



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN

“SÍNTESIS DE ARILHIDRAZONAS ALFA-AMINOSUSTITUIDAS  
POR MEDIO DE UN ACOPLAMIENTO TIPO MANNICH, COMO  
POSIBLES LIGANTES EN LA FORMACIÓN DE COMPLEJOS  
CICLOPALADADOS”

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A N  
RAÚL CALLEJAS SÁNCHEZ

ASESOR:  
DR. FERNANDO ORTEGA JIMÉNEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO

2012.



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.



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

U. N. A. M.

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO  
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN  
 PRESENTE



ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ  
 Jefa del Departamento de Exámenes  
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **TESIS**

Síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituídas por medio de un acoplamiento tipo Mannich, como posibles ligantes en la formación de complejos ciclopaladados.

Que presenta el pasante: **Raúl Callejas Sánchez**

Con número de cuenta: **30406630-0** para obtener el Título de: **Químico Farmacéutico Biólogo**

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

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 25 de Junio de 2012.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. Rene Miranda Ruvalcaba	
VOCAL	Dr. J. Guillermo Penieres Carrillo	
SECRETARIO	Dr. Fernando Ortega Jiménez	
1er SUPLENTE	QFB. Elia Granados Enriquez	
2do SUPLENTE	Dra. Olivia Noguez Cordova	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).  
 HHA/pm

*“No hay que irse para atrás ni para darse impulso”*

**Lao-Tse**

*“Te regalo mis sueños como lienzo a tus trazos, como papel a tus letras, porque deseo vivir y sentir como sólo la imaginación puede permitir”.*

**Alin Iliniza Linares Torres**

*“Amo ser científico: un científico se pregunta ¿Por qué? Y procede a investigar la respuesta a su pregunta. Ahora mi cuestión es, un niño es un científico al preguntar ¿Por qué es azul el cielo? creo que desde niños tenemos la vocación de científicos, o al menos eso siento en mi. Ojala siempre siga siendo un niño curioso del mundo que me rodea y que mis porqués me lleven muy lejos.”*

**Raúl Callejas Sánchez**

## **Agradecimientos**

A la Universidad Nacional Autónoma de México

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1.

Al proyecto CONACYT 153059 y al proyecto DGAPA-PAPIIT IA201112 por el apoyo otorgado al proyecto de investigación.

A la DGAPA-UNAM por la beca recibida del proyecto PAPIIT IA201112.

A mi asesor, Dr. Fernando Ortega Jiménez por sus buenos consejos a lo largo de mi formación en el laboratorio y durante este trabajo.

Al Dr. J. Guillermo Penieres Carrillo, por abrirme las puertas de su laboratorio y de sus conocimientos para mejorar este trabajo.

A los miembros del H. Jurado por los importantes comentarios para perfeccionar este trabajo.

A mis padres, Nieves Sánchez y Andrés Callejas por su amor y apoyo incondicional lo que me ayudo a llegar hasta este momento en mi vida, los quiero mucho papas.

A mis hermanos, Andrés, Luis y Fernando por su amor, consejos y vivencias en todos estos años, los quiero mucho carnalitos.

A mis abuelos, Raúl, Margarita, Simón y Macaria al regalarme esa hermosa sabiduría y siempre estar al pendiente de nosotros sus nietos, los quiero mucho abues.

A mis amigos Armando, Jake, Laura y Paola, que siempre estuvieron ahí a mi lado apoyándome en los buenos, malos o pésimos momentos durante toda la carrera, ¡Son la onda!.

A mi novia Alin, porque desde que te conocí me has apoyado y has creído en mí en todo momento, siendo una parte muy importante en mi vida y haciendo más fácil el último jaloncito para terminar este ciclo. Te amo y gracias por todo.

A mi asesor, Dr. Fernando Ortega Jiménez que más que un asesor es un amigo, el cual me ofreció sus conocimientos y su confianza en el laboratorio y fuera de él, Gracias por todo Doc.

A mis compañeros de laboratorio, Pancho, Lalo, Laura y Paco, por sus consejos buenos o malos durante la etapa experimental, además de hacer que las horas laborando ahí se fueran como agua.

Y a todas las personas que no cabrían en esta página, pero que estuvieron a lo largo de mi vida académica, aportando y guiando a este científico loco que en este momento, se gradúa. Gracias a todos.

El presente trabajo se llevó a cabo en el laboratorio L-121 en el área de Investigación de Química Orgánica en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM, bajo la dirección del Dr. Fernando Ortega Jiménez.



## Índice

Abreviaturas y símbolos.....	1
Índice de compuestos .....	3
Introducción.....	4
Capítulo 1. Generalidades.....	5
1.1. Química verde.....	5
1.2. Espectro electromagnético.....	7
1.3. Infrarrojo.....	8
1.4. Microondas.....	10
1.5. Reacciones multicomponentes.....	12
1.6. Hidrazonas y derivados.....	14
1.6.1. Preparación de hidrazonas a partir de aldehídos y cetonas.....	15
1.6.2 Preparación de hidrazonas a partir de las sales de diazonio y metilenos activados..	16
1.7. Reacción de Mannich.....	17
1.8. Complejos ciclopaladados.....	18
Hipótesis.....	21
Objetivos.....	22
Objetivo general.....	22
Objetivos particulares.....	22
Capítulo 2. Parte experimental.....	23
2.1. Material y equipo.....	23
2.2. Metodología experimental.....	24





## Síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas por medio de un acoplamiento tipo Mannich, como posibles ligantes en la formación de complejos ciclopaladados

2.2.1. Síntesis de fenilhidrazonas, compuestos 1a-e.....	24
2.2.2. Síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas, compuestos 2a-e.....	24
2.2.2.1. Metodología a: energía térmica.....	24
2.2.2.2. Metodología b: energía infrarroja.....	25
2.2.2.3. Metodología c: energía microondas.....	25
Capitulo 3. Discusión de resultados.....	32
Capitulo 4. Conclusiones.....	53
Capitulo 5. Perspectivas.....	54
Apéndice.....	55
Referencias.....	62



## Abreviaturas y símbolos

a.r.	Abundancia relativa
Ar	Arilo
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
δ	Desplazamiento químico
EPA	Environmental Protection Agency (Agencia Federal de Protección Ambiental)
EIR	Espectrofotometría de absorción en el Infrarrojo
EM	Espectrometría de Masas
GHz	Giga Hertzio
°C	Grados Celsius
K	Kelvin
g/mol	Gramos/mol
Hz	Hertzio
h	Horas
IE	Impacto electrónico
UV	Luz ultravioleta
MHz	Mega Hertzio
m	metro
mL	Mililitro
min	Minutos
ppm	Partes por millón
PM	Peso molecular
p.f.	Punto de fusión
RMC	Reacción multicomponente
m/z	Relación masa/carga
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13



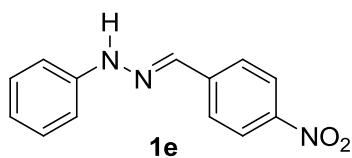
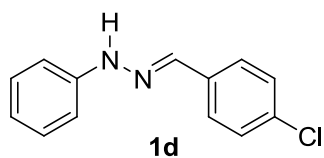
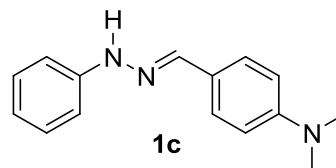
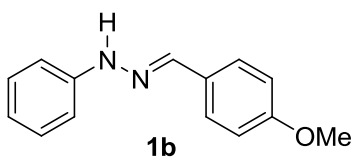
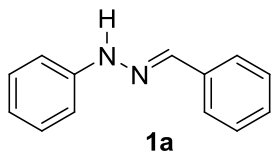
## Síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas por medio de un acoplamiento tipo Mannich, como posibles ligantes en la formación de complejos ciclopaladados

RMN <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno
d	Señal doble
m	Señal múltiple
s	Señal sencilla
t	Señal triple
T	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
V	Volts
v/v	Relación volumen/Volumen
W	Watts

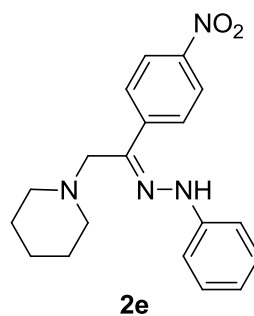
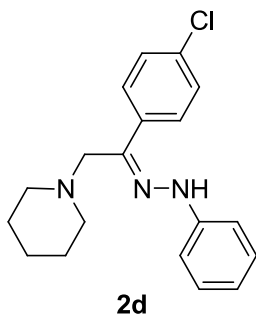
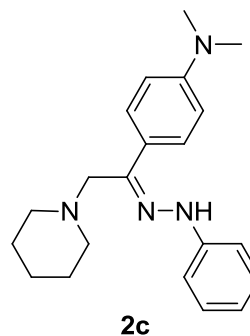
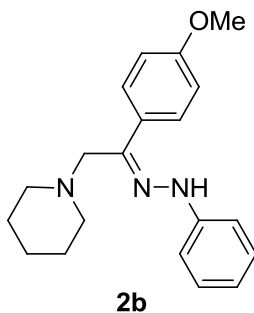
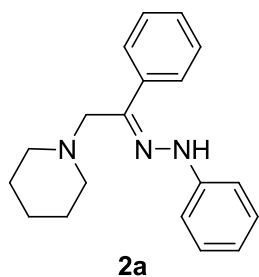


## Índice de compuestos

### Compuestos 1a-e



### Compuestos 2a-e





## Introducción

En el último siglo, la urbanización, el avance tecnológico y la contaminación derivada de la actividad humana han dado como resultado una rápida transformación del planeta alterando la vida misma.<sup>1</sup>

Esto se debió en parte a que la mayoría de las reacciones químicas empleadas en procesos industriales requerían de grandes cantidades de energía, aunque el desarrollo de la química siempre ha estado muy ligado al descubrimiento de nuevos agentes y métodos para proporcionar de ésta a las reacciones químicas.<sup>2</sup>

La búsqueda de nuevas fuentes de energía siempre ha sido una prioridad desde los principios de la alquimia, cuando la única manera de proporcionar energía a las reacciones era generarla térmicamente mediante el fuego.

El calentamiento ha permanecido como el principal método de inducción de reacciones químicas, a pesar de que se han desarrollado muchas otras técnicas para activar reacciones, como por ejemplo: fotoquímica, ultrasonido, alta presión, etc. Por ello, la búsqueda de nuevos métodos para suministrar de calor a las reacciones ha sido una constante.

Es por esto que la combinación de diferentes metodologías y nuevas tendencias enfocadas a la conservación del medio ambiente aplicado a la investigación científica, son claves para enfrentar los retos ambientales en nuestros días.<sup>3</sup>

Es así que diversas instituciones de investigación se han dado a la tarea en los últimos años de estudiar nuevas técnicas o métodos de síntesis que no sean nocivos al medio ambiente, por lo que el concepto de la química verde y sus principios propuestos por Paul Anastas y John Warner<sup>4</sup> ayudan a los químicos no solo a disminuir los riesgos ambientales, también los auxilian a elegir sustratos menos agresivos y tóxicos para la salud, al mismo tiempo que promueve el uso de fuentes alternas de energía y de catalizadores.

Dado lo anterior, el presente trabajo tiene como objetivo la optimización de la síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas por medio de una adecuación al acoplamiento tipo Mannich, llevada a cabo bajo los principios de la química verde utilizando fuentes alternas de energía, con la finalidad de obtener compuestos que pueden ser utilizados como posibles ligantes en la formación de complejos ciclopaladados.



## Capítulo 1. Generalidades

### 1.1. Química verde

Durante los 15 años posteriores a la Segunda Guerra Mundial la sociedad global fue testigo de un fenómeno que los economistas llamaron “el boom económico de la post-guerra”<sup>5</sup>, el cual consistió en el avance en materia de economía, ciencia y tecnológica, que contribuyó a incrementar la calidad de vida, pero consigo trajo enormes problemas ambientales, repercutiendo en la salud humana, animal y vegetal.

A finales de los años 60’s la preocupación sobre la contaminación del medio ambiente comenzó a recibir gran atención, por lo que se elaboraron de manera paulatina las primeras leyes para su conservación y evitar así los riesgos a la salud humana, animal y vegetal.

Poco después de haberse aprobado la ley para la prevención de la contaminación, se comenzó a explorar la idea de desarrollar productos y procesos químicos nuevos y/o mejorar los existentes, a fin de reducir el impacto ambiental y riesgos a la salud.

En 1994, Stephan De Vito y Roger Garret,<sup>6</sup> de la Agencia Federal de Protección Ambiental de los E.E.U.U. (EPA por sus siglas en ingles), colaboraron en un simposio sobre “Diseño de productos más seguros” dentro del congreso anual de la American Chemical Society, con la intención de utilizar el conocimiento sobre la salud humana y el funcionamiento de los ecosistemas para el diseño de nuevos métodos químicos.

Posteriormente, la EPA promovió un programa modelo de subvenciones a la investigación llamado “rutas sintéticas alternas para la prevención de la contaminación”, proporcionando por primera vez ayuda para proyectos de investigación que incluyera la prevención de la contaminación en la síntesis de sustancias químicas, naciendo así el concepto de “química verde”.

La química verde se define como el desarrollo, diseño y aplicación de productos químicos y procesos para reducir o eliminar el uso y la generación de sustancias peligrosas.<sup>7</sup>



En la práctica, la química verde debe de tener un rango más amplio de acción que el que sugiere esta definición.<sup>8</sup> La química verde se aplica a todo el ciclo de vida de un producto químico, incluyendo su diseño, fabricación, uso y como residuo.

La química verde no se diferencia de la química tradicional ya que ambas requieren de la misma creatividad e innovación que siempre ha sido esencial en la química. No obstante, históricamente los químicos no han tenido los temas medioambientales como una de sus mayores prioridades.

Dado esto, P. Anastas y J. Warner<sup>3</sup> desarrollaron en 1998 los “Doce principios de la química verde”, que sirven como guía en el desarrollo y evaluación de cuán verde es una tecnología, un proceso, una síntesis o un compuesto químico. Dichos principios se citan a continuación:

1. Es preferible evitar la generación de un residuo que tratarlo o limpiarlo una vez formulado.
2. Se deben desarrollar métodos que maximicen la incorporación de todos los materiales de un proceso en un producto final.
3. Cuando sea posible, se deben diseñar sustancias químicas que sean de baja o nula toxicidad para el ambiente o los seres humanos.
4. Las sustancias químicas se deben diseñar de manera que sean eficientes al mismo tiempo que tengan baja peligrosidad.
5. El uso de sustancias auxiliares (disolventes, agentes de separaciones, etc.) debe ser evitado cuando sea posible y cuando no, se deben utilizar sustancias inocuas.
6. Se deben analizar y de ser posible reducir, los requerimientos de energía dependiendo de su impacto ambientales y económicos. Son preferibles los procesos a temperatura y presión atmosférica.
7. Las materias primas deben ser preferentemente renovables.
8. Cuando sea posible, se debe evitar la derivatización innecesaria (protección/desprotección, modificaciones temporales de procesos físicos y químicos, etc.).
9. El uso de catalizadores es preferible al uso estequiométrico de sustancias químicas.



10. Los productos químicos deben diseñarse para que al final de su vida útil no persistan en el ambiente y formen productos de degradación inocuos.
11. Es necesario el desarrollo de metodologías analíticas que permitan el monitoreo continuo de los procesos para verificar y controlar la formación de sustancias peligrosas.
12. Las sustancias utilizadas en los procesos químicos se deben seleccionar de manera que se minimice el potencial de ocurrencia de accidentes químicos (como explosiones e incendios).

Desde su surgimiento, la química verde ha contribuido en gran manera a la preservación del medio ambiente, un ejemplo es la implementación de nuevas fuentes de activación de las reacciones químicas, resaltando las radiaciones infrarrojas, microondas y la de ultrasonido, procurándose de esta manera que los requerimientos energéticos signifiquen un mínimo de impacto ambiental.<sup>1</sup>

En este momento una de las principales preocupaciones de la química industrial es el desarrollo de procesos y productos de forma segura, así como la conservación del medio ambiente.<sup>9</sup> Las nuevas tecnologías y el desarrollo de métodos para una química verde y sostenible son objeto de muchos trabajos.

## **1.2. Espectro electromagnético**

La luz visible, los rayos X, las microondas, las ondas de radio, etc. Son distintos tipos de radiación electromagnética y en forma colectiva constituyen el espectro electromagnético.

En la práctica, el espectro va desde las frecuencias bajas de radio, que son las empleadas para comunicarse, hasta altas frecuencias como las de los rayos gamma que son emitidos por elementos radiactivos. El espectro electromagnético consiste en un intervalo continuo y las posiciones exactas de las líneas divisorias entre las distancias son arbitrarias.<sup>10</sup>

Recordando que todas las formas de los diversos tipos de radiación son producidos por el mismo fenómeno: cargas de aceleración.





Los nombres que se han dado a cada tipo de onda son simplemente una forma conveniente en la descripción de la región del espectro en el que están.<sup>11</sup>

En el espectro electromagnético la frecuencia (medida en Hz) aumenta de derecha a izquierda y las longitudes de onda (medida en m) aumentan de izquierda a derecha (Figura 1).

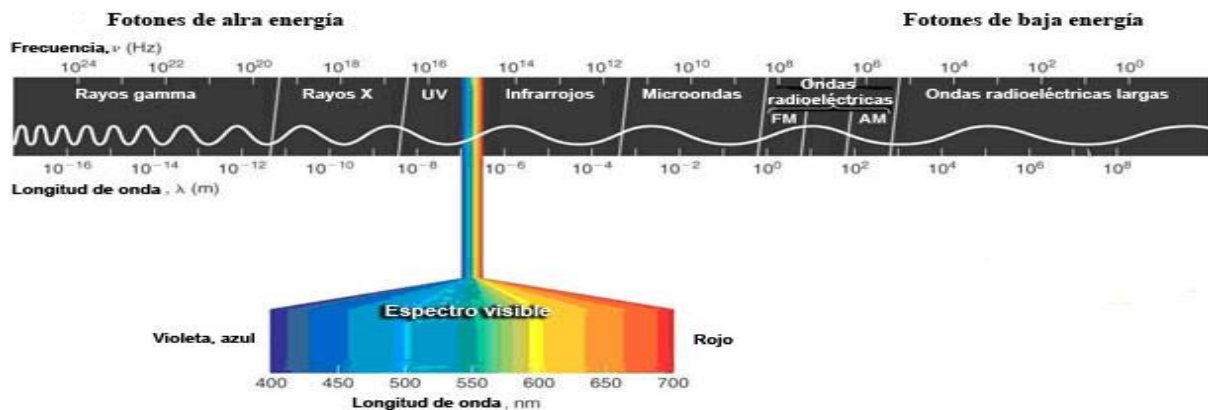


Figura 1. Espectro electromagnético

### 1.3. Infrarrojo

La región del infrarrojo en el espectro electromagnético se encuentra entre la región del visible y del microondas. La fuente primaria de la radiación infrarroja es el calor o la radiación térmica, ya que cualquier objeto que posea una temperatura superior al cero absoluto ( $-273.15\text{ }^{\circ}\text{C}$  o  $0\text{ K}$ ) irradia ondas infrarrojas.

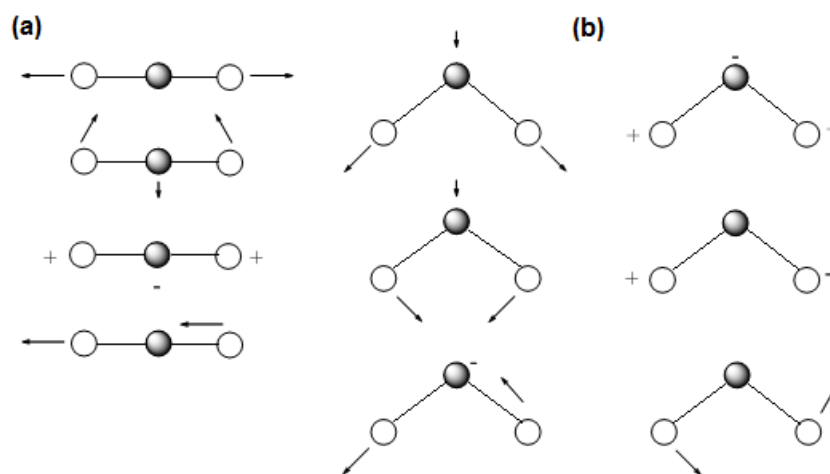
Tradicionalmente el intervalo de infrarrojo se divide en tres zonas con sus respectivos valores de longitud de onda las cuales son:

- Infrarrojo lejano:  $\lambda = 3 \times 10^3$  hasta  $3 \times 10^5$  m
- Infrarrojo medio:  $\lambda = 3 \times 10^5$  hasta  $3 \times 10^6$  m
- Infrarrojo cercano:  $\lambda = 3 \times 10^6$  hasta  $7800\text{ \AA}$



De estas zonas del IR la que se utiliza para síntesis de compuestos es la región del infrarrojo medio. La absorción de radiación infrarroja se limita a aquellas moléculas en las cuales existen pequeñas diferencias de energía entre sus distintos estados vibracionales y rotatorios, por lo que una molécula que absorba este tipo de radiación experimentará un cambio en sus movimientos rotatorios y vibracionales.

Al irradiar una molécula con energía infrarroja, ésta absorbe la radiación que a su vez provoca un movimiento vibratorio (**Figura 2**), la excitación pronunciada de este tipo de radiación puede provocar la ruptura de enlaces químicos.<sup>12</sup>



**Figura 2.** Modos de vibración en moléculas: lineal XO<sub>2</sub> (a), no lineal X<sub>2</sub>O (b). Flechas indican dirección y magnitud de movimientos; signos + y - indican movimientos hacia arriba y abajo perpendicular al plano de la página.

Los compuestos orgánicos experimentan diferentes tipos de vibración en los enlaces de sus átomos y cuando absorben radiación infrarroja, la energía adquirida causa una modificación de las vibraciones entre los átomos unidos, es decir, la molécula se sitúa en un estado vibracional excitado.

La energía infrarroja absorbida se disipa posteriormente en forma de calor cuando la molécula regresa a su estado basal. La longitud de onda a la que cierto tipo de enlace presenta absorción depende de la energía requerida para la realizar esa vibración.



En los últimos años se han diseñado diversos procesos químicos en donde se contempla el seguimiento de los principios de la química verde, dentro de los cuales la implementación de fuentes de energía alternas a la térmica, como lo es la infrarroja y las microondas, le ha proporcionado un toque innovador a la química orgánica sintética.<sup>13</sup>

#### 1.4. Microondas

En el espectro electromagnético, las microondas aparecen en la región entre la radiación infrarroja y la radiación de radiofrecuencia. Las longitudes de onda de las microondas oscilan entre 1 cm y 1 m y las frecuencias entre 300 GHz y 300 MHz.<sup>14</sup>

El campo de la química orgánica asistida por microondas con equipamiento más sofisticado, está en pleno desarrollo. Aunque cabe mencionar que el primer trabajo de aplicación de microondas en síntesis fue realizado por Vanderhoff<sup>15</sup> en 1969 para la polimerización de monómeros vinílicos solubles en agua.

Aunque no fue hasta 1986 cuando aparecen las primeras publicaciones en síntesis orgánicas realizadas por R. Gedye<sup>16</sup> y R. J. Giguere.<sup>17</sup>

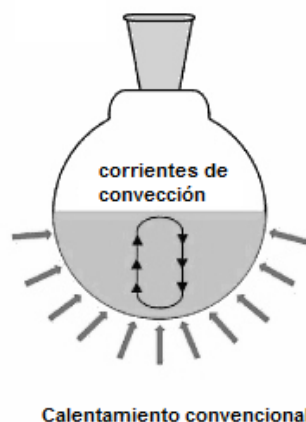
Los autores describen varias reacciones llevadas a cabo en pocos minutos en cavidades selladas de (vidrio o teflón) en hornos domésticos. Si la fiabilidad del proceso era apreciable, también lo eran las explosiones que tenían lugar debido al rápido desarrollo de altas presiones en sistemas cerrados.

Para prevenir estos inconvenientes se desarrollaron nuevos procedimientos más seguros. Las reacciones en recipientes abiertos y sin disolventes se comenzaron a emplear en Francia en 1987, en Caen (D. Villemin), Orsay (G. Bran y A. Loupy) y Rennes (J. Hamelin y F. Texier-Boulet). La combinación de procesos sin disolventes con la radiación microonda constituye un interesante y generalmente bien aceptado acercamiento a la química verde.

Esta unión de la ausencia de disolventes y las microondas presenta una serie de ventajas, entre las que se encuentran: ser una técnica económica, eficaz y segura con la que además se minimizan los residuos y con ello la contaminación, aunando a esto mayores rendimientos en los productos puros.<sup>18</sup>

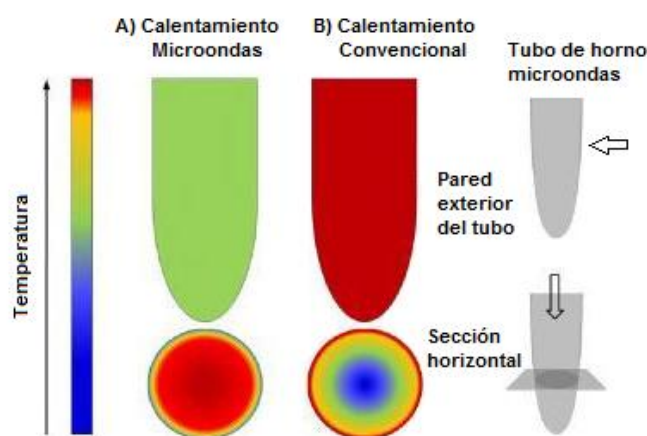


Tradicionalmente, la síntesis química se ha realizado proporcionando energía térmica a las moléculas empleando una fuente de calor externa (**Figura 3**). Este es un método lento de transferir energía al sistema ya que depende de la conductividad de los materiales. El resultado es que la temperatura del recipiente siempre es mayor que el de la mezcla de reacción. La conductividad térmica también dificulta el control de temperatura de la reacción.



**Figura 3.** Proceso de calentamiento convencional.

El calentamiento por microondas es un proceso muy diferente. Las microondas se acoplan directamente con las moléculas, permitiendo una rápida elevación de la temperatura (**Figura 4**). Como no depende de la conductividad térmica de los materiales, el resultado es instantáneo.



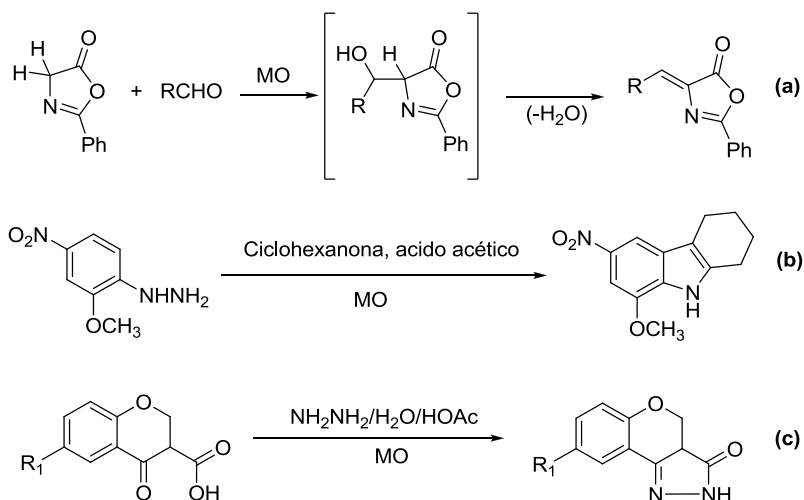
**Figura 4.** Perfil de temperaturas en un proceso de calentamiento por microondas (A) y convencional (B).



El calentamiento por microondas también ofrece la facilidad del control de la reacción. Lo que se describe como **“encendido/apagado instantáneo”**. Cuando la energía de microondas está apagada, el calor latente es solo lo que permanece en el medio.

Un medio presurizado es un entorno ideal para el desarrollo de una gran cantidad de reacciones, pues permite elevar la temperatura de los disolventes por encima de sus temperaturas de ebullición de dos a cuatro veces. De ese modo se puede incrementar la velocidad del orden de 1000 veces.

Las microondas han sido utilizadas en síntesis orgánicas de diversos compuestos tales como: carbazolonas<sup>19</sup> (b), pirazolonas<sup>20</sup> (c), azalactonas<sup>21</sup> (a), por mencionar algunos (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis asistida por microondas

De esta manera, el primer reto en la química de microondas era el mantener o aumentar los beneficios de la tecnología al mismo tiempo que se evitaban los riesgos de operación.

## 1.5. Reacciones multicomponentes

Para llevar a cabo la síntesis de moléculas orgánicas, no solo se busca generar una eficiente formación de nuevos enlaces, sino que también se procura la selectividad con el fin de reducir los tiempos de reacción, los costos, el número de pasos para realizarlas y aumentar el rendimiento de la reacciones.



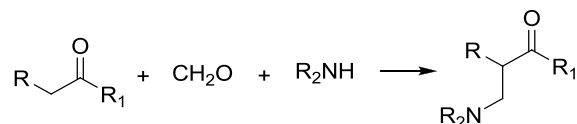
Sin embargo, en la síntesis de moléculas complejas no existe una “reacción ideal”, ya que la larga lista de pasos para realizarlas disminuye a veces los rendimientos (extracción, cristalización, evaporación, protección de grupos, etc.)

Dado que las reacciones químicas tradicionales que involucran uno o dos reactivos generan la formación de subproductos (además del producto deseado), es que los investigadores han tratado de realizar la “síntesis ideal” aproximándose a ésta las reacciones multicomponentes (RMC).

Las RMC resultan ser una de las más atractivas en el desarrollo de la química verde dado que se ahorran sustancias auxiliares durante la purificación, evitando así la generación de residuos, esto se debe a que la cantidad de disolvente que se requiere es comparativamente mucho menor que para un proceso en varias etapas.

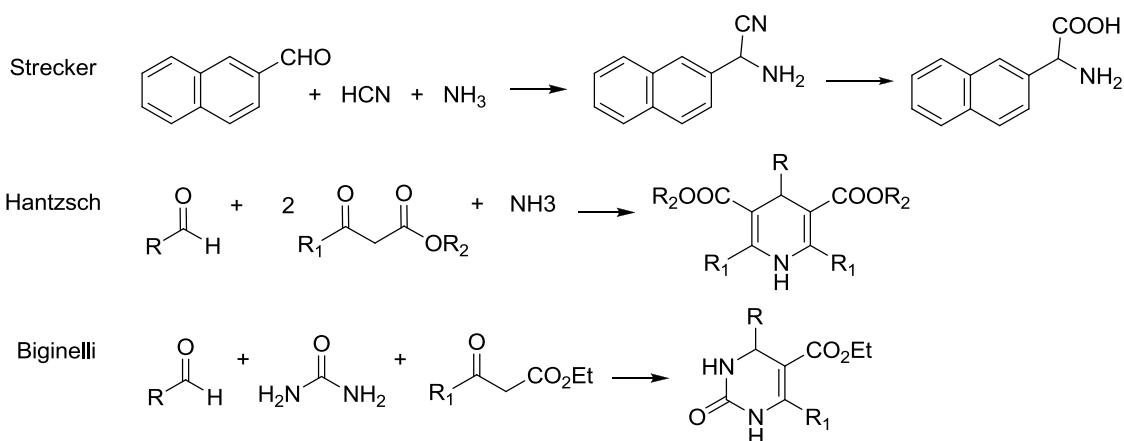
Una reacción multicomponentes es una mezcla de tres o más sustratos donde el producto es formado en un solo paso y éste además presenta la mayoría de los átomos de los materiales iniciales.<sup>22</sup> En las RMC los reactivos no reaccionan simultáneamente en un solo paso, sino en una secuencia, es decir, cada paso de la reacción es prerequisite para la siguiente etapa.

Las síntesis de compuestos por RMC generalmente son identificadas por el nombre de su creador, así un ejemplo la reacción de Mannich es considerada como una RMC, ya que emplea tres materias primas; un aldehído no enolizable, amina secundaria y un compuesto carbonílico enolizable (**Esquema 2**).



**Esquema 2.** Reacción de Mannich

Las reacciones multicomponentes han tenido una historia larga y fascinante, la cual incluye importantes reacciones como: la reacción de Strecker<sup>23</sup> en síntesis de aminoácidos (1850), la reacción de Hantzsch<sup>24</sup> en síntesis de 1,4-dihidropiridinas (1882), la reacción de Biginelli en síntesis de dihidropirimidinonas (1891), entre otras (**Esquema 3**).



Esquema 3. Ejemplos de reacciones multicomponentes

## 1.6. Hidrazonas y derivados

Las hidrazonas son derivados nitrogenados de grupos carbonilo (aldehídos y cetonas). Las hidrazonas cuya estructura se muestra en el **Figura 5**, contienen un doble enlace carbono nitrógeno.<sup>25</sup>

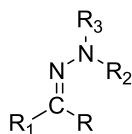


Figura 5. Estructura de las hidrazonas

Estos compuestos pueden ser clasificados de acuerdo a la combinación de los grupos R sobre el átomo de nitrógeno; de esta manera se hace referencia a hidrazonas ( $R_2 = R_3 = H$ ), hidrazonas *N*-sustituidas ( $R_2 = H$  y  $R_3 =$  alquilo o arilo) e hidrazonas *N,N*-disustituidas ( $R_2 = R_3 =$  alquilo o arilo).

Las hidrazonas son moléculas de suma importancia en la síntesis orgánica, son intermediarios sintéticos versátiles usados en la preparación de diazo compuestos,<sup>26, 27</sup> yoduros vinílicos,<sup>28,29</sup> seleniuros,<sup>30</sup> gem dialuros<sup>31,32</sup> y son sustratos de la reducción de Wolff-Kishner.<sup>33</sup> Además, son una importante clase de intermediarios, que pueden actuar como electrófilos y como nucleófilos en reacciones tipo Mannich,<sup>34</sup> reacciones Mitsunobu,<sup>35</sup> hidrocianación asimétrica<sup>36</sup> y alilación.<sup>37</sup>



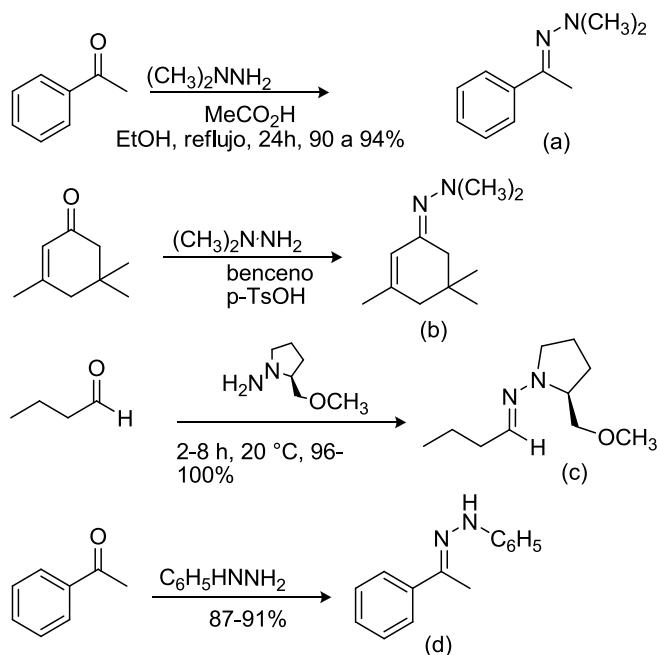
Aunado a esto, los derivados de hidrazonas no solo son intermediarios de reacción si no que se ha encontrado que la estructura misma presenta diferentes actividades farmacológicas, por lo que han sido empleadas como agentes antimicrobianos,<sup>38</sup> antituberculoso,<sup>39</sup> anticonvulsivo<sup>40</sup> y antiinflamatorio.<sup>41</sup>

Las hidrazonas pueden prepararse por una condensación simple entre la hidrazina y un aldehído o cetona, o bien, en un caso muy particular para las fenilhidrazonas, por reacciones de acoplamiento entre sales de diazonio y un metileno activado.

### 1.6.1. Preparación de hidrazonas a partir de aldehídos y cetonas

La formación de hidrazonas a partir de aldehídos o cetonas es generalmente una reacción sencilla. Con muchos aldehídos, se requiere únicamente agitación a temperatura ambiente y la presencia de un agente desecante.

Sin embargo, con las cetonas la reacción requiere de un calentamiento o bien de una catálisis ácida. La formación de dimetilhidrazonas (a y b), hidrazonas quirales (c) y de difenilhidrazonas (d) son un ejemplo típico de lo antes mencionado<sup>42,43</sup> (**Esquema 4**).



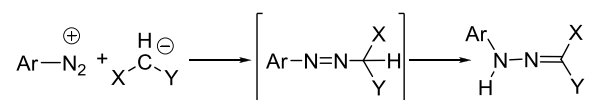
**Esquema 4.** Ejemplos de preparación de hidrazonas a partir de aldehídos y cetonas





## 1.6.2. Preparación de hidrazonas a partir de sales de diazonio y metilenos activados

Los compuestos alifáticos que contiene un grupo metileno activado se acoplan con sales de diazonio para formar arilhidrazonas.<sup>44,45</sup> La reacción es generada por un ataque nucleofílico de un carbanión derivado del grupo metileno sobre la sal de diazonio, para formar un azocompuesto inestable, el cual espontáneamente se tautomeriza conduciendo a la hidrazona (**Esquema 5**).



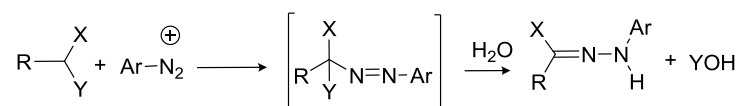
**Esquema 5.** Preparación de arilhidrazonas.

La reacción se lleva a cabo usualmente en un solución buffer de acetato de sodio/ácido acético. Huning y Boes<sup>46,47</sup> definen el efecto del grupo sustituyente (X e Y) sobre la reactividad en la reacción de acoplamiento en orden decreciente.



Otro tipo de grupos activadores suelen ser las sales terciarias y cuaternarias de sulfonio y piridonio, respectivamente y algunos heterocícllos tales como 2-piridilo y 2-quinolilo.

Cuando el metilo tiene dos grupos activadores débiles, se forma un azocompuesto inestable, el cual es transformado a la arilhidrazona por hidrólisis de uno de los dos grupos atractores de electrones (**Esquema 6**).



**Esquema 6.** Preparación de arilhidrazonas por hidrólisis

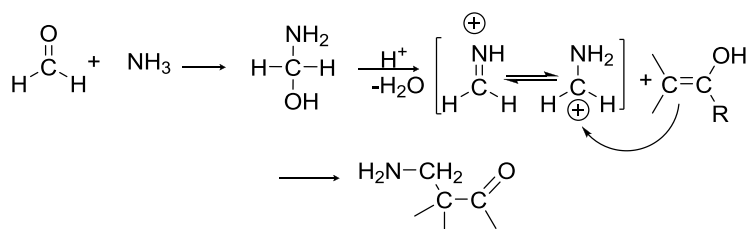


La reacción es conocida como reacción de Japp-Klingemann,<sup>48</sup> los grupos que usualmente experimentan dicha reacción son: grupos carboxilo, acilo y alcoxycarbonilo.

Es importante mencionar que las arilhidrazonas son moléculas importantes ya que tienen gran aplicación en diferentes áreas de la química tales como el diseño de medicamentos,<sup>49</sup> como posibles ligantes en la síntesis de complejos metálicos,<sup>50</sup> en organocatálisis,<sup>51</sup> así como en la preparación de anillos heterocíclicos.<sup>52</sup>

## 1.7. Reacción de Mannich

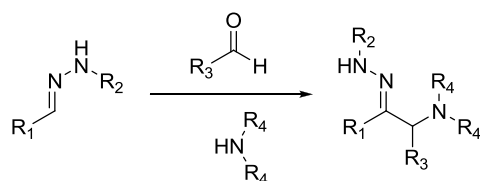
La reacción de Mannich es una de las reacciones más ampliamente utilizadas para la formación de enlaces Carbono-Carbono (**Esquema 7**). En su forma inicial, implica la adición de aldehídos a cetonas en presencia de aminas.<sup>53</sup> El alcance de la reacción de Mannich se ha extendido también a la adición de diferentes grupos tales como los compuestos nitro e hidrazonas.<sup>54</sup>



**Esquema 7.** Reacción de Mannich

La reacción de Mannich de hidrazonas originalmente limitada al acoplamiento de hidrazonas con formaldehído, se ha extendido a una gran variedad de aldehídos mediante la selección apropiada de las condiciones experimentales, en conjunción con la reacción de Japp-Klingemann.<sup>55</sup>

La reacción de Mannich utilizando hidrazonas puede ser realizada sin disolventes, simplemente mezclando la hidrazona con 2 ó 3 equivalentes de una amina secundaria y un aldehído no enolizable para así completar la reacción<sup>55</sup> (**Esquema 8**). Los mejores rendimientos son obtenidos con las hidrazonas sustituidas con grupos electroattractores en posición *para*.



Esquema 8. Reacción de Mannich con hidrazonas

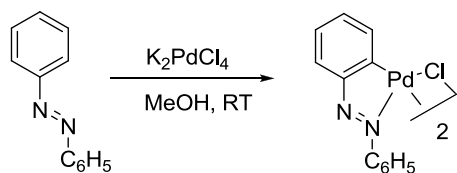
Las condiciones libres de disolventes se han desarrollado para la reacción de Mannich, una reacción la cual proporciona productos altamente funcionales, simplemente mezclando y calentando los tres compuestos, lo que lleva directamente al producto; un beneficio adicional es que los productos se pueden obtener con un rendimiento muy bueno.

El creciente interés en los procesos respetuosos del medio ambiente ha centrado la atención de la química orgánica en la definición de las condiciones de reacción cada vez más benignos, una meta final es prescindir de disolvente.<sup>56</sup>

## 1.8. Complejos ciclopaladados

Una de las áreas de la química organometálica que tuvo un gran auge en los años 50's es la referida a los compuestos de paladio. Los complejos de paladio que contienen al menos un enlace metal-carbono, estabilizado intramolecularmente por uno o más átomos donadores de electrones (N, P, As, O, Se ó S),<sup>57</sup> se les denomina complejos ciclopaladados o paladaciclos.

A.C. Cope<sup>58</sup> descubrió por primera vez la reacción de ciclopaladación, haciendo reaccionar el azobenceno en presencia de  $K_2PdCl_4$ , generando con ella la formación de un paladaciclo derivado del azobenceno (**Esquema 9**), esta contribución dio un impulso al desarrollo de numerosos trabajos en los cuales se describen la preparación y la caracterización de este tipo de compuestos.

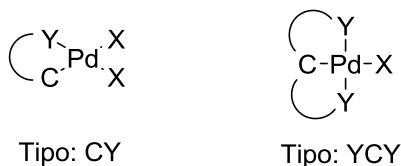


Esquema 9. Síntesis de compuestos ciclopaladados



## Síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas por medio de un acoplamiento tipo Mannich, como posibles ligantes en la formación de complejos ciclopaladados

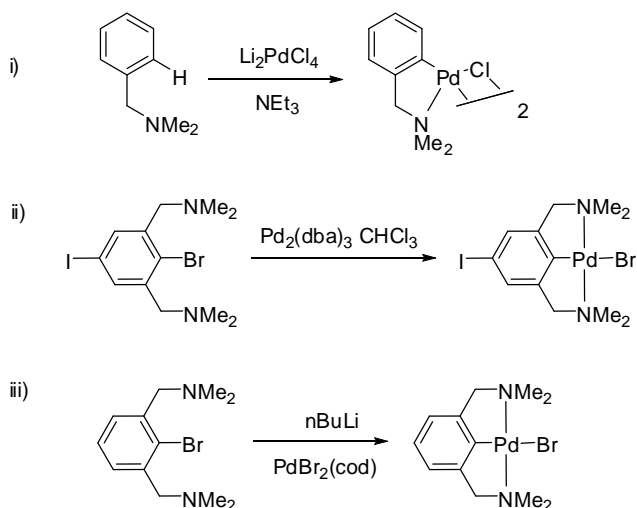
Los paladaciclos pueden ser clasificados en dos tipos: aniónicos donadores de 4 electrones y aniónicos donadores de 6 electrones, y pueden ser representados como CY y YCY, respectivamente (**Esquema 10**).



**Esquema 10.** Clasificación de paladaciclos

Los métodos más generales para la obtención o síntesis de compuestos paladaciclos se clasifican en 3 tipos (**Esquema 11**):

- Paladación directa (activación de un enlace C-H)
- Adición oxidativa
- Vía una reacción de transmetalación



**Esquema 11.** Ejemplos de síntesis de compuestos ciclopaladados

El método más simple y directo para la construcción de complejos ciclopaladados, es la paladación directa. Es importante señalar que frecuentemente se obtiene un anillo de cinco o seis miembros como resultado de la formación de un enlace  $\sigma$ -Pd-C, asistida por la coordinación del grupo donador.



Cabe mencionar que los complejos ciclopaladados constituyen indudablemente uno de los grupos de mayor importancia en la química organometálica y han adquirido un gran interés debido a la actividad biológica que poseen algunos de éstos,<sup>59</sup> a su uso como fármacos antitumorales<sup>60</sup> y por sus aplicaciones en muchas áreas de la química incluyendo la síntesis orgánica y organometálica,<sup>61, 62</sup> la síntesis asimétrica,<sup>63</sup> la catálisis<sup>64</sup> entre otras.

Aunado a esto, la generación de complejos ciclopaladados se ha extendido a un sin número de ligantes, los cuales pueden provenir de diversos grupos funcionales tales como: azobenceno,<sup>58</sup> aminas,<sup>65</sup> iminas,<sup>66</sup> piridinas,<sup>67</sup> tiocetonas,<sup>68</sup> amidas,<sup>69</sup> hidrazonas, entre muchos otros.



## Hipótesis

Es conocido que empleando la reacción de Mannich se logran obtener compuestos carbonílicos amino sustituido a través de la condensación entre un compuesto carbonílico enolizable y un ion iminio (formado usualmente por formaldehído y una amina secundaria o primaria).

De esta manera es posible realizar una adecuación a la reacción de Mannich con la finalidad de sintetizar arilhidrazonas alfa-aminosustituidas, haciendo reaccionar fenilhidrazonas con el ion iminio generado a partir de formaldehído en presencia de piperidina y en ausencia de disolventes, utilizando diferentes fuentes de energía como térmico, infrarrojo y microondas.



## Objetivos

### Objetivo general

Realizar la optimización de la síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas por medio de una adecuación al acoplamiento tipo Mannich por medio de la utilización del ion iminio manejando diferentes fuentes de energía como térmica, infrarroja y microondas, con la finalidad de obtener ligantes tridentados que pueden actuar como posibles precursores en la formación de complejos ciclopaladados.

### Objetivos particulares

- ✓ Llevar a cabo la síntesis de arilhidrazonas derivadas de benzaldehídos *para-*sustituidos, compuestos **1a-e**.
- ✓ Realizar la optimización de la síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas por medio de una adecuación al acoplamiento tipo Mannich, evaluando la estequiometría y tiempo de reacción.
- ✓ Efectuar la reacción tipo Mannich en ausencia de disolventes utilizando las microondas e irradiación infrarroja como fuentes alternas de energía.
- ✓ Analizar el efecto de los sustituyentes sobre el rendimiento de la reacción.
- ✓ Llevar a cabo la caracterización de los compuestos obtenidos, mediante técnicas espectroscópicas de Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , Espectrometría de Masas y Espectrofotometría de Infrarrojo.
- ✓ Analizar si la síntesis de **2a-e** tienen un buen acercamiento a los principios de la química verde.



## Capítulo 2. Parte experimental

### 2.1. Material y equipo

Los reactivos empleados, *p*-benzaldehídos, fenilhidrazina, formaldehido y piperidina fueron marca Aldrich y se utilizaron sin ningún tratamiento previo.

El hexano y acetato de etilo utilizados en purificaciones fueron destilados previamente.

Para el seguimiento de la reacción por cromatografía en capa fina se utilizaron cromatofolios de ALUGRAM® SIL G/UV<sub>254</sub> como fase estacionaria y un gradiente de hexano/acetato de etilo (8:2) como fase móvil, utilizando luz ultravioleta (UV) como revelador.

Para la purificación de algunos compuestos por cromatografía en columna, se utilizó alúmina neutra MN-Aluminiumoxid como fase estacionaria y un gradiente de hexano/acetato de etilo (8:2) como fase móvil.

Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H (300MHz) y <sup>13</sup>C (75MHz) se realizaron en un espectrómetro JEOL-Eclipse +300 utilizando como disolvente cloroformo deuterado y como referencia interna tetrametilsilano (TMS) realizados en el Instituto de Química.

Los espectros de infrarrojo se efectuaron en un espectrofotómetro Bruker TENSOR 27, usando la técnica de disolución y pastilla, realizados en el Instituto de Química.

La espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro JEOLJMS-AX505, utilizando la técnica de impacto electrónico (IE), realizados en el Instituto de Química.

El estudio del rendimiento de la reacciones estudiadas se hizo mediante el peso de los productos (peso seco) usando una balanza METTLER-TOLEDO AE 100.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato MEL-TEMP II y no están corregidos.

Para realizar las reacciones con irradiación infrarroja se utilizó una lámpara de infrarrojo con un foco de 250W 125V de la marca OSRAM con una longitud de onda de 1100 nm alcanzando una temperatura de 100 °C.





Las reacciones por microondas fueron hechas en un microondas focalizado Anton Paar modelo Microwave Synthesis: Monowave 300.

## 2.2. Metodología experimental

### 2.2.1. Síntesis de fenilhidrazonas, compuestos 1a-e.

En un matraz Erlenmeyer de 125mL se disuelve 1 mmol del *p*-benzaldehído correspondiente en 10 mL de etanol (en el caso del compuesto **2e** se le adicionaron 2 mL de THF); posteriormente se adiciona 1 mmol de fenilhidrazina previamente disuelta en 10 mL de etanol. La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 30 min.

El precipitado que se forma se filtra a vacío y se lava con etanol frío.

Los productos fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas (EM, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  e IR) y los datos están de acuerdo con lo informado en la literatura.<sup>70</sup>

### 2.2.2. Síntesis de arilhidrazonas alfa-amino sustituidas, compuestos 2a-e.

#### 2.2.2.1. Método a: Energía térmica.

En un matraz de bola de 50 mL se adiciona 1 mmol de la fenilhidrazona correspondiente (**1a-e**); posteriormente se agregan 2 mmoles de piperidina y 2 mmoles de formaldehído (37% v/v). El matraz con la mezcla de reacción se adapta a un refrigerante y somete a reflujo por 2 h.

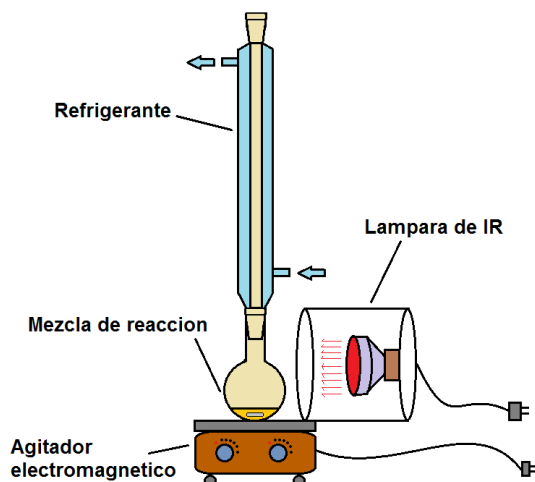
Transcurrido este tiempo se realiza una cromatografía de capa fina, si la placa muestra presencia de materia prima (fenilhidrazona), se añade 1 mmol de piperidina y 1 mmol de formaldehído y la reacción se somete a reflujo por una hora más.

Una vez pasado el tiempo, se añade 15 mL de agua a la mezcla de reacción para eliminar el exceso de amina y se extrae con acetato de etilo (3x15 mL), se seca por sulfato de sodio anhidro y se le elimina el disolvente por destilación al vacío.



### 2.2.2.2. Método b: Irradiación infrarroja.

En un matraz de bola de 50 mL se adiciona 1 mmol de la fenilhidrazona correspondiente (**1a-e**); posteriormente se agregan 2 mmoles de piperidina y 2 mmoles de formaldehído (37% v/v). El matraz con la mezcla de reacción se adapta a un refrigerante y somete a reflujo por 2 horas con ayuda de una lámpara infrarroja en agitación constante (**Figura 6**).



**Figura 6.** Diagrama de inducción a la reacción por IR

Transcurrido este tiempo se realiza una cromatografía de capa fina de la reacción, si la placa muestra presencia de materia prima (fenilhidrazona), se añade 1 mmol de piperidina y 1 mmol de formaldehído y la reacción se somete a reflujo por una hora más.

Una vez pasado el tiempo, se añade 15 mL de agua a la mezcla de reacción y se extrae con acetato de etilo (3x15 mL), se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra por gravedad y se le elimina el disolvente por destilación al vacío.

### 2.2.2.3. Método c: Irradiación de microondas

En un vial para reacción "G10" de 10 mL (**Figura 7**), se adiciona 1 mmol de la fenilhidrazona correspondiente (**1a-e**); posteriormente se agregan 2 mmoles de piperidina y 2 mmoles de formaldehído (37% v/v). El vial con la mezcla de reacción se introduce en la cavidad del microondas "Monowave 300" (**Figura 8**) y se irradia por 5 min.



Figura 7. Viales para reacción



Figura 8. Microondas monowave 300

Transcurrido este tiempo se realiza una cromatografía de capa fina de la reacción, si la placa muestra presencia de materia prima (fenilhidrazona) se somete a 5 min de irradiación, si a los 20 min se sigue observando materia prima se le agrega 1 mmol mas de piperidina y 1 mmol mas de formaldehído y se irradia por otros 10 min.

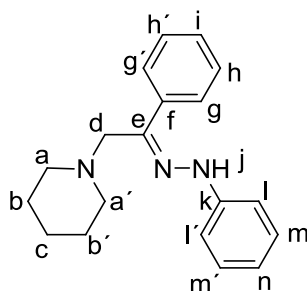
Una vez pasado el tiempo, se añade 15 mL de agua a la mezcla de reacción y se extrae con acetato de etilo (3x15 mL), se seca por sulfato de sodio anhidro y se le elimina el disolvente por destilación al vacío.

Cabe mencionar que para los tres métodos los compuestos **2a**, **2d** y **2e** se obtuvieron puros de la reacción, mientras que los compuestos **2b** y **2c** fueron purificados mediante cromatografía en columna utilizando alúmina neutra como fase estacionaria y una mezcla de hexano/acetato de etilo 90/10, como eluyente.

Todos los productos obtenidos fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas de, Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ), Espectrofotometría de Infrarrojo (EIR) y Espectrometría de Masas (EM).



### Compuesto 2a



<b>Nombre:</b>	(E)-1-[2-phenyl-2-(2-phenylhidrazono)]etilpiperidina
<b>Fórmula condensada:</b>	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub>
<b>Peso Molecular:</b>	293 g/mol
<b>Apariencia física:</b>	Sólido amarillo
<b>Punto de fusión:</b>	90-91°C
<b>Rendimiento:</b>	Método a= 95%. Método b= 92%. Método c: 99%.

**E.M. (IE) m/z (% a.r):** 293 [M]<sup>+</sup>(55), 201[C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>(60), 98[C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N]<sup>+</sup>(100).

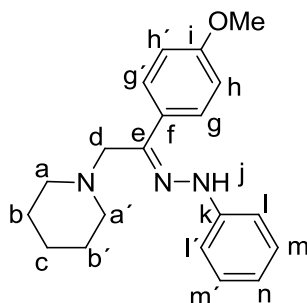
**I.R. (Película) cm<sup>-1</sup>:** 1597 (C=N), 1515 (C<sub>Ar</sub>=C<sub>Ar</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ:** 1.50-1.64 (m, 5H, H<sub>b</sub>, H<sub>b'</sub> y H<sub>c</sub>), 2.5 (m, 4H, H<sub>a</sub>, H<sub>a'</sub>), 3.69 (s, 2H, H<sub>d</sub>), 6.84 (t, 1H, H<sub>n</sub>), 7.15 (d, 2H, H<sub>l</sub>, H<sub>l'</sub>), 7.25-7.37 (m, 5H, H<sub>m</sub>, H<sub>m'</sub>, H<sub>h</sub>, H<sub>h'</sub> y H<sub>i</sub>), 7.77 (d, 2H, H<sub>g</sub>, H<sub>g'</sub>) y 11.45 (s, 1H, H<sub>j</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 24.0 (C<sub>c</sub>), 26.3 (C<sub>b</sub>, C<sub>b'</sub>), 53.7 (C<sub>a</sub>, C<sub>a'</sub>), 53.7 (C<sub>d</sub>), 112.7 (C<sub>l</sub>, C<sub>l'</sub>), 119.5 (C<sub>n</sub>), 125.5 (C<sub>g</sub>, C<sub>g'</sub>), 127.4 (C<sub>i</sub>), 128.2 (C<sub>h</sub>, C<sub>h'</sub>), 129.1 (C<sub>m</sub>, C<sub>m'</sub>), 139.0 (C<sub>f</sub>), 139.5 (C<sub>k</sub>) y 145.7 (C<sub>e</sub>).



### Compuesto 2b



<b>Nombre:</b>	(E)-1-[2-(4-metoxifenil)-2-(2-fenilhidrazono)]etilpiperidina
<b>Fórmula condensada:</b>	C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O
<b>Peso Molecular:</b>	323 g/mol
<b>Apariencia física:</b>	Sólido amarillo
<b>Punto de fusión:</b>	68-70°C
<b>Rendimiento:</b>	Método a= 81%. Método b=78%. Método c= 83%.

**E.M. (IE) m/z (% a.r):** 323 [M]<sup>+</sup>(28), 231 [C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>(27), 133[C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>(60), 98 [C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N]<sup>+</sup>(100).

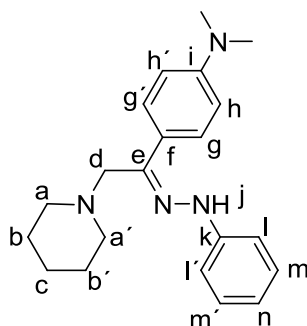
**I.R. (KBr/Pastilla) cm<sup>-1</sup>:** 1601.25 (C=N), 1504.57 (C<sub>Ar</sub>=C<sub>Ar</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ:** 1.57-1.61 (m, 5H, H<sub>b</sub>, H<sub>b'</sub> y H<sub>c</sub>), 2.46 (m, 4H, H<sub>a</sub>, H<sub>a'</sub>), 3.62 (s, 2H, H<sub>d</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.80 (t, 1H, H<sub>n</sub>), 6.87 y 7.69 (Sistema AA' - BB' 4H, H<sub>g</sub>, H<sub>g'</sub> y H<sub>h</sub>, H<sub>h'</sub>), 7.1-7.12 (m, 2H, H<sub>l</sub>, H<sub>l'</sub>), 7.22-7.27 (m, 2H, H<sub>m</sub>, H<sub>m'</sub>), 11.27 (s, 1H, H<sub>j</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:** 24.0 (C<sub>c</sub>), 26.2 (C<sub>b</sub>, C<sub>b'</sub>), 53.7 (C<sub>a</sub>, C<sub>a'</sub>), 55.2 (C-OCH<sub>3</sub>), 57.2 (C<sub>d</sub>), 112.6 (C<sub>l</sub>, C<sub>l'</sub>), 113.6 (C<sub>g</sub>, C<sub>g'</sub>), 119.2 (C<sub>n</sub>), 126.8 (C<sub>h</sub>, C<sub>h'</sub>), 129.0 (C<sub>m</sub>, C<sub>m'</sub>), 131.9 (C<sub>f</sub>), 139.6 (C<sub>k</sub>), 145.9 (C<sub>e</sub>) y 159.2 (C<sub>i</sub>).



### Compuesto 2c



<b>Nombre:</b>	(E)-1-[2(4-N,N'-dimetil aminofenil)-2-(2-fenilhidrazono)]etilpiperidina
<b>Fórmula condensada:</b>	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub>
<b>Peso Molecular:</b>	336 g/mol
<b>Apariencia física:</b>	Sólido amarillo
<b>Punto de fusión:</b>	116-118°C
<b>Rendimiento:</b>	Método a= 41%. Método b=44%. Método c=22%.

**E.M. (IE) m/z (% a.r.):** 336[M]<sup>+</sup>(28), 251 [C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>(17), 146 [C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>(100), 98 [C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N]<sup>+</sup>(74).

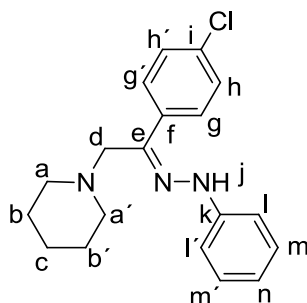
**I.R. (Película) cm<sup>-1</sup>:** 1603 (C=N), 1517.63 (C<sub>Ar</sub>=C<sub>Ar</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ:** 1.49-1.57 (m, 5H, H<sub>b</sub>, H<sub>b'</sub> y H<sub>c</sub>), 2.41 (m, 4H, H<sub>a</sub>, H<sub>a'</sub>), 2.94 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.60 (s, 2H, H<sub>d</sub>), 6.80 (t, 1H, H<sub>n</sub>), 6.68-7.68 (Sistema AA'-BB' 4H, H<sub>g</sub>, H<sub>g'</sub>, H<sub>h</sub>, H<sub>h'</sub>), 7.11-7.13 (m, 2H, H<sub>l</sub>, H<sub>l'</sub>), 7.20-7.26 (m, 2H, H<sub>m</sub>, H<sub>m'</sub>) y 11.15 (s, 1H, H<sub>j</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:** 24.6 (C<sub>c</sub>), 26.1 (C<sub>b</sub>, C<sub>b'</sub>), 53.5 (C<sub>a</sub>, C<sub>a'</sub>), 56.8 (C<sub>d</sub>), 111.7 (C<sub>h</sub>, C<sub>h'</sub>), 112.4 (C<sub>l</sub>, C<sub>l'</sub>), 118.6 (C<sub>n</sub>), 126.3 (C<sub>g</sub>, C<sub>g'</sub>), 127.1 (C<sub>i</sub>), 128.8 (C<sub>m</sub>, C<sub>m'</sub>), 140.4 (C<sub>k</sub>), 146.0 (C<sub>e</sub>) y 149.8 (C<sub>f</sub>).



### Compuesto 2d



<b>Nombre:</b>	(E)-1-[2-(4-clorofenil)-2-(2-fenilhidrazona)]etilpiperidina
<b>Fórmula condensada:</b>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>3</sub> Cl
<b>Peso Molecular:</b>	327.5 g/mol
<b>Apariencia física:</b>	Sólido amarillo
<b>Punto de fusión:</b>	72-74°C
<b>Rendimiento:</b>	Método a= 87%. Método b= 86%. Método c= 98%

**E.M. (IE) m/z (% a.r.):** 327 [M]<sup>+</sup>(10), 235 [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>Cl]<sup>+</sup>(20), 98 [C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N]<sup>+</sup>(100), 84 [C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N]<sup>+</sup>(32).

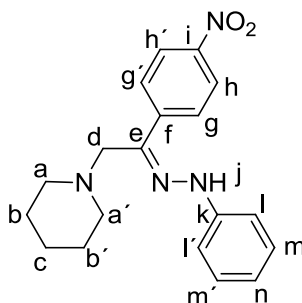
**I.R. (Sol/CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>:** 1600 (C=N), 1491 (C<sub>Ar</sub>=C<sub>Ar</sub>), 1254 (C<sub>Ar</sub>-N).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ:** 1.53-1.63 (m, 5H, H<sub>b</sub>, H<sub>b'</sub> y H<sub>c</sub>), 2.63 (m, 4H, H<sub>a</sub>, H<sub>a'</sub>), 3.65 (s, 2H, H<sub>d</sub>), 6.85 (t, 1H, H<sub>n</sub>), 7.14-7.69 (Sistema AA'-BB' 4H, H<sub>g</sub>, H<sub>g'</sub>, H<sub>h</sub>, H<sub>h'</sub>), 7.25-7.26 (m, 2H, H<sub>l</sub>, H<sub>l'</sub>), 7.29-7.31 (m, 2H, H<sub>m</sub>, H<sub>m'</sub>) y 11.43 (s, 1H, H<sub>j</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ:** 23.9 (C<sub>c</sub>), 25.8 (C<sub>b</sub>, C<sub>b'</sub>), 53.7 (C<sub>a</sub>, C<sub>a'</sub>), 57.1 (C<sub>d</sub>), 112.8 (C<sub>l</sub>, C<sub>l'</sub>), 119.7 (C<sub>n</sub>), 126.6 (C<sub>h</sub>, C<sub>h'</sub>), 128.3 (C<sub>g</sub>, C<sub>g'</sub>), 129.1 (C<sub>m</sub>, C<sub>m'</sub>), 133.2 (C<sub>k</sub>), 137.5 (C<sub>i</sub>), 138.1 (C<sub>f</sub>) y 145.4 (C<sub>e</sub>).



### Compuesto 2e



<b>Nombre:</b>	(E)-1-[2(4-nitrofenil)-2-(2-fenilhidrazona)] etilpiperidina
<b>Fórmula condensada:</b>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
<b>Peso Molecular:</b>	338 g/mol
<b>Apariencia física:</b>	Sólido anaranjado
<b>Punto de fusión:</b>	140-141 °C
<b>Rendimiento:</b>	Método a= 97%. Método b= 98%. Método c= 99%.

**E.M. (IE) m/z (% a.r.):** 338[M]<sup>+</sup>(47), 246 [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>(38), 105 [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>(30), 98 [C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N]<sup>+</sup>(100), 84 [C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N]<sup>+</sup>(58), 77 [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>(56).

**I.R. (KBr/Pastilla) cm<sup>-1</sup>:** 1595 (C=N), 1514 (C<sub>Ar</sub>=C<sub>Ar</sub>), 1542, 1337 (N=O).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ:** 1.48-1.52 (m, 5H, H<sub>b</sub>, H<sub>b'</sub> y H<sub>c</sub>), 2.46 (m, 4H, H<sub>a</sub>, H<sub>a'</sub>), 3.67 (s, 2H, H<sub>d</sub>), 6.87 (t, 1H, H<sub>n</sub>), 7.11-7.13 (m, 2H, H<sub>m</sub>, H<sub>m'</sub>), 7.21-7.27 (m, 2H, H<sub>l</sub>, H<sub>l'</sub>), 7.85-8.14 (Sistema AA'-BB' 4H, H<sub>g</sub>, H<sub>g'</sub>, H<sub>h</sub>, H<sub>h'</sub>), 11.75 (s, 1H, H<sub>k</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz) δ:** 23.9 (C<sub>c</sub>), 25.8 (C<sub>b</sub>, C<sub>b'</sub>), 53.0 (C<sub>a</sub>, C<sub>a'</sub>), 56.8 (C<sub>d</sub>), 113.1 (C<sub>l</sub>, C<sub>l'</sub>), 120.7 (C<sub>n</sub>), 123.6 (C<sub>h</sub>, C<sub>h'</sub>), 125.4 (C<sub>g</sub>, C<sub>g'</sub>), 129.2 (C<sub>m</sub>, C<sub>m'</sub>), 136.1 (C<sub>k</sub>), 144.7 (C<sub>e</sub>), 145.0 (C<sub>f</sub>) y 146.4 (C<sub>i</sub>).



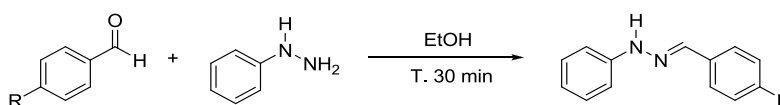


### Capítulo 3. Discusión de resultados

Como se mencionó en generalidades, la reacción de Mannich en su forma más común implica la aminometilación de un carbono activado (que contiene hidrógenos ácidos) situado junto a un grupo funcional carbonilo, empleando como reactivo formaldehído (en general un compuesto carbonílico no enolizable), en presencia de aminas o amoníaco y catálisis ácida. El alcance de la reacción de Mannich se ha extendido hacia otros grupos funcionales, tales como nitro e hidrazonas, lo cual ha permitido la funcionalización de este tipo de sustratos.<sup>54</sup>

En este sentido, y con la finalidad de obtener una nueva familia de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas, en primera instancia se realizó la obtención de arilhidrazonas derivadas de benzaldehídos *para* sustituidos, por medio de una reacción de adición eliminación. La **Tabla 1** muestra los resultados de esta síntesis.

**Tabla 1.** Síntesis de arilhidrazonas, compuestos **1a-e**.



Compuesto	R	p.f [°C]	Rendimiento [%]
<b>1a</b>	H	156	88.10
<b>1b</b>	OCH <sub>3</sub>	98-99	54.21
<b>1c</b>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	121-122	82.86
<b>1d</b>	Cl	104-106	63.05
<b>1e</b>	NO <sub>2</sub>	154-155	69.16

Los compuestos **1a-e** se obtuvieron como sólidos cristalinos y se identificaron por punto de fusión y técnicas espectroscópicas de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, sus datos espectroscópicos están de acuerdo con lo informado previamente en la literatura.<sup>70</sup>

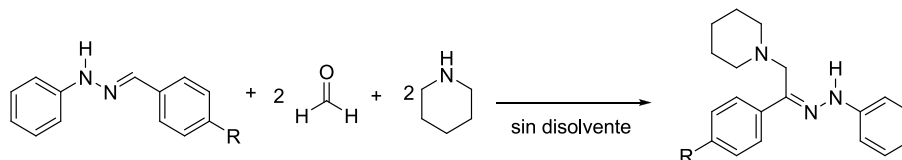
Una vez obtenidos y caracterizados los compuestos **1a-e** (arilhidrazonas) fueron utilizados como materia prima para la síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas por medio de una adecuación a la reacción de Mannich.



## Síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas por medio de un acoplamiento tipo Mannich, como posibles ligantes en la formación de complejos ciclopladados

La reacción se llevo a cabo en ausencia de disolventes, utilizando energía térmica (método a), la **Tabla 2** ilustra los resultados alcanzados en la síntesis de las arilhidrazonas alfa-aminosustituidas (**2a-e**).

**Tabla 2.** Síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas (**2a-e**) utilizando energía térmica.



Compuesto	R	p.f [°C]	Rendimiento [%]
<b>2a</b>	H	90-91°C	95
<b>2b</b>	OMe	68-70	81
<b>2c</b>	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	116-118	41
<b>2d</b>	Cl	72-74	87
<b>2e</b>	NO <sub>2</sub>	140-141	97

Es importante mencionar que de acuerdo con informes previos, y con la finalidad de encontrar las condiciones óptimas de reacción, se estudió la estequiometría de la reacción, la **Tabla 3** muestra las pruebas que se realizaron, las cuales se hicieron empleando la hidrazona **1a**.

**Tabla 3.** Resultados obtenidos al realizar la síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas con diferente estequiometría empleando energía termica

Experimento	Estequiometría*	Rendimiento (%)	Tiempo de reacción
<b>1</b>	1:1:1	No se genera producto	2 horas
<b>2</b>	1:2:1	22	5 horas
<b>3</b>	1:2:2	83	2 horas
<b>4</b>	1:3:3	95	3 horas

\*La estequiometría se maneja de la siguiente forma, primeramente esta la hidrazona, posteriormente el formaldehído y por ultimo la piperidina.

Los datos obtenidos de este estudio indican que la relación estequiometría que da mejores resultados son con un mol de arilhidrazona, tres moles de formaldehído y tres moles de piperidina (1:3:3) y tres horas de reacción (**Experimento 4**).



No obstante los resultados de la **Tabla 3**, la metodología que se siguió para el resto de los compuestos (**1b-e**) fue la siguiente; primeramente se colocó una relación 1:2:2 de los sustratos, la reacción se monitoreó por cromatografía de capa fina y posteriormente si era necesario, se colocaba un tercer mol más de piperidina y formaldehído, de esta manera se encontró que para el caso de la obtención de los compuestos **2d** y **2e** no hay la necesidad de adicionar el tercer mol y el tiempo disminuye a 2 horas (en el caso del **2e** es de 20 min.).<sup>53</sup>

Por otro lado, también se apreció que la reacción da mejores resultados cuando se emplea un sustituyente electroattractor lo cual se ve reflejado en el aumento del rendimiento y disminución del tiempo de reacción.

Los compuestos **2a-e** fueron obtenidos como sólidos cristalinos y se caracterizaron empleando técnicas espectroscópicas RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, IR y EM.

A continuación se muestra el análisis espectroscópico para la elucidación del compuesto **2a**.



## Síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas por medio de un acoplamiento tipo Mannich, como posibles ligantes en la formación de complejos ciclopaladados

El espectro de infrarrojo (IR) del compuesto **2a** (Figura 9) muestra bandas características de la vibración de los enlaces de la molécula, observándose en  $1597\text{ cm}^{-1}$  una banda que corresponde a la vibración del doble enlace C=N y otra en  $1515\text{ cm}^{-1}$ , la cual es debida a la vibración del doble enlace C=C del sistema aromático.

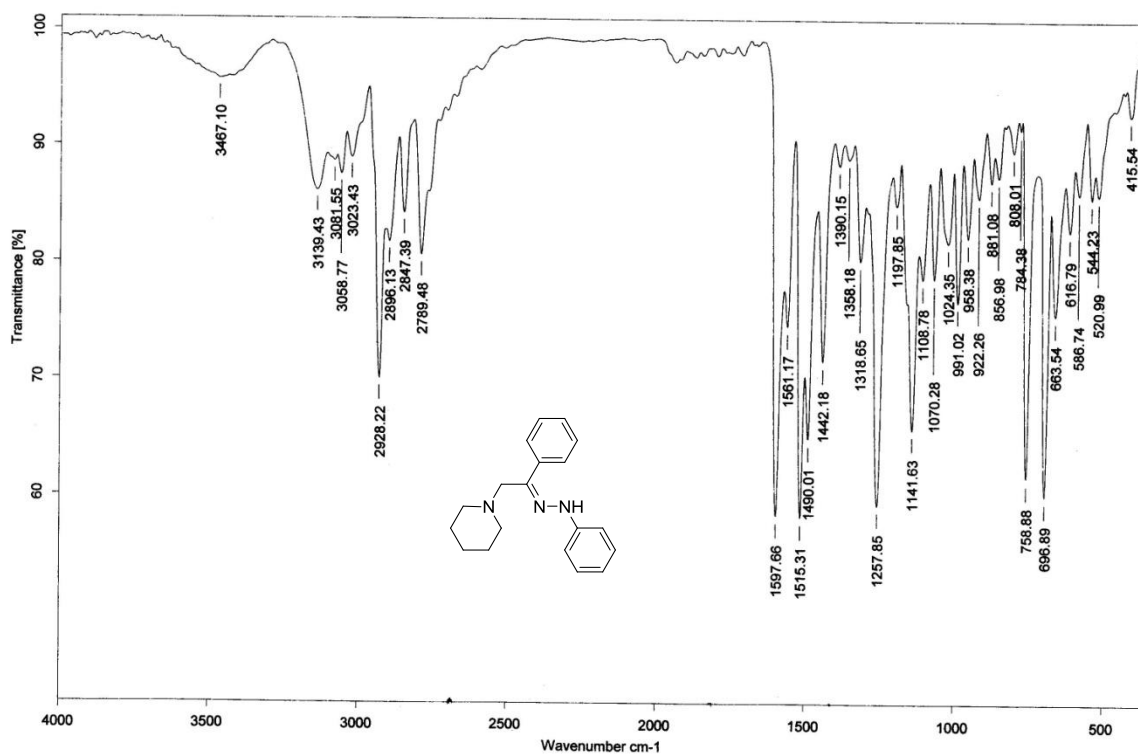


Figura 9. Espectro de infrarrojo (Película) para el compuesto **2a**.



## Síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas por medio de un acoplamiento tipo Mannich, como posibles ligantes en la formación de complejos ciclopladados

En el espectro de masas (EM) para el compuesto **2a** (Figura 10) realizado por la técnica de impacto electrónico se observa un pico en  $m/z$  293(55)[M]<sup>+</sup>, que nos indica el peso molecular del compuesto esperado, en  $m/z$  201(60)[M-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N]<sup>+</sup> y en  $m/z$  98(100)[M-C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>] representando el pico base.

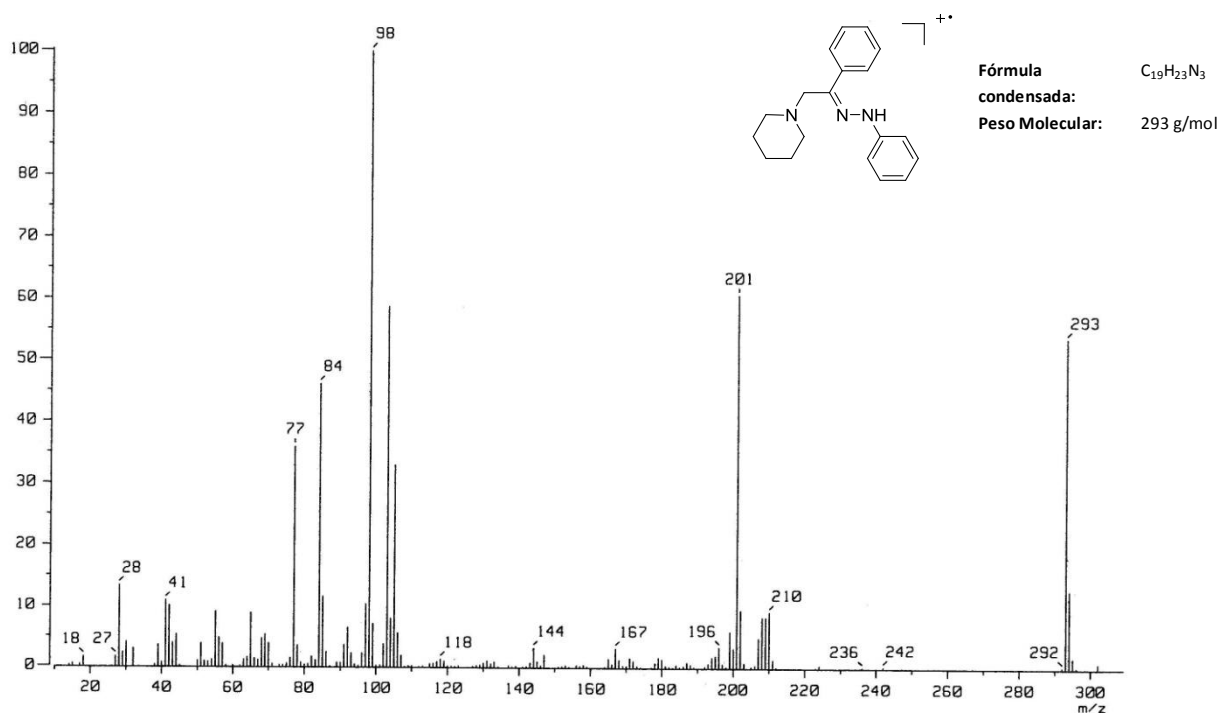


Figura 10. Espectro de masas (IE) para el compuesto **2a**.



El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 11) para el compuesto **2a**, muestra señales características para la molécula en cuestión, hacia frecuencias bajas se logra observar una señal múltiple en un rango de 1.64-1.50 ppm e integra para 5 hidrógenos la cual corresponde a la presencia de los hidrógenos H-b, H-b' y H-c, en 2.5 ppm aparece un señal múltiple que integra para 4 protones la cual es asignada a los hidrógenos H-a, H-a', la señal para los hidrógenos del grupo metileno H-d unido al átomo de nitrógeno de la piperidina se observa como una señal simple en 3.69 ppm.

Hacia campos bajos aparecen las señales debidas al los hidrógenos aromáticos; centrado en 6.84 ppm se observa un triplete que integra para un protón y que corresponde al hidrógeno H-n, una señal doble en 7.15 ppm que integra para dos protones, es asignada a los hidrógenos H-l y H-l', en un rango entre 7.37-7.25 ppm se muestra una señal múltiple la cual integra para 5 hidrógenos, y corresponde a los protones, H-m, H-m', H-h, H-h' y H-i, una señal doble que aparece en 7.77 ppm y que integra para dos protones es debida a los hidrógenos H-g y H-g'. Finalmente la señal para el hidrogeno H-j, se muestra como una señal simple en 11.45 ppm.

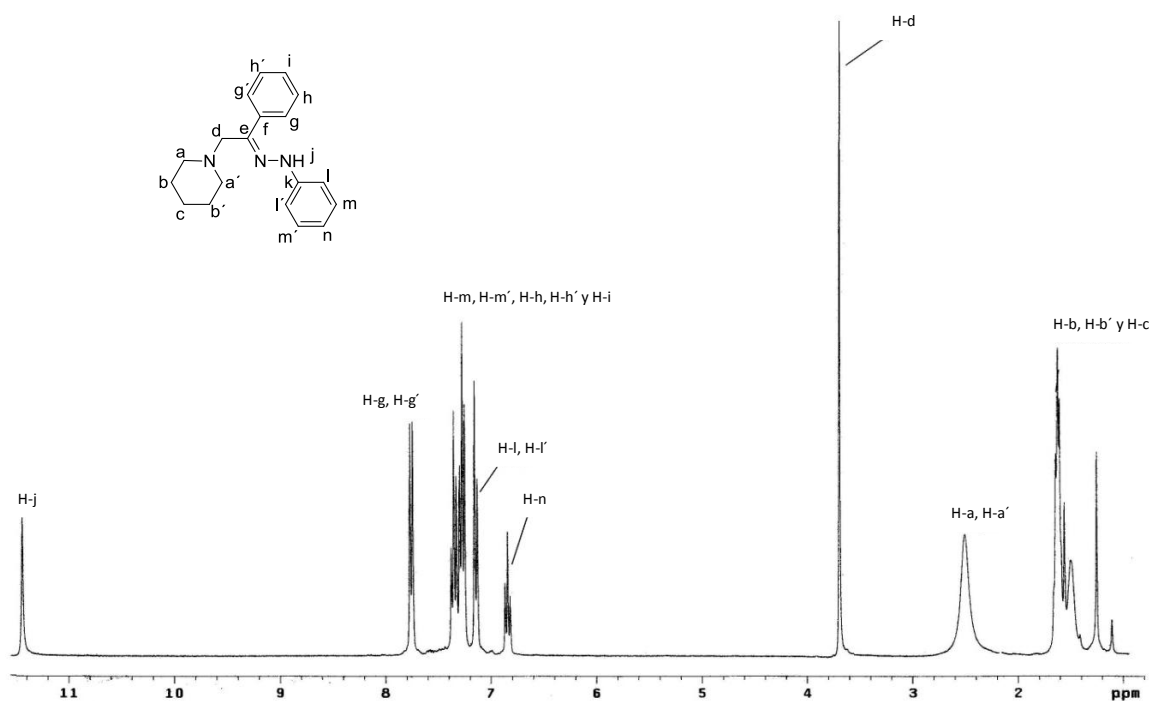


Figura 11. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **2a**



El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 12) muestra 13 señales diferentes que son características para la estructura de la molécula **2a**, hacia campos altos se observan 4 señales en 24.0, 26.3, 53.7, y 57.3 ppm las cuales corresponden a los átomos de carbono C-c, C-b, C-b', C-a, C-a' y C-d, respectivamente. Desplazadas hacia campos bajos aparecen las señales asignadas a los átomos de carbono del sistema aromático, en 119.5 ppm C-n, 125.5 ppm C-g, C-g', 127.4 ppm C-i, 128.2 ppm C-h, C-h' y 129.1 ppm C-m, C-m', mientras que las señales de los átomos de carbono cuaternarios C-k y C-f de este sistema se observan en 139.0 ppm y 139.3 ppm, respectivamente. Por último la señal debida al átomo de carbono C-e, del grupo hidrazono (C=N), se encuentra ubicada en 145.7 ppm.

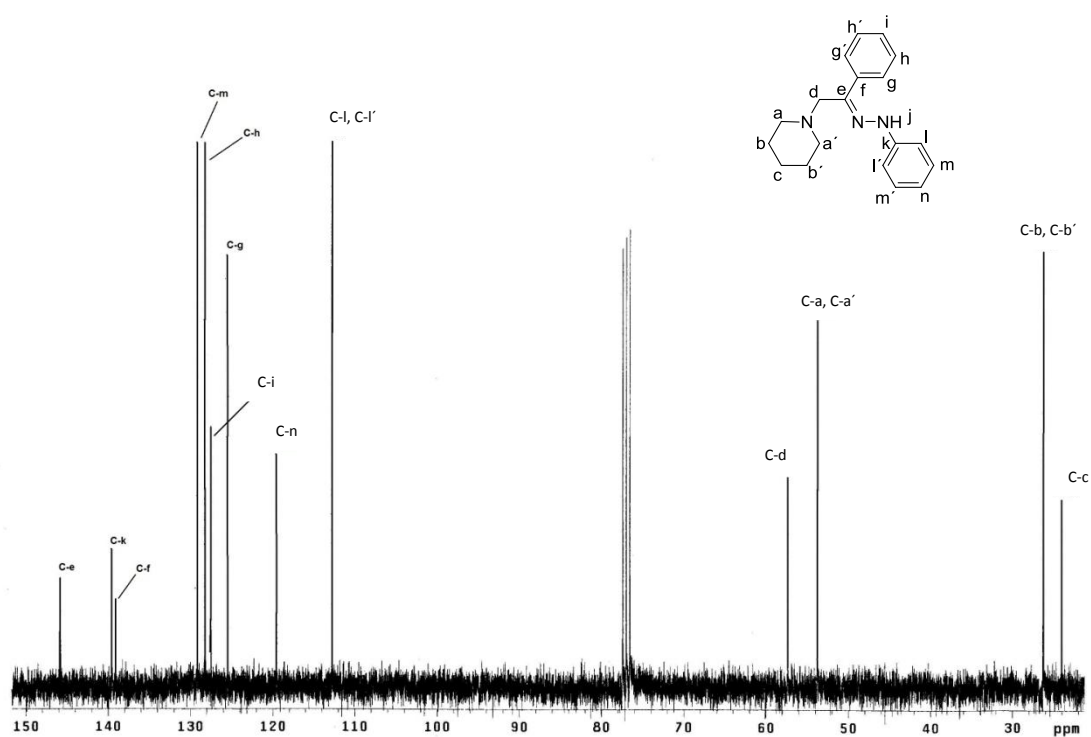


Figura 12. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **2a**.



## Síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas por medio de un acoplamiento tipo Mannich, como posibles ligantes en la formación de complejos ciclopaladados

El resto de los compuestos se encuentran sustituidos en posición *para* en el anillo aromático alfa al grupo hidrazona (C=N); motivo por el cual, a manera de ejemplo a continuación se presenta el análisis espectroscópico para el compuesto **2e**.

El espectro infrarrojo del compuesto **2e** (Figura 13) muestra las bandas características, para la vibración de los enlaces dobles C=N y C=C aparecen en 1595 y 1514  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente.

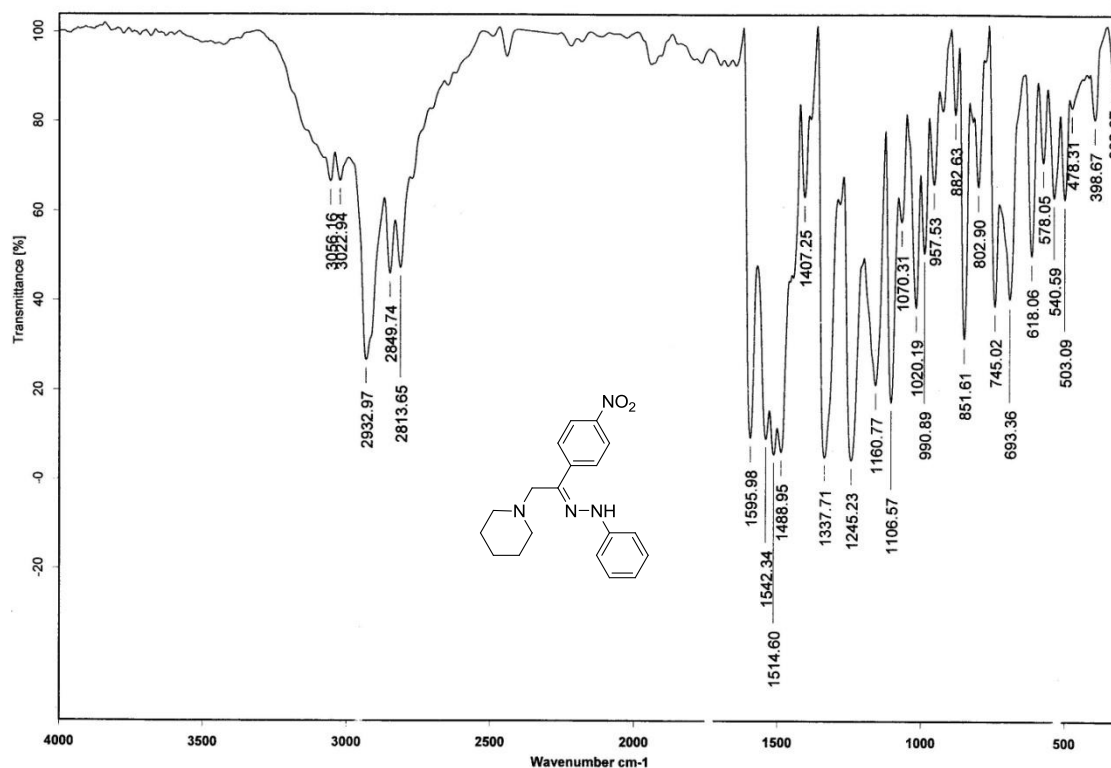


Figura 13. Espectro de infrarrojo (KBr/pastilla) para el compuesto **2e**.





## Síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas por medio de un acoplamiento tipo Mannich, como posibles ligantes en la formación de complejos ciclopladados

En el espectro de masas (EM) para el compuesto **2e** (Figura 14) realizado por la técnica de impacto electrónico, en este se observa un pico en  $m/z$  338(47)[M]<sup>+</sup> que corresponde al peso molecular del compuesto, en  $m/z$  246(38)[M-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N] y en  $m/z$  98(100)[C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>] correspondiente a pico base.

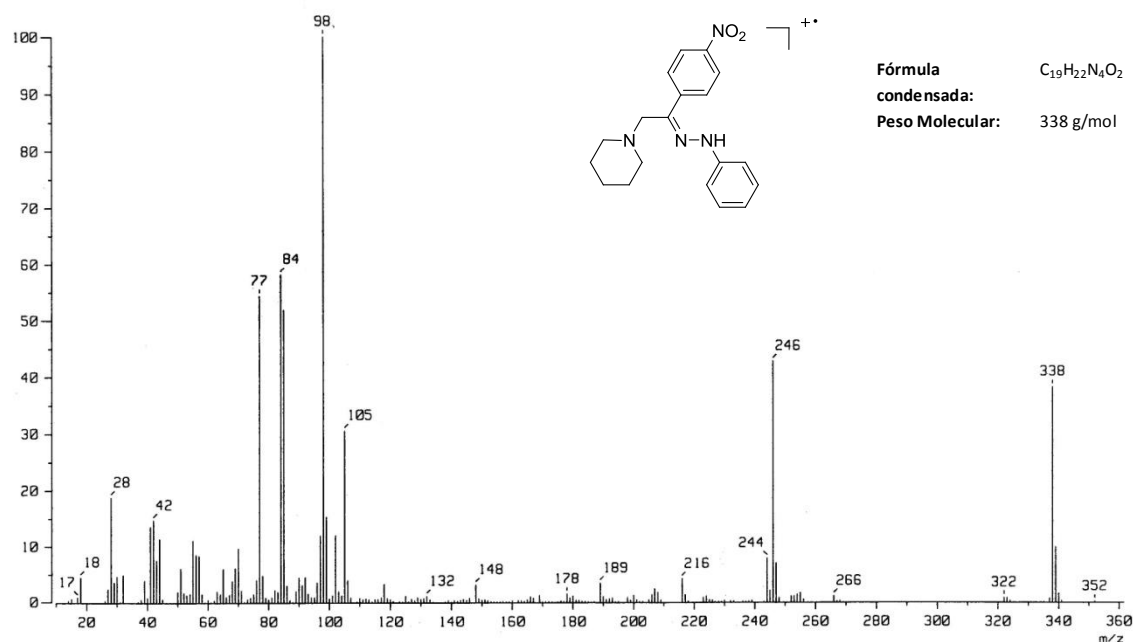


Figura 14. Espectro de masas (impacto electrónico) para el compuesto **2e**.



En el espectro RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto **2e** (Figura 15), muestra señales características para la molécula, hacia frecuencias bajas se puede observar una señal múltiple en un rango de 1.48-1.52 ppm la que integra para 5 hidrógenos la que se concedió a H-b, H-b' y H-c, en 2.46 ppm aparece una señal ancha la cual integra para 4 protones y fue asignada a H-a, H-a', en 3.67 ppm se encuentra una señal simple que integra para 2 Hidrógenos la cual corresponde a H-d.

En 6.87 ppm se observa un triplete que integra para un protón asignados a H-n, desplazadas a zona de aromáticos se observan dos señales múltiples en un rango de 7.11-7.13 y en 7.21-7.27 ppm que integra para 2 Hidrógenos y son debidas al H-m, H-m' y el H-l, H-l' respectivamente.

En campos más bajos se logra apreciar en 7.85 y 8.14 el Sistema AA'-BB' y que integra para 4 Hidrógenos el cual es por la sustitución en la posición *para* que corresponden a H-g, H-g', H-h, H-h'. Por último se observa una señal simple en 11.75 ppm que integra para un protón asignado a H-j.

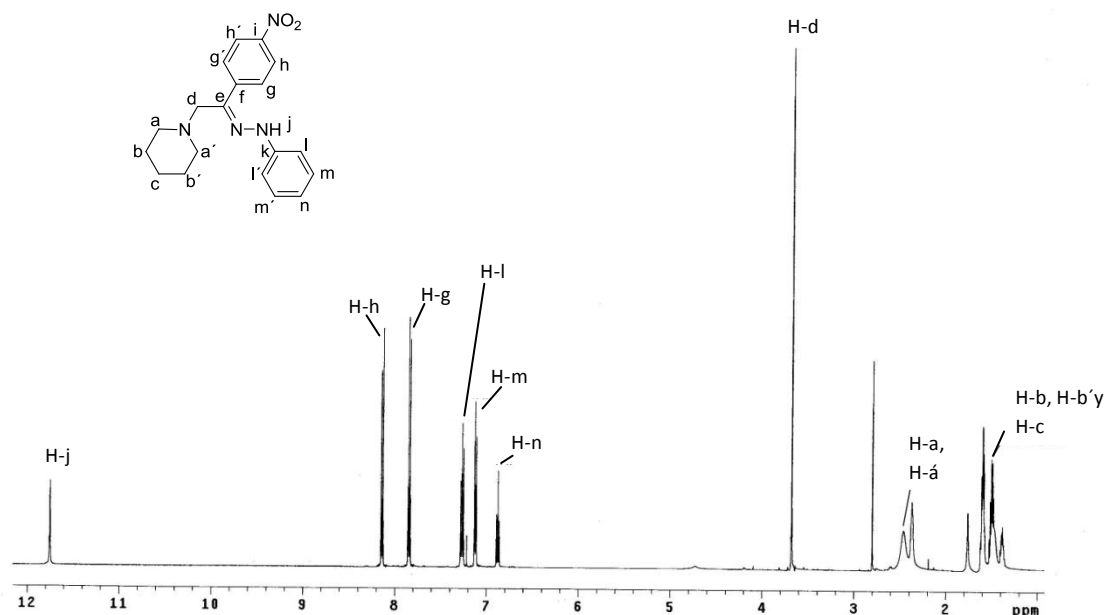


Figura 15. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **2e**.



En el espectro RMN  $^{13}\text{C}$  para el compuesto **2e** (Figura 16) se observan desplazadas hacia campos altos 4 señales debidas a átomos de carbono en hibridación  $\text{sp}^3$ , en 23.9, 25.8, 53.0 y 56.8 ppm las cuales son correspondientes a los átomos de carbono C-c, C-b, C-b', C-a, C-a' y C-d, respectivamente.

Hacia frecuencias altas se logran observar el resto de las señales de la molécula, apareciendo las señales para los carbonos C-l, C-l', C-n, y C-m, C-m' en 113.1, 120.7, 129.2 ppm, respectivamente. En 123.6 ppm aparece la señal para los átomos de carbono C-h, C-h' y en 125.4 ppm la señal debida a los átomos de carbono C-g, C-g' que corresponde al anillo *para* sustituido. En esta misma zona se logra apreciar las señales de los átomos de carbono C-k, C-f y C-i en 136.1, 145.5 y 146.4 ppm, respectivamente. Finalmente la señal debida al átomo de carbono imínico C-e aparece en 144.7 ppm.

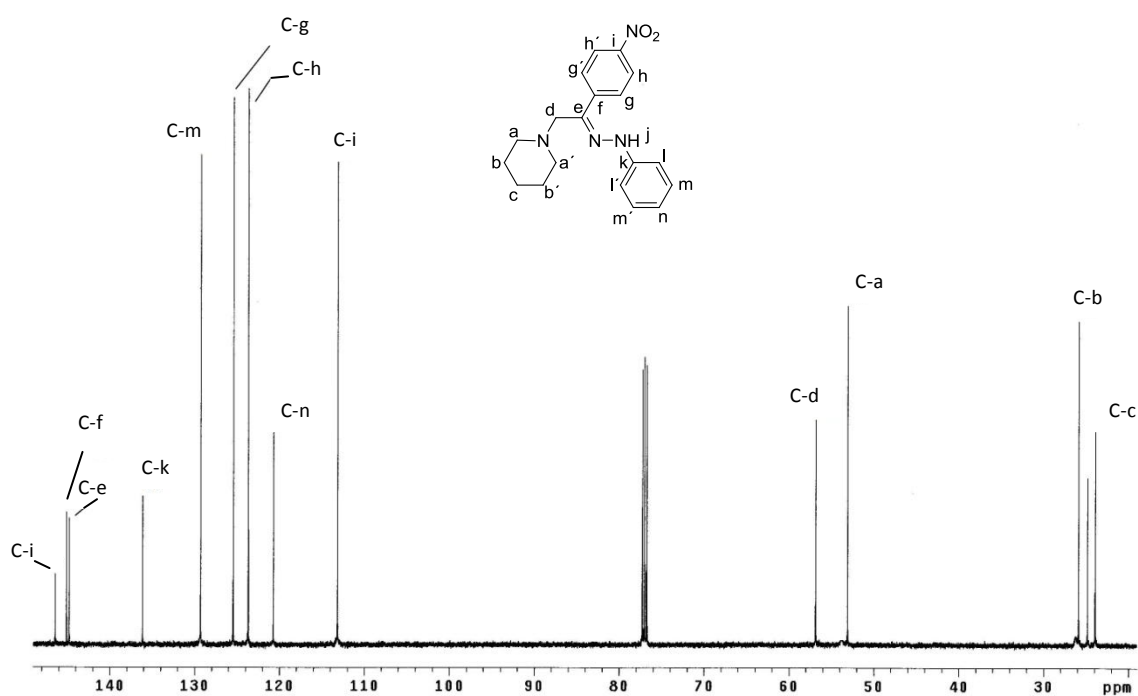


Figura 16. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **2e**.



Los datos de RMN para el resto de los compuestos se encuentran resumidos en las **Tablas 4 y 5**.

**Tabla 4.** Resumen espectroscópico (RMN  $^1\text{H}$ ) para los compuestos **2a-e**.

Compuesto	H-a H-a'	H-b H-b'	H-c	H-d	H-g H-g'	H-h H-h'	H- i	H-j	H-l H-l'	H-m H-m'	H-n	O(CH <sub>3</sub> )	N(CH <sub>3</sub> )
<b>2a</b>	2.5	1.5-1.64		3.69	7.77	7.25-7.37		11.45	7.15	7.25-7.37	6.84	---	---
<b>2b</b>	2.46	1.57-1.61		3.62	6.87-7.69	---		11.27	7.10-7.12	7.22-7.27	6.80	3.79	---
<b>2c</b>	2.41	1.49-1.57		3.60	6.68-7.68	---		11.15	7.13-7.119	7.20-7.26	6.80	---	2.94
<b>2d</b>	2.63	1.57-1.63		3.65	7.14-7.69	---		11.43	7.25-7.26	7.29-7.31	6.85	---	---
<b>2e</b>	2.46	1.48-1.52		3.67	7.85-8.14	---		11.75	7.21-7.27	7.11-7.13	6.87	---	---

**Tabla 5.** Resumen espectroscópico (RMN  $^{13}\text{C}$ ) para los compuestos **2a-e**.

Compuesto	C-a	C-b	C-c	C-d	C-e	C-f	C-g	C-h	C-i	C-k	C-l	C-m	C-n	O(CH <sub>3</sub> )	N(CH <sub>3</sub> )
<b>2a</b>	53.7	26.3	24.0	57.3	145.7	139.0	125.5	128.2	127.4	139.5	112.7	129.1	119.5	---	---
<b>2b</b>	53.7	26.2	24.0	57.2	145.9	159.2	113.6	126.8	131.9	139.6	112.6	129.08	119.2	55.2	---
<b>2c</b>	53.5	26.1	24.6	56.8	146.0	149.8	126.3	111.7	127.1	140.4	112.4	128.86	118.6	---	82.4
<b>2d</b>	53.7	25.8	23.9	57.1	145.4	138.1	128.3	126.6	137.5	133.2	112.8	129.17	119.7	---	---
<b>2e</b>	53.0	25.8	23.9	56.8	144.7	145.0	125.4	123.6	146.4	136.1	113.1	129.29	120.7	---	---



Por otro lado, en la **Tabla 6** se muestran los rendimientos obtenidos en la síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas (**2a-e**) obtenidos por el método a (calentamiento convencional)

**Tabla 6.** Resultados obtenidos mediante el método a.

Compuesto	R	Rendimiento (%)	Tiempo
2a	H	95	3 horas
2b	OMe	81	3 horas
2c	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	41	3 horas
2d	Cl	87	2 horas
2e	NO <sub>2</sub>	97	20 min.

Los resultados de la tabla indican el registro de los rendimientos que van desde, excelentes hasta moderado. Además se observa que para los sustituyentes electroattractores requiere un menor tiempo de reacción, en contraste con el tiempo ocupado por sustituyentes electrodonadores.

Como ya se mencionó la reacción se realizó en ausencia de disolvente, además se logra apreciar que todos los reactivos involucrados se encuentran en el producto final, de esta manera se puede decir que la reacción tiene un acercamiento verde al cumplir con 5 de los 12 principios de la química verde, los cuales se mencionan a continuación:

1. Principio 1. Es preferible evitar la generación de un residuo que tratarlo o limpiarlo una vez formulado.
2. Principio 2. Se deben desarrollar métodos que maximicen la incorporación de todos los materiales de un proceso en un producto final.
3. Principio 5. El uso de sustancias auxiliares (disolventes, agentes de separaciones, etc.) debe ser evitado cuando sea posible y cuando no, se deben utilizar sustancias inocuas.
4. Principio 6. Se deben analizar y de ser posible reducir, los requerimientos de energía dependiendo de su impacto ambientales y económicos. Son preferibles los procesos a temperatura y presión atmosférica.
5. Principio 11. Es necesario el desarrollo de metodologías analíticas que permitan el monitoreo continuo de los procesos para verificar y controlar la formación de sustancias peligrosas.



En este sentido se sabe que muchas de las reacciones químicas de los últimos años han requerido de grandes cantidades de energía, además de generar subproductos lo que provoca rendimientos bajos; es por ello que en el estudio de las reacciones orgánicas surja la necesidad de proponer nuevos métodos o la modificación de éstos, a fin de que sean sencillos, rápidos, económicos y generar la menor o nula cantidad de subproductos. En este contexto, y pensando en un enfoque más amistoso para el medio ambiente, se decidió realizar la síntesis de los compuestos **2a-e** utilizando fuentes alternas de energía.

Con base a que la energía infrarroja (en comparación a la térmica) ayuda a disminuir el tiempo de reacción en la síntesis orgánica, debido a que ésta aumenta los movimientos vibratorios y rotacionales de los reactivos iniciales promoviendo la formación de nuevos enlaces, se decidió llevar a cabo la síntesis de las nuevas arilhidrazonas alfa-aminosustituidas **2a-e** utilizando la radiación infrarroja como fuente de energía alterna empleando las mismas condiciones de trabajo del método a.

La **Tabla 7** muestra los resultados alcanzados en la síntesis de arilhidrazonas compuestos **2a-e** inducido por IR, a simple vista podemos observar que el tiempo de reacción disminuye, en comparación del requerido al utilizar el método convencional de energía térmica (ET), cabe señalar que en cuanto a los rendimientos no se observan diferencias significativas.

**Tabla 7.** Resultados obtenidos mediante el método b

Sustituyente	Rendimiento (%)	Tiempo (horas)	Estequiometria
H	92	2	1:2:2
OMe	78	2	1:3:3
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	44	2	1:3:3
Cl	86	0.75	1:2:2
NO <sub>2</sub>	98	0.25	1:2:2

No obstante se logra apreciar el mismo comportamiento cuando son empleados los reactivos con sustituyentes electroattractores, es decir, disminución del tiempo de reacción y la relación estequiometrica 1:2:2.



Por otro lado, es conocido que la radiación por microondas ha sido muy empleada en la síntesis orgánica, lo cual ha permitido principalmente disminuir los tiempos de reacción. Inspirados en estos resultados se decidió realizar la síntesis de los compuestos **2a-e** empleando también la radiación por microondas.

Los resultados se encuentran descritos en la **Tabla 8**, donde podemos observar que la estequiometría de la reacción es igual en comparación con a la radiación infrarroja IR, pero un ligero incremento con respecto a los rendimientos no obstante que para el compuesto **2c** decrece un 50% con respecto al tiempo de reacción, éste disminuye considerablemente requiriendo solo unos minutos para que la reacción se lleve a cabo.

**Tabla 8.** Resultados obtenidos mediante el método c

Sustituyente	Rendimiento (%)	Tiempo (horas)	Estequiometria
H	99	0.333	1:2:2
OMe	83	0.5	1:3:3
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	22	0.5	1:3:3
Cl	98	0.166	1:2:2
NO <sub>2</sub>	99	0.083	1:2:2

Este hecho puede estar atribuido al efecto microondas o efecto específico. El efecto microondas o efecto específico ha sido empleado por algunos autores para referirse al cambio cinético que ejerce este tipo de radiaciones además del efecto térmico. Este último, es responsable de las mayores velocidades de reacción cuando se calienta con microondas que cuando se calienta por medios convencionales.<sup>71, 72</sup>

Para entender la posible existencia de este efecto es conveniente analizar cómo afectaría las microondas en la constante de velocidad. La constante de velocidad según la ley de Arrhenius tiene la expresión:

$$k = Ae^{\left(\frac{-Ea}{RT}\right)}$$

Y por lo tanto su valor depende de tres factores:



En primer lugar se encuentra el factor  $A$  que representa la probabilidad de impactos moleculares. Evidentemente la eficiencia de la colisión puede estar influenciada por la orientación mutua de las moléculas polares involucradas en la reacción. Por ende no sería de extrañar que las microondas afectasen a este factor.

Un segundo factor es la temperatura. Al incrementar la temperatura, las moléculas se mueven más rápidamente lo que provoca un mayor número de colisiones energéticamente favorables. Este fenómeno ocurre más rápidamente con la energía de microondas, ya que el aumento es instantáneo y por lo tanto el factor es más evidente.

Como habíamos mencionado anteriormente, una de las causas del aumento de velocidad podría ser el supercalentamiento de los disolventes orgánicos, que en este caso aunque la reacción es en ausencia de éstos, se cuenta con dos sustratos que son líquidos (formaldehído y piperidina), este hecho, nos llevó a una disminución entre 4 a 6 veces el tiempo de reacción.

Por último, la recta energética seguida con el uso de microondas presenta una energía de activación menor favoreciendo a la reacción. A la energía de activación contribuye la entalpía y la entropía:

$$\Delta G^* = \Delta H^* - T\Delta S^*$$

Y podemos predecir que la magnitud del término  $-T\Delta S^*$  decrezca en una reacción inducida por microondas respecto a una reacción con calentamiento convencional, ya que está más organizada como consecuencia de la polarización dipolar. Sumando todos estos aspectos pueden dar la respuesta al descenso en cuestión al tiempo de reacción en el método c.

En otro orden de ideas, haciendo una comparación de las energías empleadas para la síntesis de compuestos **2a-e** con respecto al rendimiento, los resultados no muestran una diferencia significativa a excepción del compuesto **2c** el que muestra el rendimiento más bajo en comparación al resto de los componentes (**Gráfico 1**).



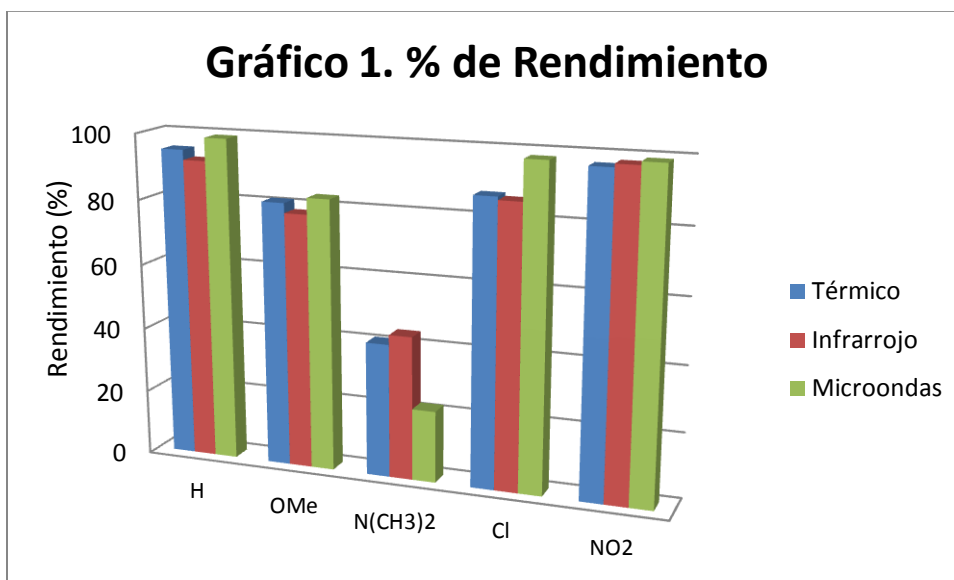


Gráfico 1. Rendimientos obtenidos en cada metodología.

Con respecto al tiempo de reacción, los resultados muestran una diferencia muy marcada cuando se utilizó la radiación por microondas en comparación con los otros métodos (Gráfico 2), no obstante las diferencias significativas entre las energías, el uso de la radiación por infrarrojo presenta una metodología más económica en comparación al uso de la radiación por microondas ya que para esta última suele emplearse equipos más sofisticados y caros.

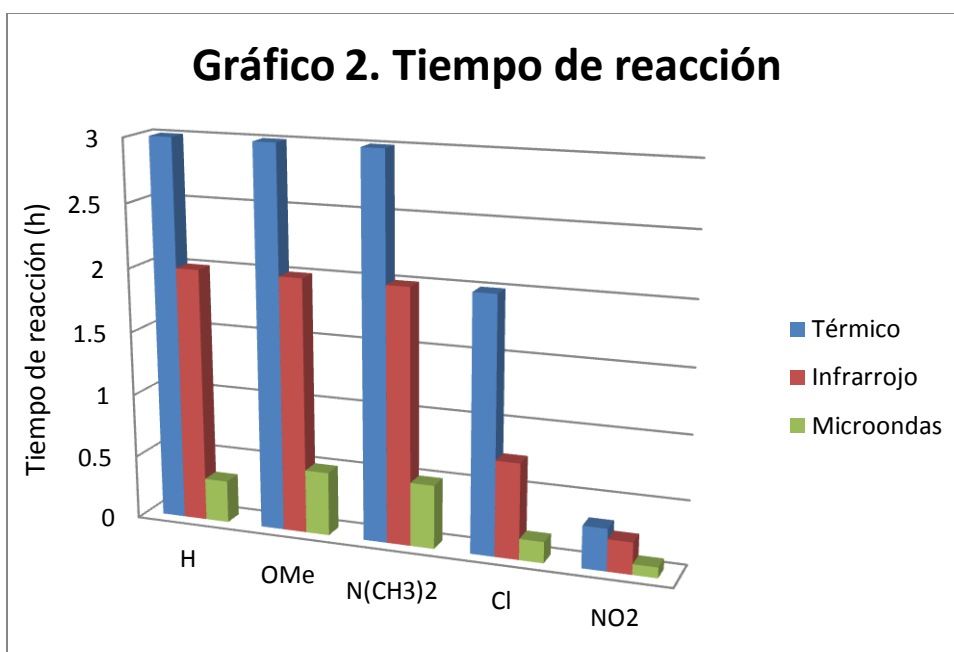


Gráfico 2. Tiempo de reacción requerido para cada metodología



Analizando los datos se observó que existen grandes ventajas entre los métodos. En primer lugar, el método convencional no es tan eficiente como los métodos con energías alternas, ya que éste demanda un tiempo de reacción prolongado y una mayor estequiometría (1:3:3).

En segundo lugar, el método empleando microondas ofrece una disminución significativa en el tiempo de reacción, lo que al aspecto ambiental se traduce en la reducción en el consumo de energía para que se lleve a cabo ésta. Aunque resulta ser un método no tan accesible ya que el equipo que se utiliza es especializado.






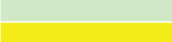




Por último, el método donde se emplea IR nos ofrece múltiples ventajas, si bien es cierto no fue tan eficiente en los tiempos de reacción, los rendimientos de los productos fueron buenos, además provee de un método limpio, sencillo y económico en comparación a las otras dos fuentes de energía.

Por otro lado, ya que los métodos de síntesis utilizados cumplen con algunos principios de la química verde, podemos evaluar qué tan verde resultó la metodología para la síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas a partir de lo informado por Miranda y colaboradores.<sup>73</sup>

Primeramente se propone elaborar un diagrama de flujo, en él se debe ilustrar los diferentes pasos para llegar al producto final (preparación de mezcla de reacción, extracción, purificación, etc.), éste debe incluir pictogramas de los reactivos y disolventes, mostrando también qué principio de la química verde se está evaluando y cuál es el daño y/o riesgo que esto representa para el ambiente estos se muestran entre paréntesis.

La evaluación que se le dará a los reactivos y disolventes es dependiente de sus propiedades físicas, químicas y toxicológicas, la clasificación de éstos se muestra en la **Figura 17**.



	(10)	Totalmente verde
	(9)	Gran acercamiento verde
	(8)	Muy buen acercamiento verde
	(7)	Buen acercamiento verde
	(6)	Ligero acercamiento verde
	(5)	Transición café a verde
	(4)	Ligeramente café
	(3)	Medianamente café
	(2)	Muy café
	(1)	Totalmente café

**Figura 17.** Escala de análisis y evaluación

Posteriormente, para obtener la escala de que tan verde es una metodología, se hace una sumatoria de las evaluaciones realizadas, el resultado se divide entre los eventos analizados y nuevamente se comparara con la **Figura 17**.

Con base a lo antes mencionado, se realizó el análisis para la síntesis de la arilhidrazona alfa-aminosustituidas (**2a-e**) para evaluar su acercamiento verde.

Así, se realizó el diagrama de flujo (**Figura 18**).

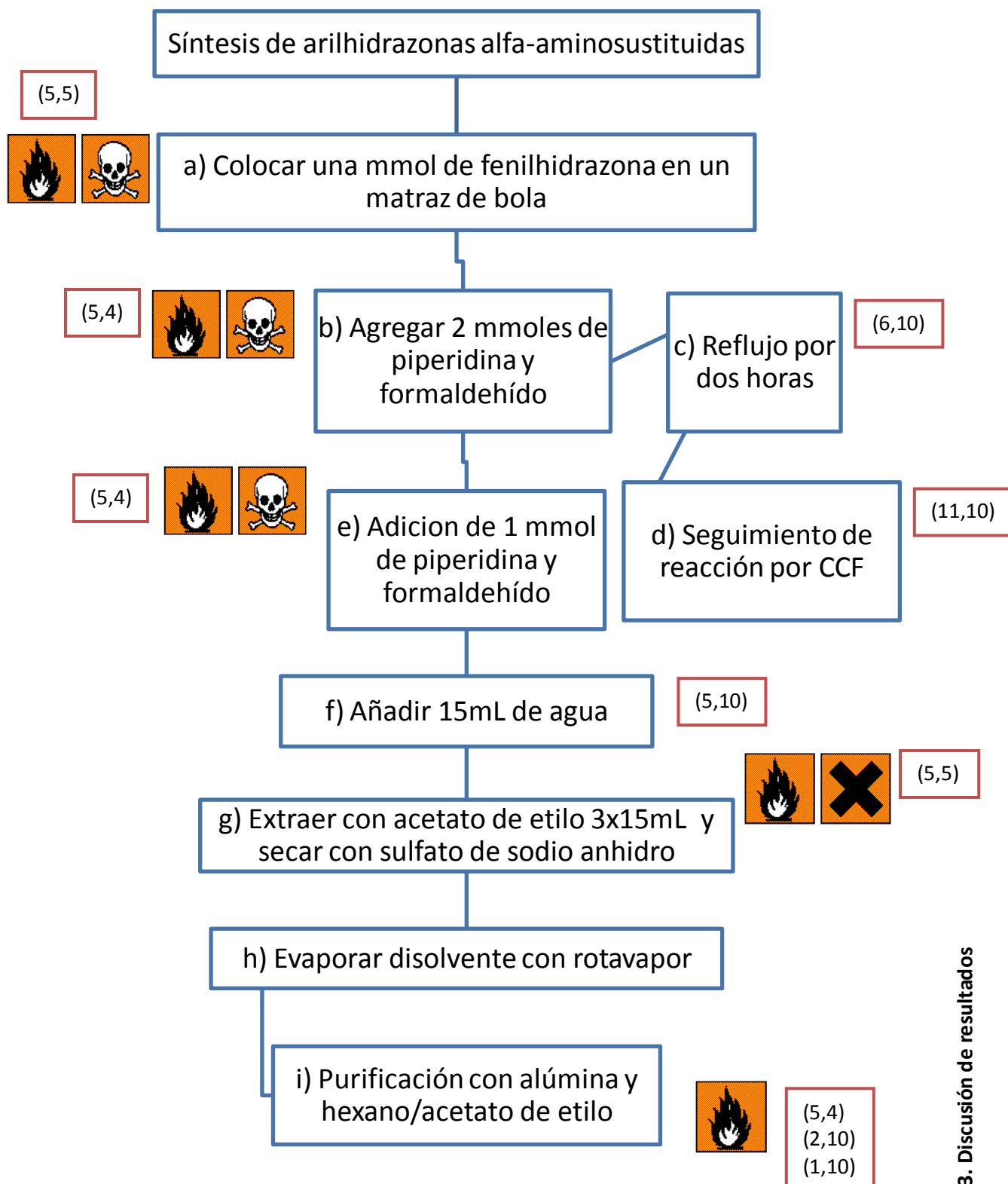


Figura 18. Metodología para la síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas



La Tabla 9 se muestra la evaluación de la síntesis de los compuestos **2a-e**.

**Tabla 9.** Análisis de la metodología para la síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas.

Paso	Principio de química verde	Análisis	Calificación
a)	5	La fenilhidrazina es inflamable	5
b)	5	La piperidina es muy tóxica y altamente inflamable, el formaldehído es peligroso para la salud al contacto con mucosas o piel	4
c)	6	No se requiere de gas licuado y se realiza a presión atmosférica (en el caso del método b y c son energías alternas lo que favorece el acercamiento verde)	10
d)	11	Se requiere de cantidades mínimas de disolventes para realizarse	10
e)	5	La piperidina es muy tóxica y altamente inflamable, el formaldehído es peligroso para la salud al contacto con mucosas o piel	4
f)	5	Disolvente por excelencia	10
g)	5	Altamente inflamable	5
i)	5	El hexano es un líquido muy inflamable y su ingesta puede ser de peligrosa a mortal	4
i)	2	Todos los reactivos forman parte del producto final	10
i)	1	No se generan subproductos (residuos)	10
		Total	72

La evaluación de la metodología para la síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas (compuestos **2a-e**) nos dio como resultado una sumatoria de 72 puntos los cuales se dividen entre 10 lo que nos da un nivel 7.2 (ver **Figura 17**), lo que indica que la metodología presenta un buen acercamiento verde.



## Capítulo 4. Conclusiones

- ✓ Se logró la síntesis de 5 nuevas arilhidrazonas alfa-aminosustituidas compuestos **2a-e** empleando una adecuación a la reacción de Mannich.
- ✓ Se demostró que el efecto de los sustituyentes afecta directamente al tiempo y estequiometría de la reacción, pero no así al rendimiento.
- ✓ Se encontró que la estequiometría de la reacción depende de la fuente energía que se utiliza para que se lleve a cabo la reacción.
- ✓ La síntesis de las arilhidrazonas alfa-aminosustituidas tiene un buen acercamiento verde al alcanzar una puntuación de 7.2 en el análisis realizado.
- ✓ Por último, se logró la caracterización de cada uno de los compuestos obtenidos por medio de técnicas espectroscópicas de Resonancia Magnética Nuclear  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , Espectrometría de Masas y Espectrofotometría de Infrarrojo.



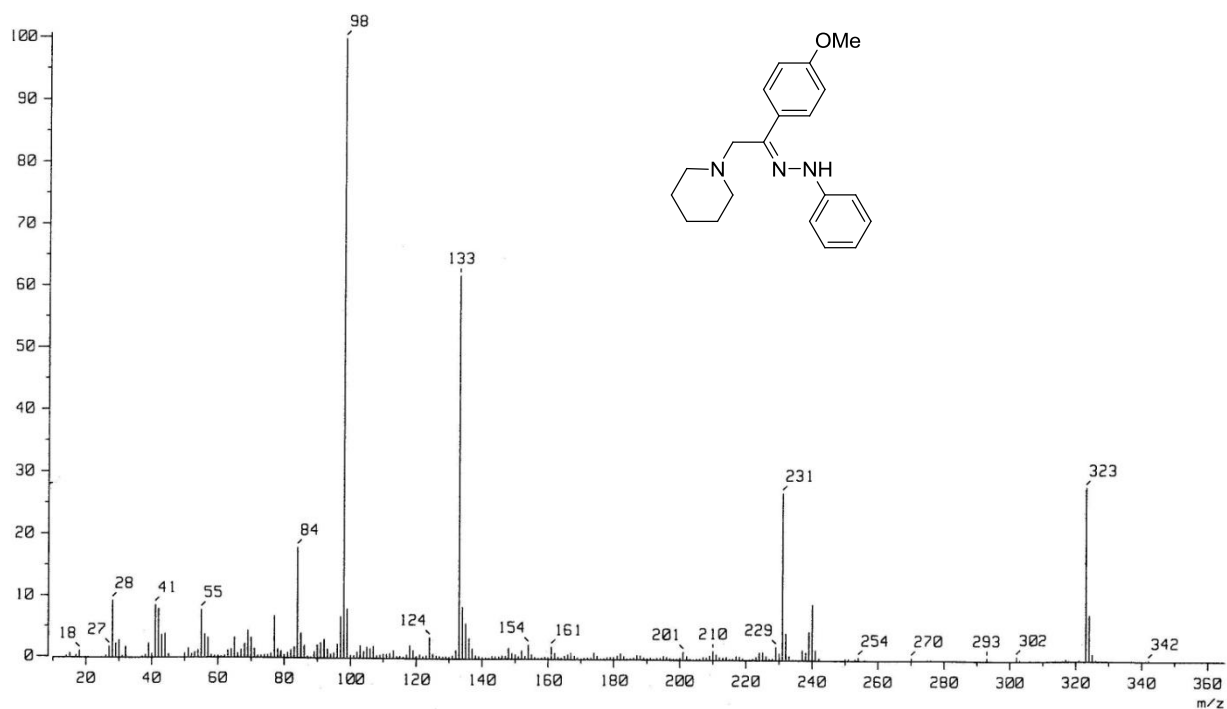
## Capítulo 5. Perspectivas

Los compuestos sintetizados en este trabajo poseen características estructurales que les pueden permitir actuar como ligantes tridentados [C, N, N] en una reacción de paladación, lo que les convierte como posibles bloques constructores en la formación de complejos ciclopaladados.

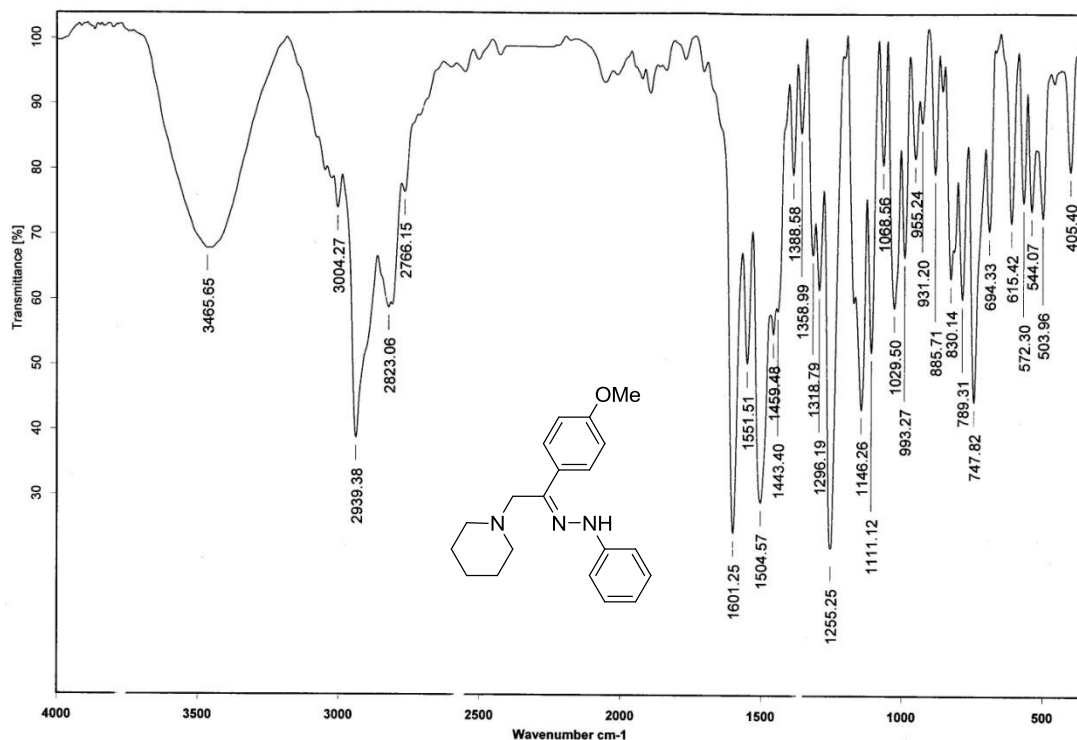
Con base a lo antes mencionado, la perspectiva de este trabajo es estudiar la reacción de paladación entre los compuestos **2a-e** y una fuente de paladio con el propósito de obtener una familia de nuevos complejos ciclopaladados.



## Apéndice



Apéndice A-1. Espectro de masas (IE) para el compuesto 2b.

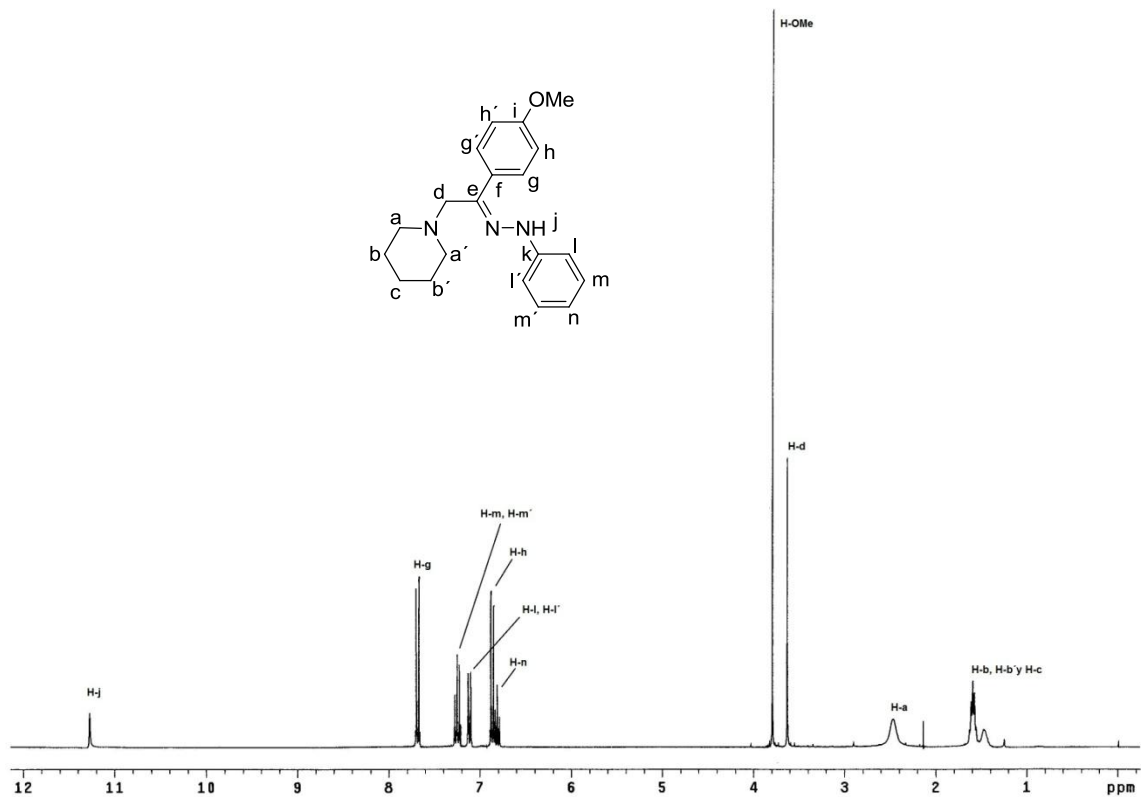


Apéndice A-2. Espectro de infrarrojo (KBr/Pastilla) para el compuesto 2b

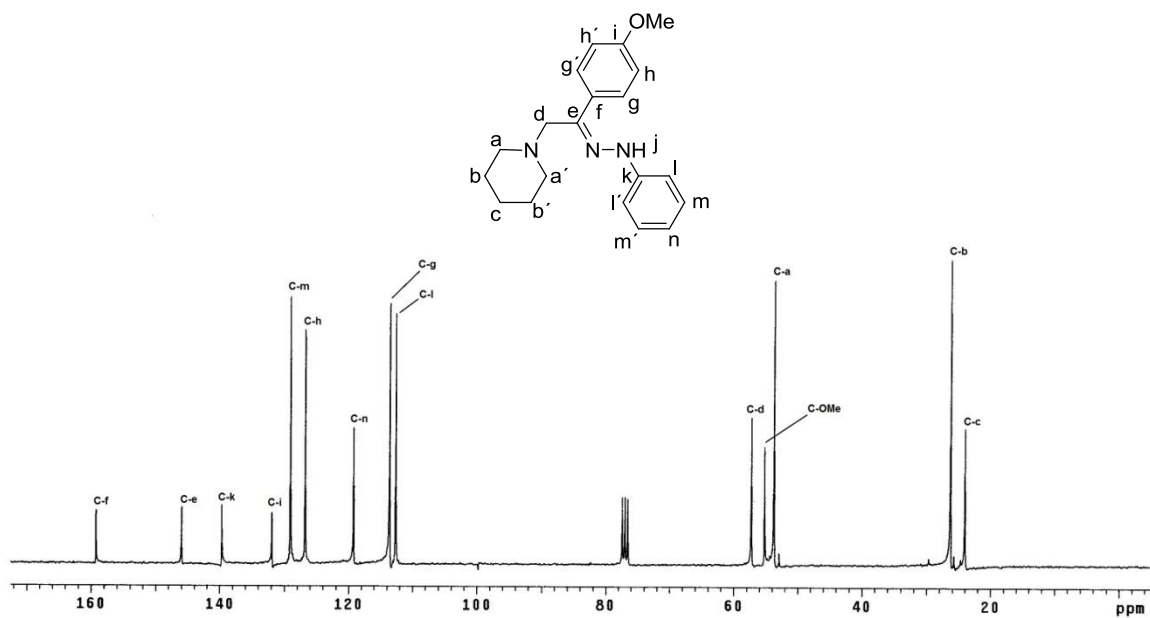




## Síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas por medio de un acoplamiento tipo Mannich, como posibles ligantes en la formación de complejos ciclopladados



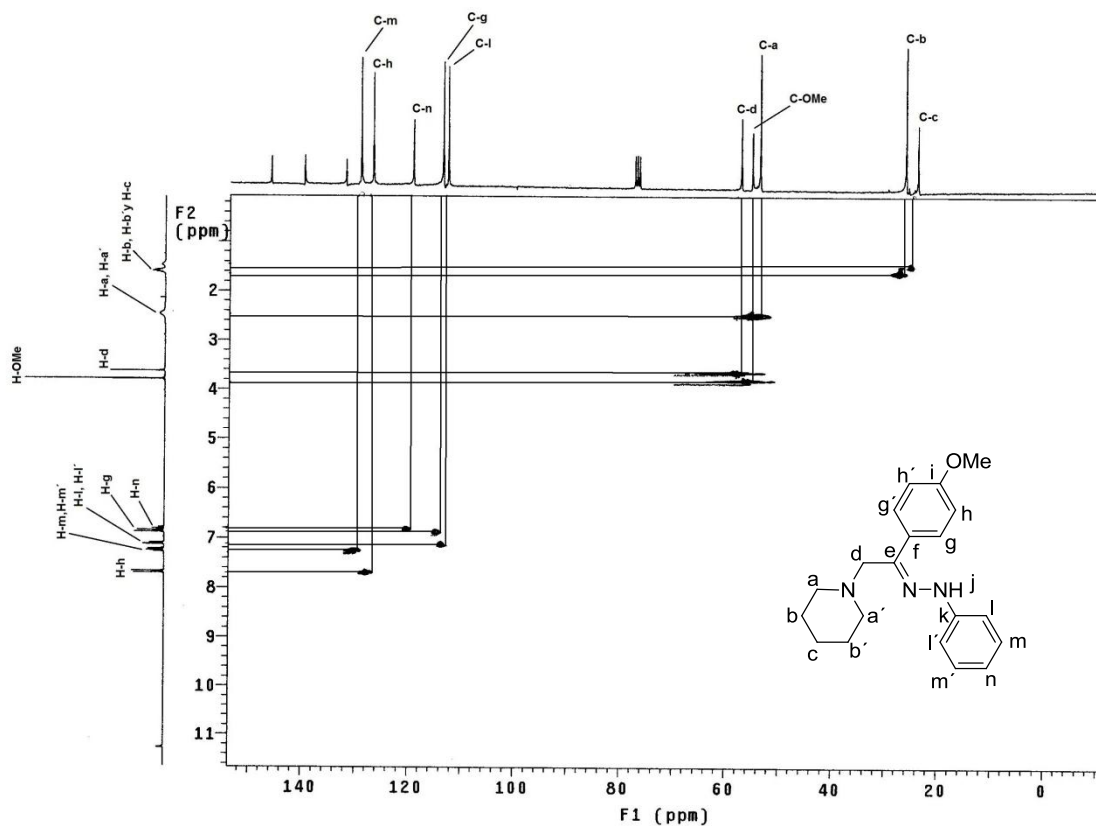
Apéndice A-3. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **2b**



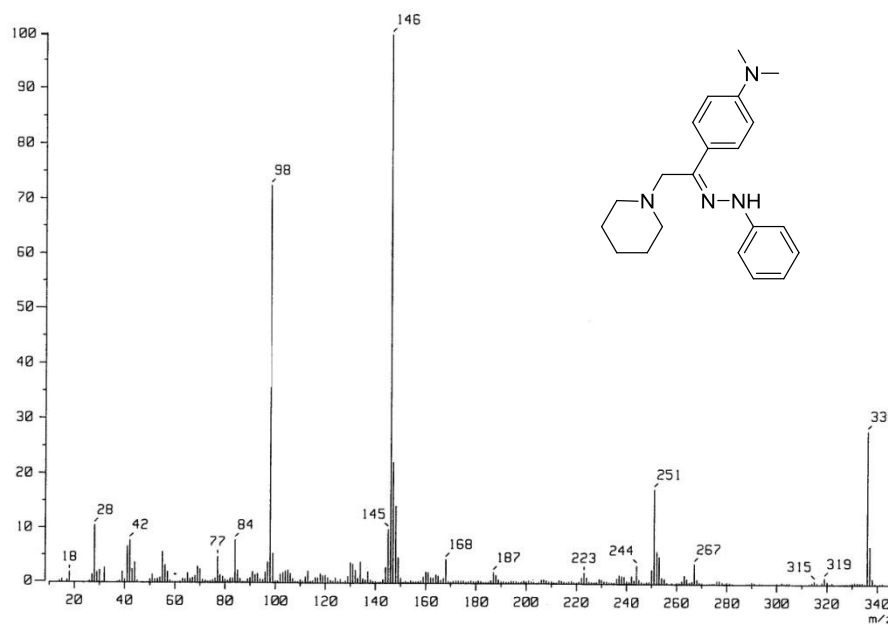
Apéndice A-4. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **2b**



## Síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas por medio de un acoplamiento tipo Mannich, como posibles ligantes en la formación de complejos ciclopaladados



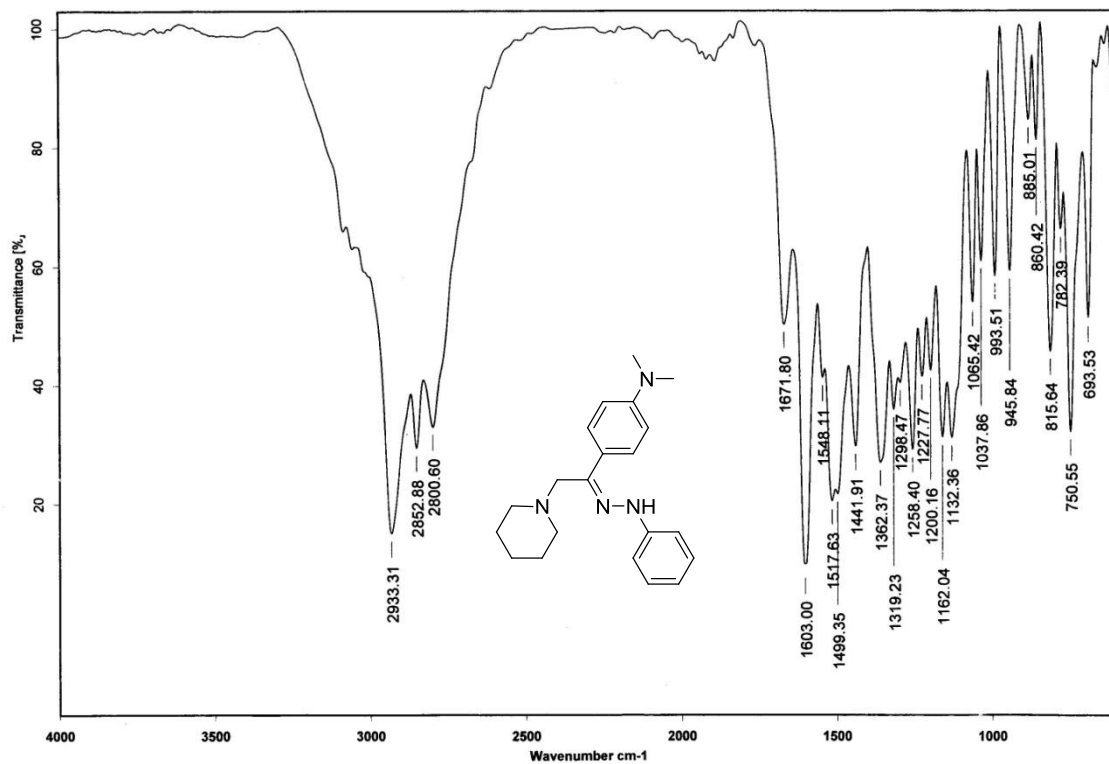
Apéndice A-5. Espectro bidimensional de correlación Hidrogeno/Carbono para el compuesto 2b



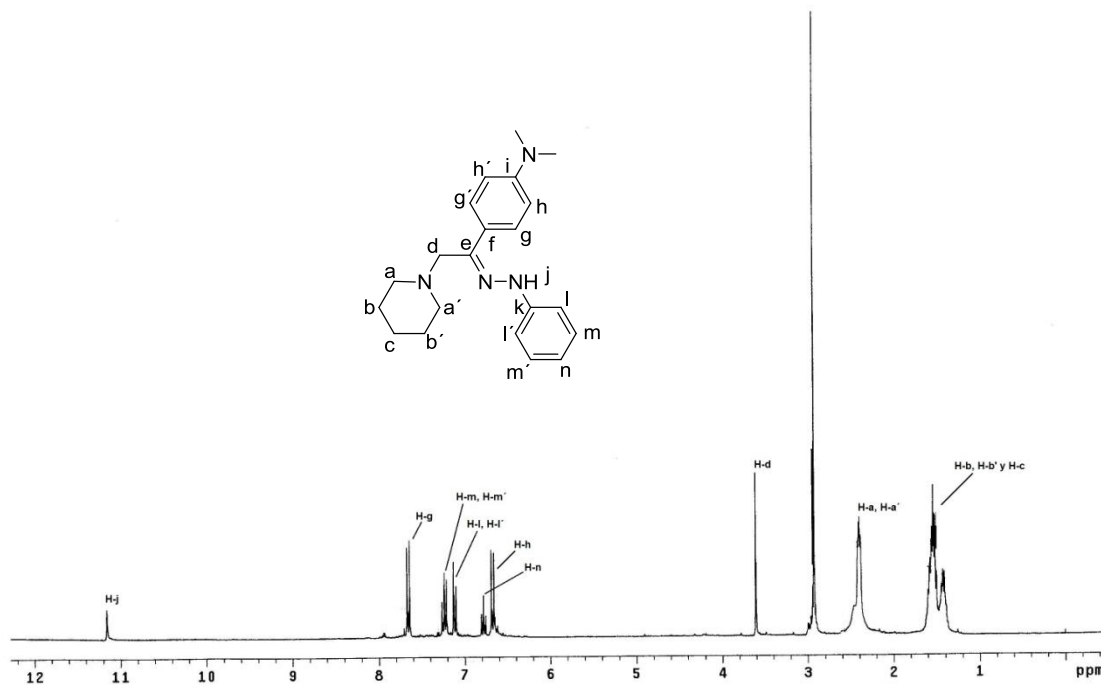
Apéndice B-1. Espectro de masas (IE) para el compuesto 2c



## Síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas por medio de un acoplamiento tipo Mannich, como posibles ligantes en la formación de complejos ciclopaladados



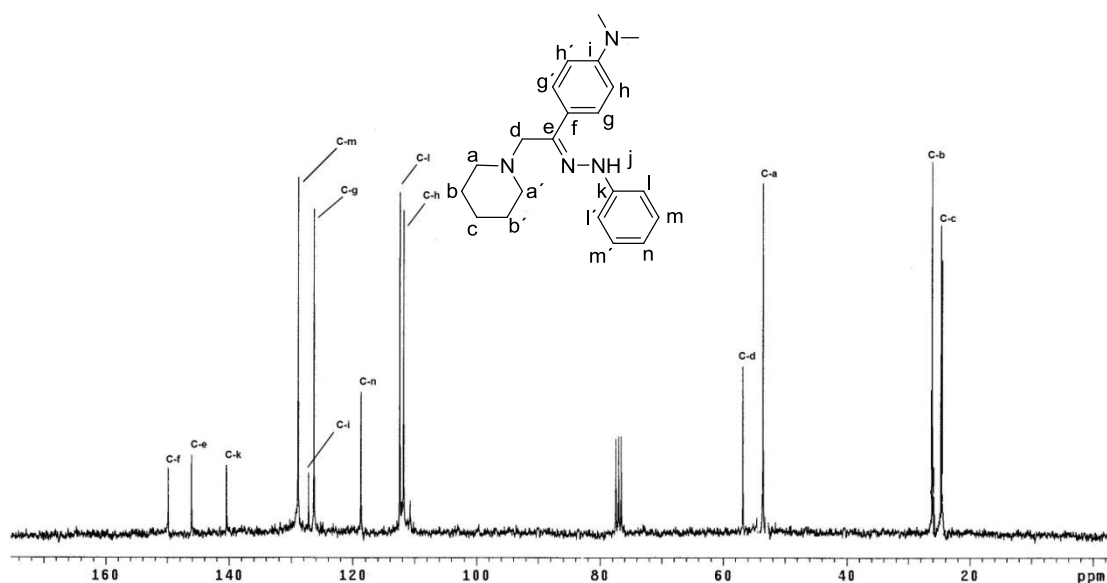
Apéndice B-2. Espectro de infrarrojo (Película) para el compuesto 2c



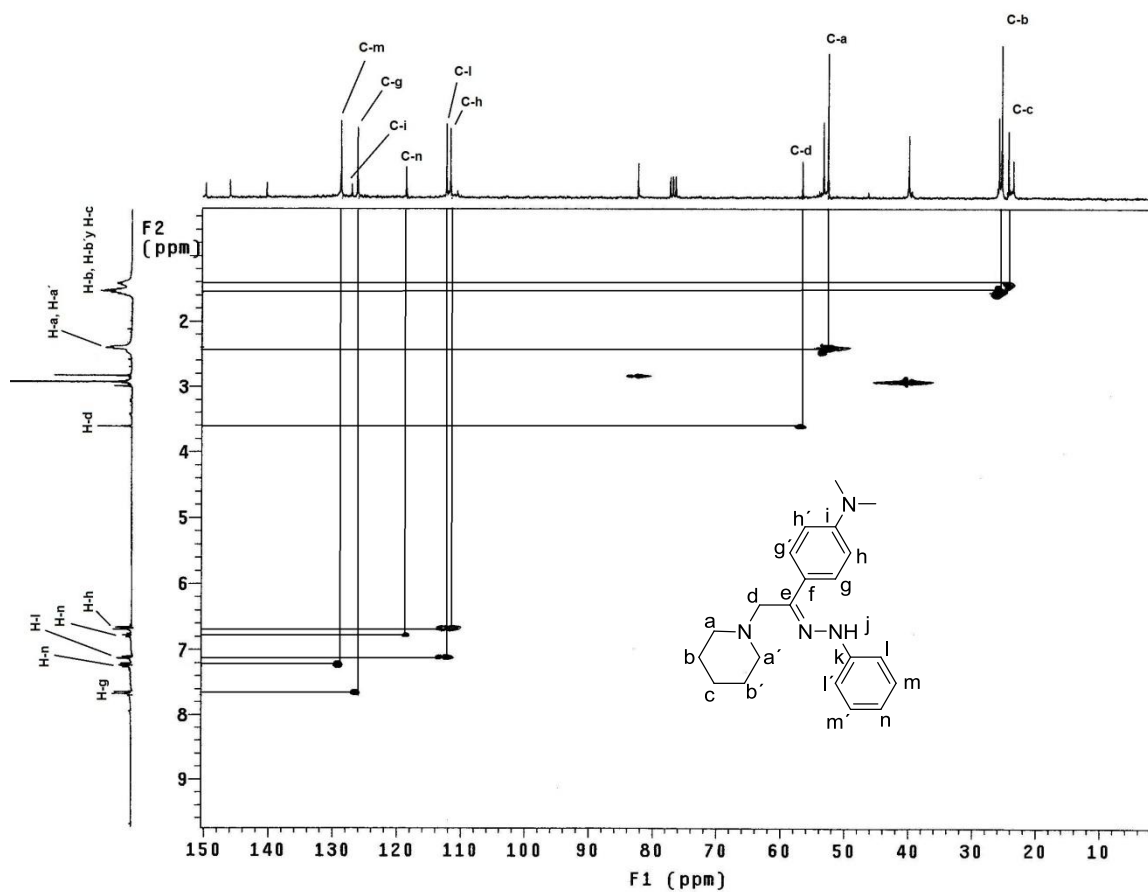
Apéndice B-3. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) para el compuesto 2c



Síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas por medio de un acoplamiento tipo Mannich, como posibles ligantes en la formación de complejos ciclopaladados



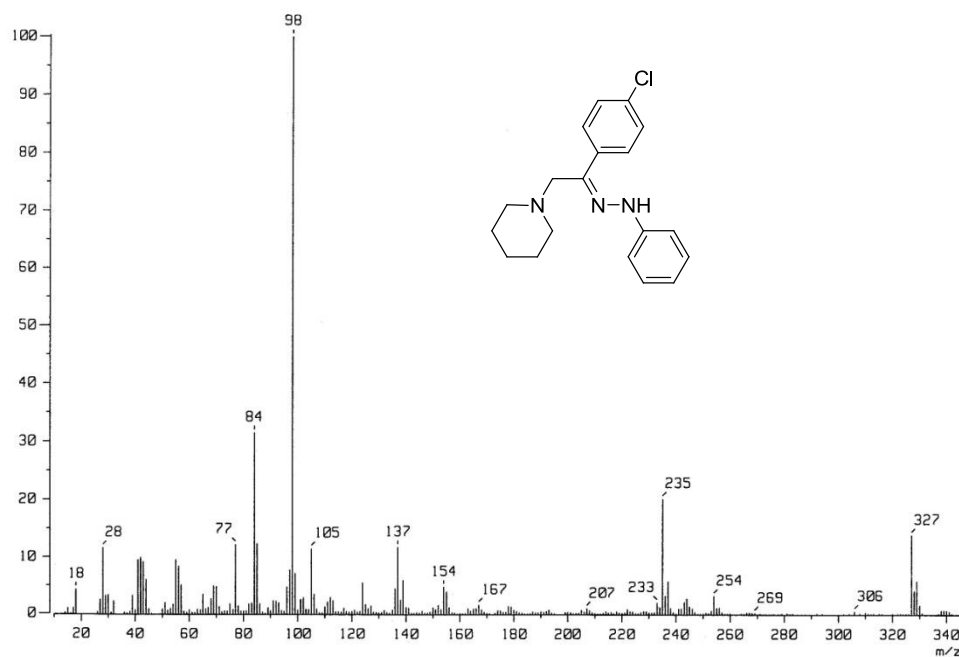
Apéndice B-4. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **2c**



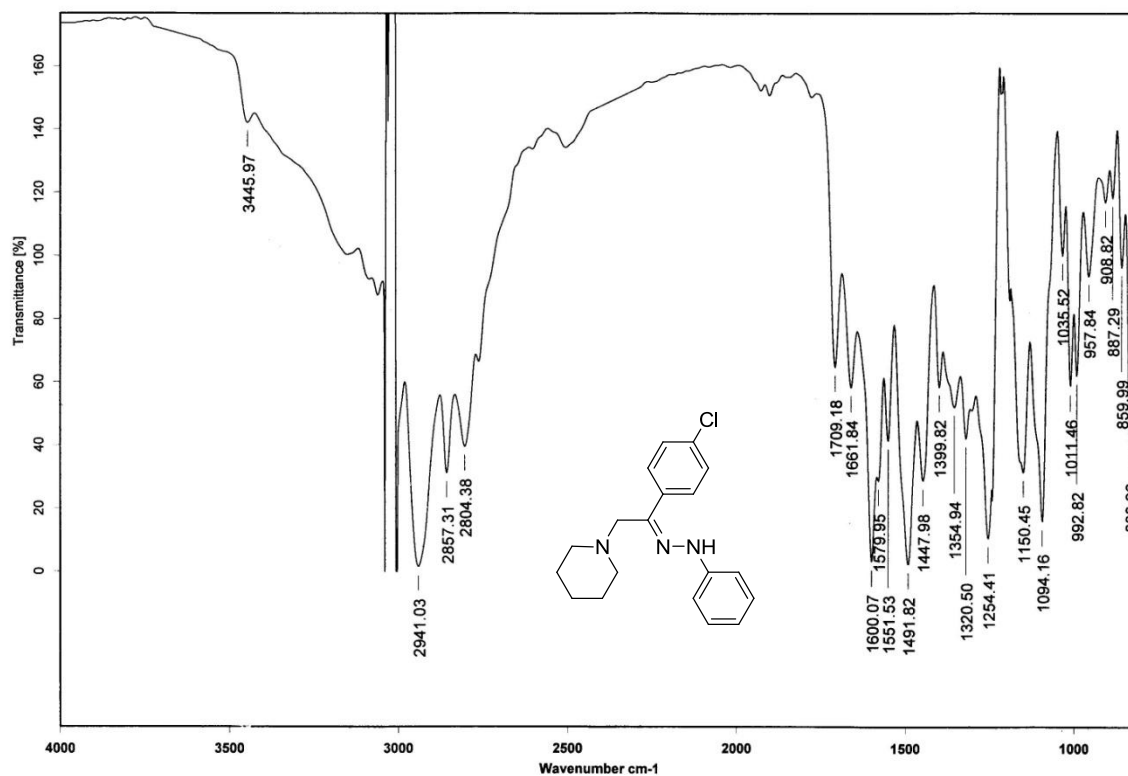
Apéndice B-5. Espectro bidimensional de correlación Hidrogeno/Carbono para el compuesto **2c**



## Síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas por medio de un acoplamiento tipo Mannich, como posibles ligantes en la formación de complejos ciclopaladados



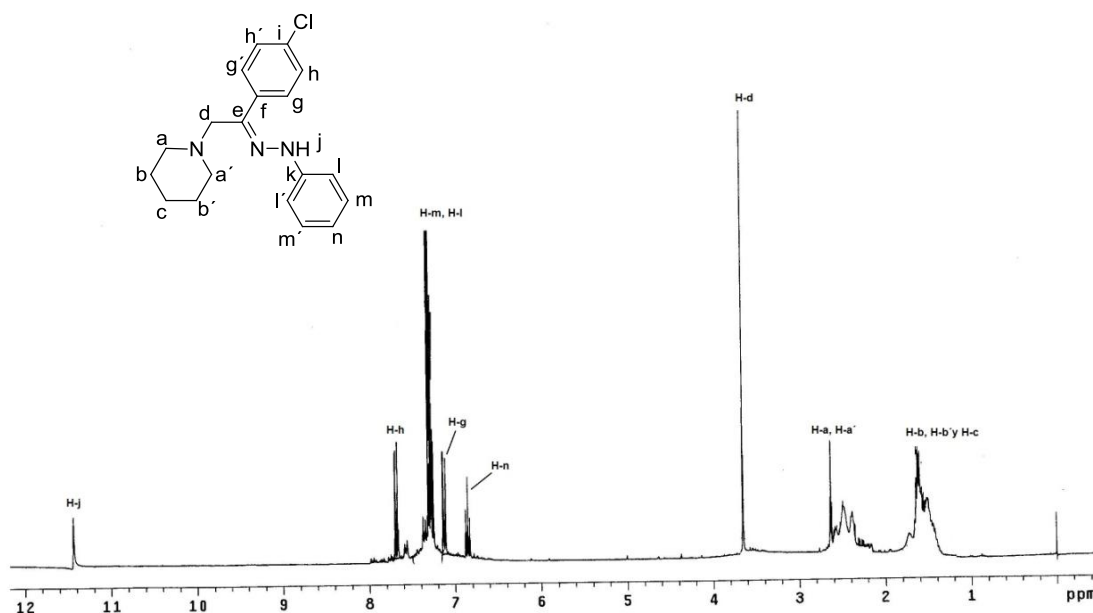
Apéndice C-1. Espectro de masas (IE) para el compuesto 2d



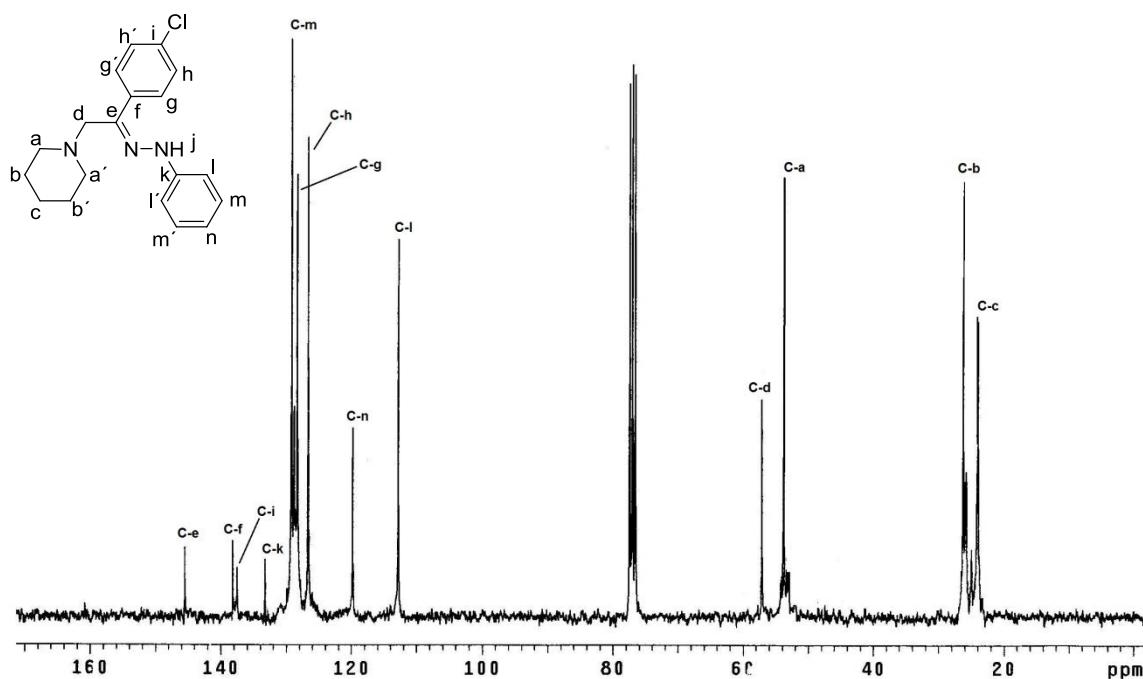
Apéndice C-2. Espectro de infrarrojo (Sol/CHCl<sub>3</sub>) para el compuesto 2d



# Síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas por medio de un acoplamiento tipo Mannich, como posibles ligantes en la formación de complejos ciclopladados



Apéndice C-3. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) para el compuesto 2d



Apéndice C-4. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) para el compuesto 2d



## Referencias

- 1 R. Miranda, O. Noguez, B. Velasco, G. Arroyo, G. Penieres, J. Martinez, F. Delgado, *Educacion química*. 2009, 421.
- 2 R. Carballido, *Síntesis asistida por microondas de compuestos de interés biológico e industrial: haloarenos, fulvenos, tricloropirrolidonas, azoles y flavonoides. Modelado de espectros de absorción electrónica de flavonoides*. Tesis doctoral. Universidad de Santiago de Compostela. 2007.
- 3 C. Williamson, P. Anastas, *Green Chemistry. Frontiers in benign Chemical Syntheses and Processes*. Oxford University. New York. 1998.
- 4 P.T. Anastas, J.C. Warner, *Green Chemistry: Theory and practice*. Oxford University Press. New York: 1998.
- 5 R. Sanghi, M. Srivastava, et al., *Green Chemistry. Environment Friendly Alternatives*. Narosa Ed. Kanpur. 2008.
- 6 E. Blount, L. Clarimón, A. Cortés, J. Riechmann, *Industria como naturaleza: hacia la producción limpia*. Catarata. Madrid. 2003.
- 7 S. E. Manahan, *In Green Chemistry. Fundamentals of Sustainable Chemical Science and Technology*. ChemChar Research Inc. Columbia. 2004.
- 8 K. M. Doxsee, J. E. Hutchison, *In Green Organic Chemistry. Strategies. Tools and Laboratory Experiments*. Thomson: Brooks/Cole. Belmont. 2004.
- 9 (a) J. Haggin, *Chem. Eng. News* 1996, **74(23)**, 38. (b) J. A. Casumano, *J. Chem. Educ.* 1995, **72**, 959. (c) T. J. Collins, *J. Chem. Educ.* 1995, **72**, 965. (d) P. V. Tebo, *Chemtech* 1998, **28(3)**, 8. (e) C. R. Strauss, J. L. Scott, *Chem. Ind. London*, 2001, 610.
- 10 Mc Murry, *Química organica*. 7ª. Thomson. México. D.F. 2008
- 11 R. Serway, J. Jewett, *Física para ciencias e ingeniería con física moderna*. 7ª. CENGAGE. México. D.F. 2009
- 12 R.A. Smith, F.E. Jones, R.P. Chasmar, *The detection and measurement of infrared radiation*. Claredon Press Oxford. London. 1968
- 13 R.S. Varma, *Green Chemistry*, 1999, **1**, 43.



- 14 J. Crecente, *Síntesis orgánica asistida por microondas. Obtención de enol carbamatos, tetrahydroisoquinolinas benzazepinas, arilcumarinas, cumarinocumarinas y núcleos de dendrimeros. Aplicaciones*. Tesis doctoral. Universidad de Santiago de Compostela, 2009.
- 15 J. W Vanderhoff, *Method for carrying out chemical reactions using microwave energy* US Pat. 1969 3432413
- 16 R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.* 1986, **27**, 279.
- 17 R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.* 1986, **27**, 4945.
- 18 L. Reyes, S. Corona, G. Arroyo, F. Delgado, R. Miranda, *Int. J. Mol. Sci.*, 2010, **11**, 2576.
- 19 V. Barbieri, M. Grazia, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 8289.
- 20 Z. Zheng, G. Yang, *Bioorg. & Med. Chem.*, 2006, **14**, 8666.
- 21 S. Chandrasekhar, P. Karri, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **11**, 174.
- 22 G.J. Conn, D.G. Avery, *Infrared methods. Principles and applications*. Academic Press. New York. 1960
- 23 A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* 1850, **75**, 27.
- 24 A. Hantzsch, *Liebigs Ann. Chem.* 1882, **215**, 1.
- 25 R. Lygaitis, V. Getautis, V. Grazulevicius, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 770.
- 26 T. L. Holton, H. J. Shechter, *Org. Chem.* 1995, **60**, 4725.
- 27 M. Boshar, J. Fink, H. Heydt, O. Wagner, M. Regitz, *In Methoden Der Organischen Chemie* (Höubner Weyl); D. Klamann, H. Hagemann. Org Thieme: New York, 1990.
- 28 A. Pross, S. Sternhell, *Aust. J. Chem.* 1970, **23**, 989.
- 29 D. Barton, G. Bashiardes, J. Fourrey. *Tetrahedron Lett.* 1983, **24**, 1605.
- 30 D. Barton, G. Bashiardes, J. Fourrey. *Tetrahedron*. 1988, **44**, 147.





- 31 S. Rozen, D. Zamir, *J. Org. Chem.* 1991, **56**, 4695.
- 32 A. J. Fry, J. N. Cawse, *J. Org. Chem.* 1967, **32**, 1677.
- 33 D. Todd, *Org. React.* 1948, **4**, 378.
- 34 K. Manabe, H. Oyamada, K. Sugita, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.* 1999, **64**, 8054.
- 35 J. M. Keith, L. Gomez, *J. Org. Chem.* 2006, **71**, 7113.
- 36 J. M. Keith, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* 2004, **6**, 153.
- 37 (a) K. L. Tan, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, **46**, 1315; (b) R. Hirabayashi, C. Ogawa, M. Sugiura, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, **39**, 9493; (c) R. Berger, P. M. A. Rabbat, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* 2003, **125**, 9596.
- 38 P. Vicini, F. Zani, P. Cozzini, I. Doytchinova, *Eur. J. Med. Chem.* 2002, **37**, 553.
- 39 B. Kocuyigit-Kaymakcioglu, S. Rollas, *Farmaco*, 2002, **57**, 595.
- 40 J. V. Ragavendran, . Sriram, S.K. Patel, I.V. Reddy, N. Batharathwajan, J. Stables, P. Yogeewari, *Eur. J. Med. Chem.* 2007, **42**, 146.
- 41 S. Rollas, N. Gulerman, H. Erdeniz, *Farmaco*, 2007, **57**, 171.
- 42 C. Lopez, J. Granell, *J. Organomet. Chem.*, 1998, **555**, 211.
- 43 G. R. Newkome, D. L. Fishel, *Org. Synth.*, 1970, **50**, 103.
- 44 S. M. Parmeter, *Org. Reactions*, 1965, **10**, 1.
- 45 E. Enders, *Methoden der Organischen*. 4<sup>a</sup>, Houben-Wely, 1965.
- 46 S. Hüng, O. Boes, *Ann. Chem.*, 1953, **28**, 579.
- 47 V. N. Drezd, *Bull. Acad. Sci. SSSR.*, 1965, 1855.
- 48 F. R. Japp, Klingemann, *Liebigs Ann. Chem.* 1888, **247**, 190.
- 49 (a) H. Beraldo, D. Gambino, *Mini-Rev. Med. Chem.* 2004, **4**, 31–39; (b) D. C. Greenbaum, Z. Mackey, E. Hansell, P. Doyle, J. Gut, C. R. Caffrey, J. Lehrman, P. J. Rosenthal, J. H. McKerrow, K. Chibale, *J. Med. Chem.* 2004, **47**, 3212.



- 50 (a) R. F. F. Costa, A. P. Rebolledo, T. Matencio, H. D. R. Calado, J. D. Ardisson, M. E. Cortes, B. L. Rodrigues, H. Beraldo, *J. Coord. Chem.* 2005, **58**, 1307; (b) A. P. Rebolledo, M. Vieites, D. Gambino, O. E. Piro, E. E. Castellano, C. L. Zani, E. M. Souza-Fagundes, L. R. Teixeira A. A. , Batista, H. Beraldo, *J. Inorg. Biochem.* 2005, **99**, 698.
- 51 (a) M. Lemay, W. W. Ogilvie, *J. Org. Chem.* 2006, **71**, 4663; (b) M. Lemay, L. Aumand, W. W. Ogilvie, *Adv. Synth. Catal.* 2007, **349**, 441; (c) M. Lemay, W. W. Ogilvie, *Org. Lett.* 2005, **7**, 4141.
- 52 (a) U. Salgm-Goksen, N. Gokhan-Kelekci, O. Goktas, Y. Koysal, E. Kilic, S. Isik, G. Aktay, M. Ozalp, *Bioorg. Med. Chem.* 2007, **15**, 5738; (b) A. C. L. Leite, R. S. de Lima, D. R. D. Moreira, V. D. O. Cardoso, A. C. G. de Brito, L. M. F. dos Santos, M. Z. Hernandez, A. C. Kiperstok, R. S. de Lima, M. B. P. Soares, *Bioorg. Med. Chem.* 2006, **14**, 3749; (c) S. Bondock, W. Khalifa, A. A. Fadda, *Eur. J. Med. Chem.* 2007, **42**, 948.
- 53 V. Atlan, H. Bienaymé, L. El Kaim, A. Majee, *Chem. Commun.* 2000, 1585.
- 54 K. L. Yamada, M. Shibasaki, S. J. Harwood, H. Gröger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1999, **38**, 3504.
- 55 L. El Kaim, L. Gautier, L. Grimaud, L.M. Harwood, V. Michaut, *Green Chemistry.* 2003, **5**, 477.
- 56 J. Long, J. Hu, X. Shen, B. Ji and K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 10; C. Cimarrelli, A. Mazzanti, G. Palieri and E. Volpini, *J. Org. Chem.* 2001, **66**, 4759
- 57 B. King, *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, Wiley, USA, Vol **6**, 2005, 3010.
- 58 A. C. Cope, R. W. Siekman. *J. Ame. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 3272.
- 59 K.K. Lo, C. Chung, T.K. Lee, L. Lui, K.H. Tang, N. Zhu, *Inorg. Chem.*, 2003, **42**, 6886.
- 60 E. G. Rodrigues, L. S. Silva, D. M. Fausto, M. S. Hayashi, S. Dreher, E. I. Santos, J. B. Pesquero, L. R. Travassos, C. F. Caires, *Int. J. Cancer*, 2003, **107**, 498.
- 61 V. V. Dunina, O. N. Gorunova, *Russ. Chem. Rev.*, 2004, **73**, 309.
- 62 X. Zhengchang, N. Wang, M. Dal, A. Li, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 3337.
- 63 J. M. Camus, P. R. Garcia, J. Andrie, P. Richard, R. Poli, *J. Organomet. Chem*, 2005, **690**, 1659.
- 64 R.B. Bedford, C.S.J. Cazin, D. Holder, *Coord. Chem. Rev.* 2004, **248**, 2283.



- 65 J. Vicente, I. Saurallamas, P. G. Jones, *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, 1993, 3619.
- 66 I. R. Girling, D. A. Widdowson, *Tetraedron Lett.*, 1982, **23**, 1957.
- 67 H. Horino, N. Inoue, *J. Org. Chem.* 1981, **46**, 4416.
- 68 H. J. Alper, *Organomet. Chem.* 1973, **61**, C62.
- 69 N. D. Cameron, M. Kilner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1975, 687.
- 70 (a) S. Pratapan, P. M. Scaria, K. Bhattacharyya, P. K. and M. V. George, *J. Am. Chem. Soc.*, 185, **29**, 1972. (b) X. Deng, N. S. Mani, *J. Org. Chem.* 2008, **73**, 2412. (c) K. Niknam, A. R. Kiasat, B. Karami, N. Heydari, *Turk J Chem*, 2007,**31**, 135.
- 71 C. R. Strauss, R. W. Trainor, *Aust. J. Chem.* 1995, **48**, 1665.
- 72 F. Langa, P. De la Cruz, A. De La Hoz, A. Díaz-Ortiz, E. Díez-Barra, *Comtemp. Org. Synth.* 1997, **4**, 373.
- 73 M. Morales, J. Martinez, L. Reyes, O. Hernandez, G. Arroyo, A. Obaya, R. Miranda, *Educ. quím.*, 2011, **22**, 240.