



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Síntesis de ésteres cinámicos por acoplamiento Mizoroki-Heck
activado por irradiación infrarroja empleando un complejo
ciclopaladado como catalizador.

Tesis

Qué para obtener el grado de
Licenciado en Química Industrial

Presenta

Gustavo Daniel Perea Reyes

Asesor

Dr. Fernando Ortega Jiménez

Cuautitlán Izcalli, Estado de México 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
SECRETARÍA GENERAL
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



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

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDEBASTIDA BRAVO
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis**

Síntesis de ésteres cinámicos por acoplamiento Mizoroki-Heck activado por irradiación infrarroja empleando un complejo ciclopaladado como catalizador

Que presenta el pasante: **Gustavo Daniel Perea Reyes**

Con número de cuenta: **309200426** para obtener el título de: **Licenciado en Química Industrial**

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

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 08 de Junio de 2023.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

| | NOMBRE | FIRMA |
|----------------------|--|-------|
| PRESIDENTE | M.F.Q. María Cristina Mayela García Ruiz | |
| VOCAL | Dra. María Inés Nicolas Vázquez | |
| SECRETARIO | Dr. Fernando Ortega Jiménez | |
| 1er. SUPLENTE | Dr. Benjamín Velasco Bejarano | |
| 2do. SUPLENTE | Dra. María Olivia Noguez Córdova | |

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

LMCF/cga*



Este trabajo se realizó en la sección de química orgánica de la FES Cuautitlán
bajo la asesoría del Dr. Fernando Ortega Jiménez

Los resultados de este trabajo fueron presentados en el 5to Congreso de
Educación y Tecnología realizado del 17-20 de junio de 2019 en las instalaciones
de la FES Cuautitlán.

ÍNDICE

| | |
|---|-----|
| Índice..... | i |
| Agradecimientos..... | iii |
| Dedicatorias | iv |
| Abreviaturas y acrónimos..... | v |
| Lista de compuestos sintetizados..... | vi |
| Introducción..... | 1 |
| Generalidades | 4 |
| Cinamatos. | 4 |
| Métodos tradicionales de síntesis de ésteres..... | 4 |
| Métodos novedosos para síntesis de ésteres. | 5 |
| Catálisis..... | 6 |
| Reacción Mizoroki-Heck..... | 8 |
| Paladaciclos. | 9 |
| Radiación infrarroja. | 11 |
| Aplicación de la radiación IR | 12 |
| Hipótesis..... | 15 |
| Objetivos | 16 |
| Objetivo generales. | 16 |
| Objetivos particulares..... | 16 |
| Parte Experimental..... | 17 |
| Reactivos y Equipo..... | 17 |
| Metodología experimental | 18 |
| Síntesis del compuesto ciclopaladado. | 18 |
| Optimización del sistema catalítico. | 18 |
| Síntesis de ésteres cinámicos..... | 19 |
| Resultados y discusión..... | 23 |
| Síntesis del complejo ciclopaladado..... | 23 |
| Optimización del sistema catalítico | 25 |

| | |
|------------------------------------|----|
| Concentración de catalizador | 26 |
| Evaluación de la base | 27 |
| Evaluación de disolventes | 28 |
| Síntesis de ésteres cinámicos..... | 29 |
| Conclusiones..... | 33 |
| Bibliografía. | 34 |
| Apéndice espectroscópico..... | 39 |

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Fernando Ortega Jiménez por permitirme formar parte de su grupo de investigación. Le agradezco su apoyo, confianza y enseñanzas, no solo como profesor, sino también como investigador.

A mis amigos de carrera con quienes pasé todas las aventuras propias de la vida universitaria tanto dentro del salón como en ese rincón de la FES donde solíamos reunirnos.

A mis *roomies* con quienes además de vivir el día a día en la universidad tuvieron que soportarme el resto del día. Gracias por ser mi despertador ocasional, por las noches de estudio y de tareas, pero sobre todo por todas las noches de café, donde además de haber burlas de nuestro acontecer en la facultad hubo mucha, mucha motivación.

A los compañeros del laboratorio, por las enseñanzas, las pláticas, las risas y sobre todo por haber formado un círculo de confianza cuando las cosas no marchaban bien.

A la familia Sánchez Guerrero quienes me acompañaron en gran parte de este camino. Gracias por brindarme todo cuanto estuvo en sus manos.

DEDICATORIAS

A mi mamá, quien no ha hecho nada más que apoyarme en cada una de mis decisiones, además de ayudar a convertirme en la persona que soy.

A mi papá, quien con su ejemplo me ha enseñado el tipo de hombre que quiero ser.

A mi hermana, por su incondicional apoyo y confianza. Te estoy sumamente agradecido por tomar un rol que quizás no te correspondía.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.

Ac: acetilo.

AcOEt: acetato de etilo.

CCF: Cromatografía en capa fina.

δ : desplazamiento químico.

d: señal doble.

DMF: *N,N*-dimetilformamida.

DMA: *N,N*-dimetilacetamida.

GEA: Grupo electro-atractor.

GED: Grupo electro-donador.

Hz: Hertz.

IR: Infrarrojo.

J: Constante de acoplamiento.

m: Señal múltiple.

Me: Metilo.

mL: Mililitros.

p.f.: Punto de fusión.

ppm: Partes por millón.

RMN ¹³C: Resonancia magnética nuclear de carbono-13.

RMN ¹H: Resonancia magnética nuclear de hidrógeno-1.

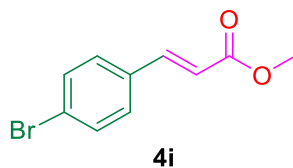
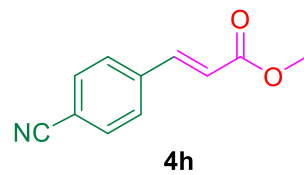
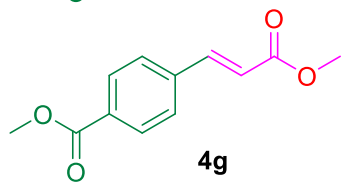
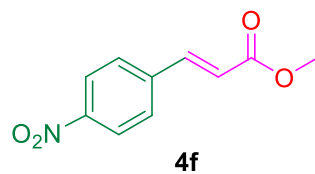
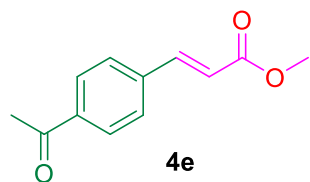
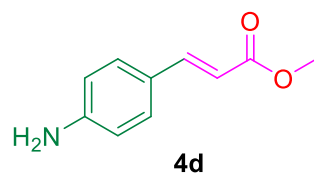
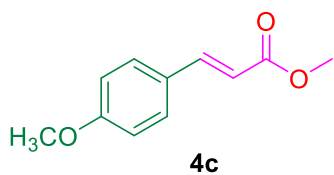
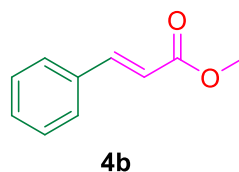
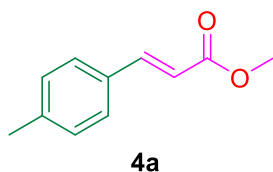
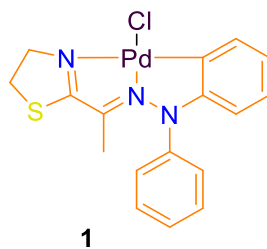
s: Señal simple.

t: señal triple.

TON: *Turn over number* (por sus siglas en inglés).

TOF: *Turn over frequency* (por sus siglas en inglés).

LISTA DE COMPUESTOS SINTETIZADOS



INTRODUCCIÓN

La química orgánica es una de las ramas de la química que centra su atención al estudio de los compuestos de carbono, considerando sus propiedades estructurales y reactivas. Lo anterior con el fin de mejorar la calidad de vida de las personas. Podemos mencionar como ejemplo de compuestos orgánicos a los medicamentos, plásticos, fibras ya sean sintéticas o naturales entre otros.

A su vez, la química orgánica se puede dividir en tres campos: Estructura, dinámica y síntesis¹. Estas tres áreas están relacionadas entre sí. La síntesis orgánica se centra en la construcción de moléculas mediante el uso de reacciones químicas y su aplicación deriva del conocimiento tanto de la estructura como de la dinámica de las moléculas¹.

Dentro de la gran mayoría de compuestos orgánicos que existen podemos destacar a los ésteres; que son compuestos orgánicos derivados de ácidos carboxílicos², esta clase de compuestos son producidos de forma natural por plantas y animales en su gran mayoría. Son compuestos ampliamente utilizados a nivel industrial como: disolventes, esencias, ceras, fármacos, precursores en síntesis de fibras, colorantes, cosméticos, entre otros³.

Los ésteres cinámicos en particular son compuestos derivados del ácido cinámico y tienen uso como protectores solares para la piel⁴, además de ser utilizados como retardadores de la foto-oxidación en diferentes materiales como papel⁵ y vidrio, debido a su capacidad de absorber luz ultra violeta⁶. Algunos derivados de diferentes hidroxicinamatos presentan fuerte protección ante enfermedades inflamatorias⁷, también presentan propiedades saborizantes y aromáticas⁸. Por último, también se ha estudiado su uso como cristales líquidos.

Por otro lado, un grupo de compuestos que han sido de gran interés en la síntesis orgánica son los compuestos organopaldados y dentro de esta gran familia de complejos destacan los denominados complejos ciclopaladados o paladaciclos los cuales se conocen desde la década de los 1960's⁹. Este tipo de compuestos han sido ampliamente estudiados debido a las diferentes aplicaciones que tienen; como

ejemplo podemos resaltar su uso como agentes mesógenos¹⁰ y fotoluminocentes¹¹ así como moléculas biológicamente activas para tratamientos contra el cáncer¹².

Los paladaciclos pueden ser sintetizados de manera sencilla y suelen tener propiedades tanto físicas como químicas únicas, lo cual los ha colocado como excelentes precursores catalíticos, en especial en reacciones de acoplamiento cruzado C-C¹³.

En este contexto, las reacciones de acoplamiento cruzado llegaron a revolucionar la síntesis orgánica, pues gracias a ellas, se encontraron nuevas rutas para lograr la formación de enlaces C-C¹⁴. En 1965 Tsuji reportó la primera reacción de acoplamiento catalizada por paladio. Subsecuentemente se desarrolló el estudio e invención de un gran número de reacciones de este tipo, entre las cuales podemos destacar las reacciones del tipo: Mizoroki-Heck, Suzuki-Miyaura y Negishi. Las cuales destacan por ser comúnmente utilizadas en la síntesis de fármacos o agroquímicos¹⁵⁻¹⁷.

En particular, la reacción de Heck o Mizoriki-Heck es una reacción que ocurre entre un halogenuro de vinilo o arilo, una olefina deficiente en electrones, una base apropiada y una fuente de paladio, dando como resultado la inserción de la olefina generando un nuevo enlace carbono-carbono¹⁸. Este método es una de las herramientas sintéticas más importantes en química orgánica, debido a su gran potencial para generar enlaces C-C, su tolerancia a una amplia variedad de disolventes y grupos funcionales.

Por otra parte, a raíz del surgimiento de la denominada química verde, se han desarrollado nuevas metodologías en cuanto a fuentes de energía de activación no convencionales, tales como las microondas¹⁹, el ultrasonido²⁰, la mecanoquímica²¹ y la radiación infrarroja (IR)²².

La IR por su parte, es una fuente de energía que como calentamiento no convencional ha sido explorada con gran éxito en diferentes transformaciones químicas tales como; la condensación de Knoevenagel²³, la síntesis de ésteres tipo Biginelli²⁴, la obtención de diindolmetanos²⁵, las reacciones de acoplamiento C-C²⁶, entre otras, dando excelentes resultados.

Con base en lo anterior, el presente trabajo de tesis presenta los resultados de la síntesis de una familia de ésteres cinámicos mediante un acoplamiento Mizoroki-Heck, el cual es promovido por radiación IR empleando un complejo ciclopaladado como precursor catalítico. Además, se describe la caracterización de los mismos mediante la técnica de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , así como por punto de fusión.

GENERALIDADES

CINAMATOS.

Los ésteres son compuestos derivados de ácidos carboxílicos en los que el grupo OH ha sido sustituido, ya sea, por un grupo alcoxi o ariloxi²⁷ (Figura 1).

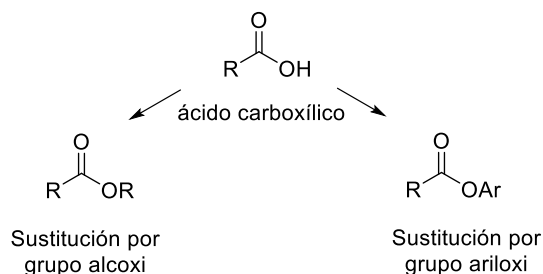


Figura 1. Derivatización de ácidos carboxílicos a ésteres.

Los cinamatos, en especial, son ésteres que derivan del ácido cinámico (Figura 2). La importancia de esta familia de compuestos está en su uso en farmacia, por ejemplo, en protectores solares²⁸, como inhibidores de amino oxidasa;²⁹ en el tratamiento de la depresión, agentes antimicrobianos³⁰, además de ser utilizados como retardadores de la foto-oxidación en diferentes materiales como papel³¹ y vidrio, debido a su capacidad de absorber luz UV³². También presentan propiedades saborizantes y aromáticas³³. Por último, recientemente se ha estudiado el uso de algunos ésteres cinámicos como cristales líquidos³⁴.

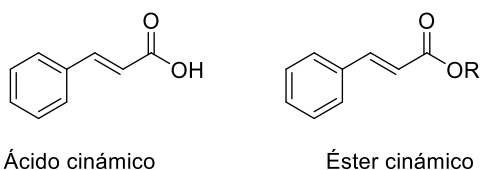
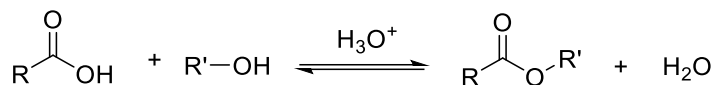


Figura 2. Ácido cinámico y éster cinámico.

MÉTODOS TRADICIONALES DE SÍNTESIS DE ÉSTERES.

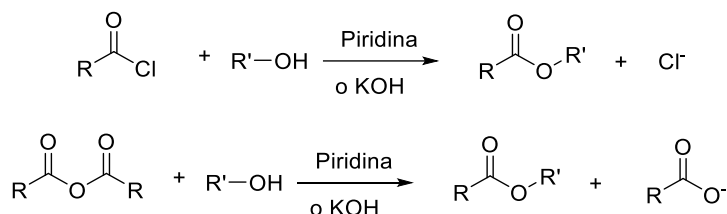
Los ésteres son sintetizados comúnmente mediante la esterificación de Fischer (Esquema 1), reacción que ha sido utilizada desde 1895³⁵, en la cual un ácido carboxílico reacciona con un alcohol en medio ácido para dar como resultado el

éster y agua³⁶. Esta reacción se ve limitada al uso de alcoholes sencillos como metílico, etílico y propílico; pues es necesario el empleo de grandes cantidades de alcohol para obtener buenos resultados.



Esquema 1. Esterificación de Fischer.

Otro método tradicional para la síntesis de ésteres es mediante la reacción de cloruros o anhídridos de ácidos que reaccionan con alcoholes en medios básicos³⁶ (Esquema 2).

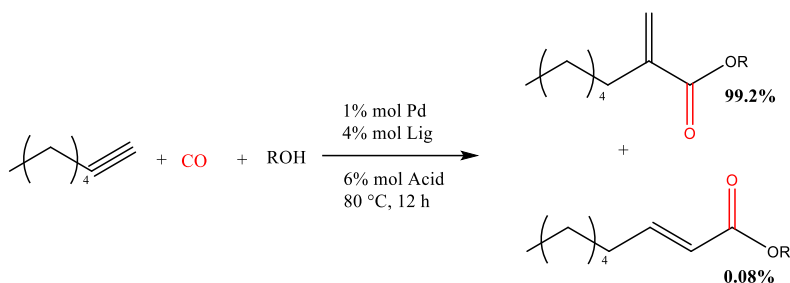


Esquema 2. Métodos comunes para la obtención de ésteres.

MÉTODOS NOVEDOSOS PARA SÍNTESIS DE ÉSTERES.

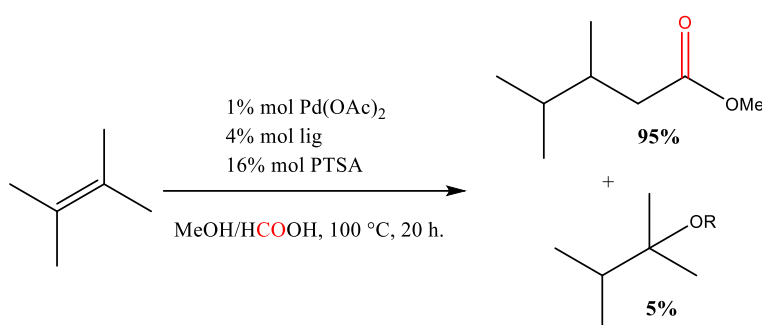
Debido al interés por obtener ésteres cada vez más complejos se han buscado rutas sintéticas novedosas que no utilicen ácidos carboxílicos o sus derivados como sustrato. Como ejemplo se puede mencionar

- Carbonilación de alquenos o alquinos³⁷, la cual se lleva a cabo en presencia de paladio, un ligante y CO a altas presiones teniendo como resultado en algunas ocasiones la mezcla de isómeros ramificados y lineales (Esquema 3).



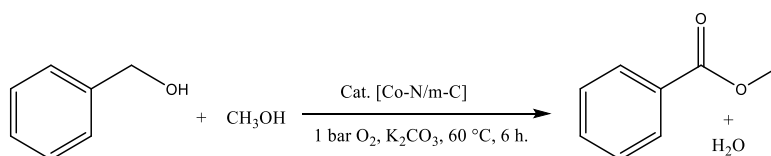
Esquema 3. Carbonilación de alquinos.

• Alcoxycarbonilación de alquenos³⁸ también catalizada por paladio, utilizando ácido fórmico como fuente de CO (Esquema 4).



Esquema 4. Alcoxycarbonilación de alquenos.

• Oxidación de alcoholes a ésteres³⁹, utilizando un precursor catalítico de cobalto dopado con nitrógeno en condiciones básicas y 1 bar de Oxígeno (Esquema 5).



Esquema 5. Oxidación de alcoholes.

CATÁLISIS.

La velocidad de las reacciones es uno de los parámetros que siempre ha llamado la atención de los químicos. Se sabía que existen variables que influyen en la misma como pueden ser la temperatura, concentración de reactivos, presión, etc. Fue

hasta 1832 cuando Berzelius⁴⁰, al tratar de describir una fuerza que dirigía una reacción química en presencia de ciertas sustancias, introdujo el término “catálisis”. Existen 2 tipos de catálisis, homogénea y heterogénea. La primera de ellas se caracteriza por ser un sistema homogéneo, es decir, el catalizador y los reactivos están en una sola fase, ya sea gaseosa o, comúnmente líquida, esto facilita la interacción entre los reactantes, así como la caracterización de los intermediarios. En la segunda el catalizador y los reactivos están en fases diferentes, siendo los reactivos gaseosos y el catalizador sólido la combinación más práctica. Por lo tanto, la reacción se lleva a cabo en la superficie del catalizador⁴¹.

La catálisis es un proceso cíclico, cuyo catalizador en una forma está involucrado en el enlace químico con los reactivos y los productos se liberan de otra forma, por lo que el catalizador se regenera a su estado inicial.

Un catalizador es entonces, una entidad química que cambia la velocidad de reacción, sin consumirse, debido a la interacción con alguno de los reactivos, creando así una ruta alterna con una energía de activación (E_a) menor⁴² (Figura 3).

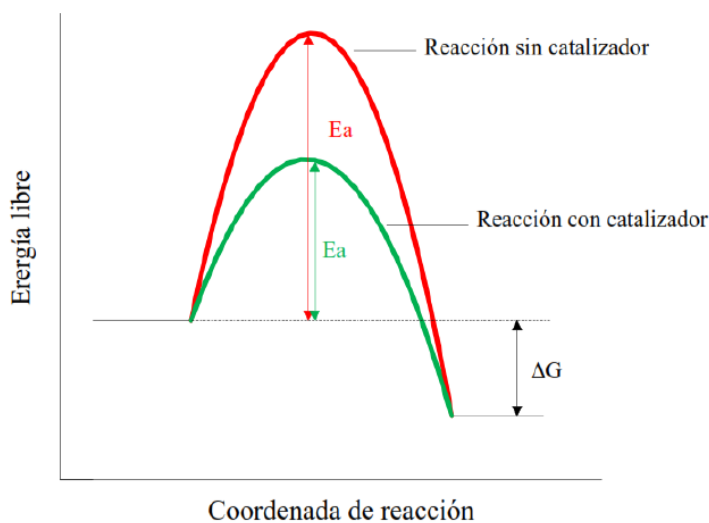


Figura 3. Energía de activación en reacciones catalizadas y no catalizadas.

Para determinar la actividad que posee un catalizador se utilizan dos parámetros.

•El *Turn Over Number* (TON): Es el número de ciclos catalíticos que el catalizador es capaz de realizar. Está en función de los moles de producto generados por cantidad de catalizador utilizado.

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

•El *Turn Over Frequency* (TOF): Es el número de ciclos catalíticos que se llevan a cabo por unidad de tiempo.

$$TOF = \frac{\text{Cantidad de Producto [mol]}}{\text{Cantidad de catalizador [mol]} \cdot \text{tiempo [h]}}$$

Entonces, mientras más activa sea la especie catalítica los valores de TON y TOF serán de mayor magnitud.

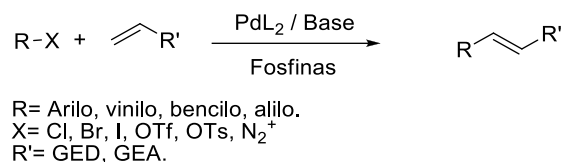
REACCIÓN MIZOROKI-HECK.

Las reacciones de acoplamiento cruzado son metodologías que han revolucionado la síntesis orgánica, pues generan enlaces entre átomos que por rutas convencionales sería difícil lograr, estas se caracterizan por realizarse sobre electrófilos y son catalizadas por metales de transición.¹⁴

A finales de la década de los 1960's Richard Heck¹⁸ reportó por primera vez la arilación de alquenos en presencia de compuestos de Paladio en cantidades estequiométricas⁴³. Años después Tsutomu Mizoroki modificó y mejoró esta reacción realizándola con cantidades catalíticas de cloruro de paladio y acetato de potasio como base⁴⁴. Estos estudios sentaron un precedente para posteriormente dar a conocer la reacción conocida actualmente como acoplamiento Mizoroki-Heck.

El acoplamiento Mizoroki-Heck es una reacción que ocurre entre un halogenuro de vinilo o arilo, una olefina la cual puede estar sustituida ya sea con un grupo electro

donador (GED) o bien un grupo electro atractor (GEA), una base apropiada y una fuente de paladio, dando como resultado la inserción de la olefina generando un nuevo enlace carbono-carbono¹⁸ (Esquema 6). Esta metodología es frecuentemente socorrida pues presenta una gran tolerancia al uso de diversos disolventes y grupos funcionales.



Esquema 6. Representación general de la reacción Mizoroki-Heck

Desde su surgimiento hasta la actualidad se ha estudiado de forma exhaustiva esta reacción. Estudios en los que se varían condiciones como: diferentes sustratos, temperaturas, diversos solventes o la ausencia de ellos, bases, el uso de una gama de ligantes y fuentes de paladio; como pueden ser sales de paladio en presencia o ausencia de ligantes, complejos ciclopaladados, entre otros¹⁸.

PALADACICLOS.

Un complejo ciclopaladado o paladaciclo (Figura 4)⁴⁵ es todo aquel compuesto cíclico de paladio que contiene un enlace Pd-C, el cual es estabilizado intramolecularmente por uno o dos átomos donadores neutros (Y) dónde la parte restante de la molécula puede actuar como un ligante aniónico donador de cuatro electrones (CY) o seis electrones (YCY)⁴⁵ (Figura 4). El descubrimiento de estos compuestos viene de la mano con el estudio de las reacciones de acoplamiento, pues fueron observados por primera vez como intermediarios en este tipo de reacciones⁴⁶.

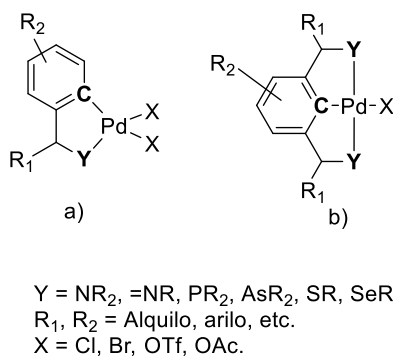


Figura 4. Estructura de paladaciclos.

Los paladaciclos del tipo CY comúnmente son compuestos diméricos con puentes formados por halógenos o acetatos y pueden tener configuración *cis*- o *trans*- (Figura 5)⁵⁰.

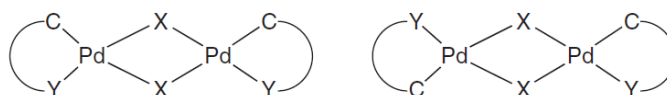


Figura 5. Isomería geométrica de paladaciclos.

Por otro lado, los complejos YCY generalmente son monoméricos y se pueden representar de manera general como un anillo *orto*-disustituido con tres átomos donadores unidos al paladio⁵¹, creando dos metalaciclos de cinco miembros, dotando de mayor estabilidad el enlace Pd-C⁵². Los complejos YCY se dividen en simétricos y asimétricos (Figura 6). Los primeros cuentan con dos átomos donadores idénticos en las posiciones *orto*-del anillo aromático central. Mientras los segundos no poseen estos dos átomos donadores en posición *orto*- del anillo aromático central⁵³.

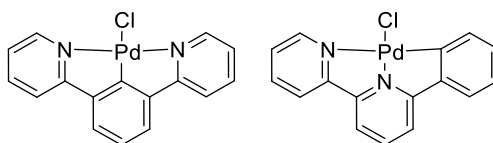


Figura 6. Paladaciclos simétricos y asimétricos.

El estudio de los paladaciclos sigue siendo de gran interés gracias a que son ampliamente utilizados en catálisis homogénea ya que, como se ha mencionado, presentan propiedades físicas y químicas únicas, además de ser de fácil síntesis y

manipulación⁴⁷. Lo cual los hace excelentes precursores catalíticos, ya que es posible diseñar sus propiedades estéricas, electrónicas y/o quirales; esto es de gran ayuda cuando se buscan síntesis enantioselectivas.⁴⁸

RADIACIÓN INFRARROJA.

La radiación electromagnética es energía a través del espacio en forma de ondas. Estas viajan a la velocidad de la luz en el vacío, lo que las hace diferentes es la longitud de onda y su frecuencia.⁵⁴ Cuando hablamos de las ondas que comprenden entre los 780 y los 10^6 nm, nos referimos a la radiación IR (Figura 7).⁵⁵ Esta a su vez se divide en tres regiones.

- Infrarrojo cercano: comprende de los 780 – 3,000 nm.
- Infrarrojo medio: comprende entre los 3,000 – 5,000 nm.
- Infrarrojo lejano: comprende entre los 5,000 – 10^6 nm.

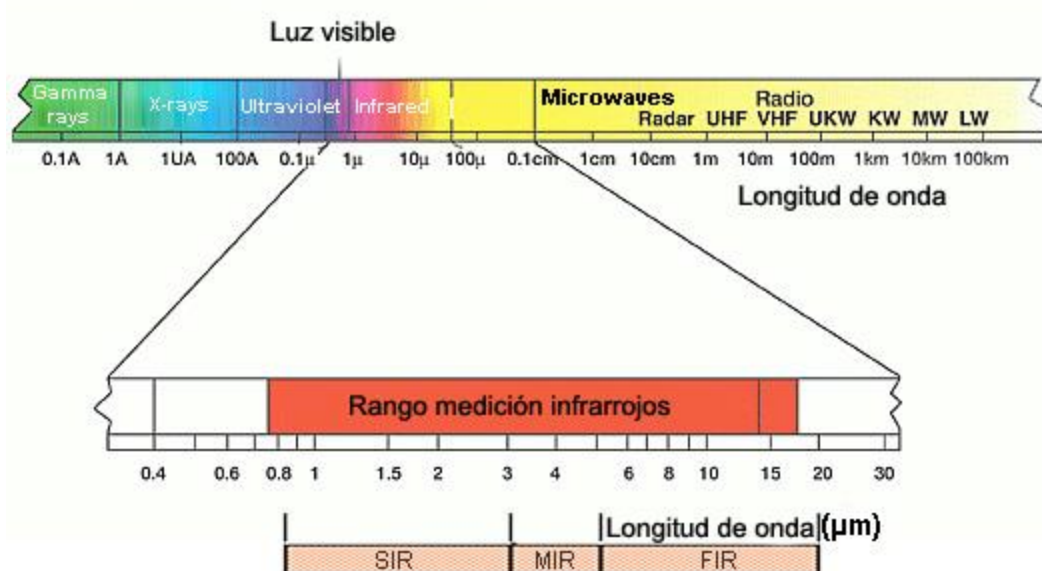


Figura 7. Espectro electromagnético.

En 1800 el astrónomo William Herschel descubrió esta fracción del espectro electromagnético tras detectar un aumento en la temperatura en una zona situada más allá del rojo, zona donde no provenía luz visible alguna.

Cualquier cuerpo con temperatura mayor al cero absoluto emite radiación infrarroja, esto es debido a cambios en los estados de energía de electrones en los orbitales atómicos, o en los estados vibracionales y rotacionales de los enlaces moleculares. El Sol es la principal fuente natural de radiación IR. En cuanto a las fuentes artificiales se refiere, estas se clasifican en dos⁵⁶:

- Emisores no luminosos: consisten en resistencias eléctricas dispuestas sobre una superficie refractaria cerámica. Estas fuentes emiten gran cantidad de IR de onda larga.
- Emisores luminosos: consisten en lámparas hechas de filamentos de tungsteno o carbono colocados en una ampolla de cristal, la cual contiene un gas inerte y un reflector con finalidad de poder controlar la dirección del haz. Estos sistemas pueden alcanzar temperaturas de hasta 1900 °C y emiten IR de onda corta, además luz visible.

APLICACIÓN DE LA RADIACIÓN IR

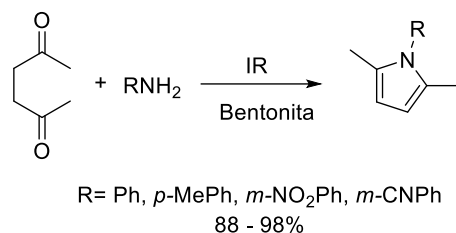
Existen diversas aplicaciones de la IR, en astronomía es utilizada para el estudio de estrellas frías, así como para poder obtener más información sobre el universo joven⁵⁷. Es utilizada también en radares y equipos de visión nocturna por ejércitos y equipos de emergencias. Son además utilizados para mandos a distancia, ejemplo de esto son los controles remotos, dispositivos periféricos de computadoras, puertas automáticas, entre otras. En medicina es utilizada para el tratamiento de lesiones, alivio de artritis⁵⁶, sin mencionar que está relacionado con el aumento de glóbulos blancos.

En química, para lograr la determinación de estructuras orgánicas, previo a la espectroscopía de RMN, la espectroscopía IR era método instrumental comúnmente aplicado⁵⁸. Esto no quiere decir que esta técnica hoy en día sea obsoleta, es utilizada aun, pues nos brinda gran información de los grupos funcionales presentes en las moléculas.

Como se ha mencionado previamente, a partir del surgimiento de la química verde se han desarrollado protocolos para minimizar los requerimientos energéticos en la

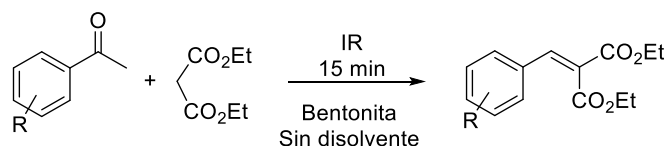
síntesis orgánica. En especial, la radiación IR, como fuente de calentamiento no convencional ha sido estudiada en comparación con otras. Como ejemplo podemos mencionar las siguientes reacciones.

- Reacción de Paal-Knor⁵⁹: Donde a partir de aminas primarias se obtienen diversos pirroles (Esquema 7).



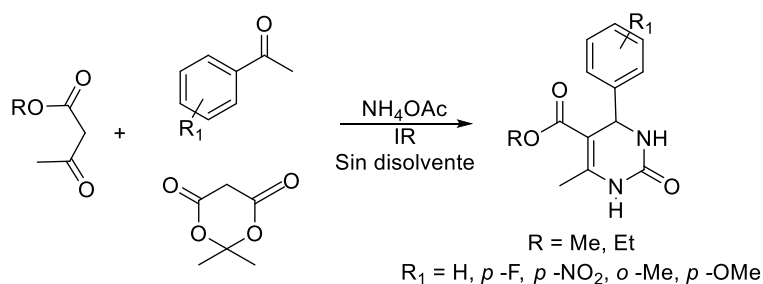
Esquema 7. Reacción de Paal-Knor.

- Reacción de Knoevenagel⁶⁰: es una reacción de condensación entre aldehídos o cetonas y un metileno activado, dando como resultado compuestos α,β –insaturados (Esquema 8)



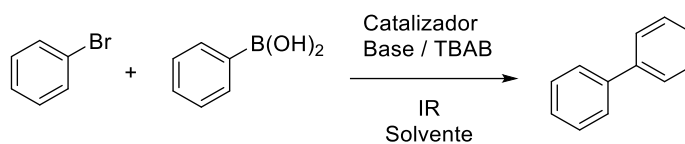
Esquema 8. Reacción de Knoevenagel.

- Reacciones multicomponente⁶¹: para la obtención de dihidropiridinonas utilizando la reacción de Biginelli (Esquema 9)



Esquema 9. Reacción de Biginelli.

• Reacciones de acoplamiento C-C⁶²: En la obtención de bifenilos partiendo bromuros de arilo y ácidos fenilborónicos utilizando condiciones suaves de reacción (Esquema 10).



Esquema 10. Reacción Suzuki-Miyaura.

HIPÓTESIS

Si reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por complejos ciclopaladados son empleadas en la obtención de moléculas de interés sintético y además es conocido que la radiación infrarroja puede promover diferentes transformaciones químicas disminuyendo tiempos de reacción y obteniendo rendimientos excelentes, entonces será posible realizar la síntesis de ésteres cinámicos a través del acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck utilizando como fuente de activación la radiación infrarroja y un complejo ciclopaladado como catalizador.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Llevar a cabo la síntesis de diversos ésteres cinámicos por medio del acoplamiento Mizoroki-Heck empleando la radiación infrarroja como fuente de activación y un complejo ciclopaladado como catalizador, con la finalidad de obtener moléculas de interés sintético.

OBJETIVOS PARTICULARES

Realizar la síntesis de un complejo ciclopaladado a partir de la reacción de paladación directa entre la *N,N*-difenílhidrazona de la 2-acetiltiazolidina y cloruro de paladio.

Explorar el potencial catalítico del complejo ciclopaladado en el acoplamiento Mizoroki-Heck empleando la radiación infrarroja como fuente de activación y encontrar las condiciones óptimas de reacción tales como: concentración de catalizador, tipo de base y disolvente.

Emplear las mejores condiciones de reacción en el acoplamiento Mizoroki-Heck para llevar a cabo la síntesis de diversos ésteres cinámicos.

Caracterizar los productos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas tales como, Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y de ^{13}C .

PARTE EXPERIMENTAL

REACTIVOS Y EQUIPO

Los reactivos utilizados 2-acetil-2-tiazolina, *N,N*-difenilhidrazina hidrociorada, cloruro de paladio, acetato de sodio, trietilamina, sales de potasio; K_3PO_4 , K_2CO_3 , KOAc, así como los halogenuros de arilo; yodobenceno, 4-yodotolueno, 4-yodoanisol, 4-yodoacetofenona, 4-yodoanilina, 4-nitroyodobenceno, 4-yodobenzoato de metilo y 1-bromo-4-yodobenceno fueron adquiridos en Sigma-Aldrich y fueron utilizados sin ningún tratamiento previo.

Los disolventes empleados *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), lactato de etilo y dioxano fueron adquiridos en Sigma-Aldrich mientras que metanol y etanol en Reactivos y Productos Químicos Finos (REPROQUIFIN), todos estos se utilizaron sin tratamiento previo. Por último, para el proceso de purificación se emplearon hexano, acetato de etilo (AcOEt) y diclorometano los cuales fueron destilados previo a su uso y proceden también de REPROQUIFIN.

El equipo para la radiación infrarroja consta de un contenedor metálico cilíndrico al cual se le adapta una lámpara Osram modelo Thera-Therm a 250 W y 125 V, utilizando un dimmer para controlar la temperatura.

El seguimiento de las reacciones se realizó mediante la técnica de cromatografía en capa fina (CCF), para lo cual se utilizaron cromatofolios de 0.25 mm de espesor marca Macherey-Nagel, utilizando luz ultravioleta como revelador.

La purificación de los productos se llevó a cabo mediante cromatografía en columna, utilizando silica gel malla 73/230 o alumina neutra de la marca Macherey-Nagel, como fase estacionaria y gradientes de hexano/AcOEt o hexano/diclorometano como fase móvil.

Para realizar la evaporación de disolventes se utilizó un equipo destilador rotativo marca Heidolph.

La cuantificación de los productos sintetizados se realizó por peso seco utilizando una balanza analítica marca Sartorius.

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

La espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C se realizó en un espectrómetro Varian+300 a 300 MHz, utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3).

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

SÍNTESIS DEL COMPUESTO CICLOPALADADO.

Se siguió la metodología reportada previamente por el grupo de investigación. En un matraz de bola de 50 mL se coloca 1.0 mmol de PdCl_2 en 8 mL de agua destilada, la mezcla es colocada en agitación a temperatura de reflujo por 20 min utilizando IR como fuente de calentamiento. Posteriormente se agregó 1.0 mmol de ligante disuelto previamente en 5 mL de metanol, y se deja a reflujo con IR por 40 min.

Posteriormente se agregan 15 mL de agua y se realizan tres extracciones líquido-líquido con 10 mL de diclorometano. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida.

El producto se purifica mediante cromatografía en columna utilizando alúmina neutra como fase estacionaria y como fase móvil diclorometano al 100%.

Se obtiene un sólido de color rojo-naranja, los datos de punto de fusión y espectros de RMN de ^{13}C y ^1H concuerdan con lo reportado⁶³.

OPTIMIZACIÓN DEL SISTEMA CATALÍTICO.

Para determinar las condiciones óptimas del sistema catalítico, se siguió la siguiente metodología.

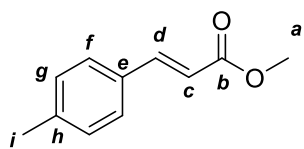
En un matraz de bola de 50 mL se mezclaron 1.0 mmol de 4-yodotolueno, 1.5 mmol de acrilato de metilo, 1.5 mmol de base y el complejo ciclopaladado en 4 mL de disolvente, la mezcla de reacción se colocó a reflujo utilizando IR como fuente de calentamiento. La reacción se siguió por CCF hasta que la materia prima se consumió (Ver tabla 1, 2 y 3). Una vez finalizada la reacción, se deja enfriar y posteriormente se agregan 15 mL de agua y se realizan 3 extracciones sucesivas con 10 mL de hexano. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora el disolvente a vacío obteniendo así el producto en forma pura.

Nota: Se probaron diferentes fuentes de activación, dos con la lámpara IR, probando montajes con la lámpara en horizontal y en vertical y uno más con calentamiento convencional utilizando una mantilla de calentamiento.

SÍNTESIS DE ÉSTERES CINÁMICOS.

Una vez que se cuenta con las condiciones óptimas del sistema catalítico, en un matraz de bola de 50 mL se coloca 1.0 mmol del halogenuro de arilo correspondiente, 1.5 mmol de trietilamina, 1.5 mmol de acrilato de metilo 0.02% mol de complejo ciclopaladado en 4 mL de DMA. La reacción se sigue por CCF y se detiene hasta observar el consumo del halogenuro de arilo correspondiente (ver tabla 4). Se deja enfriar la mezcla de reacción y posteriormente se le añaden 15 mL de agua y se realizan tres extracciones sucesivas con 10 mL de AcOEt. Finalmente, los ésteres obtenidos se purificaron por cromatografía en columna utilizando sílica-gel como fase estacionaria y diversos gradientes de hexano: acetato de etilo como fase móvil.

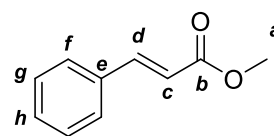
Todos los ésteres cinámicos obtenidos se caracterizaron por punto de fusión y por la técnica espectroscópica de resonancia magnética nuclear de ^{13}C y ^1H , los datos concuerdan con lo informado en la literatura.



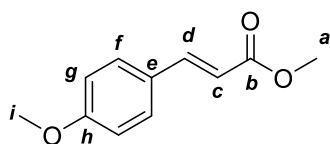
4a

Sólido blanco p.f. 56°C, **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:** 2.38 (s, 3H, Hi); 3.81 (s, 3H, Ha); 6.38 (d, 1H, Hc, *J* = 15.0 Hz); 7.71 (d, 1H, Hd, *J* = 15.0 Hz); 7.19 (d, 2H, Hg *J* = 6.0 Hz); 7.42 (d, 2H, Hf *J* = 6.0 Hz). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ:** 21.42 (Ci); 51.59 (Ca); 116.68 (Cc); 128.04 (Cf); 129.59 (Cg); 131.64 (Ce); 140.68 (Ch); 144.84 (Cd); 167.59 (Cb).

Sólido blanco p.f. 38 °C, **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:** 2.38 (s, 3H, Hi); 3.81 (s, 3H, Ha); 6.42 (d, 1H, Hc, *J* = 15.0 Hz); 7.67 (d, 1H, Hd, *J* = 15.0 Hz); 7.38 (t, 3H, Hg, Hh *J* = 6.0 Hz, *J* = 3 Hz); 7.53 (m, 2H, Hf). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ:** 51.69 (Ca); 117.82 (Cc); 128.08 (Cf); 128.90 (Cg); 130.30 (Ch); 134.41 (Ce); 144.88 (Cd); 167.45 (Cb).



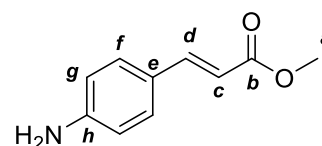
4b



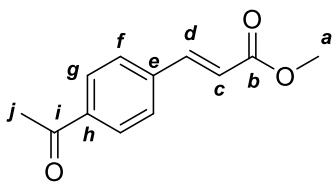
4c

Sólido Blanco p.f. 86 °C, **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:** 3.79 (s, 3H, Ha); 3.84 (s, 3H, Hi); 6.29 (d, 1H, Hc, *J* = 15.0 Hz); 7.63 (d, 1H, Hd, *J* = 15.0 Hz); 6.92 (d, 2H, Hg *J* = 9.0 Hz); 7.46 (d, 2H, Hf *J* = 9.0 Hz). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ:** 51.57 (Ca); 55.38 (Ca); 114.33 (Cg); 115.28 (Cc); 127.13 (Ce); 129.3 (Cf); 144.53 (Cd); 161.40 (Ch); 167.77 (Cb).

Sólido amarillo p.f. 114 °C, **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:** 3.78 (s, 3H, Ha); 3.97 (s, 1H, NH₂); 6.21 (d, 1H, Hc, *J* = 15.0 Hz); 7.58 (d, 1H, Hd, *J* = 15.0 Hz); 6.63 (d, 2H, Hg *J* = 9.0 Hz); 7.32 (d, 2H, Hf *J* = 9.0 Hz). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ:** 51.45 (Ca); 113.23 (Cc); 114.82 (Cg); 124.65 (Ce); 129.91 (Cf); 145.14 (Cd); 148.77 (Ch); 168.15 (Cb).



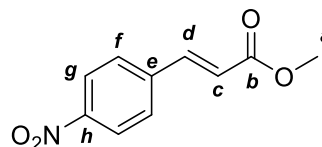
4d



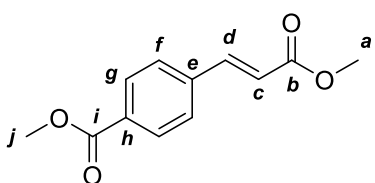
4e

Sólido blanco p.f. 103 °C, **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:** 2.62 (s, 3H, Hj); 3.83 (s, 3H, Ha); 6.50 (d, 1H, Hc, *J* = 15.0 Hz); 7.69 (d, 1H, Hd, *J* = 15.0 Hz); 7.60 (d, 2H, Hf *J* = 9.0 Hz); 7.96 (d, 2H, Hg *J* = 9.0 Hz). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ:** 26.68 (Cj); 51.89 (Ca); 120.34 (Cc); 128.15 (Cf); 128.86 (Cg); 130.11 (Ch); 143.30 (Cd); 166.92 (Cb) 197.28 (Ci).

Sólido amarillo p.f. 150 °C, **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:** 3.84 (s, 3H, Ha); 6.54 (d, 1H, Hc, *J* = 15.0 Hz); 7.93 (d, 1H, Hd, *J* = 15.0 Hz); 7.66 (d, 2H, Hf *J* = 9.0 Hz); 8.84 (d, 2H, Hg *J* = 9.0 Hz). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ:** 52.06 (Ca); 122.10 (Cc); 124.18 (Cg); 128.41 (Ce); 128.64 (Cf); 138.67 (Ch); 141.90 (Cd); 166.46 (Cb).



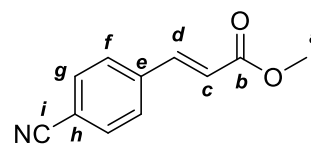
4f



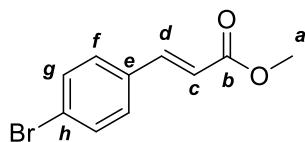
4g

Sólido blanco p.f. 120 °C, **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:** 3.82 (s, 3H, Ha); 3.93 (s, 3H, Hj); 6.49 (d, 1H, Hc, *J* = 15.0 Hz); 7.68 (d, 1H, Hd, *J* = 15.0 Hz); 7.57 (d, 2H, Hg *J* = 9.0 Hz); 8.04 (d, 2H, Hf *J* = 9.0 Hz). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ:** 51.88 (Ca); 52.28 (Cj); 120.19 (Cc); 127.91 (Cf); 130.10 (Cg); 138.59 (Ch); 143.44 (Cd); 166.43 (Cb) 166.96 (Ci).

Sólido blanco p.f. 118 °C, **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:** 3.84 (s, 3H, Ha); 6.50 (d, 1H, Hc, *J* = 15.0 Hz); 7.60-7.70 (m, 5H, Hd, Hf, Hg). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ:** 52.00 (Ca); 113.43 (Ch); 118.1 (Ci); 121.38 (Cc); 128.38 (Cf); 132.63 (Cg); 138.64 (Ce); 142.39 (Cd); 166.55 (Cb).



4h



4i

Sólido amarillo 75 °C, **RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:** 3.81 (s, 3H, Ha); 6.40 (d, 1H, Hc, *J* = 15.0 Hz); 7.60 (d, 1H, Hd, *J* = 15.0 Hz); 7.37 (d, 2H, Hf *J* = 9.0 Hz); 7.51 (d, 2H, Hg *J* = 9.0 Hz). **RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ:** 51.80 (Ca); 118.51 (Cc); 124.56 (Ch); 129.45 (Cf); 13.15 (Cf); 133.31 (Ce); 143.49 (Cd); 167.16 (Cb).

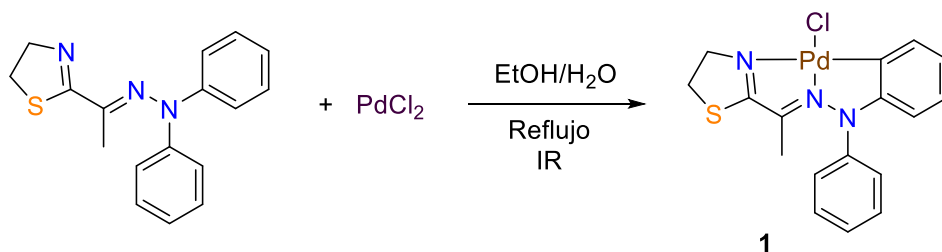
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

SÍNTESIS DEL COMPLEJO CICLOPALADADO.

El equipo de investigación donde se realizó el trabajo de tesis ha estado enfocado en la síntesis de complejos ciclopaladados asimétricos derivados de ligantes tridentados de arilhidrazonas, y su uso como sistemas catalíticos en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck y Suzuki-Miyaura, empleando la irradiación infrarroja como fuente de calentamiento obteniendo excelentes resultados^{14,15}.

Con la finalidad de extender el estudio sobre el uso de este tipo de sistemas organometálicos como catalizadores en reacciones de acoplamiento y el uso de IR para promover este tipo de reacciones y de esta forma seguir contribuyendo en estas áreas de la química, se llevó cabo la síntesis del complejo ciclopaladado derivado del *N,N*-difenilhidrazona de la 2-acetiltiazolidina, para posteriormente utilizarlo como sistema catalítico en la reacción de acoplamiento C-C tipo Mizorki-Heck con la finalidad de llevar a cabo la síntesis de ésteres cinámicos.

La síntesis del complejo ciclopaladado se llevó a cabo de acuerdo con la metodología informada por el equipo de trabajo a través de una reacción de paladación directa combinando PdCl₂ y la *N,N*-difenilhidrazona de la 2-acetiltiazolidina de acuerdo al esquema 11 de reacción.



Esquema 11. Obtención del complejo ciclopaladado.

El compuesto ciclopaladado (**1**) se obtuvo como un sólido color rojo-naranja. Se determinó su punto de fusión, observando que este compuesto presenta descomposición al llegar a los 230°C. El compuesto fue caracterizado por medio de

su punto de fusión y Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C y los datos concuerdan con lo previamente reportado⁶³.

A manera de ejemplo se presenta el espectro de RMN de ^1H para el complejo (Figura 8).

En el espectro de RMN ^1H para el complejo **1** se observan desplazadas a campos altos en 1.47 ppm una señal simple que integra para 3 hidrógenos y que corresponde a los hidrógenos del grupo metilo CH_3 , en 3.41 y 4.20 ppm pueden observarse las señales triples correspondientes a los hidrógenos de los grupos metileno H-a y H-b respectivamente y que integran cada una para 2 hidrógenos. En 5.82 ppm aparece una señal doble de doble que integra para 1 hidrógeno y que corresponde al H-g, a esta señal le sigue un triplete dobleteado que aparece en 6.57 ppm la cual integra para 1 hidrógeno y es correspondiente con el H-h, posteriormente, en 6.67 ppm aparece otra señal como un triple de doble que integra para 1 hidrógeno y que corresponde al H-i, en 7.20 ppm se observa una señal doble de doble que también integra para 1 hidrógeno y es correspondiente al H-j, estas señales aparecen desplazadas a campos altos en comparación con las observadas en el ligante libre, siendo el H-g el más afectado debido a la paladación del átomo de carbono adyacente, además estas señales también son consistentes con los patrones característicos de un sistema ortopaladado^{64,65}.

Finalmente, en 7.40 ppm se observa una señal doble que integra para 2 hidrógenos que corresponde al H-l y en 7.45 ppm aparece una señal triple que integra para tres hidrógenos y que es correspondiente al H-m y al H-n.

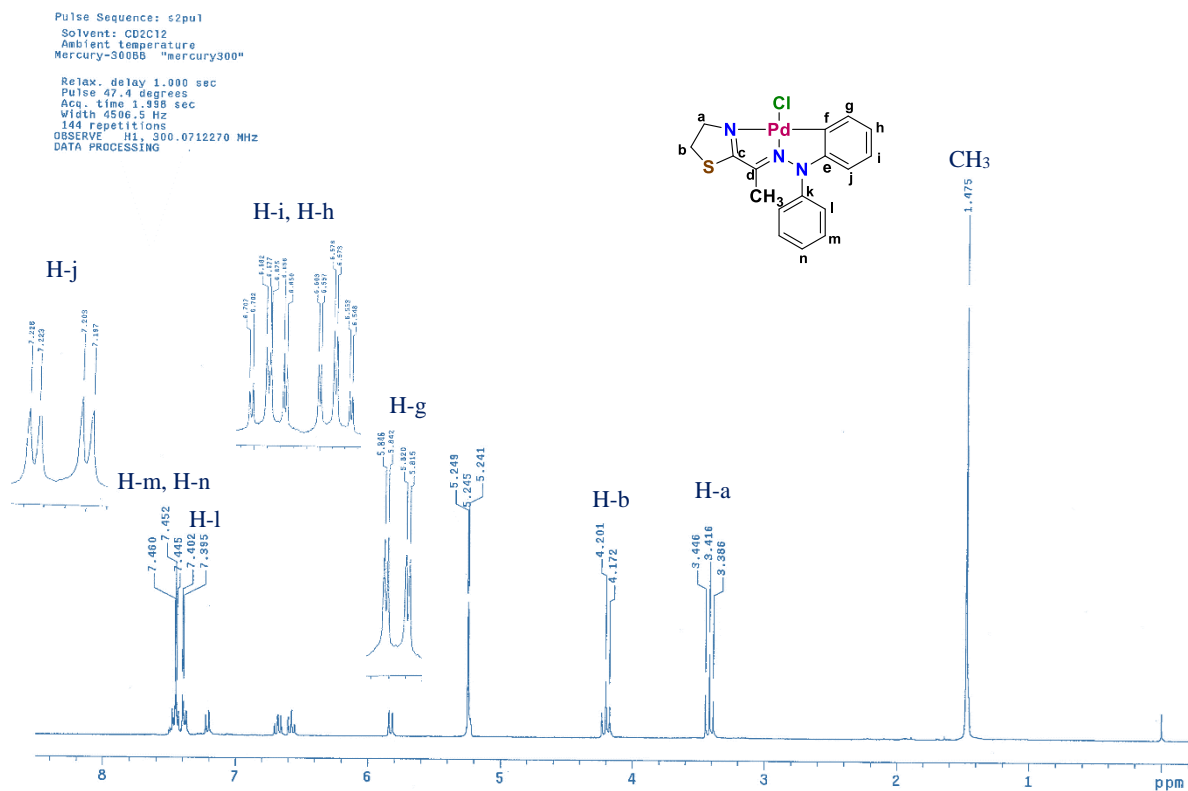


Figura 8. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) para el complejo ciclopaladado.

OPTIMIZACIÓN DEL SISTEMA CATALÍTICO

Una vez sintetizado el complejo ciclopaladado se realizaron diferentes ensayos para determinar las condiciones óptimas de reacción para el acoplamiento Mizoroki-Heck. En estos experimentos se estudiaron tres variables.

- Concentración de catalizador.
- Tipo de base.
- Disolvente.

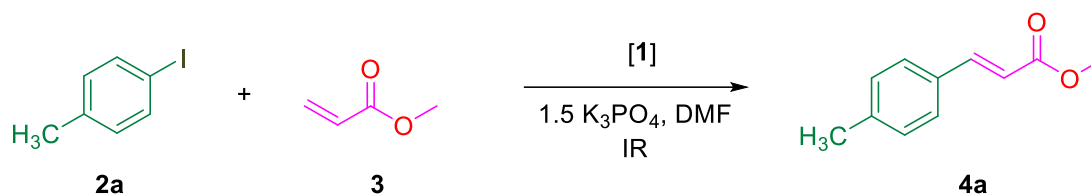
Como reacción modelo tomamos el acoplamiento entre 4-yodotolueno (**2a**) y acrilato de metilo (**3**), utilizando diversos disolventes, así como diferentes bases y concentraciones de complejo.

Con base en experiencias previas del equipo de trabajo, la reacción se llevó a cabo en atmósfera abierta a temperatura de reflujo por medio de IR y utilizando cromatografía en capa fina para determinar el tiempo de reacción.

CONCENTRACIÓN DE CATALIZADOR.

En primera instancia, se varió la concentración del complejo ciclopaladado, empleando como base K_3PO_4 , DMF como disolvente, usando IR como fuente de calentamiento. Con base en resultados previos del equipo de trabajo^{66, 67} se realizaron seis ensayos variando la cantidad de catalizador partiendo desde 0.5% mol hasta 0.01% mol. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Evaluación de concentración de catalizador.



| Ensayo | Carga (% mol) | Tiempo (min) ^a | Rendimiento (%) ^b | TON ^c | TOF ^d |
|--------|---------------|---------------------------|------------------------------|------------------|------------------|
| 1 | 0.5 | 5 | 97 | 194 | 2328 |
| 2 | 0.25 | 10 | 88 | 352 | 2112 |
| 3 | 0.1 | 20 | 93 | 930 | 2790 |
| 4 | 0.05 | 25 | 84 | 1675 | 4020 |
| 5 | 0.02 | 25 | 91 | 4550 | 10920 |
| 6 | 0.01 | 45 | 62 | 6200 | 8267 |

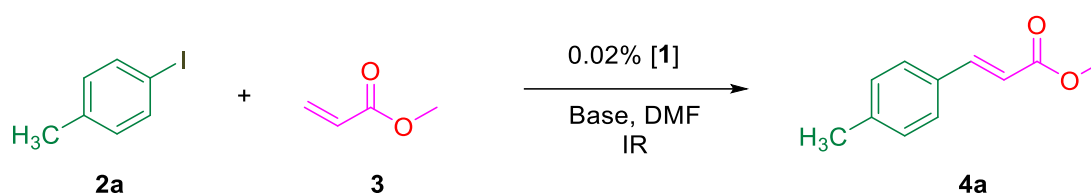
Condiciones de reacción: 1 mmol de 4-yodotolueno, 1 mmol de acrilato de metilo, 1.5 mmol de fosfato de potasio, 4 mL de DMF. ^aDeterminado mediante CCF. ^bRendimiento aislado. ^cmol producto / mol de catalizador. ^dTON / tiempo (h)

Como se puede observar los rendimientos de la reacción son excelentes en tiempos cortos. Tomando en cuenta los parámetros catalíticos, podemos ver que el mejor resultado es el ensayo 5 con una carga de 0.02% mol de catalizador, pues el valor de TON es de 4.5×10^3 , mientras que el valores de TOF es de 1.0×10^4 .

EVALUACIÓN DE LA BASE

La base juega un papel importante en la reacción Mizoroki-Heck, ya que esta se ve involucrada en la regeneración de la especie catalítica tras la β -eliminación de la olefina. Cabe mencionar que no todos los sistemas catalíticos funcionan de manera óptima con los mismos reactivos. Es por eso por lo que se debe buscar la base adecuada para cada sistema. En la tabla 2 se muestran los resultados de cuatro experimentos probando diferentes bases.

Tabla 2. Evaluación de diferentes bases.



| Ensayo | Base | Tiempo (min) ^a | Rendimiento (%) ^b | TON ^c | TOF ^d |
|--------|--------------------------------|---------------------------|------------------------------|------------------|------------------|
| 1 | K ₃ PO ₄ | 25 | 91 | 4550 | 10920 |
| 2 | K ₂ CO ₃ | 25 | 87 | 4367 | 10480 |
| 3 | K ₂ AcO | 50 | 75 | 3733 | 4480 |
| 4 | NEt ₃ | 25 | 93 | 4650 | 11160 |

Condiciones de reacción: 1 mmol de 4-yodotolueno, 1 mmol de acrilato de metilo, 1.5 mmol de base, 4 mL de DMF. ^aDeterminado mediante CCF. ^bRendimiento aislado. ^cmol producto / mol de catalizador. ^dTON / tiempo (h)

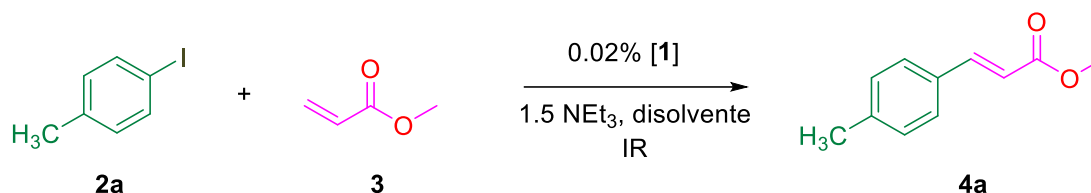
Se realizaron pruebas utilizando diferentes bases inorgánicas y una base orgánica como lo es la trietilamina (NEt₃). Se puede observar que el tiempo de reacción con carbonato de potasio se duplico y el rendimiento, al igual que el ensayo con acetato de potasio, disminuyó considerablemente. Cuando se utiliza NEt₃ se observa un aumento de dos puntos porcentuales de rendimiento manteniendo el tiempo de reacción, lo cual genera un aumento en los parámetros catalíticos con respecto a

los seis primeros ensayos. Teniendo un TON de 4.6×10^3 y un TOF de 1.1×10^4 optando por utilizar esta última base para el sistema catalítico.

EVALUACIÓN DE DISOLVENTES.

En el acoplamiento Mizoroki-Heck se han empleado comúnmente disolventes orgánicos como DMF y DMA, entre otros. Sin embargo, en busca de obtener un protocolo con mayor apego a la filosofía de la química verde se utilizaron algunos disolventes verdes, para probar su eficiencia en esta reacción. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Evaluación de diferentes disolventes.



| Ensayo | Disolventes | Tiempo ^a (min) | Rendimiento ^b (%) | TON ^c | TOF ^d |
|--------|------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------|------------------|
| 1 | DMF | 25 | 93 | 4650 | 11160 |
| 2 | DMA | 25 | 98 | 4896 | 11749 |
| 3 | Dioxano | 45 | 36 | 1800 | 2469 |
| 4 | Lactato de etilo | 25 | 87 | 4350 | 10440 |

Condiciones de reacción: 1 mmol de 4-yodotolueno, 1 mmol de acrilato de metilo, 1.5 mmol de trietilamina, 4 mL de disolvente. ^aDeterminado mediante CCF. ^bRendimiento aislado. ^cmol producto / mol de catalizador. ^dTON / tiempo (h)

Como alternativa de disolventes verdes, se escogieron dioxano y lactato de etilo pues estos disolventes presentaban puntos de ebullición menores además de presentar una toxicidad menor que los disolventes orgánicos utilizados. Se puede

observar que las alternativas de disolventes escogidos no presentan buenos resultados, pues en ambos casos el rendimiento de la reacción cae. El sistema catalítico menos activo es en el que se utiliza dioxano, pues el rendimiento cae hasta un 36% y el tiempo de reacción es casi del doble. El mejor resultado se obtuvo con DMA, ya que el rendimiento alcanzó un 98% y el tiempo de reacción disminuyó a 20 min.

SÍNTESIS DE ÉSTERES CINÁMICOS.

Una vez que se establecen las condiciones óptimas de reacción tales como: concentración de catalizador, base y disolvente, se procede a realizar la síntesis de diversos ésteres cinámicos para lo cual utilizamos ocho yoduros de arilo *para*-sustituídos (2b–2i) y acrilato de metilo. Se eligieron diversos sustituyentes, donadores de electrones, así como electro atractores. Los resultados se pueden observar en la tabla 4.

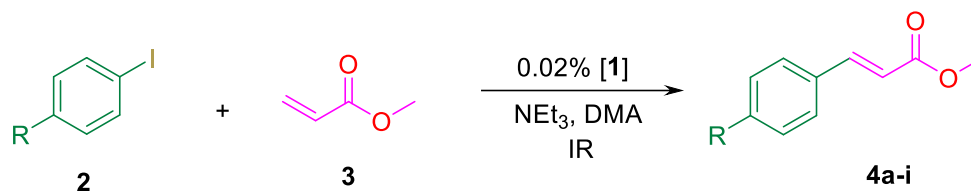
Con base en los resultados presentados en la tabla 4 se puede observar que cuando el yoduro de arilo presenta un grupo electrodonador (GED) en posición *para*- los rendimientos tienden a ser excelentes. En el mismo caso se observa que los tiempos de reacción son cortos. Esto genera que los parámetros de actividad catalítica TON y TOF sean mejores en estos casos (ensayos 1–4).

Por otro lado, cuando el yoduro de arilo *para*- sustituido presenta grupos electroattractores (GEA) en dicha posición, se tienen rendimientos de moderados a buenos en tiempos ligeramente mayores (ensayos 4–8), lo cual, como ya se mencionó repercute en los valores de TON y TOF.

En la gráfica 1 se observa que los valores de TON determinados son del orden de 10^3 , mientras que para los parámetros de TOF son de 10^4 (gráfica 2), lo anterior sugiere al complejo **1** como un catalizador de actividad alta.

Tabla 4. Síntesis de ésteres cinámicos *para*-sustituidos mediante acoplamiento

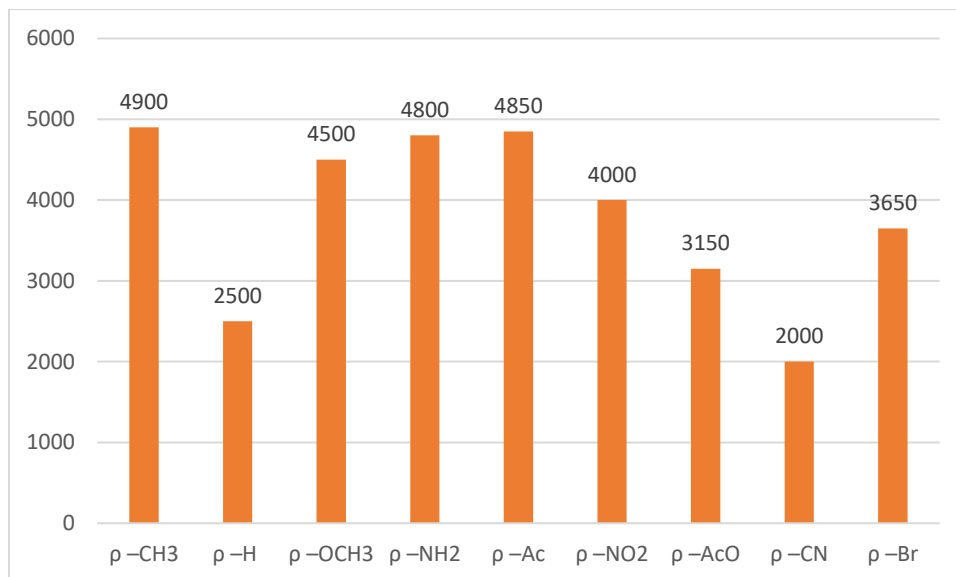
Mizoroki-Heck.



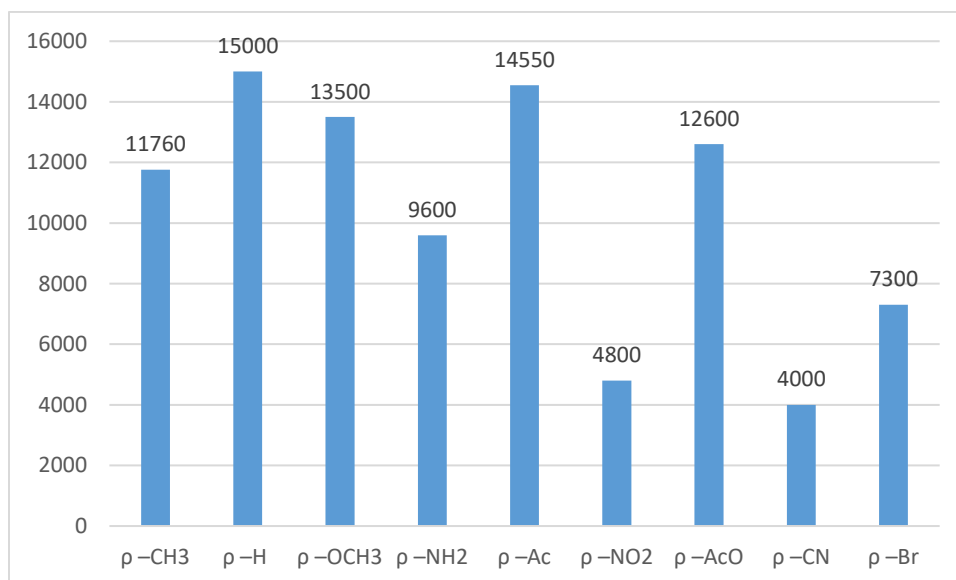
| Ensayo | Grupo [R] | Producto | Tiempo ^a (min) | Rendimiento ^b (%) | TON | TOF |
|--------|----------------------------|----------|------------------------------|---------------------------------|------|-------|
| 1 | <i>p</i> -CH ₃ | 4a | 25 | 98 | 4900 | 11760 |
| 2 | <i>p</i> -H | 4b | 10 | 50 | 2500 | 15000 |
| 3 | <i>p</i> -OCH ₃ | 4c | 20 | 90 | 4500 | 13500 |
| 4 | <i>p</i> -NH ₂ | 4d | 30 | 96 | 4800 | 9600 |
| 5 | <i>p</i> -Ac | 4e | 20 | 97 | 4850 | 14550 |
| 6 | <i>p</i> -NO ₂ | 4f | 50 | 80 | 4000 | 4800 |
| 7 | <i>p</i> -AcOMe | 4g | 15 | 63 | 3150 | 12600 |
| 8 | <i>p</i> -CN | 4h | 30 | 40 | 2000 | 4000 |
| 9 | <i>p</i> -Br | 4i | 30 | 73 | 3650 | 7300 |

Condiciones de reacción: 1 mmol de yoduro de arilo, 1 mmol de acrilato de metilo, 1.5 mmol de trietilamina, 4 mL de DMA. ^aDeterminado mediante CCF. ^bRendimiento aislado. ^cmol producto / mol de catalizador. ^dTON / tiempo (h)

Grafica 1. Valores de TON en la síntesis de diferentes ésteres cinámicos según el sustituyente.



Grafica 2. Valores de TOF en la síntesis de diferentes ésteres cinámicos según el sustituyente.



Por otra parte, se observa que sin importar la presencia de sustituyentes con GEA o GED. Se puede decir que el efecto electrónico de los sustituyentes en el yoduro de arilo no presenta influencia significativa en el sistema catalítico.

Por último, se realizó un experimento para determinar la prioridad de reactividad según el halogenuro. Para lo cual se realizó la reacción del 1-bromo-4-yodobenceno con acrilato de metilo en las condiciones óptimas (ensayo 9). Dicha reacción presentó un rendimiento moderado, y se observó que la reacción se llevó sobre el átomo de yodo, obteniendo el producto 4i, lo cual concuerda con lo reportado por la literatura y por el grupo de trabajo⁶⁷.

CONCLUSIONES.

Se logró determinar las condiciones óptimas de reacción para el acoplamiento Mizoroki-Heck empleando un paladaciclo como catalizador e irradiación infrarroja como fuente de activación.

Fue posible la síntesis de ésteres cinámicos a través del acoplamiento Mizoroki-Heck empleando como catalizador un complejo ciclopaladado.

Se demostró que la irradiación infrarroja es una fuente alterna de calentamiento eficiente y económico que puede ser utilizada en la síntesis de ésteres cinámicos por medio del acoplamiento Mizoroki-Heck.

Se logró la caracterización de los productos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas tales como, Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y de ^{13}C .

BIBLIOGRAFÍA.

- 1 Carey F. A., Sundberg R. J. *Advanced Organic Chemistry*. Virginia: Springer. **2013**.
- 2 Wade L. *Química Orgánica*, Madrid: Pearson Practice Hall. **2004**.
- 3 Martínez-Marquez, J. *Química 2*. Thomsom. **2006**.
- 4 Hyunsub, K.; Bora, G.; Hyunjin, J.; Song-Ho, B. *J. Solid State Chem.* **2019**, 269, 233.
- 5 Nourary, C.; Castellan, A.; Stephen D. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1994**, 84,317
- 6 Nunes, A. R.; Vieira, Í. G. P.; Queiroz, D. B.; Borges Leal, A. L. A.; Morais, S. M.; Feitosa Muniz, D.; Calixto-Junior, J. T.; Melo Coutinho, H. D. *Adv. Pharmacol. Sci.* **2018**, 4, 1.
- 7 Felpin, F.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J-M.; Fouquet, E.; Ibarguren, O.; Laudien, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16,5191.
- 8 Bruni, R.; Medici, A.; Andreotti, E.; Fantin, C.; Muzzoli, M.; Dehesa, M.; Romagnoli, C.; Sacchetti, G. *Food Chemistry* **2004**, 85,451.
- 9 Buhleier, E., Wehner, W., Vögtle, F. *Synthesis*, **1978**, 55,8.
- 10 Newkome, G. R., Yao, Z.Q., Baker, G.R., Gupta, V.K. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 50,2003.
- 11 Newkome, G.R., Yao, Z.Q., Baker, G.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108,849.
- 12 Hawker, C.J. Fréchet, J.M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7638.
- 13 Tomalia, D.A., Naylor, A.M. Goddard, W.A. *Angewandte Chemie-International.* **1990**, 29, 138.
- 14 Nishihara Y. *Applied Cross-Coupling Reactions, Lecture Notes in Chemistry*. Springer. **2013**.
- 15 Zapf, A., Beller, M. *Topics in Catalysis.* **2002**, 19, 101.
- 16 Ennis, D. S., McManus, J., Wood-Kaczmar, W., Richardson, J., Smith G. E., Carstairs, A. *Org. Proc. Res. Dev.* **1999**, 3, 248.
- 17 Negishi, E., King, A. O., Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821.

- 18 Oestreich, M., *The Mizoroki-Heck Reaction*. Wiley. **2009**.
- 19 Kappe, C. O.; Dallinger, D.; Murphree, S. S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists Strategies, Instruments and Protocols*, Weinheim, Wiley-VCH, **2009**.
- 20 Nowak, F. M. *Sonochemistry: Theory, Reactions, Syntheses, and Applications*; Nova Science New York, Publishers, **2011**.
- 21 Wladimir, R. *Microreactors in Preparative Chemistry: Practical Aspects in Bioprocessing, Nanotechnology, Catalysis and More*, Weinheim, Wiley-VCH, **2013**.
- 22 Escobedo, R., Miranda, R., Martínez, *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, 17, 453.
- 23 Delgado, F.; Tamaríz, J.; Zepeda, G.; Landa, M.; Miranda R.; García, *J. Synthetic Commun.* **1995**, 25,753.
- 24 Osnaya, R.; Arroyo, A.; Parada, L.; Delgado, F.; Trujillo, J.; Salmon, M.; Miranda R. *Arkivoc*, **2003**,11, 112.
- 25 Penieres, G.; Garcia, J.G.; Gutierrez, J.L.; Alvarez, C. *Green Chem.* **2003**, 5, 337.
- 26 Ortega-Jiménez, F.; Domínguez-Villa, F. X.; Rosas-Sánchez, A.; Penieres-Carrillo, G.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M.C. *Appl. Organometal. Chem.*, **2015**, 29, 556.
- 27 Leffler, J. E., *Introducción a la química orgánica moderna*, Barcelona: Editorial JMS, **1975**.
- 28 ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. *Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos: Medicamentos utilizados en las enfermedades cutáneas*, Malta. Organización Mundial de la Salud **1999**.
- 29 Noro, T., Miyase, T., Kuroyanagi, M., Ueno, A., Fukushima, S., *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 2708.
- 30 Olgica, D., Stefanović, I. D., Radojević, L. R., *Čomić. Hejjska industrija.*, **2014**.

- 31 Nourary, C.; Castellan, A.; Stephen, D. J. *Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1994**, 84, 317.
- 32 Nunes, A. R., Vieira, Í. G. P., Queiroz, D. B., Borges-Leal, A. L. A., Morais, S. M., Feitosa-Muniz, D., Calixto-Junior, J. T., Melo-Coutinho, H. D. *Adv. Pharmacol. Sci.* **2018**, 4, 1.
- 33 Bruni, R., Medici, A., Andreotti, E., Fantin, C., Muzzoli, M., Dehesa, M., Romagnoli, C., Sacchetti, G. *Food Chemistry* **2004**, 85, 451.
- 34 Chauhan, M. L., Pandya, R. N., Doshi, A. V. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*. **2011**, 1, 228.
- 35 McMurry J. Química orgánica., México: International Thomson Editores. **2001**.
- 36 Beyer, H., Wolfgang W. Manual de Química Orgánica. Barcelona: Reverté. **1986**.
- 37 Qi, H., Huang, Z., Wang, M., Yang, P., Du, C-X., Chen, S-W., Li, Y. *J. Catal.* **2018**, 363,63.
- 38 Sang, R., Kucmierczyk, P., Dong, K., Franke, R., Neumann, H., Jackstell, R., Belleret, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 5217.
- 39 Li, N., Shang, S., Wang, L., Niu, J., Lv, Y., Gao, S. *Chinese J. Catal.* **2018**, 39, 1249.
- 40 Aguilar, G., Salmenes, J. Fundamentos de catálisis. Alfaomega. IPN. D.F. **2002**.
- 41 Claramunt, R. M., Esteban, S. Catálisis en química orgánica. UNED Madrid **2017**.
- 42 Blanco, J., Linarte, R. Catálisis fundamentos y aplicaciones industriales. Trillas. México **1976**.
- 43 Heck, R.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518.
- 44 Mizoroki, T., Mori, K., Ozaki, A. *Bull. Soc. Chem. Jpn.* **1971**, 44, 558.
- 45 Dupont, J., Pfeffer, M. Palladacycles Synthesis Characterization and Applications. Alemania: Wiley-VCH. **2008**.
- 46 Dyker, G., Körning, J., Nerenz, F. *Pure and Applied Chemistry*, **1996**, 68, 323.

- 47 Herrmann, W.A., Brossmer, C., Öfele, K. *Angewandte Chemie*, **1995**, 34, 1844.
- 48 Jautze, S., Seiler, P., Peters, R. *Angewandte Chemie*, **2007**, 46, 1260.
- 49 Dunina V., Gorunova O. *Russ. Chem. Rev.* **2005**, 74, 871.
- 50 Dupont J., Consorti C., Spencer. *Chem Rev.* **2005**, 105, 2527.
- 51 Morales D. *Org. Chem.* **2008**, 5, 141.
- 52 Hurtado J. *Ingenium.* **2012**, 6, 49.
- 53 Cook E., Iwasaki, K., Masuda, J., Xia, A. *Polyhedron.* **2015**, 87, 39.
- 54 Rodríguez J., Virgós J., Fundamentos de Óptica Ondulatoria. España Universidad de Oviedo **1999**.
- 55 (2018). Radiación infrarroja en el espectro de ondas. 05 de febrero de 2020, de Testo Argentina SA Sitio web: 54 <http://www.academiatesto.com.ar/cms/radiacion-infrarroja-en-el-espectro-de-ondas-2>
- 56 Martínez, M., Pastor, J. M. Manual de Medicina Física. España Harcourt Brace. **1998**.
- 57 Baddiley, C.J. *Astrophys Space Sci* **1978**, 54, 247.
- 58 Carey, F. A., Giuliano, R. M. Química orgánica 9ed México, Mc Graw Hill Education, **2014**.
- 59 Penieres G., Soto V., Alvares C., García O., García J. *Heterocycl. Commum.* **1998**, 4, 31.
- 60 Escobedo R., Miranda R., Martínez J. *Int J. Mol. Sci.* **2016**, 453,1.
- 61 Noguez, M., Marcelino V., Rodríguez, H., Martín, O., Martínez, J., Arroyo, G., Perez, F., Suárez, M., Miranda R. *Int J. Mol. Sci.* **2011**, 12, 2641
- 62 Camacho-Espinoza M., Penieres-Carrillo J. M., Rios-Guerra H., Lagunas-Rivera S., Ortega-Jiménez F. *J. Organomet. Chem.* **2019**, 880, 386.
- 63 Alva-Elizalde, F. (**2019**). Síntesis de arilhidrazonas tridentadas [C, N, N] con un fragmento de tiazolina y su reacción de ciclopaladación asistida por irradiación infrarroja. Licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

- 64 López C., Caubet A., Perez S., Salans X., Font-Bardia A., Granell J., Tavera R. *Polyhedron*. **2003**, 22, 187.
- 65 Ortega-Jiménez F., Gómez E., Sharma P., Ortega-Alfaro M., Toscano R., Alvares-Toledo C. *Anorg. Allg. Chem.*, **2002**, 628, 2014.
- 66 Vega–Vallejo O. **(2016)**. Síntesis de heteroarilhidrazonas y su evaluación catalítica en el acoplamiento Mizoroki-Heck. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.
- 67 Mejía-Ruíz D. **(2017)**. Síntesis de arilhidrazonas con un fragmento heterocíclico y su uso como precursores catalíticos en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck asistido por paladio y promovido por irradiación infrarroja. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

APÉNDICE ESPECTROSCÓPICO

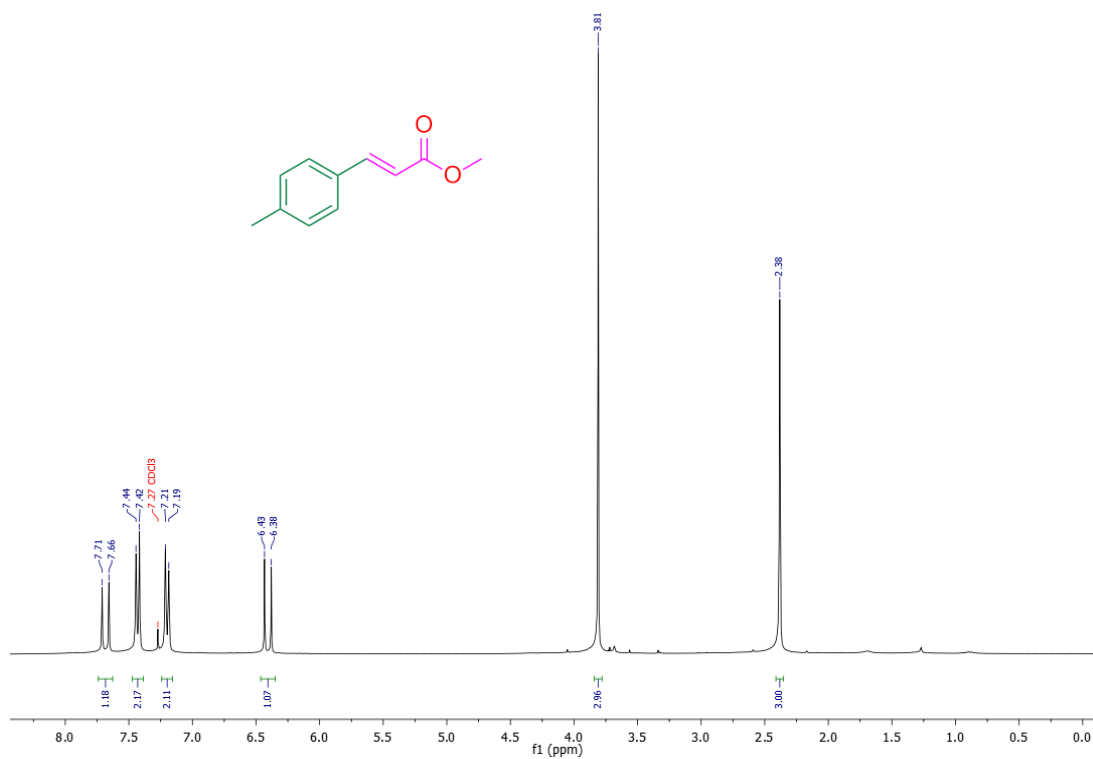


Figura 10. Espectro de RMN ¹H (300 Mhz, CDCl₃) compuesto **4a**.

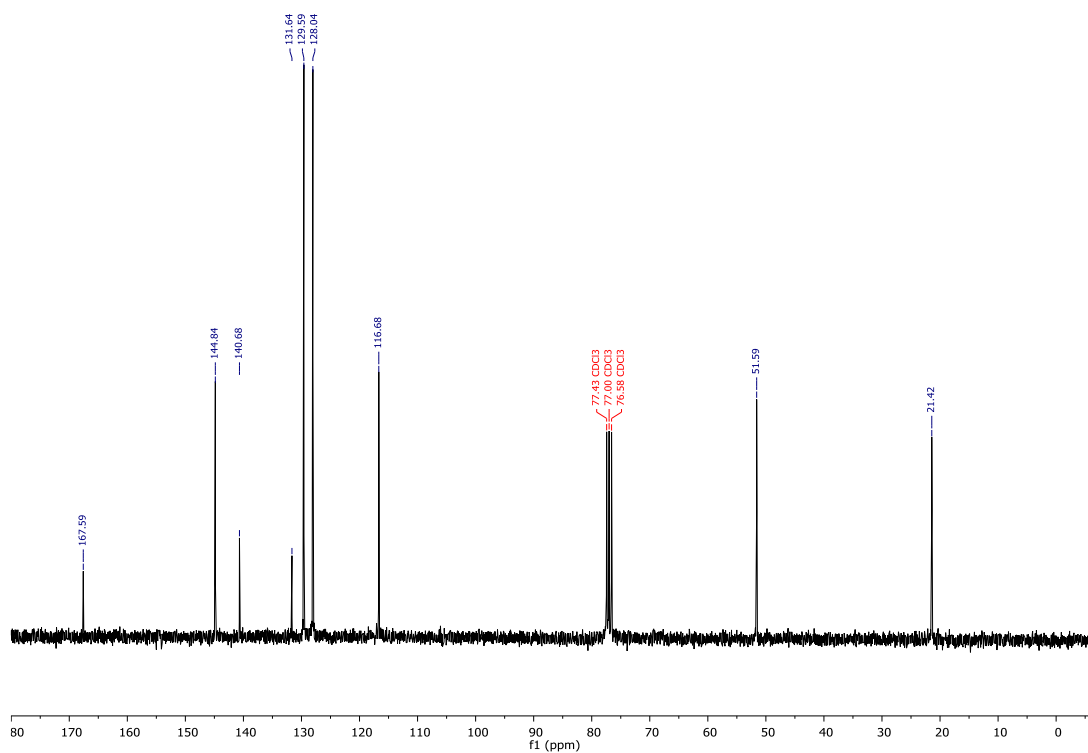


Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) compuesto **4a**.

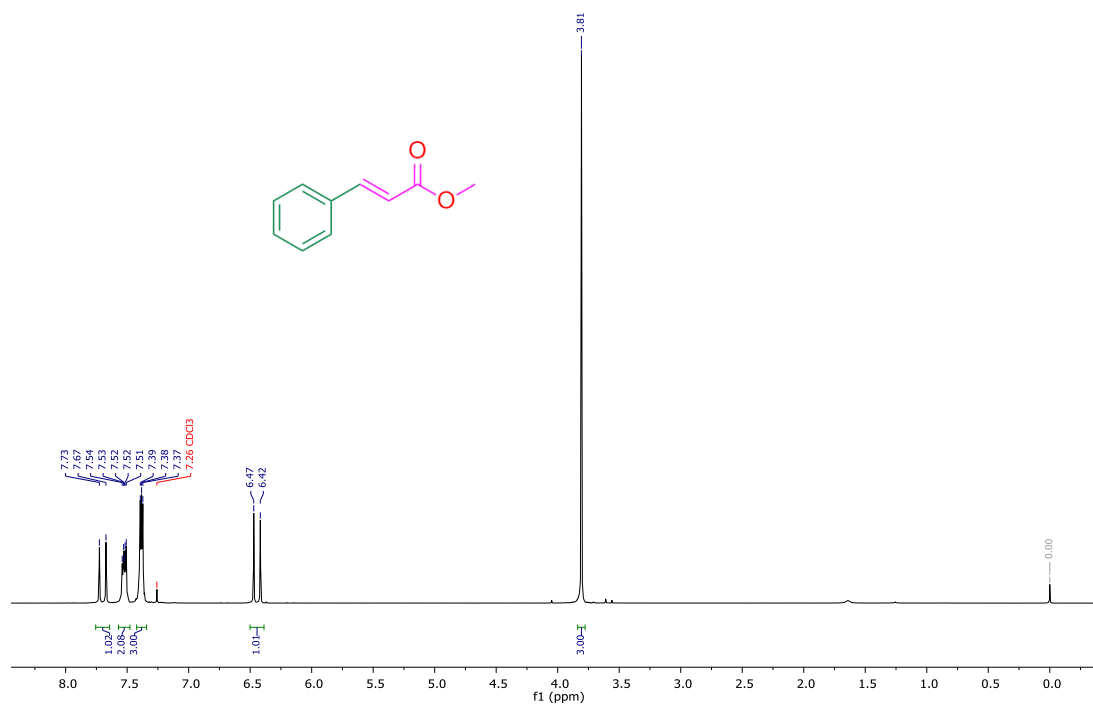


Figura 12. Espectro de RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) compuesto **4b**.

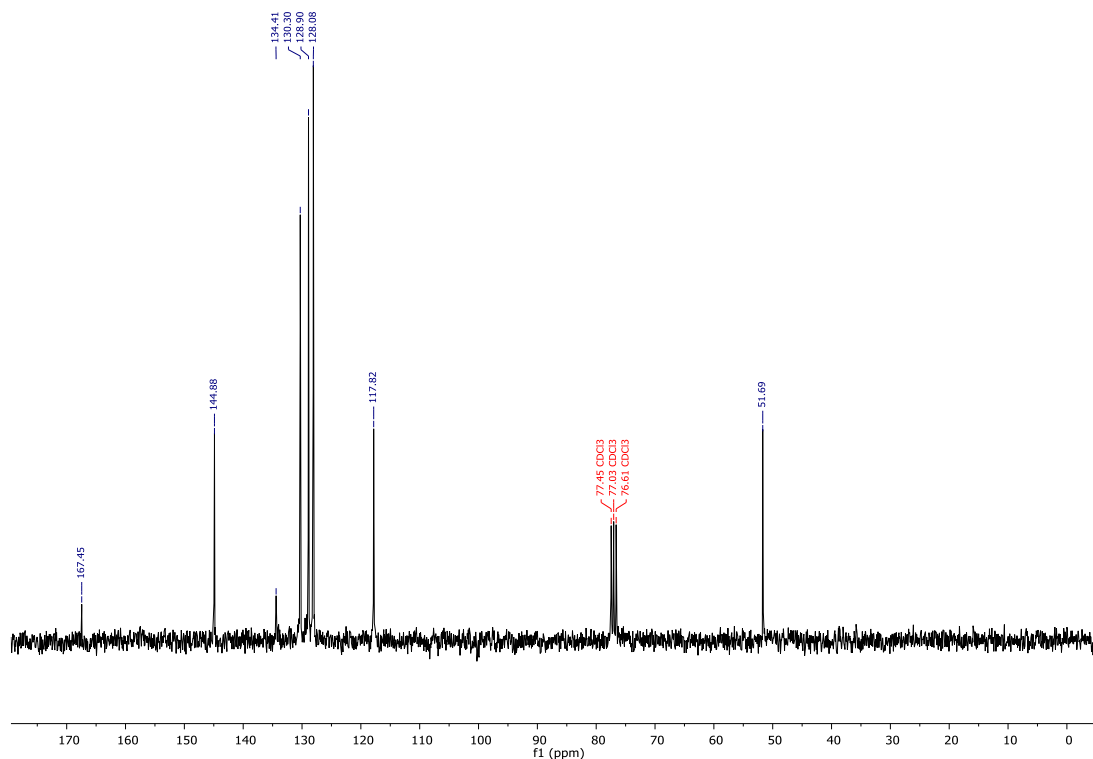


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) compuesto **4b**.

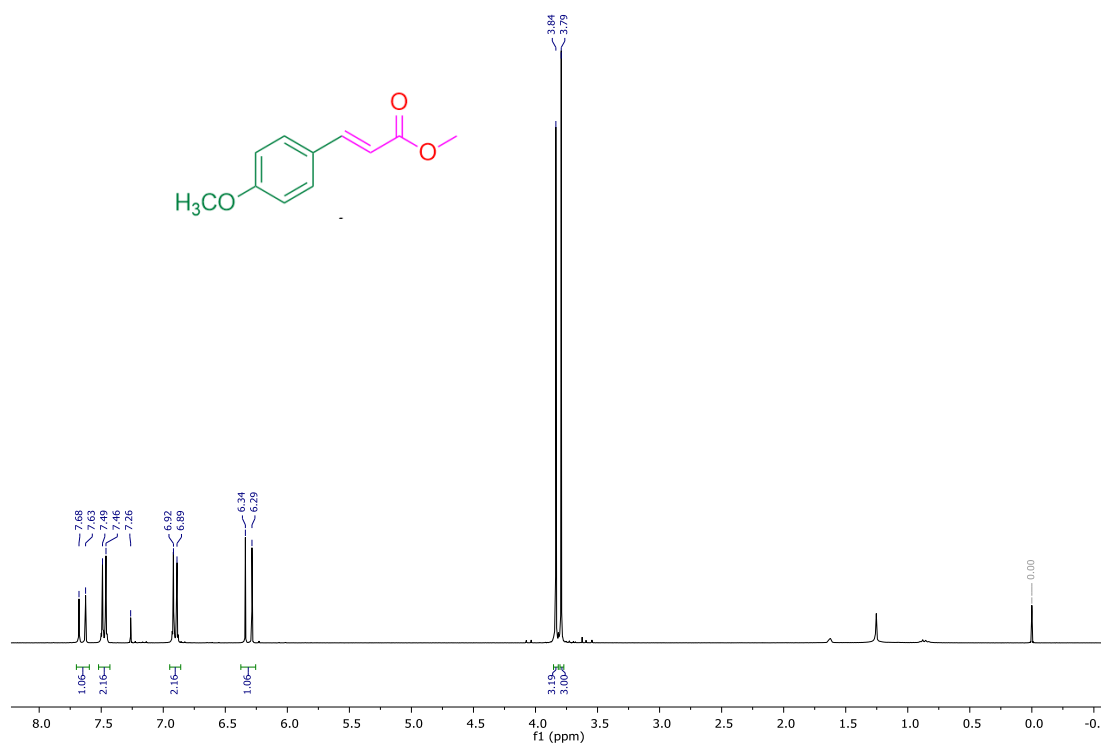


Figura 14. Espectro de RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) compuesto **4c**.

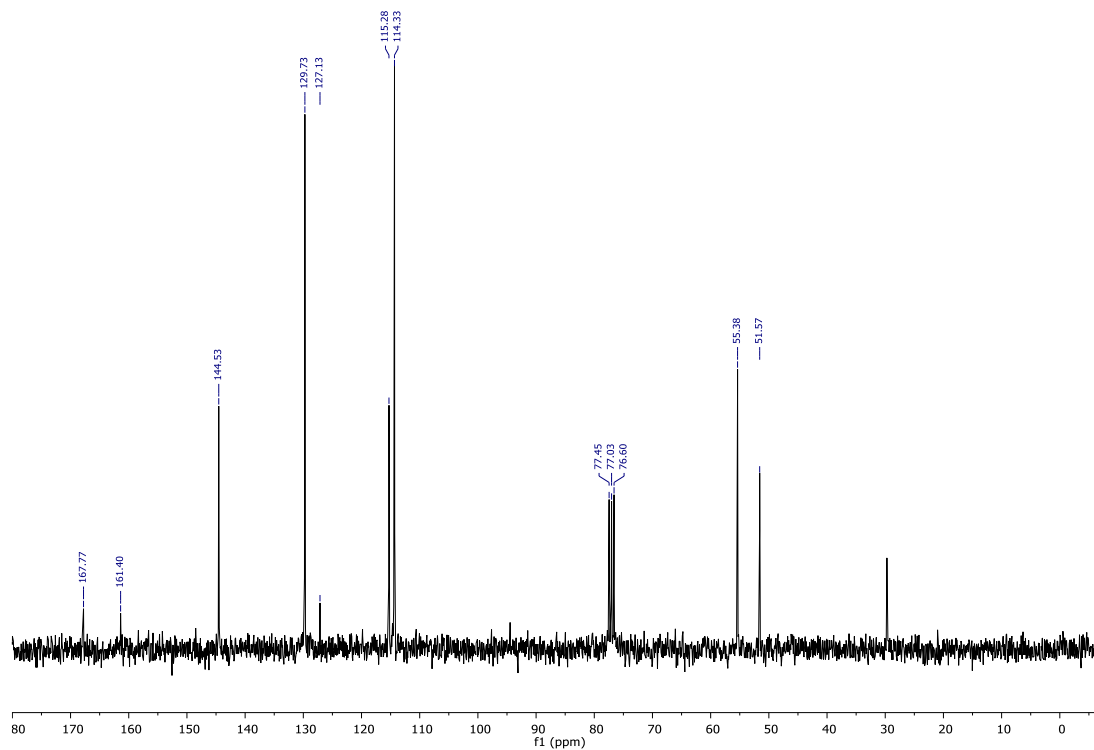


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) compuesto **4c**.

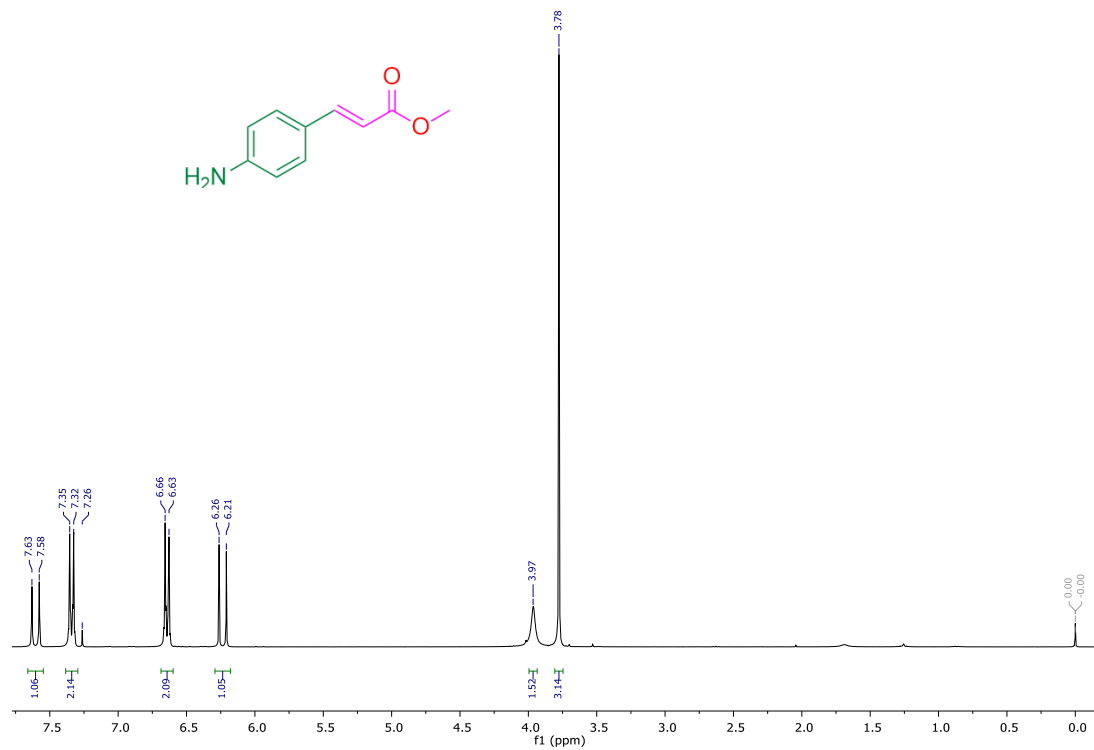


Figura 16. Espectro de RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) compuesto **4d**.

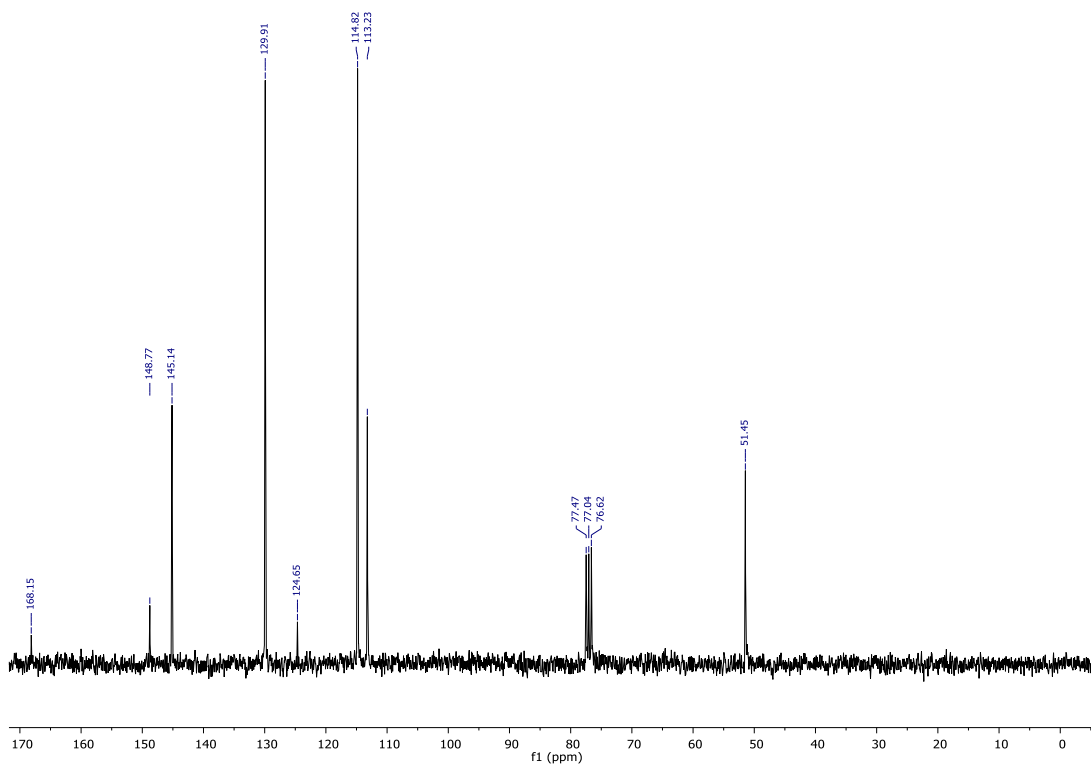


Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) compuesto **4d**.

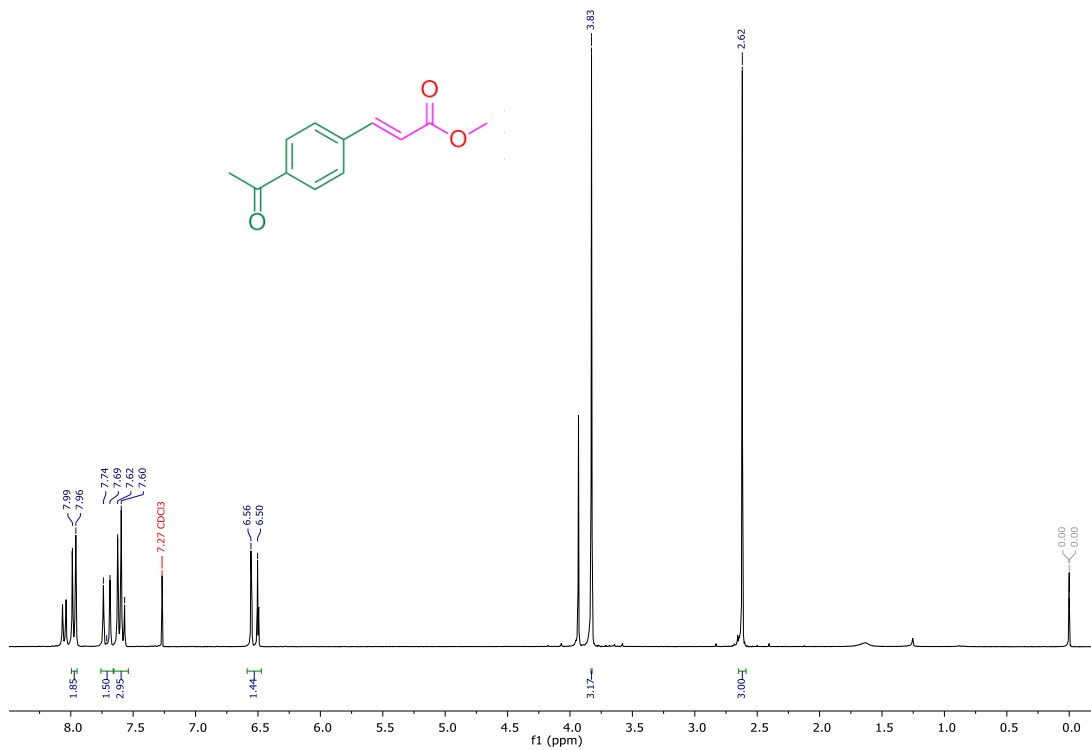


Figura 18. Espectro de RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) compuesto **4e**.

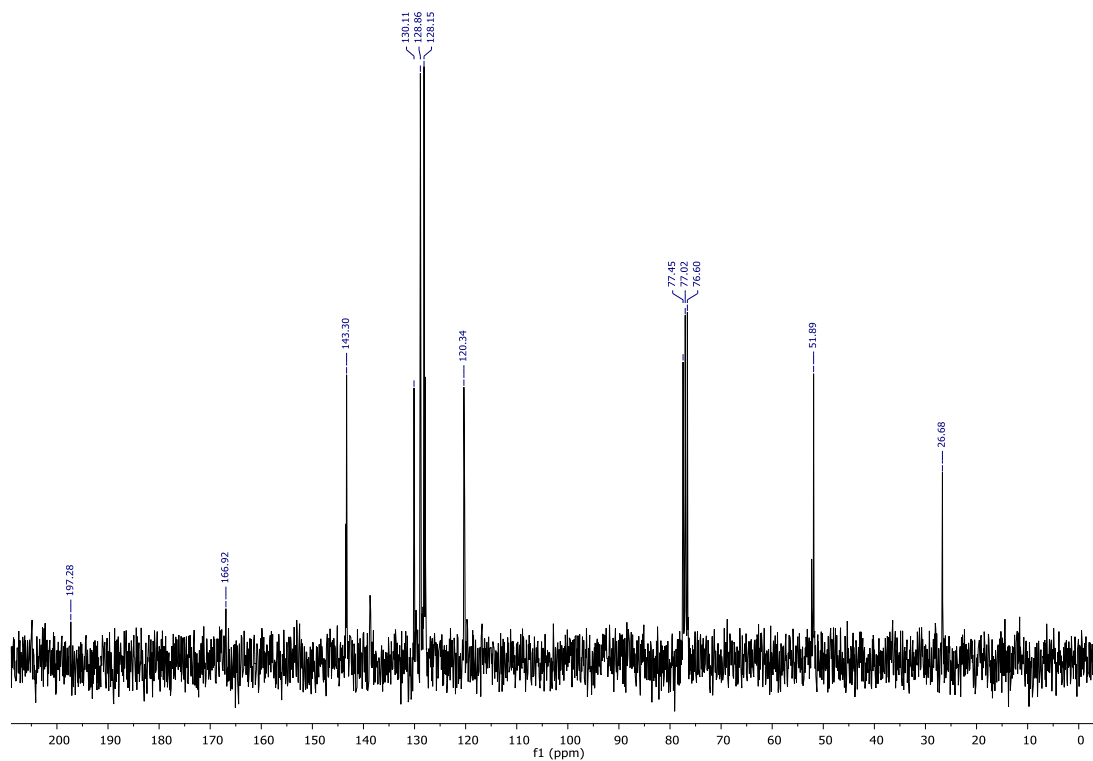


Figura 19. Espectro de RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) compuesto **4e**.

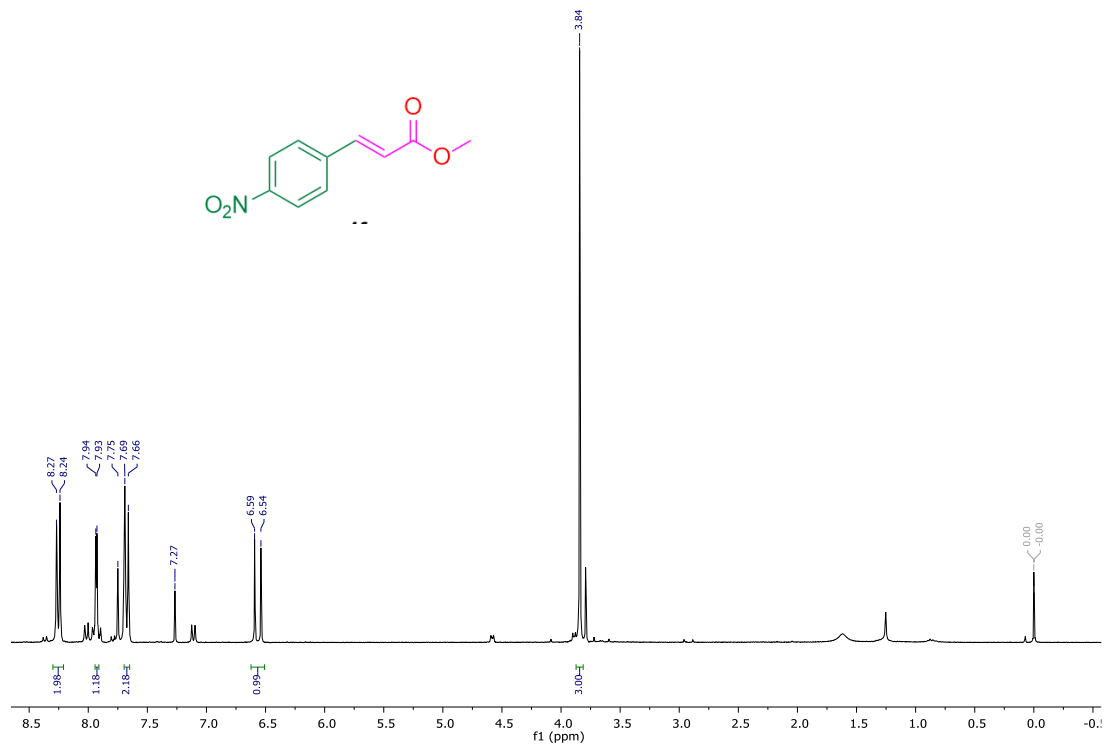


Figura 20. Espectro de RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) compuesto **4f**.

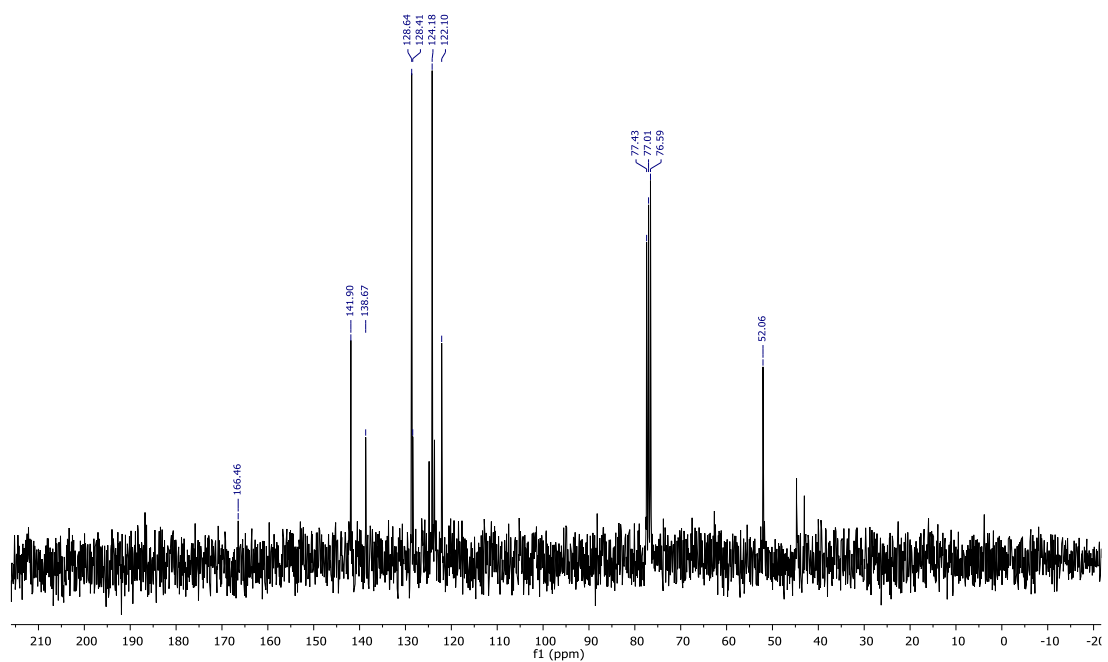


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) compuesto **4f**.

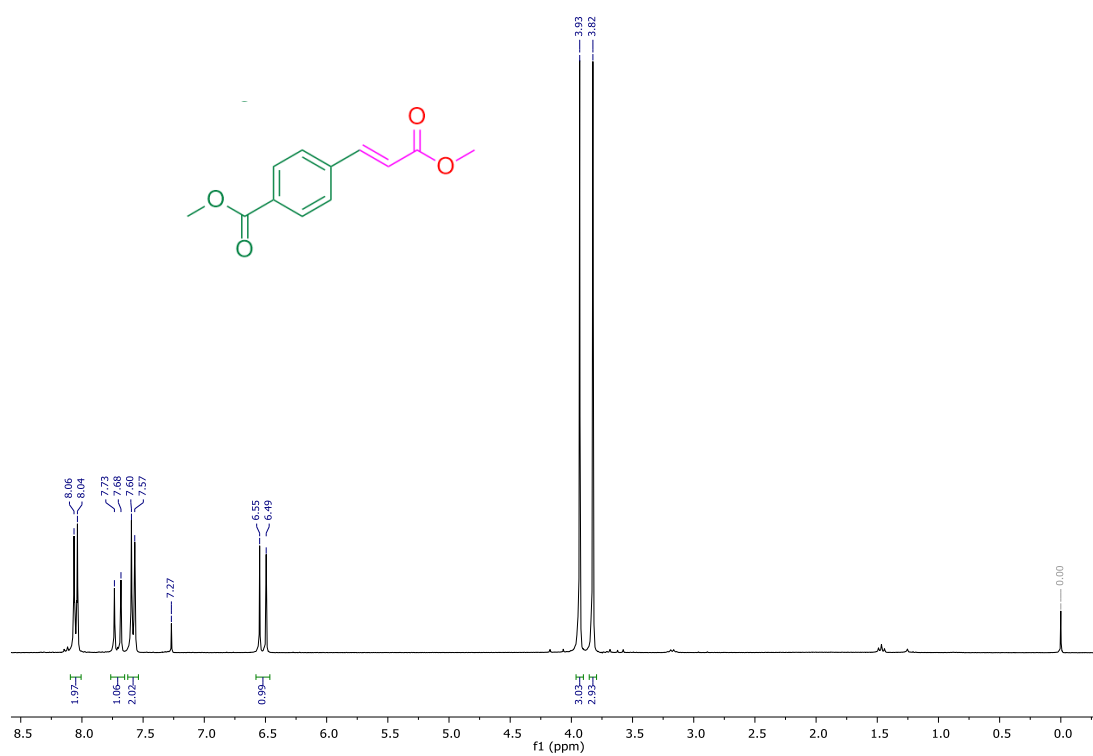


Figura 22. Espectro de RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) compuesto **4g**.

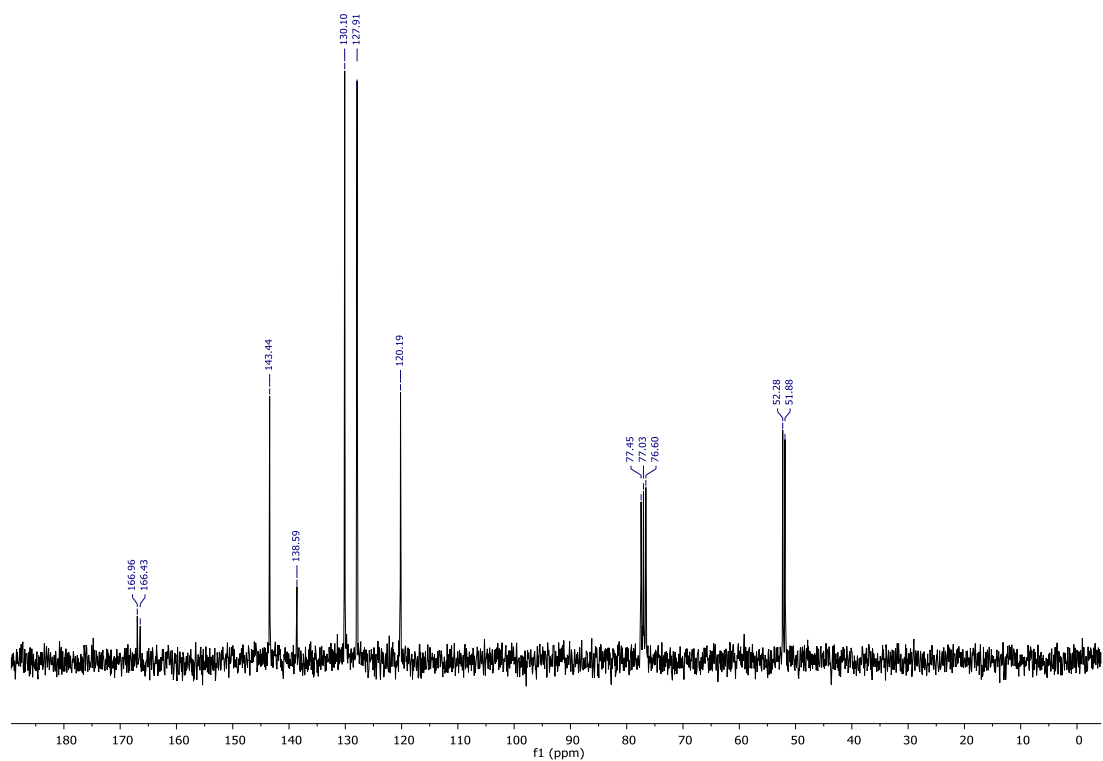


Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) compuesto **4g**.

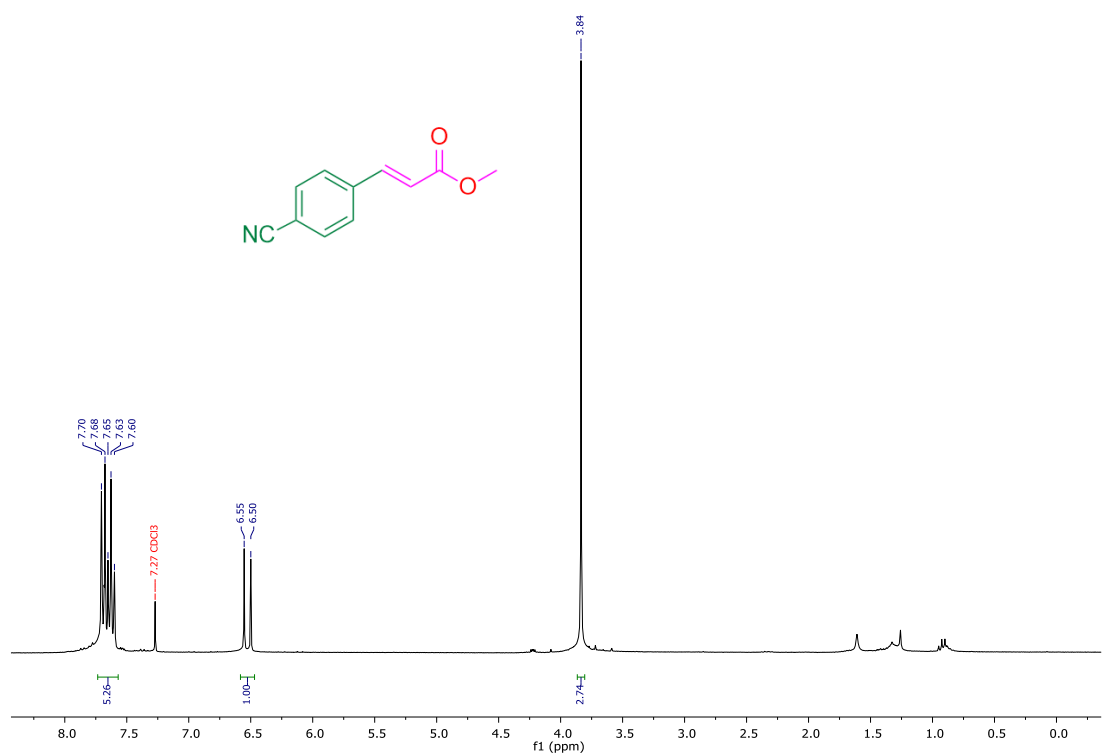


Figura 24. Espectro de RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) compuesto **4h**.

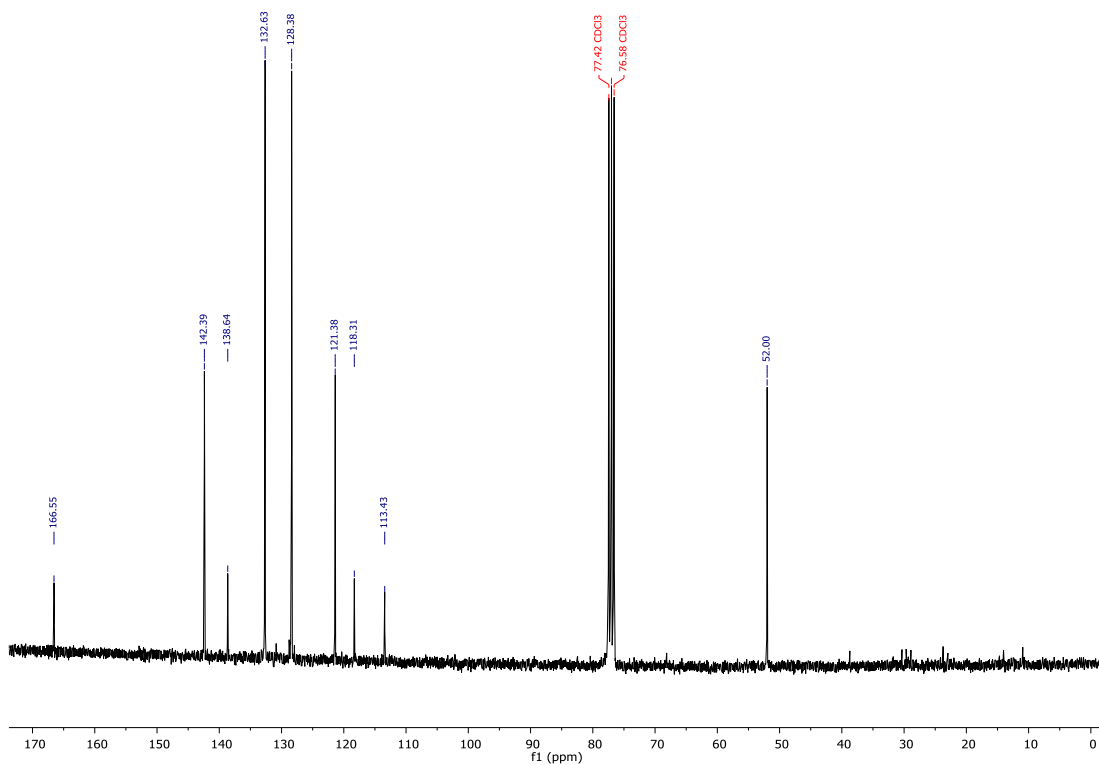


Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) compuesto **4h**.

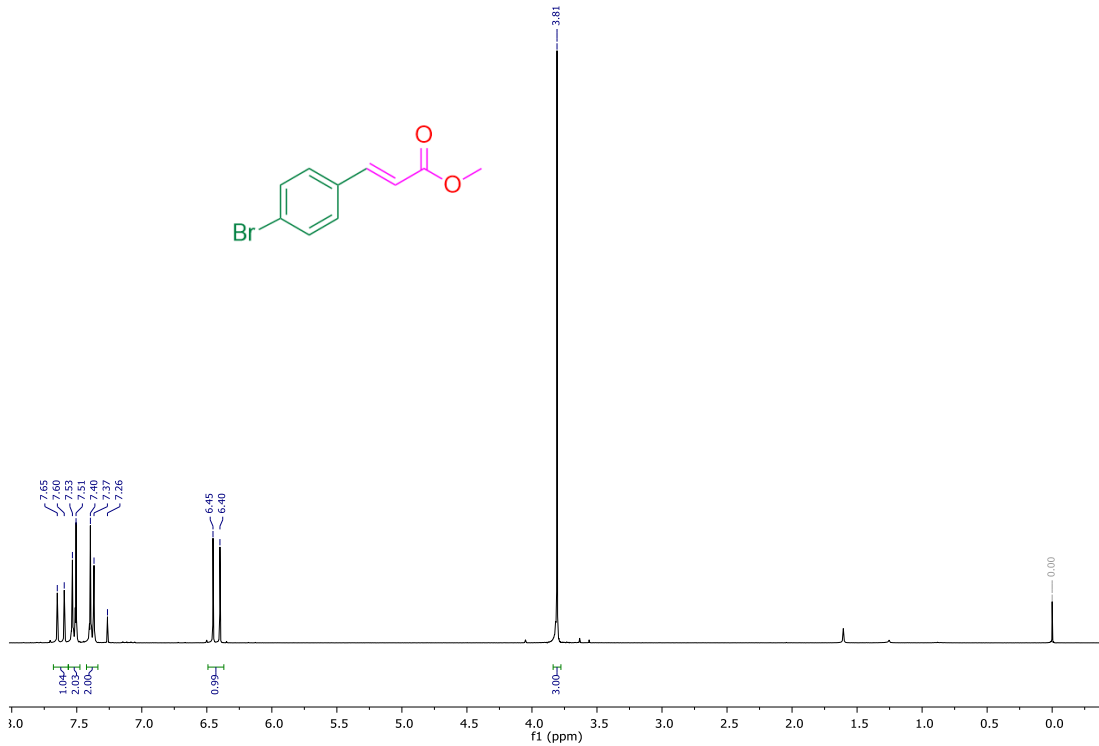


Figura xx. Espectro de RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) compuesto **4i**.

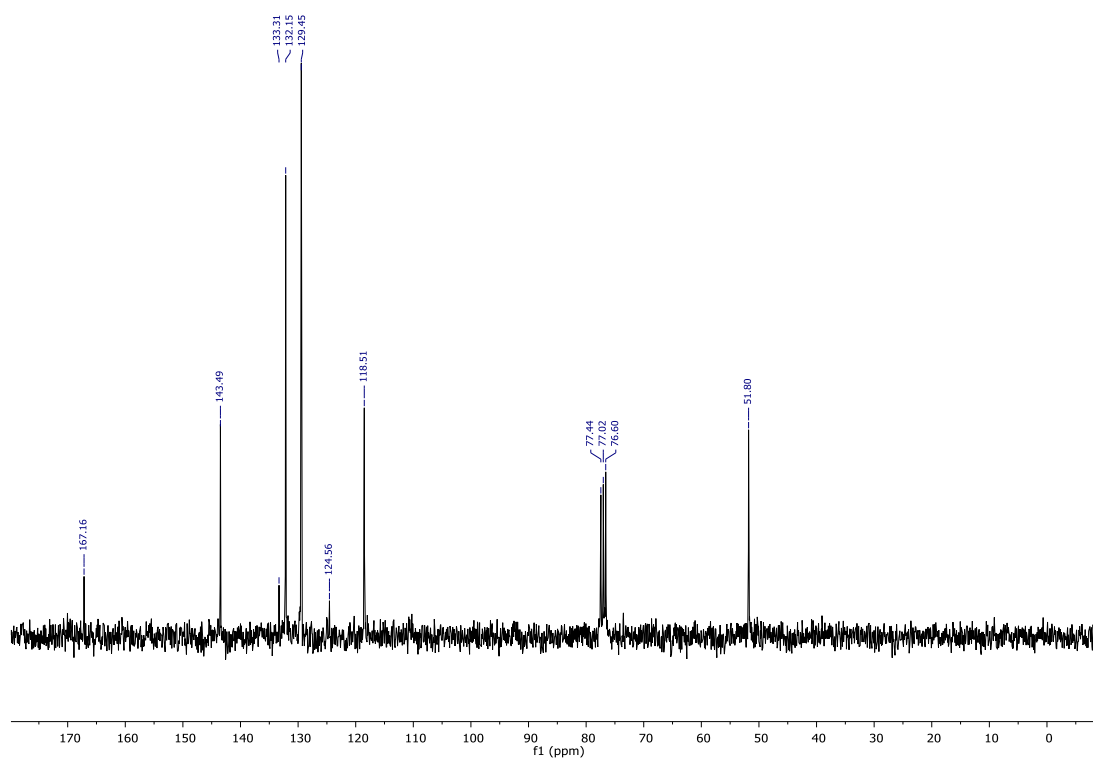


Figura xx. Espectro de RMN ¹³C (75 Mhz, CDCl₃) compuesto 4i.