

# Arilhidrazonas con un fragmento imidazol. Síntesis y su uso como precursores catalíticos en el acoplamiento Suzuki-Miyaura

Hernández Aguayo Diego\*<sup>1</sup>, Ortega Jiménez Fernando<sup>1</sup>, Penieres Carrillo José Guillermo<sup>1</sup>,  
López Cortes José Guadalupe<sup>2</sup>, Alvarez Toledano Cecilio<sup>2</sup>, Ortega Alfaro María del Carmen<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional Autónoma de México. FES-Cuautitlán. Avenida Primero de mayo s/n, Colonia Santa María las Torres, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, CP 54740. México.

<sup>2</sup>Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto de Química. Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México, C. P. 04510. México.

<sup>3</sup>Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto de Ciencias Nucleares. Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México, C. P. 04510. México.

\*Autor para correspondencia: gexisit.aguayo@gmail.com

## Recibido:

12/junio/2017

## Aceptado:

31/agosto/2017

## Palabras clave

Acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura, hidrazonas, irradiación infrarroja

## Keywords

Suzuki-Miyaura coupling, hydrazones, infrared radiation

## RESUMEN

Este trabajo describe la síntesis de tres heteroarilhidrazonas derivadas del 1-metilimidazol-2-carbaldehído por medio de una reacción de condensación empleando irradiación infrarroja como medio de calentamiento. Las arilhidrazonas fueron obtenidas en excelentes rendimientos y caracterizadas empleando técnicas espectroscópicas convencionales (IR, EM y RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C). Adicionalmente, las arilhidrazonas fueron utilizadas como ligantes en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura asistido por paladio y promovidas por irradiación infrarroja. Los productos de acoplamiento fueron obtenidos en excelentes rendimientos y tiempos cortos de reacción. Con estos resultados se abre una nueva oportunidad para el uso de arilhidrazonas como precursores catalíticos en reacciones de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura.

## ABSTRACT

This work describes the synthesis of three heteroarylhydrazones derived from 1-methylimidazole-2-carbaldehyde through a condensation reaction using infrared irradiation as a heating source. The arylhydrazones were obtained with excellent yield and were characterized using conventional spectroscopic techniques (IR, ME, MNR <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C). Additionally, these hydrazones were used as ligands in the Suzuki-Miyaura cross-coupling assisted by palladium and promoted by infrared irradiation. The cross-coupling products were obtained with excellent yields and short reaction times. These results open a new opportunity for the use of arylhydrazones as a catalytic precursor on the Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions.

## Introducción

Dentro del quehacer de la química se encuentra la búsqueda de nuevas moléculas y nuevas metodologías para obtenerlas, las cuales puedan ocuparse de las necesidades del ser humano aprovechando al máximo los recursos. Sin embargo, esto no es fácil de lograr, y siempre el avance en la investigación para alcanzar estos objetivos representa un arduo trabajo por parte de los profesionales en las diversas disciplinas químicas.

En este contexto la catálisis es un bastión importante para el consecuente desarrollo de la investigación química, ya que en sí misma representa una búsqueda continua de la optimización de los procesos químicos al disminuir la energía que requieren las reacciones químicas para llevarse a cabo (Behr y Neubert, 2012).

Dentro del amplio campo de la catálisis se encuentran los acoplamientos tipo carbono-carbono, que son herramientas fundamentales para la obtención de moléculas que por otra vía sería demasiado complicadas de obtener. De este tipo de reacciones existen una amplia gama, con diversos sustratos y condiciones, siendo aquellas mediadas por paladio uno de los grupos más importantes (Campagne y Prim, 2001).

El acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura es un acoplamiento carbono-carbono asistido por paladio que fue descubierto a mediados del siglo XX que ha contribuido de manera importante en la química orgánica sintética, ya que representa condiciones suaves de reacción para la obtención de ciertos intermediarios clave en la producción de moléculas de interés, especialmente farmacológico (Nishihara, 2012).

Debido a esto, el interés por esta reacción ha ido en aumento, mientras que la optimización de este procedimiento es un eje fundamental para alcanzar el objetivo de maximizar la eficiencia. Por esto, la reacción ha sufrido cambios desde su concepción, pasando por condiciones que van desde catalizadores de paladio en condiciones heterogéneas, hasta por medio de catálisis homogénea en medio acuoso con catalizadores que constan de complejos de paladio (Maluenda y Navarro, 2014).

Por otro lado, las arilhidrazonas a lo largo del estudio de la química orgánica han sido estudiadas desde el ámbito de especies orgánicas encontrando aplicaciones diversas que trascienden diversos ámbitos (Kaya et al., 2016; Da Silva et al., 2015) como lo son biológicas, farmacológicas o sintéticas y sin duda su uso como parte de catalizadores (ya sea como precursor en un sistema catalítico o como parte de complejos) es de los más importantes (Shakdofa

et al., 2014; Prakash et al. 2015; Aysha et al., 2013) y puede auxiliarnos a alcanzar las metas de eficiencia esperadas para el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura.

Por otra parte, con el fin de minimizar el consumo de energía, la química moderna ha buscado nuevas fuentes de energía de activación que nos lleve a una mayor eficiencia. Por ello a lo largo de los últimos años se han desarrollado diversos estudios acerca de la posibilidad de utilizar diferentes fuentes de calentamiento.

La irradiación infrarroja (IR) ha sido utilizada en química desde hace mucho tiempo, empezando como herramienta para la elucidación de estructuras químicas, pero en años recientes ha sido evaluada como una alternativa viable para promover reacciones químicas. Su uso se ha extendido por reacciones orgánicas clásicas como transesterificación de ácido laurico (Chakraborty y Mandal, 2015), síntesis de diindolilmetanos, diferentes heterociclos o derivados de quinolina, entre otras (Escobedo et al., 2016).

Recientemente, nuestro equipo de trabajo informó sobre el uso de la IR en el acoplamiento tipo Mannich para la síntesis de arilhidrazonas y su uso como ligantes en la reacción de Mizoroki-Heck demostrando que es posible promover dichos acoplamientos usando la IR (Ortega Jiménez et al., 2015a, b).

Motivados por dichos resultados, en este trabajo informamos los resultados sobre la síntesis y evaluación de arilhidrazonas con un fragmento imidazol como precursores en un sistema catalítico para la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura promovidas por IR y asistidas por paladio.

## Metodología

### Materiales y equipo

Todos los reactivos utilizados para el desarrollo experimental fueron abastecidos por la marca Sigma-Aldrich y fueron utilizados sin tratamiento previo. Los disolventes utilizados fueron provistos por la empresa Reactivos y productos químicos finos S.A. de C.V. y fueron destilados en presencia de sulfato de sodio anhidro y carbón activado antes de su uso. Para el seguimiento de las reacciones mediante cromatografía de capa fina (CCF) utilizado cromatofolios de 0.25 mm Macherey-Nagel y como revelador luz ultravioleta de onda corta ( $\lambda = 254$  nm). Para las purificaciones en columna fue utilizado gel de sílice Macherey-Nagel (malla 70-230) como fase estacionaria y como fase móvil hexano y/o acetato de etilo según fuera necesario.

El equipo infrarrojo fue reproducido según lo informado con anterioridad por el equipo de trabajo (Ortega et al., 2015b).

### Síntesis de arilhidrazonas del 1-metilimidazol-2-carbaldehído

En un matraz de bola de 50 mL se colocan 1.8 mmol de 1-metilimidazol-2-carbaldehído y 1.8 mmol de la arilhidrazina correspondiente (*N,N*-difenilhidrazina, *N*-fenilhidrazina y/o *N*-fenil-*N*-metilhidrazina) y 5 mL de etanol como disolvente. La mezcla de reacción se colocó a reflujo en presencia de IR por 90 min. Después de este tiempo se evapora el disolvente mediante destilación a presión reducida, se lava el concentrado con 10 mL de agua y se realizó una extracción líquido-líquido con acetato de etilo 3x10 mL. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro y se elimina el disolvente por medio de destilación a presión reducida. Los productos fueron purificados por medio de cromatografía en columna y caracterizados por resonancia magnética nuclear de protón (<sup>1</sup>H-RMN), carbono-13 (<sup>13</sup>C-RMN) y por espectrometría de masas (EM).

### Metodología general para la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura

En un matraz de bola de 50 mL se colocan 0.6 mmol de ácido fenilborónico correspondiente, 0.5 mmol de bromuro de arilo correspondiente, 1 mmol de bromuro de tetrabutilamonio<sup>1</sup> (TBAB por su acrónimo en inglés), 1 mmol de base y 3 mL de disolvente y el sistema catalítico [fuente de paladio/arilhidrazona] (véase **tablas 1 y 2**). La mezcla de reacción se colocó a temperatura de reflujo empleando IR como fuente de calentamiento.

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

Las purificaciones de algunos de los productos de acoplamiento se realizaron por medio de cromatografía en columna, empleando gel de sílice como fase estacionaria. Como fase móvil se empleó hexano y/o gradientes de hexano/acetato de etilo. Los productos de acoplamiento (bifenilos sustituidos) fueron caracterizados por punto de fusión y Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H y los datos están de acuerdo con lo informado en la literatura

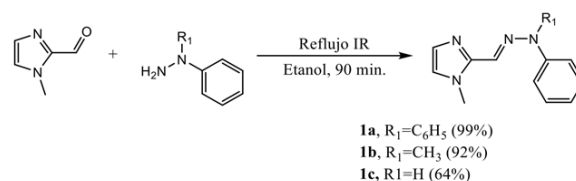
<sup>1</sup>Opcional, véase tablas 1 y 2.

(Bandari et al., 2010; Hattori et al., 2015; Li et al., 2016; Lv et al., 2016; Nikolay 2016).

## Resultados y discusión

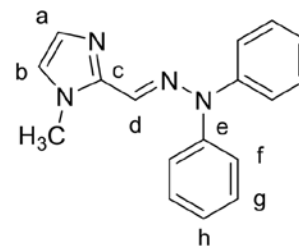
### Síntesis de arilhidrazonas derivadas del 1-metilimidazol-2-carbaldehído

La síntesis de los compuestos **1a-c** se llevó a cabo por medio de una reacción de condensación entre el 1-metilimidazol-2-carbaldehído y la correspondiente arilhidrazina de acuerdo a la figura 1. Esta síntesis muestra que, bajo las condiciones establecidas, los sustituyentes presentes en la hidrazona no tienen un efecto directo sobre tiempo o rendimiento, ya que los rendimientos fueron elevados y los tiempos cortos.



**Figura 1.** Esquema de la síntesis de arilhidrazonas **1a-c**.

Las arilhidrazonas (**1**) se obtuvieron como sólidos de color naranja oscuro, los cuales presentaron puntos de fusión de 92, 98 y 70 °C para **1a**, **1b** y **1c** respectivamente. Estos compuestos fueron caracterizados por medio de técnicas espectroscópicas, como espectroscopia de infrarrojo (IR), espectrometría de masas (EM) y resonancia magnética nuclear de protón y carbono- así como apariencia física y punto de fusión (Hernandez et al., 2017). Dada la similitud estructural de los compuestos a manera de ejemplo se presenta el resumen espectroscópico para uno de ellos escogiendo arbitrariamente el producto **1a**.



**1a: N,N-difenilhidrazona del 1-metilimidazol-2-carbaldehído.** IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3191, 3126, 3017, 2944 y 2856 (H-Csp<sup>2</sup> y H-Csp<sup>3</sup>), 1588 (C=N imínico), 1490, 1461 (C=C aromático). **EM-IE:** m/z (%), 200 M<sup>+</sup> (100), 95 [C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (30), 77 [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> (15). **RMN-<sup>1</sup>H:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 3.86 (s, <sup>1</sup>H, NCH<sub>3</sub>), 6.74-6.79 (m, 2H, H-b, H-h). 6.90-6.95 (m, 3H, H-f, Ha), 7.16 (t, 2H, Hg), 7.73 (s, <sup>1</sup>H, Hd), 8.73 (s, <sup>1</sup>H, NH). **RMN-<sup>13</sup>C:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 35.6 (NCH<sub>3</sub>), 112.3 (C-f), 119.8 (C-h), 119.8 (C-h), 123.5 (C-b), 128.5 (C-a), 129.1 (C-g), 142.8 (C-e), 144.4 (C-c).

### Optimización de la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura

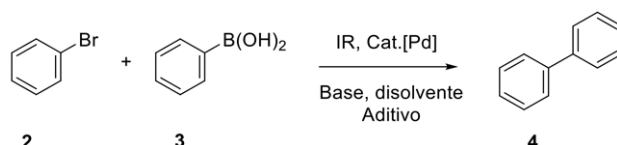
Para lograr una correcta evaluación del sistema catalítico se utilizó una reacción modelo entre el ácido fenilborónico y el bromobenceno, la cual fue establecida en condiciones controladas de carga de catalizador, naturaleza de la base, disolvente, fuente de paladio y ligante utilizado (ver **tabla 1**).

Según se observa en la **tabla 1**, los ensayos 1 a 3 muestran una variación de la carga de catalizador usada. Idealmente un catalizador se busca que se encuentre presente en la menor cantidad posible. Así, se intentó alcanzar una

carga de incluso 0.1% en mol de sistema catalítico; sin embargo, se observó que los mejores rendimientos y tiempos fueron registrados a carga de 0.5%, a pesar que los valores de TON y TOF más altos fueron observados a 0.1% se decidió seguir el estudio a 0.5% dado el resultado en cuanto a rendimiento.

El efecto de la base fue estudiado, se realizaron cuatro experimentos empleando  $K_3PO_4$ ,  $K_2CO_3$ , KOAc e KOH (ensayos 2, 4, 5 y 6), los resultados muestran que la fuerza de la base no es un factor importante, ya que el ensayo 6 no muestra el mejor rendimiento al ser la base más fuerte.

**Tabla1.** Optimización de la reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura<sup>A</sup>.



Ensayo	Ligante (% mol)	Fuente Pd	Base	Disolvente	Tiempo (min) <sup>B</sup>	Rendimiento (%) <sup>C</sup>	TON <sup>E</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>F</sup>
1	1a (1)	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	MeOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	25	95	95	228
2	1a (0.5)	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	MeOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	10	99	198	1188
3	1a (0.1)	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	MeOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	20	70	700	2100
4	1a (0.5)	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	25	99	198	475.2
5	1a (0.5)	Pd(OAc) <sub>2</sub>	KOAc	MeOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	30	25	50	100
6	1a (0.5)	Pd(OAc) <sub>2</sub>	KOH	MeOH/H <sub>2</sub> O (1:1)	15	95	190	760
7	1a (0.5)	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	MeOH	10	65	130	780
8	1a (0.5)	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	H <sub>2</sub> O	5	99	198	2376
9	1a (0.5)	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	EtOH	10	70	140	840
10	1b (0.5)	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	H <sub>2</sub> O	10	70	140	840
11	1c (0.5)	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	H <sub>2</sub> O	20	99	198	594
12 <sup>D</sup>	1a (0.5)	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	H <sub>2</sub> O	10	93	186	1116
13 <sup>D</sup>	1a (0.5)	Pd(PhCN) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	H <sub>2</sub> O	10	93	186	1116
14 <sup>D</sup>	1a (0.5)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	H <sub>2</sub> O	10	99	198	1188
15 <sup>D</sup>	1a (0.25)	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	H <sub>2</sub> O	15	90	360	1440

<sup>A</sup> Bromobenceno (0.5 mmol), ácido fenilborónico (0.6 mmol), base (1 mmol), 3 mL disolvente, reflujo, <sup>B</sup> En base al consumo total de bromobenceno observado en CCF, <sup>C</sup> Rendimientos de producto puro, <sup>D</sup> Reacción en ausencia de aditivo (TBAB), <sup>E</sup> TON = Relación de moles producidas de producto por cada mol de catalizador, <sup>F</sup> TOF = TON/t (h).

En este sentido el  $K_3PO_4$ , resulta tener los mejores resultados en rendimiento, tiempo, TON y TOF, únicamente siendo

el  $K_2CO_3$  quien compite en resultados, pero debido al tiempo mayor que conlleva su uso se decidió continuar el estudio utilizando fosfato como base.

Posteriormente, se estudió el efecto del disolvente para lo cual se emplearon MeOH/ $H_2O$  (1:1), MeOH,  $H_2O$  y EtOH (ensayos 2, 7, 8 y 9), En este caso se observó que a pesar de que todos los disolventes empleados presentan polaridad importante, el mejor resultado fue obtenido al utilizar  $H_2O$  como disolvente, mientras que el etanol y metanol tienen los resultados de menor rendimiento.

Con los datos anteriores, se evaluaron los compuestos **1a-1c** (ensayos 8, 10 y 11) como ligantes en el sistema catalítico, observándose que con el ligante **1b** se obtiene el rendimiento más bajo, mientras que con el ligante **1a**, se obtienen el mejor rendimiento en el menor tiempo de reacción y con ello los mejores valores de TON y TOF.

Al evaluar la reacción sin la presencia del aditivo TBAB (ensayo 12) se observó que la reacción procede en un tiempo de 10 minutos y con un rendimiento del 93%, estos resultados no muestran un cambio significativo en comparación cuando la reacción se realiza con TBAB (ensayo 8), por lo tanto, no es necesario el empleo de un agente auxiliar.

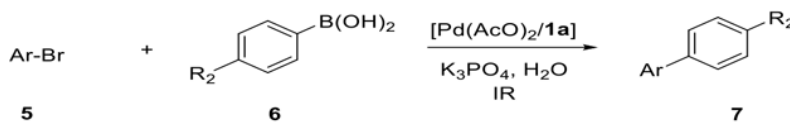
A fin de conocer la influencia de la fuente de paladio se realizaron dos experimentos más, utilizando  $Pd(PhCN)_2Cl_2$   $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (ensayos 12 y 13), siendo esta última la que mejor resultados obtuvo; sin embargo, debido a que las fosfinas presentan un riesgo mayor en cuanto a manejo y tratamiento de residuos, se determinó continuar utilizando  $Pd(OAc)_2$ .

Finalmente, y considerando los resultados anteriores y con la finalidad de buscar una carga de catalizador menor a 0.5%, se realizó un experimento bajo las mismas condiciones de reacción del ensayo 12 pero utilizando una carga de 0.25% de sistema catalítico obteniendo un 90% de rendimiento en 15 minutos, encontrando con este dato las condiciones óptimas de reacción: 0.25% de carga de sistemas catalítico [ $Pd(OAc)_2$ /ligante **1a**],  $K_3PO_4$  como base, en  $H_2O$  y en ausencia de TBAB.

### Síntesis biarilos sustituidos y heteroaromáticos

Una vez que se obtuvieron las condiciones óptimas para la reacción modelo se prosiguió determinar el alcance del sistema catalítico aplicándolo a la síntesis de diversos biarilos sustituidos y heteroaromáticos.

Tabla 2. Síntesis de diferentes biarilos sustituidos y sistemas heteroaromáticos.<sup>4</sup>



Ensayo	Ar	R <sub>2</sub>	Producto	Tiempo (min) <sup>b</sup>	Rendimiento (%) <sup>c</sup>	TON <sup>d</sup>	TOF (h <sup>-1</sup> ) <sup>e</sup>
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	<b>7a</b>	15	90	360	1440.0
2	<i>p</i> -OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>7b</b>	15	99	396	1584.0
3	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>7c</b>	10	99	396	2376.0
4	<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>7e</b>	10	95	380	2280.0
5	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>7f</b>	15	99	396	1584.0
6	<i>o</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>7g</b>	35	90	360	617.1
7	<i>m</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>7h</b>	20	70	280	840.0
8	1,3-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	<b>7i</b>	55	63	252	274.9
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	OCH <sub>3</sub>	<b>7b</b>	15	90	360	1440.0
10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Cl	<b>7e</b>	15	75	300	1200.0
11	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CF <sub>3</sub>	<b>7j</b>	15	99	396	1584.0
12	2-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	H	<b>7k</b>	55	50	200	218.2
13	3-C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N	H	<b>7l</b>	40	50	200	300.0
14	2-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	H	<b>7m</b>	270(100)	21.2(75)	84.8(300)	18.8(66.6)
15	3-C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	H	<b>7n</b>	160	55	220	82.5

<sup>4</sup>Bromuro de arilo **6** (0.5 mmol), phenylboronic acid (**7**) (0.6 mmol),  $H_2O$  (3 mL),  $K_3PO_4$  (1 mmol),  $T = 96\text{ }^\circ\text{C}$ , <sup>b</sup>En base al consumo total de bromuro de arilo observado en CCF, <sup>c</sup>Rendimientos de producto puro, Reacción con TBAB. <sup>d</sup>TON = Relación de moles producidas de producto por cada mol de catalizador, <sup>e</sup>TOF = TON/t (h).

Se aplicaron las condiciones óptimas a la reacción entre una variedad de halogenuros de arilo y ácidos fenil borónicos activados y desactivados (**tabla 2** ensayos 1-11), los resultados muestran que el sistema  $[Pd(AcO)_2/\text{ligante } \mathbf{1a}]$  es un catalizador activo y eficiente en la reacción de acoplamiento produciendo buenos rendimientos del correspondiente producto de acoplamiento.

Los ensayos 3, 6 y 7 muestran al mismo sustituyente ( $CH_3$ ) en las tres posiciones del anillo. Se observa que las posiciones *orto* y *para* presentan rendimientos del rango del 90%, mientras que la posición *meta* alcanza apenas el 70%. Así mismo, el mayor tiempo de reacción es para el sustituyente en *orto*; sin embargo, los otros dos tiempos no revelan una tendencia clara. Esto puede ser relacionado a un efecto estérico, el cual, únicamente con base en el rendimiento muestra que la posición *meta* no se ve igualmente afectado a las condiciones óptimas encontradas.

El producto **7i** en particular es un acoplamiento impedido por los dos metilos presentes, sin embargo, el sistema catalítico presenta un valor de TON sobre los 250, lo que es un valor medio. Por ello se puede observar que el sistema catalítico tiene una actividad media en acoplamientos con sustratos impedidos.

Por último, se estudió el acoplamiento usando las mismas condiciones de reacción para la síntesis de biarilos heteroaromáticos, (ensayos 12-15), con los cual se obteniendo los productos **7k-7n**. Los productos **7k** y **7l** tuvieron resultados similares, sin una variación importante debida a la posición del bromo en el anillo.

Por otro lado, los productos **7m** y **7n** presentaron resultados diferentes; **7m** se obtuvo en bajo rendimiento, no obstante, al realizar la reacción en presencia de TBAB, el rendimiento aumento (ensayo 14), mientras que para **7n** se obtuvo un rendimiento ligeramente menor y. Esto muestra que la posición 3 es más activa, pero en presencia de aditivo la posición 2 arroja mejores resultados.

## Conclusiones

Se logró la síntesis de tres arilhidrazonas con un fragmento de imidazol (**1a-c**) por medio de una reacción de condensación, empleando IR como fuente energía.

Se encontró que las arilhidrazonas **1a-c** pueden ser precursores catalíticos eficientes en la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura, mediado por paladio.

Del mismo modo se observa que el sistema catalítico puede ser aplicado a la síntesis de diversos bifenilos sustituidos, observando una tolerancia a los sustituyentes tanto en bromuros de arilo como en ácidos fenilborónicos, así como para diferentes posiciones y en sistemas de bifenilos heteroaromáticos obteniendo actividades importantes.

Se demostró que la IR puede promover eficientemente el acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura, y que además puede ser considerada como una alternativa económica, accesible y limpia para promover dicho acoplamiento.

Esto abre una nueva oportunidad para el uso de arilhidrazonas como precursores en reacciones de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura y así alcanzar no solo métodos más eficientes de síntesis, sino la síntesis misma de moléculas con alto valor añadido.

## Referencias

Álvarez Casao Y., Monge D., Álvarez E., Fernández R., Lassaletta J. M. (2015). Pyridine-Hydrazones as N, N'-Ligands in Asymmetric Catalysis: Pd(II)-Catalyzed Addition of Boronic Acids to Cyclic Sulfonylketimines. *Organic Letters*. 17: 5104-5107

Bandari R., Höche T., Prage A., Dirnberger K., Buchmeiser M. R. (2010). Ring-Opening Metathesis Polymerization Based Pore-Size-Selective Functionalization of Glycidyl Methacrylate Based Monolithic Media: Access to Size-Stable Nanoparticles for Ligand-Free Metal Catalysis. *Chemistry a European Journal*. 16: 4650-4658.

Behr A., Neubert P. (2012). Applied Homogeneous Catalysis, 1a Ed. John Wiley & Sons, p. 41-43.

Campagne J.M., Prim D. (2001). Les Complexes de Palladium en Synthèses Organique. Centre National de la Recherche Scientifique., París, p. 312.

Chakraborty R., Mandal E. (2015). Fast and energy efficient glycerol esterification with lauric acid by near and far-infrared irradiation: Taguchi optimization and kinetics evaluation. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*. 50: 93-99.

DaSilva E. T., DaSilva A. A., Moraes A. M., DeSouza L. A., Silva-Lourenco M. C., DeSouza M. V. N., Wardell J. L., Wardell S. M. S. V. (2016). Synthesis and Biological Activities of Camphor Hydrazone and Imine Derivatives. *Scientia Pharmaceutica*. 84 No. 3: 467-483.

- Escobedo R. Miranda R., Martínez J., (2016). Infrared Irradiation: Toward Green Chemistry a Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 17: 453.
- Hattori T, Tsubone A., Sawama Y, Monguchi Y, Sajiki H. (2015). Palladium on Carbon-Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling Reaction Using an Efficient and Continuous Flow System. *Catalysts*. 5: 18-25.
- Hernández A. D., Ortega J. F., Penieres C. J. G., López C. J. G., Álvarez T. C., Ortega A. M. C. (2017). Hydrazones with an imidazole ring. Synthesis and performance as forerunner in a catalytic system for Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction. *En preparación*.
- Kaya B., Özkay Y., Temel H. E., Kaplancikli Z. A. (2016). Synthesis and Biological Evaluation of Novel Piperazine-Containing Hydrazone Derivatives. *Journal of Chemistry*. 1. DOI: 10.1155/2016/5878410.
- Li W., Lv, G., Cheng X., Sang R., Ma X., Zhang Y., Nie R., Li J., Guan M., Wu Y. (2016). Palladium(II)-Schiff base complex immobilized covalently on h-BN: An efficient and recyclable catalyst for aqueous organic transformations. *Tetrahedron*. 72: 8557-8564.
- Lv J. Ji., Wang Z. J., Fenga J. J., Qiu R., Wanga A. J., Xu X. (2016). Facile synthesis of highly active Pd-Cu nanowires catalyst through a simple wet-chemical strategy for ligand-free Suzuki cross coupling reaction. *Applied Catalysis A: General*. 522: 188-193.
- Maluenda I., Navarro O. (2015). Recent Developments in the Suzuki-Miyaura Reaction: 2010–2014. *Molecules*. 20: 7528-7557.
- Nikolay A. B. (2016). High-turnover aminopyridine-based Pd-catalysts for Suzuki-Miyaura reaction in aqueous media. *Catalysis Communications*, 79: 17-20.
- Nishihara Y. (2012). *Applied Cross-Coupling Reactions*. 1<sup>a</sup> Ed. Springer; p. 8-9.
- Ortega J. F., Domínguez V. F. X., Rosas S. A., Penieres C. J. G., López C. J. G., Ortega A. M. C. (2015b). An expedient approach to enhance Mizoroki-Heck coupling reaction by infrared irradiation using palladacycle compounds. *Applied Organometallic Chemistry*. 29: 556-560.
- Ortega J. F., Penieres C. J. G., Lagunas R. S., López C. J. G., Álvarez T. C., Ortega A. M. C. (2015a). Infrared irradiation assisted both the synthesis of (Z)-aminomethyl (aryl) phenylhydrazones via the Mannich coupling reaction and their application to the palladium-catalyzed Heck reaction. *Royal Society of Chemistry Advances*. 5: 80911-80918.
- Prakash G., Ramachandran R., Nirmala M., Viswanathamurthi P., Sanmartin J. (2015). Ruthenium(II) bis(hydrazone) complexes derived from 1,3,4-oxadiazoles: Synthesis, crystal structure and catalytic application in N-alkylation reactions. *Inorganica Chimica Acta*. 427: 203-210.
- Shakdofa M. M. E., Shtaiwi M. H., Morsy N., Abdel-Rassel T. M. A. (2014). Metal complexes of hydrazones and their biological, analytical and catalytic applications: A review. *Main Group Chemistry*. 13: 187-218.