



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**SÍNTESIS DE HETEROARILHIDRAZONAS Y SU EVALUACIÓN CATALÍTICA  
EN EL ACOPLAMIENTO MIZOROKI-HECK.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
LICENCIADO EN QUÍMICA INDUSTRIAL**

**PRESENTA:**

**OSVALDO VEGA VALLEJO**

**TUTOR:**

**DR. FERNANDO ORTEGA JIMÉNEZ**

**CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO**

**2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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





UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
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: Trabajo de Tesis

**Síntesis de Heteroarilhidrazonas y su evaluación catalítica en el acoplamiento Mizoroki – Heck.**

Que presenta el pasante: **Oswaldo Vega Vallejo**

Con número de cuenta: 308326246 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Química Industrial

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

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 13 de Abril de 2016.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	
VOCAL	Dr. José Luis Arias Tellez	
SECRETARIO	Dr. Fernando Ortega Jiménez	
1er. SUPLENTE	Dra. Yolanda Marina Vargas Rodríguez	
2do. SUPLENTE	Dra. María Olivia Noguez Córdova	

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

IHM/cga



## Agradecimientos

---

A mis padres, pues son ellos los verdaderos autores de este logro, de todos los conseguidos a través de mi vida y de los que están por venir. Porque me han sabido guiar por el camino correcto y apoyar en todos los momentos en que he tratado de rendirme, porque siempre han tenido una palabra de aliento en el momento preciso y porque han sido simplemente los mejores. Hoy en día no me queda más que decirles “gracias por todo”.

A mis hermanos que han estado ahí en todo momento apoyándome incondicionalmente y poniendo el ejemplo de cómo lograr el éxito.

Al Dr. Fernando Ortega Jiménez quien siempre estuvo para hacerme ver mis aciertos y aun más importante, mis errores. Por la paciencia que tuvo y la confianza que me brindó desde aquel primer día de clase hasta hoy que termino mi formación académica a nivel superior.

A todos los que directa o indirectamente me dieron una mano para poder llevar a cabo esta investigación, a todos aquellos que creyeron en mí y por supuesto, a aquellos que no lo hicieron.

Al proyecto **CONACyT 153059** y **DGPA-UNAM IN215116** por el apoyo económico para la realización de este trabajo.



El siguiente trabajo de investigación fue realizado en las instalaciones del 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 supervisión y asesoría del Dr. Fernando Ortega Jiménez.





## **Tabla de contenido**

---

<b>Agradecimientos</b> .....	ii
<b>Tabla de contenido</b> .....	1
<b>Abreviaturas y acrónimos</b> .....	3
<b>Lista de compuestos sintetizados</b> .....	5
<b>Introducción</b> .....	6
<b>1. Generalidades</b> .....	8
<b>1.1. Hidrazonas</b> .....	8
<b>1.1.1. Métodos de obtención de hidrazonas</b> .....	9
<b>1.1.1.1. A partir de aldehídos y cetonas</b> .....	9
<b>1.1.1.2. Por adición de compuestos derivados de nitrógeno</b> .....	10
<b>1.1.2. Aplicaciones de las hidrazonas</b> .....	11
<b>1.2. Reacción de Mizoroki-Heck</b> .....	12
<b>1.2.1. Mecanismo de reacción</b> .....	14
<b>1.3. Irradiación infrarroja</b> .....	15
<b>1.3.1. Uso de IR como fuente de energía alterna</b> .....	17
<b>1.3.1.1. Condensación de Knoevenagel</b> .....	17
<b>1.3.1.2. Obtención de diindolilmetanos</b> .....	17
<b>1.3.1.3. Síntesis de ésteres de Biginelli</b> .....	18
<b>1.3.1.4. Reacción de Diels-Alder</b> .....	19
<b>1.3.1.5. Reacción de Mannich</b> .....	19
<b>1.3.1.6. Reacción de acoplamiento</b> .....	20
<b>2. Hipótesis</b> .....	21
<b>3. Objetivos</b> .....	22
<b>3.1. Objetivo general</b> .....	22
<b>3.2. Objetivos particulares</b> .....	23





<b>4. Parte experimental</b> .....	24
<b>4.1 Reactivos, materiales y equipos</b> .....	24
<b>4.2 Metodología experimental</b> .....	25
<b>4.2.1 Síntesis de heteroarilhidrazonas (1a-c)</b> .....	25
<b>4.2.2 Metodología general para el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck...</b>	28
<b>4.2.3 Síntesis de cinamatos de metilo (4a-i)</b> .....	29
<b>5 Resultados y discusión</b> .....	35
<b>5.1 Síntesis de heteroarilhidrazonas (1a-c)</b> .....	35
<b>5.1.1 Caracterización de los ligantes</b> .....	36
<b>5.2 Evaluación catalítica de las heteroarilhidrazonas como precursores catalíticos en la reacción de Mizoroki-Heck.</b> .....	40
<b>5.2.1 Evaluación de la carga de catalizador</b> .....	40
<b>5.2.2 Evaluación de la base</b> .....	42
<b>5.2.3 Evaluación del disolvente</b> .....	43
<b>5.2.4 Evaluación de la fuente de paladio</b> .....	45
<b>5.2.5 Evaluación de ligante</b> .....	46
<b>5.2.6 Síntesis de ésteres cinámicos</b> .....	47
<b>6. Conclusiones</b> .....	53
<b>Referencias</b> .....	54
<b>Apendice espectroscópico</b> .....	58



## **Abreviaturas y acrónimos**

---

Ac: acetilo

AcOEt: acetato de etilo.

$\delta$ : desplazamiento químico

d: señal doble

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMA: *N,N*-dimetilacetamida

EM-IE: espectrometría de masas por impacto electrónico

GEA: grupo electro-atractor

GED: grupo electro-donador

Hz: Hertz

IR: infrarrojo

*J*: constante de acoplamiento

m: señal múltiple

Me: metilo

mL: mililitros

*m/z*: relación masa-carga



NMP: *N*-metil-2-pirrolidinona

Pf: punto de fusión

PM: peso molecular

ppm: partes por millón

OMe: grupo metoxi.

RMN <sup>13</sup>C: Resonancia magnética nuclear de carbono-13

RMN <sup>1</sup>H: Resonancia magnética nuclear de hidrógeno-1

s: señal simple

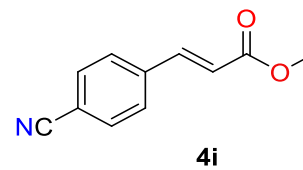
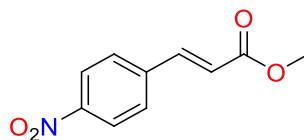
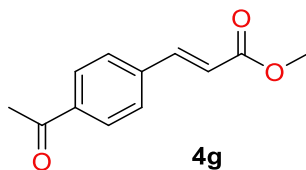
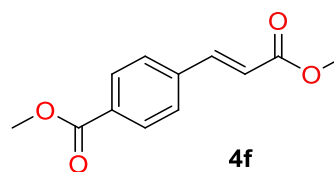
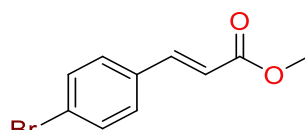
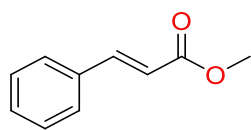
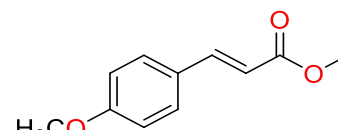
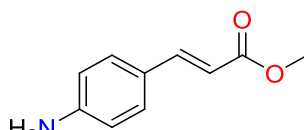
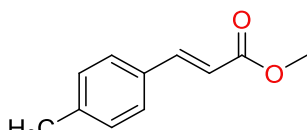
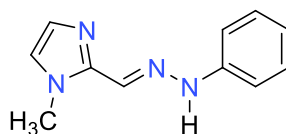
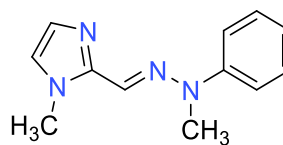
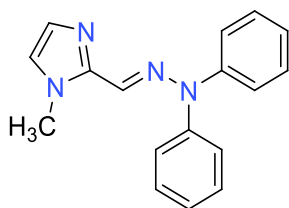
t: señal triple

TBAB: bromuro de tetrabutilamonio

TON: turn over number

TOF: turn over frequency

## Lista de compuestos sintetizados



## Introducción

---

La síntesis orgánica tiene como objetivo la preparación de compuestos en función de su interés, bien sea industrial o científico. A menudo las moléculas orgánicas pueden tener un mayor grado de complejidad comparadas con los compuestos puramente inorgánicos. Así pues, la síntesis de compuestos orgánicos se ha convertido en uno de los ámbitos más importantes de la química orgánica.

Dentro de los muchos compuestos orgánicos que se conocen hoy en día, podemos mencionar las hidrazonas y sus derivados, estos compuestos han tenido gran importancia debido a sus diferentes aplicaciones en otras áreas de la química, tales como la síntesis orgánica,<sup>1-4</sup> la síntesis de complejos metálicos,<sup>5</sup> en el diseño de la organocatálisis<sup>6</sup> y también para la síntesis de compuestos heterocíclicos.<sup>7</sup>

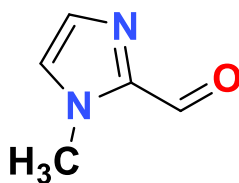
En particular, las arilhidrazonas son derivados que han tenido mucha atención debido a que han resultado ser ligantes eficientes en reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio (II), tales como la reacción de Mizoroki-Heck<sup>8</sup> y el acoplamiento Suzuki-Miyaura<sup>9</sup>, por mencionar algunas.

En este sentido, el acoplamiento Mizoroki-Heck<sup>10,11</sup> ha recibido una enorme atención en las dos últimas décadas, ya que constituye probablemente la tecnología más general y útil para la formación de enlaces C-C.<sup>12-14</sup>

Por otro lado, nuevas metodologías basadas en fuentes no convencionales de calentamiento, como las microondas,<sup>15</sup> el ultrasonido<sup>16</sup> la mecanoquímica<sup>17</sup> y el infrarrojo<sup>18,19</sup> han obtenido la atención creciente en los últimos años. La irradiación infrarroja (IR), es una fuente de energía que, como calentamiento no convencional, ha sido apenas explorada en comparación con otras. Algunos ejemplos en síntesis orgánica han demostrado que la irradiación infrarroja promueve eficientemente diferentes transformaciones químicas con excelentes resultados.

El equipo de investigación donde se realizó el trabajo de la presente tesis ha estado interesado en el desarrollo de sistemas catalíticos simples y activos para el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck, específicamente se ha interesado en la síntesis de arilhidrazonas, esto debido a que su estructura es simple y muy estable; asimismo, está enfocado en extender el empleo de la irradiación infrarroja como una fuente alterna de calentamiento para promover el acoplamiento Mizoroki-Heck.

Dado lo anterior, en el presente trabajo de tesis se llevó a cabo la síntesis y caracterización de arilhidrazonas derivadas del *N*-metilimidazol-2-carbaldehído (figura 1), también se evaluó su potencial como sistema de catalíticos en la reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck asistido por paladio, empleando como fuente de calentamiento la irradiación infrarroja.



**Figura 1.** *N*-metilimidazol-2-carbaldehído

## 1. Generalidades

---

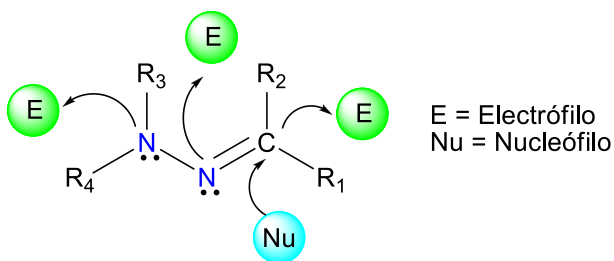
### 1.1. Hidrazonas

Las hidrazonas y sus derivados constituyen una clase versátil de compuestos en la química orgánica. Estos compuestos tienen propiedades biológicas interesantes, tales como anti-inflamatorios, analgésicos, anticonvulsivantes, antituberculosos, antitumorales, antimicrobianos, antivirales específicos para VIH y son compuestos importantes para el diseño de fármacos; como posibles ligandos para complejos metálicos, organocatálisis y también para la síntesis de compuestos heterocíclicos.<sup>20</sup>

La facilidad de preparación, el incremento de la estabilidad hidrolítica relativa de las iminas y la tendencia a la cristalinidad, son características deseables de las hidrazonas. Debido a estas características, las hidrazonas han sido objeto de estudio por mucho tiempo, pero gran parte de su química básica permanece sin explorar.

Las hidrazonas contienen dos átomos de nitrógeno conectados entre sí y un doble enlace C=N que 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 (Figura 2).

Ambos átomos de nitrógeno del grupo hidrazona son de tipo nucleófilico, aunque el nitrógeno del grupo amino es más reactivo. El átomo de carbono del grupo hidrazona tiene tanto carácter electrofílico como carácter nucleofílico.<sup>20</sup>



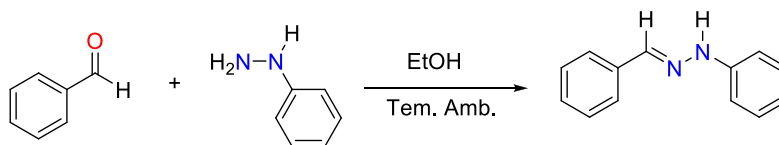
**Figura 2.** Clasificación de centros activos en las hidrazonas y derivados.

## 1.1.1. Métodos de obtención de hidrazonas

### 1.1.1.1. A partir de aldehídos y cetonas

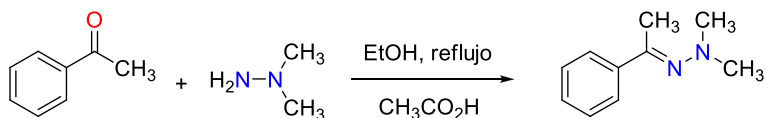
El método más general y más antiguo para la síntesis de hidrazonas es la reacción de hidrazinas con compuestos del grupo carbonilo (aldehídos y/o cetonas), el cual resulta un método generalmente sencillo pues transcurre mediante la eliminación de agua para dar el enlace de tipo imino.

Con muchos aldehídos se requiere únicamente de agitación a temperatura ambiente y la presencia de un agente desecante (Esquema 1a).<sup>21</sup> No obstante, con cetonas la reacción suele requerir de calentamiento o bien de una catálisis ácida (Esquema 1b).<sup>22</sup>



**Esquema 1a.** Ejemplo de la síntesis de hidrazonas a partir de aldehídos.





**Esquema 1b.** Ejemplo de la síntesis de hidrazonas a partir de cetonas.

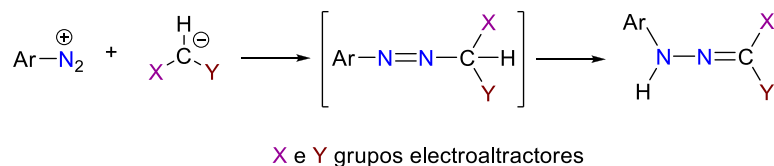
Cabe destacar que la síntesis de hidrazonas se ha vuelto un tema importante en la química orgánica, recientes innovaciones en síntesis asistidas por microondas han demostrado que esta energía promueve la preparación de hidrazonas, por ejemplo, Polsherttiwar y Varma<sup>23</sup> desarrollaron un protocolo eficiente y general para la síntesis de hidrazonas cíclicas, bicíclicas y heterocíclicas, usando ácido poliestirensulfónico como catalizador en medio acuoso y microondas como fuente de energía, a partir de aldehídos y/o cetonas.

Asimismo, en años más recientes informaron un nuevo método asistido por microondas en atmósfera abierta,<sup>24</sup> el método implica un enfriamiento con aire mientras las microondas actúan sobre el seno de la reacción, los resultados son favorables alcanzando rendimientos arriba del 95 % y tiempos cortos de reacción de hasta cinco minutos, la metodología es aplicada tanto a compuestos carbonílicos aromáticos y alifáticos, así como hidrazinas e hidrazinas *N*-sustituidas y/o *N,N*-disustituidas.

### 1.1.1.2. Por adición de compuestos derivados de nitrógeno

Los compuestos alifáticos que contiene un grupo metileno activado se acoplan con sales de diazonio para formar arilhidrazonas. La reacción es generada por un ataque nucleofílico de un carbanión, derivado del grupo metileno, sobre la sal de

diazonio, para formar un azocompuesto inestable, el cual espontáneamente se tautomeriza conduciendo a la hidrazona (Esquema 2).



### Esquema 2. Formación de arilhidrazonas

La reacción se lleva a cabo usualmente en una solución buffer de acetato de sodio/ácido acético. El orden de activación del grupo sustituyente así como la reactividad en la reacción de acoplamiento se muestra a continuación (Figura 3).<sup>25</sup>



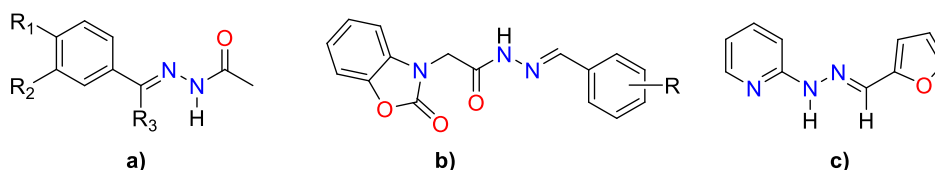
**Figura 3.** Efecto del grupo sustituyente (X e Y) sobre la reactividad en la reacción de acoplamiento.

### 1.1.2. Aplicaciones de las hidrazonas

El interés en el estudio de hidrazonas se ha ido incrementando a causa de su actividad antimicrobiana, antituberculosa y antitumoral. Las hidrazonas juegan un papel importante en química inorgánica, ya que forman fácilmente complejos estables con la mayor parte de los iones de metales de transición. El estudio sobre los complejos de hidrazonas se ha incrementado en el campo de la química bioinorgánica, ya que se ha reconocido que muchos de estos complejos pueden servir como modelos para especies biológicas importantes.

Los compuestos de coordinación derivados de arilhidrazonas han sido reportados como inhibidores de enzimas y son útiles debido a su aplicación farmacológica. Resumiendo lo anterior, podemos afirmar que las hidrazonas y sus complejos metálicos son compuestos biológicamente muy activos.

Por ejemplo, se ha informado actividad anticonvulsiva de acetilhidrazonas (Figura 4a), actividad antiepiléptica de (2-oxobenzoxazolin-3-il)acetohidrazida (Figura 4b) y actividad como agentes antiinflamatorios y analgésicos de piridilhidrazonas (Figura 4c), por mencionar algunos.<sup>26</sup>



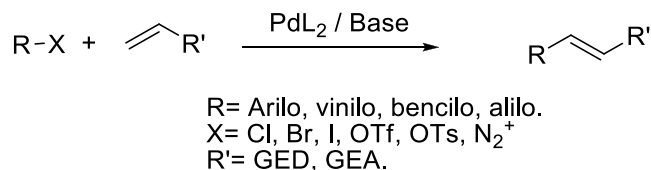
**Figura 4.** Ejemplos de hidrazonas con actividad biológica.

## 1.2. Reacción de Mizoroki-Heck

Las reacciones catalizadas por metales de transición han jugado un papel importante en la química desde mediados del siglo XX. Sin embargo, su papel no era clave hasta que aparecieron las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio, las cuales iniciaron una verdadera revolución en la industria a finales de la década de los setentas del siglo pasado. El principio del acoplamiento cruzado catalizado por paladio es que dos moléculas son unidas al paladio a través de la formación de enlaces carbono-metal. En el siguiente paso, los átomos de carbono se unen entre sí y permiten la formación de un nuevo enlace simple carbono-carbono, hasta entonces difícil de conseguir.<sup>27</sup>

Son particularmente importantes las reacciones catalizadas por paladio en las que intervienen haluros de arilo, así que nos centraremos en la reacción de Mizoroki-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 puede definirse como la arilación o alquenilación de olefinas, catalizadas por complejos de paladio y puede realizarse de forma inter o intramolecular (Esquema 3).



### Esquema 3. Ecuación general de la reacción de Mizoroki-Heck.

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.

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 ser catalizado por complejos de Pd(0); [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], Pd(dba)<sub>2</sub>, aunque muy a menudo se utilizan sales de Pd(II), generalmente Pd(OAc)<sub>2</sub>, como precatalizadores en presencia de ligandos, generándose la especie de Pd(0) *in*

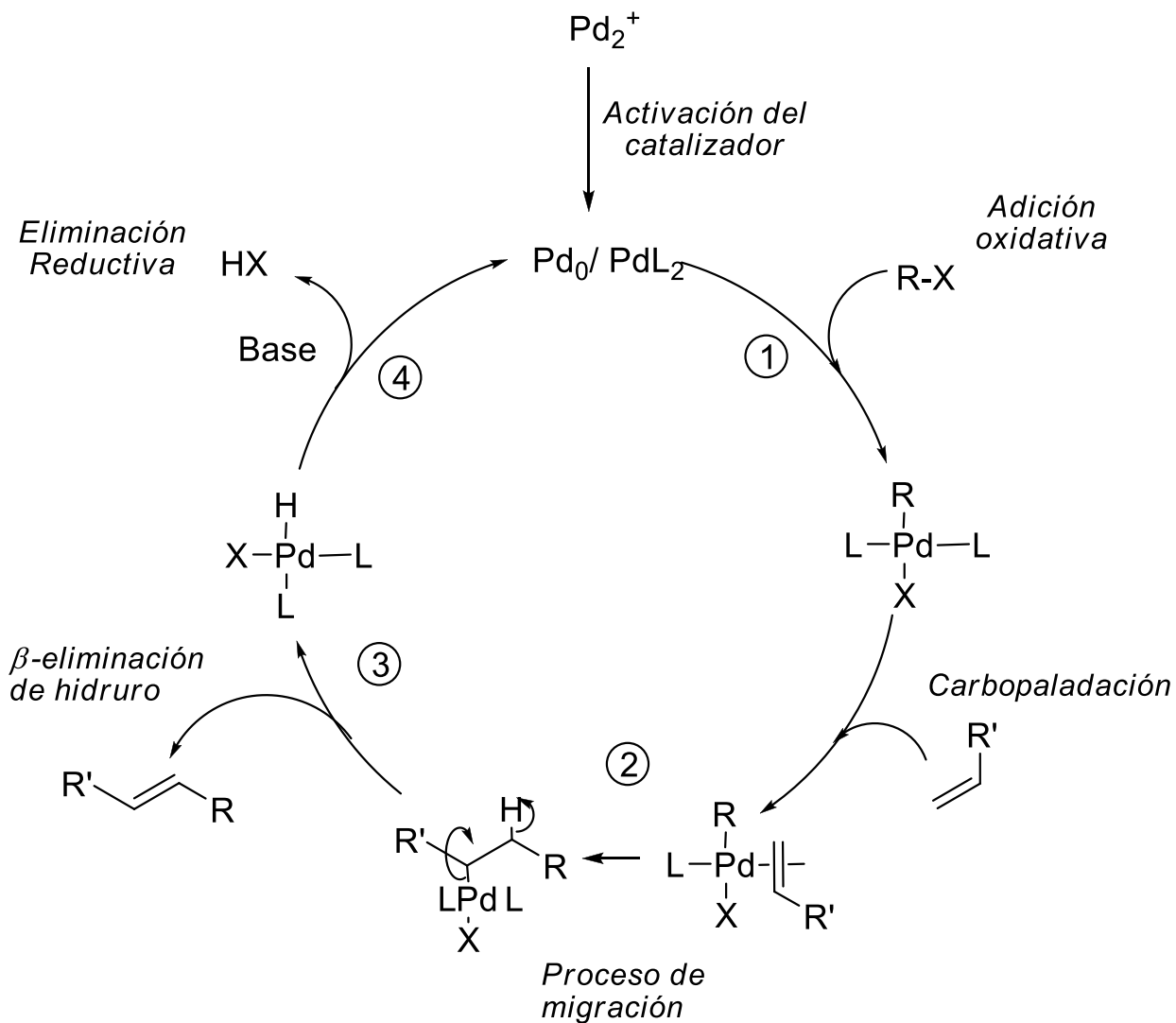
*situ*. El principal papel de estos ligandos es mantener al paladio en su estado de oxidación (0) en forma de especies estables como PdL<sub>4</sub> o PdL<sub>2</sub>.

La reacción de acoplamiento tipo Heck se ha vuelto de suma importancia, ya que ha permitido realizar la síntesis de compuestos orgánicos que poseen diversas estructuras, las cuales son de gran utilidad en áreas como la salud, la tecnología, la alimentación, la agricultura, etc.

### 1.2.1. Mecanismo de reacción

La figura 5 muestra el mecanismo de reacción propuesto para el acoplamiento tipo Heck; El primer paso consiste en la reacción del compuesto organometálico de paladio, LnPd<sup>0</sup> (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 RPdXL<sub>2</sub>, en este proceso se forma un nuevo enlace paladio-carbono.

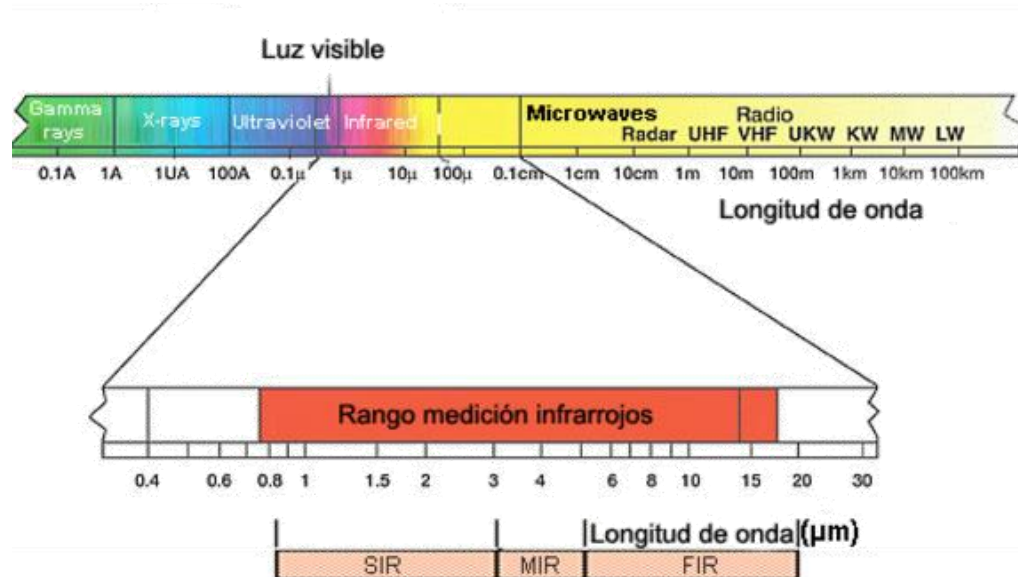
En el siguiente paso, la olefina se coordina al paladio y junto con el grupo R se unen al metal, pudiendo reaccionar uno con el otro. Como tercer paso, el grupo R sobre el Pd migra hacia uno de los carbonos de la olefina coordinada y el paladio se ubica en el mismo carbono de la olefina. Este proceso 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 y se 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, HPdX, la que pierde HX para regenerar al Pd(0). Así la especie de Pd(0) formadas está lista para entrar en otro ciclo catalítico.<sup>27</sup>



**Figura 5.** Mecanismo de reacción propuesto para el acoplamiento Mizoroki-Heck

### 1.3. Irradiación infrarroja

La irradiación infrarroja (IR) es un tipo de radiación electromagnética cuya longitud de onda comprende desde los 760-780 nm, limitando con el color rojo en la zona visible del espectro, hasta los 10.000 o 15.000 nm (Figura 6), delimitando con las microondas.



**Figura 6.** Espectro electromagnético, resaltando el rango del infrarrojo (NIR= infrarrojo cercano, MIR= infrarrojo medio, FIR= infrarrojo lejano)

El descubridor de dicha región del espectro electromagnético fue W. Herschel, quien en 1800 detectó en el espectro de la radiación solar un aumento importante de temperatura en la zona situada más allá del rojo, de la que no provenía ninguna luz visible. Posteriormente, Kirchoff, Wien y Stephan estudiaron de forma experimental sus leyes y propiedades.

Se clasifican las 3 regiones de la radiación infrarroja de la siguiente manera:

IR cercano: 780-1,400 nm

IR medio: 1,400-3,000 nm

IR lejano: 3,000-10,000 nm

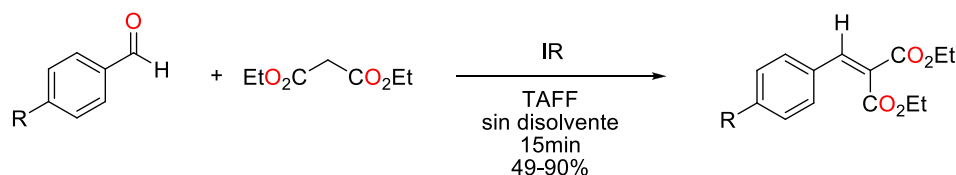
La radiación infrarroja constituye una forma de calentamiento por conversión, ya que a medida que los fotones se absorben, van transformándose en calor al aumentar la agitación de las moléculas.

### 1.3.1. Uso de IR como fuente de energía alterna

Es conocido que la irradiación infrarroja es una fuente de energía alterna diferente a la convencional, la cual ha sido empleada para promover y/o acelerar diversos tipos de reacciones orgánicas, logrando con esta fuente de energía excelentes resultados, a continuación se presentan algunos ejemplos.

#### 1.3.1.1. 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 productos  $\alpha$ - $\beta$ -insaturados (Esquema 4).<sup>28</sup>

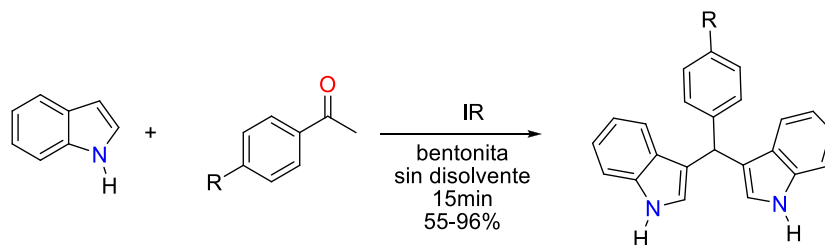


Esquema 4. Condensación de Knoevenagel.

#### 1.3.1.2. 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 una serie de aril-3,3'-diindolilmetanos, a partir de indol y de diferentes aldehídos aromáticos. Las correspondientes reacciones de sustitución electrofílica aromática procedieron con buenos rendimientos y en tiempos de reacción cortos (Esquema 5).<sup>29</sup>

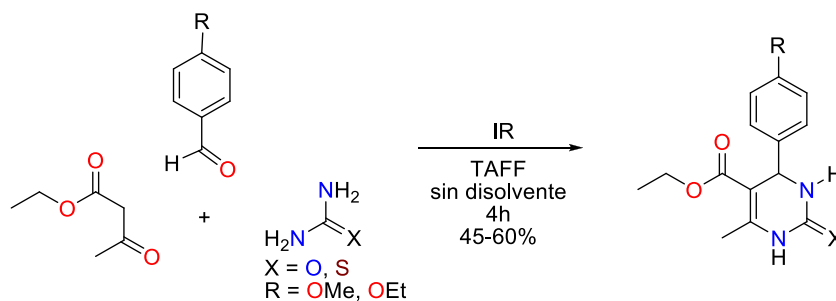




**Esquema 5.** Obtención de diindolilmetanos.

### 1.3.1.3. Síntesis de ésteres de Biginelli

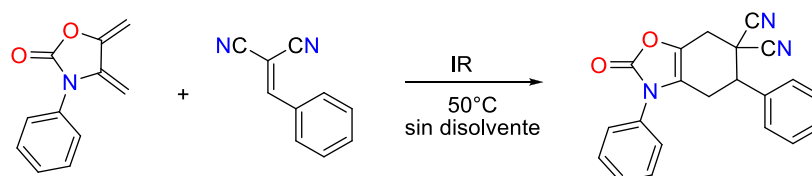
La reacción entre una serie de aldehídos, acetoacetato de etilo y urea o tiourea, empleando bentonita como catalizador, e irradiación infrarroja como fuente de activación en ausencia de disolvente, conlleva a la formación de ésteres Biginelli (Esquema 6).<sup>30</sup>



**Esquema 6.** Síntesis de ésteres de Biginelli.

### 1.3.1.4. Reacción de Diels-Alder

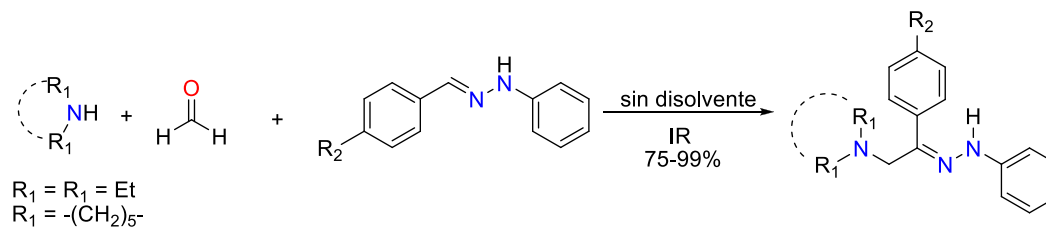
Se ha encontrado también que la irradiación infrarroja es capaz de promover la reacción de cicloadición [4+2] entre compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados y heterodienos, en ausencia de disolventes (Esquema 7).<sup>31</sup>



Esquema 7. Reacción de Diels Alder.

### 1.3.1.5. Reacción de Mannich

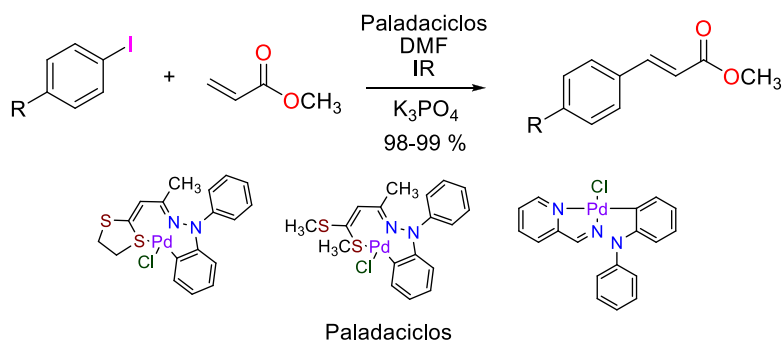
La reacción de acoplamiento entre arilhidrazonas, formaldehído y una amina secundaria, empleando irradiación infrarroja como fuente de calentamiento y en ausencia de disolvente, permite la obtención de (*Z*)-(aminometil)(aril)fenilhidrazonas, en excelentes rendimientos, mostrando una alternativa eficiente, limpia y económica para el acoplamiento tipo Mannich entre los reactivos antes mencionados (Esquema 8).<sup>32</sup>



Esquema 8. Reacción de Mannich.

### 1.3.1.6. Reacción de acoplamiento

Recientemente se informó sobre el uso de la irradiación infrarroja como una metodología alterna para promover el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck, usando paladaciclos 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).<sup>33</sup>



**Esquema 9.** Acoplamiento tipo Mizoroki-Heck usando paladaciclos como precursores catalíticos.



## **2. Hipótesis**

---

Es conocido que arilhidrazonas son derivados orgánicos que han sido empleados como ligantes eficiente en reacciones de acoplamiento C-C catalizada por paladio y que además el uso de la irradiación infrarroja promueve eficientemente dicho acoplamiento, por lo tanto, si es posible llevar a cabo la síntesis de *N*-fenilhidrazona, *N*-fenil-*N*-metilhidrazona y *N,N*-difenilhidrazona del 1-metilimidazol-2-carbaldehído mediante una reacción de condensación, entonces se podrá evaluar su uso como ligantes eficientes en la reacción de acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck asistiendo dicha reacción con sales de paladio y empleando como fuente de calentamiento irradiación infrarroja.



## **3. Objetivos**

---

### **3.1. Objetivo general**

Llevar a cabo la síntesis de heteroarilhidrazonas utilizando una reacción de adición-eliminación entre el 1-metilimidazol-2-carbaldehído y diferentes arilhidrazinas, para posteriormente ser utilizadas como precursores catalíticos en la reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck empleando como fuente de calentamiento irradiación infrarroja.

## 3.2 Objetivos particulares

- ✓ Sintetizar *N*-fenilhidrazona, *N*-fenil-*N*-metilhidrazona y *N,N*-difenilhidrazona del 1-metilimidazol-2-carbaldehído, empleando una reacción de adición eliminación entre el 1-metilimidazol-2-carbaldehído y la correspondiente arilhidrazina.
- ✓ Caracterizar las heteroarilhidrazonas obtenidas mediante técnicas espectroscópicas de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , Espectrometría de Masas y Espectrofotometría de Infrarrojo.
- ✓ Realizar la evaluación de las propiedades catalíticas de las heteroarilhidrazonas sintetizadas en la reacción de Mizoroki-Heck asistida por paladio (II), empleando irradiación infrarroja como fuente de calentamiento.
- ✓ Determinar las condiciones óptimas en la reacción de Mizoroki-Heck, como concentración de sistema catalítico, fuente de paladio, disolvente, tiempo de reacción y tipo de base.

## 4. Parte experimental

---

### 4.1 Reactivos, materiales y equipos

Los reactivos empleados: *N*-metilimidazol-2-carbaldehído, cloruro de paladio (97.8%), sulfato de sodio (99.7%), *N*-fenil-*N*-metilhidrazina (97%), *N,N*-difenilhidrazina (98%), *N*-fenilhidrazina (97%), 4-yodobenceno (98%), 4-yodotolueno (99%), 4-yodoanisol (98%), 4-yodoanilina (98%), 4-bromoyodobenceno (98%), 4-yodoacetofenona (98%), 4-yodobenzoato de metilo (97%), 1-yodo-4-nitrobenceno (98%), bromobenceno (99%), 1-bromo-4-nitrobenceno (99%), 1-bromoclorobenceno (99%), 4-bromotolueno (98%), 4-bromoacetofenona (98%), fosfato de potasio (99.8%), *N,N*-dimetilformamida anhidra (99.9%), acrilato de metilo (98%), *N,N*-dimetilacetamida, bromuro de tetrabutilamonio y *N*-metil-2-pirrolidinona. Se adquirieron con la compañía Sigma-Aldrich y se emplearon sin algún tipo de tratamiento previo.

Los disolventes utilizados metanol, hexano, diclorometano y acetato de etilo, fueron destilados antes de su uso. Dichos disolventes se adquirieron con la compañía Reactivos y Productos Químicos Finos S. A de C. V.

El seguimiento de las reacciones se realizó mediante CCF (Cromatografía en Capa Fina) utilizando cromatofolios de 0.25 mm marca Macherey-Nagel, empleando *h<sub>v</sub>* como revelador.

La purificación de algunos productos obtenidos se realizó por medio de cromatografía en columna, empleando como fase estacionaria alúmina neutra y/o gel de sílice (malla 70-230) de la marca Macherey-Nagel, utilizando como fase móvil hexano al 100% o un sistema de elución hexano-acetato de etilo (98:2).

Los rendimientos fueron calculados por peso seco utilizando una balanza analítica Sartorius modelo M-Power.

Para la determinación de los puntos de fusión se empleó un aparato Mel-Temp II marca Electrothermal y no están corregidos.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Bruker TENSOR 27 utilizando la técnica de pastilla.

La espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se realizó en un espectrómetro Variant +300 a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ , utilizando como disolvente cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm) relativo al TMS (tetrametilsilano) utilizado como referencia interna.

La espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrómetro JEOL JMS-AX505 a una energía de ionización de 70 eV, mediante la técnica de impacto electrónico (IE) y la técnica DART.

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 con una longitud de onda de 1100 nm a 250W y 125V, la temperatura fue controlada empleando un reóstato.

## 4.2 Metodología experimental

### 4.2.1 Síntesis de heteroarilhidrazonas (1a-c)

En un matraz bola de 50 mL se colocaron 1.8 mmol (0.2 g) de 1-metil-2-imidazolcarboxaldehído y 1.8 mmol de la hidrazina correspondiente (0.3972 g de *N,N*-difenilhidrazina, 0.1827 mL de *N*-fenilhidrazina y/o 0.2184 mL de *N*-fenil-*N*-metilhidrazina) en 5 mL de metanol como disolvente. La mezcla de reacción se colocó a reflujo empleando una lámpara de Irradiación Infrarroja de 250 Watts (Figura 6) durante 90 minutos. Posteriormente, se eliminó el disolvente, la mezcla

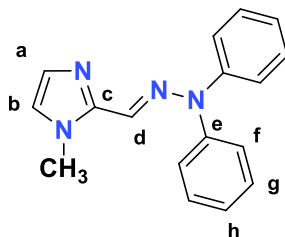


fue lavada con 10 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 X10 mL), la fase orgánica se secó por sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a vacío.

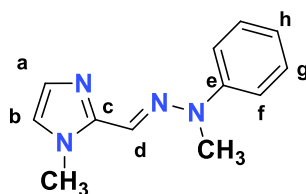
Los compuestos **1a** y **1b** fueron obtenidos de manera pura, mientras que **1c** fue purificado por medio de cromatografía en columna utilizando gel de sílice (70-230) como fase estacionaria y un gradiente de 98:2 de hexano-acetato de etilo como fase móvil.



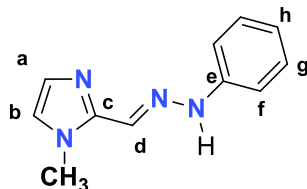
**Figura 6.** Montaje del equipo de infrarrojo (IR).



***N,N*-difenilhidrazona del 1-metil-2-imidazolcarboxaldehído. 1a.** Sólido amarillo, p.f = 122-125 °C, Rendimiento 99 %. **IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3138, 3024, 2957, 2925 y 2858, cm<sup>-1</sup> (H-Csp<sup>2</sup> y H-Csp<sup>3</sup>), 1585 (C=N imínico) y 1490 (C=C aromático). **EM-IE:**  $m/z$  (%), 276 M<sup>+</sup> (100), 167 [C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N]<sup>+</sup> (50). **RMN <sup>1</sup>H:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 4.10 (s, 1H, NCH<sub>3</sub>), 6.89 (s, 1H, H-b), 7.00 (s, 1H, Ha), 7.11 (d, 4H, H-f), 7.19 (t, 2H, H-h), 7.31 (s, 1H, H-d), 7.41 (t, 4H, H-g). **RMN <sup>13</sup>C:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 35.9 (NCH<sub>3</sub>), 122.2 (C-f), 123.3 (C-b), 124.7 (C-h), 128.4 (C-a), 129.9 (C-g), 142.7 (C-e), 143.4 (C-c).



***N*-fenil-*N*-metilhidrazona del 1-metil-2imidazolcarbaldehído. 1b.** Sólido café, p.f. = 84-88°C, Rendimiento 92 %. **IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3138, 3024, 2957, 2925 y 2858, cm<sup>-1</sup> (H-Csp<sup>2</sup> y H-Csp<sup>3</sup>), 1585 (C=N imínico) y 1490 (C=C aromático). **EM-DART:**  $m/z$  (%), 214 M<sup>+</sup>, 163 [C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. **RMN <sup>1</sup>H:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 3.30 (s, 1H, NCH<sub>3</sub> hidrazona), 3.91 (s, 1H, NCH<sub>3</sub> imidazol), 6.78 (s, 1H, H-b), 6.86 (t, 1H, H-h), 6.97 (s, 1H, Ha), 7.14-7.23 (m, 4H, H-f, H-g), 7.50 (s, 1H, H-d). **RMN <sup>13</sup>C:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 32.9 (NCH<sub>3</sub> hidrazona), 36.0 (NCH<sub>3</sub> imidazol), 115.2 (C-f), 121.1 (C-h), 123.0 (C-b), 124.7 (C-a), 127.3 (C-d), 129.1 (C-g), 143.7 (C-e), 147.3 (C-c).



**N-fenilhidrazona del 1-metil-2-imidazolcarbaldehído. 1c.** Sólido amarillo. p.f = 68-72°C, Rendimiento 64 %. **IR:**  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3191, 3126, 3017, 2944, 2856 cm<sup>-1</sup> (H-Csp<sup>2</sup> y H-Csp<sup>3</sup>), 1588 (C=N imínico), 1490, 1461 (C=C aromático). **EM-IE:**  $m/z$  (%), 200 M<sup>+</sup>(100), 95 [C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (30), 77 [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup> (15). **RMN <sup>1</sup>H:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 3.86 (s, 1H, NCH<sub>3</sub>), 6.74-6.79 (m, 2H, H-b, H-h), 6.90-6.95 (m, 3H, H-f, H-a), 7.16 (t, 2H, H-g), 7.73 (s, 1H, H-d), 8.73 (s, 1H, N-H). **RMN <sup>13</sup>C:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 35.6 (NCH<sub>3</sub>), 112.3 (C-f), 119.8 (C-h), 123.5 (C-b), 128.5 (C-a), 129.1 (C-g), 142.8 (C-e), 144.4 (C-c).

#### 4.2.2 Metodología general para el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck

En un matraz de bola de 50 mL, se colocaron 1 mmol (0.218 g) de yodotolueno, 2 mmol (0.2 mL) de acrilato de metilo, 2 mmol de base, el sistema catalítico [arilhidrazonas **1a-c**/fuente de paladio] en 5 mL de disolvente. Una vez que todos los reactivos estaban contenidos en el matraz de bola, la mezcla de reacción se colocó a reflujo usando como fuente de calentamiento una lámpara de Irradiación infrarroja de 250 Watts (ver figura 6).

La reacción se monitoreó mediante la técnica de cromatografía en capa fina. Una vez consumidas las materias primas, se adicionaron 10 mL de agua y se realizó un reparto líquido-líquido con hexano (3 x 10 mL), la fase orgánica se secó por sulfato de sodio anhidro y el hexano se eliminó utilizando un rotavapor (destilación a vacío), obteniendo el compuesto de acoplamiento de manera pura.

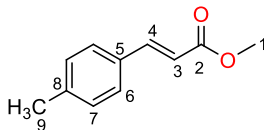
### 4.2.3 Síntesis de cinamatos de metilo (4a-i)

En un matraz de bola de 50 mL, se colocó 1 mmol del halogenuro de arilo correspondiente, 2 mmol de acrilato de metilo (0.2 mL), 2 mmol de AcOK, 0.05 % del sistema catalítico [arilhidrazona **1a**/Pd(OAc)<sub>2</sub>], en 5 mL de *N,N*-dimetil formamida (DMF). Una vez que todos los reactivos estaban contenidos en el matraz de bola, la mezcla de reacción se colocó a reflujo usando como fuente de calentamiento una lámpara de irradiación infrarroja de 250 Watts (figura 6).

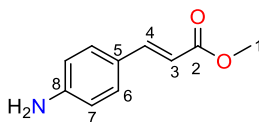
La reacción se monitoreó mediante la técnica de cromatografía en capa fina. Una vez consumidas las materias primas, se adicionaron 10 mL de agua y se realizó un reparto líquido-líquido con hexano (3 x 10 mL), la fase orgánica se secó por sulfato de sodio anhidro y el hexano se eliminó utilizando un rotavapor (destilación a vacío), obteniendo el compuesto de acoplamiento de manera pura.

Los cinamatos de metilo *p*-sustituídos (**a-i**) fueron caracterizados mediante espectroscopía de IR, espectrometría de Masas, RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C, los cuales están de acuerdo con lo informado en la literatura.<sup>34-39</sup>

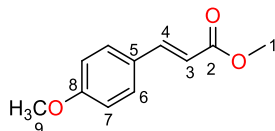
- ✓ **Nota:** La numeración asignada a los compuestos no corresponde con la nomenclatura.



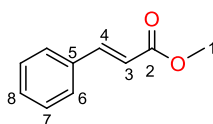
**E-4-metilcinamato de metilo (4a):** Sólido blanco. p.f: 56° C, PM: 176.21 g/mol. **IR:** (pastilla)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3060, 3027, 2994 (=C-H, ArH); 2948 (CH<sub>3</sub>); 1711 (C=O); 1632 (C=C); 1191, 1170 (C-O); 1001 (C=C *trans*). **EM-IE:** *m/z* (%): 176 (60) [M<sup>+</sup>]; 145 (100) [M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>]; 117 (28) [M<sup>+</sup>-COOCH<sub>3</sub>]. **RMN <sup>1</sup>H:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 2.35 (s, 3H, H<sub>9</sub>); 3.79 (s, 3H, H<sub>1</sub>); 6.39 (d, 1H, H<sub>4</sub>,  $J_{H_4,H_3}$  = 15.91 Hz); 7.66 (d, 1H, H<sub>3</sub>,  $J_{H_3,H_4}$  = 16.08 Hz); 7.18 (d, 2H, H<sub>7</sub>,  $J_{H_7,H_6}$  = 8.61 Hz); 7.41 (d, 2H, H<sub>6</sub>,  $J_{H_6,H_7}$  = 8.1 Hz). **RMN <sup>13</sup>C:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 21.5 (C<sub>9</sub>); 51.7 (C<sub>1</sub>); 116.7 (C<sub>3</sub>); 128.1 (C<sub>6</sub>); 129.7 (C<sub>7</sub>); 131.7 (C<sub>5</sub>); 140.7 (C<sub>8</sub>); 144.9 (C<sub>4</sub>); 167.7 (C<sub>2</sub>).



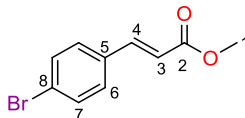
**E-4-aminocinamato de metilo (4b):** Sólido amarillo, p.f: 112 °C. PM 165.31 g/mol **IR:** (pastilla)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3445, 3356, 1593 (N-H); 1328, 1308 (ArC-N); 3030, 3016, 2998 (=C-H, ArH); 2949 (CH<sub>3</sub>); 1691 (C=O); 1625 (C=C); 1191, 1173 (C-O); 979 (C=C *trans*). **EM-IE** *m/z* (%): 177 (100) [M<sup>+</sup>]; 146 (69) [M-OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; 118 (32) [M-COOCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>; 91 (13) [NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 3.77 (s, 3H, H<sub>1</sub>); 3.98 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>); 6.23 (d, 1H, H<sub>4</sub>  $J_{H_4,H_3}$  = 15.9 Hz); 7.59 (d, 1H, H<sub>3</sub>,  $J_{H_3,H_4}$  = 15.9 Hz); 6.33 (d, 2H, H<sub>7</sub>  $J_{H_7,H_6}$  = 8.4 Hz); 7.33 (d, 2H, H<sub>6</sub>,  $J_{H_6,H_7}$  = 8.4 Hz). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 51.4 (C<sub>1</sub>); 113.2 (C<sub>3</sub>); 114.7 (C<sub>7</sub>); 124.6 (C<sub>6</sub>); 129.8 (C<sub>5</sub>); 145.0 (C<sub>4</sub>); 148.7 (C<sub>8</sub>); 168.0 (C<sub>2</sub>).



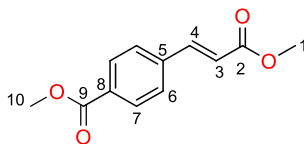
**E-4-metoxicinamato de metilo (4c):** Sólido blanco. p.f: 70 °C, PM: 192.21 g/mol. **IR:** (pastilla)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3032, 2999 (=C-H, ArH); 2948 ( $\text{CH}_3$ ); 1717 (C=O); 1639 (C=C); 1173 (C-O); 984 (C=C *trans*). **EM-IE:**  $m/z$  (%): 192 (100) [ $\text{M}^+$ ]; 161 (90) [ $\text{M}^+$ -OCH<sub>3</sub>]; 133 (32) [ $\text{M}^+$ -COOCH<sub>3</sub>]. **RMN <sup>1</sup>H:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 3.79 (s, 3H, H1); 3.84 (s, 3H, H9); 6.31 (d, 1H, H4,  $J_{H4,H3} = 16.98$  Hz) 7.65 (d, 1H, H3,  $J_{H3,H4} = 17.14$  Hz); 6.91 (d, 2H, H7,  $J_{H7,H6} = 8.95$  Hz); 7.48 (d, 2H, H6,  $J_{H6,H7} = 9.42$  Hz). **RMN <sup>13</sup>C:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 51.6 (C1); 55.4 (C9); 114.3 (C7); 115.2 (C3); 127.1 (C5); 129.7 (C6); 144.5 (C4); 161.4 (C8); 167.8 (C2).



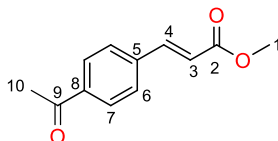
**E-cinamato de metilo (4d):** Sólido blanco. p.f: 37° C, PM: 162.19 g/mol. **IR:** (pastilla)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3082, 3066, 3032 (=C-H, ArH); 2945 ( $\text{CH}_3$ ); 1717 (C=O); 1637 (C=C); 1202, 1169 (C-O); 983 (C=C *trans*). **EM-IE:**  $m/z$  (%): 162 (75) [ $\text{M}^+$ ]; 131 (100) [ $\text{M}^+$ -OCH<sub>3</sub>]; 103 (55) [ $\text{M}^+$ -COOCH<sub>3</sub>]. **RMN <sup>1</sup>H:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 3.8 (s, 3H, H1); 6.45 (d, 1H, H4,  $J_{H4,H3} = 15.88$  Hz); 7.69 (d, 1H, H3,  $J_{H3,H4} = 15.9$  Hz); 7.38 (m, 3H, H6 y H8); 7.52 (m, 2H, H7). **RMN <sup>13</sup>C:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 51.70 (C1); 117.8 (C3); 128.1 (C6); 128.9 (C7); 130.3 (C5); 134.3 (C8); 144.9 (C4); 167.4 (C2).



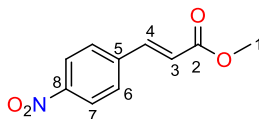
**E-4-bromocinamato de metilo (4e):** Sólido amarillo. p.f: 71 °C, PM 241 g/mol. **IR:** (pastilla)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1068 (Br-*para*); 3033, 2997 (=C-H; ArH); 2946 ( $\text{CH}_3$ ); 1704 (C=O); 1629 (C=C); 99 (C=C *trans*); 1192, 1164 (C-O). **EM-IE:**  $m/z$  (%): 241 (64),  $[\text{M}^+]$ ; 240, (78)  $[\text{M}^+-\text{H}]$ ; 210, (100)  $[\text{M}^+-\text{OCH}_3]$ . **RMN  $^1\text{H}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.8 (s, 3H, H1) 7.6 (d, 1H, H3,  $J_{\text{H}_3,\text{H}_4} = 15.78$  Hz); 6.4 (d, 1H, H4,  $J_{\text{H}_4,\text{H}_3} = 16.05$  Hz); 7.5 (d, 2H, H7,  $J_{\text{H}_7,\text{H}_6} = 8.69$  Hz); 7.3 (d, 2H, H6,  $J_{\text{H}_6,\text{H}_7} = 8.40$  Hz). **RMN  $^{13}\text{C}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 51.8 (C1); 118.4 (C7); 124.3 (C3); 129.5 (C4); 132.7 (C6); 133.4 (C8); 143.1 (C4); 167.8 (C2).



**E-4-carbometoxicinamato de metilo (4f):** Sólido blanco. p.f: 119 °C, PM: 220.22 g/mol. **IR:** (pastilla)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3039, 3015 (=C-H, ArH); 2959 ( $\text{CH}_3$ ); 1721 (2 C=O); 1641 (C=C); 1205, 1172 (C-O); 985 (C=C *trans*). **EM-IE:**  $m/z$  (%): 220 (48)  $[\text{M}^+]$ ; 205 (8)  $[\text{M}^+-\text{CH}_3]$ ; 189 (90)  $[\text{M}^+-\text{OCH}_3]$ ; 161 (100)  $[\text{M}^+-\text{COOCH}_3]$ ; 145 (18)  $[\text{M}^+-\text{(COOCH}_3\text{)(CH}_2\text{)}^+]$ ; 130 (7)  $[\text{M}^+-\text{(COOCH}_3\text{)(OCH}_3\text{)}]$ ; 102 (17)  $[\text{M}^+-2\text{(COOCH}_3\text{)}]$ . **RMN  $^1\text{H}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.82 (s, 3H, H1); 3.92 (s, 3H, H10); 6.51 (d, 1H, H4,  $J_{\text{H}_4,\text{H}_3} = 15.80$  Hz); 7.70 (d, 1H, H3,  $J_{\text{H}_3,\text{H}_4} = 16.20$  Hz); 7.57 (d, 2H, H7,  $J_{\text{H}_7,\text{H}_8} = 8.30$  Hz); 8.04 (d, 2H, H6,  $J_{\text{H}_6,\text{H}_7} = 8.10$  Hz). **RMN  $^{13}\text{C}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 51.9 (C1); 52.3 (C10); 120.1 (C3); 127.9 (C7); 130.1 (C6); 131.3 (C5); 138.5 (C8); 143.4 (C4); 166.4 (C2); 166.9 (C9).

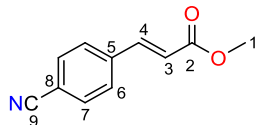


**E-4-acetilcinamato de metilo (4g):** Sólido blanco. p.f: 104 °C, PM: 204.22 g/mol. **IR:** (pastilla)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3048, 3012 (=C-H, ArH); 2959 (CH<sub>3</sub>); 1711, 1682 (2 C=O); 1640 (C=C); 1210, 1177 (C-O); 989 (C=C *trans*). **EM-IE:** *m/z* (%): 204 (28) [M<sup>+</sup>]; 189 (100) [M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>]; 173 (11) [M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>]; 161 (12) [M-COCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. **RMN <sup>1</sup>H:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 2.62 (s, 3H, H10); 3.82 (s, 3H, H1); 6.53 (d, H, H4,  $J_{H4,H3}$  = 15.85 Hz); 7.70 (d, 1H, H3,  $J_{H3,H4}$  = 15.9 Hz); 7.60 (d, 2H, H7,  $J_{H7,H6}$  = 8.80 Hz); 7.97 (d, 2H, H6,  $J_{H6,H7}$  = 8.10 Hz). **RMN <sup>13</sup>C:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 26.7 (C10); 51.9 (C1); 120.3 (C3); 128.3 (C7); 128.8 (C6); 138.0 (C5); 138.6 (C8); 143.3 (C4); 166.9 (C2); 197.3 (C9).



**E-4-nitrocinnamato de metilo (4h):** Sólido amarillo. p.f: 150 °C, PM: 207.18 g/mol. **IR:** (pastilla)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3109, 3079, 3041, 3013 (=C-H, ArH); 2925 (CH<sub>3</sub>); 1722 (C=O); 1638 (C=C); 1513,1344 (C-NO<sub>2</sub>); 1192, 1172 (C-O); 993 (C=C *trans*). **EM-IE:** *m/z* (%): 207 (52) [M<sup>+</sup>]; 176 (100) [M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>]; 161 (4) [M<sup>+</sup>-NO<sub>2</sub>]; 130 (25) [M<sup>+</sup>-(OCH<sub>3</sub>)(NO<sub>2</sub>)]. **RMN <sup>1</sup>H:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 3.84 (s, 3H, H1); 6.56 (d, 1H, H4,  $J_{H4,H3}$  = 16.0 Hz); 7.72 (d, 1H, H3,  $J_{H3,H4}$  = 16.20 Hz); 7.67 (d, 2H, H7,  $J_{H7,H6}$  = 8.10 Hz); 8.25 (d, 2H, H6,  $J_{H6,H7}$  = 8.40 Hz). **RMN <sup>13</sup>C:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 51.7 (C1); 122.1 (C3); 124.2 (C7); 128.7 (C6); 140.5 (C5); 141.93 (C4); 148.51 (C8); 166.51 (C2).





**E-4-cianocinamato de metilo (4i):** Sólido blanco. p.f. 118–121 °C. PM 175.56 g/mol. **IR** (KBr) (pastilla)  $\nu$ , (cm<sup>-1</sup>) 3044 (CH<sub>3</sub>); 2956 (CH<sub>3</sub>); 2225 (C≡N); 1720 (C=O); 1639 (C=C). **EM-IE:**  $m/z$  (%): 187 (52) [M<sup>+</sup>]; 156 (100) [M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>]; 130 (30) [M<sup>+</sup>-(OCH<sub>3</sub>)CN]. **RMN <sup>1</sup>H:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) 3.86 (s, 3H, H1), 6.51 (d, 1H, H4,  $J_{H4,H3}$  = 16.0 Hz), 7.72 (d, 1H, H3,  $J_{H3,H4}$  = 16.20 Hz); 7.68 (d, 2H, H7,  $J_{H7,H6}$  = 8.10 Hz); 7.60 (d, 2H, H6,  $J_{H6,H7}$  = 8.10 Hz), **RMN <sup>13</sup>C:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 52.1 (C1); 111.8 (C8); 115.1 (C3); 118.6 (C9); 128.8 (C6); 132.1 (C7); 139.5 (C5); 143.6 (C4); 166.7 (C2).

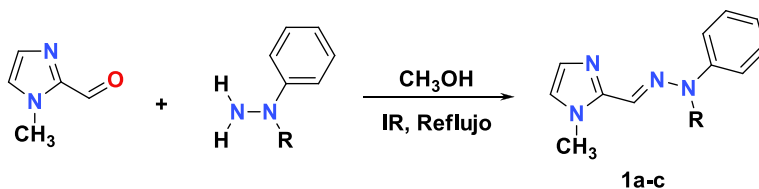
## 5 Resultados y discusión

### 5.1 Síntesis de heteroarilhidrazonas (1a-c)

Como ya se mencionó, el equipo de investigación donde se realizó el trabajo de tesis ha estado interesado en el desarrollo de sistemas catalíticos simples y activos para el acoplamiento tipo Heck, específicamente está enfocado en arilhidrazonas debido a que su estructura es simple y muy estable.

En este contexto, inicialmente se llevó a cabo la síntesis de las heteroarilhidrazonas **1a-c** de una manera sencilla, empleando una reacción de adición eliminación entre el 1-metil-2-imidazolcarboxaldehído y tres diferentes arilhidrazinas, empleando como fuente de energía la irradiación infrarroja (Tabla 1).

**Tabla 1.** Síntesis de heteroarilhidrazonas **1a-c**.



Compuesto	R	p. f (°C)	Rendimiento (%)
<b>1a</b>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	92	99
<b>1b</b>	-CH <sub>3</sub>	98	92
<b>1c</b>	-H	70	64

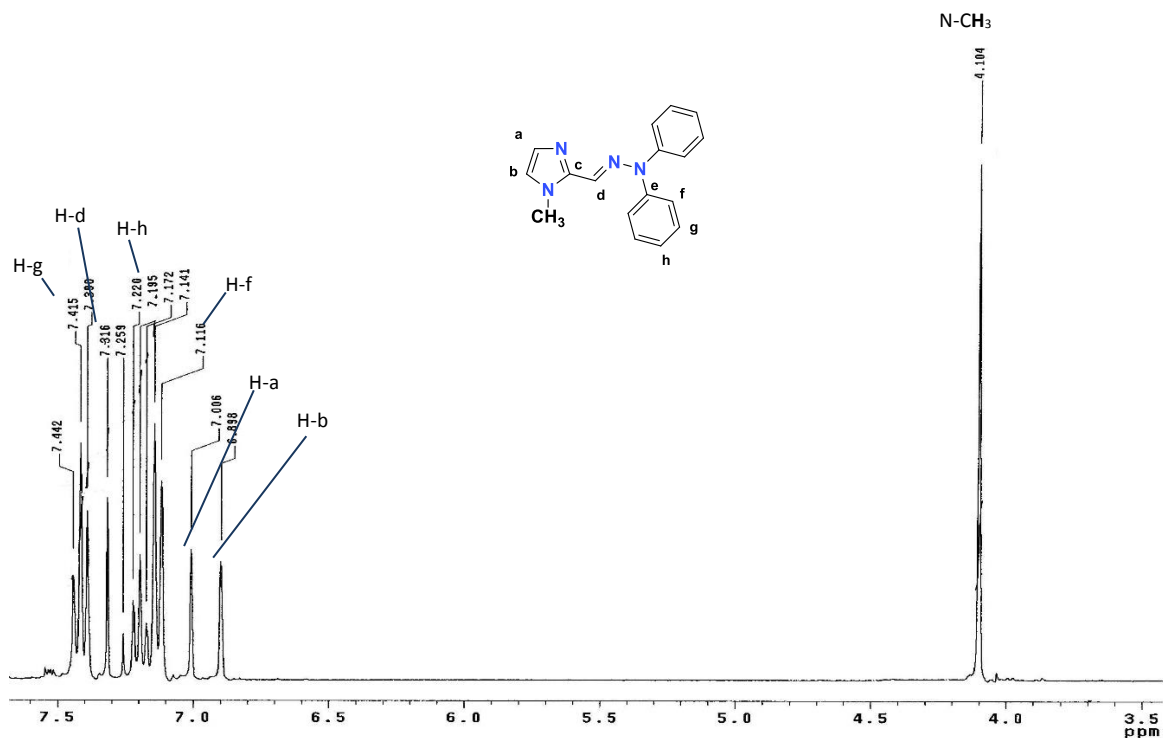
En la tabla 1 se muestran los rendimientos obtenidos en la síntesis de los compuestos **1a-c**, los compuestos **1a** y **1b** fueron obtenidos de manera pura mientras que **1c** requirió de una purificación por medio de cromatografía en columna, utilizando gel de sílice (70-230) como fase estacionaria y un gradiente de 98:2 de hexano-acetato de etilo como fase móvil.

Los ligantes **1a-c** fueron obtenidos como sólidos cristalinos en excelentes rendimientos, su estructura fue caracterizada por medio de técnicas espectroscópicas de Espectrofotometría de infrarroja (IR), Espectrometría de Masas (EM) y Resonancia Magnética Nuclear de protón y carbono-13 (RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ )

### 5.1.1 Caracterización de los ligantes

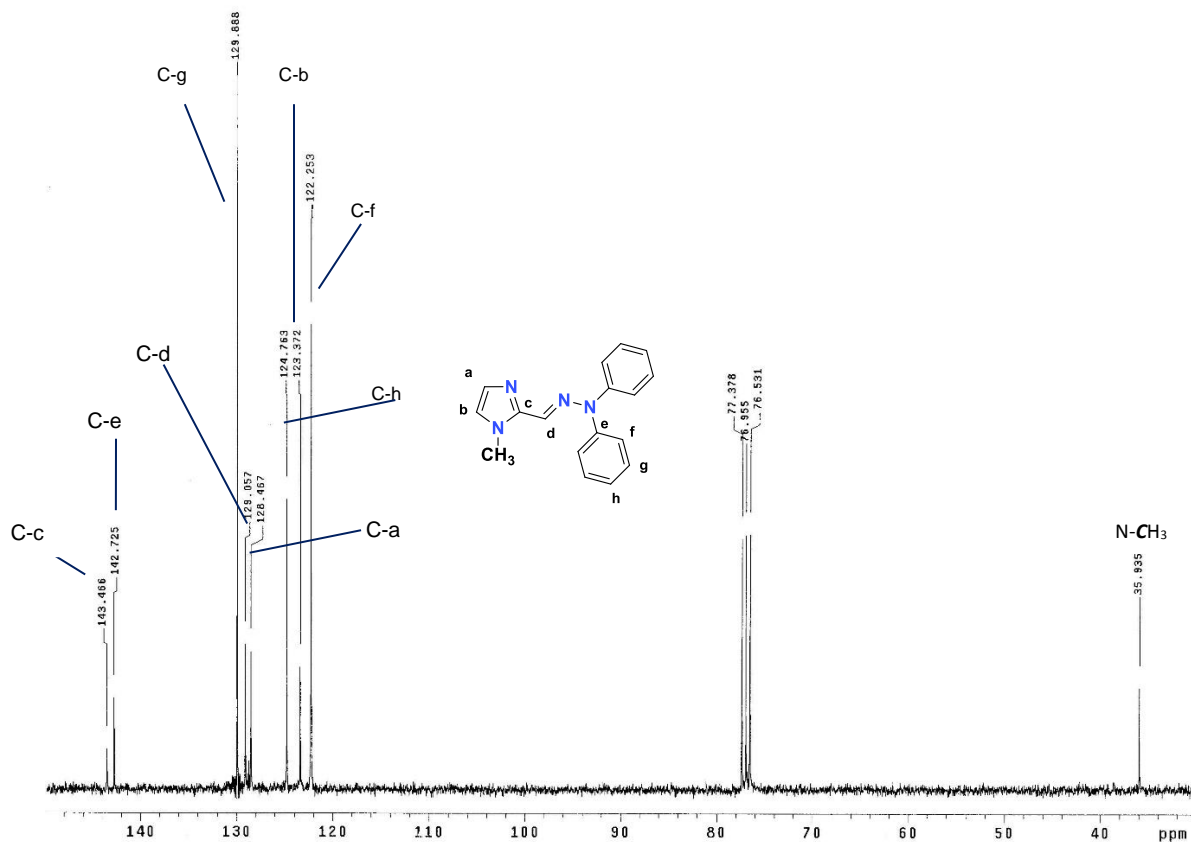
Dado que la estructura de los compuestos (**1**) es muy similar, a manera de ejemplo se presenta el análisis espectroscópico para uno de ellos, escogiendo arbitrariamente el compuesto **1a**.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 7) para el ligante **1a**, se observa desplazada a campos altos en 4.10 ppm una señal simple que integra para tres hidrógenos la cual fue asignada a los protones del grupo metilo unido al nitrógeno 1 del anillo de imidazol ( $\text{NCH}_3$ ), desplazadas a campos bajos en zona de hidrógenos aromáticos se logran apreciar dos señales simples que integran para un protón cada una en 6.89 y 7.00 ppm, pertenecientes a los hidrógenos H-b y H-a respectivamente del anillo de imidazol. La señal debida a los hidrógenos *orto* del anillo de benceno H-f aparece en 7.11 ppm en forma de un doblete e integra para cuatro hidrógenos; una señal triple que integra para 2 hidrógenos se observa centrada en 7.19 ppm y es debida a los protones en posición *para* H-h. La señal simple del hidrógeno imínico H-d aparece en un desplazamiento de 7.31 ppm. Finalmente centrada en 7.41 ppm se logra apreciar una señal triple que integra para 4 protones la cual corresponde a los hidrógenos en posición *meta* H-g.



**Figura 7.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) para el ligante **1a**.

La RMN de carbono 13 (Figura 8) muestra las nueve señales correspondientes al número de átomos de carbono magnéticamente equivalentes presentes en la molécula. En 35.9 ppm aparece la señal debida al átomo de carbono del grupo metilo. Una señal que aparece en 123.3 ppm pertenece al átomo de carbono C-b, otra que se observa en 128.4 ppm corresponde al átomo de carbono C-a y la señal más desplazada en 143.4 es debida al átomo de carbono C-c, estas señales corresponden a los átomos de carbono del anillo imidazol. La señal correspondiente al C-d se aprecia en 129.0 ppm. Las señales que aparecen en 122.2, 124.7 y 129.8 ppm fueron asignadas a los átomos de carbono C-f, C-h y C-g respectivamente y pertenecen a los hidrógenos en posición *orto*, *para* y *meta* del anillo bencénico. Finalmente la señal del carbono *ipso* C-e se observa en 142.7 ppm.



**Figura 8.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) para el ligante **1a**.

El espectro de infrarrojo (Figura 9) para el ligante **1a** muestra bandas en 3138, 3024, 2957, 2925 y 2858 cm<sup>-1</sup> las cuales corresponden a la vibración de los enlaces H-Csp<sup>2</sup> y H-Csp<sup>3</sup> respectivamente; en 1717 cm<sup>-1</sup> aparece una banda que es debida a la vibración del doble enlace C=N imínico de la molécula. Finalmente, en 1585 y 1490 cm<sup>-1</sup> se observan las bandas que obedecen a la vibración de los dobles C=C de los anillos bencénicos.

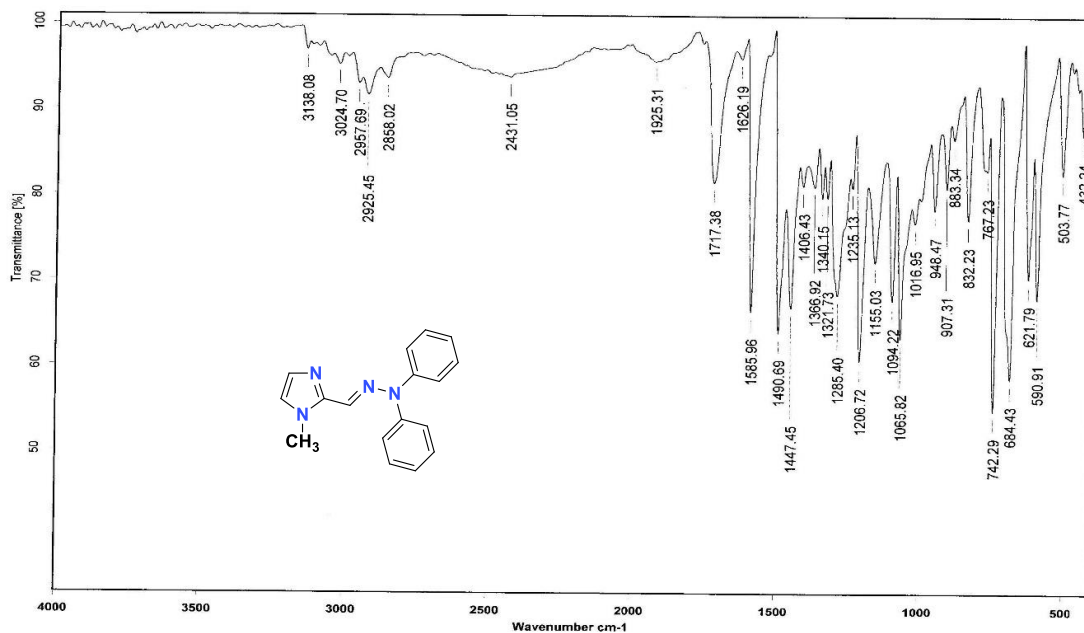


Figura 9. Espectro de Infrarrojo (KBr) para el compuesto **1a**.

El espectro de masas (Figura 10) realizado por la técnica de impacto electrónico para el ligante **1a**, muestra en 276  $m/z$  el ion molecular el cual está de acuerdo con la masa molecular del compuesto objetivo además de ser el pico de mayor abundancia relativa. En 167  $m/z$  con una abundancia relativa del 50 % aparece otro pico el cual se propone corresponde a la pérdida del fragmento C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N.

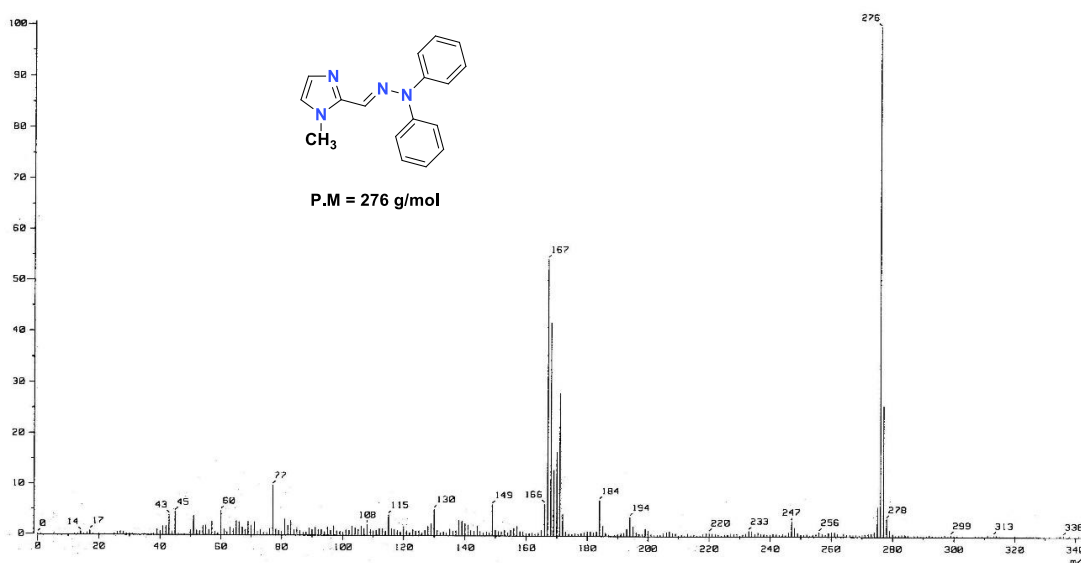


Figura 10. Espectro de Masas (IE, 70 eV) para el compuesto **1a**.

## 5.2 Evaluación catalítica de las heteroarilhidrazonas como precursores catalíticos en la reacción de Mizoroki-Heck.

Es conocido que las arilhidrazonas son empleadas como ligantes eficientes en reacciones de acoplamiento C-C,<sup>10,11</sup> asimismo recientemente nuestro equipo de trabajo informó el uso de la IR como fuente de energía para promover la reacción tipo Mizoroki-Heck obteniendo excelentes resultados.<sup>33</sup>

Con base en estos resultados y una vez que se tenían sintetizados los ligantes (**1a-c**) se procedió a realizar la evaluación catalítica en la reacción de acoplamiento tipo Mizoroki-Heck.

El estudio para realizar la evaluación catalítica fue el siguiente:

- Evaluación de carga de catalizador
- Evaluación de la base
- Evaluación del disolvente
- Evaluación de la fuente de paladio
- Evaluación del ligante

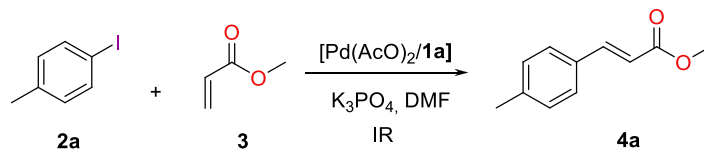
Es importante mencionar que las reacciones que a continuación se presentan fueron monitoreadas por la técnica de cromatografía en capa fina, debido a esto, no dependen directamente del tiempo de reacción y únicamente se toma como referencia el patrón que arroja el cromatofolio de la reacción.

### 5.2.1 Evaluación de la carga de catalizador

Con base a resultados previos<sup>33,40</sup> y tomando como reacción modelo el acoplamiento entre 4-yodotolueno y acrilato de metilo, se llevó a cabo la reacción empleando como base  $K_3PO_4$ ,  $Pd(OAc)_2$  como fuente de paladio, el ligante **1a** y dimetilformamida (DMF) como disolvente, usando como fuente de calentamiento

irradiación infrarroja. Los resultados de esta primera parte se encuentran descritos en la tabla 2.

**Tabla 2.** Estudio de la carga del sistema catalítico [Pd(AcO)<sub>2</sub>/1a] en el acoplamiento tipo Heck



Experimento	% [Pd(OAc) <sub>2</sub> /1a]	Tiempo (min) <sup>a</sup>	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
1	1	10	90
2	0.5	10	90
3	0.1	10	90
4	<b>0.05</b>	<b>10</b>	<b>90</b>
5	0.01	10	80

Condiciones de reacción: 1 mmol de yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 5 mL de DMF, IR como fuente de energía.<sup>a</sup> Determinado por ccf. <sup>b</sup> Rendimiento aislado.

Como se puede observar en la tabla 2, el sistema catalítico con el que se obtienen óptimos resultados para la reacción modelo es el que tiene una carga de sistema catalítico del 0.05 % mol. Los parámetros que se tomaron en cuenta para realizar dicha conjetura son el tiempo y el rendimiento de la reacción.



### 5.2.2 Evaluación de la base

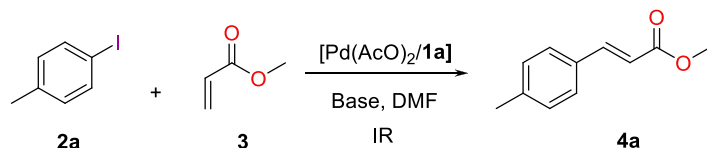
Algunos informes previos<sup>41</sup> han descrito que al emplear  $K_3PO_4$  como base se obtienen mejores rendimientos para una reacción de Mizoroki-Heck, cuando se utilizan precatalizadores del tipo hidrazona. En este sentido surgió la interrogante que si al cambiar el tipo de base en la reacción hubiera un impacto en el rendimiento o en el tiempo de reacción. Por lo que se decidió llevar a cabo el estudio del comportamiento de la base en la reacción de Mizoroki-Heck.

Para evaluar el tipo de base en la reacción de acoplamiento tipo Mizoroki-Heck, se empleó el mejor porcentaje de carga de catalizador obtenido, el cual fue de 0.05 % y se procedió a realizar el procedimiento anteriormente descrito, se efectuaron cinco experimentos, en donde fueron utilizadas siguientes bases,  $K_3PO_4$ ,  $Li_3PO_4$ ,  $Na_3PO_4$ , KOAc y  $K_2CO_3$ , los resultados generados en esta parte del estudio se muestran en la tabla 3.

Los datos de la tabla 3 muestran que el mejor rendimiento se obtiene cuando se emplea acetato de potasio como base ya que presenta un tiempo de reacción bajo con un porcentaje de rendimiento excelente.

Es de resaltar el hecho de que, utilizando sales de potasio como base se obtienen rendimientos más elevados que utilizando sales de otros elementos tales como el litio o el sodio, esto se podría atribuir tal vez a las propiedades periódicas que se conocen actualmente.

**Tabla 3.** Estudio de la base en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck.



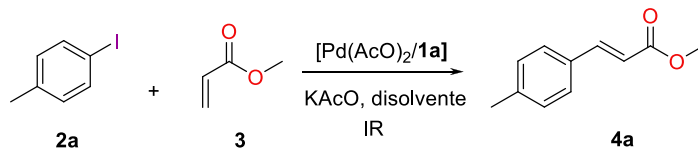
Experimento	Base	Tiempo (min) <sup>a</sup>	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
1	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	10	90
2	Li <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	150	12
3	Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	150	63
5	<b>KAcO</b>	<b>10</b>	<b>99</b>
6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	180	99

Condiciones de reacción: 1 mmol de yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de Base, 5 mL de DMF,  $[Pd(OAc)_2/1a] = 0.05\%$ . IR como fuente de energía. <sup>a</sup>Determinado por ccf. <sup>b</sup>Rendimiento aislado.

### 5.2.3 Evaluación del disolvente

La evaluación del disolvente, se estudió empleando la mejor carga de sistema catalítico (0.05 %) y como base acetato de potasio, se utilizaron tres distintos disolventes con la finalidad de encontrar el óptimo para llevar a cabo el acoplamiento C-C tipo Mizoroki-Heck, el estudio se resume en la tabla 4.

**Tabla 4.** Disolventes evaluados en el acoplamiento Mizoroki-Heck



Ensayo	Disolvente	Tiempo (min) <sup>a</sup>	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
1	<b><i>N,N</i>-dimetilformamida (DMF)</b>	10	99
2	<i>N,N</i> -dimetilacetamida (DMA)	10	97
3	1-metil-2-pirrolidina (NMP)	5	78

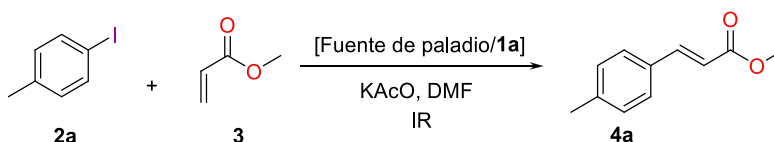
Condiciones de reacción: 1 mmol de yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de  $CH_3COOK$ , 5 mL de disolvente,  $[Pd(OAc)_2/1a] = 0.05\%$ . IR como fuente de energía. <sup>a</sup>Determinado por ccf. <sup>b</sup>Rendimiento aislado

Los datos de la tabla 4 muestran que con los tres disolventes es posible realizar la reacción de acoplamiento con excelentes rendimientos; no obstante, es de sobresaltar el resultado en el experimento 1 en el cual se utiliza DMF como disolvente ya que con 10 minutos es posible obtener un rendimiento casi cuantitativo.

### 5.2.4 Evaluación de la fuente de paladio

Con las condiciones óptimas de porcentaje de carga de catalizador, tipo de base y disolvente, se procedió a evaluar otras fuentes de paladio, incluyendo  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  y  $\text{Pd}(\text{CN})_2\text{Cl}_2$ . Los resultados de este estudio se encuentran ilustrados en la tabla 5.

**Tabla 5.** Fuentes de Paladio usadas en el en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck.



Ensayo	Fuente de Paladio	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	10	99
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	5	94
3	$\text{Pd}(\text{CN})_2\text{Cl}_2$	10	90

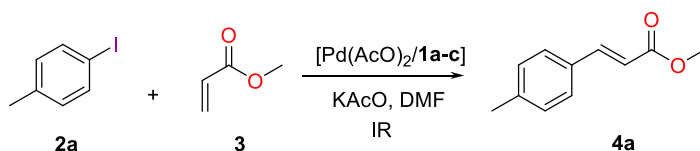
Condiciones de reacción: 1 mmol de yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de  $\text{CH}_3\text{COOK}$ , 5 mL de DMF, [Sistema catalítico] = 0.05 %. IR como fuente de energía. <sup>a</sup>Determinado por ccf. <sup>b</sup>Rendimiento aislado

Es de apreciarse que las especies de paladio evaluadas resultaron ser excelentes en los tres casos ya que se logran obtener rendimientos altos en poco tiempo. Destacando el mejor resultado en cuanto a rendimiento el uso de  $\text{Pd}(\text{AcO})_2$  (ensayo 1).

### 5.2.5 Evaluación de ligante

Finalmente con las condiciones óptimas de porcentaje de carga de catalizador, tipo de base, fuente de paladio y disolvente, se procedió a evaluar la capacidad catalítica de los ligantes **1b** y **1c**, estos datos se ilustran en la tabla 6.

**Tabla 6.** Evaluación catalítica de los sistemas tridentados, compuestos **1a-c**, en el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck.



Ensayo	Ligante	Tiempo (min) <sup>a</sup>	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
1	<b>1a</b>	<b>10</b>	<b>99</b>
2	1b	5	95
3	1c	5	97

Condiciones de reacción: 1 mmol de yodotolueno, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de CH<sub>3</sub>COOK, 5 mL de DMF, [Pd(OAc)<sub>2</sub>/1a-c] = 0.05%. IR como fuente de energía. <sup>a</sup>Determinado por ccf. <sup>b</sup>Rendimiento aislado.

Con los resultados mostrados en las tablas 2-6 se logró encontrar las condiciones óptimas de reacción para el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck, usando los ligantes **1a-c** como precursores catalíticos, las cuales son: 0.05% de carga de catalizador, Pd(OAc)<sub>2</sub> como fuente de paladio, la arilhidrazona **1a**, DMF como disolvente y acetato de potasio como base, adicionalmente se sigue demostrando que la

irradiación infrarroja es una energía alterna que puede asistir eficientemente el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck.

### 5.2.6 Síntesis de ésteres cinámicos

Una vez obtenidas las condiciones óptimas en la evaluación catalítica y con la finalidad de estudiar el alcance de la irradiación infrarroja como fuente de calentamiento no convencional, así como el empleo del sistema catalítico [Pd(OAc)<sub>2</sub>/hidrazona], se decidió extender el estudio con la realización de la síntesis de una serie de metil ésteres derivados del ácido cinámico, de acuerdo a la tabla 7, variando el grupo R del halogenuro de arilo.

Los resultados arrojados en la tabla 7 muestran claramente que es posible obtener rendimientos excelentes empleando el sistema catalítico [Pd(OAc)<sub>2</sub>/hidrazona **1a**].

Por otro lado, es conocido que la actividad de un catalizador puede ser descrita por el número de conversiones, o TON (del inglés turn over number), y la eficiencia catalítica, por la frecuencia de conversiones, TOF (del inglés turn over frequency).

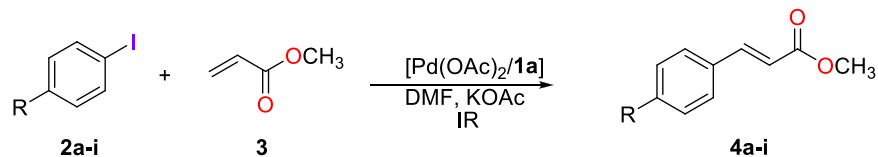
TON (Turn over Number): Es el número de ciclos catalíticos que es capaz de dar el catalizador antes de verse desactivado, el cual se calcula con la siguiente fórmula.

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

TOF (Turnover Frequency): Es el número de ciclos catalíticos que es capaz de dar el catalizador por unidad de tiempo. Usando la siguiente fórmula para calcularlo.

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

**Tabla 7.** Síntesis de ésteres cinámicos, por acoplamiento Mizoroki-Heck



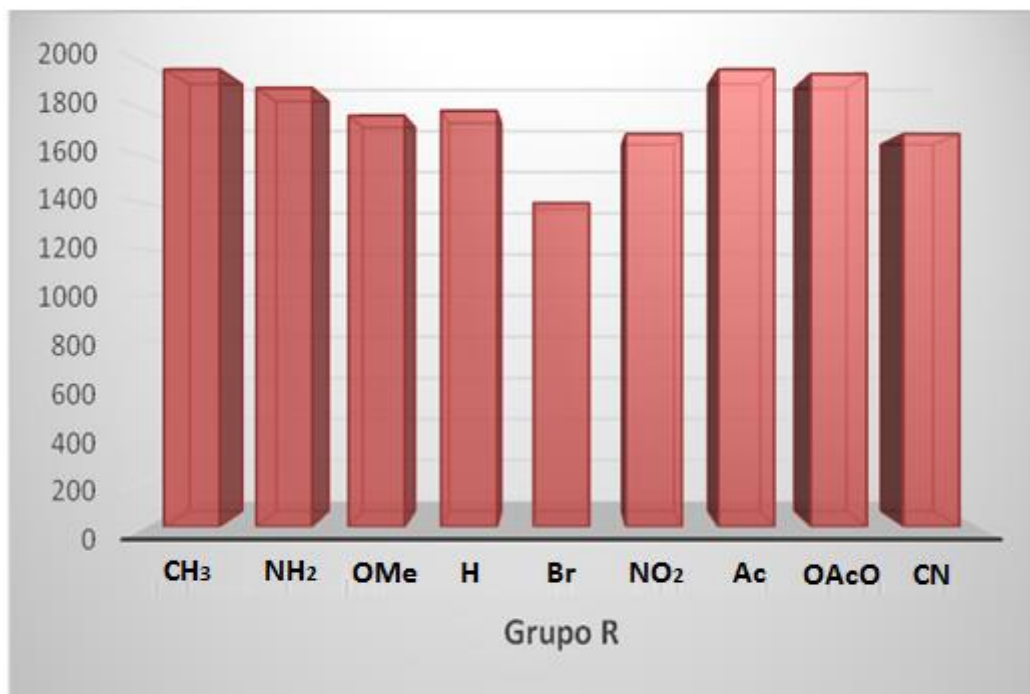
Experimento	R	Compuesto	Tiempo <sup>a</sup> (min)	Rendimiento <sup>b</sup> %	TON	TOF (h <sup>-1</sup> )
1	CH <sub>3</sub>	<b>4a</b>	10	99	1980	11927
2	NH <sub>2</sub>	<b>4b</b>	10	95	1900	11445
3	OMe	<b>4c</b>	5	89	1780	22250
4	H	<b>4d</b>	10	90	1800	10843
5	Br	<b>4e</b>	5	70	1400	17500
6	OAcO	<b>4f</b>	10	98	1960	11807
7	Ac	<b>4g</b>	10	99	1980	11927
8	NO <sub>2</sub>	<b>4h</b>	20	85	1700	5151
9	CN	<b>4i</b>	15	85	1700	6800

Condiciones de reacción: 1 mmol de halogenuro de arilo, 2 mmol de acrilato de metilo, 2 mmol de KAcO, 5 mL de DMF,  $[Pd(OAc)_2/hidrazona\ 1a] = 0.05\ \%$ , IR como fuente de energía. <sup>a</sup>Determinado por ccf. <sup>b</sup>Rendimiento aislado.

En ese sentido para obtener la eficiencia del sistema catalítico  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{hidrazona } \mathbf{1a}]$  dentro de la reacción de acoplamiento Mizoroki-Heck, se obtuvieron los valores correspondientes de TON y TOF de cada producto obtenido (ver Tabla 7).

Adicionalmente, en la gráfica 1 se muestran los valores del TON experimentales para los compuestos **4a-i**, en el grafico se puede apreciar que la para la mayoría de los productos sintetizados se obtienen “altos” valores de TON, apreciando que se encuentran en un intervalo entre  $1.4 \times 10^3$  a  $1.9 \times 10^3$ , estos datos muestran que el sistema  $[\text{Pd}(\text{AcO})_2/\text{hidrazona } \mathbf{1a}]$ , tiene una buena aproximación, ya que puede considerarse como un catalizador de vida larga.

**Grafica 1.** Valores de TON

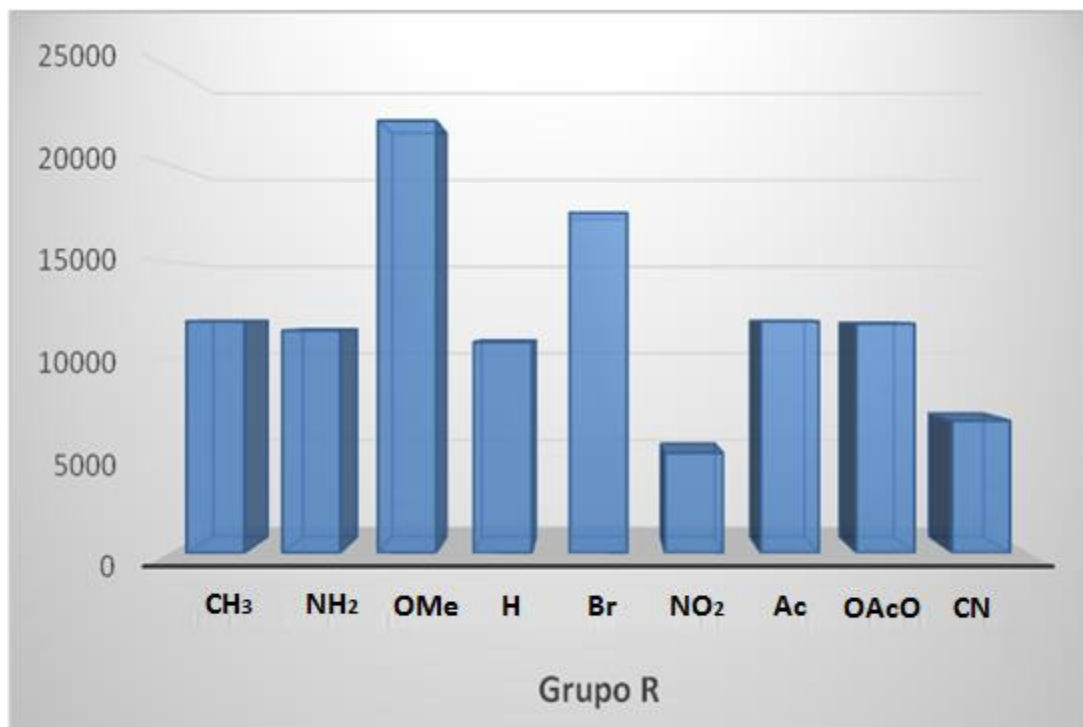


Es importante señalar que en la literatura<sup>42</sup> se reporta que el parámetro de actividad catalítica TON describe un proceso adecuado y eficiente a partir de valores de  $10^2$ .



Por otro lado, los valores de obtenidos TOF que se ilustran en la gráfica 2 muestran un comportamiento muy semejante a los ilustrados para el TON. Estos datos exponen que el sistema  $[Pd(AcO)_2/hidrazona \mathbf{1a}]$  tiene una buena eficiencia catalítica, ya sea que se empleen grupos electroattractores o electroattractores en el halogenuro de arilo, siendo un poco más activo con la presencia de grupos electrodonadores.

**Grafica 2.** Valores de TOF

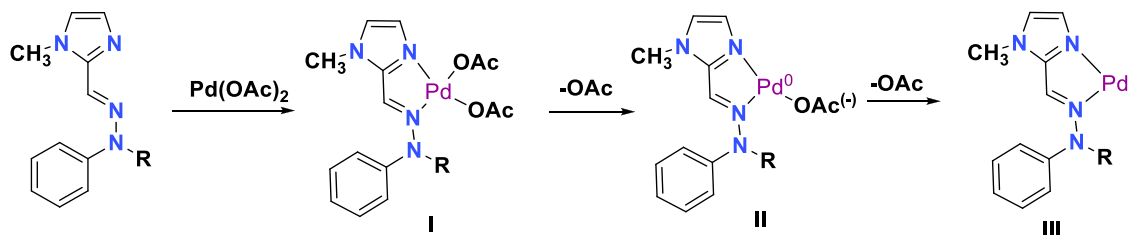


Por otro lado, y como se comentó en las generalidades, es conocido que el mecanismo de la reacción propuesto para la reacción de Mizoroki-Heck, lleva implícito en el primer paso una activación de  $Pd^{2+}$  a  $Pd^0$ , o bien este paso no sucede si se parte directamente de una especie de  $Pd^0$ .

En nuestro caso se inicia con una especie de  $\text{Pd}^{2+}$ , 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, presentando así una coordinación hacia el centro metálico como lo ilustra en esquema 10, este hecho se ha visto con otros ligantes bidentados.<sup>43</sup>

En una primera instancia la reacción de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  en presencia de la hidrazona **1** genera el intermediario **I** en el que el átomo de paladio sigue siendo  $\text{Pd}^{2+}$  (Esquema 10); una vez formada esta especie, inmediatamente puede experimentar una disociación de un grupo  $^-\text{OAc}$ , lo que conduce a una especie iónica de  $\text{Pd}(0)$  (especie **II**), como se ha visto en entidades del tipo fosfina.<sup>44</sup> Esta especie puede experimentar otra disociación, de un segundo grupo  $^-\text{OAc}$  conduciendo de esta manera a la formación de la especie de  $\text{Pd}(0)$  (especie **III**)

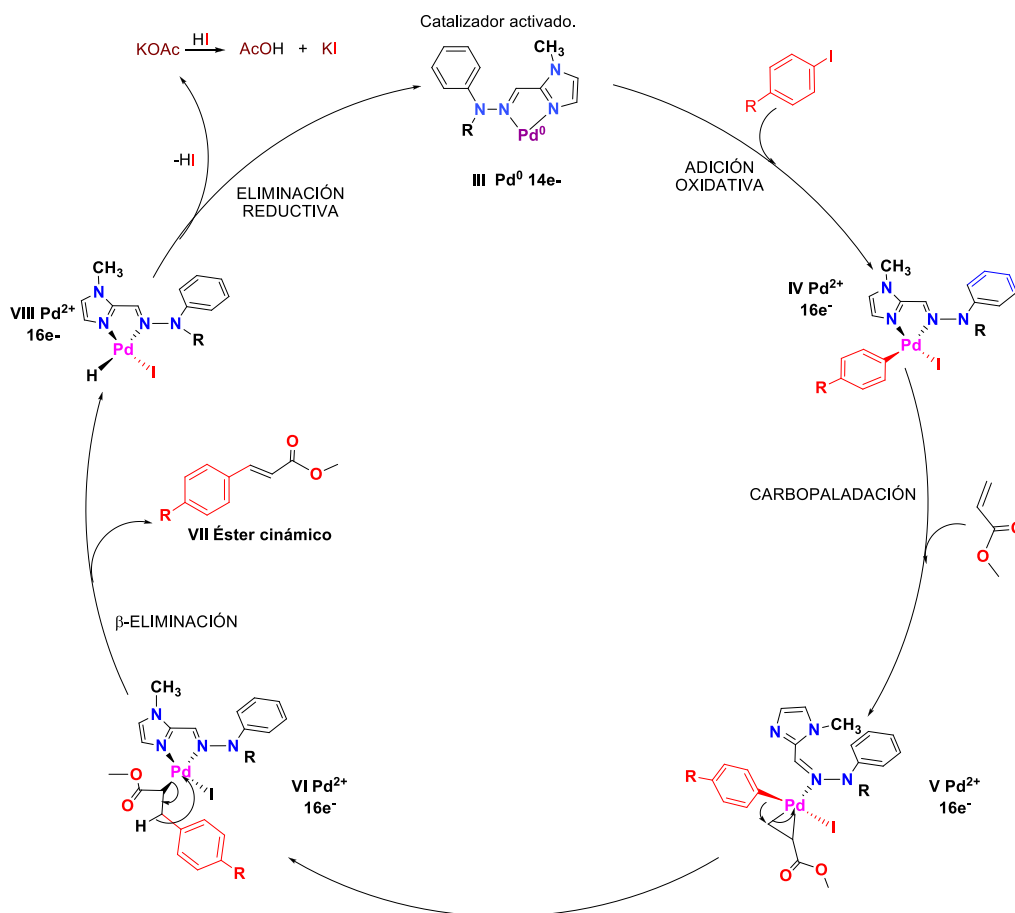


**Esquema 10.** Formación de la especie de paladio (0)

Una vez generada la especie catalíticamente activa **III**, se propone que esta entre al ciclo catalítico de acuerdo con el esquema 11. En 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  $\sigma$ -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**, por medio de una reacción de inserción migratoria.

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



**Esquema 11.** Ciclo catalítico propuesto para la reacción de Heck.

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 Pd<sup>0</sup> que entra nuevamente al ciclo.

## 6. Conclusiones

---

- ✓ Se logró con éxito y en buenos rendimientos la síntesis de la *N*-fenilhidrazona, *N*-fenil-*N*-metilhidrazona y *N,N*-difenilhidrazona derivadas del 1-metilimidazol-2-carbaldehído.
- ✓ Fue posible llevar a cabo la caracterización de las heteroarilhidrazonas obtenidas empleando técnicas espectroscópicas de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , Espectrometría de Masas y Espectrofotometría de Infrarrojo.
- ✓ La evaluación de las propiedades catalíticas de las heteroarilhidrazonas sintetizadas, asistida por paladio (II), demostró que estos compuestos pueden ser utilizados como precursores catalíticos en la reacción de acoplamiento tipo Mizoroki-Heck.
- ✓ Se lograron obtener las condiciones óptimas de reacción para el acoplamiento tipo Mizoroki-Heck, tales como concentración de sistema catalítico, fuente de paladio, disolvente, tiempo de reacción y tipo de base.
- ✓ Se comprobó que es posible utilizar la radiación infrarroja IR como fuente alterna de calentamiento tanto en la obtención de las heteroarilhidrazonas como en la reacción de acoplamiento tipo Mizoroki-Heck.
- ✓ Usando distintos grupos funcionales en el haluro de arilo, se logró estudiar el efecto electrónico sobre la reactividad de la reacción de acoplamiento C-C, por medio de la síntesis de ésteres cinámicos.
- ✓

## Referencias

---

- 1- M. Boshar, J. F. (1990). In *methoden Der Organischen Chemie. Org Thieme*.
- 2- Barton, D., Bashiardes, G. & Fourrey, J. (1983). *Tetrahedron Lett.*, 24, 1605.
- 3- Manabe, K., Oyamada, H., Sugita, K. & Kobayashi., S. (1999). *J. Org Chem.* 64, 8054.
- 4- Tan, K. L. & Jacobsen, E. N. (2007). *Angew Chem Int. Ed.*, 46 , 1315.
- 5- Barbazan, P., Carballo, R., Covelo, R., Lodeiro, B., Lima, C. & López, J. V. (2008). *Eur.J. Inorg. Chem.*, 2713.
- 6- Ghavtadze, M., Frohlich, R. & Wurthwein, R. (2008). *Eur. J. Org. Chem.*, 3656.
- 7- Inamoto, K., Katsuno, M., Yoshino, T., Hiroya, Y. A. & Sakamoto, T. (2007). *Tetrahedron*, 65, 2965.
- 8- Mino, T., Shirae, Y., Sasai, Y., Sakamoto, M. & T.Fujita. (2006). *J. Org. Chem.*, 71, 6834.
- 9- Mino, T., Shirse, Y., Sakamoto, M., Fujita, T. & Synlett, T. (2005). *J. Org. Chem.* 70, 2191.
- 10- Mizoroki, T., Mori, K. & Ozaki, A., (1971). *Chem Soc. Jnp* , 44, 581.
- 11- Heck, R. & Nolley, J. (1972). *J. Org. Chem.*, 37, 2320.
- 12- Fairlamb, L. (2006). *Sect B.Rep. Prog. Chem.*, 102, 50.
- 13- Betetskaya, L. & Cheprakov. A.V. (2000). *Chem. Rev.*, 100, 3009.



- 14- Yin, L. & Liebacher, J. (2007). *Chem. Rev.*, 107, 133.
- 15- Kappe, C., Dallinger, D. & Murphree, S. S. (2009). *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists Strategies, Instruments and Protocols. Wiley-VHC*
- 16- Nowak, F. (2011). *Sonochemistry: Theory, Reactions, Syntheses and Applications. Nova Science Publishers*.
- 17- Wladimir, R. (2013). *Microreactions in Preparative Chemistry: Practical Aspects in Bioprocessing, Nanotechnology, Catalysis and More. Wiley-VCH*
- 18- Rojas, J. V., Guerra, H. R., Sanchez, A. R., González, G. G., Toledano, C. Á. & Cortés, J. (2012). *Can. J. Chem.*, 90, 567.
- 19- Reyes, M. F., Herrera, R., Rios, H., Vázquez, M., Miranda, R., Tamariz, J. & Delgado, F. (2012). *Int. J. Mol Sci.*, 13, 2590.
- 20- Belskaya, N. P., Dehaen, W. & Bakuleva, V. A. (2010). *ARKIVOC*, i, 275.
- 21- López, C. & Granell. (1998). *J. Organomet. Chem.*, 555, 211.
- 22- Newkome, G. & Fishel, D. L. (1970). *Org. Synth.*, 50, 103.
- 23- Polshettiwar, V. & Varma, R. (2007). *Tetrahedron Lett.*, 48, 5649.
- 24- Regina, G. L., Gatti, V., Piscietlli, F. & Silvestri, R. (2011). *ACS Comb. Sci.*, 2, 13.
- 25- Herrmann, W. A., Elison, M., Fischer, J., Koecher, C. & Artus, G. R. (1995). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34, 2371
- 26- Suvarapu, L. N., Seo, Y. K., Bsek, S. O. & Ammireddy, V. R. (2012). *E-Journal of Chemistry*, 1288.

- 27- Romero, & Arismendi, G. (2010). *Revista de Química PUCP*, 17.
- 28-Delgado, F., Tamaríz, J., Zepeda, G., Landa, M., Miranda R., & García, J. (1995). *Synthetic Comm.*, 52, 753.
- 29- Penieres, G., García, J.G., Gutiérrez, J.L., & Álvarez, C. (2003). *Green Chem.*, 5, 337.
- 30- Osnaya, R., Arroyo, A., Paranda, L., Delgado, F., Trujillo, J., Salmon, M., & Miranda, R. (2003). *ARKIVVOC*, xi, 112.
- 31- Flores-Conde, M. I., Reyes, L., Herrera, R., Rios, H., Vazquez, M. A., Miranda, R. Tamariz, J., & Delgado, F. (2012). *Int. J. Mol. Sci.*, 13, 2590.
- 32-Ortega-Jiménez, F., Penieres-Carrillo, J. G., Lagunas-Rivera, S., López-Cortés, J. G., Alvarez-Toledano, C. & Ortega-Alfaro. M. C. (2015). *RSC Adv.*, 5, 80911.
- 33- Ortega-Jiménez, F., Domínguez-Villa, F. X., Rosas-Sánchez, A., Penieres-Carrillo, G., López-Cortés J. G., & Ortega-Alfaro, M. C. (2015). *Appl. Organomet. Chem.*, 29, 556.
- 34- Diebold, C., Schweizer, S., Becht, J.-M., & Le Drian, C. (2010). *Org. Biomol. Chem.*, 8, 4834.
- 35- Tomašić, T., Zidar, N., Šink, R., Kovač, A., Blanot, D., Contreras-Martel, C., Dessen, A., Müller-Premru, M., Zega, A., Gobec, S., Kikelj, D., & Mašič, L. P. (2011). *J. Med. Chem.*, 54, 4600.
- 36- François-Xavier, F., Karinne, M., Jean-Marc, S., Eric, F., Oier, I. & Julia, L. (2010). *Chem. Eur. J.*, 16, 5191.
- 37- Ritsuo, I. & Masahiko, S. (2004). *J. Org. Chem.* 69, 4216.



- 38- Bernini, R., Cacchi, S., Fabrizi, G., Forte, G., Niembro, S., Petrucci, F., Pleixats, R., Prastaro, A., Sebastia, R.M., Soler, R., Tristany, M. & Vallribera, A. (2008). *Org. Lett.*, 4, 561.
- 39- Paul, M., John, F. B., David, K. C., Ewan, K. G., Jeremy, S. P. & Joseph, B. S. (2003). *Org. Process Res. Dev.*, 17, 397.
- 40- Sánchez Molina Eduardo. (2013). Síntesis de un complejo ortopaladado derivado de un ligante tridentado [C,N,N] de una arilhidrazona y su evaluación catalítica en la reacción de acoplamiento C-C tipo Heck. *Tesis de licenciatura* 62 pp.
- 41- Mino, T., Sasai, Y., Sakamoto, M. & Fujita, T. (2006). *J. Org. Chem.*, 263, 8522.
- 42- Krylov, O., Shub, V. (1994). *Nonequilibrium Process in Catalysis*, Moscow: CCR Press.
- 43- Amatore, C., Jutand, A. & Thuilliez, A. (2001). *Organometallics*, 20, 3249.
- 44- Kozuch, S., Shaik, S., Jutand, A. & Amatore, C. (2004). *Chem. Eur. J.*, 10, 3072.



## Apendice espectroscópico

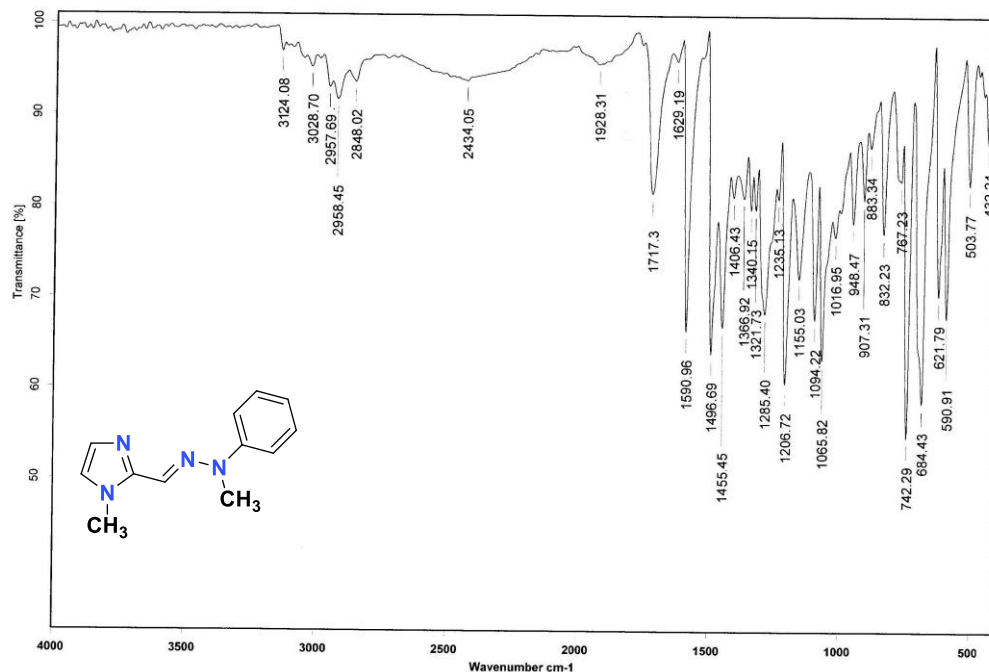


Figura 11. Espectro de Infrarrojo (KBr) para el compuesto **1b**.

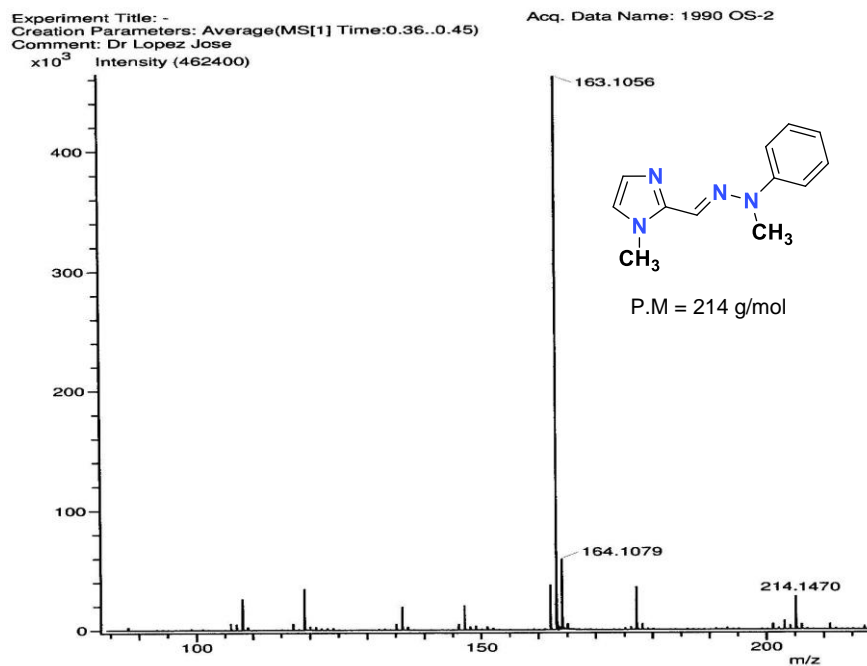


Figura 12. Espectro de Masas (DART) para el compuesto **1b**.

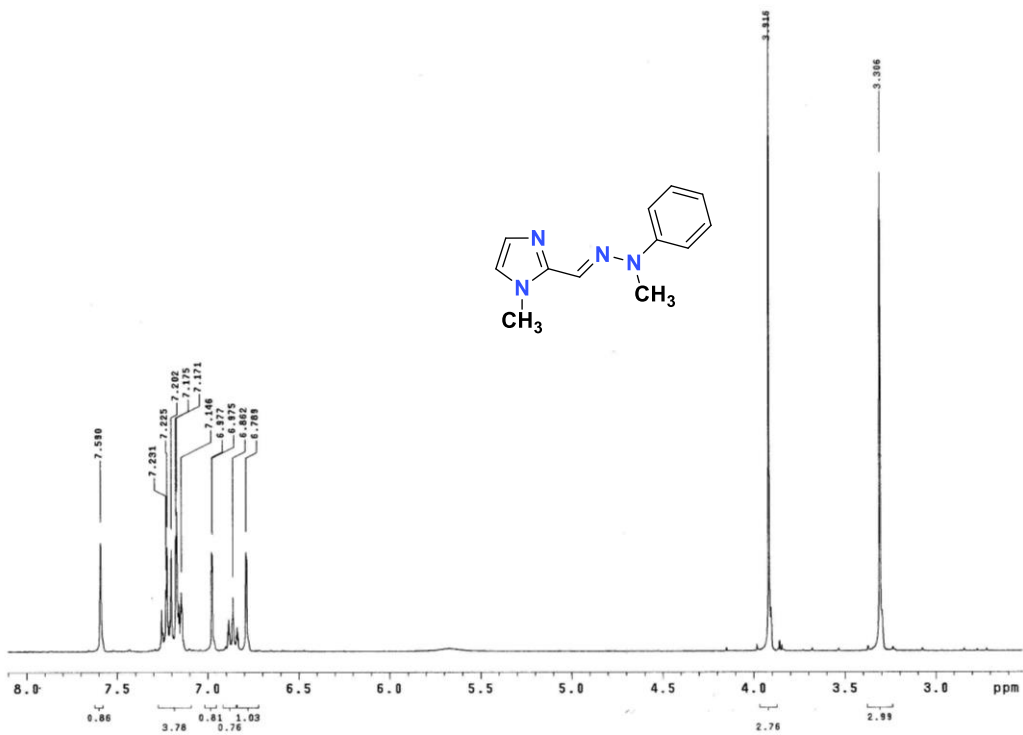


Figura 13. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) para el ligante **1b**.

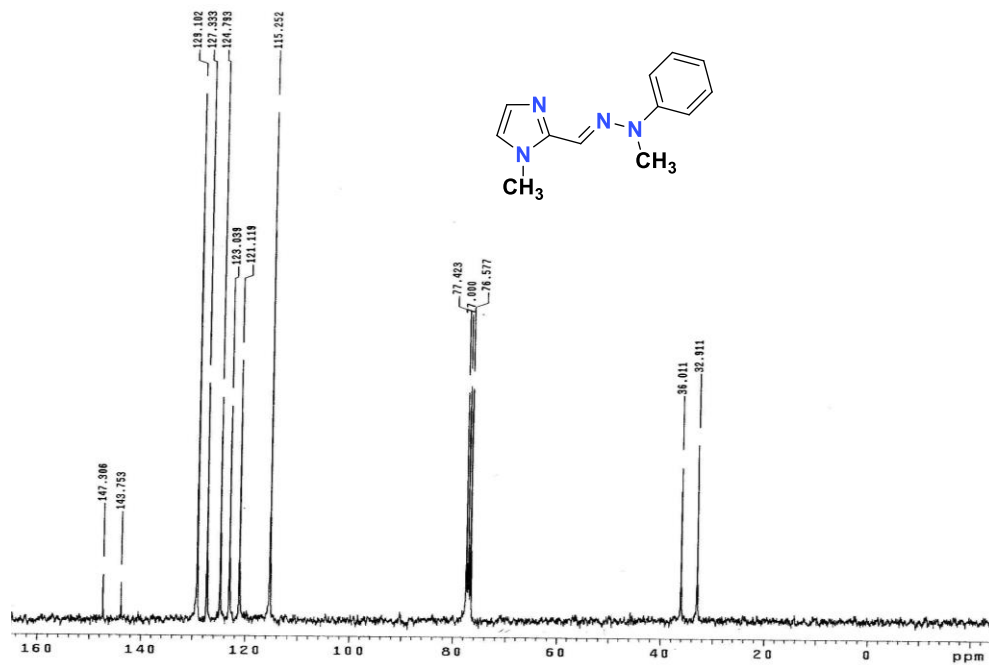


Figura 14. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) para el ligante **1b**.

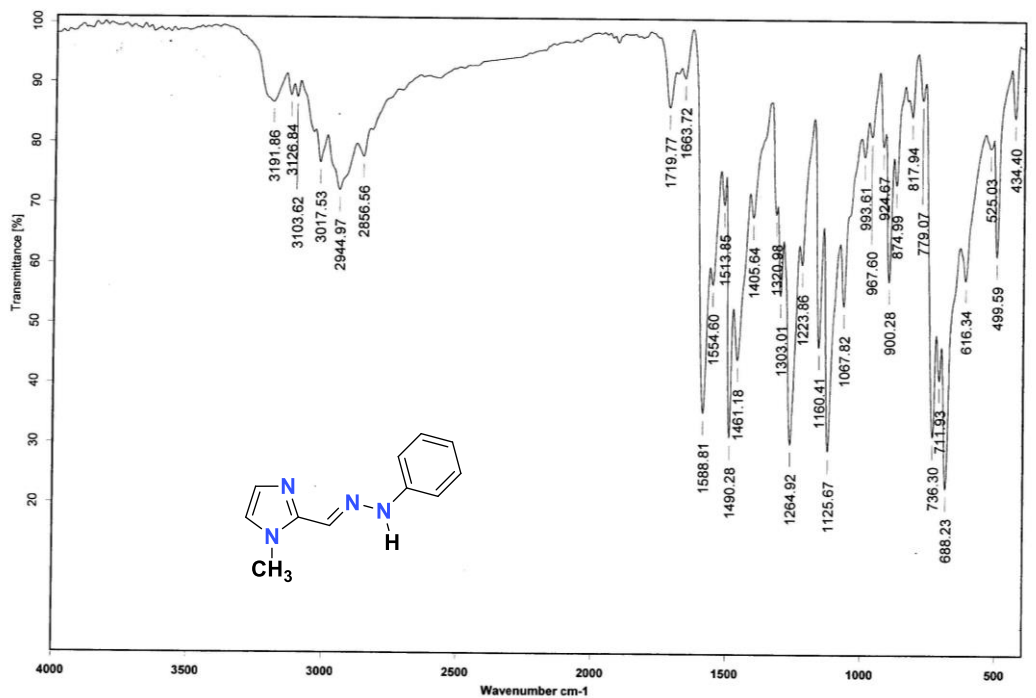


Figura 15. Espectro de Infrarrojo (KBr) para el compuesto 1c.

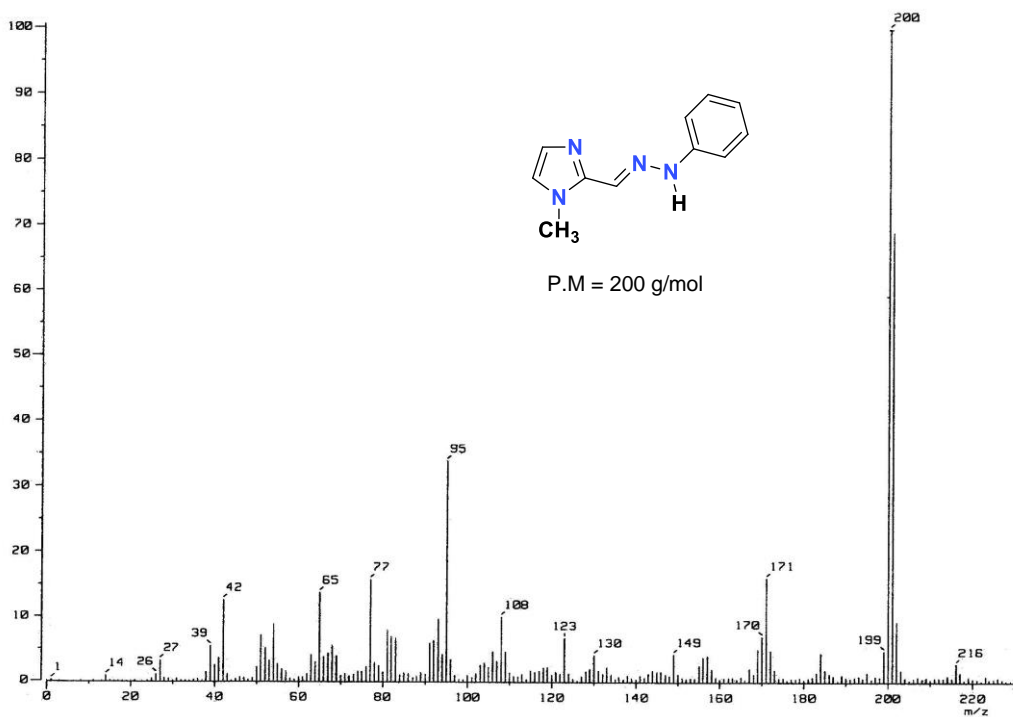


Figura 16. Espectro de Masas (I.E 70 eV) para el compuesto 1c.

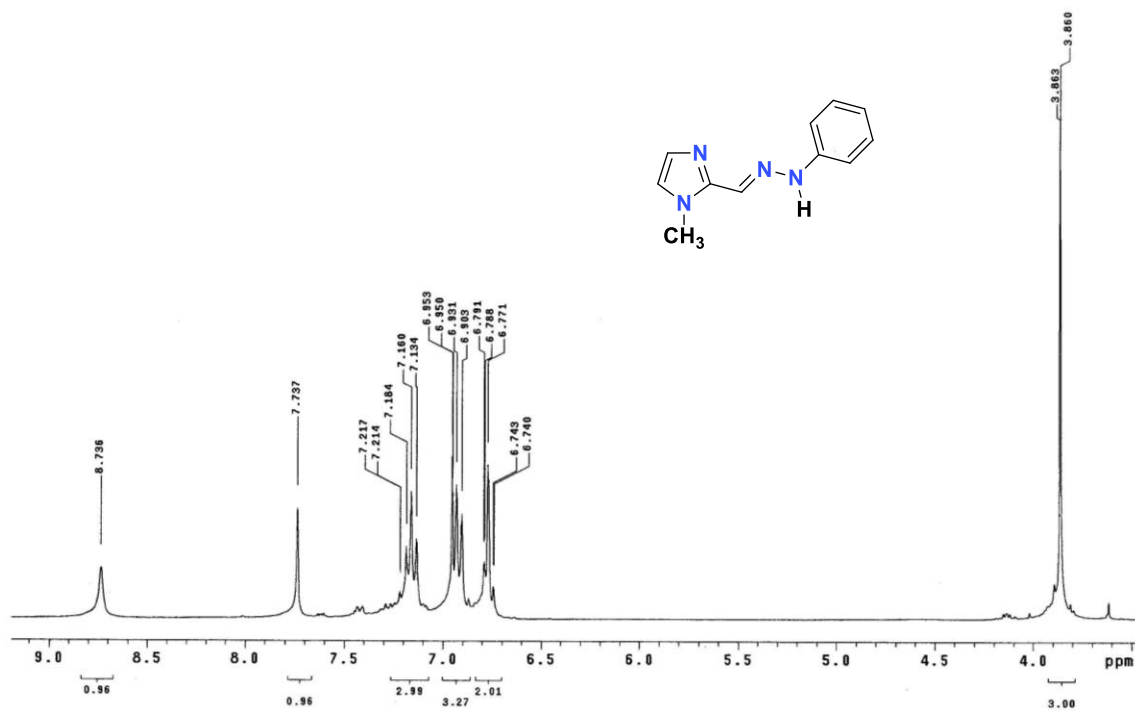


Figura 17. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) para el ligante **1c**.

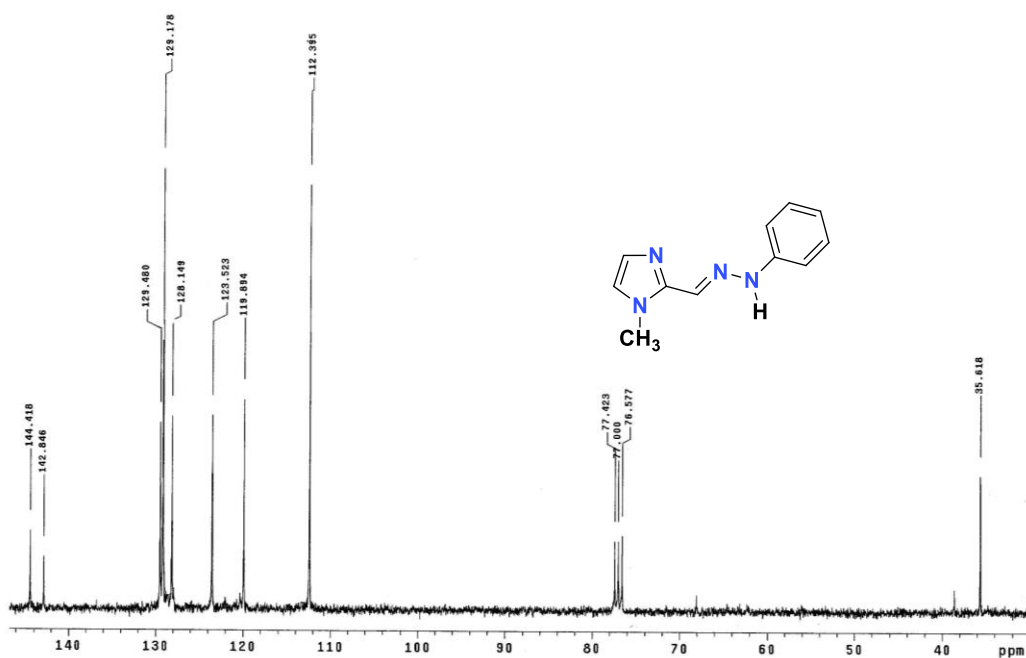


Figura 18. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) para el ligante **1c**.