=N), 1333 (C=C, Ar); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.21 (s, 3H, CH₃), 6.95 (s, 1H, H-b), 7.27-7.39 (m, 4H, H-f, H-j), 7.54 (t, 1H, H-l), 7.80 (d, 2H, $J = 9$ Hz, H-g), 8.14, 8.22 (dd, 2H, H-k), 9.48 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 12.89 (CH₃), 104.3 (C-b), 120.7 (C-g), 123.3 (C-j), 125.9 (C-f), 127.9 (C-l), 128.7 (C-k), 129.4 (C-e), 131.5 (C-i), 132.4 (C-a), 134.6 (C-h), 139.4 (C-d), 143.21 (C-c); MS-DART (19 eV) m/z (%): 338 [M + 1]⁺.

4.3.2. Metodología general para el acoplamiento Suzuki-Miyaura, entre bromoanisol y ácido fenilborónico.

En un matraz de bola de 50 mL equipado con una barra magnética, se colocaron 0.6 mmol de ácido borónico, 0.5 mmol de bromoanisol, 1 mmol de base, 1 mmol de bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) y el sistema catalítico (5×10^{-5} mol arilhidrazonas **1a**/ 5×10^{-5} mol Pd(OAc)₂) en 2 mL de disolvente, mezcla H₂O/MetOH (1:1 v/v). Se utilizó irradiación infrarroja (Figura 5) como fuente de calentamiento.

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

4.3.3. Metodología para la síntesis de biarilos vía acoplamiento Suzuki-Miyaura.

En un matraz de bola de 50 mL equipado con una barra magnética, se colocaron 0.6 mmol de ácido fenilborónico correspondiente, 0.5 mmol del correspondiente bromuro de arilo, 1 mmol de K₃PO₄, y el sistema catalítico [5×10^{-5} mol arilhidrazonas **1a**/ 5×10^{-5} mol Pd] en 2 mL de disolvente, mezcla H₂O/MetOH (1:1 v/v).

Se utilizó irradiación infrarroja como fuente de calentamiento, llevando a temperatura de reflujo y la reacción se monitoreó por medio de CCF; una vez consumida la materia prima, se agregaron 10 ml de agua y se llevó a cabo una extracción líquido-líquido con hexano; se recolectó la fase orgánica y se le agregó sulfato de sodio anhidro para secar, se filtró y posteriormente se evaporó el disolvente por destilación a presión reducida, obteniendo el

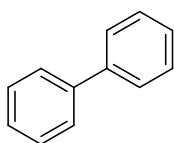
producto puro; no obstante, en algunos casos se purificó por medio de cromatografía en columna.

4.3.4. Purificación de los productos obtenidos

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

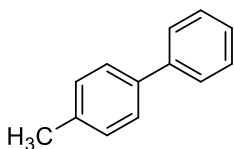
Los productos de acoplamiento (bifenilos *para* sustituidos) son conocidos y fueron caracterizados por p.f., RMN¹H y EM, los datos concuerdan con los reportados en la literatura.⁵⁸

Compuesto 5a. Bifenilo

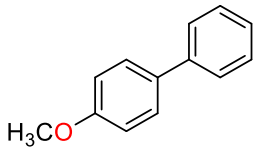


Sólido blanco cristalino, p.f: 70° C (lit. 68-70°C), 90 % de rendimiento. δ de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): 7.37-7.39 (t, J = 7.8 Hz, 2H, Ar). 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 4H, Ar), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 4H, Ar).

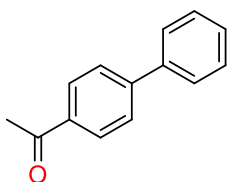
Compuesto 5b. 4-Metilbifenilo



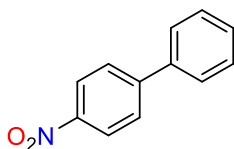
Sólido blanco cristalino, p.f: 42° C (lit. 45-47 °C), 90 % de rendimiento. δ de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.50 (s, 3H, CH₃), 7.35 (d, J = 7.80 Hz, 2H, Ar), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 2H, Ar).

Compuesto 5c. 4-Metoxibifenilo

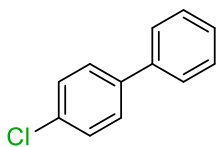
Sólido blanco, p.f: 83° C (lit. 88-90 °C), 99 % de rendimiento. δ de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 3.85 (s, 3H, OCH_3); 6.98 (d, $J = 8.0$, 2H, Ar), 7.30 (dd, 1H, Ar, $J = 7.6$ Hz y 7.2 Hz); 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 7.56-7.52 (m, 4H, Ar).

Compuesto 5d. 4-Fenilacetofenona

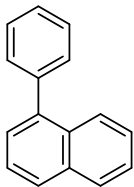
Sólido blanco, p.f: 120° C (lit. 120-121°C), 99 % de rendimiento. δ de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 2.65 (s, 3H, CH_3), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Ar), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Ar), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar). MS-IE (m/z): 196 (M^+).

Compuesto 5e. 4-Nitrobifenilo

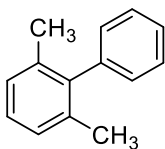
Sólido amarillo, p.f: 104° C (lit. 112-114 °C), 99 % de rendimiento. , δ de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 7.47 (t, $J = 7.8$, 1H, Ar), 7.52 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar), 8.32 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar).

Compuesto 5f. 4-Clorobifenilo

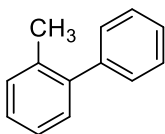
Sólido blanco, p.f: 73° C (lit. 78-80°C), 97 % de rendimiento. δ de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 7.35-7.46 (m, 5H, Ar), 7.49-7.56 (m, 4H, Ar).

Compuesto 5g. 1-Fenilnaftaleno

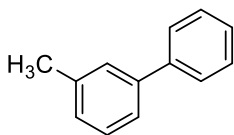
Líquido incoloro traslucido, 71 % de rendimiento. δ de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 7.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Ar), 7.51-7.46 (m, 4H, Ar), 7.76-7.72 (m, 3H, Ar), 7.93-7.85 (m, 3H, Ar), 8.05 (s, 1H, Ar).

Compuesto 5h. 2,6-dimetilbifenilo

Líquido incoloro traslúcido, 65% de rendimiento. δ de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 2.0 (s, 6H, CH_3), 7.11-7.17 (m, 4H, Ar), 7.35 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, Ar), 7.42 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, Ar), 7.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, Ar).

Compuesto 5i. 2-metilbifenilo

Sólido blanco, 80% de rendimiento, δ de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 2.58 (s, 3H, CH_3), 7.54-7.68 (m, 9H, Ar).

Compuesto 5j. 3-metilbifenilo

Líquido incoloro traslúcido, 80% de rendimiento δ de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 2.59 (s, 3H, CH_3), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 7.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ar), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H, Ar), 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ar).

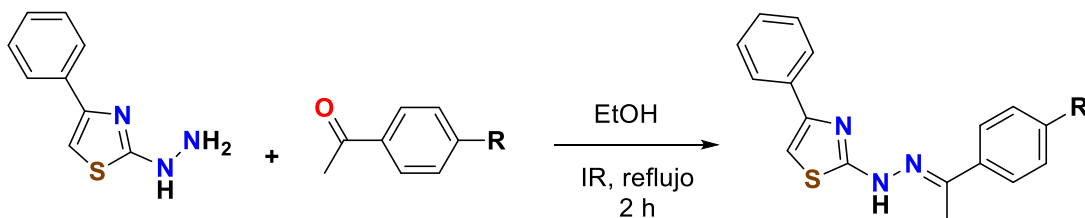
5. Resultados y discusión

5.1. Síntesis de arilhidrazonas compuestos **1a-d**.

Existen informes en la literatura sobre el uso de ligantes bidentados y tridentados como precursores catalíticos. Bajo este contexto, nuestro equipo de trabajo ha estado involucrado en la síntesis de compuestos tridentados derivados de arilhidrazonas y su uso como ligantes eficientes en reacciones de acoplamiento, asistidas por paladio y activadas por IR.⁵⁴⁻⁵⁵

Dado lo anterior, y con la finalidad de obtener una familia de ligantes tridentados derivados de arilhidrazonas que puedan actuar como precursores catalíticos en reacciones de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura y seguir contribuyendo en esta área de la química, se llevó a cabo la síntesis de las arilhidrazonas **1a-d** por medio de una reacción clásica de condensación entre la 4-feniltiazol-2-hidrazina y cuatro acetofenonas con diferentes sustituyentes usando como fuente de activación la IR (**Tabla 1**).

Tabla 1. Síntesis de arilhidrazonas **1a-d**



R	Compuesto	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)
H	1a	80	118
OCH ₃	1b	40	173
NO ₂	1c	60	190
Br	1d	4	85

Los compuestos **1a-d** son nuevos y se obtuvieron como sólidos cristalinos, se determinó su punto de fusión y se identificaron utilizando técnicas espectroscópicas de infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C (RMN de ^1H y ^{13}C) y Espectrometría de Masas (EM).

Dado la similitud estructural que presentan los compuestos, a manera de ejemplo se describe el análisis espectroscópico para uno de ellos, escogiendo arbitrariamente el compuesto **1b**.

En el espectro de IR (**Figura 1**) se observa en la zona de enlaces sencillos las bandas correspondientes a las vibraciones de los enlaces H-Csp^2 e H-Csp^3 en 3063, 2924 y 2853 cm^{-1} ; hacia 1559 cm^{-1} , en la zona de enlaces múltiples, se logra apreciar una banda intensa la cual es debida a la vibración simétrica del doble enlace C=N , la cual es indicativa de la formación de la hidrazona correspondiente; en esta misma zona aparecen dos bandas en 1483 y 1443 cm^{-1} que se deben a la vibración simétrica de los dobles enlaces C=C , correspondientes a la presencia de los anillos aromáticos de la molécula.

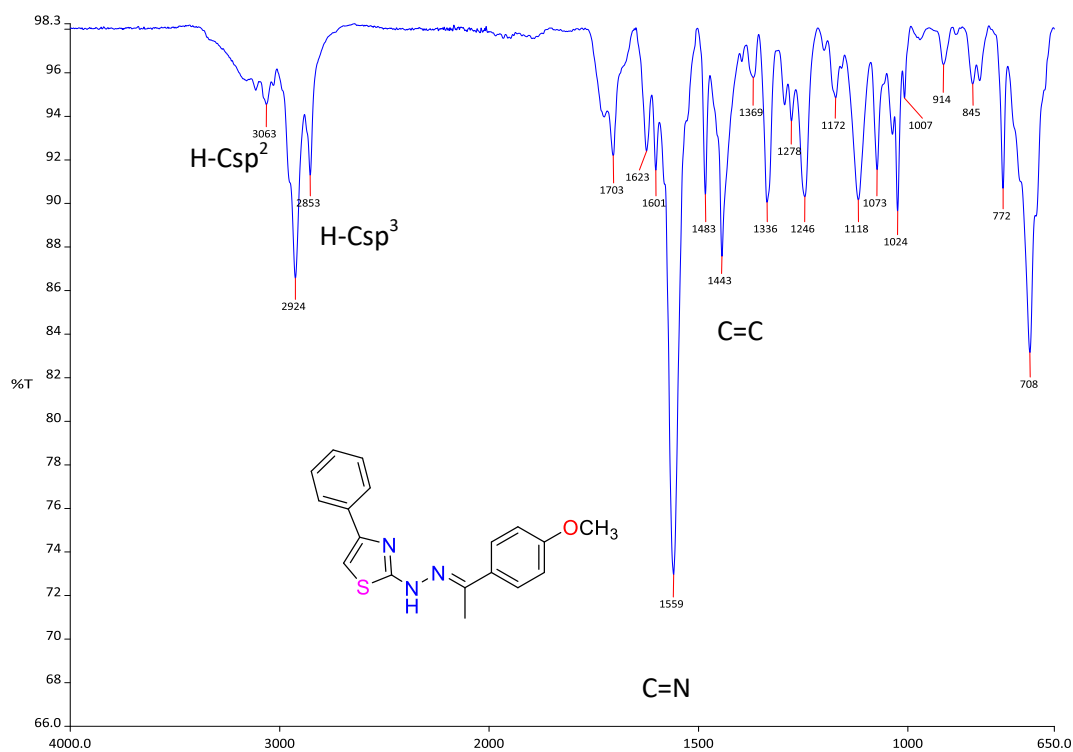


Figura 1. Espectro de IR (ATR) para el compuesto **1b**.

En el espectro de masas de **1b** (Figura 2), realizado por la técnica de impacto electrónico, se observa en 323 m/z un pico que corresponde al ion molecular y representa la masa molar esperada para el compuesto. En 148 m/z con una abundancia relativa del 100%, se observa un pico que corresponde al fragmento $[(C_9H_{10}NO)]^+$.

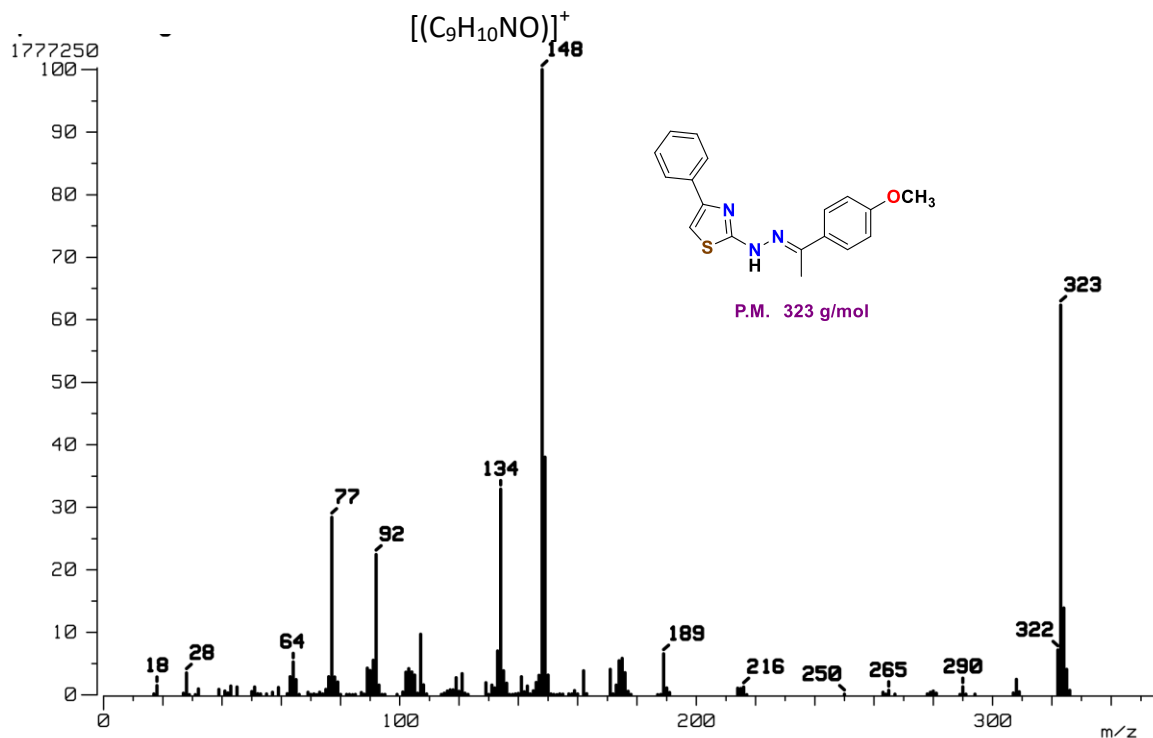


Figura 2. Espectro de masas (IE a 70 eV) para el compuesto **1b**.

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de 1H (Figura 3), se observa, hacia campos altos, en 2.10 ppm una señal que integra para tres protones, la cual corresponde a los hidrógenos del grupo metilo (CH_3); desplazada hacia campos bajos, en 3.83 ppm se logra apreciar otra señal simple que integra para tres unidades y que fue asignada a los hidrógenos del grupo metoxi (OCH_3). Hacia zona de sistemas aromáticos, en un rango de 6.89-6.93 ppm una señal múltiple, que integra para 3 protones, es asignada a los hidrógenos H-k y H-b; una señal triple que se centra en 7.27 ppm corresponde al hidrógeno H-l; otra señal triple que aparece en 7.37 ppm y que integra para dos protones y es debida a los hidrógenos H-j. Desplazada hacia campos bajos, se observa una señal doble en 7.69 ppm ($J = 9$ Hz) que se acopla con otra señal doble que aparece en 7.81 ppm ($J = 9$ Hz) y que integran para dos protones cada una, señales que fueron asignadas al

sistema aromático *p*-sustituido y corresponden a los hidrógenos H-g y H-f, respectivamente. Finalmente, una señal simple (ancha) que se aprecia en 9.35 ppm y que integra para 1 fue asignada al hidrógeno N-H.

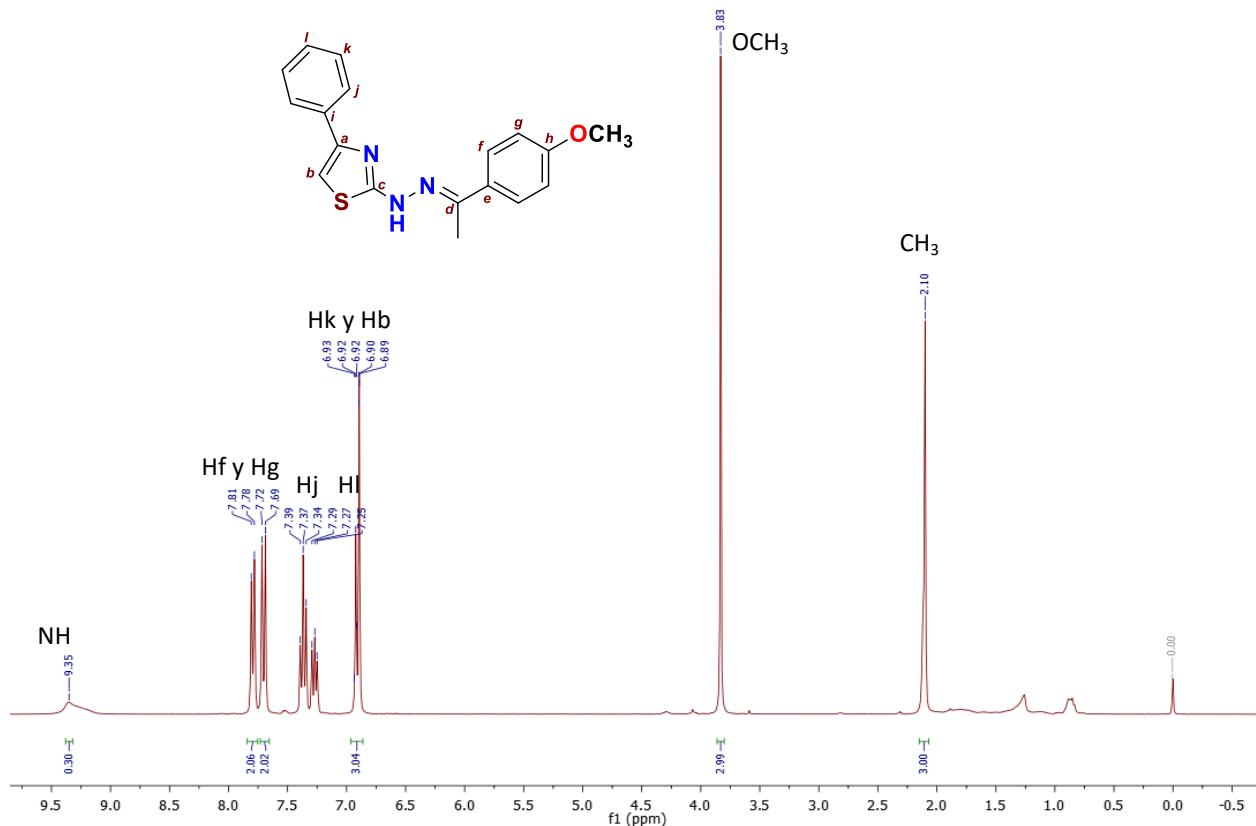


Figura 3. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 Mhz) para el compuesto **1b**.

En el espectro de RMN ^{13}C (**Figura 4**) para la hidrazona **1b**, se aprecian dos señales desplazadas hacia campos altos en 13.0 ppm y 55.3 ppm correspondientes a los átomos de carbono del grupo CH_3 y del grupo OCH_3 , respectivamente; una señal que se ubica en 103.7 ppm fue asignada al carbono C-b; la señales debidas a los átomos de carbono del sistema *p*-sustituido C-g y C-f, se observan en 113.8 ppm y 127.3 ppm, respectivamente; las señales que corresponden a los átomos de carbono del sistema aromático monosustituido aparecen en 125.9 ppm para C-j, 127.7 ppm la señal del C-l, 128.6 ppm la señal del C-k y 134.9 ppm la señal del carbono *ipso* C-i. Finalmente, desplazadas hacia frecuencias altas, aparecen las señales correspondientes a los átomos de carbono

cuaternarios C-e en 130.4 ppm, C-a en 146.1 ppm, C-h en 151.4 ppm, C-d en 160.3 ppm y C-c en 169.9 ppm.

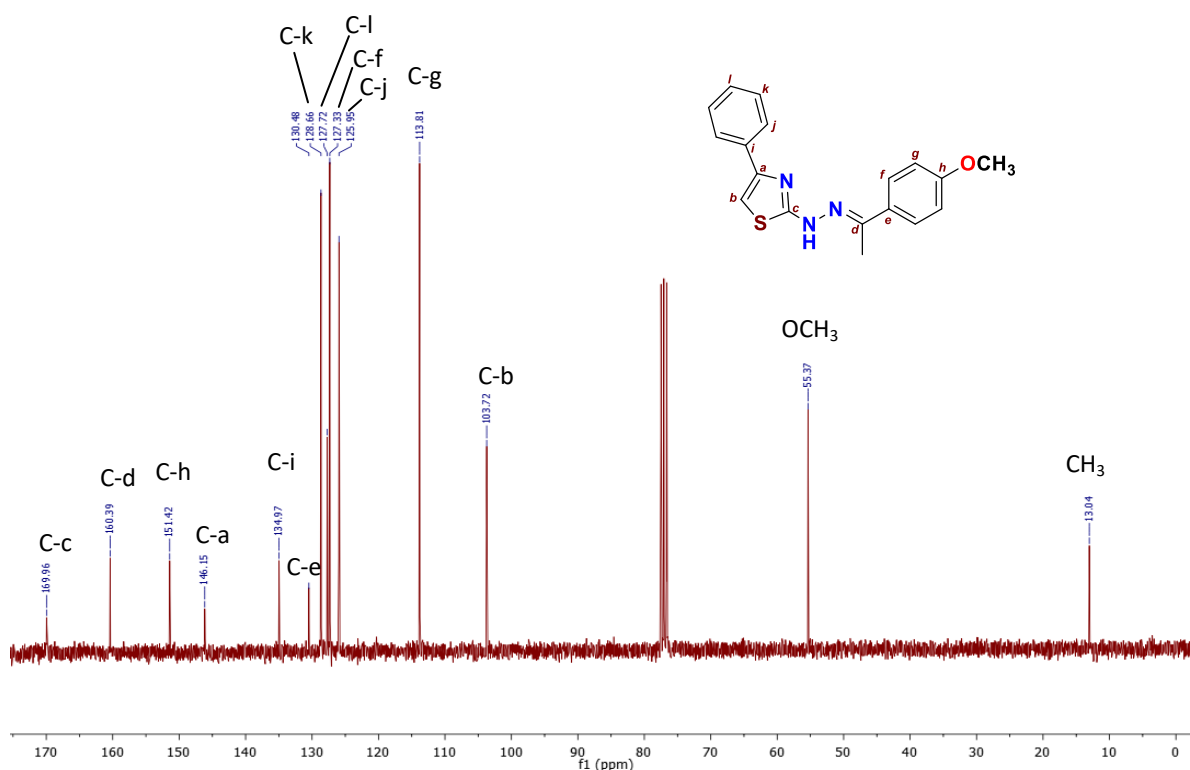


Figura 4. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) para el compuesto **1b**.

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

Una vez obtenidas las arilhidrazonas **1a-d**, se llevó a cabo la evaluación de su potencial catalítico en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura asistido por paladio y empleando IR como fuente de activación. El estudio para realizar la evaluación catalítica fue el siguiente:

- ✓ Determinar la concentración óptima de sistema catalítico
- ✓ Evaluar el tipo de base

- ✓ Evaluar la presencia de aditivo TBAB en la reacción
- ✓ Establecer el mejor disolvente para realizar el acoplamiento
- ✓ Identificar la naturaleza del sistema catalítico para la hidrazona empleada (compuestos 1a-d).
- ✓ Determinar la mejor fuente de paladio

A continuación se presenta la evaluación detallada de dichas variables.

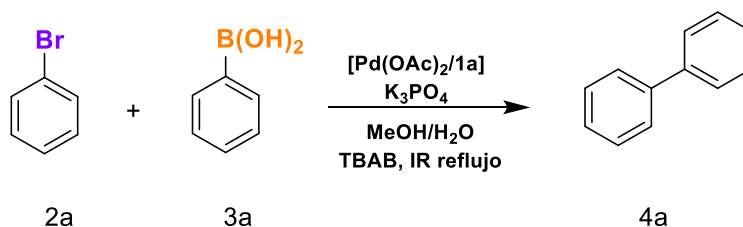
5.2.1. Concentración de sistema catalítico

Tomando como reacción modelo el acoplamiento entre bromobenceno y ácido fenilborónico, y de acuerdo con los resultados previos,⁵⁴⁻⁵⁶ se emplea K_3PO_4 como base, bromuro de tetrabutilamonio Bu_4NBr (TBAB, por sus siglas en inglés) como aditivo, una mezcla metanol/agua (1:1 v/v) como disolvente, $Pd(AcO)_2$ y el compuesto **1a** como precursores catalíticos ($[Pd/L]$).

Con a base a resultados previos,⁵⁴⁻⁵⁶ la reacción se llevó a cabo bajo atmósfera abierta y temperatura de reflujo utilizando como fuente de calentamiento IR. El seguimiento de la reacción fue realizado por cromatografía en capa fina (-8ccp) para determinar el tiempo de reacción.

Se estudió en primera instancia diferentes concentraciones del sistema catalítico y los resultados experimentales de esta parte se ilustran en la **tabla 2**.

Como se puede observar en la tabla 2, se consiguen rendimientos excelentes en tiempos cortos de reacción (ensayos 1-3), obteniendo mejores resultados con una concentración de 0.1 % mol de sistema catalítico (ensayo 3).

Tabla 2. Evaluación de la concentración de sistema catalítico.

Ensayo	[Pd(OAc) ₂ /1a] % mol	Base	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	0.5	K ₃ PO ₄	10	80
2	0.25	K ₃ PO ₄	10	90
3	0.1	K ₃ PO ₄	10	80
4	0.05	K ₃ PO ₄	20	60

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de K₃PO₄, 1 mmol TBAB, MeOH/H₂O 2 mL (1:1 v/v). ^a Determinado por CCF. ^b Rendimiento del producto puro. T = 75 °C. IR como fuente de activación.

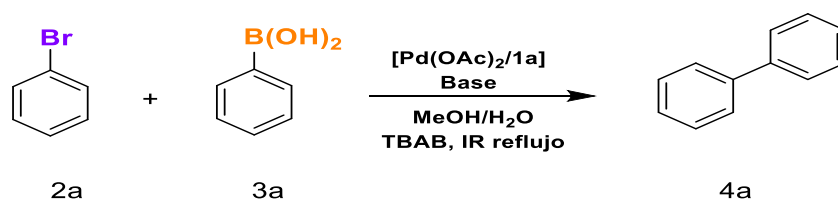
5.2.2. Evaluación de la base

Uno de los aspectos importantes en la reacción de Suzuki–Miyaura radica en la necesidad habitual de una base, que actúa activando el complejo de Pd(II) (formado en la adición oxidante), mediante su transformación en un intermedio más reactivo. Además, debido a la baja nucleofilia de los compuestos orgánicos de boro, por el carácter covalente del enlace carbono–boro, la presencia de la base tradicionalmente se ha postulado que favorece el proceso de transmetalación mediante la formación de un boronato.⁵⁹ También

estudios recientes han confirmado la importancia de la base empleada y del medio de reacción en los procesos de transmetalación y eliminación reductora.⁶⁰

Dado lo anterior, resulta importante realizar un estudio sobre el empleo de la base en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura. En este sentido se realizó un estudio sobre el comportamiento de la reacción empleando diferentes bases, se llevaron a cabo nueve experimentos cuyos resultados obtenidos se encuentran resumidos en la tabla 3.

Tabla 3. Evaluación de la base



Ensayo	Base	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	K ₃ PO ₄	10	80
2	K ₂ CO ₃	20	60
3	KOH	10	60
4	Li ₃ PO ₄	20	9
5	Li ₂ CO ₃	30	50
6	LiOH	10	65
7	Na ₃ PO ₄	10	70
8	Na ₂ CO ₃	10	35
9	NaOH	50	70

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de base, [Pd(OAc)₂/1a] = 0.1 % mol, TBAB 1 mmol, MeOH/H₂O 2 mL (1:1 v/v). ^a Determinado por CCF. ^b Rendimiento de producto puro. T = 75 °C. IR como fuente de activación.

De acuerdo con los resultados obtenidos, el empleo de bases de litio no genera buenos rendimientos (ensayos 4-6), observándose también que la reacción se efectúa incluso a un tiempo mayor (ensayos 4 y 5) en comparación con las otras bases.

Por otra parte, empleando bases como K_2CO_3 e KOH se obtiene el producto con rendimientos medios, pero en un tiempo mayor en comparación con el K_3PO_4 (ensayos 2, 3 y 1).

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

5.2.3. Concentración de aditivo (TBAB)

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

En un principio esta metodología no fue utilizada, debido a la aceptada creencia de la necesidad de un ligante (fosfinas) para reducir $Pd(II)$ a $Pd(0)$ y estabilizar éste último, ya que $Pd(0)$ es el que interviene en el ciclo catalítico (ver pág. 18).

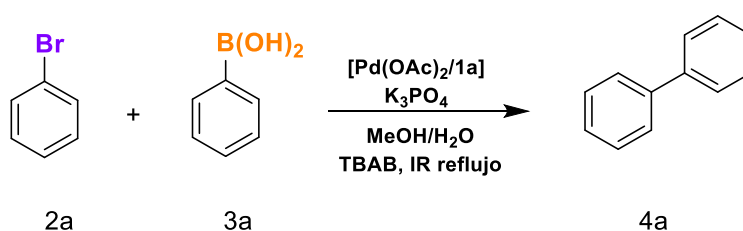
Sin embargo, Jeffery⁶¹ descubrió el efecto beneficioso que proporciona el uso de sales cuaternarias de amonio, que actúan como estabilizantes incrementando el tiempo de vida del $Pd(0)$ sin necesidad de ligantes auxiliares.

En este trabajo se utilizó bromuro de tetrabutilamonio (TBAB por sus siglas en inglés) como aditivo; no obstante, los beneficios que suele proporcionar esta sal, y con la finalidad de eliminar el empleo de agentes auxiliares en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura, se llevó a cabo un estudio sobre el empleo de este aditivo, variando la concentración, dicho estudio se resume en la **tabla 4**.

Se realizaron dos experimentos empleando 1 mol de TBAB y en ausencia del aditivo (ensayo 2) observando que el rendimiento disminuye notablemente, así como un incremento en el tiempo de reacción.

Por lo tanto, se determinó que para llevar a cabo satisfactoriamente la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura, en términos de rendimiento y tiempo de reacción, se requiere del uso del aditivo TBAB.

Tabla 4. Resultados experimentales para concentración de TBAB en el acoplamiento Suzuki-Miyaura



Ensayo	Concentración de TBAB (mol)	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	1	10	80
2	Sin TBAB	50	20

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de K_3PO_4 , $[\text{Pd}(\text{OAc})_2/1\mathbf{a}] = 0.1\%$ mol, MeOH/ H_2O 2 mL (1:1 v/v). ^a Determinado por CCF. ^b Rendimiento de producto puro. T = 75 °C. IR como fuente de calentamiento

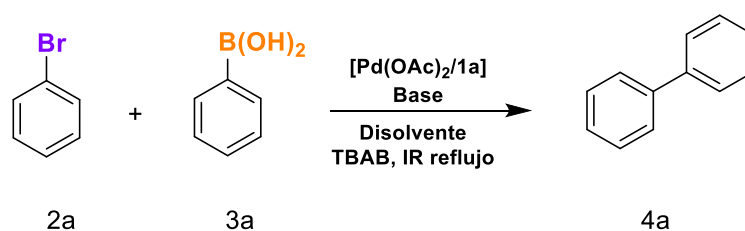
5.2.4. Tipo de disolvente

En las últimas décadas, se ha puesto de manifiesto la importancia de la búsqueda de nuevas rutas de síntesis respetuosas con el medioambiente. Parámetros antes desconocidos como los 12 principios de la Química Verde⁶², los que han experimentado una creciente relevancia para considerar un proceso químico como sostenible, y entre ellas, los disolventes son una de las principales claves. Por lo tanto, para el diseño de un

proceso químico sostenible, la mejor alternativa es la ausencia de disolvente y en caso de utilizarse, se deben considerar aquellos ambientalmente menos perjudiciales.

Dado lo anterior, y con la finalidad de encontrar una mejora en la metodología de la reacción de Suzuki-Miyaura en el uso de un disolvente con las características antes mencionadas, se llevó a cabo un estudio sobre el uso del disolvente o mezcla de disolventes en dicho acoplamiento, empleando una serie de disolventes catalogados como disolventes verdes⁵⁴. Los resultados se encuentran en la **tabla 5**.

Tabla 5. Resultados experimentales para distintos disolventes en el acoplamiento Suzuki-Miyaura.



Ensayo	Disolvente (1:1 v/v)	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	MeOH/H ₂ O	10	80
2	MeOH	10	40
3	H ₂ O	30	5
4	EtOH	20	50
5	EtOH/H ₂ O	30	7
6	DMF/H ₂ O	30	40

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de K₃PO₄, [Pd(OAc)₂/1a] = 0.1 % mol, TBAB 1 mmol, Disolvente 2 mL. ^a Determinado por CCF. ^b Rendimiento de producto puro. IR como fuente de activación.

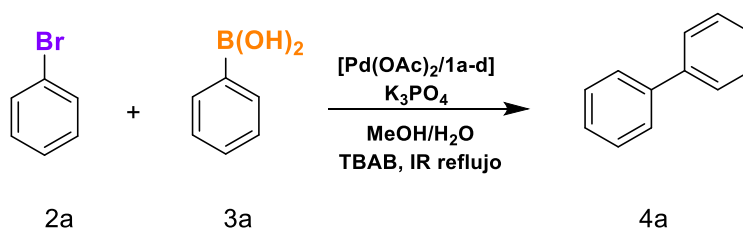
Como se puede observar en la **tabla 5**, con los 6 ensayos que se realizaron, se obtuvo que la mezcla MeOH/H₂O es la mejor opción frente al resto, debido a que presenta numerosas ventajas en cuanto a rendimientos altos y tiempos de reacción cortos.

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

5.2.5. Tipo de ligantes

Según lo reportado por Gao,³⁷ se puede obtener una familia de moléculas que pueden fungir como ligantes para la formación de un complejo, pero no necesariamente tienen la misma actividad al aplicar dichos ligantes en reacciones de acoplamiento como catalizadores.

Tabla 6. Estudio de los ligantes **1a-d** en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura



Ensayo	Ligante	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	1a	10	80
2	1b	30	40
3	1c	40	40
4	1d	50	20

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido fenilborónico, 1 mmol de K₃PO₄, [Pd(OAc)₂/1] = 0.1 % mol, TBAB 1 mmol, MeOH/H₂O 2 mL (1:1 v/v). ^a Determinado por CCF. ^b Rendimiento de producto puro. T = 75-80 °C aprox. IR como fuente de activación.

Impulsados por esto y utilizando la mejor concentración de sistema catalítico, la mejor base, el mejor disolvente y la presencia de aditivo (TBAB), se estudió el efecto del ligante en el acoplamiento Suzuki-Miyaura bajo las mismas condiciones de reacción obtenidas en el ensayo 1 de la **tabla 5**, se llevaron a cabo experimentos empleando las arilhidrazonas **1a-d** y los resultados se pueden observar en la **tabla 6**.

Como se logra observar, los resultados obtenidos en la **tabla 6** el mejor rendimiento se obtuvo en 10 min de reacción, por lo que se decidió continuar el estudio con el ligante **1a**.

5.2.6. Fuente de paladio

Como última variable dentro de la determinación de las condiciones óptimas de reacción, fue elegida la fuente de paladio.

Esto fue debido a que se han reportado una gran variedad de sales y complejos de paladio como lo son $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_4)(\text{Cl})]$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, entre otras. Todos estos ejemplos han sido utilizados tanto en síntesis de complejos ciclopaladados, así como parte de sistemas catalíticos que involucran como mínimo un paso de síntesis vía acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura, obteniendo comportamientos diferentes.

En este sentido, y con la finalidad de encontrar una fuente de paladio eficiente, se realizó un estudio evaluando tres fuentes diferentes de paladio. Los resultados de este estudio se muestran en la **tabla 7**.

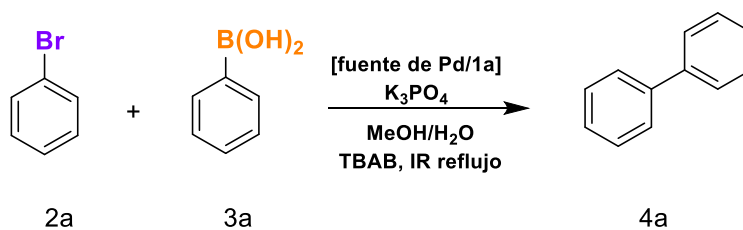
Como se logra apreciar, los resultados son similares alcanzado rendimientos medios para las fuentes de paladio empleadas en el ensayo 2 y 3; no obstante, cuando se utiliza $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ el tiempo de reacción es mucho menor en comparación con las otras dos fuentes de paladio, motivo por el cual se elige como mejor fuente de paladio para este estudio.

De acuerdo con los resultados obtenidos (tablas 2-7) las condiciones óptimas de reacción para el acoplamiento Suzuki-Miyaura utilizando los ligantes **1a-d** son las siguientes:

- ✓ Concentración de sistema catalítico $[\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{L1a}]$ 0.1% en mol.
- ✓ K_3PO_4 como base.
- ✓ $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ como disolvente.

✓ TBAB como aditivo.

Tabla 7. Evaluación de la fuente de paladio



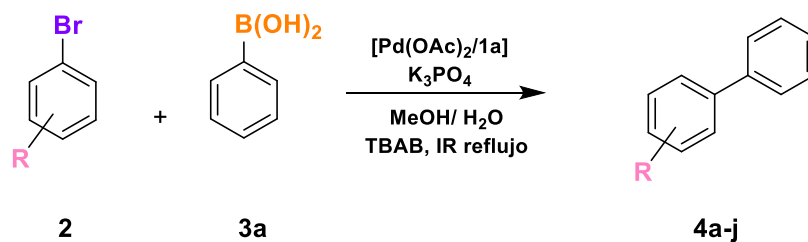
Ensayo	Fuente de Pd	Tiempo (min) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	Pd(OAc) ₂	10	80
2	Pd(C ₆ H ₅ CN) ₂ Cl ₂	30	50
3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	30	52

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de bromobenceno, 0.6 mmol de ácido fenil borónico, 1 mmol de K₃PO₄, [Fuente de Pd/**1a**] = 0.1 % mol, TBAB 1 mmol, MeOH/H₂O 2 mL (1:1 v/v). ^a Determinado por CCF. ^b Rendimiento de producto puro. T = 75-80 °C aprox. IR como fuente de activación

5.2.7. Síntesis de bifenilos *p*-sustituidos

Con la finalidad de extender el estudio de la influencia del uso de la IR en las reacciones de acoplamiento C-C tipo Suzuki-Miyaura y valorar la eficiencia del sistema catalítico [Pd(OAc)₂/**1a**], se emplearon las condiciones optimas de la reacción en la síntesis de bifenilos, usando una serie de bromuros de arilo *p*-sustituidos (2) en presencia de ácido fenilborónico (3). Los resultados se muestran en la **tabla 8**.

Tabla 8. Resultados experimentales de la obtención de bifenilos por acoplamiento Suzuki-Miyaura empleando diferentes bromuros de arilo *p*-sustituídos.



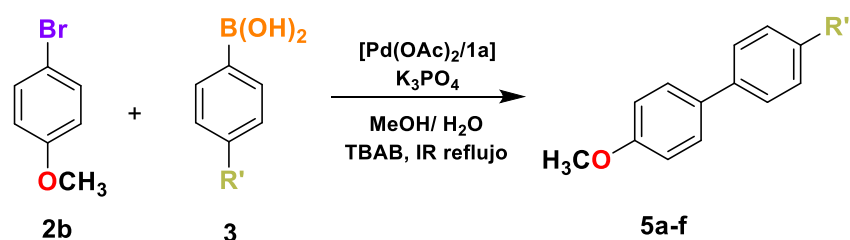
Ensayo	R	compuesto	Tiempo [min] ^a	Rendimiento [%] ^b	TON ^c	TOF (h ⁻¹) ^d
1	H	4a	10	80	1897	11381
2	4-OCH ₃	4b	10	90	1278	7667
3	4-CH ₃	4c	10	82	1850	11099
4	4-Cl	4d	10	73	1861	11165
5	4-OCCH ₃	4e	10	91	1596	9575
6	4-NO ₂	4f	10	95	2874	17243
7	2-CH ₃	4g	50	80	1789	2155
8	3-CH ₃	4h	50	80	2502	3014
9	2,3-dimetilo	4i	50	65	1525	1837
10	R ^e	4j	50	43	1969	2372

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de halogenuro de arilo correspondiente, 0.6 mmol de ácido fenil borónico, 1 mmol de K₃PO₄, [Pd(OAc)₂/1a] = 0.1 % mol, MeOH/H₂O 2 mL (1:1 v/v). ^a Determinado por CCF. ^b Rendimiento aislado. ^cTON = moles de producto/moles de catalizador usado. ^dTOF = TON/t (h). ^eBromonaftaleno como halogenuro de arilo. IR como fuente de activación.

Los resultados presentados en la **tabla 8** muestran que, en cada caso, los sustratos se convirtieron en el correspondiente bifenilo. Además, estos resultados mostraron que el sistema catalítico $[\text{Pd}(\text{OAc})_2/\mathbf{1a}]$ es activo con una amplia gama de sustituyentes, y se obtuvieron buenos rendimientos del producto de acoplamiento, lo cual robustece la actividad catalítica del sistema.

La síntesis de bifenilos se extendió utilizando una gama de ácidos fenilborónicos *para* sustituidos, los resultados de esta síntesis se encuentran en la **tabla 9**.

Tabla 9. Resultados experimentales de la obtención de bifenilos por acoplamiento Suzuki-Miyaura empleando diferentes ácidos fenilborónicos *p*-sustituidos



Ensayo	R'	compuesto	Tiempo [min] ^a	Rendimiento [%] ^b	TON ^c	TOF (h ⁻¹) ^d
1	H	5a	10	90	1278	7667
2	OCH ₃	5b	30	55	1233	2466
3	NO ₂	5c	20	60	3713	11139
4	Cl	5d	10	64	3534	21202
5	CF ₃	5e	20	74	1978	5934
6	CH ₃	5f	10	35	6368	38205

Condiciones de reacción: 0.5 mmol de 4-bromoanisol, 0.6 mmol de ácido fenil borónico correspondiente, 1 mmol de K₃PO₄, [Pd(OAc)₂/1a] = 0.1 % mol. ^a Determinado por CCF. ^b Rendimiento de producto puro. ^c TON = moles de producto/moles de catalizador usado. ^d TOF = TON/t (h). ^e Se uso MeOH/H₂O 2 mL (1:1 v/v) como disolvente. ^f Bromonaftaleno como halogenuro de arilo. IR como fuente de activación.

Los biarilos sintetizados fueron caracterizados por medio de su punto de fusión y empleando RMN de ¹H y ¹³C, los datos están de acuerdo con lo informado previamente en

la literatura.⁵⁷ A manera de ejemplo se presenta este análisis por uno de ellos, arbitrariamente se escogió al compuesto 4-metoxi-4'-nitrobifenilo (compuesto 5c).

En el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H (Figura 5), para el compuesto 5c, se observa hacia campos altos en 3.87 ppm una señal simple que integra para tres protones, la que corresponde a los hidrógenos del grupo metoxi (OCH_3); hacia zona de sistemas aromáticos, en 7.03 ppm se observa una señal doble ($J = 9.0$ Hz) que integra para dos protones, la cual esta acoplada a otra señal doble que integra para dos protones ($J = 9.0$ Hz) que se encuentra en 7.59 ppm y corresponden a los hidrógenos Hf y Hg respectivamente. En 7.70 y 8.28 ppm se observan dos señales dobles que se acoplan ($J = 9.0$ Hz) y que integran para dos protones cada una, correspondientes a los hidrógenos del sistema aromático unido al grupo metoxi, se asignan a los hidrógenos Hc y Hb, respectivamente.

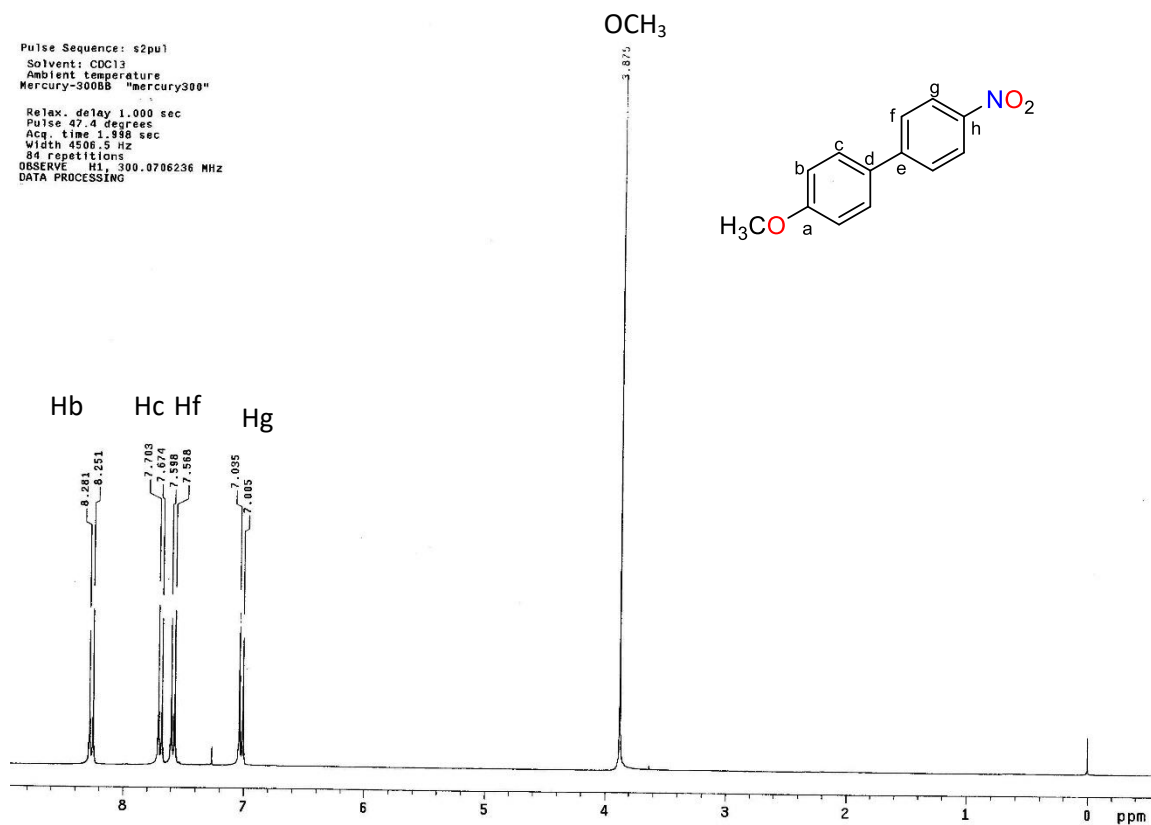


Figura 5. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 Mhz) para el compuesto 5c.

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 6) para el bifenilo **5c**, se aprecia una señal desplazada hacia campos altos en 55.3 ppm, correspondiente al átomo de carbono del grupo OCH_3 ; las señales debidas a los átomos de carbono del sistema *p*-nitro-sustituido C-f y C-g se observan en 114.5 ppm y 124.1 ppm, respectivamente; las señales que corresponden a los átomos de carbono del sistema aromático *p*-metoxi-sustituido aparecen en 127 ppm para C-c, y 128.5 ppm la señal del C-b. Finalmente, desplazadas hacia frecuencias altas se pueden apreciar las señales correspondientes a los átomos de carbono cuaternarios C-e en 131.0 ppm, C-d en 146.4 ppm, C-h en 147.1, y C-a en 160.3 ppm.

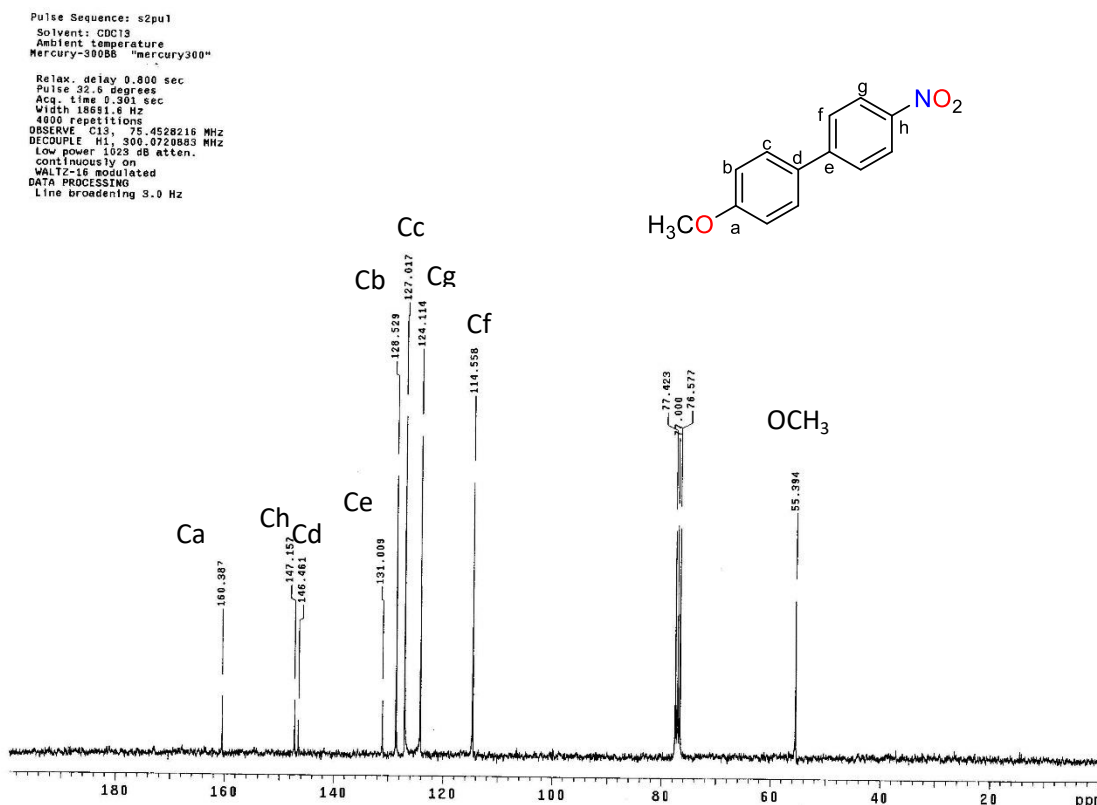


Figura 6. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 Mhz) para el compuesto **5c**.

Por otro lado, existen muchos compuestos basados en nitrógeno que han sido reportados como ligantes eficientes en el acoplamiento Suzuki-Miyaura, en la mayoría de los casos las reacciones suelen llevarse a cabo en disolvente orgánico a alta temperatura y/o bajo una atmósfera inerte.^{63,64}

Otras metodologías informadas promueven la reacción en condiciones aerobias y temperatura ambiente, empleando sistema simple de amina/ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o glicoxal bis (*N*-metil-*N*-fenilhidrazona)/ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, pero con una concentración de Pd arriba del 2% en moles y un tiempo de reacción muy prologando.⁶⁵

Además, se ha informado también del uso de $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ y PdCl_2 libres de ligantes,⁶⁶ los resultados muestran buena eficiencia del sistema catalítico, reacción a temperatura ambiente y buenos rendimientos. Sin embargo, las concentraciones de paladio se usan normalmente por encima de 0.5% en moles y el sistema sólo funciona bien con grupos donadores de electrones en el haluro de arilo.

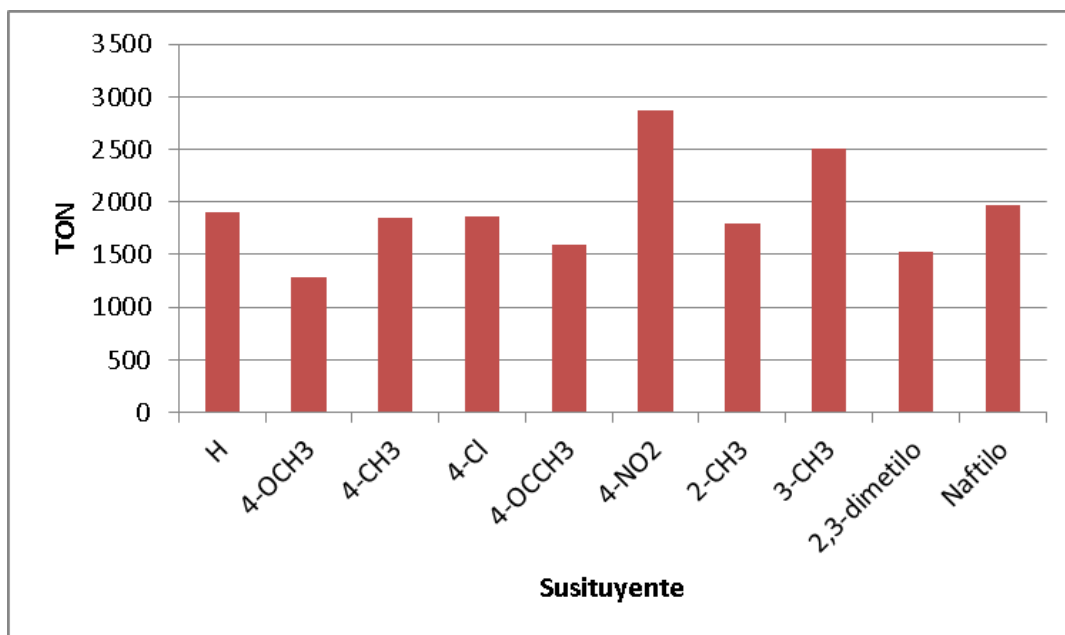
En comparación con otros estudios sobre la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura disponibles en la literatura, el presente protocolo de reacción es ventajoso en términos de concentración de ácido arilborónico,⁶⁷ tiempos de reacción más bajos,⁶⁸ concentración de catalizador baja⁴⁹ y uso de atmósfera abierta.⁶⁹

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

Dado lo anterior, se procedió a evaluar la eficiencia del sistema catalítico en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura vía la síntesis de bifenilo, es por ello por lo que se determinaron los valores correspondientes de TON y TOF de cada producto obtenido, utilizando los diferentes haluros de arilo y ácidos fenilboricos.

La **gráfica 1** muestra los valores obtenidos de TON para los diferentes bromuros de arilo sustituidos. Como se logra observar, los valores de TON experimentales se encuentran en un intervalo de 1.2×10^3 a 2.8×10^3 , además no hay variación significativa en los valores obtenidos con grupos electrodonadores comparados con los correspondientes grupos electroattractores.

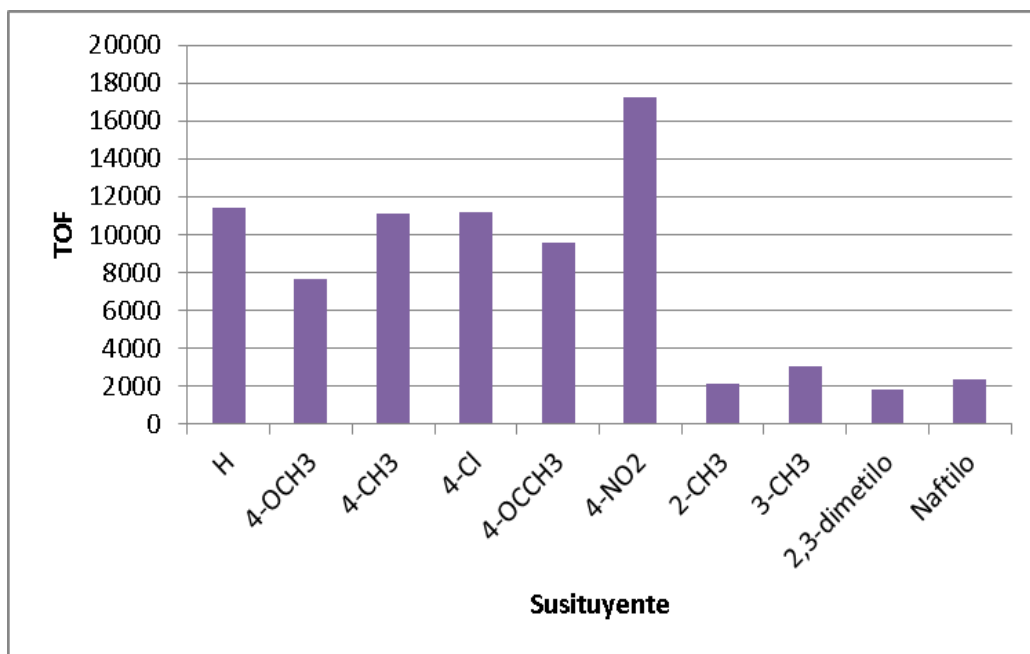
Gráfica 1. Valores de TON en la obtención de bifenilos empleando diferentes bromuros de arilo sustituidos



Dados los valores obtenidos de TON, se puede decir que el sistema catalítico formado por $[\text{Pd}(\text{OAc})_2/\mathbf{1a}]$ puede ser considerado como un catalizador de alto “turnover” debido a que es capaz de generar valores por arriba de 1000.⁷⁰

La **gráfica 2** muestra los valores obtenidos de TOF para los diferentes sustratos *p*-sustituidos, como se logra observar los valores de TOF experimentales se encuentran en un intervalo de 7.6×10^3 a 17.6×10^3 , además al igual que la actividad catalítica TON, no hay variación significativa entre los valores obtenidos con grupos electrodonadores y grupos electroattractores en los diferentes halogenuros de arilo sustituidos.

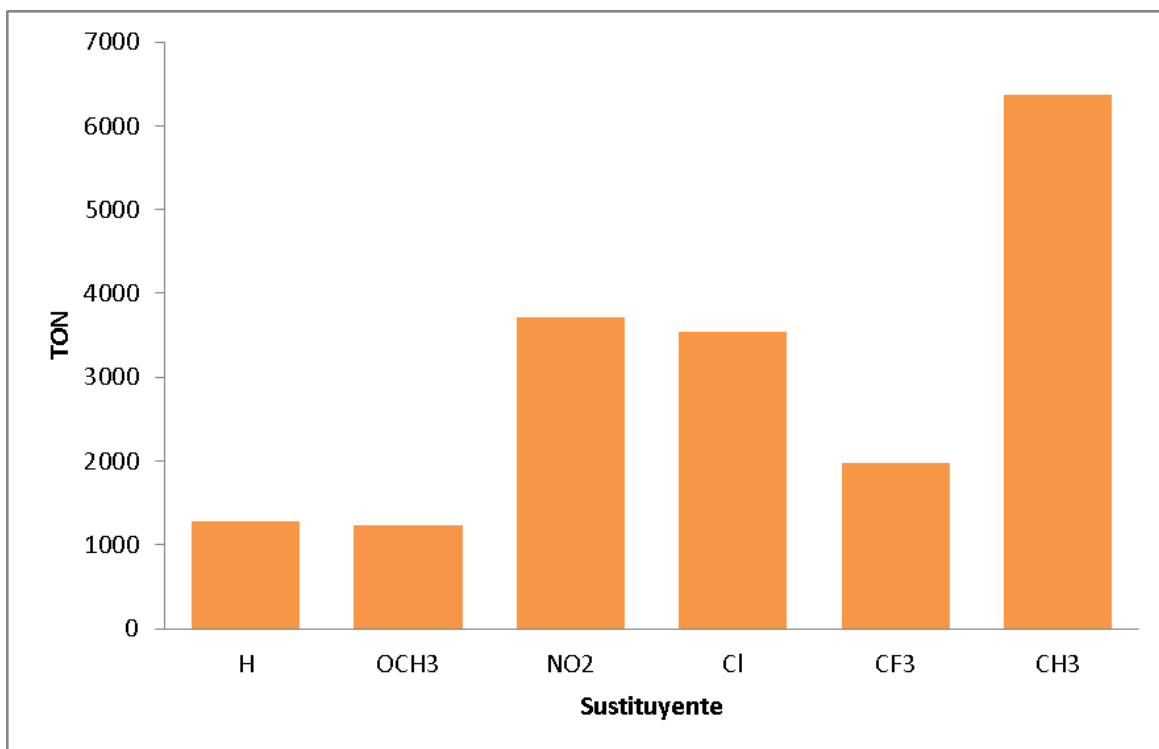
Grafica 2. Valores de TOF en la obtención de bifenilos empleando diferentes bromuros de arilo sustituidos



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

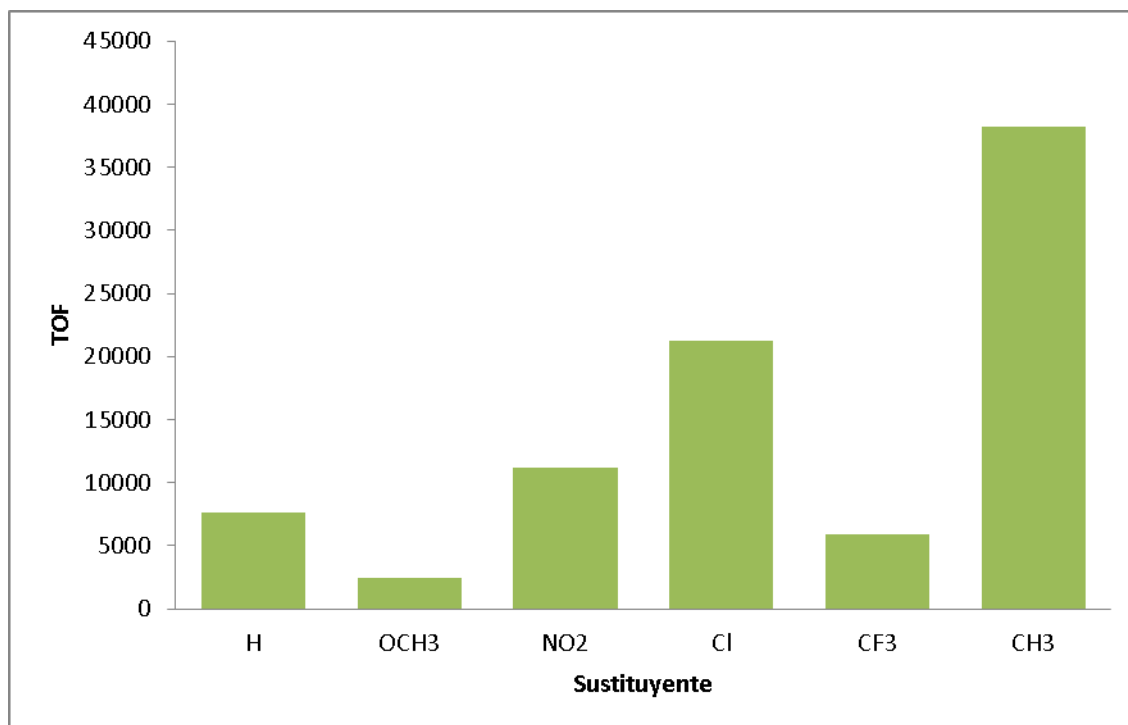
De igual manera, la **gráfica 3** muestra los valores obtenidos de TON cuando se emplearon los diferentes ácidos fenilborónicos *p*-sustituidos. Como se logra observar, los valores de TON experimentales se encuentran en un intervalo de 1.2×10^3 a 6.3×10^3 , debido a esto se puede decir que el sistema catalítico formado por $[\text{Pd}(\text{OAc})_2/\mathbf{1a}]$ puede ser considerado como un catalizador de alto "turnover".

Gráfica 3. Valores de TON en la obtención de bifenilos empleando *p*-metoxibromobenceno y diferentes ácidos fenilborónicos *p*-sustituídos



En la **gráfica 4** se pueden observar los valores obtenidos de TOF cuando se emplearon los diferentes ácidos fenilborónicos *p*-sustituídos. Como se logra observar, los valores de TOF experimentales se encuentran en un intervalo de 7.6×10^3 a 38.2×10^3 . Dado que los valores están arriba de 10^3 , el sistema catalítico puede ser considerado como un catalizador de excelente Turn Over Frequency.

Gráfica 4. Valores de TOF en la obtención de bifenilos empleando *p*-metoxibromobenceno y diferentes ácidos fenilborónicos *p*-sustituídos



Dado que los valores están arriba de 10^3 , el sistema catalítico puede ser considerado como un catalizador de excelente TOF, así como también puede ser considerado un catalizador de alto “turnover” cuando se llevan a cabo síntesis de bifenilos derivados de bromobenceno y diferentes bromuros de arilo sustituidos.

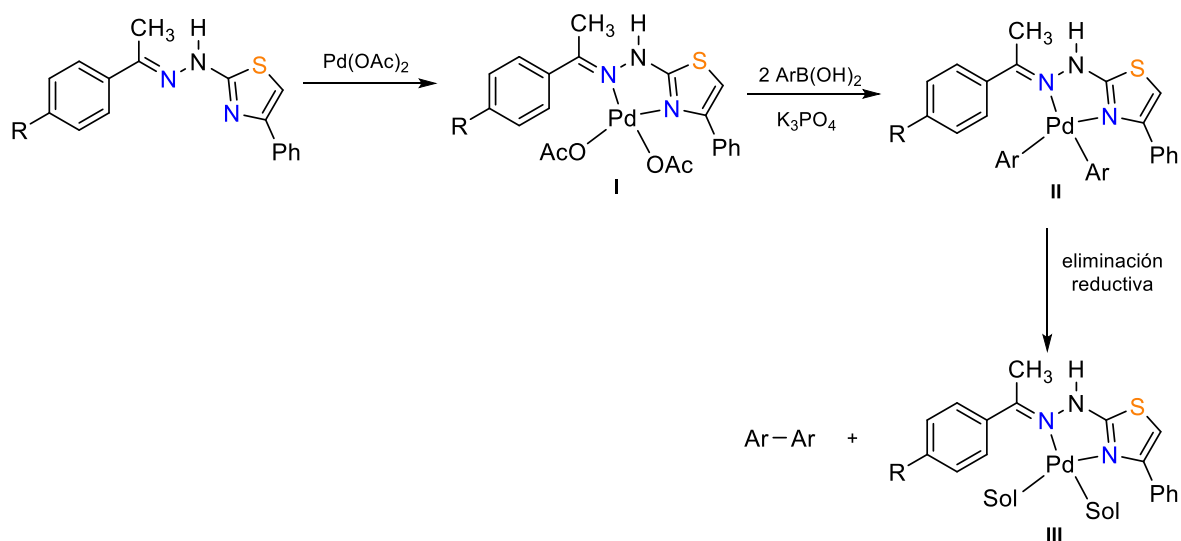
En otro margen de ideas, y como se comentó anteriormente, es conocido que el ciclo catalítico propuesto para la reacción de Suzuki-Miyaura lleva implícito en el primer paso una activación de Pd^{2+} a Pd^0 , o bien este paso no sucede si se parte directamente de una especie de Pd^0 .

En este sentido, y de acuerdo con datos previos de la literatura, es probable que dicha activación se lleve a cabo cuando la hidrazona actúe como un ligante bidentado,

presentando así una coordinación hacia el centro metálico como lo ilustra el **esquema 15**; cabe mencionar que este hecho se ha informado con otros ligantes bidentados.⁷¹

En una primera instancia, la arilhidrazona correspondiente (**1**) podría reaccionar con el $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y generar un quelato de cinco miembros (especie **I**) donde el átomo de paladio sigue siendo Pd^{2+} (**esquema 15**); posteriormente, la conversión del intermediario **I** a la especie $\text{Pd}(0)$, es probable que suceda a través de una reacción de transmetalación entre el intermediario **I** y el ácido fenilborónico (previamente activado por la base presente en la mezcla de reacción), lo que daría origen a la formación de un complejo diaril-paladio (**II**) (especie **II**), seguido de una eliminación reductiva y de esta forma generar la especie catalíticamente activa de $\text{Pd}(0)$ (especie **III**), la cual es estabilizada por el disolvente, como se ha visto previamente en otras especies de paladio (**II**).⁷²

Cabe mencionar que esta propuesta solo está basada o sustentada con informes previos de la literatura con sistemas similares a los compuestos **1a-c**



Esquema 15

Una vez generada la especie de Pd (0), ésta puede entrar al ciclo catalítico (**figura 7**) y experimentar una adición oxidativa en presencia del bromuro de arilo correspondiente, proporcionando un intermediario de arilo-paladio (II) (especie **IV**).

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

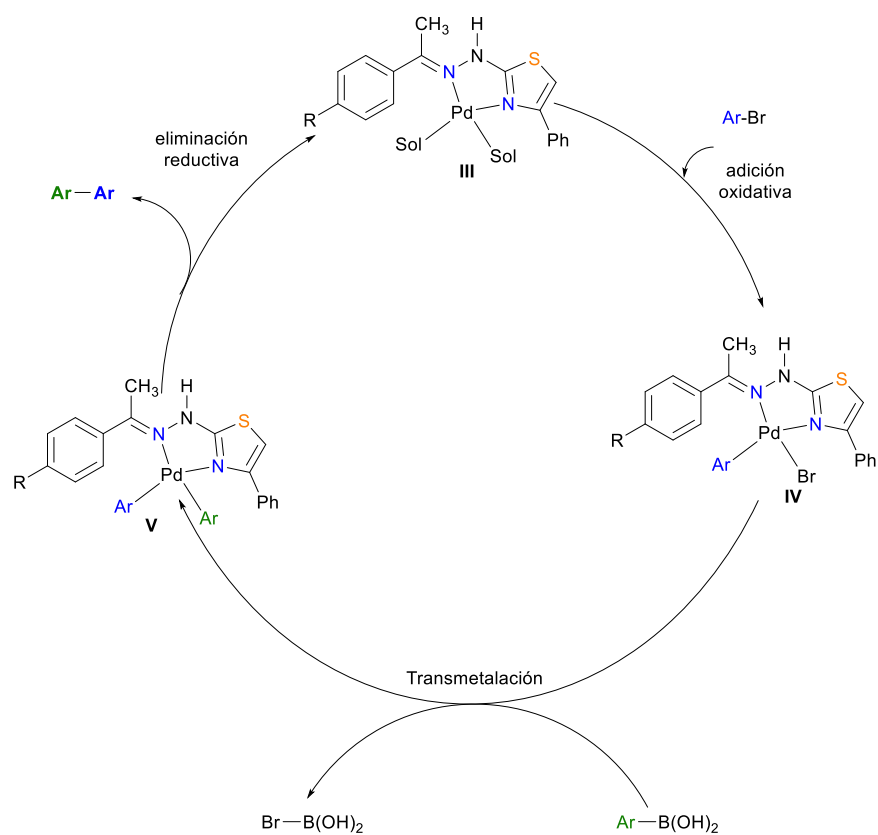


Figura 7

Conclusiones

Se logró la síntesis de cuatro arilhidrazonas (**1a-d**) utilizando IR como fuente alterna de calentamiento siguiendo la metodología reportada por el equipo de trabajo.

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

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

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

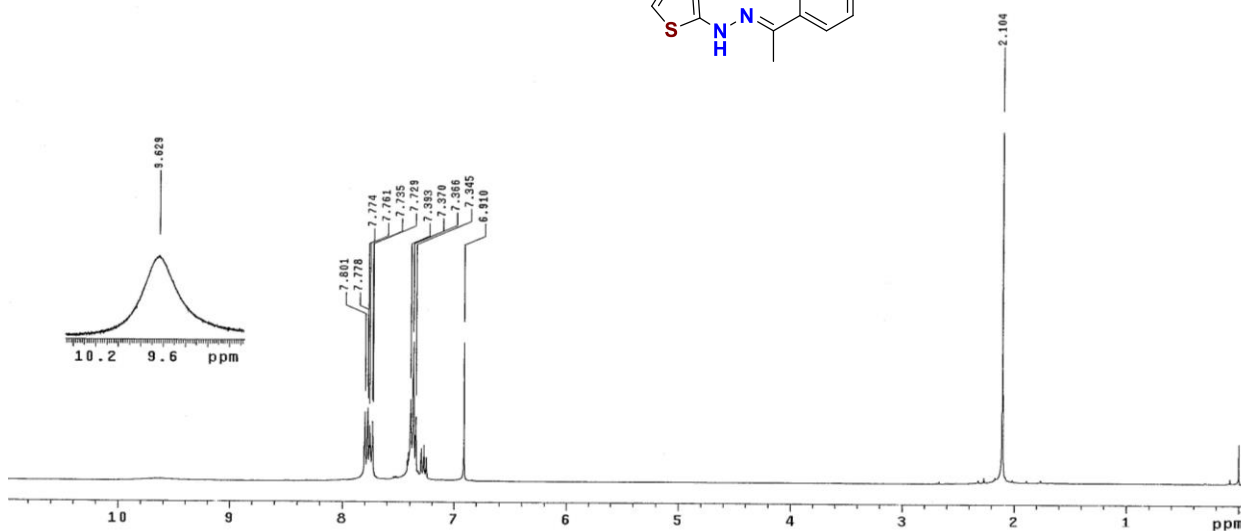
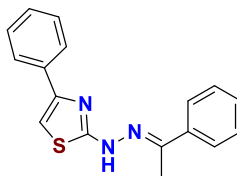
Empleando las condiciones óptimas de reacción del acoplamiento Suzuki-Miyaura, fue posible llevar a cabo la síntesis de diversos bifenilos sustituidos, con lo cual se estudió el alcance del sistema catalítico y IR como fuente de calentamiento en dicho acoplamiento.

Los resultados de TON y TOF muestran que el sistema catalítico puede ser considerado como un catalizador de alta TON y alto TOF, demostrando con esto una excelente actividad y eficiencia catalítica del sistema $[Pd(OAc)_2/\text{arilhidrazona}]$ vía la síntesis de bifenilos.

Anexo espectroscópico

Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"

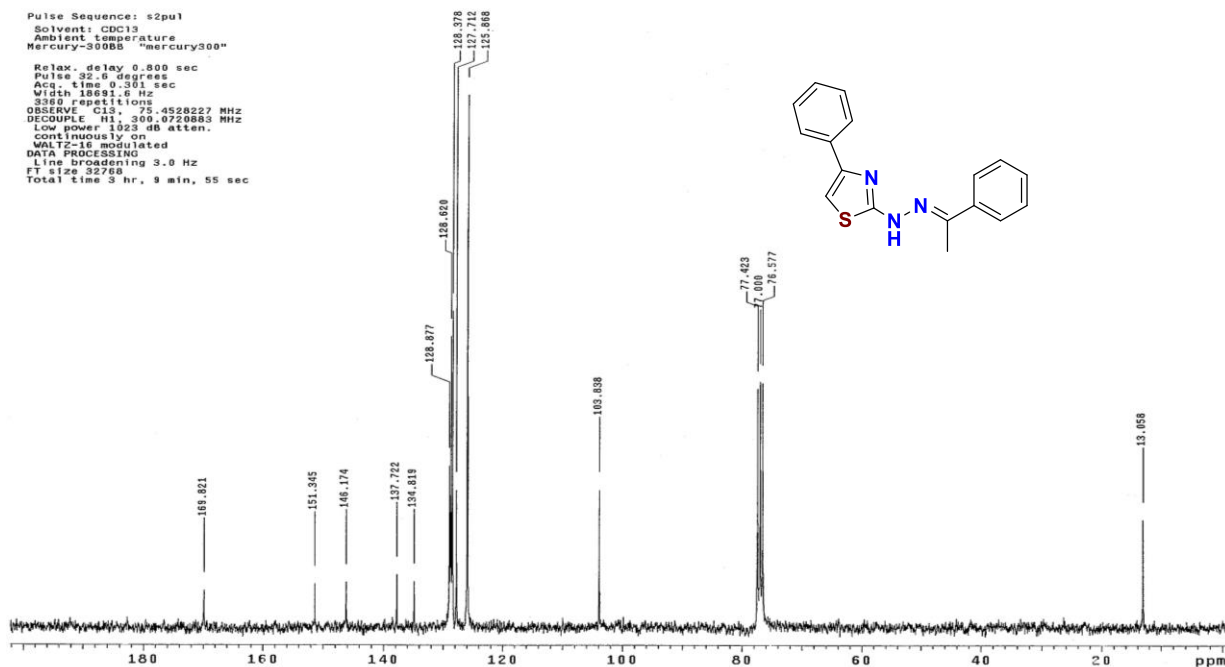
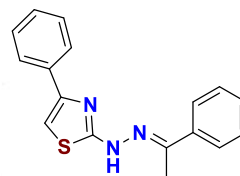
Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 47.4 degrees
 Acq. time 1.938 sec
 Width 4506.5 Hz
 129 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0706280 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 6 min, 43 sec



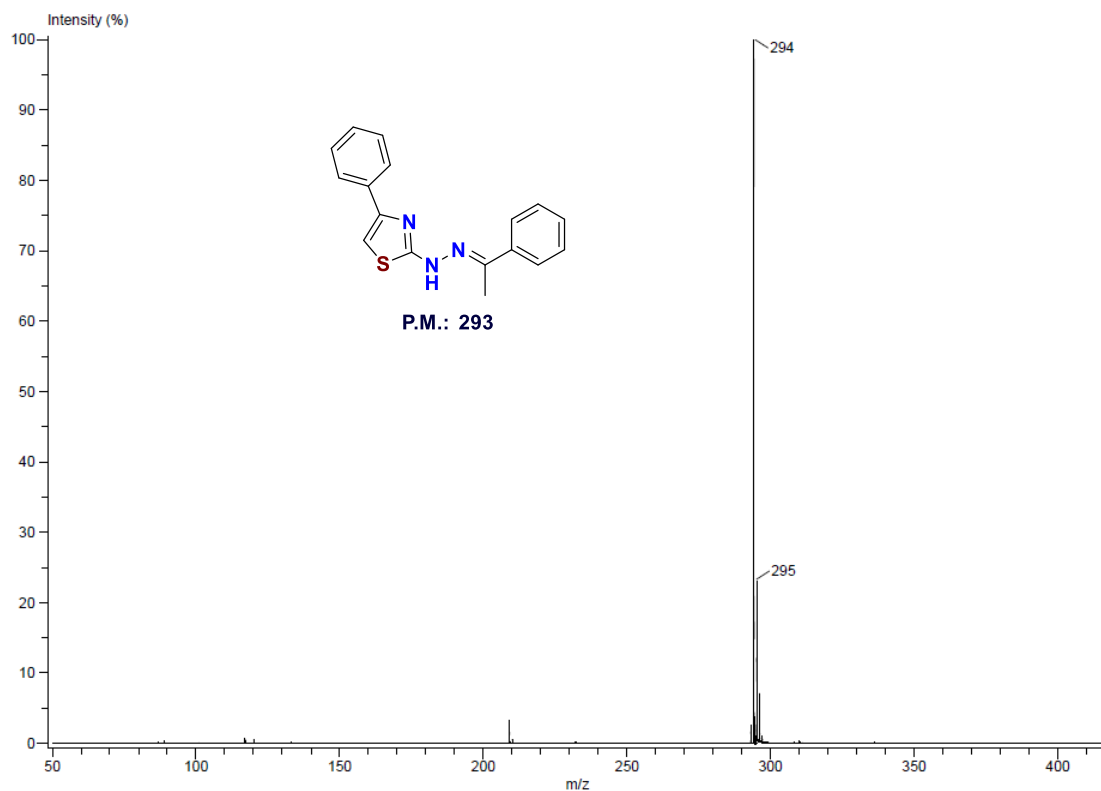
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 Mhz) compuesto **1a**.

Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300BB "mercury300"

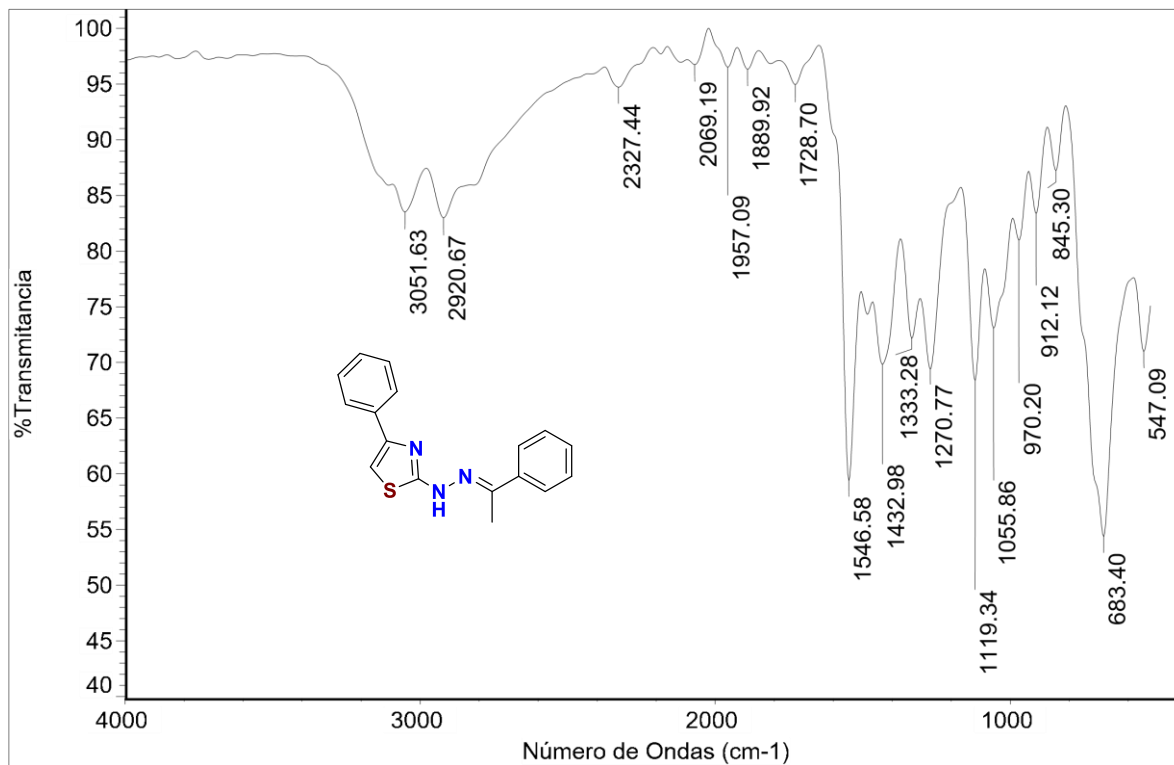
Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 32.0 degree
 Acq. time 0.301 sec
 Width 18691.6 Hz
 3399 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4528227 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0720883 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 3 hr, 9 min, 55 sec



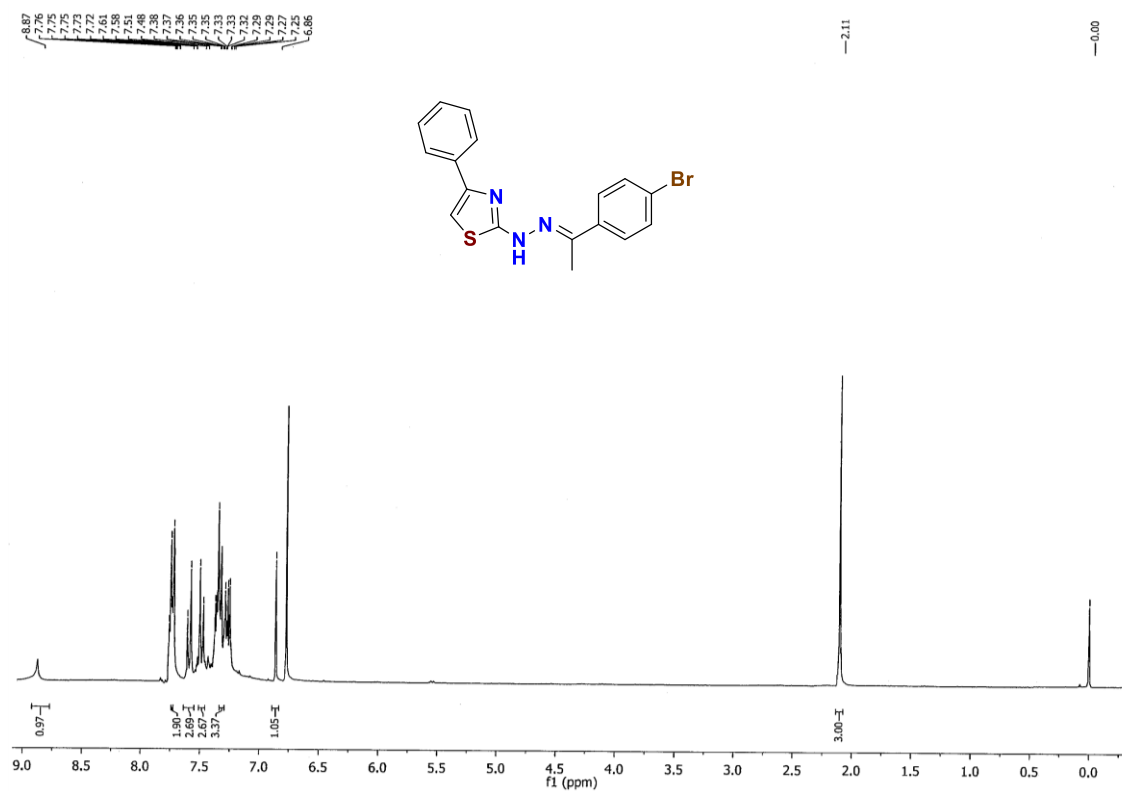
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Mhz) compuesto **1a**.



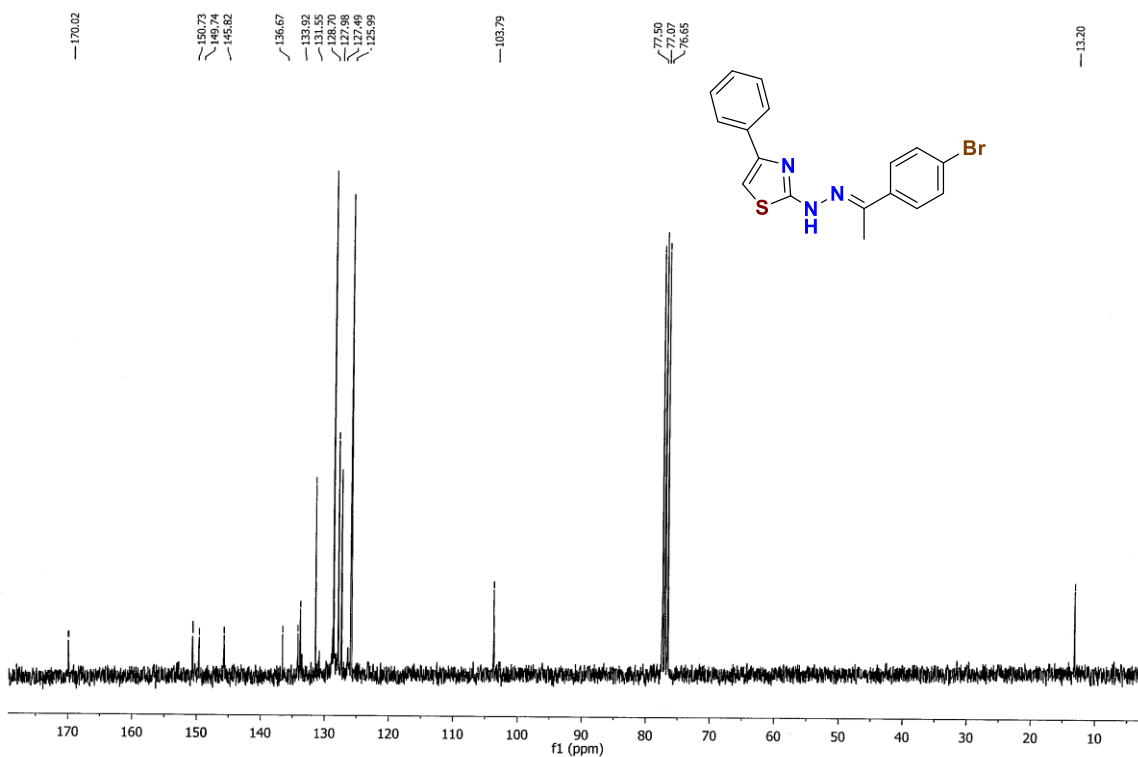
Espectro de masas (DART) compuesto **1a**.



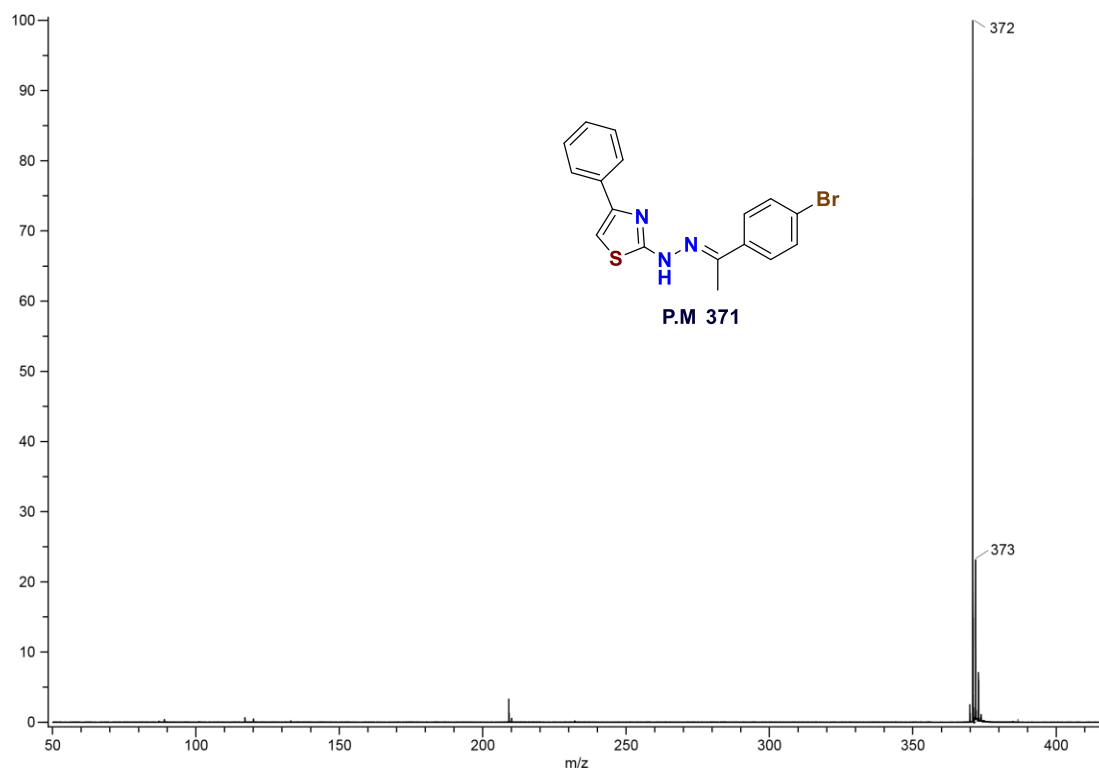
Espectro de IR (ATR) compuesto **1a**.



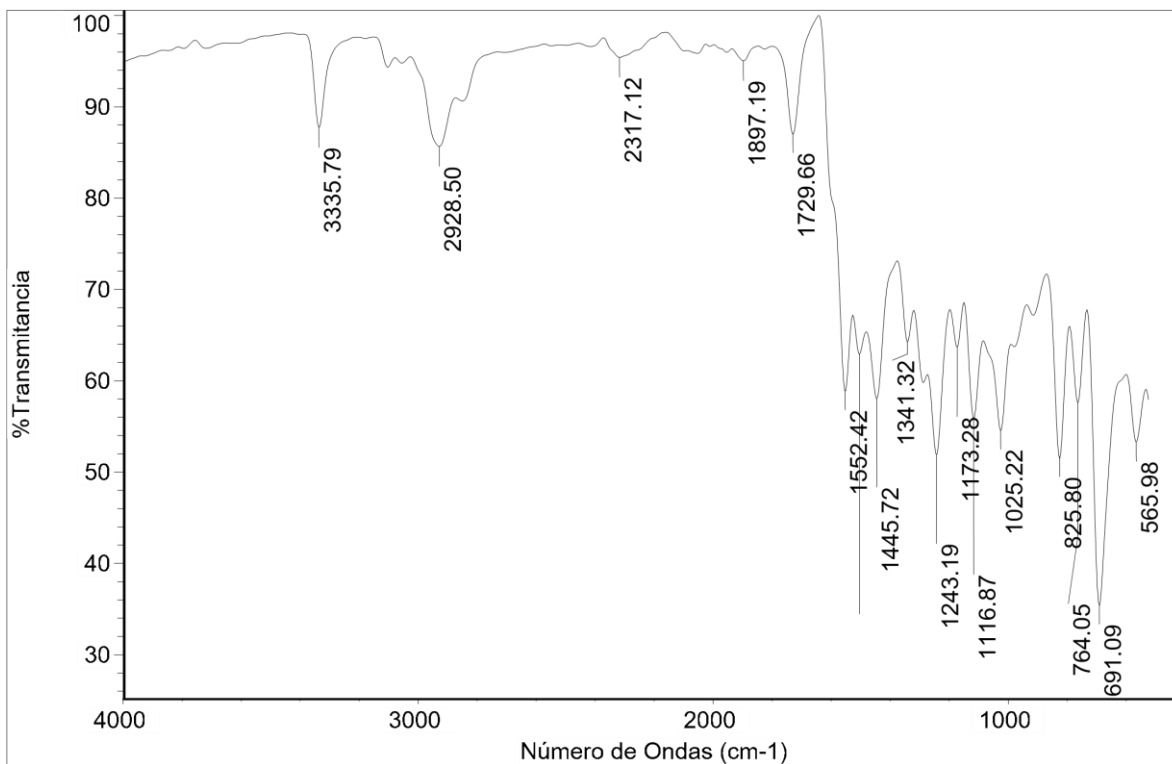
Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 300 Mhz) compuesto **1c**.



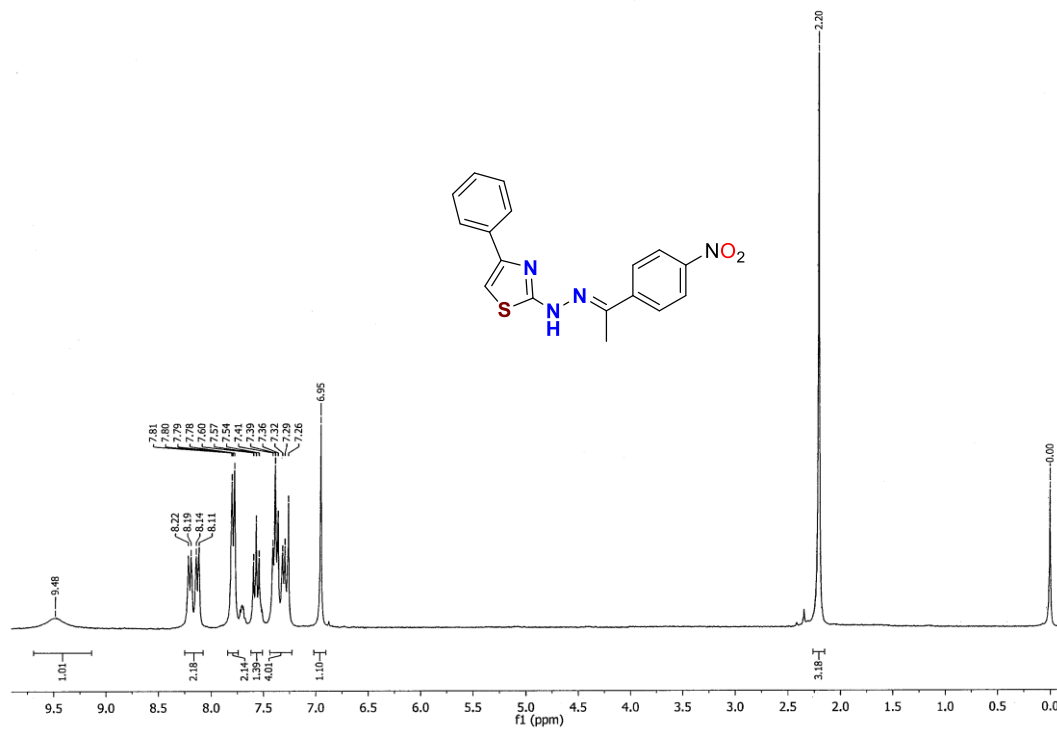
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 Mhz) compuesto **1c**.



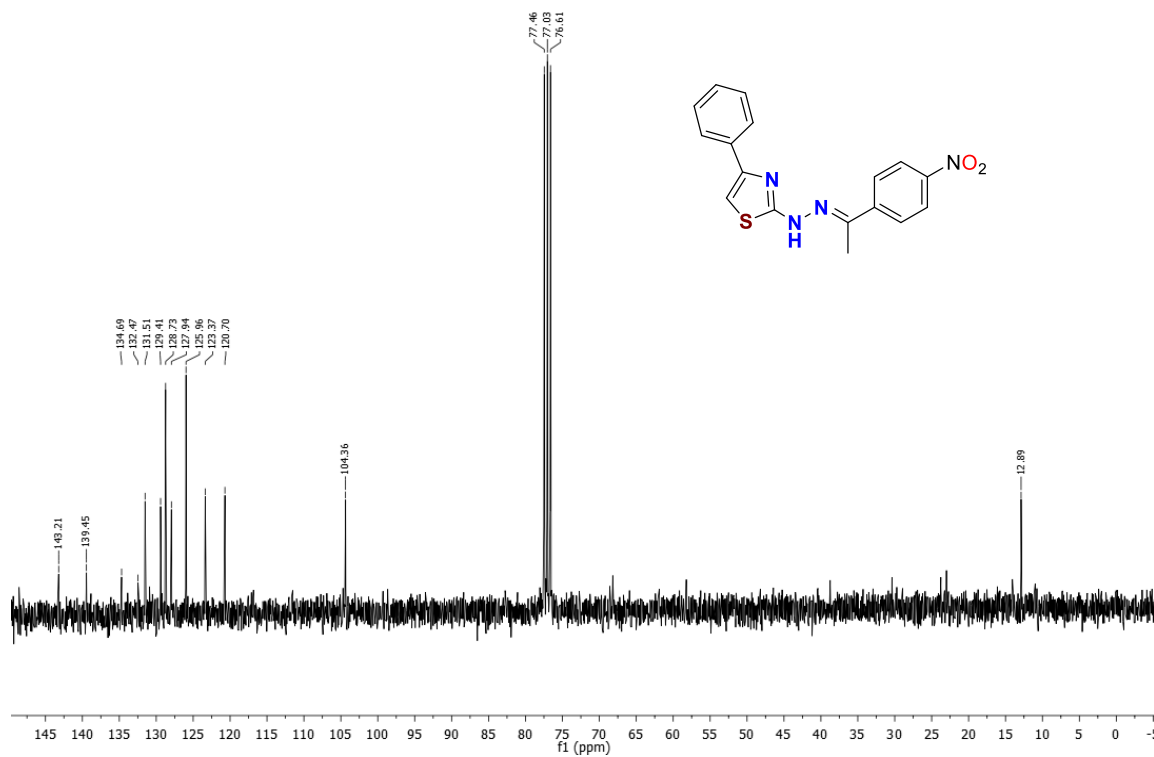
Espectro de masas (DART) compuesto 1c.



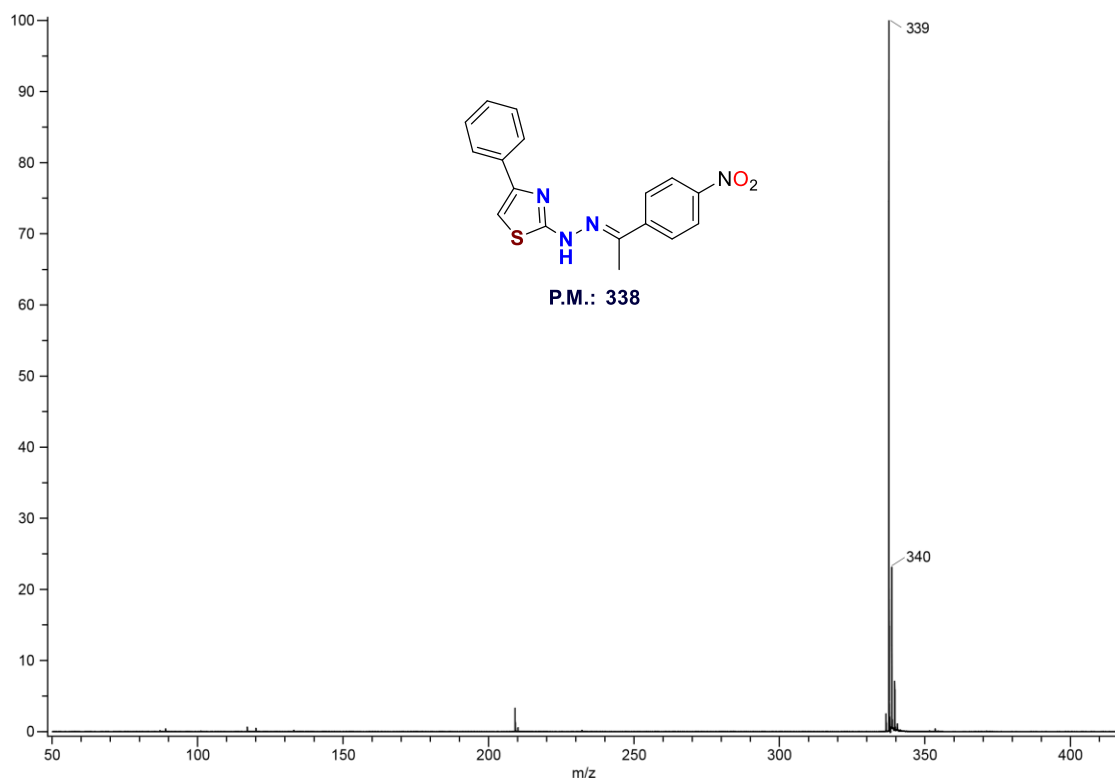
Espectro de IR (ATR) compuesto 1c.



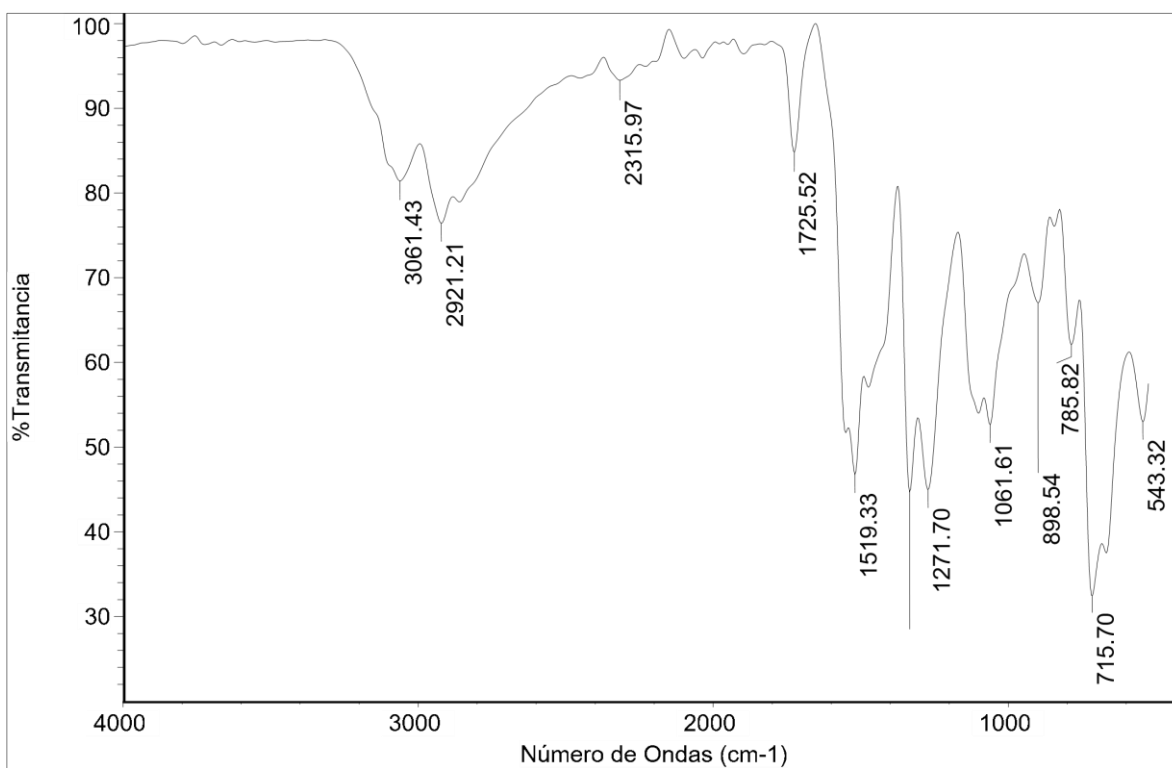
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 Mhz) compuesto 1d.



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Mhz) compuesto 1d.



Espectro de masas (DART) compuesto **1d**.



Espectro de IR (ATR) compuesto **1d**.

Referencias bibliográficas

- 1 J.Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* (2002), 112, 1359.
- 2 G. Brigmann, D. Meneche, *Acc. Chem. Res.* (2001), 31, 615.
- 3 a) G. Bringmann, D. Menche, *Acc. Chem, Res.* (2001), 34, 615; b) P. Lloyd-Williams, E. Giralt, *Chem. Soc. Rev.* (2001),30 , 145.
- 4 Romero, G. A.; *Revista de Química PUCP*, (2010), 24, 1.
- 5 Kitaev, Y. P.; Buzykin, B.I. *Russ. Chem. Rev.* (1972), 41, 6, 495.
- 6 a) Mino, T.; Shindo, H.; Kaneda, T.; Koizumi, T.; Kasashima, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron Lett.* (2009), 50, 5358. b) Mino, T.; Shirae, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* (2005), 70, 2191. c) Mino, T.; Shirae, Y.; Saito, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* (2006), 71, 9499. d) Mino, T.; Kajiwara, K.; Shirae, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Synlett* (2008), 2711.
- 7 Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1979), 19, 866.
- 8 Dahlgren, M. K.; Schyman, P.; Tirado-Rives, J.; Jorgensen, W. L. *J. Chem. Informa. Mod.* (2013), 53, 1191.
- 9 Waldmann, H.; He, Y.; Tan, H.; Arve, L.; Arndt, H. *J. Org. Chem.* (1994), 59, 6391.
- 10 Nowak, F. M. *Sonochemistry: Theory, Reactions, Syntheses, and Applications*. Nova Science Publishers, New York. (2011).
- 11 Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists Strategies, Instruments and Protocols*. Wiley-VCH. Weinheim. (2009).
- 12 R. Escobedo, R. Miranda, J. Martínez. *Int. J. Mol. Sci.* (2016), 453, 1.
- 13 Brehme, R.; Enders, D. Fernández, R. Lassaletta, J. M. *Eu. J. Org. Chem.* (2007), 34, 5629.
- 14 Belskaya, N. P.; Dehaen, W.; Bakuleva, V. *ARKIVOC.* (2010), i, 275.
- 15 Kim, S.; Yoon, J.-Y. *Sci. Synth.* (2004), 27, 671.
- 16 Enders, E. In *Methoden der Organischen Chemie*; Stroh, H. Eds: Georg Thieme, Stuttgart. (1967), Vol. 10, 2, 410.

- 17 López, C.; Granell, J. *J. Organomet. Chem.* (1998), 555, 211.
- 18 Newkome, G. R.; Fishel, D. L. *Org. Synth.* (1970), 50, 103.
- 19 Parmeter, S. M. In *Organic Reactions*. John Wiley & Sons, Inc., New York. (1959).
- 20 a) Chen, C. Y.; Resnik, P. *J. Am. Chem. Soc.* (1962), 84, 3514. b) Klingemann-Japp, F. R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* (1888), 247, 190. c) Phillips, R.R. *Org. React.* (1959), 10, 143. d) Bülow, C.; Hailer, E. *Chem. Ber.* (1959), 35, 915.
- 21 Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* (2007), 48, 5649.
- 22 La Regina, G.; Gatti, V.; Piscitelli, F.; Silvestri, R. *ACS Comb. Sci.* (2011), 13, 2.
- 23 a) Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron.* (2002), 58, 2253.
- 24 a) Rollas, S.; Kucukguzel, S. G. *Molecules* (2007). 12, 1910. b) Chimenti, F.; Maccioni, E.; Secci, D.; Bolasco, A.; Chimenti, P.; Granese, A.; Befani, O.; Turini, P.; Alcaro, S.; Ortuso, F.; Cardia, M. C.; Distinto, S. *J. Med. Chem.* (2007), 50, 707. c) Noulisri, E.; Richardson, R. Lerdwana, S.; Fucharoen, S.; Yamagishi, T.; Kalinowski, D. S.; Pattanapanyasat, K. *Am. J. Hematology.* (2009,) 84, 170.
- 25 Galeano Díaz, T.; Guiberteau A.; López Soto M. D.; Ortiz J. M. *Food Chem* (2006). 96, 156.
- 26 Banerjee, S.; Mondal, S.; Chakraborty, W.; Sen, S.; Gachhui, R.; Butcher, R. J.; Slawin, A. M. Z.; Mandal, C.; Mitra, S. *Polyhedron* (2009), 28, 2785
- 27 Claramount R.Ma. *Catálisis en Química Orgánica*. Madrid. (2017). 274.
- 28 Crabtree, R.H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. 4a. John Wiley & Sons. USA. (2005), 275.
- 29 Aguilar, G.; Salmones, J. *Fundamentos de Catálisis*. Alfa Omega. IPN. D.F. (2003), 70.
- 30 Shriver D.F.; Atkins P. W.; Langford C. H.; *Química Inorgánica*. Reverté. D.F. (1998). 757.
- 31 Blanco, J.; Linarte, R. *Catálisis. Fundamento y Aplicaciones Industriales*. Trillas. D.F.(1976), 44.

- 32 Behr, A.; Neubert P., *Applied Homogeneous Catalysis*. John Wiley & Sons. Chichester. (2012), 23.
- 33 Hagen, J. *Industrial catalysis: A practical approach*. 2nd Edition. Wiley-VCH. Weinheim. (2006), 1.
- 34 Diederich, F.; Stang P. J.; Eds Wiley-VCH P. J. *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Weinheim. (1998). 56
- 35 Dieck, H. A.; Heck, F. J. *J. Organomet. Chem.* (1975), 93, 259.
- 36 Negishi, E.; Anastacia, L. *Chem. Rev.* (2003), 103, 1979.
- 37 Len C., Bruniaux S., Delbecq F., Parmar S. V. *Catalysts* (2017). 7, 5.
- 38 Chen, L.; Gao, Z.; Li, Y. *Catalysis Today* (2015), 245, 122.
- 39 Tamao, K., Sumitani, K., and Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* (1972), 94, 4374.
- 40 Corriu, R. J. P. and Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1972), 144.
- 41 Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* (1976), 98, 6729.
- 42 Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc* (1978), 100, 3636.
- 43 Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synthetic Commun.* (1981), 11, 513.
- 44 Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Synlett* (1991), 845.
- 45 Li, Z; Gao. Y.; Tang, Y.; Dai, M.; Wang, G.; Wang, Z.; Yang. Z. *Org. Lett* (2008), 10, 3017.
- 46 (a) Khanna, R. K.; Jiang, Y. M.; Creed, D.J. *Am. Chem. Soc.* 113, (1991), 5451; (b) Yamamoto, T.; Maruyama. T.; Zhou, ZH.; Ito, T.; Fukada, T.; Yoneda, Y.; Begum, F.; Ikeda, T, Sasaki, A.J. *Am. Chem. Soc.* (1994), 116, 4832; (c) Zhu. S.S.; Swager, T.M. *Adv. Mater.* (1996), 8, 497.
- 47 Khanabababee, K.; Basceken, S.; Flörke, U. *Tetrahedron* (2006), 17, 2804.
- 48 G. Bringmann, D. Menche, *Acc. Chem. Res.* (2001), 34, 615.

- 49 Thiel, O.R.; Acmatowicz, M.; Bernard, C.; Wheeler, P.; Savarin, C.; Correll, T.L.; Kasparian, A.; Ilgeier, A.; Bartberger, M.D.; Tan, H.; Larsen, R. D. *Org. Process Res. Dev.* (2009), 13, 230.
- 50 Eicken, K.; Rack, M.; Wetterich, F.; Ammermann, E.; Lorenz, G.; Strathmann, S. (BASF AG, Ludwigshafen), German Patent DE 19735224, (1999).
- 51 Allsop, G. L.; Cole, A. J.; Giles, M. E.; Merifield, E.; Noble, A. J.; Pritchett, M. A.; Purdie, L.A.; Singleton, J. T. *Org Process Res. Dev.* (2009), 13, 751.
- 52 . Martínez and R. Miranda (February 9th 2019). *Infrared Irradiation, an Excellent, Alternative Green Energy Source* [Online First], IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.83805.
- 53 Frontal, B. Suárez, T. Reyes, M. Bellandi, F. Contreras, R. Romero I.; *El Espectro Electromagnético y sus Aplicaciones.* (2005). 86.
- 54 Zhang, C.; Wang, J.; Li, J.H. *Heterocycl. Chem.* (2012), 49, 204.
- 55 Ortega-Jiménez, F.; Penieres-Carrillo, J.G.; Lagunas-Rivera, S.; López-Cortés, J.G.; Álvarez Toledano, C.; Ortega-Alfaro, M.C. *RSC Adv.* (2015), 5, 80911.
- 56 Ortega-Jiménez, F; Penieres-Carrillo J.G; López-Cortés J.G.; Ortega-Alfaro M.; Lagunas-Rivera S. *Chin. J. Chem.* (2017), 35, 1881.
- 57 Ortega-Jiménez, F.; Domínguez-Villa, F.X.; Rosas-Sánchez, A.; Penieres-Carrillo, G.; López-Cortés, J.G.; Ortega-Alfaro, M.C. *Appl. Organometal. Chem.* (2015), 29, 556.
- 58 a) Mu, B.; Li, T.; Xu, W.; Zeng, G.; Liu, P.; Wu, Y. *Tetrahedron.* (2007), 63, 11475. b) Xiong, Z.; Wang, N.; Dai, M.; Li, A.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* (2004), 6, 3337. c) Kaboudin, B.; Salemi, H.; Mostafalu, R.; Kazemi, F.; Yokomatsu, T. *J. Organomet. Chem.* (2016), 818, 195.
- 59 Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* (1985), 107, 972.
- 60 a) Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Chem. Eur. J.* (2011), 17, 2492. b) Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* (2011), 133, 2116.

- 61 a) Jeffery, T. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, (1984), 1287. b) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 2667. c) Jeffery, T. *Synthesis* (1987), 70.
- 62 Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M., *Acc. Chem. Res.* (2002), 35, 686.
- 63 Xi, C.; Wu, Y.; Yan, X. *J. Organomet. Chem.* (2008), 693, 3842,
- 64 Xu, C.; Gong, J. F.; Zhang, Y. H.; Zhu, Y.; Wu, Y. *J. Aust. J. Chem.* (2007), 60, 190.
- 65 Mino, T.; Shirae, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem.* (2005), 70, 2191
- 66 Gossage, R. A.; Jenkins, H. A.; Yadava, P. N. *Tetrahedron Lett.* (2004), 45, 7689
- 67 Liu, C.; Ni, Q.; Hu, P.; Qiu, J. *Org. Biomol. Chem.* (2011), 9, 1054.
- 68 Xu, K.; Hao, X-Q.; Gong, J-F.; Song, M.-P.; Wu, A.Y.-J. *Aust. J. Chem.* (2010), 63, 315.
- 69 Yua, S.; Zhanga, Z.; Yua, Z.; Shang, Y. *Appl. Organometal. Chem.* (2014), 28, 657.
- 70 Dupont, J.; Beydoun, N.; Pfeffer, J. *J. Chem. Soc.* (1989), 1715.
- 71 Amatore, C.; Jutand, A.; Thuilliez, A. *Organometallics.* (2010), 20, 3249.
- 72 Dupont, J.; Pfeffer, M. *Paladacycles. Synthesis, Characterization and Applications.* Wiley-VCH. Alemania. (2008), 211.