



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“Arihidrazonas α -aminosustituidas. Síntesis y su uso como precursores catalíticos en la reacción de Heck, empleando Radiación Infrarroja como fuente de energía.”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICA BIÓLOGA
PRESENTA

LAURA IVONNE CAMACHO AGUILAR

TUTOR: DR. FERNANDO ORTEGA JIMÉNEZ

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO.

2016



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
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



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

**ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe 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: **Tesis y Examen Profesional**

Arihidrazonas α -aminosustituidas. Síntesis y su uso como precursores catalíticos en la reacción de Heck, empleando Radiación Infrarroja como fuente de energía.

Que presenta la pasante: **Laura Ivonne Camacho Aguilar**
Con número de cuenta: **304340138** para obtener el Título de la carrera: **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 HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 02 de Marzo de 2016.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. J. Guillermo Penieres Carrillo	
VOCAL	M. en C. Judith García Arellanes	
SECRETARIO	Dr. Fernando Ortega Jiménez	
1er. SUPLENTE	Q. Lidia Elena Ballesteros Hernández	
2do. SUPLENTE	Dra. Berenice Gómez Zaleta	

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

El presente trabajo fue realizado en el laboratorio L-121 de la sección de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la asesoría del Dr. Fernando Ortega Jiménez.

Agradecimientos

Quiero agradecer a Dios por permitirme llegar hasta este momento, por todo lo que ha mandado a mi vida, por fomentar en mi la fortaleza, valentía, amor y humildad a través de mis padres, mi confianza y me fe están puestas en ti y ahora puedo decir que “LOS TIEMPOS DE DIOS SON PERFECTOS”.

A mi mamá Marcelina, que me ha acompañado en este camino sin soltar mi mano y creer en qué lo lograría, por cada regaño y cada enojo, por cada alegría y cada abrazo, por todo el amor que me brindaste todo este tiempo y por hacer de mi sueño el tuyo... GRACIAS MAMÁ, TE AMO!!!

A mi papá Arturo, por ser un ejemplo de que cuando deseas algo con el corazón lo obtienes sin importar qué tan lejos lo veas, y que cuando lo puedes imaginar lo puedes crear... PAPÁ ERES MI INSPIRACIÓN!!!! TE AMO.

A mi hermano Miguel Ángel, que a pesar de ser tan diferentes siempre he recibido respeto y apoyo, gracias por todos estos años de cariño y sobre todo muchas gracias hermano por elegirme y querer que yo viviera lo más maravilloso de mi vida, hoy te digo que fue la mejor elección y no hay más prueba de que quizá no digamos te amo a cada rato, pero los hechos valen más que mil palabras.... Gracias. TE AMO

A mi hermosa hermana Denesi que admiro y que haces de mis alegrías las tuyas, gracias por escucharme, gracias por llenarme de felicidad con tus risas, gracias por hacer más ligero este trayecto, porque de una cosa puedes estar segura tú me impulsas mucho para seguir adelante.....TE AMO CON TODO EL CORAZÓN!!!!

A mi amiga Esmeralda que más que amiga eres mi hermana, gracias por nunca dejarme abandonada cuando más lo necesite, por escucharme, gracias por impulsarme y ser un gran ejemplo.....ESME ERES UN REGALO DE VIDA.

A mi gran amiga Jaqueline gracias por compartir este sueño, por nunca juzgarme y siempre estar ahí, por todas esas ocasiones en que me sentía frustrada y siempre tuviste las palabras adecuadas para levantarme, gracias por enseñarme que no importa qué tan diferente seas de una persona, siempre puedes dar el cariño incondicional.

A mi buddy Brenda López por no dejarme caer y que se convirtió en un gran apoyo en este proceso, por siempre aterrizarme cuando quería contarme mis historias y por aceptarme tal y cual soy..... Bren es una promesa.

A mis amigos Paola, Raúl y Armando por compartir grandes momentos y por el apoyo que me brindaron durante todo este tiempo... LOS QUIERO CHICOS!!!!

A mi asesor de tesis el Dr. Fernando Ortega Jiménez por su apoyo incondicional y por nunca dejarme a la deriva, por su ayuda porque sin ella esto jamás habría sido posible, lo reconozco tanto como

Profesional como ser humano, es un placer compartir el mismo espacio con un hombre como usted Tiene mi respeto y admiración infinitas GRACIAS GRACIAS GRACIAS!!!!

Al Dr. J. Guillermo Penieres Carrillo, por abrirme las puertas de su laboratorio.

A los proyectos **CONACYT 153059, DGAPA IN215116**, por el apoyo económico para la realización de este trabajo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México "UNAM "mi segunda casa, porque en esta institución encontré personas maravillosas y porque mi formación fue la mejor... "POR MI RAZA HABLARÁ MI ESPÍRITU".

Dedicatorias

Quiero dedicar este trabajo a la más grande mujer que he conocido y que un día le hice una promesa y ahora aquí está cumplida. Gracias por creer en mi hasta el último día de tu vida y que a pesar de que ya no estás en este mundo físico sé que tuviste mucho que ver y que desde donde estás nunca me dejaste sola.....LO LOGRAMOS!!!!!!

A mi Abuelita María ReyesSIEMPRE EN MI CORAZÓN

Índice

Abreviaturas y Acrónimos.....	1
Lista de compuestos sintetizados.....	3
Introducción.....	4
1. Generalidades.....	6
1.1 Hidrazonas y derivados.....	6
1.2 Reacción de Mannich.....	7
1.3 Espectro Electromagnético.....	8
1.4 Infrarrojo.....	9
1.4.1 Uso de la irradiación infrarroja en la síntesis orgánica.....	10
1.4.1.1 Condensación de Knoevenagel.....	10
1.4.1.2 Obtención de diindolilmetanos.....	11
1.4.1.3 Síntesis de ésteres de Biginelli.....	11
1.4.1.4 Reacción de Diels Alder.....	12
1.4.1.5 Reacciones de Mannich.....	12
1.4.1.6 Reacciones de acoplamiento.....	12
1.5 Reacción de Heck.....	13
1.5.1. Mecanismo de reacción.....	14
1.5.2 Aplicaciones de la reacción de Heck.....	15
1.5.2.1. Síntesis de medicamentos a pequeña escala.....	15
1.5.2.2. Síntesis de sustancias a escala industrial.....	16
Hipótesis.....	18
Objetivos.....	19
Objetivo general.....	19
Objetivos particulares.....	19
2. Parte experimental.....	20
2.1. Material y equipo.....	20
2.2. Metodología experimental.....	21
2.2.1. Síntesis de <i>N</i> -fenilhidrazonas, compuestos 1a-d.....	21
2.2.2. Síntesis de arilhidrazonas α -amino sustituidas, compuestos 2a-d.....	21
2.2.3. Evaluación catalítica de los compuestos 2a-d.....	24

3. Discusión de Resultados.....	25
3.1 Síntesis arilhidrazonas α -aminosustituidas compuestos 2a-d.....	25
3.2. Evaluación catalítica de los compuestos 2a-d en el acoplamiento tipo Heck.....	31
3.2.1. Carga de catalizador.....	32
3.2.2. Tipo de Base.....	33
3.2.3 Tipo de Ligante.....	33
Conclusiones.....	37
Referencias.....	38
Apéndice espectroscópico.....	41

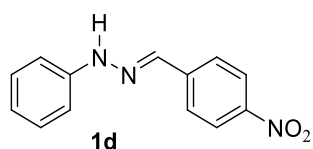
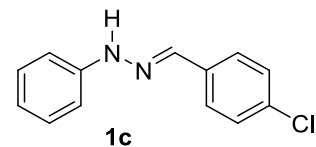
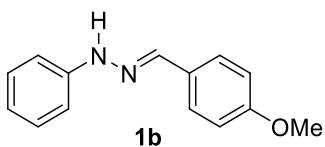
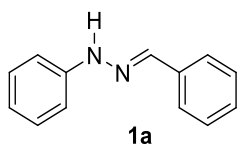
Abreviaturas y Acrónimos

a.r.	Abundancia relativa
CDCl_3	Cloroformo deuterado
CCF	Cromatografía en capa fina
δ	Desplazamiento químico
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
GEA	Grupo electroattractor
GED	Grupo electodonador
IR	Espectrofotometría de absorción en el Infrarrojo
EM	Espectrometría de Masas
g/mol	gramos/mol
v/v	volumen/volumen
h	Horas
$^{\circ}\text{C}$	Grados Centígrados
$^{\circ}\text{K}$	Grados Kelvin
IE	Impacto electrónico
UV	Luz ultravioleta
mL	Mililitro
min	Minutos
nm	nanómetros
ppm	Partes por millón
OMe	Grupo metoxi
PM	Peso molecular
p.f.	Punto de fusión
RMC	Reacción multicomponente
m/z	Relación masa/carga
RMN ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno 1
d	Señal doble

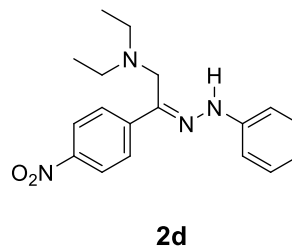
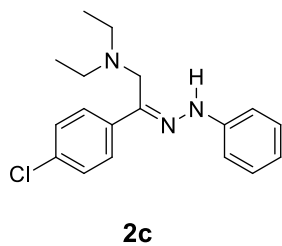
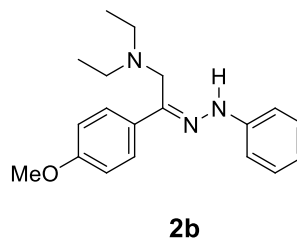
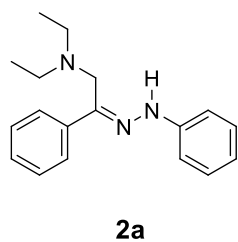
m	Señal múltiple
s	Señal sencilla
t	Señal triple

Lista de compuestos sintetizados

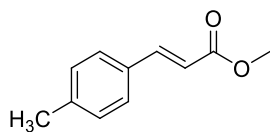
Compuestos 1a-d



Compuestos 2a-d



Compuesto 5



Introducción

La síntesis orgánica tiene como fin la preparación de moléculas y esto proporciona muchas de las comodidades que mejoran nuestra calidad de vida, desde medicamentos hasta materiales de alta tecnología.

Dentro de los compuestos orgánicos de interés podemos destacar las hidrazonas. Estas moléculas son de suma importancia en la síntesis orgánica,¹ desde este punto de vista tienen muchas ventajas; alta nucleoficidad en la formación de su especie metalada, regioselectividad en la α -alquilación y la posibilidad de uso como agentes quirales. De igual forma han sido utilizadas como bloques constructores de moléculas de interés biológico,² y en la formación de complejos organometálicos.³

Por otro lado, se sabe que las reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por metales de transición se encuentran entre las metodologías más importantes de la química orgánica moderna, habiéndose convertido en herramientas indispensables para el químico orgánico sintético. Hoy en día, su aplicación en la síntesis de fármacos, nuevos materiales y compuestos de alto valor añadido (química fina) es muy habitual.⁴

De entre la amplia gama de metales de transición capaces de llevar a cabo reacciones de acoplamiento, el paladio es el más empleado. La actividad catalítica de los complejos de paladio (Pd) así como su especial selectividad han hecho del paladio (Pd) el metal ideal para desarrollar dichos procesos. En este sentido la reacción de Heck⁵ es una de las reacciones más importantes catalizadas por paladio para la síntesis de diversos compuestos, son más de 15 los compuestos producidos a escala industrial a través de acoplamientos catalizados por paladio.

La reacción de Heck⁵ involucra el acoplamiento de un halogenuro de arilo y una olefina terminal en presencia de un catalizador de paladio, un ligante fosfina y una base generalmente, en una solución homogénea.

Sin embargo, el costo y la sensibilidad de las fosfinas al aire y a la humedad han dado lugar al desarrollo y empleo de nuevos ligantes para dicho acoplamiento.⁶

Adicionalmente, se ha informado que fuentes alternas al calentamiento convencional, tales como la irradiación por microondas y el ultrasonido, han sido empleadas en la reacción de Heck con excelentes resultados.

En este contexto, la irradiación infrarroja es otra fuente alterna de calentamiento, la cual ha sido empleada para promover y/o acelerar diversos tipos de reacciones orgánicas.

Dado lo anterior, el presente trabajo de tesis pretende realizar la síntesis de una familia de arilhidrazonas y emplearlas como precursores catalíticos en la reacción de Heck mediada por paladio, usando irradiación infrarroja como fuente de energía.

1. Generalidades

1.1 Hidrazonas y derivados

Las hidrazonas son derivados nitrogenados de aldehídos y cetonas que poseen en su estructura dos átomos de nitrógeno con diferente hibridación y un doble enlace C=N,⁷ el cual se conjuga con un par de electrones del átomo de nitrógeno terminal. Estos fragmentos estructurales son los principales responsables de las propiedades físicas y químicas de las hidrazonas y sus derivados.

Ambos átomos de nitrógeno del grupo hidrazona son de tipo nucleófilo, aunque el nitrógeno del grupo amino es más reactivo. El átomo de carbono del grupo hidrazona tiene tanto carácter electrofílico como carácter nucleofílico (Figura 1).

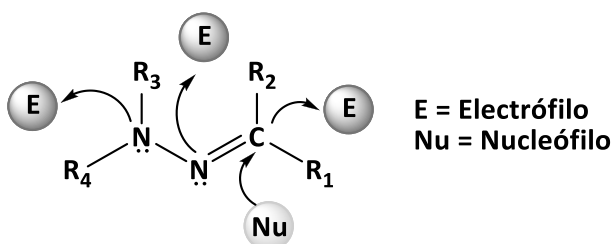
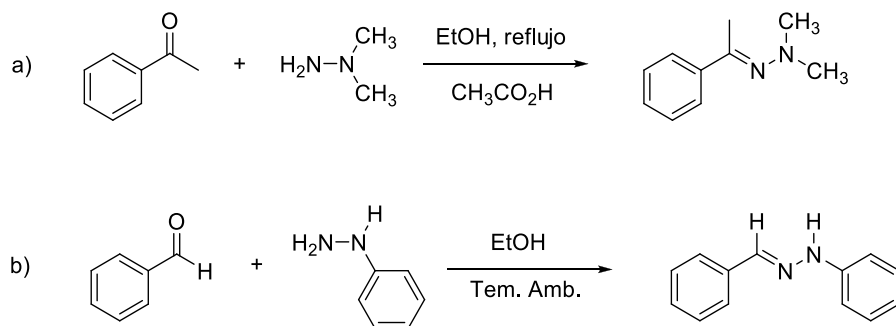


Figura 1.

Estos compuestos se clasifican de acuerdo a la combinación de los grupos R sobre el átomo de nitrógeno terminal; de esta manera se hace referencia a hidrazonas ($R_3 = R_4 = H$), hidrazonas *N*-sustituidas ($R_3 = H$ y $R_4 =$ alquilo o arilo) e hidrazonas *N,N*-disustituidas ($R_3 = R_4 =$ alquilo o arilo).

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 fenilhidrazonas (b) son un ejemplo típico de lo antes mencionado⁸ (Esquema 1).

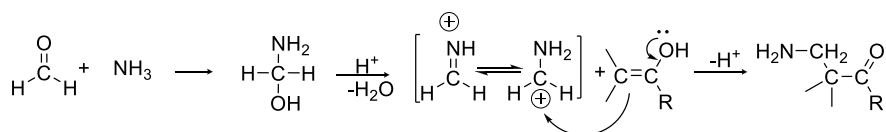


Esquema 1.

La importancia de las hidrazonas radica es las distintas aplicaciones que poseen, entre las cuales se encuentra su uso como sensores moleculares, son intermediarios sintéticos versátiles usados en la preparación de diazo compuestos,^{9,10} yoduros vinílicos,^{11,12} seleniuros,¹³ gem dialuros,^{14,15} son sustratos de la reducción de Wolff-Kishner. Otra aplicación de las hidrazonas es en la industria de los polímeros ya que diversas hidrazonas se emplean como agentes plastificantes, antioxidantes e iniciadores de la polimerización.

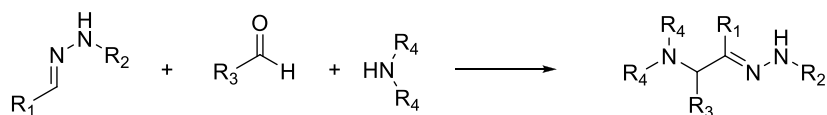
1.2 Reacción de Mannich

La síntesis de Mannich consta de una reacción de un compuesto carbonílico (aldehído o cetona) una amina y formaldehído (Esquema 2), es una de las reacciones más ampliamente utilizadas para la formación de enlaces C-C. El alcance de la reacción de Mannich se ha extendido también a la adición de diferentes grupos, tales como los compuestos nitro e hidrazonas.¹⁶



Esquema 2.

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 reacción¹⁶ (Esquema 3).



Esquema 3.

Las condiciones libres de disolventes se han desarrollado para la reacción de Mannich, simplemente mezclando y calentando los tres compuestos, lo que lleva directamente al producto.¹⁷

1.3 Espectro Electromagnético

El espectro electromagnético es el intervalo de todas las frecuencias posibles, desde cero hasta el infinito. La figura 2 muestra la relación entre la longitud de onda y la energía de las diferentes partes del espectro electromagnético.

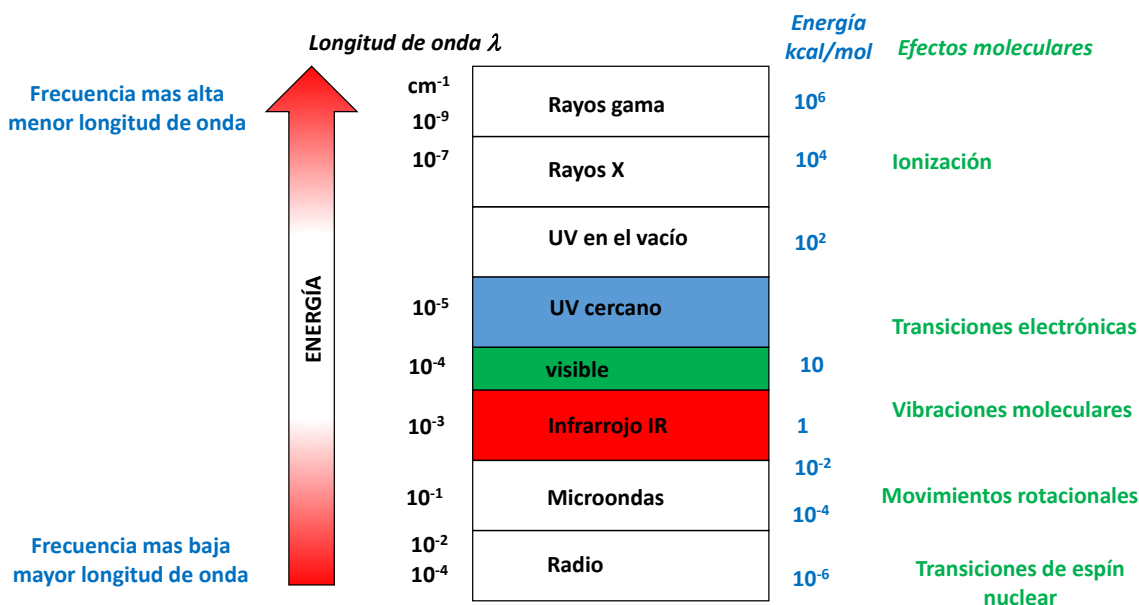


Figura 2.

En la parte superior del espectro de la figura 2 se encuentran las frecuencias más altas, las longitudes de onda más cortas y las energías más altas.¹⁸ En la parte inferior se encuentran las frecuencias más bajas, las longitudes de onda más largas y las energías más bajas. Los rayos X (de energía muy alta) son tan energéticos que excitan a los electrones hacia todos los niveles de energía, produciendo ionización. El intervalo de energías en el ultravioleta-visible excita a los electrones a niveles de energía más altos dentro de las moléculas. Las energías infrarrojo producen vibraciones moleculares y las energías de microondas producen rotaciones de las moléculas. Las frecuencias de las ondas de

radio (energía muy baja) producen transiciones de espín nuclear que se observan en la espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear.

1.4 Infrarrojo

La región infrarroja del espectro corresponde a frecuencias que se encuentran justo por debajo del visible, y por encima de las 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 K) irradia ondas infrarrojas.

La región IR del espectro electromagnético se encuentra entre $12800\text{-}10\text{ cm}^{-1}$. Tanto desde el punto de vista de las aplicaciones como de los aparatos se puede dividir en tres zonas: IR cercano (NIR): $12800\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$, IR medio: $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$; IR lejano: $400\text{-}10\text{ cm}^{-1}$, siendo en el IR medio donde se dan la mayoría de las aplicaciones analíticas tradicionales, así como también se utiliza para síntesis de compuestos.

Como en otros procesos de absorción de radiación electromagnética, la interacción de la radiación infrarroja con la materia provoca en ésta alguna alteración.

Al irradiar una molécula con energía infrarroja, ésta absorbe la radiación que a su vez provoca un movimiento vibratorio (Figura 3), la excitación pronunciada de este tipo de radiación puede provocar la ruptura de enlaces químicos.¹⁹

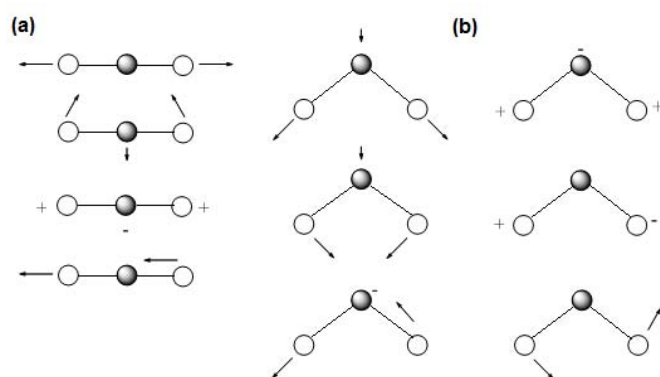


Figura 3. Modos de vibración en moléculas: lineal (a), no lineal (b). Flechas indican dirección y magnitud de movimientos; signos + y - indican movimientos hacia arriba y abajo perpendicular al plano de la página.

La frecuencia de la vibración depende de las masas de los átomos y la rigidez del enlace. Los compuestos orgánicos experimentan diferentes tipos de vibración intrínseca 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.

1.4.1 Uso de la irradiación infrarroja en la síntesis orgánica

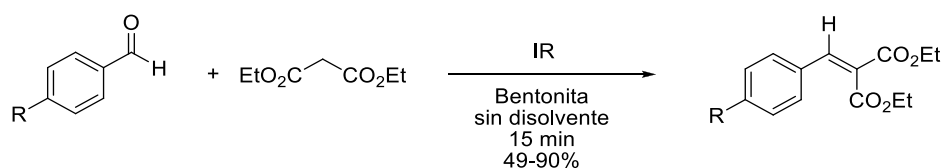
De las muchas aplicaciones que tiene la irradiación infrarroja destaca el uso de equipos emisores de infrarrojo en el sector industrial. En este sector las aplicaciones ocupan una extensa lista pero se puede remarcar su empleo en aplicaciones como el secado de pinturas o barnices, secado de papel, termofijación de plásticos, precalentamiento de soldaduras, curvatura, templado y laminado del vidrio, entre otras.

Por otro, la irradiación infrarroja también es empleada para aplicaciones espectroscópicas; sin embargo como calentamiento no convencional apenas ha sido tomada en cuenta para utilizarse en reacciones químicas en comparación a otras tales como las microondas y el ultrasonido.

Es conocido que la irradiación infrarroja ha sido empleada para promover y/o acelerar diversos tipos de reacciones orgánicas, logrando con esta fuente de energía muy buenos resultados, algunos ejemplos se presentan a continuación.

1.4.1.1 Condensación de Knoevenagel

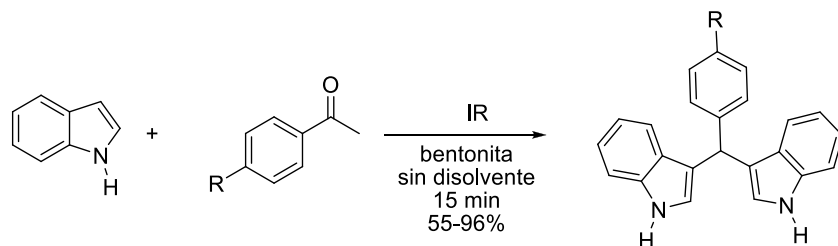
La condensación entre el malonato de dietilo con aldehídos aromáticos empleando como catalizador una arcilla bentonítica mexicana, conocida comercialmente como Tonsil Actisil FF (TAFF), irradiación infrarroja como fuente de activación y en ausencia de disolvente, permite de manera eficiente la formación de los productos α,β -insaturados²⁰ (Esquema 4).



Esquema 4.

1.4.1.2 Obtención de diindolilmetanos

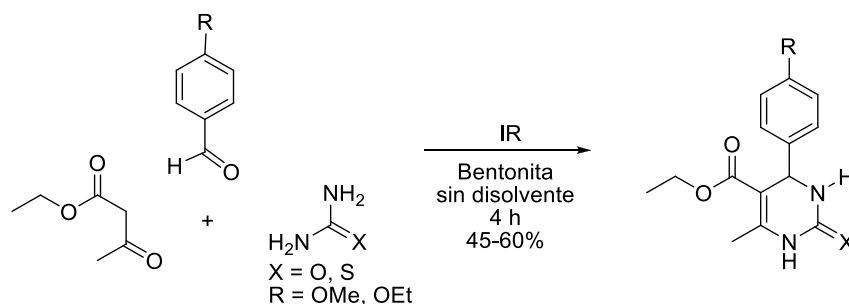
Con el empleo de la irradiación infrarroja como fuente de energía y bentonita como catalizador en ausencia de disolvente, se logró establecer una ruta alternativa y ambientalmente benigna para la síntesis selectiva de varios aril-3,3'-diindolilmetanos, a partir del indol y de una serie de aldehídos aromáticos. Las correspondientes reacciones de sustitución electrofílica aromática procedieron con buenos rendimientos y en tiempos de reacción cortos²¹ (Esquema 5).



Esquema 5.

1.4.1.3 Síntesis de ésteres Biginelli

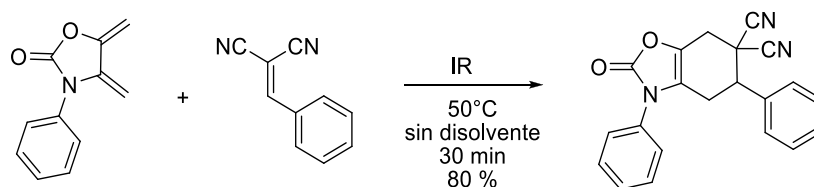
La reacción entre una serie de aldehídos, acetoacetato de etilo y urea o tiourea, empleando bentonita como catalizador e irradiación infrarroja como fuente de activación, en ausencia de disolvente, conlleva a la formación de ésteres Biginelli²² (Esquema 6).



Esquema 6.

1.4.1.4 Reacción de Diels Alder

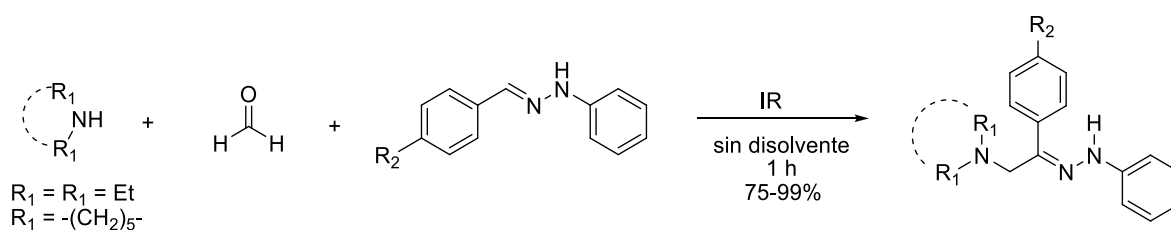
Se ha encontrado también que la irradiación infrarroja es capaz de promover la reacción de cicloadición [4+2] entre compuestos α,β -insaturados y heterodienos en ausencia de disolventes²³ (Esquema 7).



Esquema 7.

1.4.1.5 Reacciones de Mannich

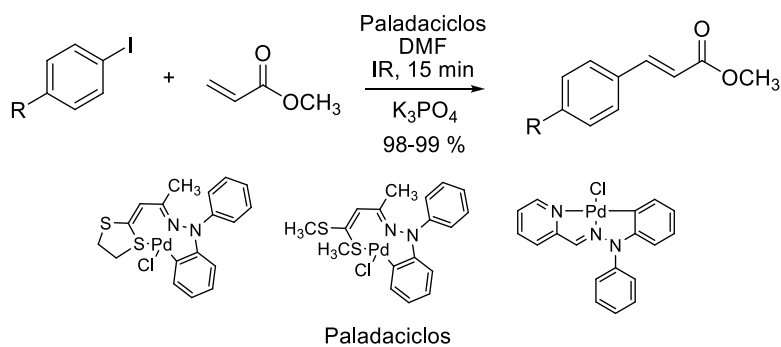
La reacción de acoplamiento entre arilhidrazonas, formaldehído y una amina secundaria empleando irradiación infrarroja como fuente de energía en ausencia de disolventes, permite la obtención de (Z)-(aminometil)(aril)fenilhidrazonas, en excelentes rendimientos²⁴ mostrando una alternativa eficiente, limpia y económica para el acoplamiento tipo Mannich entre los reactivos antes mencionados (Esquema 8).



Esquema 8.

1.4.1.6 Reacciones de acoplamiento.

Recientemente²⁵ se informó sobre el uso de la irradiación infrarroja como una metodología alternativa para promover el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck usando paladacilos como precursores catalíticos. Los resultados de esta investigación muestran que los productos de acoplamiento se obtienen en rendimientos altos y en tiempos cortos de reacción (Esquema 9).



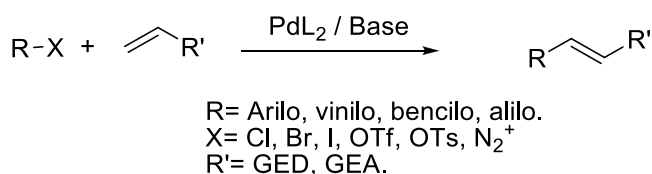
Esquema 9.

1.5 Reacción de Heck

En la literatura se pueden encontrar gran variedad de procesos catalíticos basados en metales de transición para la formación de enlaces C-C. En particular, los complejos de paladio han sido utilizados durante muchos años por su gran versatilidad en síntesis orgánica, ya que actúan como catalizadores altamente activos y selectivos.

Son particularmente importantes las reacciones catalizadas por paladio en las que intervienen haluros de arilo, así que nos centraremos en la reacción de Heck, que ocupa un lugar importante entre las transformaciones químicas en las que interviene la catálisis con paladio.

La reacción de Heck o Mizoroki-Heck^{5a} puede definirse como la arilación o alquenilación de olefinas catalizada por complejos de paladio y puede realizarse de forma inter o intramolecular (Esquema 10).



Esquema 10.

Una característica importante de la reacción de Heck es que puede llevarse a cabo con casi todos los tipos de olefinas, aunque los alquenos deficientes en electrones están particularmente favorecidos. Además, estas reacciones toleran una gran variedad de grupos funcionales, y no suelen requerir una eliminación rigurosa de oxígeno y agua.

La utilidad sintética de esta reacción se debe a la gran variedad de sustratos de partida a la que se puede aplicar y a que resulta ser un proceso altamente quimioselectivo. La clave de la reacción de Heck radica en elegir adecuadamente las condiciones de reacción en función del alqueno (rico o deficiente en electrones) y el grupo saliente (haluros o triflatos, principalmente), ya que son los factores que determinarán la regioselectividad del proceso.

Este proceso suele estar catalizado por complejos de Pd(0), $[Pd(PPh_3)_4]$, $Pd(dba)_2$, con ligandos fosfina, aunque muy a menudo se utilizan sales de Pd(II), generalmente $Pd(OAc)_2$, como precatalizadores en presencia de ligandos, generándose la especie de Pd(0) *in situ*. El principal papel de estos ligandos es mantener al paladio en su estado de oxidación (0) en forma de especies estables como PdL_4 o PdL_2 .

1.5.1. Mecanismo de reacción

La figura 4 muestra el mecanismo de reacción propuesto para la reacción de Heck. El primer paso de esta reacción consiste en la reacción del compuesto organometálico de paladio, L_nPd^0 (L son los ligandos unidos al paladio), con el haluro orgánico RX en un proceso que se conoce como adición oxidativa. En esta reacción el estado de oxidación del Pd cambia formalmente de Pd(0) a Pd(II), con la formación del compuesto L_2RPdX . En este proceso se forma un nuevo enlace paladio-carbono.

En el siguiente paso (2), la olefina se coordina al paladio y junto con el grupo R se unen al metal, pudiendo reaccionar uno con el otro. Como tercer paso (3), el grupo R sobre el Pd migra hacia el carbono terminal de la olefina coordinada y el paladio pasa hacia el otro carbono de la olefina. Este proceso es conocido como inserción migratoria y es el que genera el enlace carbono-carbono. Finalmente, la liberación del grupo orgánico ocurre por medio de la β -eliminación de hidruro el cual forma la nueva olefina en la que el grupo R del haluro orgánico RX ha reemplazado a un átomo de hidrógeno. En este paso, se forma una especie intermedia de vida corta, L_2HPdX , la que experimenta una eliminación reductiva (4) perdiendo HX para regenerar al Pd(0). Las especies de Pd(0) formadas están listas para entrar en otro ciclo catalítico.

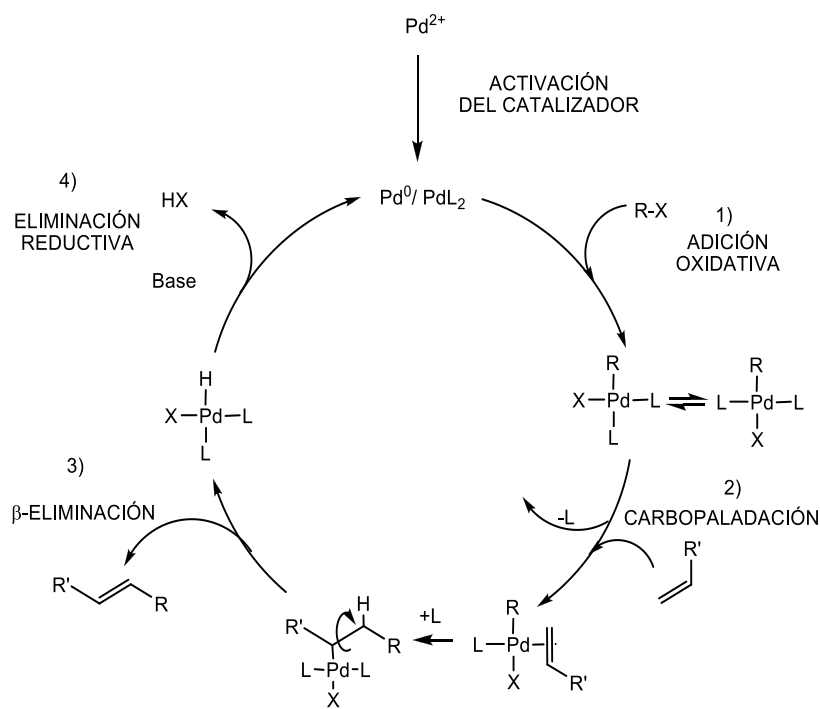


Figura 4.

1.5.2 Aplicaciones de la reacción de Heck

Las reacciones de acoplamiento cruzado han sido aplicadas en la síntesis de un sin número de estructuras moleculares complejas, productos naturales y compuestos biológicamente activos. Algunos ejemplos se presentan a continuación.

1.5.2.1. Síntesis de medicamentos a pequeña escala

Como fue mencionado anteriormente, la reacción es utilizada para diversas aplicaciones, como por ejemplo en la síntesis del medicamento Taxol® (Figura 5) el cual es un importante agente antitumoral, conocido genéricamente como paclitaxel.²⁶

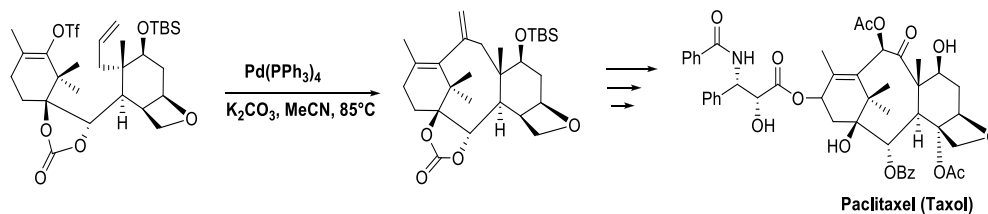


Figura 5: Paclitaxel.

Otro ejemplo es la síntesis de la morfina,²⁷ donde un acoplamiento intramolecular tipo Mizoroki-Heck crea el esqueleto, para después ser transformado en morfina en pocos pasos (Figura 6).

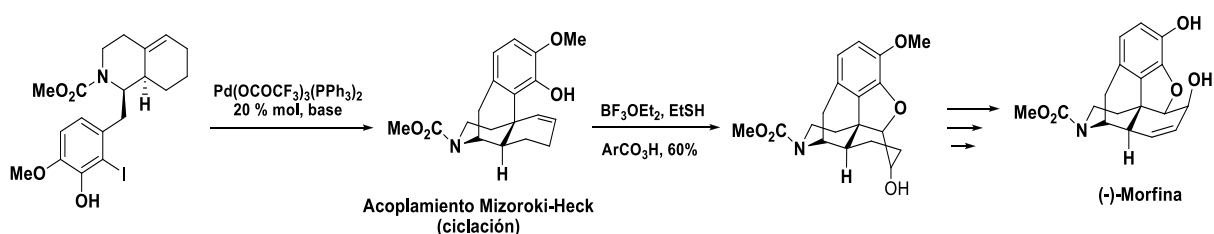


Figura 6: Morfina.

1.5.2.2. Síntesis de sustancias a escala industrial

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio también son adecuadas para llevarse a cabo a gran escala, por lo que la reacción de Heck ha sido empleada para un sinnúmero de estas aplicaciones industriales. Varios de estos procesos son ejecutados en una escala de varias toneladas al año.

El herbicida Prosulfuron[®],²⁸ (Figura 7), que es producido a gran escala; el paso clave es la reacción de Mizoroki-Heck, en la cual se acopla con la olefina.

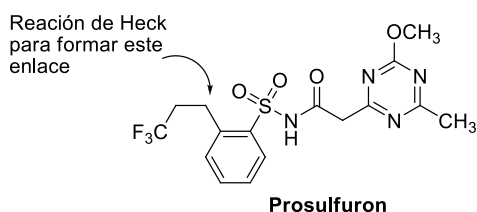


Figura 7: Herbicida Prosulfuron.

Otros ejemplos significativos son el antiinflamatorio Naproxeno²⁹ y el antiasmático Montelukast,³⁰ (Figura 8) que son producidos a gran escala industrial mediante la reacción de Mizoroki-Heck, además ha tenido también gran repercusión en los campos de la agricultura, materiales de alta tecnología y la investigación académica.

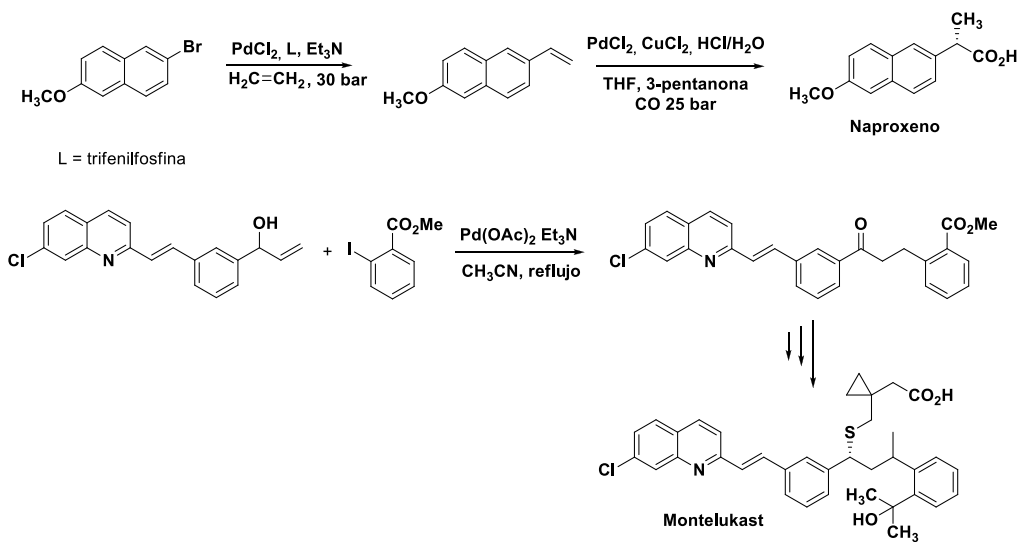


Figura 8: Reacción de Mizoroki-Heck a nivel industrial.

Hipótesis

Dado que es posible sintetizar arilhidrazonas α -aminosustituidas utilizando una adecuación a la reacción tipo Manich en ausencia de disolventes, entonces estos compuestos podrán ser empleados como precursores catalíticos en el acoplamiento tipo Heck usando $\text{Pd}(\text{AcO})_2$, como fuente de paladio y emplear para ambas reacciones irradiación infrarroja como fuente de energía.

Objetivos

Objetivo general.

Realizar la síntesis de arilhidrazonas α -aminosustituidas por medio de una adecuación al acoplamiento tipo Manich en ausencia de disolvente, para posteriormente ser utilizados como precursores catalíticos en la reacción de Heck empleando irradiación infrarroja como fuente de energía, en ambas transformaciones.

Objetivos particulares.

Llevar a cabo la síntesis de una serie de arilhidrazonas derivadas de benzaldehídos sustituidos en posición *para*, por medio de una reacción adición-eliminación.

Realizar la síntesis de arilhidrazonas α -aminosustituidas mediante una adecuación a la reacción de Manich, en ausencia de disolvente y empleando irradiación infrarroja como fuente de calentamiento.

Evaluar las arilhidrazonas α -aminosustituidas como precursores catalíticos en la reacción de Heck empleando $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ como fuente de paladio e irradiación infrarroja como fuente de energía.

Encontrar las condiciones adecuadas en la reacción tipo Heck tales como: concentración de sistema catalítico, tiempo de reacción y tipo de base a emplear.

Llevar a cabo la caracterización de los todos los compuestos obtenidos, mediante técnicas espectroscópicas de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C , Espectrometría de Masas y Espectrofotometría de Infrarrojo.

2. Parte experimental

2.1. Material y equipo

Los reactivos empleados, *p*-benzaldehídos, *N*-fenilhidrazina, formaldehido y *N,N*-dimetilformamida fueron obtenidas por la marca Sigma-Aldrich Company y se utilizaron sin ningún tratamiento previo,

Los disolventes, hexano y acetato de etilo, empleados para las purificaciones fueron destilados previamente y adquiridos en REPROQUIFIN.

El seguimiento de las reacción se realizó por medio de cromatografía en capa fina, para lo cual se utilizaron cromatofolios de ALUGRAM® SIL G/UV₂₅₄ 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 sílice malla (70-230) como fase estacionaria y hexano al 100% y/o un gradiente de hexano/acetato de etilo (9:1), como fase móvil.

Los espectros de RMN de ¹H (300MHz) y ¹³C (75MHz) se realizaron en un espectrómetro VARIAN +300, utilizando como disolvente cloroformo deuterado y como referencia interna tetrametilsilano (TMS). Los espectros de infrarrojo se efectuaron en un espectrofotómetro Bruker TENSOR 27, usando la técnica de disolución y pastilla. La espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro JEOL-JMS-AX505, utilizando la técnica de impacto electrónico (IE).

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.

El equipo usado para la irradiación infrarroja fue creado empleando un empaque cilíndrico de metal, al cual se adapta una lámpara Osram modelo Thera-Therm a 250W y 125V, la temperatura fue controlada empleando un dimer.

2.2. Metodología experimental

2.2.1. Síntesis de *N*-fenilhidrazonas, compuestos 1a-d.

En un matraz Erlenmeyer de 125 mL se disuelve 1 mmol del *p*-benzaldehído correspondiente en 10 mL de etanol; posteriormente se adiciona 1 mmol de *N*-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.

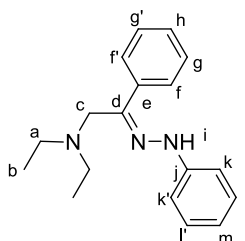
Los productos fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas (EM, RMN ¹H y ¹³C e IR) y los datos están de acuerdo con lo informado en la literatura.³¹

2.2.2. Síntesis de arilhidrazonas α -amino sustituidas, compuestos 2a-d.

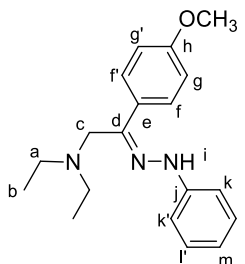
En un matraz de bola de 50 mL se adicionaron 1 eq de la *N*-fenilhidrazona correspondiente (**1**); posteriormente se agregan 2 eq de *N,N*-dietilamina y 2 eq de formaldehído (37% v/v). La mezcla de reacción se sometió a reflujo empleando irradiación infrarroja y se sigue el avance de la reacción por medio de CCF para determinar el tiempo de reacción, el cual fue de 2 horas.

Concluido 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.

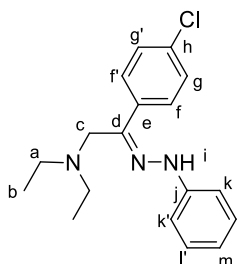
Los compuestos fueron purificados mediante cromatografía en columna, empleando gel de sílice como fase estacionaria y un gradiente de hexano:AcOEt (9:1) como fase móvil (para el caso del compuesto **2d** éste fue obtenido de manera pura).

(E)-N,N-Dietil-2-fenil-2-(2-fenilhidrazono)etanamina 2^a.

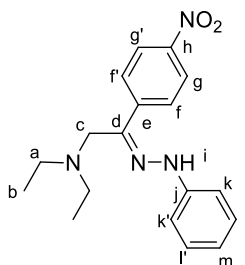
Tiempo de reacción 2h. Aceite amarillo. Rendimiento 65 % **E.M. (IE) m/z (% a.r):** 281 [M]⁺.(60), 209 [C₁₄H₁₃N₂]⁺ (20), 189 [C₁₂H₁₇N₂]⁺ (60), 86[C₅H₁₂N]⁺ (100). **I.R. (KBr) cm⁻¹:** 2817, 2932, 2968 (H-Csp³), 3023, 3056, (H-Csp²), 1599 (C=N), 1556, 1491, (C_{Ar}=C_{Ar}), 1443 (CH₂), 1384 (CH₃). **¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ:** 1.11 (t, 6H, H-b, *J*_{H_aH_b} = 6.9 Hz), 2.6 (q, 4H, H-a, *J*_{H_bH_a} = 6.9 Hz), 3.77 (s, 2H, H-c), 6.83 (t, 1H, H-m, *J* = 7.8 Hz), 7.14 (d, 2H, H-k, *J* = 8.1 Hz), 7.24-7.37 (m, 5H, H-l, H-g, H-h), 7.77 (d 2H, H-f, *J* = 8.1 Hz). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ:** 12.0 (C-b), 46.9 (C-a), 52.5 (C-c), 112.7 (C-k), 119.4 (C-m), 125.4 (C-f), 127.4 (C-h), 128.2 (C-l), 129.1 (C-g), 139.0 (C-d), 140.0 (C-j), 145.6 (C-e).

(E)-N,N-Dietil-2-(*p*-metoxifenil)-2-(2-fenilhidrazono)etanamina 2b

Tiempo de reacción 2h. Aceite amarillo. Rendimiento 75% **E.M. (IE) m/z (% a.r):** 311 [M]⁺.(80), 281 [C₁₈H₂₃N₃]⁺ (25), 239 [C₁₅H₁₅N₂O]⁺ (20), 133 [C₉H₉O]⁺ (100) 86 [C₅H₁₂N]⁺ (90). **I.R. (KBr) cm⁻¹:** 2835 (H-Csp³), 2932, 2966, (H-Csp²), 1599 (C=N), 1503, 1463, (C_{Ar}=C_{Ar}), 1440 (CH₂), 1384 (CH₃). **¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ:** 1.11 (t, 6H, H-b, *J*_{H_aH_b} = 7.2 Hz), 2.59 (q, 4H, H-a, *J*_{H_bH_a} = 7.2 Hz), 3.74 (s, 2H, H-c), 6.81 (t, 1H, H-m, , *J*_{H_mH_l} = 8.1 Hz), 6.89 (d, 2H, H-k, *J*_{H_kH_l} = 8.7 Hz), 7.11 y 7.70 (AA'-BB', 4H, H-g y H-f), 7.24 (t, 2H, H-l), 11.31 (s, 1H, H-i). **¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ:** 12.2 (C-b), 47.0 (C-a), 52.6 (C-c), 112.7 (C-g), 113.8 (C-k), 119.3 (C-m), 126.9 (C-f), 129.2 (C-l), 132.0 (C-d), 140.4 (C-j), 139.0 (C-d), 146.0 (C-e), 159.4 (C-h).

(E)-N,N-Dietil-2-(p-clorofenil)-2-(2-fenilhidrazono)etanamina 2c

Tiempo de reacción 1h. Aceite amarillo. Rendimiento 80 % **E.M. (IE) m/z (% a.r):** 315 $[M]^+$ (60), 223 $[C_{12}H_{16}ClN_2]^+$ (45), 137 $[C_8H_6Cl]^+$ (63), 105 $[C_6H_5N_2]^+$ (65), 86 $[C_5H_{12}N]^+$ (100), 77 $[C_6H_5]$ (50). **I.R. (KBr) cm^{-1} :** 2819, 2932, 2968 (H-Csp³, H-Csp²), 1599 (C=N), 1574, 1548, 1488, (C_{Ar}=C_{Ar}), 1400 (CH₂), 1384 (CH₃). **¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ :** 1.07 (t, 6H, H-b, J_{HaHb} = 6.9 Hz), 2.54 (q, 4H, H-a, J_{HbHa} = 6.9 Hz), 3.69 (s, 2H, H-c), 6.80 (t, 1H, H-m, J_{HmHl} = 8.4 Hz), 7.06 (d, 2H, H-k, J_{HkHl} = 6.6 Hz), 7.22 (t, 2H, H-l, J_{HlHm} = 8.4, J_{HlHk} = 6.6 Hz), 7.27 y 7.64 (AA'-BB', 4H, H-g y H-f, J = 9.0 Hz), 11.42 (s, 1H, H-i). **¹³C RMN (75MHz, CDCl₃) δ :** 12.0 (C-b), 46.9 (C-a), 52.3 (C-c), 112.7 (C-k), 119.7 (C-m), 126.5 (C-f), 128.3 (C-l), 129.1 (C-g), 133.8 (C-h), 137.4 (C-j), 138.7 (C-d), 145.4 (C-e).

(E)-N,N-Dietil-2-(p-nitrofenil)-2-(2-fenilhidrazono)etanamina 2d.

Tiempo de reacción 0.5h. Aceite naranja. Rendimiento 60% **E.M. (IE) m/z (% a.r):** 326 $[M]^+$ (35), 281 $[C_{18}H_{23}N_3O]^+$ (50), 234 $[C_{12}H_{16}N_3O_2]^+$ (30), 105 $[C_6H_5N_2]^+$ (85), 86 $[C_5H_{12}N]^+$ (100), 77 $[C_6H_5]$ (95). **I.R. (KBr) cm^{-1} :** 2931, 2968 (H-Csp³, H-Csp²), 1593 (C=N), 1544, (C_{Ar}=C_{Ar}), 1490, 1331 (N=O), 1407 (CH₂), 1384 (CH₃). **¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ :** 1.06 (t, 6H, H-b, J_{HaHb} = 6.9 Hz), 2.53 (q, 4H, H-a, J_{HbHa} = 6.9 Hz), 3.74 (s, 2H, H-c), 6.83 (t, 1H, H-m, J_{HmHl} = 6.6 Hz), 7.06 (d, 2H, H-k, J_{HkHl} = 8.4 Hz), 7.22 (t, 2H, H-l, J_{HlHm} = 6.6 Hz, J_{HlHk} = 8.4 Hz), 7.83 y 8.12 (AA'-BB', 4H, H-f y H-g, J = 9.3 Hz), 11.79 (s, 1H, H-i). **¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ :** 11.9 (C-b), 46.8 (C-a), 52.0 (C-c), 1131 (C-k), 120.6 (C-m), 123.7 (C-g), 125.3 (C-f), 129.2 (C-l), 136.6 (C-j), 144.6 (C-d), 145.0 (C-e), 146.3 (C-h).

2.2.3. Evaluación catalítica de los compuestos 2a-d.

Se obtuvieron las condiciones óptimas de reacción, se utilizaron diferentes % de carga de catalizador (0.01%, 0.05%, 0.1%) y diferentes bases (K_3PO_4 , K_2CO_3 , NaOAc) llevándose a cabo la siguiente experimentación:

En un matraz de bola de 50 mL se colocaron 1 mmol de yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, el sistema catalítico (hidrazona **2**/ $PdAcO_2$), 2 mmol de base en 5 mL de DMF. La mezcla de reacción se sometió a reflujo empleando irradiación infrarroja (figura 9), el avance de reacción se siguió por medio de cromatografía en capa fina. Una vez consumida la materia prima se adicionan 10 mL de agua y la parte orgánica se extrae con 3 X 10 mL de hexano. El producto de acoplamiento fue aislado de manera pura.

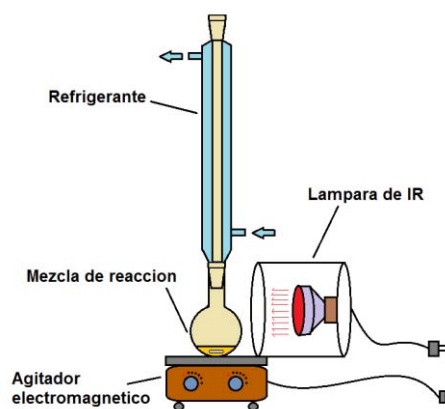


Figura 9. Diagrama de inducción a la reacción por IR

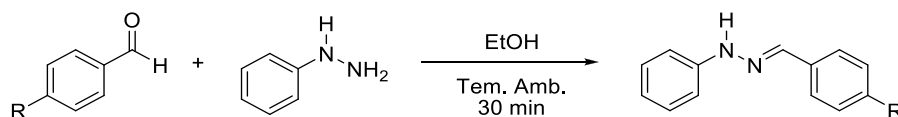
3. Discusión de Resultados

3.1 Síntesis arilhidrazonas α -aminosustituidas compuestos 2a-d

Como se mencionó en las generalidades, la reacción de Mannich en su forma más común implica la aminometilación de un carbono activado (que no 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.¹⁶

En este sentido, y con la finalidad de obtener una nueva familia de arilhidrazonas α -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-d**.



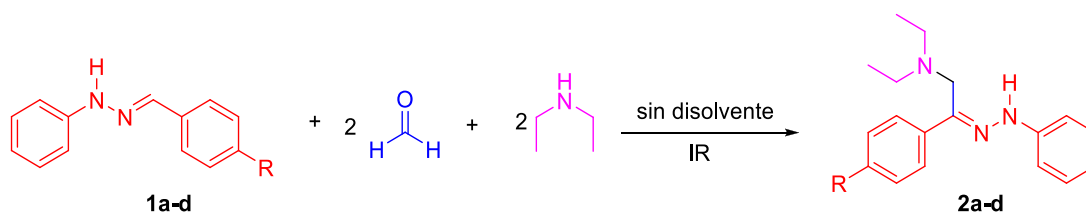
Compuesto	R	p.f [°C]	Rendimiento [%]
1a	H	156	90
1b	OCH ₃	98-99	90
1c	Cl	104-106	75
1d	NO ₂	154-155	80

Los compuestos **1a-d** se obtuvieron como sólidos cristalinos y se identificaron por punto de fusión y técnicas espectroscópicas de RMN ¹H y ¹³C, sus datos espectroscópicos están de acuerdo con lo informado previamente en la literatura.³¹

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

La reacción se llevó a cabo en ausencia de disolventes, utilizando como fuente de calentamiento energía infrarroja, la tabla 2 ilustra los resultados alcanzados en la síntesis de las arilhidrazonas α -aminosustituidas (**2a-d**).

Tabla 2. Síntesis de arilhidrazonas alfa-aminosustituidas (**2a-d**).



Compuesto	R	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
2a	H	2	60
2b	OMe	2	70
2c	Cl	1	72
2d	NO ₂	0.5	50

La reacción muestra que el uso del IR permite disminuir el tiempo de reacción, así como la relación estequiometría en comparación con lo descrito previamente,^{16 c,d} particularmente con la presencia de grupos electroattractores en la hidrazonas de partida (**1**).

Algunos de las arilhidrazonas (compuestos **2**) fueron obtenidos de manera pura, mientras que otros fueron purificados por cromatografía flash usando gel de sílice como fase estacionaria y un gradiente de Hexano-AcOEt (99:1) como fase móvil, el cual junto con el gel de sílice fueron recuperados al final de la purificación y reutilizados.

Es de apreciarse que los reactivos empleados en la síntesis de los compuestos **2a-d** quedan incorporados en su totalidad en el producto, por lo que podemos decir que la reacción muestra una economía atómica muy buena, adicionalmente la ausencia de disolvente evita la formación de residuos.

Los compuestos **2a-d** fueron obtenidos como líquidos aceitosos y fueron caracterizados por técnicas espectroscópicas de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno y Carbono-13 (RMN ^1H y ^{13}C), espectrofotometría de infrarrojo (IR) y espectrometría de masas (EM).

Debido a la similitud estructural que presentan los compuestos, a manera de ejemplo solo se muestra el análisis espectroscópico para la elucidación de uno de ellos escogiendo arbitrariamente el compuesto **2d**.

En el espectro de infrarrojo para el compuesto **2d** (Figura 10), se observan en 2931 cm^{-1} y 2968 cm^{-1} la bandas correspondientes a la vibración de alargamiento de los enlaces H-Csp^2 y H-Csp^3 , hacia 1593 cm^{-1} aparece una banda de mediana intensidad la cual es dada por la vibración del doble enlace C=N del grupo iminio, en esta misma zona en 1544 cm^{-1} y 1510 cm^{-1} se logra apreciar las bandas que pertenecen a la vibración de los doble enlace C=C del sistema aromático. En 1490 cm^{-1} y 1331 cm^{-1} se observan dos bandas de alta intensidad debidas a la vibración de alargamiento del doble enlace N=O , características de los grupos nitro. Finalmente dos bandas de baja intensidad aparecen en 1407 cm^{-1} y 1384 cm^{-1} las cuales son debidas a la vibración de flexión para los grupos CH_2 y CH_3 respectivamente del grupo etilo presente en la molécula.

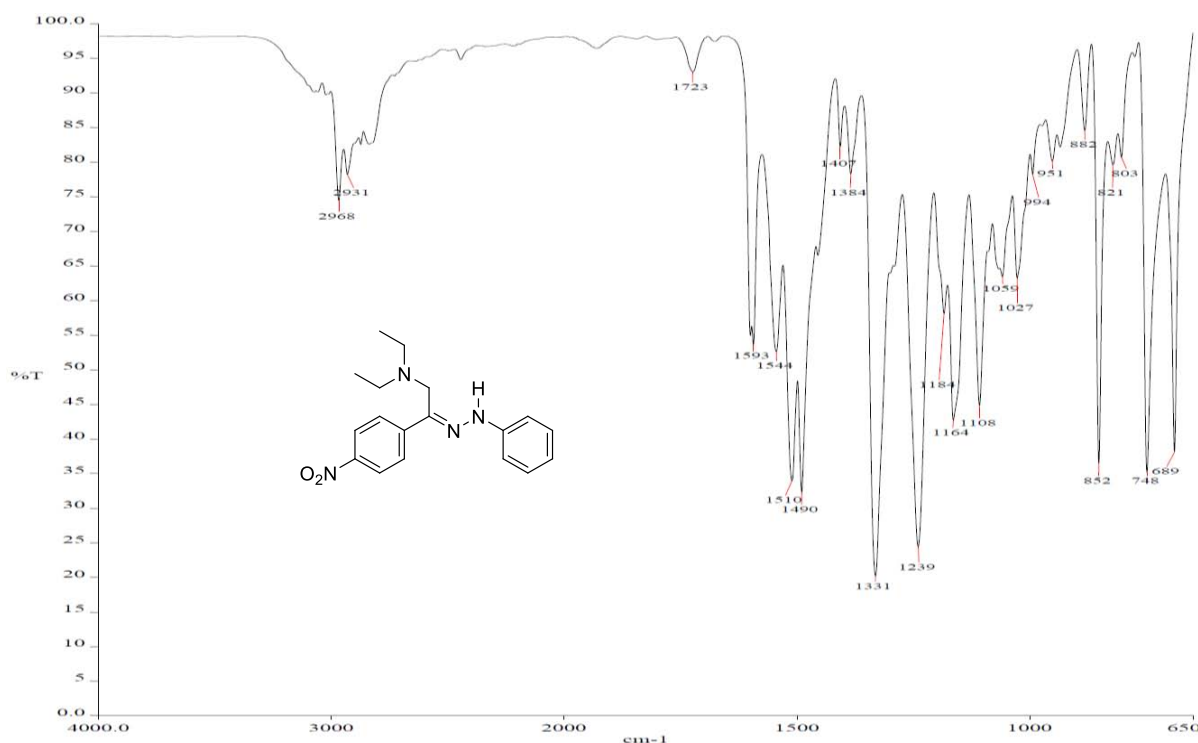


Figura 10. Espectro de Infrarrojo (KBr) para el compuesto **2d**.

El espectro de masas realizado por impacto electrónico (Figura 11) muestra en 326 m/z con una abundancia relativa del 35 %, el ion molecular el cual nos da la masa molecular del producto esperado, en 281 m/z se aprecia otra pico con una abundancia relativo del 50 % el cual corresponde al fragmento $[C_{18}H_{23}N_3]^+$, hacia 234 m/z aparece otro pico con una abundancia relativa del 30 % y es debido al fragmento $[C_{12}H_{16}N_3O_2]^+$, el pico base para este molécula se logra ver en 86 m/z y corresponde al fragmento $[C_5H_{12}N]^+$.

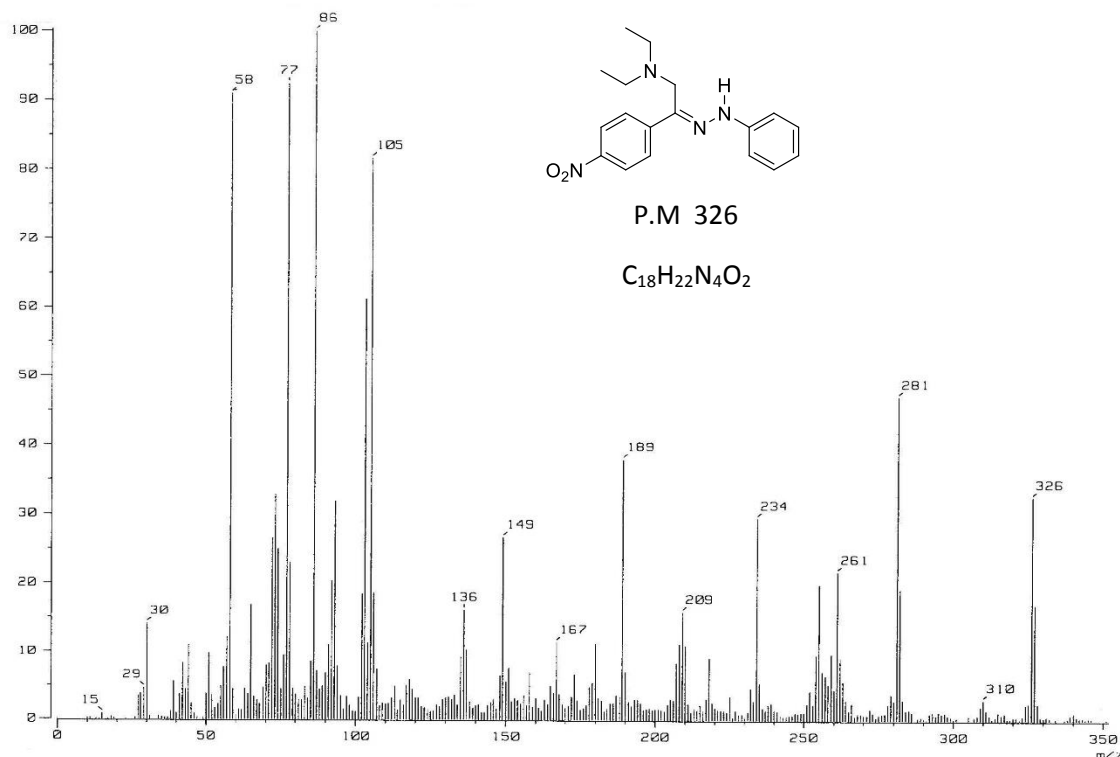


Figura 11. Espectro de masas (IE) para el compuesto **2d**.

La RMN 1H para el compuesto **2d** (Figura 12) muestra desplazada a campos altos una señal triple en 1.06 ppm que integra para 6 protones la cual es debida a los hidrógenos H-b, en 2.53 ppm aparece una señal cuádruple que integra para 4 protones la cual pertenece a los hidrógenos H-a, la multiplicidad y desplazamiento de estas señales están de acuerdo con la presencia de un grupo etilo unido a un átomo de nitrógeno, la señal simple en 3.74 ppm que integra para dos hidrógenos es asignada a los protones del grupo CH_2 unido al átomo de nitrógeno (H-c).

Desplazadas hacia campos bajos aparecen en zonas de aromáticos en 7.83 ppm una señal doble la cual esta acoplada a otra señal doble en 8.12 ppm las cuales corresponden a un sistema AA'-BB'

característico de un sistema *para* sustituido y son debidas a la presencia de los hidrógenos H-f y H-g.

Una señal triple que integra para un hidrógeno y que se observa en 6.83 ppm es asignada a los protones H-m, la señal doble que se ubica en 7.06 ppm y que integra para dos hidrógenos es debida a los protones H-k, la señal de los hidrógenos H-l aparece en 7.22 ppm como un triplete que integra para dos protones, este juego de señales pertenecen al sistema aromático que está unido al átomo de nitrógeno del grupo hidrazona. Finalmente la señal correspondiente al N-H se aprecia como una señal simple en 11.79 ppm.

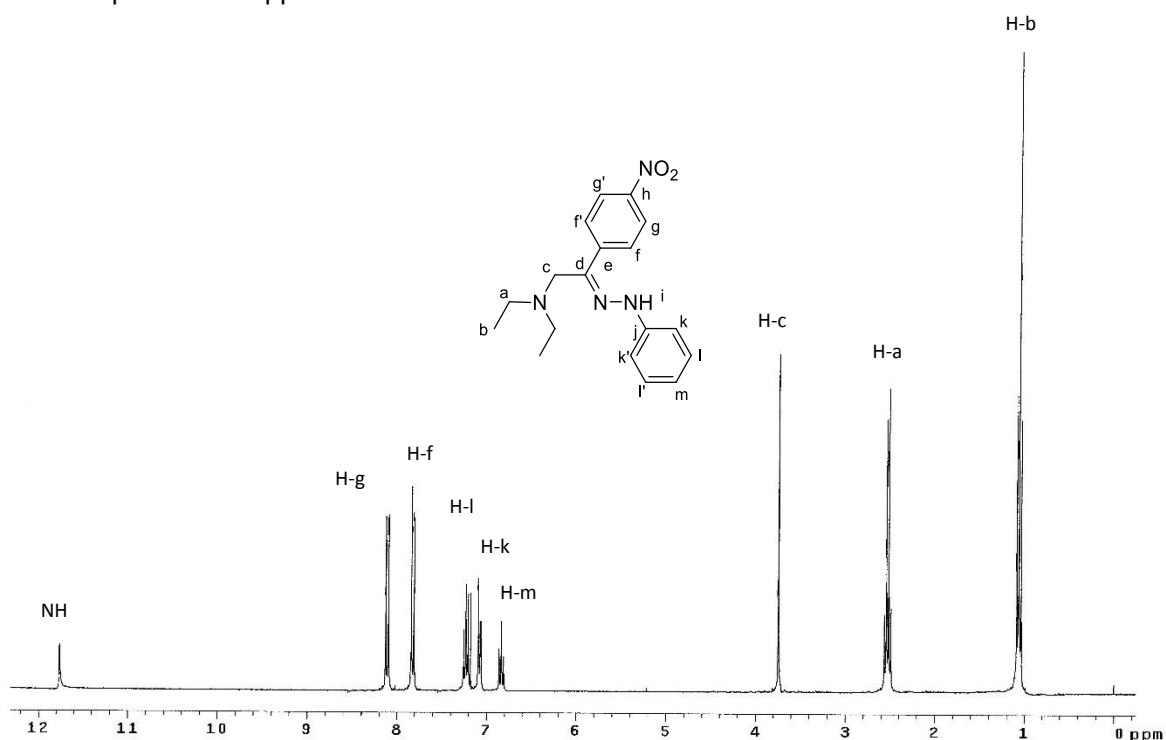


Figura 12. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para el compuesto **2d**.

Una vez que se asignaron las señales de los hidrógenos de la molécula, se realizó un espectro de correlación heteronuclear tipo HETCOR (Figura 13) con la finalidad de asignar con seguridad las señales de los átomos de carbono para el compuesto **2d**.

De esta forma se estableció que las señales debidas a los hidrógenos H-a, H-b, y H-c, tiene correlación con los átomos de C-a, C-b y C-c los cuales aparecen en 11.9, 46.8 y 52.0 ppm respectivamente. Las señales debidas a los átomos de carbono del sistema *para* sustituido C-g y C-f, tienen correlación con el los hidrógenos H-g y H-f y se observan en 123.7 y 125.3 ppm.

Las señales debidas al sistema aromático unido al átomo de nitrógeno del grupo hidrazono, aparecen en 113.1, 120.6 y 129.2 ppm y son asignadas a los átomos de carbono C-k, C-m y C-l las cuales están correlacionadas con respectivos átomos de hidrógenos (H-k, H-m y H-l).

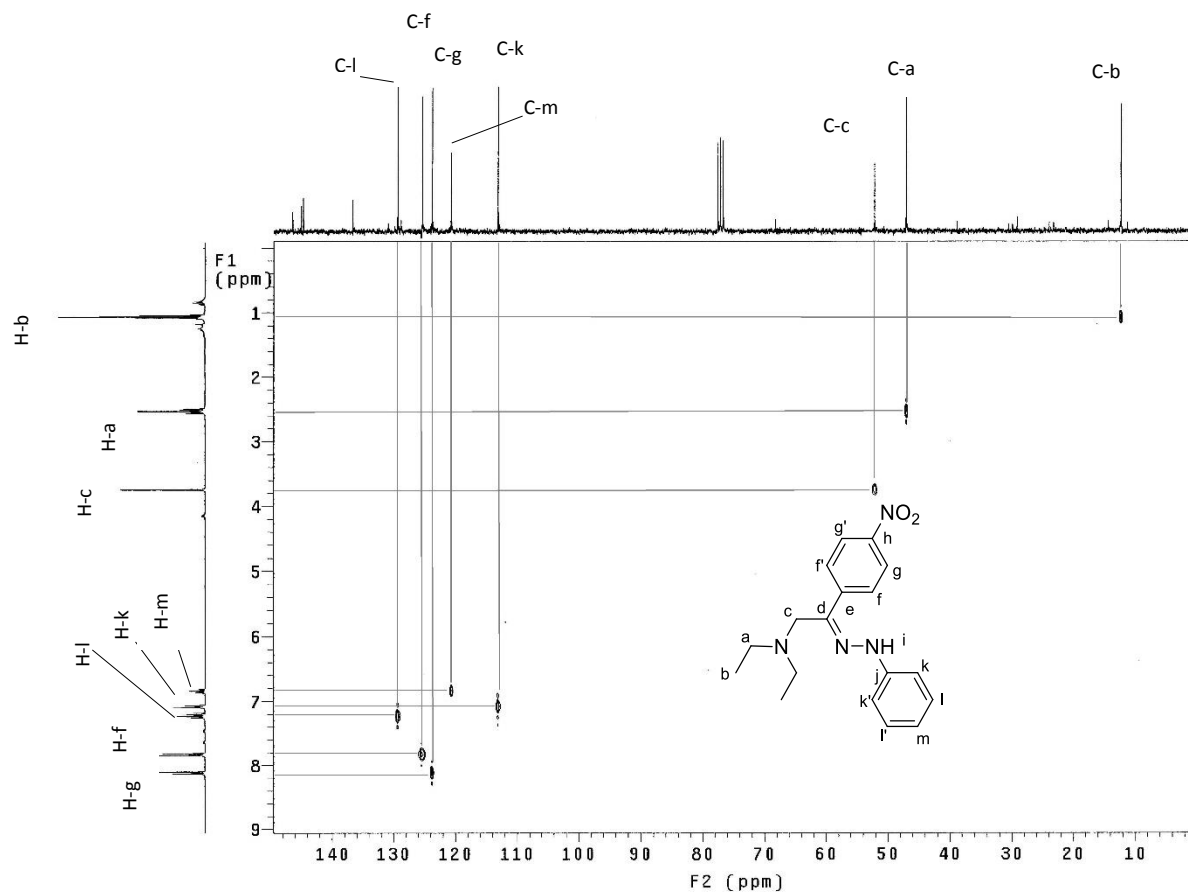


Figura 13. Espectro bidimensional de correlación carbono-hidrógeno tipo HETCOR para el compuesto **2d**.

Adicionalmente, en el espectro de RMN ^{13}C (Figura 14) se observan desplazadas a campos bajos, las señales correspondiente a los átomos de carbono cuaternarios C-j en 163.6 ppm, en 144.6 la señal de C-d, en 145.0 ppm la señal para C-e y finalmente en 146.3 ppm la señal del carbono C-h.

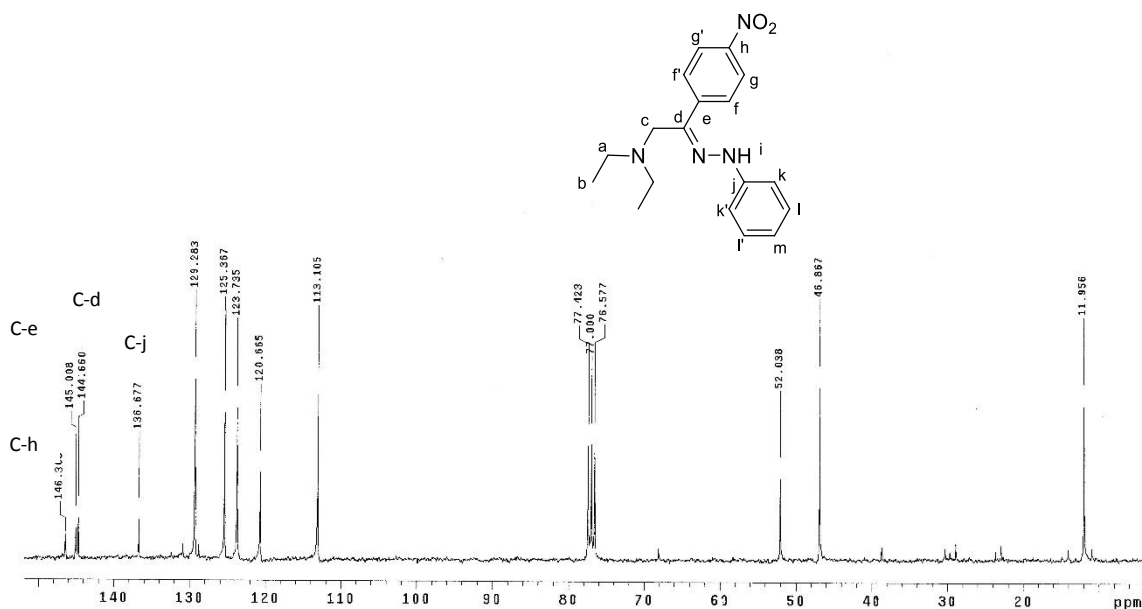


Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Mhz) para el compuesto **2d**.

3.2. Evaluación catalítica de los compuestos **2a-d** en el acoplamiento tipo Heck

Es conocido que la reacción de acoplamiento tipo Heck catalizada por paladio es una ruta eficiente para la vinilación de halogenuros de aril o vinil o triflatos.⁵ Esta reacción constituye una herramienta fundamental en la síntesis orgánica, debido a que permite la formación de enlaces C-C.

Adicionalmente, la irradiación infrarroja (IR) es una fuente de energía que se utiliza normalmente para el uso y aplicaciones espectroscópicas, pero como calentamiento no convencional ha sido apenas explorada en comparación con otras. Algunos ejemplos en síntesis orgánica han demostrado que la irradiación infrarroja asiste eficientemente diferentes transformaciones químicas.²⁰⁻²⁵

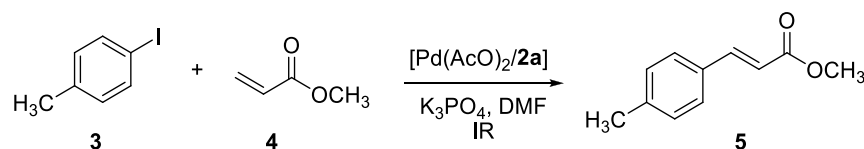
Inspirados en estos resultados y una vez sintetizados los compuestos **2a-d**, evaluamos su potencial catalítico en la reacción de Heck asistida por paladio (II), empleando como fuente de calentamiento irradiación infrarroja.

3.2.1. Carga de catalizador.

Una vez obtenidos los ligantes **2a-d** iniciamos el estudio de sus propiedades como precursores catalíticos en el acoplamiento tipo Heck usando IR como fuente de energía. Inicialmente evaluamos el efecto de la concentración del sistema catalítico, en la reacción entre 4-yodotoleno (**3**) y acrilato de metilo (**4**).

Se escogió el ligante **2a** como un modelo de precursor catalítico, Pd(AcO)₂ como fuente de paladio y K₃PO₄ como base, el acoplamiento fue conducido en reflujo de dimetil formamida (DMF) 5 mL usando diferentes concentraciones de sistema catalítico [Pd(AcO)₂/ligante **2a**] bajo atmósfera abierta usando IR como fuente de calentamiento, con el fin de determinar las condiciones óptimas de reacción, el tiempo de la reacción fue establecido por cromatografía en capa fina, la tabla 3 ilustra los resultados alcanzados de este estudio.

Tabla 3. Optimización de la concentración de sistema catalítico.



Carga de Catalizador %	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
0.01	3	71
0.05	1.5	87
0.1	0.5	90
0.5	2.5	92

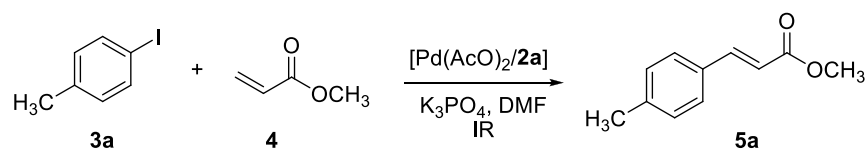
Condiciones: 1 mmol de 4-yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol K₃PO₄, 5 mL de DMF, [2a/Pd(AcO)₂], IR como fuente de energía. ^aRendimiento aislado

Los datos que se observan en la tabla 3 nos indican que con 0.5 % de sistema catalítico [Pd(AcO)₂/2a] se obtiene el rendimiento del 92 %, no obstante al emplear 0.1 % el rendimiento es muy similar pero el tiempo de reacción disminuye en un 20%.

3.2.2. Tipo de Base.

En base a los resultados anteriores se ocupó 0.1% de carga de catalizador para el estudio de la reacción de Heck empleando cuatro bases diferentes (tabla 4).

Tabla 4. Análisis de tipo de base.



Base	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
K_3PO_4	0.5	90
K_2CO_3	1	80
AcONa	0.5	73

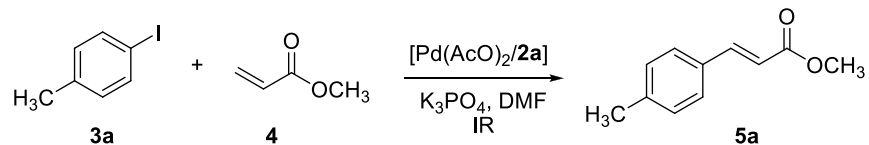
Condiciones: 1 mmol de 4-yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, **2 mmol Base**, 5 mL de DMF, $[2\mathbf{a}/\text{Pd}(\text{AcO})_2] = 0.1$ %, IR como fuente de energía. *Rendimiento aislado

De acuerdo a la tabla 4 se puede observar que el mejor resultado se alcanza cuando se utiliza como base K_3PO_4 , tanto en rendimiento como en tiempo de la reacción.

3.2.3 Tipo de Ligante.

Con los resultados obtenidos anteriormente y dado que se sintetizaron cuatro hidrazonas (**2a-d**), se realizó una serie de pruebas con la finalidad de determinar que hidrazona junto con el $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ proporcionarían el mejor sistema catalítico, los resultados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Análisis de ligante



Ligante	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
2a	0.5	90
2b	0.75	86
2c	2	70
2d	1	74

Condiciones: 1 mmol de 4-yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 K_3PO_4 mmol, 5 mL de DMF, $[\mathbf{2}/\text{Pd}(\text{AcO})_2] = 0.1\%$, IR como fuente de energía. Rendimiento aislado

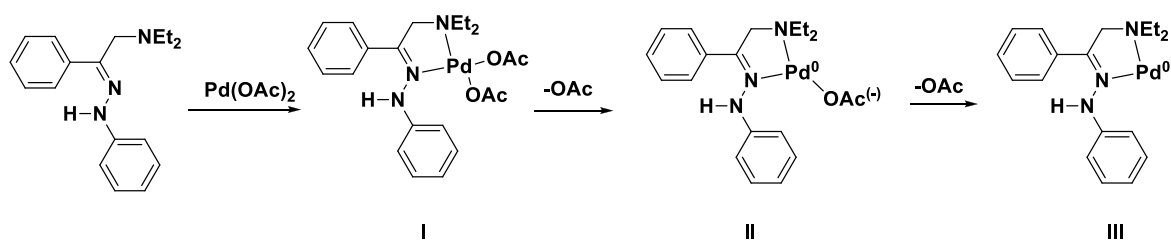
De acuerdo a los resultados de las tablas anteriores, se logró determinar las condiciones óptimas de reacción para el acoplamiento tipo Heck, las cuales son: K_3PO_4 como base, DMF como disolvente, [hidrazona **2a**/ $\text{Pd}(\text{AcO})_2$] como sistema catalítico con una carga de 0.1%.

Cabe mencionar que este estudio muestra que es posible utilizar una adecuación de la reacción de Mannich para sintetizar arilhidrazonas α -amino sustituidas (compuesto **2a-d**) empleando como fuente de energía la irradiación infrarroja; asimismo, se observa que estos compuestos pueden ser empleados como precursores catalíticos para llevar a cabo el acoplamiento tipo Heck usando de igual forma la irradiación infrarroja como fuente de calentamiento, reduciendo de esta manera los tiempos de reacción y un posible incremento en la eficiencia de estas reacciones.

Por otro lado, es conocido que el mecanismo de la reacción de Heck lleva implícito un paso de activación de Pd^{2+} a Pd^0 o bien este paso no sucede si se parte directamente de una especie de Pd^0 . En nuestro caso se parte de una especie de Pd^{2+} por lo cual es necesario este primer paso de activación.

En este sentido y de acuerdo con datos previos de la literatura, es probable que dicha activación se lleve a cabo cuando la hidrazona actué como un ligante bidentado experimentando una coordinación hacia el centro metálico como lo ilustra en el esquema 11, este hecho se ha visto con otros ligantes bidentados.³² Se ilustra el mecanismo empleando como ejemplo la hidrazona **2a**.

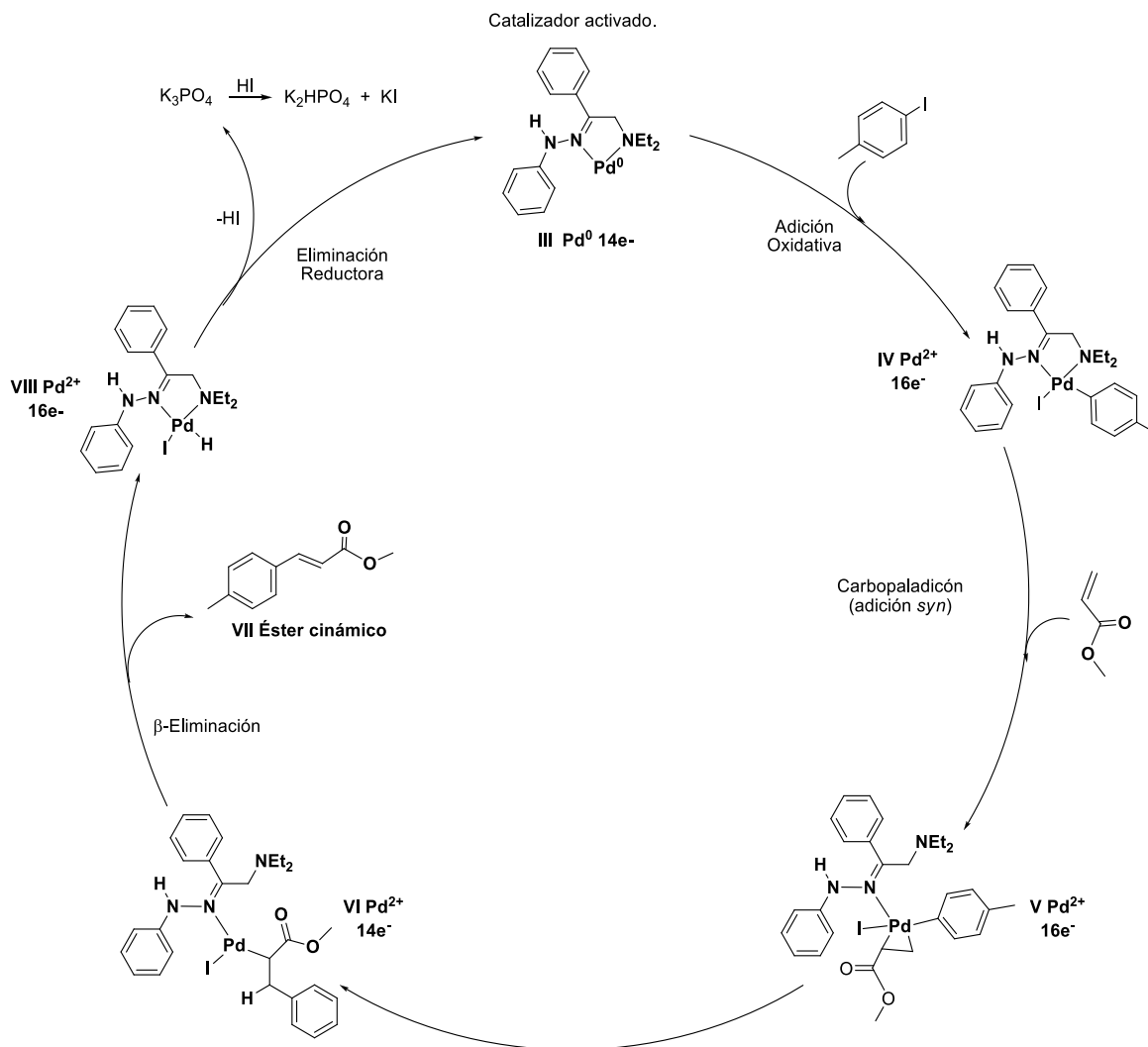
En una primera instancia la reacción de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en presencia de la hidrazona **2a** genera el intermediario **I** en el cual el átomo de paladio sigue siendo Pd^{2+} una vez formado esta especie, inmediatamente puede experimentar una disociación de un grupo OAc^- lo que conduce a una especie iónica de Pd^0 (especie **II**), como se ha visto en entidades del tipo fosfina.³³ Esta especie puede experimentar otra disociación del otro grupo OAc^- conduciendo de esta manera a formar la especie de Pd^0 (especie **III**)



Esquema 11.

Una vez generada la especie catalíticamente activa **III**, se propone que esta entra al ciclo catalítico de acuerdo con el esquema 12. El primer paso, el intermediario **III** coordinativamente insaturado, experimenta una adición oxidante en presencia del halogenuro de arilo, lo cual conduce a la formación del intermediario **IV**, que posteriormente, experimenta la coordinación del acrilato de metilo sobre el complejo σ -arilpaladio mediante una reacción de carbopaladación, vía un proceso asociativo formando el intermediario **V**, este intermediario sufre la descoordinación del areno, el cual es acoplado simultáneamente a la olefina de acrilato para generar el intermediario **VI**.

Posteriormente se lleva a cabo un proceso de β -eliminación sobre el intermediario **VI** produciendo el éster cinámico (**VII**) producto principal de la reacción.



Esquema 12.

Finalmente el complejo VIII, lleva a cabo una reacción de eliminación reductiva generando ácido yodhídrico (HI) el cual es neutralizado inmediatamente por el acetato de potasio empleado como base y de esta forma se regenera la especie catalíticamente activa III con centro de Pd⁰ que entra nuevamente al ciclo.

Conclusiones

Se logró la síntesis de cuatro arilhidrazonas α -aminosustituidas (compuesto **2a-d**) empleando una adecuación de la reacción tipo Mannich.

Se determinó que los compuesto **2a-d** pueden ser utilizados como precursores catalíticos para realizar el acoplamiento tipo Heck, logrando determinar las condiciones óptimas de reacción para este tipo de acoplamiento.

Se observó que cuando las arilhidrazonas α -aminosustituidas presenta los sustituyentes en un anillo aromático, la actividad catalítica del sistema en la reacción de Heck se ve disminuida.

Se confirma que es posible emplear la irradiación infrarroja para promover la síntesis de arilhidrazonas α -aminosustituidas, así como llevar a cabo el acoplamiento tipo Heck.

Fue posible caracterizar todos los compuestos sintetizados con ayuda de técnicas espectroscópicas de RMN ^1H y ^{13}C , espectrofotometría de infrarrojo y espectrometría de masas.

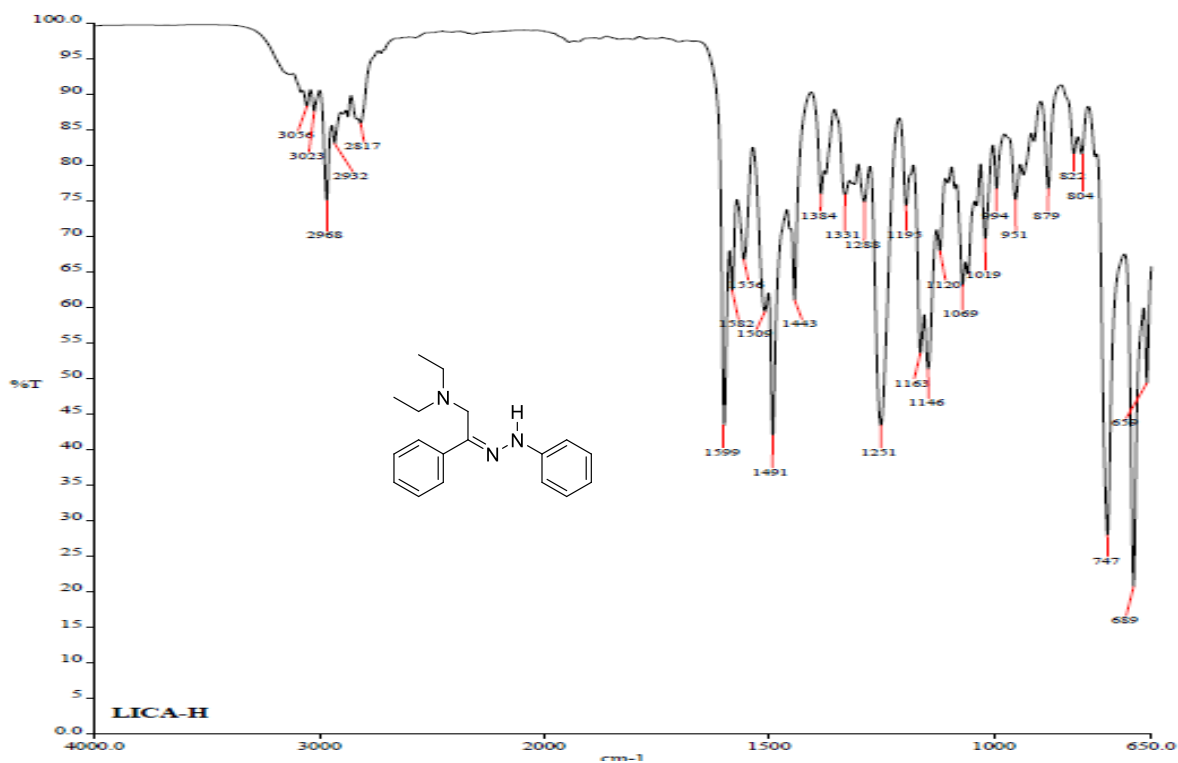
Referencias

1. Lazny, R.; Nodzevska, A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1386.
2. a) Rollas, S.; Kücükgül, S. G. *Molecules* **2007**, *12*, 1910. b) Ergenç, N.; Günay, N.S. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 143. c) Todeschini, A.R.; Miranda, A.L.; Silva C.M.; Parrini, S.C.; Barreiro, E.J.. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 189. d) Bukowski L.; Janowiec, M. *1. Pharmazie.* **1996**, *51*, 27. e) Pandey, J.; Pal, R.; Dwivedi, A.; Hajela, K. *Arzneimittelforschung.* **2002**, *52*, 39. f) Silva, A.G.; Zapata-Suto, G.; Kummerle, A.E.; Fraga, C.A.M.; Barreiro, E.J.; Sudo, R.T. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3431. g) Abdel-Aal, M.T.; El-Sayed, W.A.; El-Ashry, E.H. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2006**, 339, 656.
3. Ortega-Jimenez, F., Gómez E., Sharma, O.; Ortega-Alfaro, M.C.; Toscano R.A.; Alvarez-Toledano C. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2002**, *628*, 2002.
4. Cívicos García, J. (2012). Reacciones de acoplamiento carbono-carbono catalizadas por paladadiclos derivados de oximas con cloruros orgánicos e imidazolilsulfonatos asistidas por microondas. Tesis de Doctorado. Universidad de Alicante.
5. a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1505. c) Heck, R.; Nolley, J. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320. d) Dieck, H.; Heck, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1133. e) Dieck, H.; Heck, R. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1083.
6. a) Abdol R. H.; Kazem, K.; Azadeh, P.; Arnold, E. R. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 2548. b) Zhengchang, X.; Nengdong, W.; Mingji, D.; Ang, L.; Jiahua, C.; Zhen, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3337. c) Chi-Tien, C.; Yi-Sen, C.; Yi-Ren, T.; Ming-Tsz, C. *Dalton Trans.* **2004**, 2691. d) Ming-Tsz, C.; Chi-An, H.; Chi-Tien, C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 3142. e) Correa da Costa, R.; Jurisch, M.; Gladysz, J. A. *Inorg. Chimica Acta.* **2008**, *361*, 3205. f) Ming-Tsz, C.; Chi-An, H.; Chi-Tien, C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 4642.
7. R. Lygaitis, V. Getautis, V. Grazulevicius, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 770.
8. G. R. Newkome, D. L. Fishel, *Org. Synth.*, **1970**, *50*, 103.

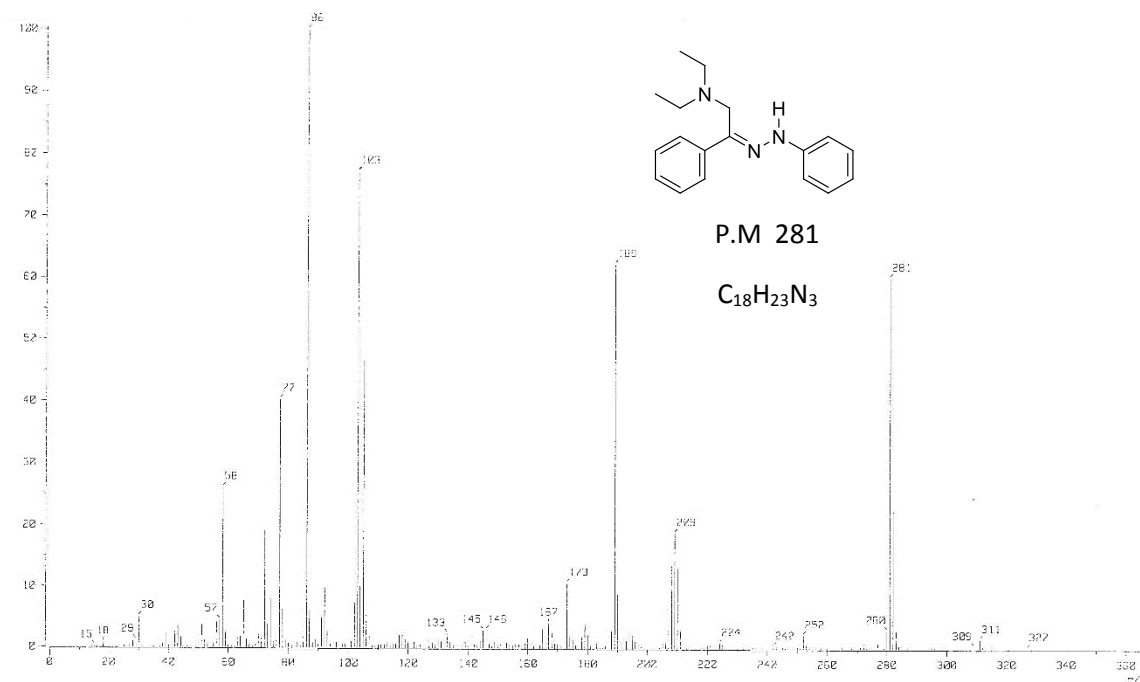
9. Holton, T. L.; Shechter, H. J. *Org. Chem.* **1995**, *60*, 4725.
10. Boshar, M.; Fink, J.; Heydt, H. Wagner, O.; Regitz, M. *In Methoden Der Organischen Chemie* (Höuben Weyl); D. Klaman, H. Hagemann. Org Thieme: New York, 1990.
11. Pross, A.; Sternhell, S. *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 989.
12. Barton, D.; Bashiardes, G.; Fourrey, J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1605.
13. Barton, D.; Bashiardes, G.; Fourrey, J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 147.
14. Rozen, S.; Zamir, D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4695.
15. Fry, A. J. J.; Cawse, N. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1677.
16. a) Yamada, K. L.; Shibasaki, M.; Harwood, S. J.; Gröger, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 3504. b) Atlan, V.; Bienaymé, H.; El Kaïm, L.; Majee, A. *Chem. Commun.*, **2000**, 1585. c) Atlan, V.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Jana, N. K.; Majee, A. *Synlett* **2002**, 352. d) El Kaïm, L.; Gautier, L.; Grimaud, L.; Harwoodb, L. M.; Michauta, V. *Green Chem.* **2003**, *5*, 477.
17. J. Long, J. Hu, X. Shen, B. Ji and K. Ding, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 10; C. Cimorelli, A. Mazzanti, G. Palieri and E. Volpini, *J. Org. Chem.* 2001, **66**, 4759.
18. Wade, L.G. *Química Orgánica*. Pearson 5ª Edición, Madrid, 2004.
19. Fry, A. J. J.; Cawse, N. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 1677.
20. a) Vázquez, M.A.; Landa, M.; Reyes, L.; Miranda, R.; Tamariz, J.; Delgado, F. *Synt. Commun.* **2004**, *34*, 2705. b) Alcerreca, G.; Sanabria, R.; Miranda, R.; Arroyo, G.; Tamariz, J.; Delgado, F. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1295.
21. Penieres-Carrillo, G.; García-Estrada, J.G.; Gutierrez-Ramires, J. L.; Alvarez-Toledano C. *Green. Chem.* **2003**, *5*, 337.
22. Osnaya, R.; Arroyo, A.; Parada, L.; Delgado, F.; Trujillo, J.; Salmon, M.; Miranda R.; *ARKIVOC* **2003**, XI, 112.

23. Flores-Conde, M. I.; Reyes, L.; Herrera, R.; Rios, H.; Vazquez, M. A.; Miranda, R. Tamariz, J.; Delgado, F. *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, 2590.
24. Ortega-Jiménez, F.; Penieres-Carrillo, J. G.; Lagunas-Rivera, S.; López-Cortés, J. G.; Alvarez-Toledano, C.; Ortega-Alfaro, M. C. *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 80911.
25. Ortega-Jiménez, F.; Domínguez-Villa, F. X.; Rosas-Sánchez, A.; Penieres-Carrillo, G.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C. *Appl. Organomet. Chem.*, **2015**, *29*, 556.
26. Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843.
27. Overman, L.E. *Pure & Applied Chemistry*. **1994**, *66*, 1423.
28. Baumeister, P. *Heterogeneous catalysis and fine chemicals*. Blaser, H. U., Baiker, A., Prins, R. Elsevier Science Bv. Amsterdam. 1997.
29. Harrington, P.J.; Lodewijk, E. *Org. Process Res. Dev.* **1997**, *1*, 72.
30. Shinkai, I.; King, A.O.; Larsen, R.D. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1551.
31. a) S. Pratapan, P. M. Scaria, K. Bhattacharyya, P. K. and M. V. George, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *29*, 185. b) Deng, X.; Mani, N. S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2412. c) Niknam, K.; Kiasat, A. R.; Karami, B.; Heydari, N. *Turk J Chem*, **2007**, *31*, 135.
32. Amatore, C. Jutand, A. Thuilliez, A. *Organometallics*, **2001**, *20*, 3241.
33. Kozuch, S., Shaik, S., Jutand, A., Amatore, C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3072

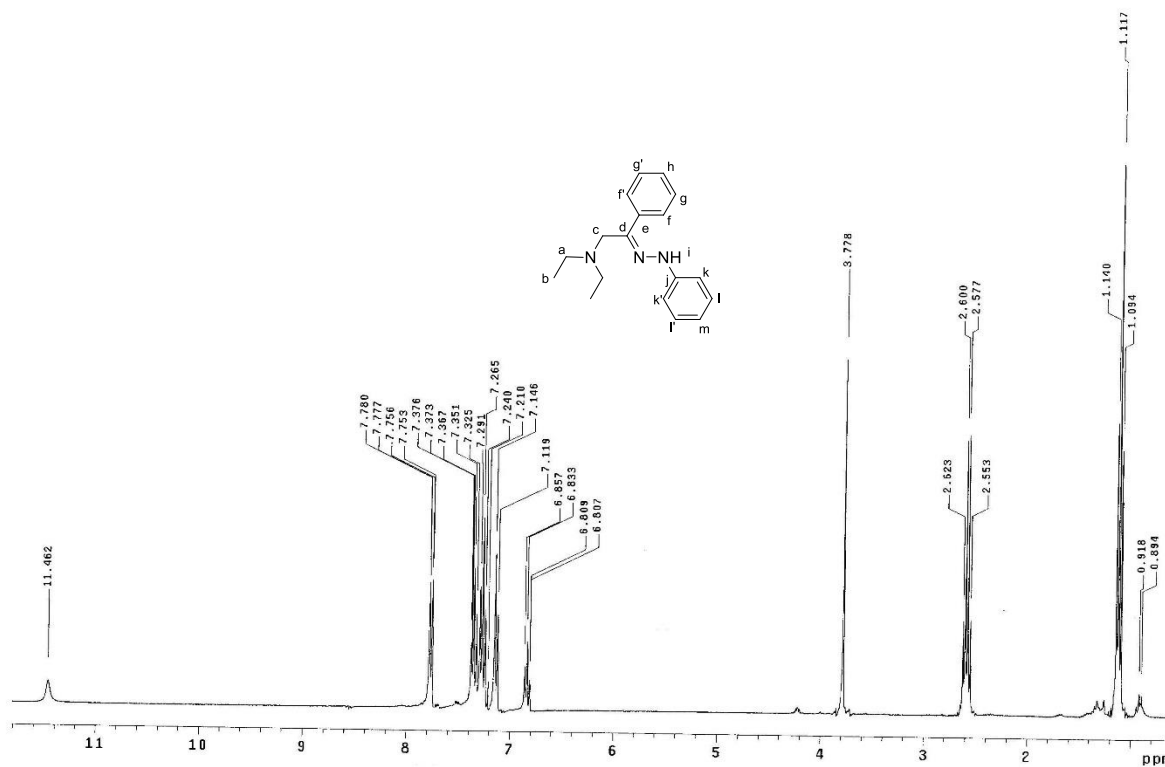
Apéndice espectroscópico



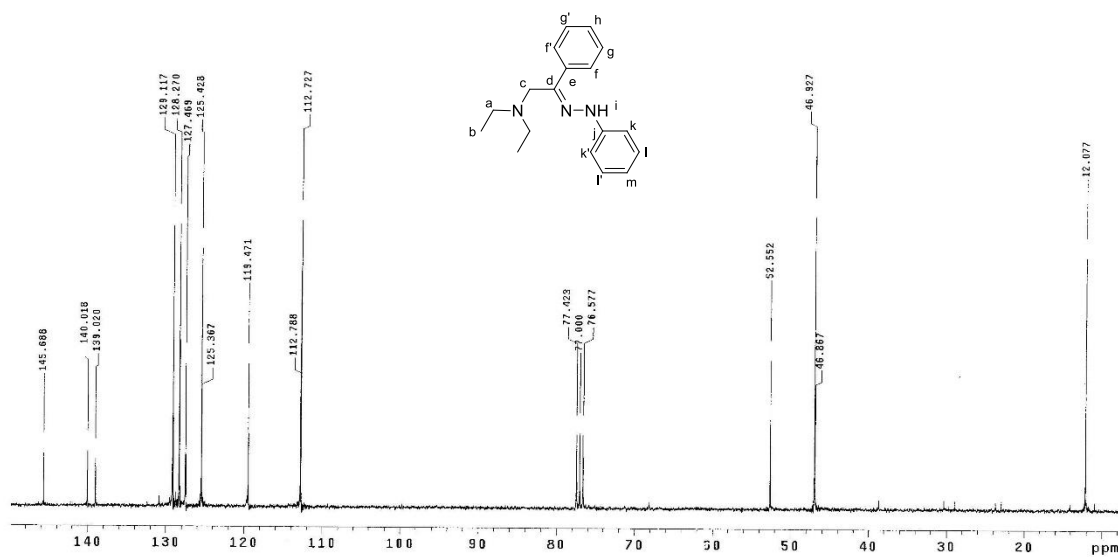
Espectro de IR (KBr) para el compuesto 2a



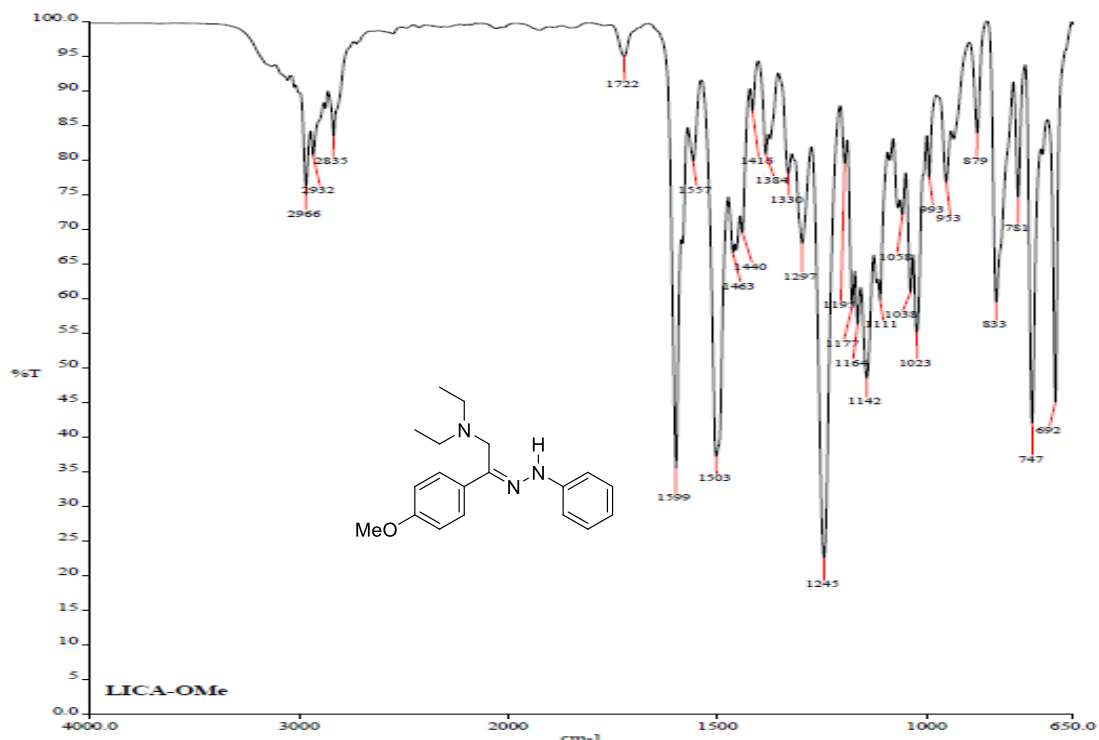
Espectro de masas (IE) para el compuesto 2a



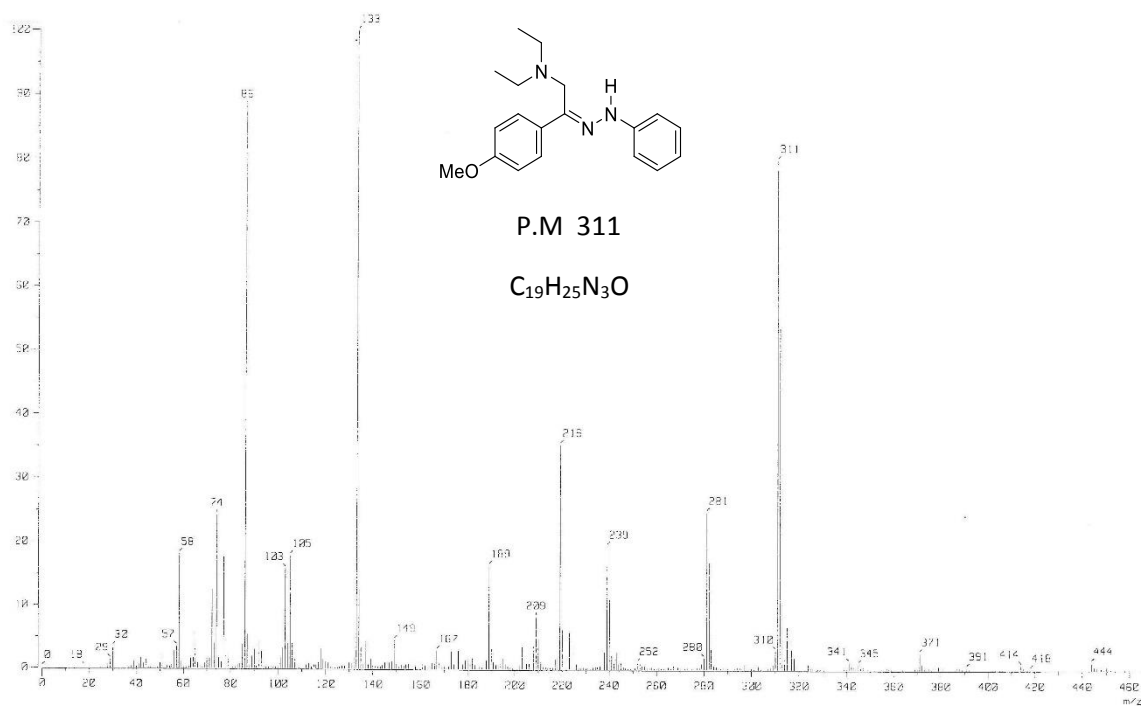
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 Mhz) para el compuesto 2a.



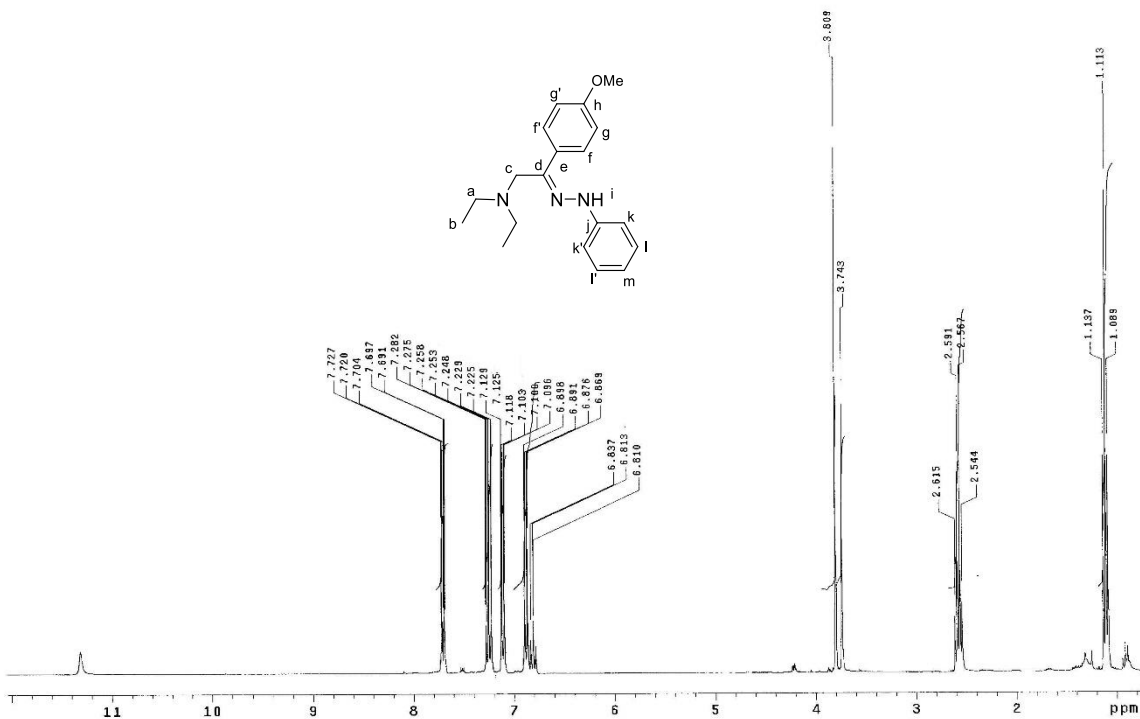
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Mhz) para el compuesto 2a.



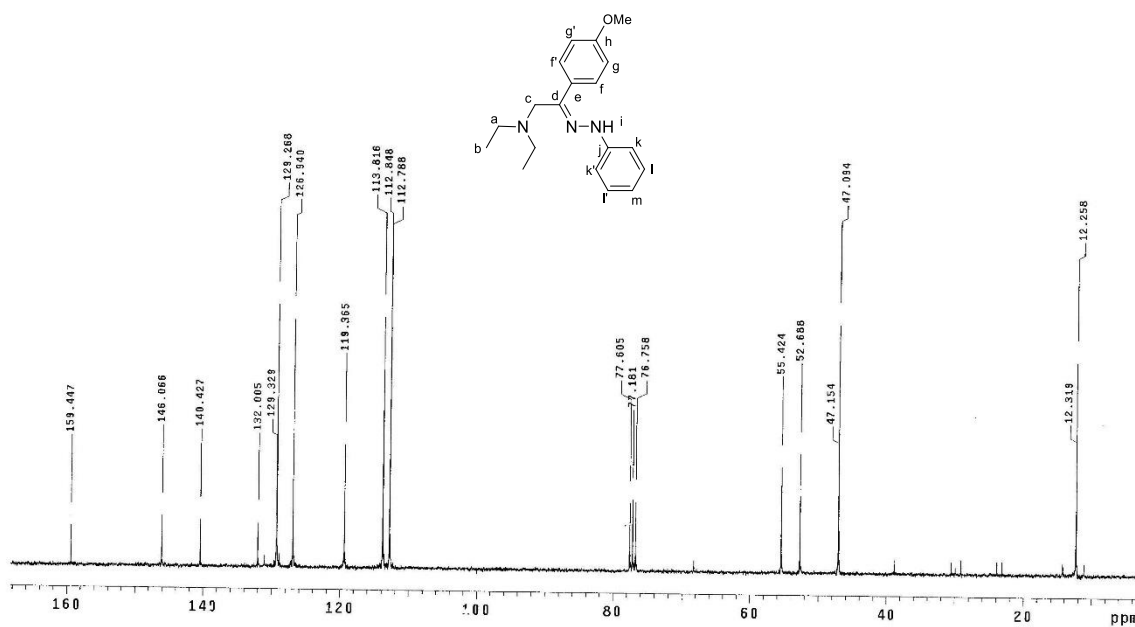
Espectro de IR (KBr) para el compuesto **2b**



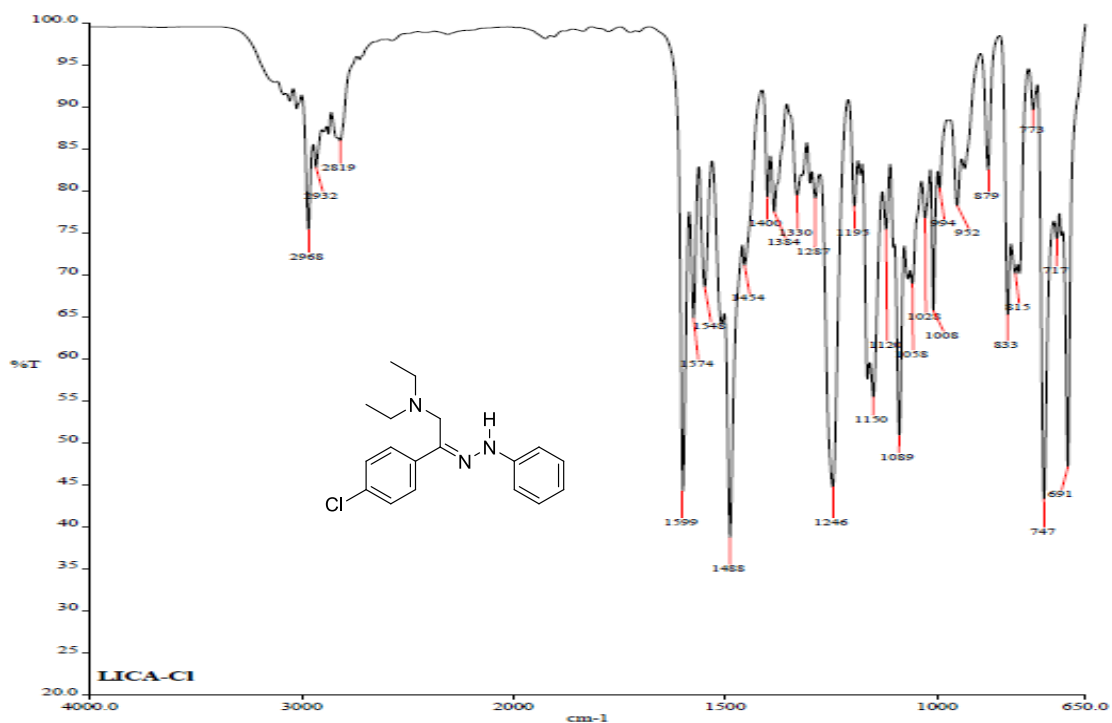
Espectro de masas (IE) para el compuesto **2b**



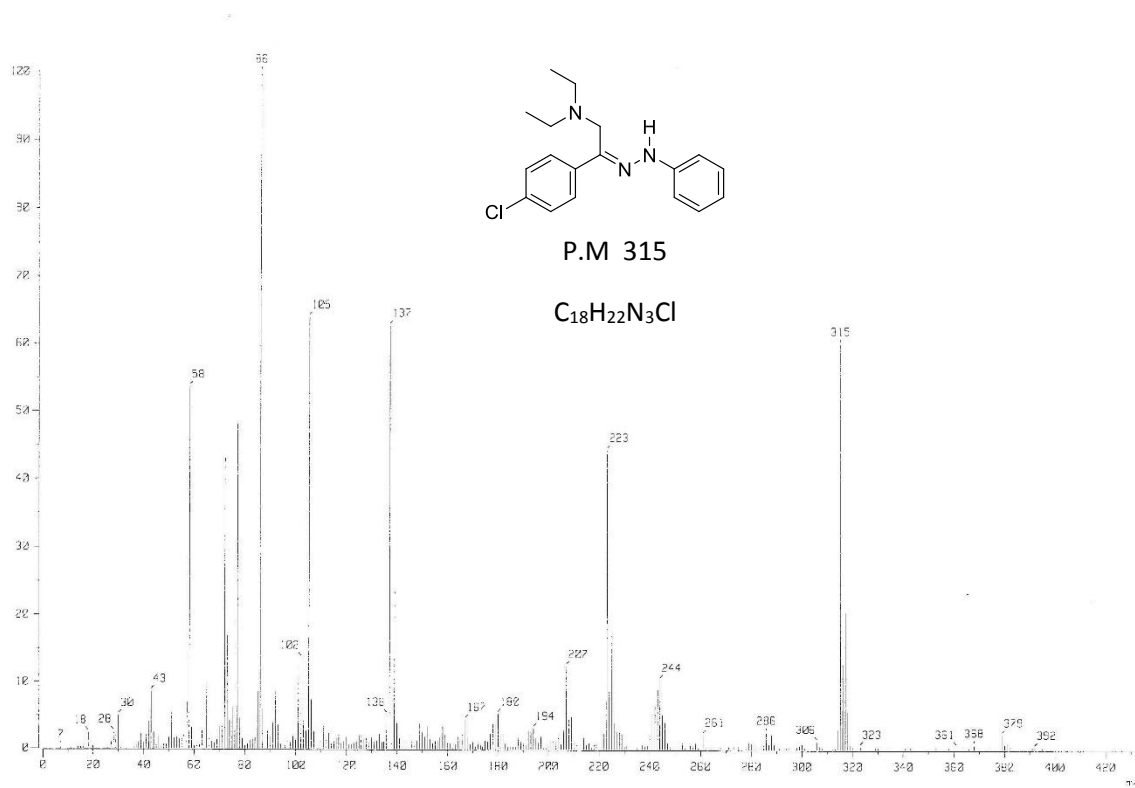
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 Mhz) para el compuesto **2b**.



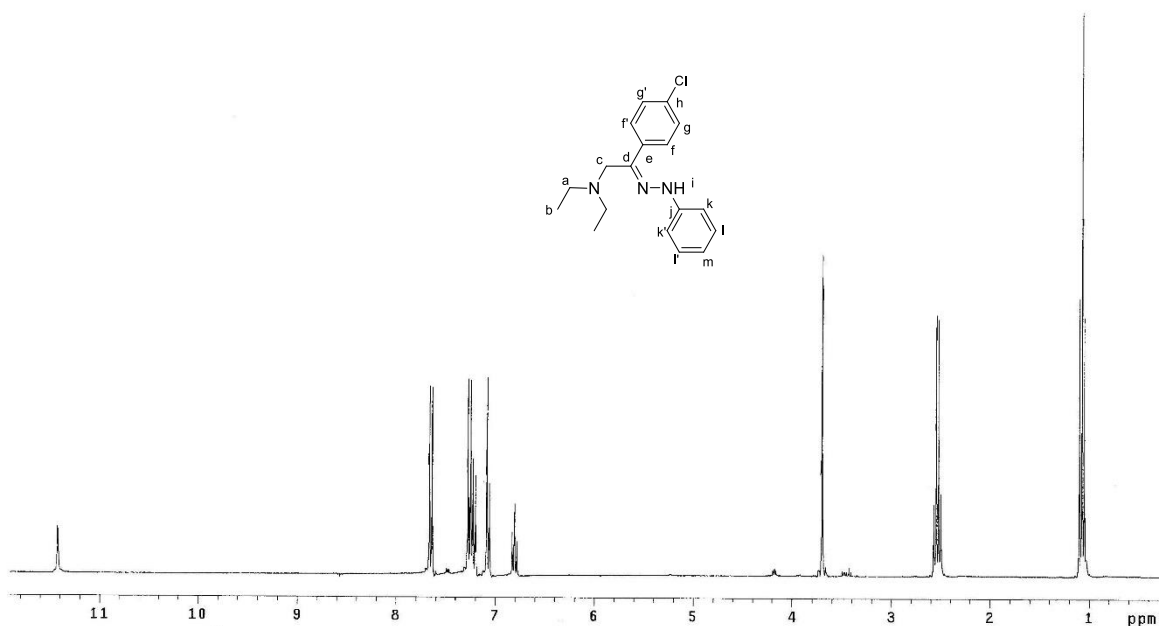
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 Mhz) para el compuesto **2b**.



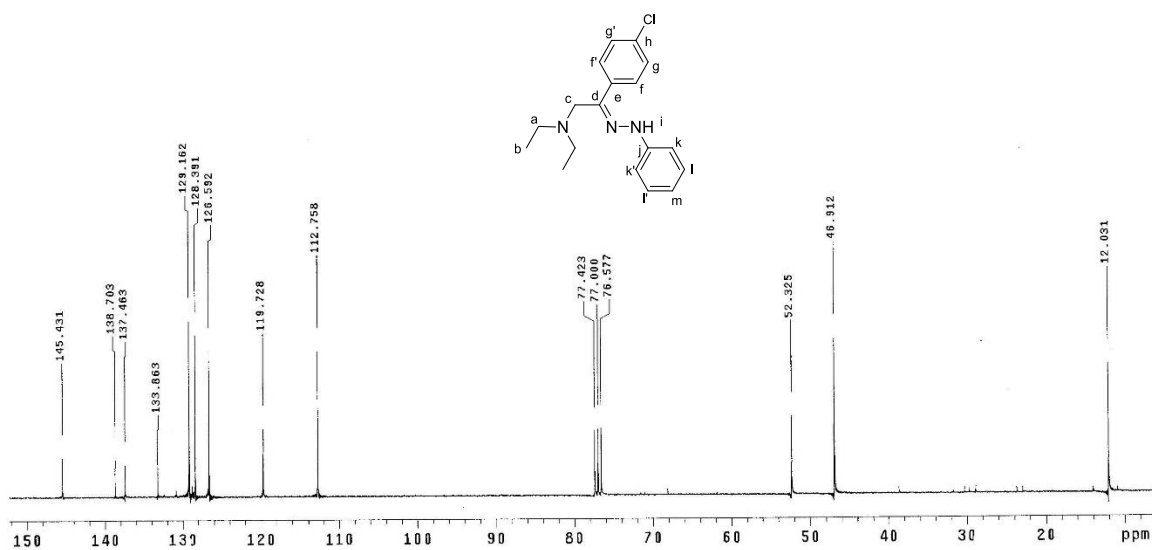
Espectro de IR (KBr) para el compuesto **2c**



Espectro de masas (IE) para el compuesto **2c**



Espectro de RMN ^1H (CDCl₃, 300 Mhz) para el compuesto **2c**.



Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 Mhz) para el compuesto **2c**.