

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central shield with a figure holding a staff, surrounded by various symbols including a crown, a cross, and a lion. The text 'ACADEMIA COCACTEMALITENSIS' is written around the perimeter of the seal.

Síntesis de dos complejos de paladio a partir de ligantes tridentados [C, N, O] y evaluación preliminar de la actividad catalítica de un complejo monomérico

Informe Final de Tesis

Presentado por:

María Isabel Alvarado Beltrán

Para optar al título de

Química

Guatemala de Enero, 2010

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto. M.A.	Secretario
Licda. Lilian Raquel Irving Antillón, M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urízar	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. María Estuardo Guerra Valle	Vocal IV
Br. Berta Alejandranda Morales Mérida	Vocal V

AGRADECIMIENTOS

Dios escribió en el mundo el camino que cada hombre debe seguir. Gracias Dios por escribir el camino que he recorrido y el que aun falta por recorrer. Te agradezco por cada uno de los días que me permites aprender, amar, luchar y sobre todo por la oportunidad de vivir para intentar ser una mejor persona con la ayuda de tu guía divina.

A mis padres y mi hermana. Gracias por ser ejemplo, apoyo para seguir esforzándome y por guiarme en el largo camino de la vida. Los Quiero Mucho

A toda mi **familia Alvarado y Beltrán** por estar siempre presentes en los momentos más difíciles de vida, especialmente a mis abuelitos y abuelitas por darme palabras de aliento cuando más las necesite.

A mis asesores Licda. Diana Piganel y Dr Cecilio Alvarez Toledano. Por su ejemplo, confianza, apoyo y sobre todo por abrirme la puerta para seguir adelante.

A Doctora Carmen Ortega y Doctor José López por sus enseñanzas y paciencia para la elaboración de este trabajo.

A mis Catedráticos por los conocimientos proporcionados durante toda mi carrera.

A mis amigos especialmente a Anival Ruiz y Byron Fuentes por estar siempre conmigo en las buenas y las malas.

A mis compañeros de Laboratorio 4 de Inorgánica, UNAM por hacer más agradable mi estancia en México. Especialmente a Ricardo por todo su apoyo en la realización de este trabajo y gracias por ser un excelente amigo.

A Pancho (Francisco Barrios), Carlos Palencia y Yolanda Bernard (Yoli) por su apoyo incondicional durante mis estudios

A Licenciado José Roderico Tello por brindarme su ayuda, consejos y ejemplo.

INDICE

I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCIÓN.....	2
III. ANTECEDENTES	
3.1 Compuestos Organometálicos.....	3
3.2 Compuestos Organopaladados o Paladaciclos.....	3
3.2.1 Tipos de Paladaciclos.....	4
3.2.2 Métodos de preparación.....	8
3.2.2.1 Activación del enlace C-H.....	8
3.2.2.2 Adición Oxidativa.....	9
3.2.2.3 Transmetalación.....	10
3.3 Catálisis.....	11
3.4 Reacción de Heck.....	12
IV. JUSTIFICACIÓN.....	15
V. OBJETIVOS	
5.1 Objetivo General.....	16
5.2 Objetivos Específicos.....	16
VI. HIPÓTESIS.....	18
VII. MATERIALES Y MÉTODOS	
7.1 Universo.....	19
7.2.1 Materiales	
7.2.2 Reactivos.....	19
7.2.3 Equipo.....	20
7.2.4 Cristalería.....	20
7.3 Metodología	
7.3.1 Diseño de investigación.....	21
7.3.2 Síntesis de <i>N,N</i> -difenílhidrazona de la 2-oxopropanaloxima.....	22
7.3.3 Síntesis de <i>N,N</i> -difenílhidrazona de la 2-oxopropanal- <i>O</i> -metiloxima.....	22
7.3.4 Método general para la reacción de ortopaladación.....	23

7.3.5 Evaluación de la actividad catalítica del complejo ciclopaladado en la reacción de Heck.....	23
VIII. RESULTADOS	
8.1 Compuestos Sintetizados y datos espectrales obtenidos.....	25
8.2 Evaluación de la actividad catalítica del compuesto ciclopaladado.....	30
IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	
9.1 Síntesis de <i>N,N</i> -difenílhidrazona de la 2-propanaloxima a partir de 2-oxopropanaloxima.....	32
9.2 Síntesis de <i>N,N</i> -difenílhidrazona de 2-oxopropanal- <i>O</i> -metiloxima.....	35
9.3 Productos de reacción de ortopaladación.....	37
9.4 Evaluación de la actividad catalítica del complejo ciclopaladado.....	41
9.4.1 Reacción de Heck.....	42
X. CONCLUSIONES.....	47
XI. RECOMENDACIONES.....	49
XII. REFERENCIAS.....	50
XIII. ANEXOS.....	52

I. RESUMEN

El presente es un estudio exploratorio para determinar la influencia de grupos donadores de electrones en ligantes tridentados [C, N, O] derivados de oximas, para la formación de complejos de paladio.

Por lo descrito previamente en este proyecto se sintetizaron dos ligantes tridentados a partir de 2-oxopropanaloxima con el objetivo que los mismos fueran precursores para la formación de complejos de paladio mediante una reacción de ortopaladación utilizando como fuente de paladio cloruro de *Bis*-(benzotrilo) de paladio. Finalmente se realizó una evaluación preliminar de un complejo monomérico resultante frente a una reacción de acoplamiento C-C tipo Heck entre *p*-yodotolueno y acrilato de metilo, evaluando la cantidad de catalizador, el tiempo de reacción y la base empleada.

Los productos se aislaron y purificaron mediante cromatografía en columna y luego se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas (IR y RMN) y espectrometría de masas. Se logró determinar que las *N,N*-difenílhidracinas obtenidas se comportan como ligantes [C, N, N], dando lugar a diferentes complejos de paladio. Cabe mencionar que al utilizar 2-oxopropanal-*O*-metiloxima como precursor, se obtuvo un complejo monomérico que resultó ser un eficiente catalizador para la reacción de Heck entre *p*-yodotolueno y acrilato de metilo, teniendo como bases mas eficientes el carbonato de cesio y trietilamina.

II. INTRODUCCIÓN

La química organometálica es una disciplina que estudia los compuestos con enlaces entre metal-carbono, su síntesis y reactividad. Además funciona como complemento de otras disciplinas como la química orgánica e inorgánica. Los complejos ciclometalados es una de las áreas que ha tenido mayor auge en los últimos años, ya que han presentado una infinidad de aplicaciones en diferentes áreas de la química.

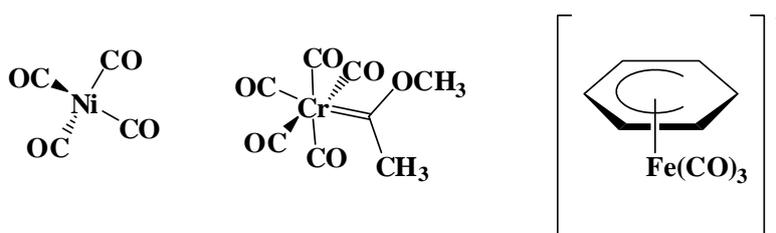
En este contexto, el paladio en su estado de oxidación +2 puede llegar a formar complejos estabilizados con una gran variedad de ligantes que contengan como grupos donadores: nitrógeno, fósforo, oxígeno, selenio o azufre. Por lo descrito previamente, resulta de gran interés estudiar la formación de nuevos ligantes derivados de oximas, ya que se ha observado que con base en sus características estructurales han resultado ser eficientes precursores en la formación de complejos monoméricos y diméricos de paladio mediante una reacción de ortopaladación, siendo estos complejos una herramienta importante en la síntesis orgánica, catálisis homogénea y heterogénea, así como en la síntesis asimétrica.

Últimamente los complejos organopaladados han sido utilizados en catálisis homogénea en la formación de enlaces carbono-carbono. Una de las reacciones que ha recibido mayor interés es la reacción de Heck-Mizoroki que ocurre entre un halogenuro de arilo, una olefina deficiente en electrones, una base apropiada y una fuente de paladio, generando una inserción de la olefina, para la formación de un nuevo enlace carbono-carbono. Por esto es importante evaluar la capacidad de complejos de paladio derivados de oximas para catalizar reacciones de acoplamiento carbono-carbono.

III. ANTECEDENTES

3.1 Compuestos Organometálicos

Un compuesto organometálico es aquel que presenta por lo menos un enlace entre un metal y un átomo de carbono, este enlace puede ser de tipo σ ($\sigma\text{M-C}$) o π (Esquema 1).¹



Esquema 1

Las principales características que deben tomarse en cuenta en un compuesto organometálico son: 1) Estado de oxidación del metal, 2) número de electrones d del metal, 3) número de coordinación del metal y 4) la disponibilidad de sitios vacantes de coordinación, esto permitirá determinar la reactividad de los compuestos de interés.²

Debido a la polaridad del enlace $\text{M}^{\delta+}\text{-C}^{\delta-}$ muchos compuestos organometálicos tienen reactividades que los han hecho importantes en la síntesis orgánica, por lo que han sido utilizados para catálisis homogénea y heterogénea, así como, para la producción de una infinidad de productos industriales, como polímeros, combustibles, productos farmacéuticos, etc.³

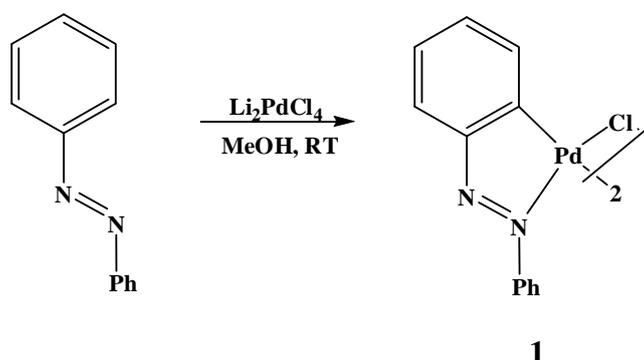
3.2 Compuestos organopaladados o paladaciclos

Una de las áreas de la química organometálica que ha tenido un gran auge aproximadamente por 50 años es la que se refiere a los compuestos de paladio. El paladio es un metal de transición conocido desde 1803,⁴ pero no fue sino hasta principios de los años sesenta, donde los compuestos de paladio empezaron a utilizarse como catalizadores en varios procesos industriales, siendo en la actualidad una herramienta de gran utilidad en síntesis orgánica.⁵

De manera muy general puede decirse que los compuestos organopaladados contienen por lo menos un enlace metal-carbono estabilizado por un átomo donador (N,

P, As, O, Se ó S),⁴ formando quelatos de cinco o seis miembros. El fácil intercambio redox entre los dos estados de oxidación mas estables del paladio Pd(II)/Pd(0) es probablemente la característica mas importante, responsable de la riqueza química de los compuestos de paladio.⁵

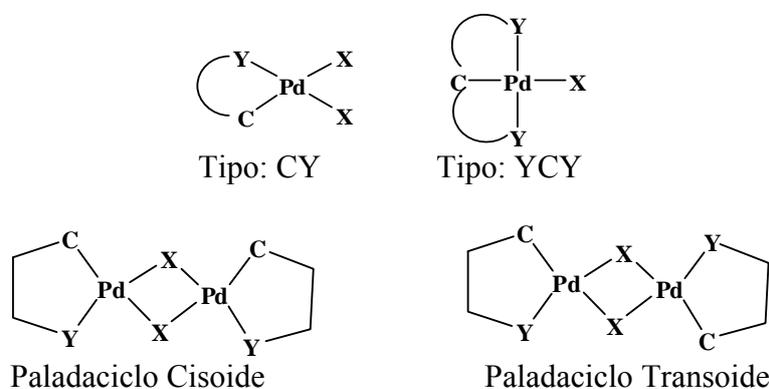
Desde su descubrimiento a mediados de 1960, Cope aisló y sintetizó compuestos ciclopaladados derivados de azobenceno y Li_2PdCl_4 ⁶ (Esquema 2), esta contribución, dio un impulso al desarrollo de numerosos estudios dedicados a su síntesis, aspectos estructurales, aplicaciones en la química orgánica, catálisis homogénea, catálisis heterogénea, utilizados como auxiliares quirales, agentes fotolumincentes, aplicaciones biológicas.⁵



Esquema 2

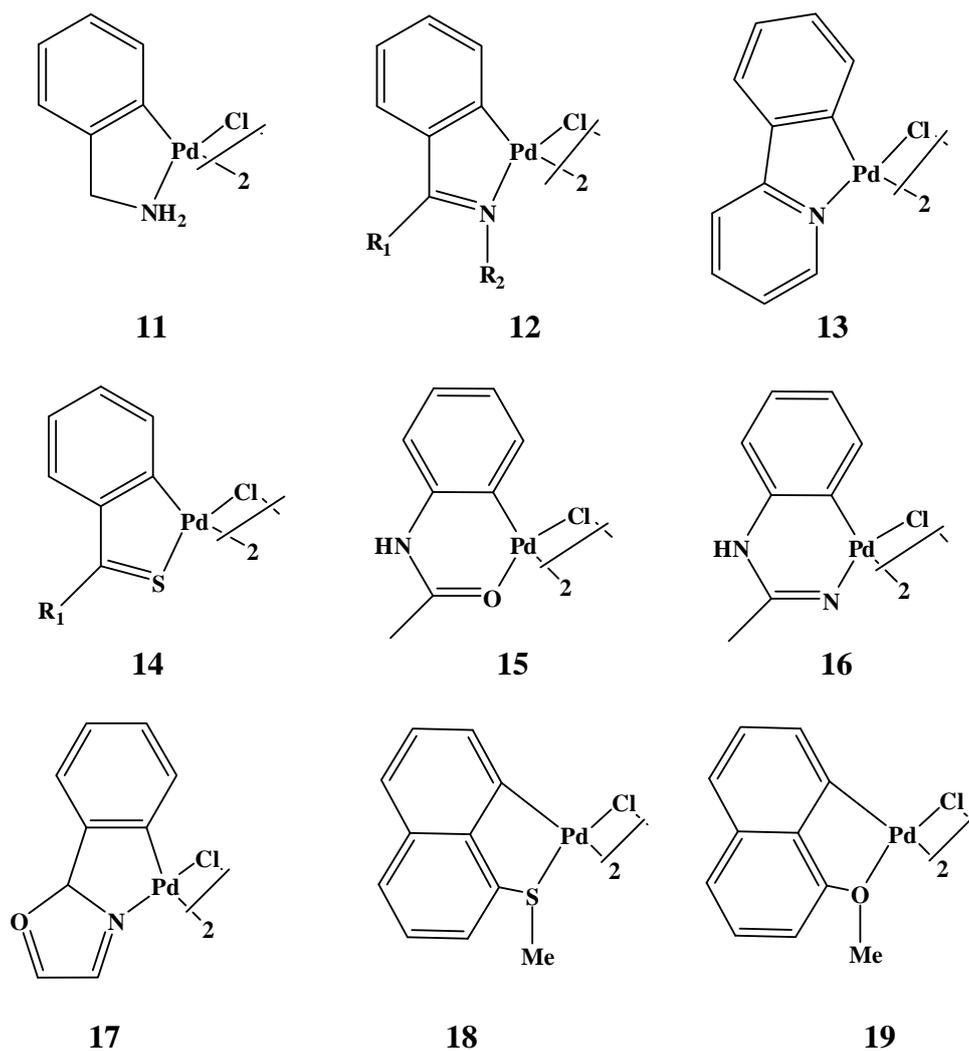
3.2.1 Tipos de paladaciclos.

Debido a los innumerables estudios realizados sobre paladaciclos, en la actualidad éstos pueden ser divididos en dos tipos: aniónicos donadores de 4 electrones y aniónicos donadores de 6 electrones, que pueden representarse como CY y YCY respectivamente. Normalmente existen como halogenuros o acetatos formando dímeros, con sus isómeros geométricos (confórmeros cisoide y transoide) (Esquema 3).⁵



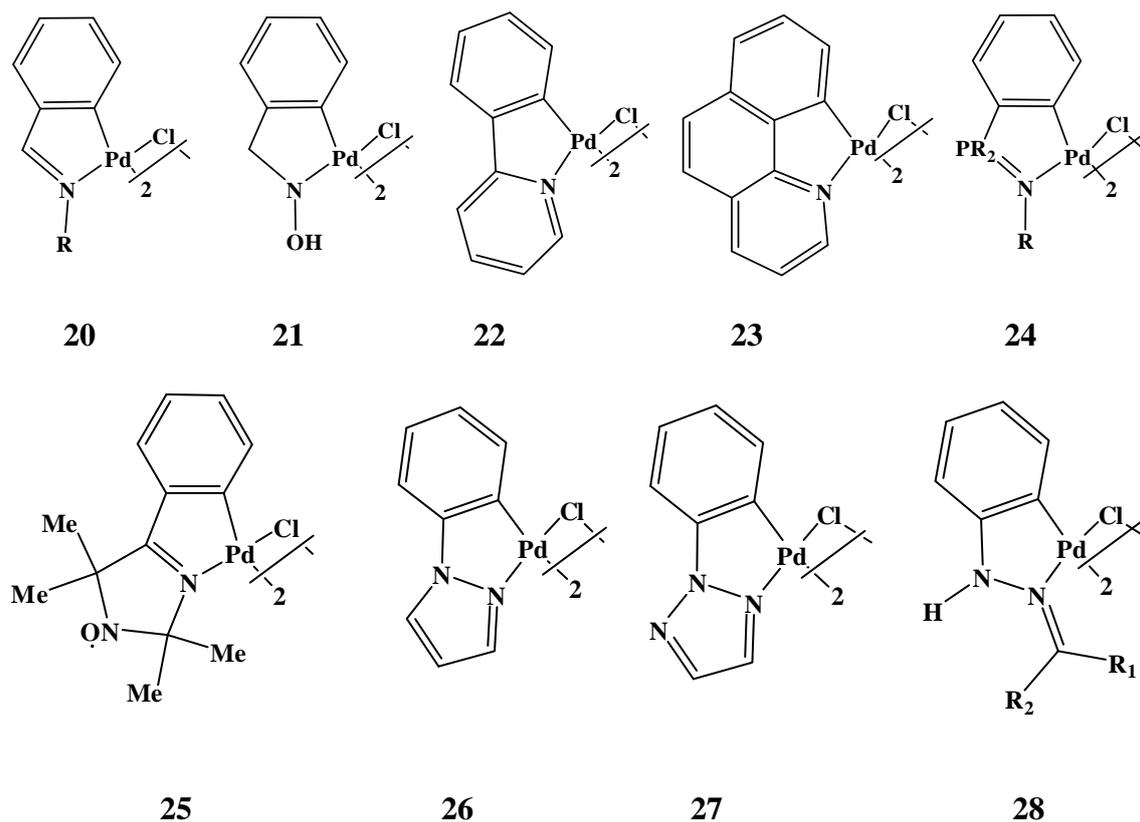
Esquema 3

El carbono metalado es usualmente un carbono sp^2 y menos común es un carbono sp^3 o un carbono vinílico sp^2 .¹³ Mientras que el grupo donador puede provenir de diversos grupos funcionales como: Azobencenos (**1**),⁶ aminas (**11**)¹⁴, iminas (**12**)¹⁵, piridinas (**13**)¹⁶, tioetonas (**14**)¹⁷, amidas (**15**)^{18,19}, amidinas (**16**)²⁰, oxazolinas (**17**)⁵, tioeter (**18**)²¹ y éteres (**19**)⁵ (Esquema 6).



Esquema 6

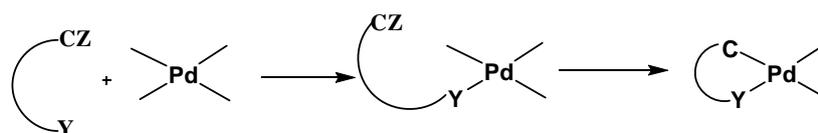
Aparte de los grupos funcionales mencionados anteriormente, pueden incluirse diferentes tipos de ligantes que contengan nitrógeno como átomo donador tales como: Benzildenaminas (**20**), oximas (**21**), 2-fenilpiridinas (**22**), benzo[h]quinolinas (**23**), imidas de arilfosfinas (**24**), radicales nitroxilo de imidazolina (**25**), 2-aryl-1,2,3-triazoles (**26**), N-arylpirazoles (**27**), hidrazonas (**28**) (Esquema 7).²²



Esquema 7

3.2.2 Métodos de preparación.

Es importante mencionar que debido a la utilización de complejos de paladio a nivel industrial y en síntesis orgánica, en la actualidad existe una variedad de métodos disponibles para la generación de paladacilos (activación de C-H, adición oxidativa, transmetalación o adición nucleofílica en un enlace insaturado), frecuentemente se forman quelatos de 5 ó 6 miembros, como resultado de la formación del enlace Pd-C, asistida por la coordinación de 2 grupos donadores de electrones (Esquema 8)³

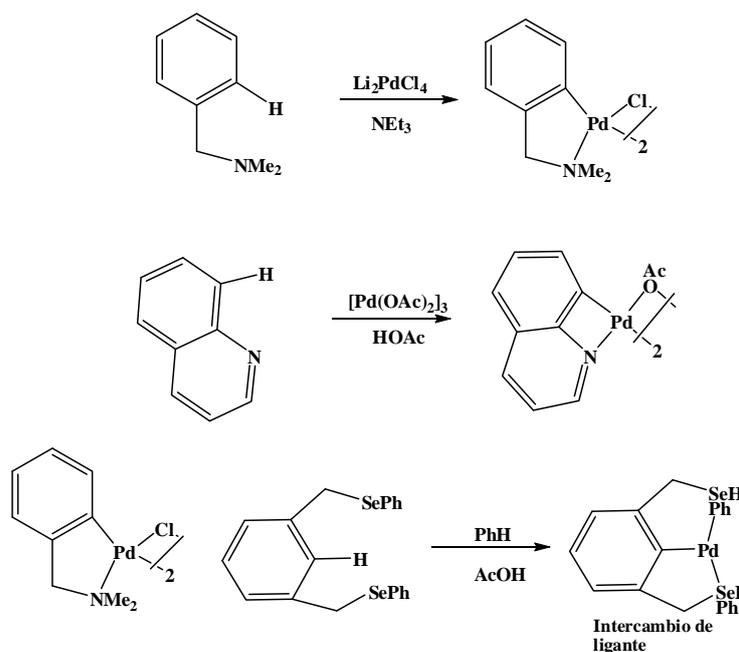


Esquema 8

Y = NR₂, SR, PR₂, etc
Z = CH, CX, CM, C=C, C≡C

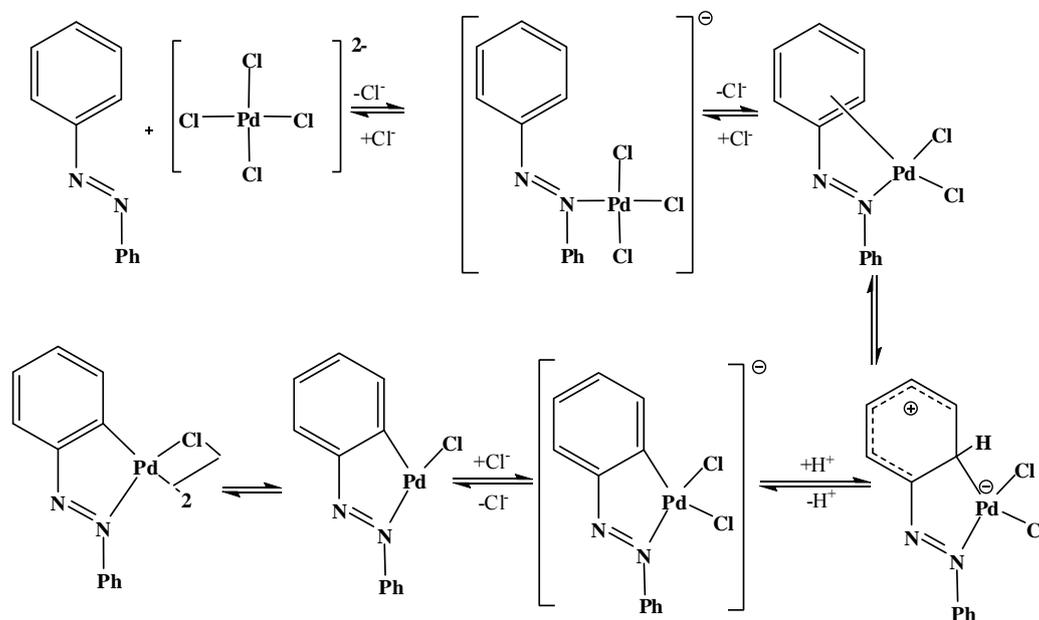
3.2.2.1 Activación del enlace C-H

La quelación directa por la activación del enlace C-H es la forma más simple y directa para la construcción de paladacilos, también llamada ortopaladación.²³ Los precursores de paladio comúnmente utilizados incluyen sales de tetracloropaldato de litio o sodio, en presencia de una base apropiada.²⁴ Otro proceso para la formación de ortopaladacilos es realizando un intercambio utilizando otro paladacilo.²⁵ (Esquema 9)



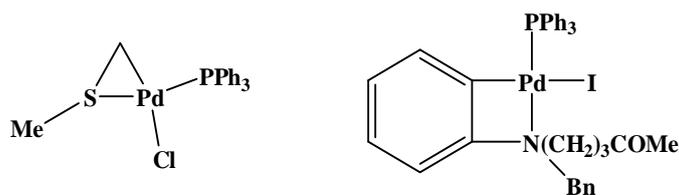
Esquema 9

En base a los estudios realizados sobre la activación del enlace C-H para la formación de paladacilos, se puede decir que la ciclopaladación de derivados aromáticos ocurre vía una reacción de sustitución electrofílica aromática (Esquema 10).²⁶



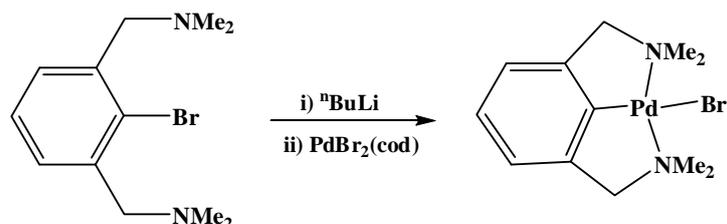
3.2.2.2 Adición oxidativa

La adición oxidativa ocurre entre halogenuros de arilo o halogenuros de alquilo que contienen por lo menos un grupo donador de dos electrones, utilizando como agentes de paladio a $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (bis(dibencilidenacetona) de paladio (0)) ó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (tris(dibencilidenacetona) de dipaladio (0)), formando paladacilos diméricos, neutros tipo pinza o monómeros enlazados a PPh_3 . Los paladacilos formados pueden ser de 3 y 4 miembros (Esquema 11), a diferencia de la activación del enlace C-H en donde frecuentemente solo son formados ciclos de 5 ó 6 miembros (Esquema 11).⁵



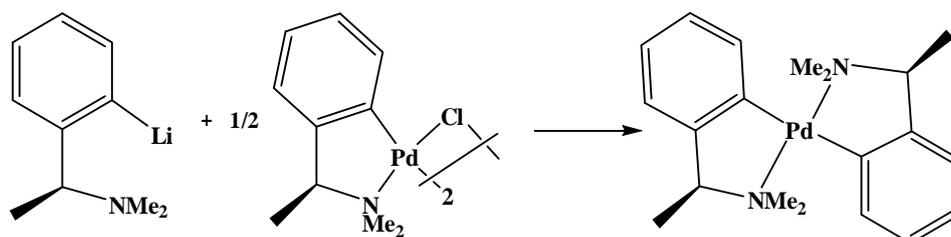
3.2.2.3 Transmetalación

La transmetalación consiste en un intercambio de ligante entre dos metales.⁴ Para la formación de paladacilos son utilizados como agentes de transmetalación compuestos organolitiados u organomercurícos.⁵ Los agentes organolitiados pueden ser preparados directamente por la litiación selectiva del ligante o por intercambio Li/halógeno (Esquema 12).²⁷



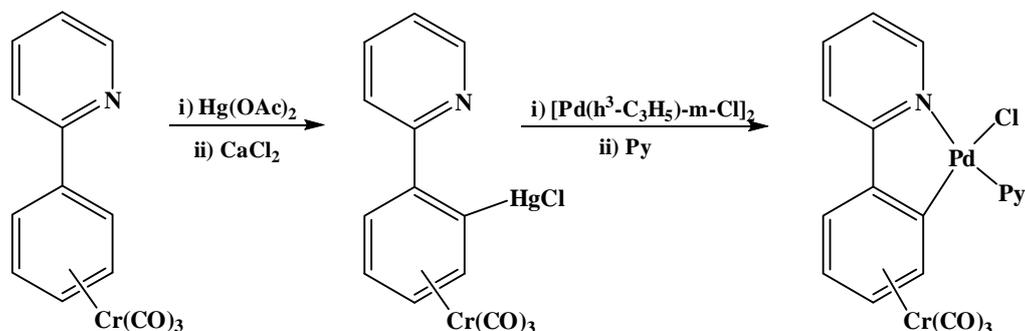
Esquema 12

Algunos compuestos *Bis*-ciclopaladados se preparan fácilmente mediante la transmetalación de compuestos organolitiados o mercuriales con ligantes que contengan O ó N y con paladacilos diméricos (Esquema 13).^{28,29}



Esquema 13

La reacción de transmetalación vía compuestos organo-mercuriales es útil para la formación de complejo ciclopaladados con centros quirales (Esquema 14).³⁰



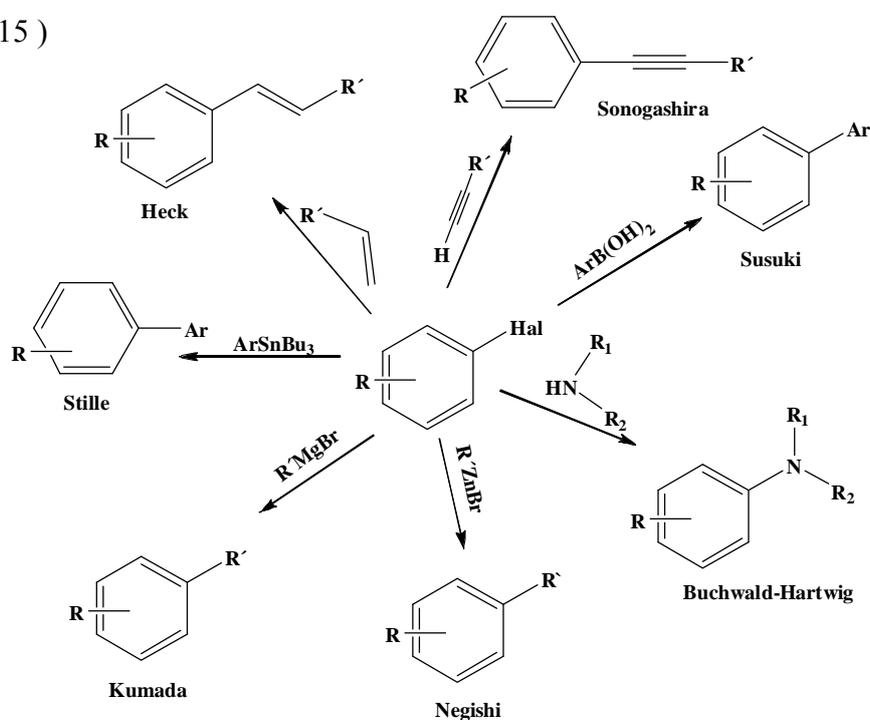
Esquema 14

3.3 Catálisis

Un catalizador es una especie que acelera una reacción termodinámicamente posible a través de una ruta alternativa de baja energía. Si existen otras rutas alternativas, el catalizador puede mejorar la selectividad hacia la formación de un solo producto, acelerando sólo una de las secuencias de la reacción que se encuentran en posible competencia.³¹

Los catalizadores los podemos clasificar en heterogéneos (insolubles en el medio de reacción) y homogéneos (solubles en el medio de reacción). Las diferencias más sobresalientes en ambos tipos son que los catalizadores heterogéneos funcionan a temperaturas y presiones muy altas, mientras los catalizadores homogéneos funcionan en condiciones más suaves de temperatura y presión además de tener alta selectividad.³¹

Debido a lo descrito anteriormente, en los últimos años se ha observado un aumento en el uso de catalizadores homogéneos basados en metales de transición ya que se pueden llevar a cabo transformaciones en condiciones de reacción suaves con alta selectividad y altos rendimientos. Dentro de las transformaciones más importantes encontramos las reacciones de acoplamiento C-C tales como: Heck-Mizoroki,^{21,22} Sonogashira,²³ Suzuki-Miyaura,²⁴ Negishi,²³ Stille,²³ Kumada²³ y Buchwald-Hartwig.²³ (Esquema 15)

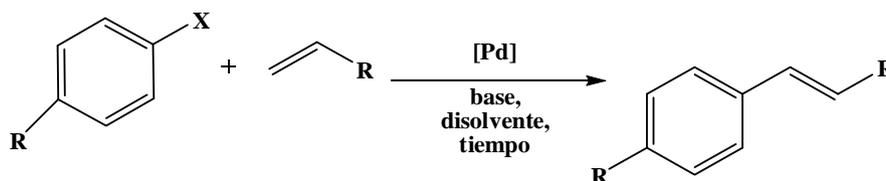


Esquema 15

Muchas de las reacciones mencionadas anteriormente son catalizadas por paladio, por lo que el uso de paladaciclos como catalizadores es relativamente reciente. Una de las primeras aplicaciones reportadas sobre el uso de paladaciclos en reacciones de acoplamiento C-C, fue la proveniente de la ciclometalación de *tris*-(*o*-tolil)fosfina por Hermann-Beller,³⁶ a partir de ahí la química de los compuestos organopaladados ha recibido un especial interés, el cual aun sigue floreciendo. En la actualidad existen cientos de artículos sobre el uso de paladaciclos como precursores catalíticos en reacciones de acoplamiento C-C, en particular en las reacciones de Heck y Suzuki.

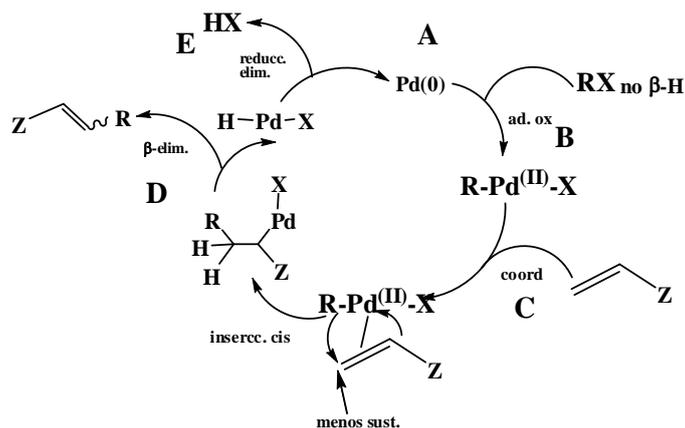
3.4 Reacción de Heck

La reacción de Heck ocurre entre un halogenuro de vinilo o arilo, una olefina deficiente en electrones, una base apropiada y una fuente de paladio dando como resultado la inserción de la olefina generando un nuevo enlace carbono-carbono (Esquema 16). Entre los alquenos utilizados en la reacción se encuentran: alquenos deficientes en electrones como acrilatos y nitrilos.¹ Este método es una de las herramientas sintéticas mas importantes en química orgánica, debido a su potencial para la generación de enlaces C-C, su tolerancia a una amplia variedad de disolventes y grupos funcionales.

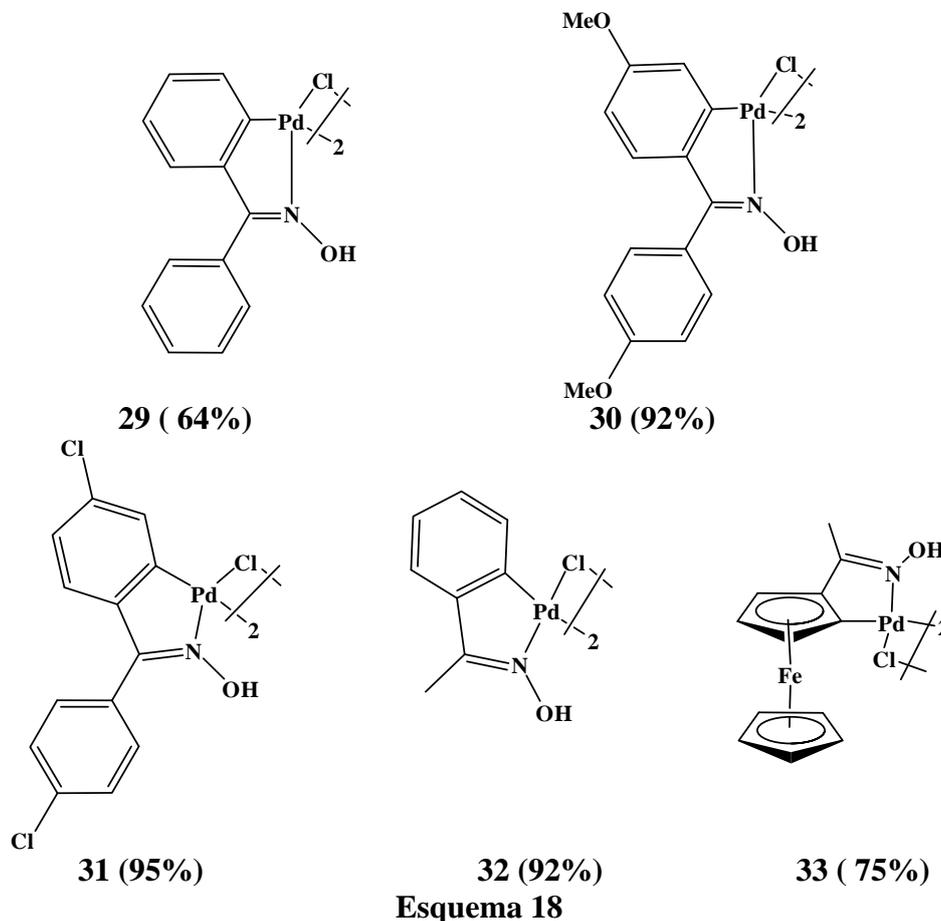


Esquema 16

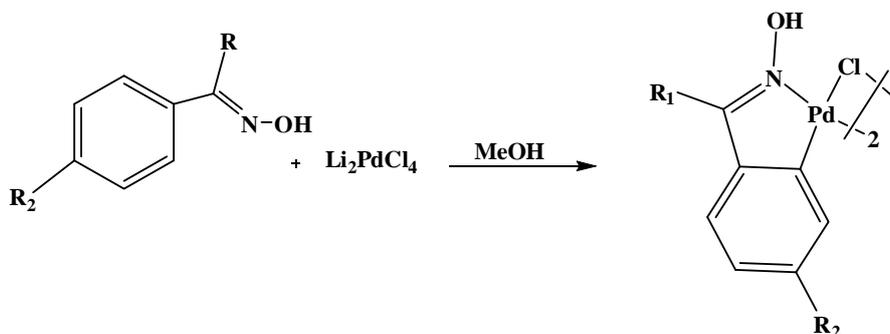
Con el objetivo de explicar la reacción de Heck, se ha propuesto un ciclo catalítico (Esquema 17) el cual inicia con una especie coordinativamente insaturada de paladio (0) (**A**), dando lugar a una adición oxidativa entre el complejo de paladio y el compuesto RX (**B**) seguida de la coordinación con la olefina deficientes en electrones, dando la formación del enlace Pd-C (**C**) por una reacción de inserción, seguida de una eliminación del hidrógeno β , generando el producto de acoplamiento (**D**) y finalmente se regenera el complejo de paladio (0) (**E**).¹



Últimamente se han informado varios resultados acerca del uso de paladaciclos derivados de oximas, los cuales han sido utilizados en reacciones de acoplamiento tipo Heck, Suzuki, Stille, Sonogashira y Ullman. Estos paladaciclos mostraron ser muy estables térmicamente, al aire, y a la humedad. Algunos ejemplos se muestran en el Esquema 18. En particular resultan de interés para este trabajo los complejos 29 y 33, los cuales se han utilizado en reacciones de acoplamiento tipo Suzuki³⁷ y Heck,³⁸ obteniéndose rendimientos mayores del 90% de los productos de acoplamiento respectivos.

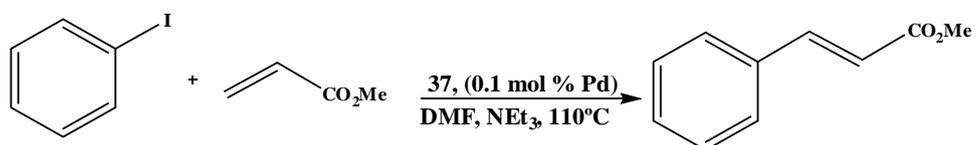


Otros paladaciclos sintetizados a partir de oximas derivadas de acetofenona, benzofenona, 4,4'-diclorobenzofenona, 4,4'-dimetoxibenzofenona (Esquema 19), también han mostrado actividad catalítica importante en la reacción de Heck, obteniéndose rendimientos del 90 – 99% del producto de acoplamiento (Esquema 20)..^{38,39}



	R₁	R₂
34	Me	H
35	Ph	H
36	p-MeOC ₆ H ₄	MeO
37	p-ClC ₆ H ₄	Cl
38	Me	4-C(CH ₃)=NOH
39	H	H

Esquema 19



Primer ciclo: 99% 1.2 h
 Segundo ciclo: 97% 1.5 h
 Tercer ciclo: 98% 2 h
 Cuarto ciclo: 96% 2 h

Esquema 20

IV. JUSTIFICACIÓN

En Guatemala no se cuenta con proyectos de investigación sobre la síntesis de compuestos organometálicos que sean de utilidad y beneficio para la industria Química, por lo que es importante iniciar este tipo de proyectos para la optimización de procesos químicos.

La importancia de la síntesis de nuevos complejos de paladio radica en que estos compuestos juegan un papel muy importante en la catálisis homogénea debido a las características que presentan en cuanto a selectividad, actividad, pureza de los productos obtenidos en la reacción y baja toxicidad. En la literatura se encuentran diversos ejemplos en donde los complejos de paladio forman parte de procesos industriales para la formación de enlaces carbono-carbono.

Con base en lo descrito anteriormente, en este trabajo se propone la síntesis de dos nuevos complejos ciclopaladados utilizando como ligantes de partida dos ligantes tridentados [C,N,O], los cuales se prepararon a partir de 2-oxopropanaloxima.

Adicionalmente, se sometió a una evaluación preliminar de la actividad catalítica de uno de los complejos ciclopaladados en la reacción de acoplamiento tipo Heck evaluando algunos parámetros de reacción como: a) cantidad de catalizador b) tiempo de reacción y c) base empleada.

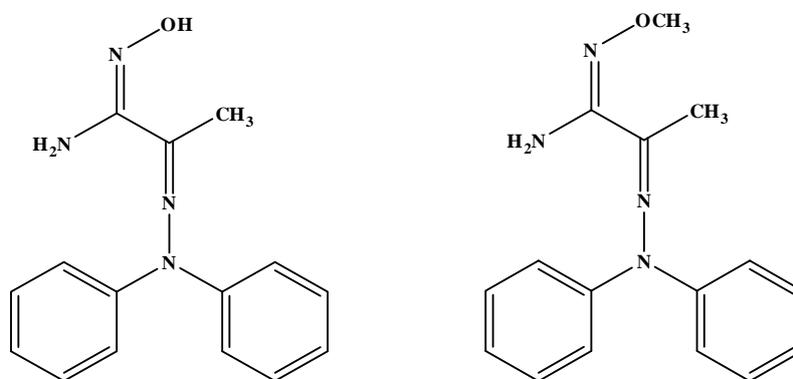
V. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

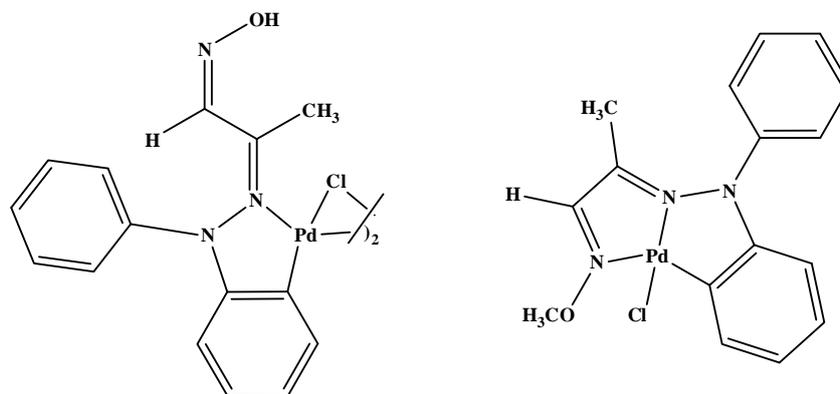
5.1.1 Sintetizar dos complejos ciclopaladados a partir de ligantes tridentados [C, N, O].

5.2 Objetivos Específicos

5.2.1 Sintetizar, purificar y caracterizar las *N,N*-difenílhidrazonas de la 2-oxopropanal-*O*-metiloxima y de la 2-oxopropanaloxima.



5.2.2 Sintetizar dos complejos ciclopaladados a partir de *N,N*-difenílhidrazona de la 2-oxopropanaloxima y *N,N*-difenílhidrazona de la 2-oxopropanal-*O*-metiloxima, utilizando como fuente de paladio cloruro de *Bis*-(benzonitrilo) de paladio.



- 5.2.3 Evaluar de forma preliminar la actividad catalítica del complejo de paladio monomérico formado a partir de *N,N*-difenilhidrazona de la 2-oxopropanal-*O*-metiloxima, en una reacción de acoplamiento C-C tipo Heck, evaluando tiempo de reacción, porcentaje de catalizador y base.
- 5.2.4 Caracterizar por espectroscopia (IR, RMN) y espectrometría de masas los ligantes tridentados, los complejos de paladio y el producto de acoplamiento.

VI. HIPÓTESIS

Dadas las características estructurales de las de *N,N*-difenílhidrazonas obtenidas a partir de 2-oxopropanaloxima, estas actúan como ligantes tridentados [C, N, O] en la preparación de complejos de paladio.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Universo

Síntesis de ligantes con o sin grupos donadores de electrones como precursores para la formación de complejos monoméricos y/o diméricos de paladio por medio de una reacción de ortopaladación y evaluación de la actividad como catalizadores en una reacción de acoplamiento carbono-carbono tipo Heck.

7.2 Materiales

7.2.1 Reactivos

2-oxopropanaloxima

Cloruro de *Bis*-(benzonitrilo) de paladio

Diclorometano

Sílice

Acetato de etilo

Acetona

Dietil éter anhidro

Diisopropialamido de litio (LDA)

Tetrahidrofurano anhidro

Hexano

Etanol absoluto

Ácido Clorhídrico 37%

Carbonato de sodio

Sulfato de Sodio anhidro

Alumina

Yoduro de Metilo

p-Yodotolueno

Acrilato de Metilo

N,N-Dimetilformamida

Carbonato de Cesio

Clorhidrato de *N,N*-difenilhidrazina

Acetato de Sodio

Fosfato de Potasio

Carbonato de Potasio

Trietilamina

7.2.2 Equipo

Rotavapor

Balanza Analítica OHAUS-EXPLORER E1240

Agitador magnético

Cámaras de vidrio para cromatografía en capa fina

Lámpara UV

Espectrómetro JEOL ECLIPSE+300 ((300 MHz) y ¹³C (75MHz))

Espectrómetro FT-IR NICOLET MAGNA 750

Espectrómetro de Masas JEOLJMS-AX505

Aparato Siemens P₄/Pc, $\lambda(\text{Mo-K}\alpha) = 0.71073 \text{ \AA}$ con monocromador de grafito $\text{\AA}\omega/20$ en intervalo $\lambda < 0.25^\circ$ (Difracción de rayos X)

7.2.3 Cristalería

Agitador de vidrio

Matraces Erlenmeyer de 25, 50 y 250 mL

Matraces de bola de 50, 100 y 250 mL

Pipeta graduada de 5 mL

Pipeta volumétrica 0.5, 1, 2, 5, 10, 25mL

Probeta de vidrio 10, 50 y 100 mL

Vasos de precipitación de 25, 50, 100 y 250 mL

Vidrio Reloj

Columnas para cromatografía de 3 x 50 cm, 2x25 cm

Placas de vidrio para cromatografía en capa fina

7.3 Metodología

7.3.1 Diseño de la investigación

a) Diseño de muestreo

El tipo de investigación realizada fue de tipo experimental-exploratorio-transversal. Es de tipo exploratorio porque el tema de estudio no ha sido investigado con anterioridad, además se pretende establecer investigaciones posteriores. El estudio además es de tipo correlacional, ya que el propósito del estudio es conocer el grado de relación que existe entre las variables (cantidad de catalizador, tiempo de reacción y base empleada).

b) Diseño

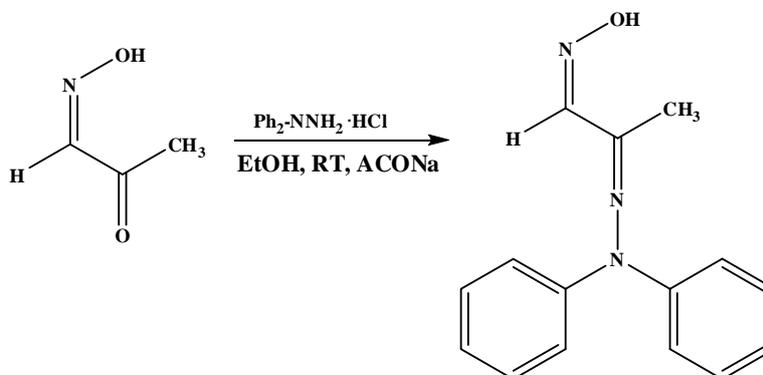
Se llevó a cabo la síntesis de ligantes tridentados [C, N, O] a partir de 2-oxopropanaloxima, para ser utilizado como precursores para la preparación de complejos de paladio mediante una reacción de ortopaladación, utilizando como fuente de paladio el cloruro de *Bis*-(benzonitrilo) de paladio.

Y por último se llevó a cabo una evaluación de la actividad catalítica de un complejo monomérico frente a la reacción de acoplamiento tipo Heck, evaluando la cantidad de catalizador, tiempo de reacción y la base empleada.

c) Análisis de resultados.

Estos se llevaron a cabo mediante una caracterización espectroscópica (IR y RMN) y espectrometría de masas de los ligantes tridentados, los complejos ortopaladados y el producto de acoplamiento en forma descriptiva.

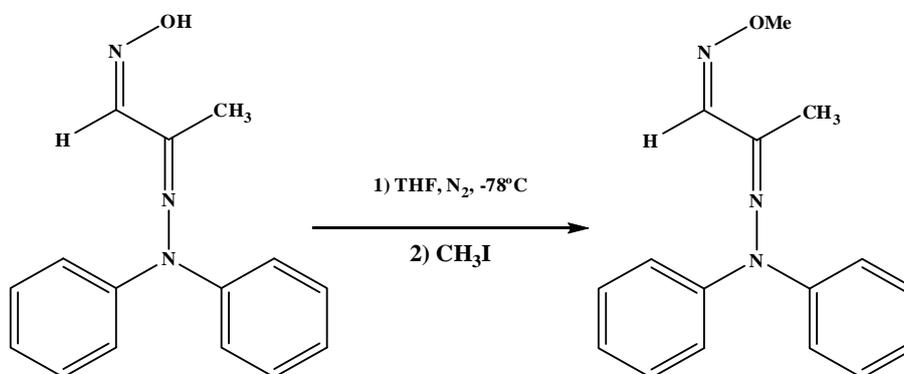
7.3.2 Síntesis de *N,N*-difenilhidrazona de la 2-oxopropanaloxima



Esquema 21

En un matraz de bola se disolvieron 0.50 g (5.74 mmol) de 2-oxopropanaloxima en 25 mL de etanol; posteriormente se agregaron 1.26 g (5.47 mmol) de clorhidrato de *N,N*-difenilhidrazina y 1.1 equivalentes de Acetato de sodio, la mezcla se dejó en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Al término de este tiempo, se eliminó el disolvente por medio de evaporación con un rotavapor y la mezcla de reacción se disolvió en 30 mL de diclorometano, recuperando la fase orgánica la cual se lavó con agua (3x100 mL) y se desecó posteriormente con sulfato de sodio anhidro. El crudo de reacción resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezcla hexano – acetato de etilo (98:2) como fase móvil.²²

7.3.3 Síntesis de *N,N*-difenilhidrazona de la 2-oxopropanal-*O*-metiloxima



Esquema 22

Preparación de Diisopropiamiduro de Litio (LDA).

En un matraz de bola se colocaron 0.55 mL (3.89 mmol) de diisopropilamina en 15 mL de THF anhidro a -78°C , posteriormente se agregaron 1.1 equivalentes de *n*-butilitio en atmósfera inerte, la mezcla de reacción se dejó en agitación 15 minutos.

En otro matraz de bola se disolvieron en THF anhidro y en atmósfera inerte 0.50 g (1.97 mmol) de 2-(*N,N*-difenílhidrazona) de la propanaloxima, posteriormente se agregó por goteo la solución de LDA anteriormente preparada a 0°C . La mezcla de reacción se dejó en agitación por 1 hora y finalmente se agregaron 0.30 mL (4.8 mmol) de yoduro de metilo, se dejó en agitación por 48 horas. Al término de este tiempo se eliminó el disolvente por medio de evaporación con un rotavapor, la mezcla de reacción se disolvió en 30 mL diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua (3x100 mL) y posteriormente se desecó con sulfato de sodio anhidro. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezcla hexano acetato de etilo (95:5) como fase móvil.

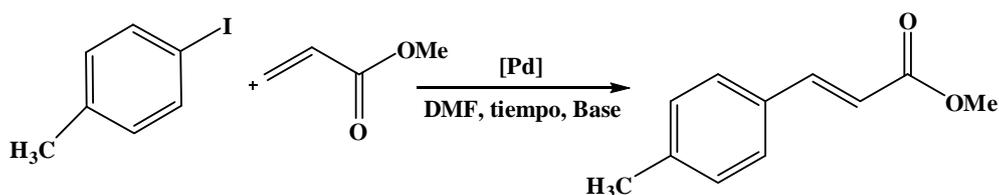
7.3.4 Método general para la reacción de ortopaladación.

En un matraz de bola se agregaron 0.10 g de la hidrazona correspondiente en 20 mL de etanol; posteriormente se agregaron 0.5 mmol de cloruro de *Bis*-(benzoniitrilo) de paladio. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 8 horas a temperatura ambiente.²²

El sólido que se obtiene se filtra y finalmente al precipitado se realizan varios lavados con etanol absoluto.

7.3.5 Evaluación de la actividad catalítica del complejo ciclopaladado en la reacción de Heck.

Se propuso la reacción modelo entre *p*-yodotolueno y acrilato de metilo para evaluar la reacción de acoplamiento C-C.



Esquema 23

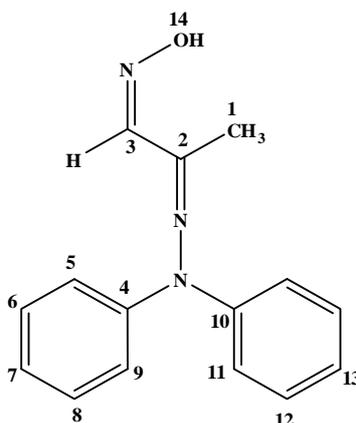
En un matraz de bola se disolvieron 0.50 g (2.29 mmol) de *p*-yodotolueno en 6 mL de dimetilformamida y se agregaron 1.2 equivalentes de base, posteriormente se adicionaron 0.30 mL (3.3 mmol) de acrilato de metilo; por otra parte en un vial se disolvió el complejo de paladio en 1 mL de dimetilformamida y se agregó al matraz de bola. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo. Transcurrido el tiempo de reacción fue eliminado el disolvente por medio de evaporación con un rotavapor, la mezcla de reacción se redisolvió en 30mL diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua (3x100 mL) y desecó con sulfato de sodio anhidro. El crudo resultante fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezcla hexano y acetato de etilo (99:1) como fase móvil.⁴¹

VIII. RESULTADOS

8.1 Compuestos sintetizados y datos espectrales obtenidos

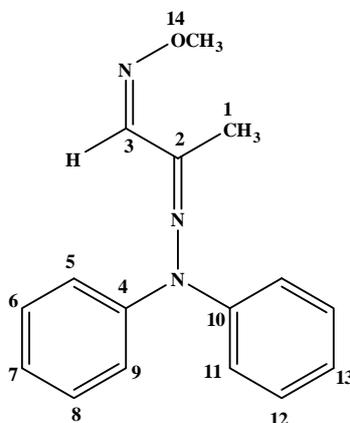
8.1.1 Compuesto 33

N,N-difenilhidrazona de la 2-propanaloxima



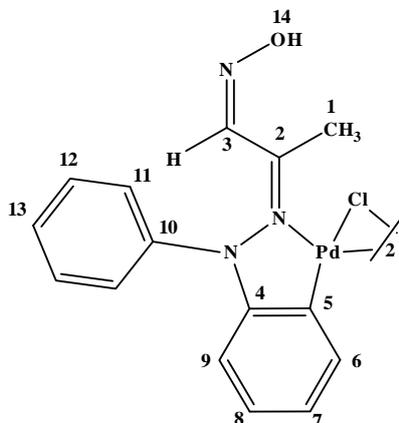
Fórmula molecular:	$C_{15}N_3OH_{15}$
Peso molecular:	253 g/mol
Punto de fusión:	120°C
Porcentaje de Rendimiento:	90%
Infrarrojo (KBr Pastilla), ν_{max} , cm^{-1} :	1488 (C=C); 1589 (C=N); 2790, 2903, 3071 (C-H)
E.M. (I.E.) m/z (% a.r.):	253[M^+], (100); 221[$M^+ - NOH_2$] ⁺ (5); 168[Ph_2N] ⁺ (80); 77[C_6H_5] ⁺ (10)
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) ppm:	1.70 (s, 3H, H1); 7.05-7.12 (m, 6H, H5, H7, H9, H11, H13); 7.31 (t, 4H, H6, H8, H12); 8.02 (s, 1H, H3); 8.77 (s, 1H, H14)
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) ppm:	15.9 (C1); 122.3 (C5, C9 y C11); 124.3 (C7 y 13); 129.3 (C6, C8 y C12); 147.7 (C4 y C10); 152.7 (C3); 155.4 (C2)

8.1.2 Compuesto 34

N,N-difenilhidrazona de 2-oxopropanal-*O*-metiloxima

Fórmula molecular:	$C_{16}N_3OH_{17}$
Peso molecular:	267 g/mol
Punto de fusión:	80°C
Porcentaje de Rendimiento:	47%
Infrarrojo (KBr Pastilla), ν_{max} , cm^{-1} :	1485 (C=C); 1590 (C=N)
E.M (i.e) m/z (% a.r.):	267[M^+] (25); 252[$M^+ - CH_3$] (3); 236[$M^+ - OCH_3$] (5); 167[$C_{12}NH_9$] (100); 77[C_6H_5] (25%)
RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) ppm:	1.71 (s, 3H, H1); 3.93 (s, 3H, H14); 7.05-7.12 (m, 6H, H5,H7, H9, H11 y H13); 7.31 (t, 4H, H6, H8, H12); 8.02 (s, 1H, H3)
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) ppm:	15.78 (C1); 62.44 (C14); 122.18 (C5, C9, C11); 124.10 (C7, C13); 129.28 (C6, C8, C12); 147.79 (C4, C10); 151.10 (C3); 155.68 (C2)

8.1.3 Compuesto 35

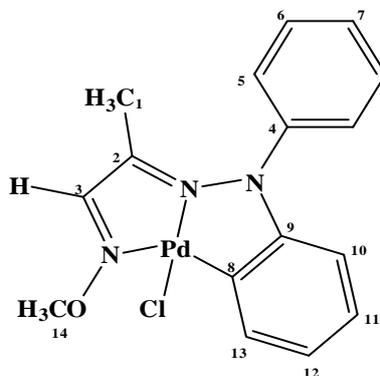


Fórmula molecular:	C₃₀N₆O₂H₃₀Pd₂Cl₂
Peso molecular:	786 g/mol
Punto de fusión:	280 °C (descomposición)
Infrarrojo (KBr Pastilla) cm ⁻¹ :	1490 (C=C); 1587 (C=N)
E.M (i.e) m/z (% a.r.):	391[M ⁺ -C ₁₅ N ₃ OH ₁₅ PdCl, (5)] ⁺ ; 358[C ₁₅ N ₃ OH ₁₅ Pd] ⁺ (2); 273[Ph ₂ NPd] ⁺ (3); 77[C ₆ H ₅ , (15)] ⁺

Tabla 1: Pruebas de solubilidad del compuesto 3 en compuestos orgánicos

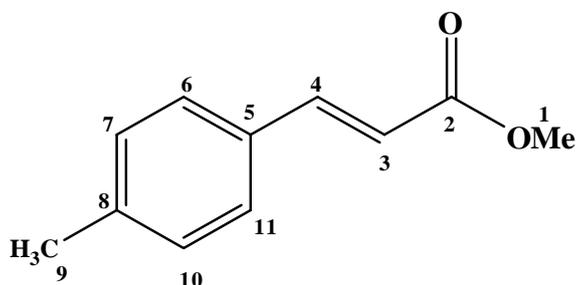
Disolvente	Solubilidad
Acetona	Insoluble
Diclorometano	Insoluble
Acetato de Etilo	Insoluble
Acetonitrilo	Insoluble
Dimetil sulfoxido	Soluble

8.1.4 Compuesto 36



Fórmula molecular:	C₁₆N₃OH₁₆PdCl
Peso molecular:	407.9 g/mol
Punto de fusión:	200 °C
Infrarrojo (KBr Pastilla), ν_{\max} , cm ⁻¹ :	1488 (C=C); 1589 (C=N)
E.M (FAB ⁺) m/z (% a.r.):	371 [M ⁺ -Cl] ⁺ (5); 267 [M ⁺ -PdCl] ⁺ (10); 168 [Ph ₂ N] ⁺ (30)
RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) ppm:	1.48 (s, 3H, H1); 4.22 (s, 3H, C14); 5.95 (1H, dd, <i>J</i> = 7.95 Hz, <i>J</i> = 1.38 Hz, H6); 6.64-6.81(2H, td, <i>J</i> = 7.47 Hz, <i>J</i> = 1.38 Hz, H7, H8); 7.24-7.47 (7H, m, H3, H9, H11-H13)
RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) ppm:	19.20 (C1); 65.57 (C14); 112.61 (C6); 122.32 (C7); 125.98 (C8); 128.81 (C12); 129.18 (C12); 129.48 (C13); 130.23 (C11); 131.65 (C10), 135.23 (C4); 144.09 (C2 ó C3); 145.66 (C3 ó C2); 154.28 (C9); 158.93 (C5).

8.1.5 Compuesto 37

3-(*p*-tolil)acrilato de metilo

Fórmula molecular:	C₁₁O₂H₉
Peso molecular:	176 g/mol
Punto de fusión:	50 °C
Infrarrojo (KBr Pastilla), ν_{\max} , cm ⁻¹ :	1709 (C=O); 1632 (C=C); 1320 (C-O); 1511 y 1434 (C=C aromático)
E.M (IE ⁺) m/z (% a.r.):	176 [M ⁺] ⁺ (10); 145 [M ⁺ -OMe] ⁺ (100); 117 [M ⁺ -COOMe] ⁺ (25)
RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) ppm:	2.3 (s, 3H, H ₉); 3.8 (s, 3H, C ₁); 6.4 y 7.7 (2H, J= 15.93Hz, H ₃ y H ₄); 7.2 y 7.4 (4H, H ₇ , J= 7.8Hz, H ₆ , H ₁₀ , H ₁₁)
RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) ppm:	21.4 (C ₉); 51.6 (C ₁); 116.6 (C ₄); 128.0 (C ₇ y C ₁₀); 129.6 (C ₆ y C ₁₁); 131.6 (C ₈); 140.6 (C ₅); 144.8 (C ₃); 167.6 (C ₂)

8.2 Evaluación de la actividad catalítica del compuesto ciclopaladado

a) Evaluación del rendimiento respecto a la cantidad de catalizador

Tabla 2: (Rendimiento de reacción vs cantidad de catalizador)

% [Pd]	Base	Tiempo (horas)	% Rendimiento
1	K ₃ PO ₄	2	77.5
0.5	K ₃ PO ₄	2	89
0.1	K ₃ PO ₄	2	87.1
0.05	K ₃ PO ₄	3	72

Condiciones de Reacción: 6 mL de DMF, Reflujo, 3.44 mmol K₃PO₄, 2.29 mmol *p*-yodotolueno, 2.63 mmol acrilato de metilo, %[Pd] = compuesto 36

b) Evaluación del rendimiento respecto al tiempo de reacción

Tabla 3: (Rendimiento de reacción vs tiempo de reacción)

% [Pd]	Base	Tiempo (horas)	% Rendimiento
0.1	K ₃ PO ₄	1	67.21
0.1	K ₃ PO ₄	2	87.1
0.1	K ₃ PO ₄	3	81.56

Condiciones de Reacción: 6 mL de DMF, Reflujo, 3.44 mmol K₃PO₄, 2.29 mmol *p*-yodotolueno, 2.63 mmol acrilato de metilo, %[Pd]: 0.1%, %[Pd] = compuesto 36

c) Evaluación del rendimiento respecto a la base empleada

Tabla 4: (Rendimiento de reacción vs base empleada)

% [Pd]	Base	Tiempo (horas)	% Rendimiento
0.1	Na ₃ PO ₄	2	47
0.1	K ₃ PO ₄	2	87.1
0.1	K ₂ CO ₃	2	88
0.1	(C ₂ H ₅) ₃ N	2	92
0.1	Cs ₂ CO ₃	2	94

Condiciones de Reacción: 6 mL de DMF, Reflujo 2 horas, 2.29 mmol *p*-yodotolueno, 2.63 mmol acrilato de metilo, %[Pd] = compuesto 36

Tabla 5: (Rendimiento de la reacción vs cantidad de catalizador)

% [Pd]	Base	Tiempo (horas)	% Rendimiento
0.01	Cs ₂ CO ₃	4	10
0.05	Cs ₂ CO ₃	2	92
0.1	Cs ₂ CO ₃	2	94

Condiciones de Reacción: 6 mL de DMF, Reflujo 2 horas, 2.29 mmol *p*-yodotolueno, 2.63 mmol acrilato de metilo, %[Pd] = compuesto 36

Tabla 6: (Rendimiento de la reacción vs cantidad de catalizador)

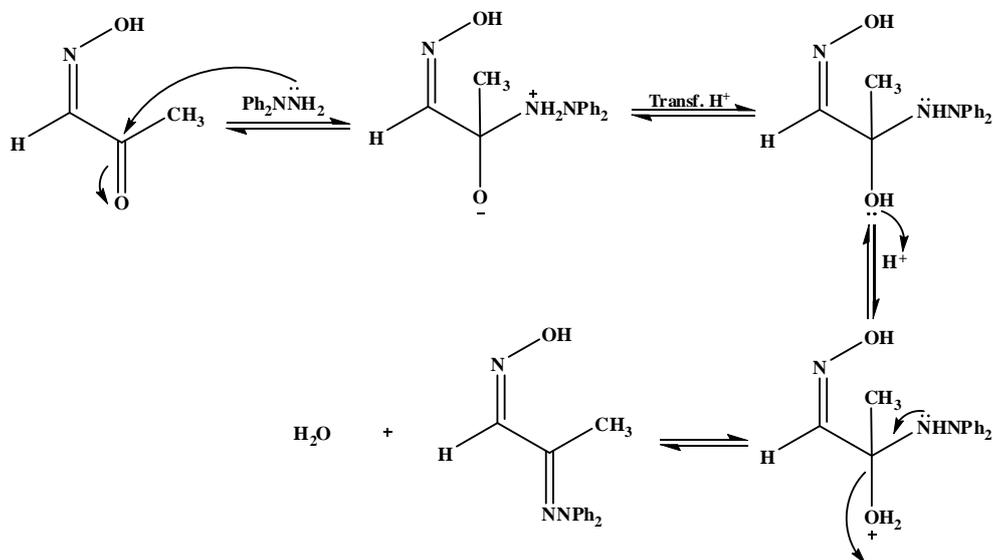
% [Pd]	Base	Tiempo (horas)	% Rendimiento
0.05	(C ₂ H ₅) ₃ N	2	90
0.1	(C ₂ H ₅) ₃ N	2	92

Condiciones de Reacción: 6 mL de DMF, Reflujo 2 horas, 2.29 mmol *p*-yodotolueno, 2.63 mmol acrilato de metilo, %[Pd] = compuesto 36

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

9.1 Síntesis de *N,N*-difenilhidrazona de la 2-propanaloxima a partir de 2-oxopropanaloxima

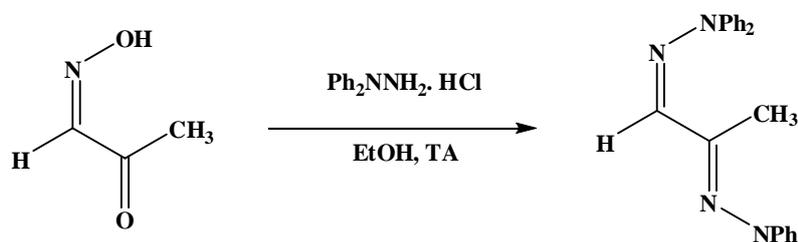
La síntesis del ligante tridentado **33** se llevó a cabo mediante una reacción de condensación típica de compuestos carbonílicos con hidrazinas en medio ligeramente ácido para la preparación de iminas. La formación de este compuesto consiste en el ataque nucleofílico de la difenilhidrazina al carbonilo de la 2-oxopropanaloxima, posterior a este ataque ocurre una transferencia del protón del grupo RNH₂ al C=O, formando un hemiaminal como intermediario, el cual posteriormente sufre la pérdida de una molécula de agua generando la respectiva hidrazona. (Esquema 24).



Esquema 24

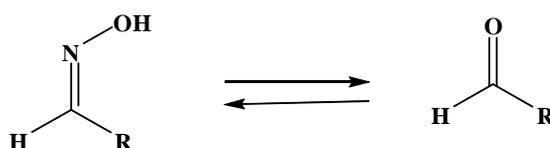
Es importante resaltar que al efectuar la reacción en condiciones fuertemente ácidas provenientes del clorhidrato de *N,N*-difenilhidrazina, el rendimiento para la obtención de la hidrazona es bajo, como resultado de la hidrólisis de la 2-

oxopropanaloxima, generando como subproducto de reacción la dihidrazona correspondiente (Esquema 25).



Esquema 25

Este hecho se debe a que las oximas en medios fuertemente ácidos, suelen regenerar el correspondiente aldehído (Esquema 26), el cual es susceptible de sufrir un nuevo ataque nucleofílico por parte de la hidracina generando así la dihidrazona como subproducto.



Esquema 26

Una buena estrategia para evitar la formación de la dihidrazona es la adición de acetato de sodio al medio de reacción, esta base reacciona con el HCl proveniente del clorhidrato de *N,N*-difenilhidracina, generando ácido acético como producto de esta reacción ácido base (Esquema 27). El ácido acético obtenido *in situ* en el medio de reacción resulta un ácido más débil que el ácido clorhídrico, lo que evita la hidrólisis de la 2-oxopropanaloxima.



Esquema 27

Con el empleo de estas nuevas condiciones de reacción, es posible obtener la *N,N*-difenilhidrazona de la 2-propanaloxima (**33**) con un rendimiento del 90%. El producto obtenido después de ser purificado mediante una cromatografía en columna es un sólido amarillo con un punto de fusión de 120 °C.

El compuesto **33** fue caracterizado mediante las técnicas espectroscópicas convencionales como IR, EM y RMN ^1H y RMN ^{13}C . Los datos espectroscópicos generados para este compuesto se describen a continuación:

En el espectro de IR (Anexos, Espectro 1) se observa una banda 1488 cm^{-1} correspondiente a la vibración del enlace $\text{C}=\text{C}$ de los anillos aromáticos, la monosustitución de los mismos se encuentra en 748 y 698 cm^{-1} , además de una banda intensa en 1589 cm^{-1} correspondiente al enlace $\text{C}=\text{N}$ y finalmente en 2790 , 2903 , 3071 cm^{-1} correspondientes al enlace $\text{C}-\text{H}$.

El espectro de masas (IE^+) del compuesto **33** (Anexos, Espectro 2) muestra una señal en 253 m/z el cual corresponde al ión molecular además de corresponder al pico base del espectro. Asimismo, se pueden identificar los picos en 221 y 168 m/z correspondientes a los fragmentos $[\text{M}^+ - \text{NOH}]^+$ y Ph_2N , respectivamente. Finalmente en 77 m/z se ve el pico correspondiente al fragmento C_6H_5^+ .

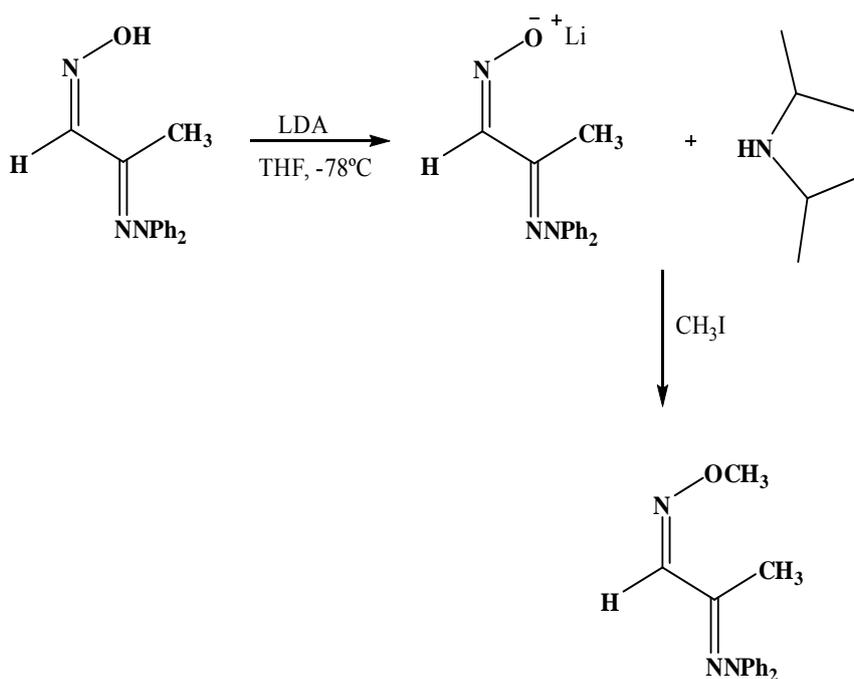
En el espectro de RMN ^1H (Anexos, Espectro 3) del compuesto **33** en 1.70 ppm se encuentra una señal simple que integra para 3 hidrógenos correspondientes al grupo metilo. En campos más bajos aparece en $7.05\text{-}7.12\text{ ppm}$ una señal múltiple que integra para 6 hidrógenos correspondiente a los hidrógenos 5, 7, 9, 11, 11' y 13 de los anillos aromáticos. Los hidrógenos restantes aparecen como una señal triple que integra para 4 hidrógenos en 7.31 ppm . El hidrógeno imínico $\text{HC}=\text{N}$, aparece como una señal simple en 8.02 ppm , y finalmente en 8.77 ppm se observa una señal simple, la cual se asigna al hidrógeno de la oxima $\text{N}-\text{OH}$.

El espectro de RMN ^{13}C de este compuesto (Anexos, Espectro 4), se observa una señal en 15.90 ppm que corresponde al carbono del grupo metilo (C-1). Para el caso de los carbonos de los anillos aromáticos se puede observar una señal en 122.3 ppm asignada a los carbonos 5, 9, y 11', los carbonos en posición *para* del anillo aromático se encuentran en 124.3 ppm , mientras que en 129.3 ppm aparece la señal correspondiente a los carbonos 6, 8, y 12'; los carbonos *ipso* al nitrógeno de la imina se asignan a la señal en 147.69 ppm . Finalmente las señales del carbono imínico aparece en 155.39 ppm mientras que el carbono base de oxima en 152.72 ppm .

9.2 Síntesis de *N,N*-difenilhidrazona de 2-oxopropanal-*O*-metiloxima

El ligante tridentado **34** fue sintetizado mediante una reacción de sustitución nucleofílica entre un halogenuro de alquilo (en este caso yoduro de metilo) con el anión de la oxima correspondiente.

Para este fin, se preparó en primera instancia el *O*-anión de la oxima mediante una reacción ácido-base entre el compuesto **33** con LDA a -78°C , una vez obtenido el mismo, se hizo reaccionar con yoduro de metilo (Esquema 28), obteniéndose el compuesto **34**, de acuerdo a la siguiente secuencia de reacciones. Obteniéndose un compuesto sólido de color amarillo con punto de fusión de 80°C con un 47% de rendimiento.



Esquema 28

El compuesto **34** fue caracterizado por las mismas técnicas espectroscópicas utilizadas para la caracterización de su análogo. El espectro de IR (Anexos, Espectro 5) se observa una banda en 1485 cm^{-1} correspondiente a la vibración de los enlaces C=C, una banda 1590 cm^{-1} correspondiente al enlace C=N. Cabe destacar que la banda

asociada a la vibración del enlace O-H desaparece en el espectro de este compuesto, lo cual confirma que la reacción de metilación se lleva cabo con éxito en átomo de oxígeno de la oxima.

Otra de las técnicas espectroscópicas que ayudaron a elucidar la estructura fue la espectrometría de masas. En el espectro de masas (Anexos, Espectro 6) se observa el ion molecular en $267 m/z$, además un pico muy útil para la identificación de este compuesto fue el encontrado en $236 m/z$ producido por la pérdida del grupo $-OCH_3^+$ y finalmente en $167 m/z$ se observa el pico base correspondiente al fragmento $C_{12}H_9N^+$.

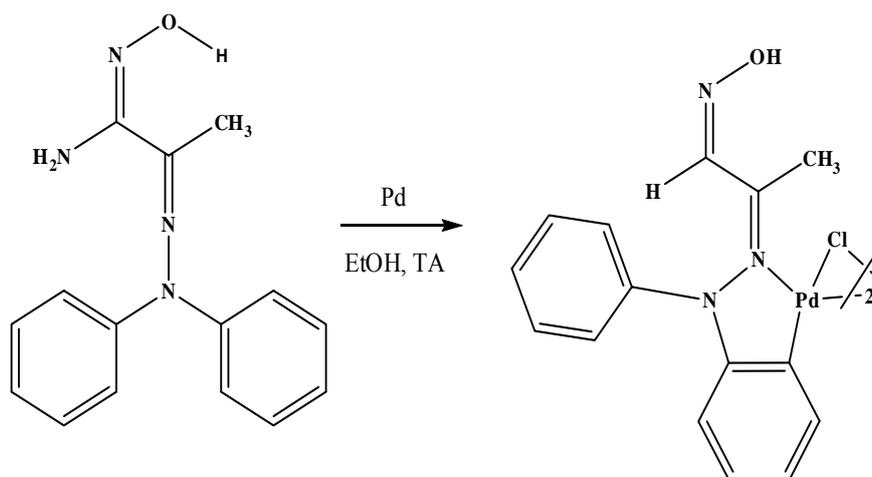
Del espectro de RMN 1H del compuesto **34** (Anexos, Espectro 7) es importante mencionar la señal simple en 3.93 ppm que integra para 3 hidrógenos correspondiente al carbono de la oxima *O*-metilada $N-OCH_3$. Las señales de los demás hidrógenos de la molécula se encuentran en desplazamientos químicos muy similares al compuesto de partida **33**.

De igual forma en su espectro de RMN ^{13}C (Anexos, Espectro 8) aparece una señal en 62.44 ppm correspondiente al carbono de oxima *O*-metilada $N-OCH_3$ (C-14) y finalmente las señales correspondientes a los carbonos imínicos aparecen en 155.68 ppm (CC=N) y en 151.10 ppm (C- $NOCH_3$), las cuales no se encuentran desplazadas de manera significativa con respecto a su análogo **33**.

9.3 Productos de reacción de ortopaladación

Sintetizados los dos ligandos tridentados [C, N, O] **33** y **34**, provenientes de la 2-oxopropanaloxima se probó la reactividad de estos para la formación de complejos ortopaladados.

El compuesto **35** fue sintetizado a partir del compuesto **33** utilizando como fuente de paladio Cloruro de Bis(benzonitrilo) de paladio obteniéndose un complejo dimérico de color rojo oscuro con punto de fusión 280 °C (Esquema 29). Debido a las características observadas en el compuesto **35** se realizaron varias pruebas de solubilidad en solventes orgánicos polares (Resultados, Tabla 1), presentando muy baja solubilidad por lo que no es factible utilizarlo en una reacción de acoplamiento tipo Heck.



Esquema 29

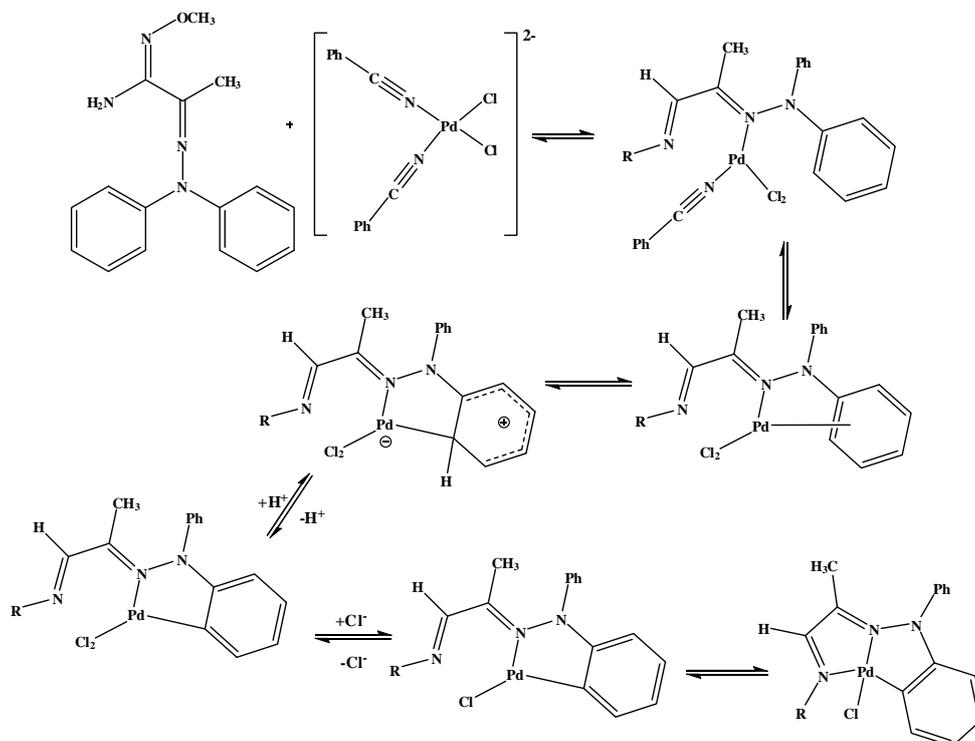
A pesar de su baja solubilidad, fue posible llevar a cabo su caracterización mediante las técnicas de IR y EM:

En el espectro de IR (Anexos, Espectro 9) se observa una banda 1490 cm^{-1} correspondiente al enlace C=C y una banda 1587 cm^{-1} correspondiente al enlace C=N.

En el espectro de masas (IE^+) del compuesto **35** (Anexos, Espectro 10), se observa un pico en $391\ m/z$ que corresponde al fragmento $[M^+ - C_{15}H_{15}-ClN_3OPd]^+$, además se observa en $358\ m/z$ el fragmento correspondiente a $C_{15}H_{15}N_3OPd^+$ y finalmente en $273\ m/z$ se observa el pico del fragmento Ph_2NPd^+ .

En base a las características del compuesto **35** mencionadas anteriormente, fue sintetizado el complejo **36**, con la finalidad de obtener el monómero correspondiente, ya que la presencia del grupo metilo como grupo donador en la oxima aumenta la fuerza de coordinación al paladio (II).

El compuesto **36** se sintetizó a partir del ligante **34** utilizando como fuente de paladio el Cloruro de Bis(benzonitrilo) de paladio. La formación del compuesto **36** se puede explicar por una coordinación inicial del átomo de nitrógeno de la hidrazona al paladio, posteriormente ocurre una sustitución electrofílica aromática dando lugar a la ortopaladación y finalmente el paladio nuevamente es coordinado por el nitrógeno de la oxima *O*-metilada (Esquema 30). Obteniéndose un compuesto rojo oscuro presentando un punto de fusión de $200\ ^\circ C$.



Esquema 30

El compuesto **36** fue caracterizado mediante técnicas espectroscópicas IR, EM y resonancia magnética nuclear.

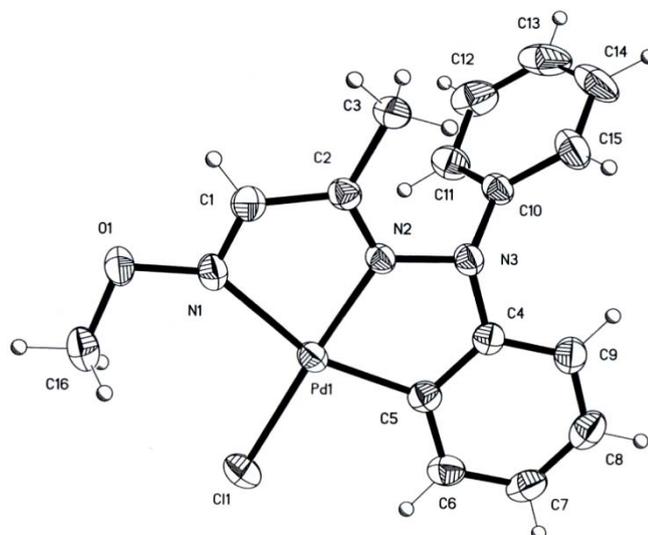
En el espectro de IR (Anexos, Espectro 11) se observa una banda en 1488 cm^{-1} correspondiente al enlace C=C y una banda 1589 cm^{-1} perteneciente al enlace C=N.

En el espectro de masas (IE^+) (Anexos, Espectro 12) se observa un pico en 371 m/z que corresponde al fragmento $[\text{M}^+ - \text{Cl}]^+$, en 267 m/z se observa un fragmento que corresponde al ligante $[\text{M}^+ - \text{PdCl}]^+$ y finalmente el fragmento $[\text{Ph}_2\text{N}]^+$ se encuentra en 168 m/z .

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **36** (Anexos, Espectro 13) se logró confirmar la ortopaladación del compuesto **34** ya que se observan 2 diferentes sistemas aromáticos correspondiente a uno monosustituido y a otro disustituido, encontrándose en $6.64 - 6.81\text{ ppm}$ una señal triple-dobleada que integra para 2 hidrógenos de los carbonos 7 y 8 correspondiente al sistema aromático disustituido, en $7.24-7.47\text{ ppm}$ se observa una señal múltiple asignada a los hidrógenos de los carbonos 11 – 13 del benceno monosustituido. Además es importante mencionar que en 1.48 ppm se encuentra una señal simple que integra para 3 hidrógenos del carbono 1 y por último en 4.22 ppm aparece una señal simple que integra para 3 hidrógenos del carbono 14 N-OCH₃ de la oxima.

El espectro de RMN ^{13}C de este compuesto (Anexos, Espectro 14), se observa una señal en 19.20 ppm que corresponde al carbono 1, una señal en 65.57 ppm correspondiente al carbono de oxima *O*-metilada N-OCH₃ (C14), en 131.65 ppm el pico correspondiente al carbono 10, en 135.23 ppm el pico asignado al carbono 4 del enlace C-N del anillo aromático disustituido, para los carbonos iminicos fueron asignadas las señales en 144.09 y 145.66 . Finalmente la señal correspondiente al átomo de carbono unido al paladio asignada en 158.93 ppm .

Adicionalmente la estructura del complejo **36** fue plenamente confirmada por un experimento de Difracción de Rayos X de monocristal (Esquema 31).



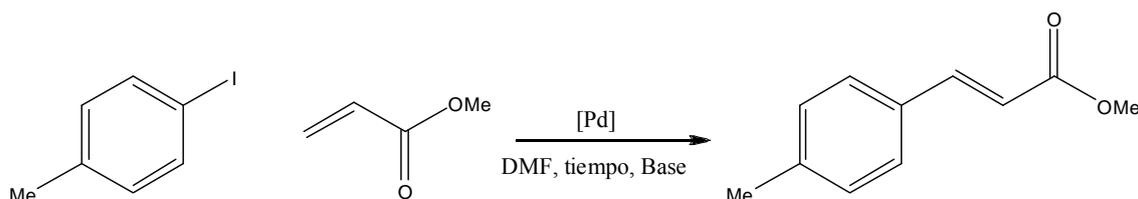
Esquema 31

Se logró observar que las *N,N*-difenílhidrazinas utilizadas como ligantes tridentados se comportaron como ligantes [C, N, N], lo contrario a lo esperado ([C, N, O]). El comportamiento de los ligantes puede explicarse por medio del concepto ácido-base de Pearson. En 1963, Pearson introdujo el concepto de ácidos y bases duros y blandos. Son ácidos duros aquellos cationes de pequeño tamaño y alta carga y de baja polarizabilidad y son ácidos o bases blandas las especies químicas de gran tamaño, pequeña o nula carga, y alta polarizabilidad.³⁴

Las especies duras tienden a combinarse entre sí. La interacción duro-duro o blando-blando conduce a especies más estables. Esto se debe a un mayor solapamiento de orbitales, que origina un enlace más fuerte que en las interacciones duro-blando o blando-duro.³⁴ Finalmente puede decirse que el paladio se comporta como un ácido blando y el nitrógeno de la oxima como una base mucho mas blanda que el oxígeno, debido a eso se puede observar la preferencia de coordinación del ligante hacia paladio.

9.4 Evaluación de la actividad catalítica del complejo ciclopaladado.

La reacción de acoplamiento tipo Heck se llevo a cabo entre *p*-yodotolueno y acrilato de metilo, utilizando como catalizador el compuesto **36** (Esquema 32).



Esquema 32

Los parámetros evaluados en esta reacción fueron: a) la cantidad de complejo empleado (%[Pd]), b) el tiempo de reacción (t), c) la base empleada. El producto de acoplamiento fue purificado por cromatografía en columna con gel de sílice, obteniéndose un sólido blanco con punto de fusión de 50°C. Este compuesto fue caracterizado mediante IR, EM y resonancia magnética nuclear.

En el espectro de IR del compuesto **37** (Anexos, Espectro 15) se observa una banda en 1709 cm⁻¹ correspondiente al grupo carbonilo C=O, la banda en 1633 cm⁻¹ se asigna al enlace C=C, y en 1320 cm⁻¹ se encuentra la vibración correspondiente al enlace C-O y finalmente las bandas de los enlaces C=C del anillo aromático se encontraron en 1514 y 1439 cm⁻¹.

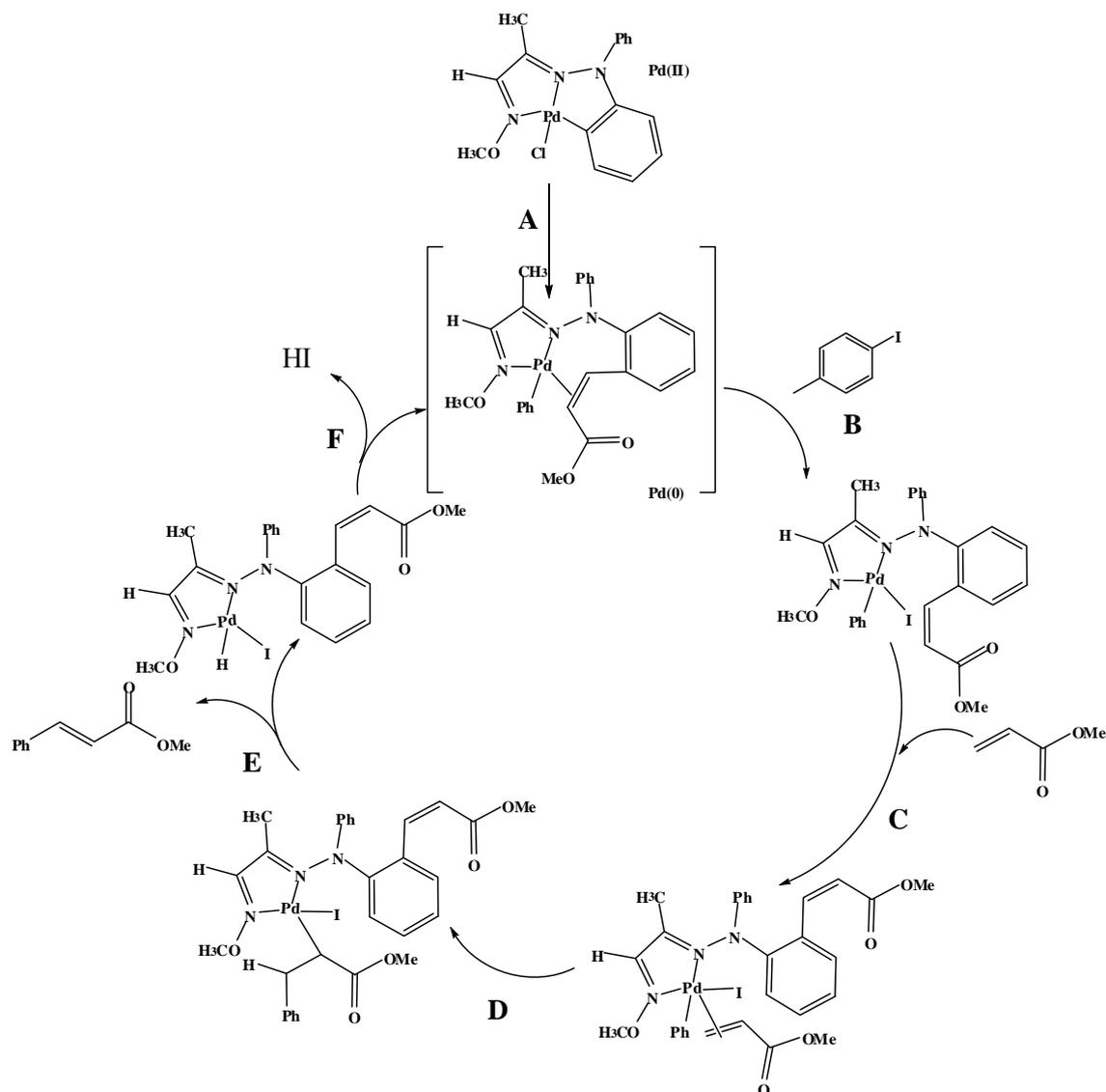
El espectro de masas (IE⁺) del compuesto **37** (Anexos, Espectro 16) se observa el ion molecular en 176 *m/z*, que corresponde al peso molecular del compuesto, asimismo, se pueden ver los picos en 145 y 117 *m/z* correspondientes a los fragmentos [M⁺ -OMe]⁺ y [M⁺ -COOMe]⁺.

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **37** (Anexos, Espectro 17) en 2.3 ppm se encuentra una señal simple que integra para 3 hidrógenos correspondientes al grupo metilo que se encuentra el anillo aromático, en 3.8 ppm nuevamente se encuentra una señal simple que integra para 3 hidrógenos del grupo del metilo del éster, en 6.4 y 7.7 ppm, encuentra un señal múltiple asignada a los hidrógenos de la olefina. Y finalmente en 7.2 y 7.4 ppm las señales correspondientes a los hidrógenos del anillo aromático.

En su espectro de RMN ^{13}C (Anexos, Espectro 18) se observa que las señales de los metilos se encuentran en 21.4 y 51.6 (C-O) ppm, los carbonos del anillo aromático se hallaron en 128.0, 129.6 y 140.6 ppm, las señales 116.6 y 144.8 ppm son las señales correspondientes a los carbonos de la olefina y finalmente el carbono carbonílico se encontró en 167.6 ppm.

9.4.1 Reacción de Heck

De acuerdo a los antecedentes en la literatura se propone el siguiente ciclo catalítico para explicar la reacción de Heck (Esquema 33). El ciclo de Heck se inicia con una especie coordinativamente insaturada como fuente de paladio (0) (paso A). Posteriormente en el paso B ocurre una adición oxidativa entre el complejo de paladio y *p*-yodotolueno, seguida de la coordinación con el acrilato de metilo (paso C), dando la formación del enlace Pd-C seguida de una eliminación del hidrógeno β , liberando así el producto de acoplamiento. Seguidamente ocurre una eliminación reductiva de HI que conduce a la regeneración del complejo de paladio (0).

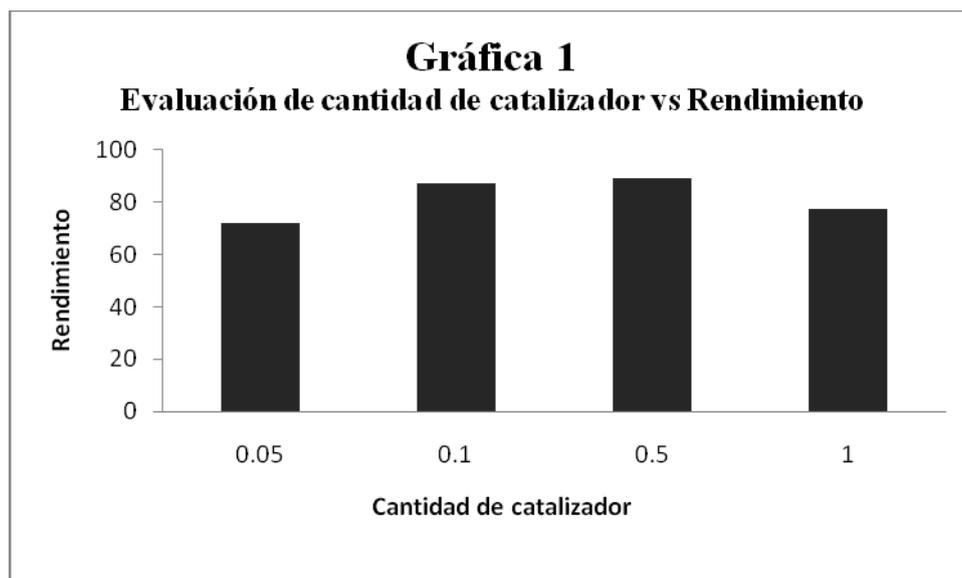


Esquema 33

Para la evaluación de la actividad catalítica del compuesto **36** en la reacción de Heck, inicialmente fue fijada la cantidad de catalizador adecuada. La cantidad de complejo utilizado, se determinó a partir del reactivo limitante (p-yodotolueno).

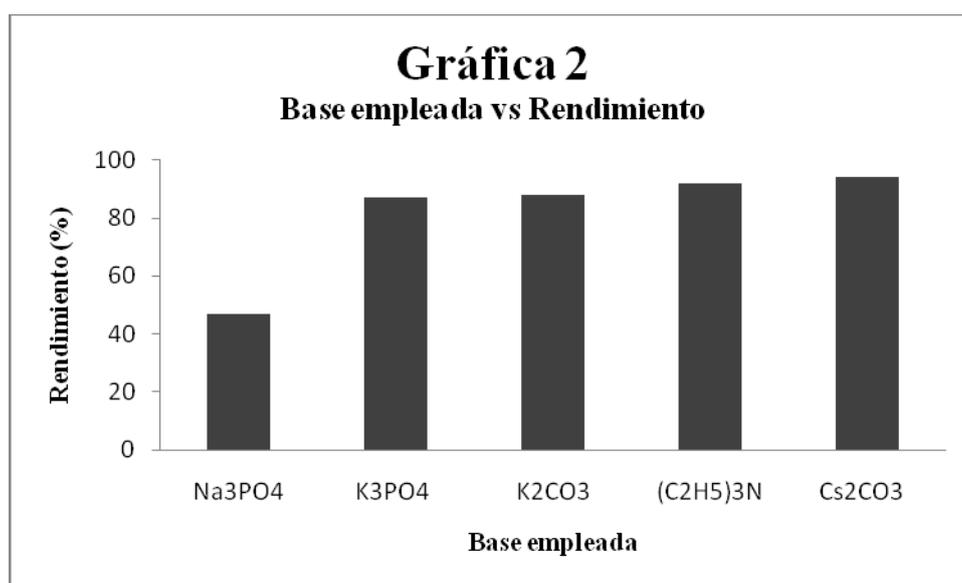
Puede observarse en la gráfica 1 (Resultados, Tabla 2), que a medida que se aumenta la cantidad de catalizador, el rendimiento de la reacción de acoplamiento aumenta hasta llegar a un rendimiento máximo del 89 %, utilizando 0.5% de catalizador y a medida que se sigue aumentando la cantidad de catalizador el rendimiento

disminuye (Gráfica 1). La disminución del rendimiento posiblemente ocurra debido a que en la reacción de Heck, es necesario que el alqueno deficiente en electrones contenga por lo menos un hidrógeno en la posición β por lo que al haber una mayor cantidad de catalizador en la mezcla de reacción, en el ciclo catalítico hay una reacción de competencia entre el acrilato de metilo y el producto de acoplamiento.



Con base en lo anterior, se tomó como punto de partida para encontrar el tiempo óptimo de reacción, 0.1 % de catalizador (87.1% de rendimiento), en lugar de 0.5% de catalizador (89% de rendimiento), (Resultados, Tabla 3) para contar con un margen que permitiera aumentar el rendimiento de reacción modificando el resto de condiciones de la misma. En los resultados obtenidos se puede observar que con el tiempo de reacción de dos horas se obtuvo un mayor rendimiento (87.1%). Al aumentar el tiempo de reacción se observó una ligera disminución en el rendimiento debido a que en la reacción de Heck es necesario proporcionar energía en forma de calor, por lo que a tiempos más prolongados, el ciclo catalítico continúa degradando el producto de acoplamiento.

Una vez fijada la cantidad de catalizador (0.1%) y el tiempo de reacción (2 horas), se evaluó la base como último parámetro. Puede observarse en la gráfica 2 (Resultados, tabla 4) que fueron evaluadas diferentes bases como: fosfato de sodio, fosfato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y trietilamina. La importancia del uso de una base adecuada en el ciclo de Heck radica en que la base es indispensable para la neutralización del HI formado en la reacción.



Inicialmente fueron evaluadas como bases el fosfato de sodio y de potasio, obteniéndose 47 % y 87.1 % respectivamente. Se observó que el tamaño del catión tiene influencia en el rendimiento de la reacción, lo cual se puede explicar en función de la capacidad de solvatación del disolvente hacia los diferentes cationes, de tal manera que en el K₃PO₄ se favorece la disociación de la base al estar mejor solvatado el potasio en la mezcla de reacción, lográndose una mayor disponibilidad de los aniones fosfato para realizar la neutralización. Este mismo resultado fue observado al comparar como bases diferentes carbonatos, obteniéndose que con el K₂CO₃ un rendimiento del 88% y con Cs₂CO₃ un rendimiento del 94 %. Al realizar una comparación entre K₃PO₄ y K₂CO₃ se puede observar que un cambio en el anión no es un factor que afecte el rendimiento de la reacción de Heck.

Por último, se obtuvo un 92% de rendimiento al utilizar como base la trietilamina a pesar de que esta es un base débil ($pK_b = 3.28$), su solubilidad en el medio es muy alta, aumentando la homogeneidad de la mezcla de reacción, por lo que la disponibilidad de las materias primas, complejo de paladio y base fue más eficiente.

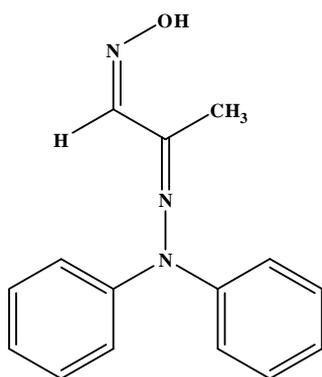
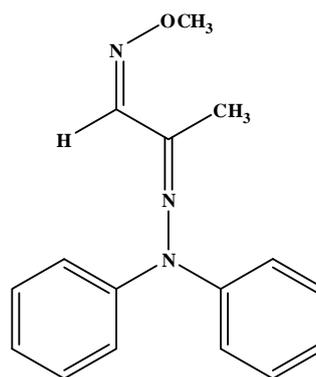
Con base en los resultados obtenidos anteriormente se decidió re-evaluar la cantidad de catalizador con las mejores bases (Resultados, Tabla 5 y 6), lográndose confirmar que la cantidad óptima de catalizador es de 0.1%, al haberse observado la misma tendencia que con fosfato de potasio, es decir, una disminución del rendimiento al disminuir la cantidad de catalizador.

En resumen podemos decir que el complejo monomérico resultó ser un eficiente catalizador en la reacción de acoplamiento tipo Heck entre p-yodotolueno y acrilato de metilo, presentando los mejores rendimientos al utilizar carbonato de cesio ó trietilamina como bases, 2 horas de reflujo y 0.1% de catalizador.

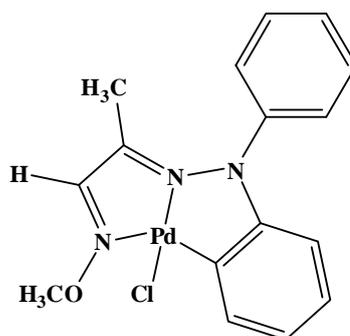
Por último, es importante implementar proyectos de investigación en Guatemala sobre compuestos organometálicos que logren funcionar como auxiliares en procesos industriales y en cualquier disciplina de la química debido a su versatilidad, fácil manipulación, fabricación, etc. Esto permitirá el desarrollo de nuevos productos, que podría representar la creación de oportunidades de crecimiento para la industria química guatemalteca y posicionar a la química como una herramienta de desarrollo para el país.

X. CONCLUSIONES

- 10.1 Se sintetizaron por primera vez las *N,N*-difenilhidrazonas **33** y **34** como ligantes versátiles para la síntesis de nuevos complejos ortopaladados.

**33****34**

- 10.2 Las hidrazonas **33** y **34** se comportan como ligantes [C, N, N] dando lugar a la formación de dos nuevos complejos ciclopaladados **35** y **36**.
- 10.3 Se pudo observar en el ligante **34** la influencia del grupo metilo, que aumento la fuerza de coordinación hacia el paladio formando así un complejo monomérico.
- 10.4 Se logró determinar que el complejo **36** es un buen precursor catalítico en la reacción de acoplamiento tipo Heck entre *p*-yodotolueno y acrilato de metilo, utilizando como base Cs₂CO₃.

**36**

- 10.5 El paladacilo monomérico (compuesto **36**) resultó ser un catalizador eficiente para la reacción de acoplamiento tipo Heck utilizando trietilamina como base mostrando elevados rendimientos a pesar que la misma es una base muy débil
- 10.6 La reacción entre el *p*-yodotolueno y el acrilato de metilo no se vio afectada con la utilización de diferentes aniones como base. Sin embargo el catión seleccionado tiene influencia en el rendimiento de la reacción, ya que a mayor tamaño del catión, el mismo se encuentra mejor solvatado en la reacción favoreciendo la disolución de la base.

XI. RECOMENDACIONES

- 11.1. Para la obtención de la *N,N*-difenilhidrazona de la 2-oxopropanal-*O*-metiloxima a partir de la *N,N*-difenilhidrazona de la 2-oxopropanaloxima, las condiciones de reacción deben mejorarse en cuanto a la utilización de la base para la formación del *O*-anión, para obtener mejores rendimientos de reacción.
- 11.2. En la evaluación de la actividad catalítica del complejo monomérico (compuesto 36) se debe evaluar el disolvente, sustituyente en el halogenuro de arilo, con el fin de comprobar la eficiencia del mismo.
- 11.3. Encontrar las condiciones de reacción necesarias para sintetizar un complejo monomérico a partir del complejo dimérico (compuesto 35).

XII. REFERENCIAS

1. Hedegus, L. S; Colman, J. P.; Norton, R.G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Estados Unidos, **1987**.
2. Hegedus L, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, University Science Books, USA, **1994**, 1-13, 65-115
3. Crabtree R; Mingos M, *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon Press, New York, Vol. 6, **2006**, 233-238
4. King B, *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*, Wiley, USA, Vol 6, **2005**, 3010-3019
5. Dupont J; Consorti C. S; Spencer .J, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 2527-2571.
6. Cope, A. C; Siekman, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3272
7. a) Cope, A.C.; Friedrich, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 909. b) Arlen, C.; Pfeffer, M.; Bars, O.; Grandejean, D. *J. Chem Soc., Dalton Trans.* **1983**,1535. c) d) Dehand, J.; Jordanov, J.; Pfeffer, M.; Zinsius, M. C. R. *Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C* **1975**, 281, 651. e) Braunstein, P; Dehand, J.; Pfeffer, M. *Inorg. Nucl. Chem. Lett*, **1974**, 10,581.
8. Valk, J. M. M Boersma. J. M van Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **1994**, 483, 213.
9. Consorti. C. S., Ebeling, G. M; Dupont, *J. Inorg. Chem*, **2004**, 43, 530.
10. Morales-Morales, D.; Redon, R; Yung. C.; Jensen, C. M. *Chem Commun.* **2000**, 1619.
11. Seligson, A. L.; Trogler. W. C. *Organometallics* **1993**, 12, 738.
12. Deeming, A. J.; Rothwell, I. P. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 205, 117.
13. Dupont, J.; Basso, N. R.; Meneghetti, M. R.; Konrath, R.A.; Burrow, R; Horner, M. *Organometallics*, **1997**, 16, 2386.
14. Vicente, J. Saurallamas, I.; Jones, P. G. *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, **1993**, 3619.
15. Girling, I. R.; Widdowson, D. A. *Tetraedron Letters*, **1982**, 23, 1957.
16. Horino, H.; Inoue, N. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4416.
17. Alper, H. *J. Organomet. Chem.* **1973**, 61, C62.
18. Cameron, N. D.; Kilner, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 687.
19. Dehand, J.; Mauro, A.; Ossor. H.; Pfeffer, m., Santos, R. H. D.; Lechat. J.R. *J Organomet. Chem.* **1983**, 250, 537.
20. Zim, D.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2413.
21. Dupont, J.; Beydoun. N.; Pfeffer. J. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 1715.
22. Ortega F, "Síntesis y Caracterización Espectroscópica de Nuevos ortopaladatos derivados de *bis-N,N*-difenilhidrazonas", Tesis de maestría, UNAM, Ciudad de México, **2002**.

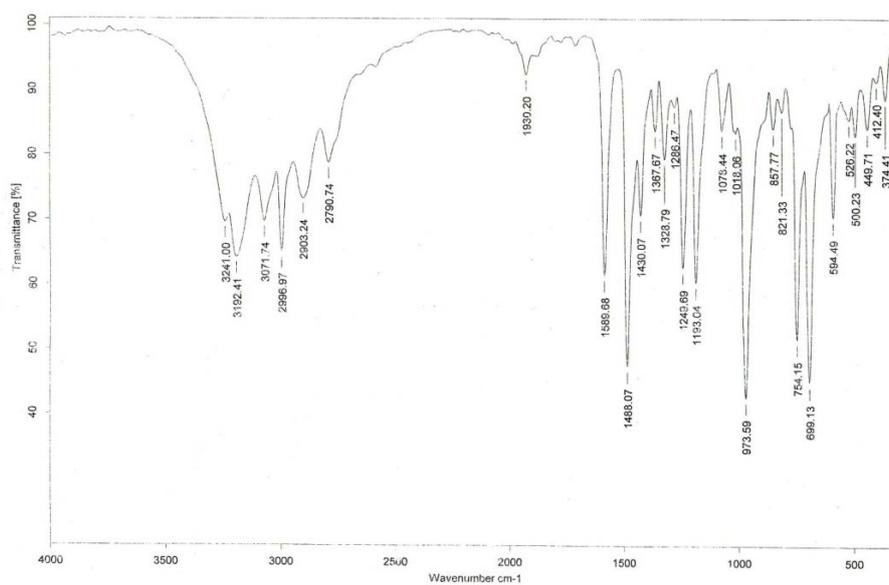
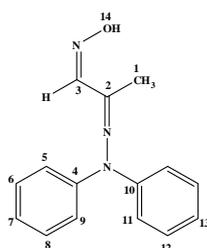
23. Trofimenko, S. *Inorg. Chem.* **1973**, 12, 1215.
24. Goel, a.B.; Pfeffer, M. *Inorg. Synth.* **1989**, 26, 211.
25. Yao, Q.; Kinney, E. P.; Zheng, C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2997.
26. Parshall, G. W. *Acc. Chem. Res.* **1970**, 3, 139.
27. Grove, S. M.; van Koten, G.; Louwen, J. N.; Noltes, J. G.; Spek, A. L.; Ubbels, H.J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6609.
28. Cheung, K. M.; Zang, Q.F.; Mak, W. L.; Sung, H. H. Y.; Williams, I. D.; Leung, W.H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 253.
29. Wehman, E.; Vankoten, G.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Osson H.; Pfeffer, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1988**, 1975.
30. Berger, A.; De Cian, A.; Djukic, J. P.; Fischer, J.; Pfeffer, M. *Organometallics.* **2001**, 20, 3230.
31. Gama, H; "Compuestos Ciclometalados de Pd(II) del tipo [Pd(dmba)(μ -SR)]₂ derivados de la N,N-Dimetilbencilamina(dmba) y ligantes Tiolato. Síntesis, Caracterización y Evaluación catalítica". Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM, **2007**.

32. Heck R. F., Nolley J. P., *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320.
33. Mizoroki T., Mori K., Ozaki A. *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1972**, 44, 581.
34. Huheey, J; Heiter E; Heiter R. *Química Inorgánica*, Oxford, Estados Unidos, **2003**

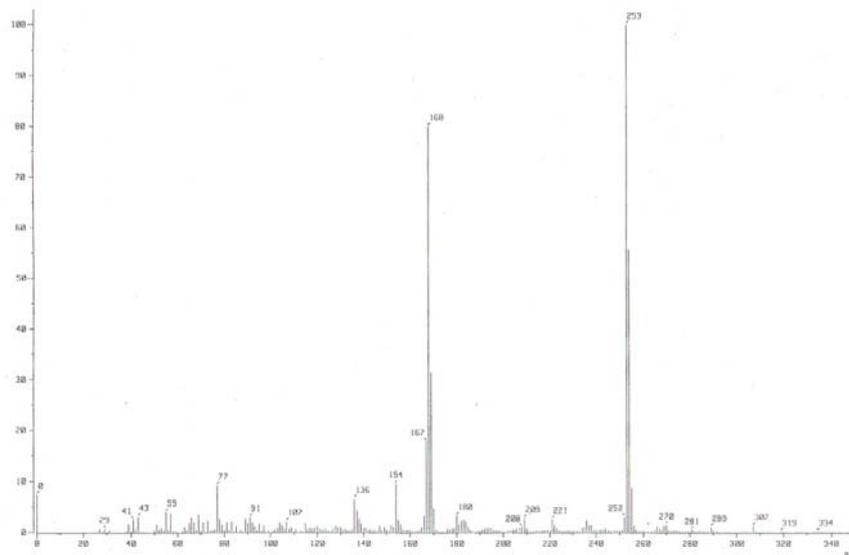
XIII. ANEXOS

Compuesto 33

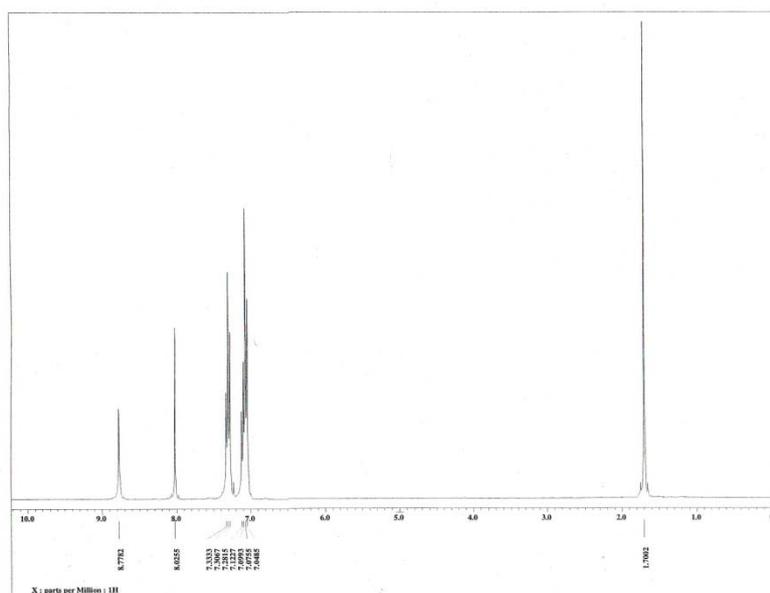
N,N-difenilhidrazona de la 2-propanaloxima



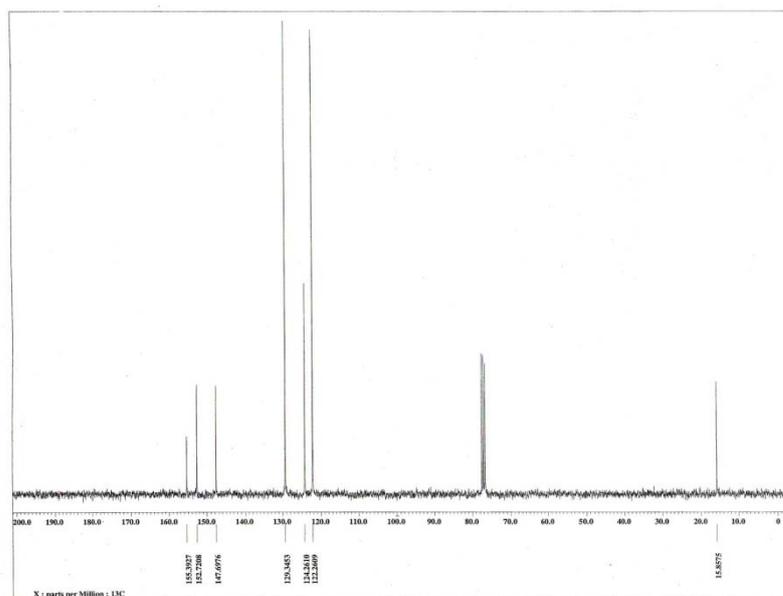
Espectro 1: Espectro de infrarrojo (KBr) para compuesto 33



Espectro 2: Espectro de masas (IE) del compuesto 33



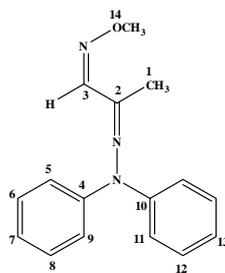
Espectro 3: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) para compuesto 33

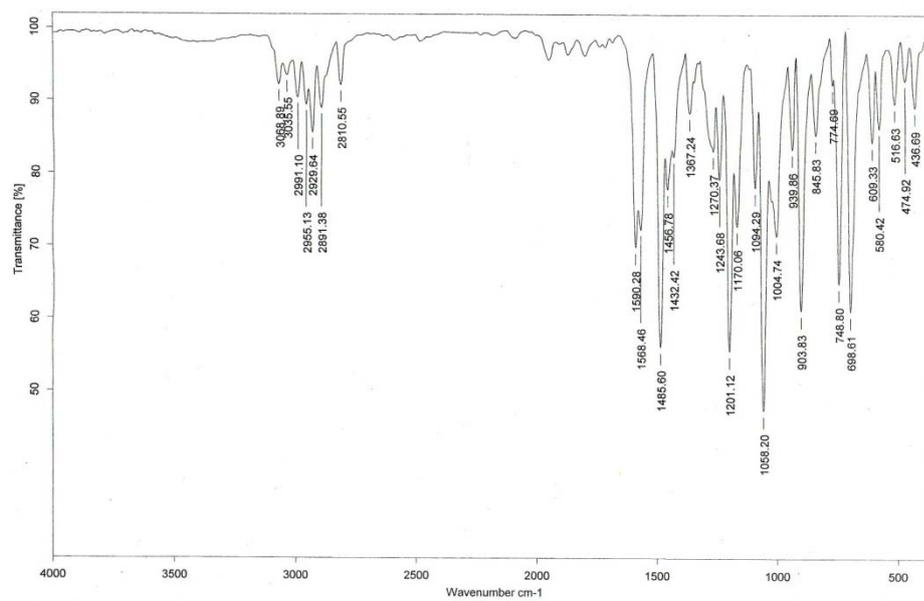


Espectro 4: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) para el compuesto 33

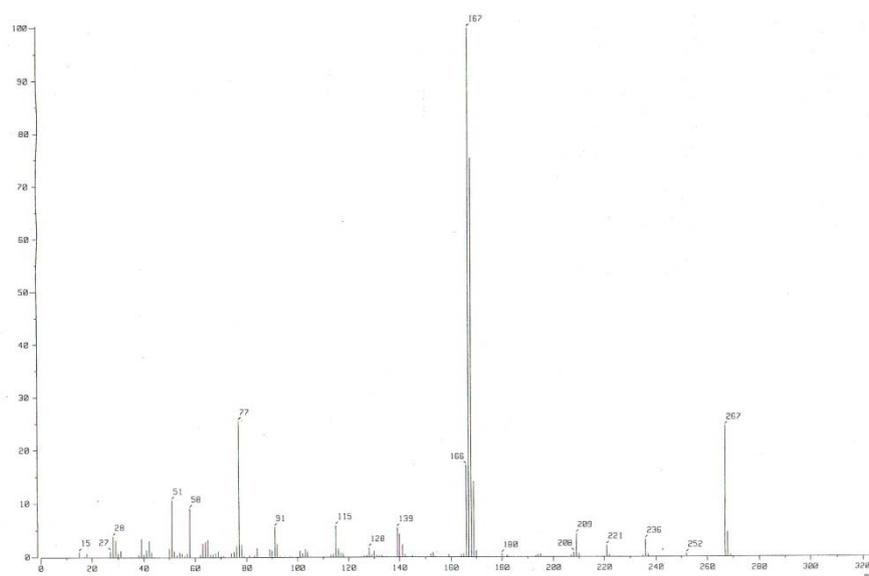
Compuesto 34

N,N-difenilhidrazona de 2-oxopanal-*O*-metiloxima

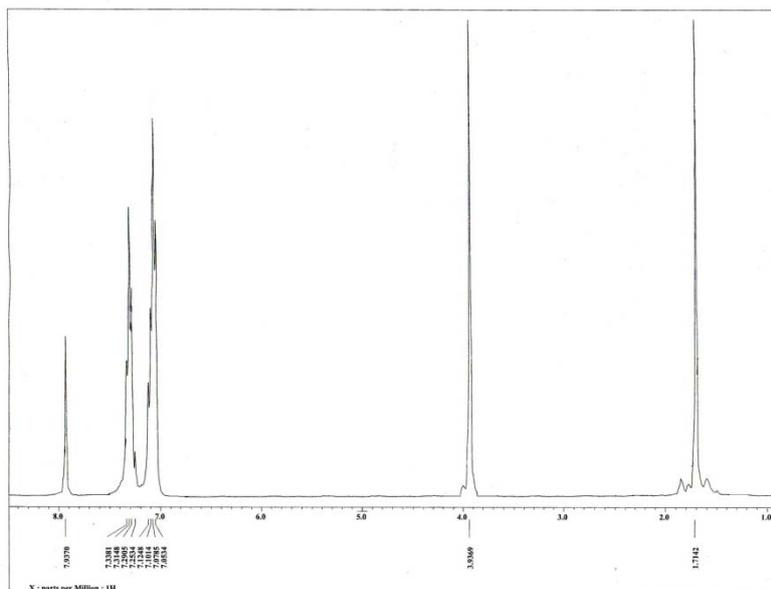




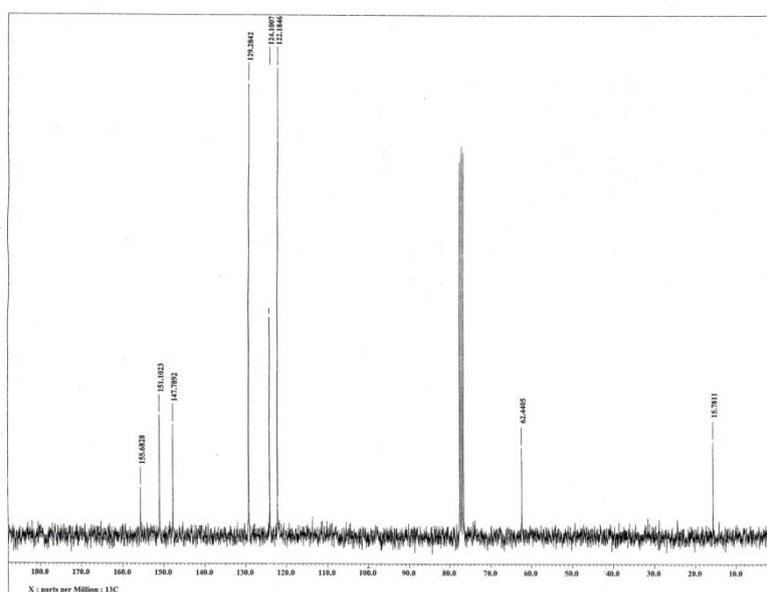
Espectro 5: Espectro de infrarrojo (KBr) para compuesto 34



Espectro 6: Espectro de masas (IE) del compuesto 33

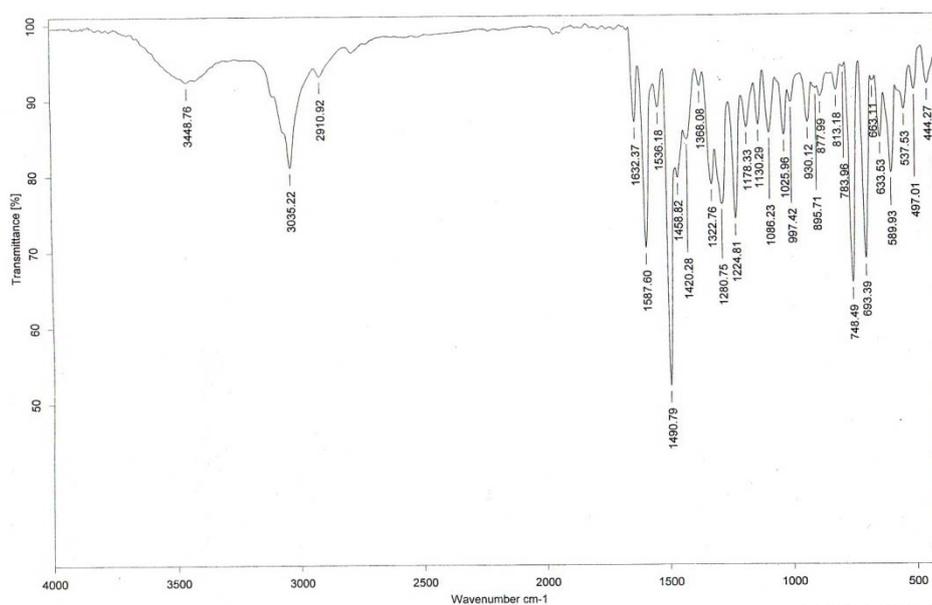
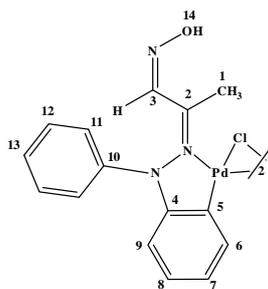


Espectro 7: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) para compuesto 34

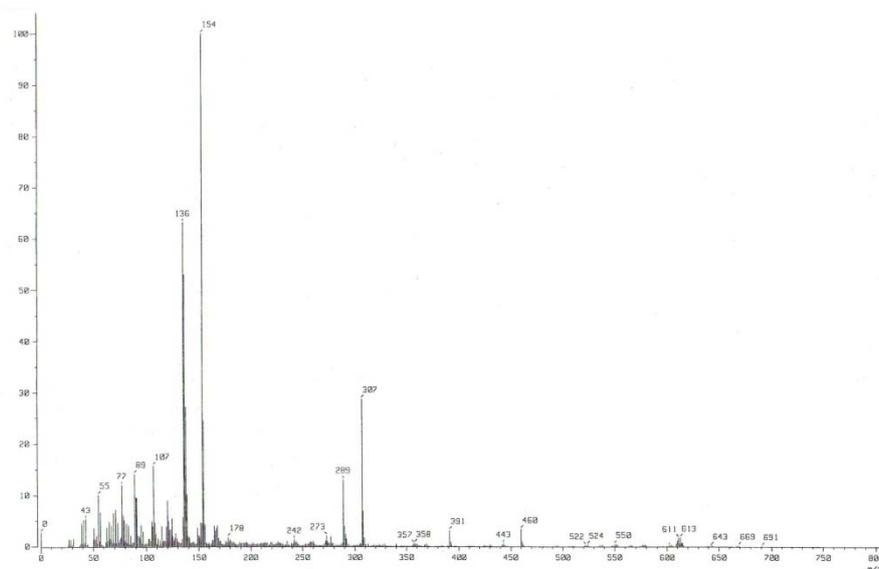


Espectro 8: Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) para el compuesto 34

Compuesto 35

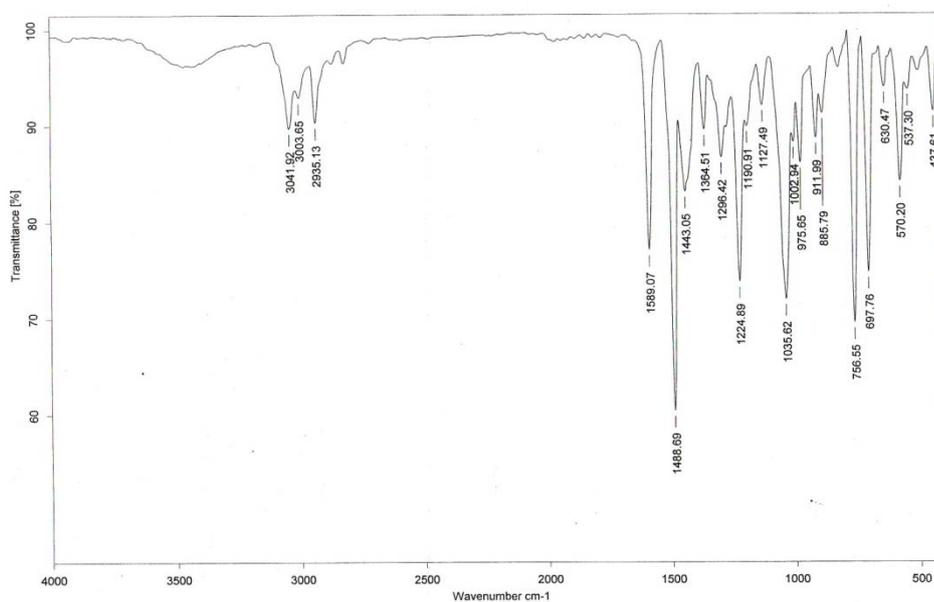
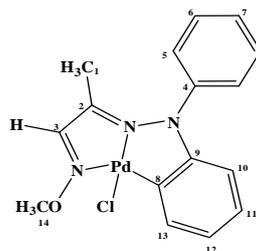


Espectro 9: Espectro de infrarrojo (KBr) para compuesto 35

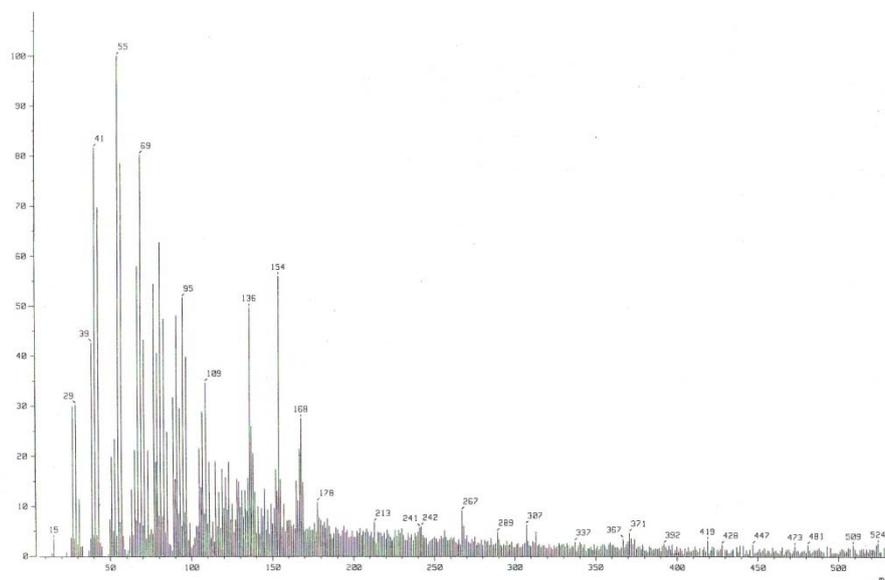


Espectro 10: Espectro de masas (IE) del compuesto 35

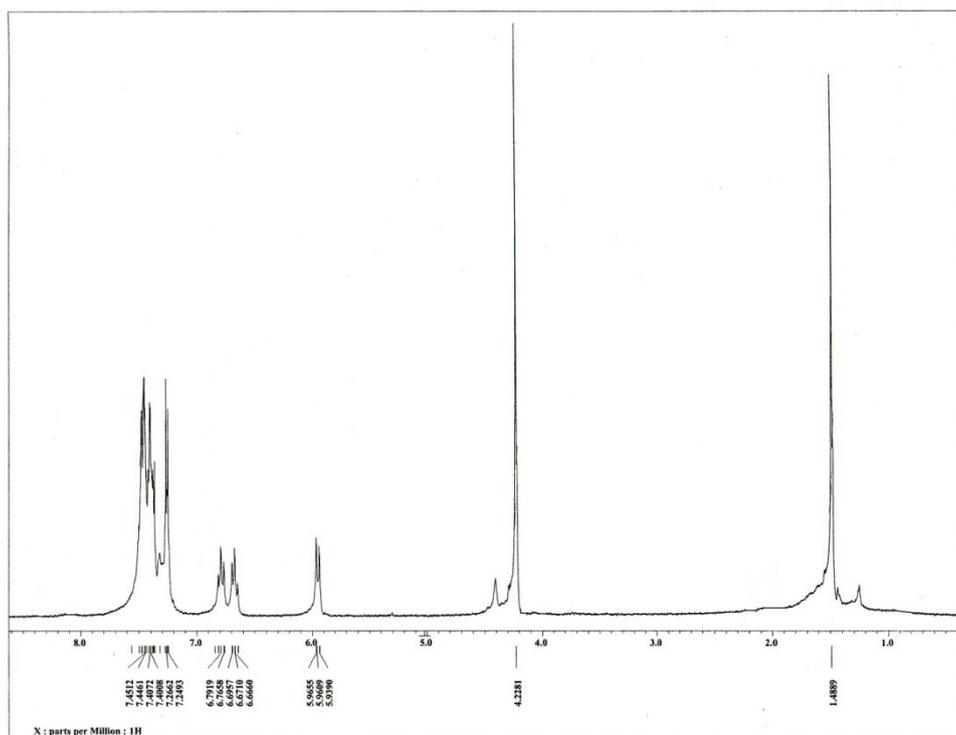
Compuesto 36



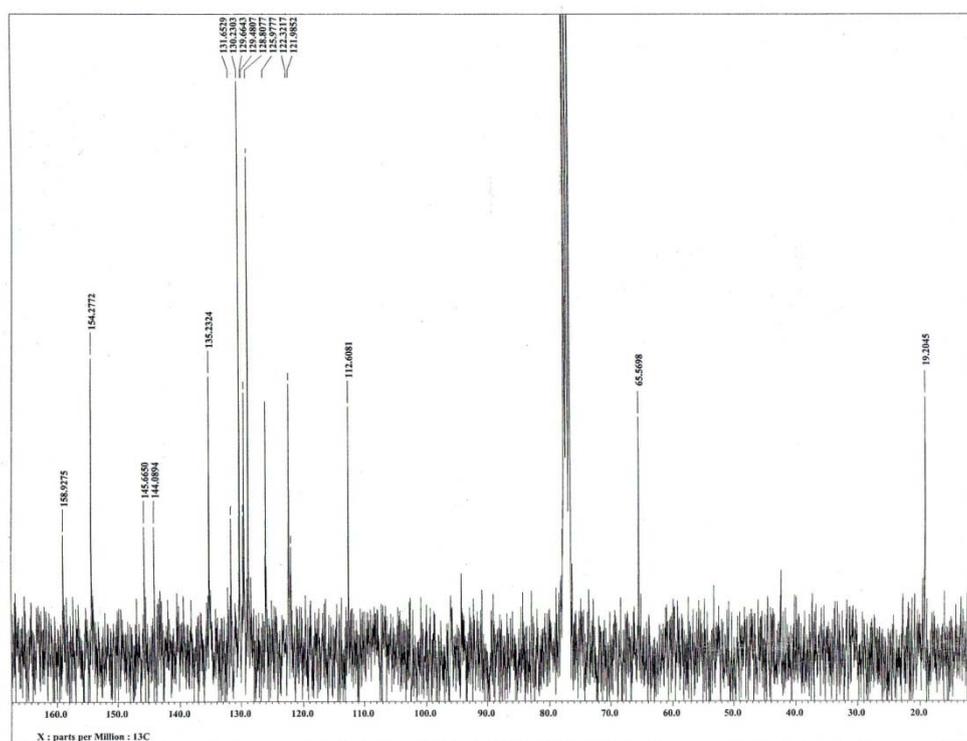
Espectro 11: Espectro de infrarrojo (KBr) para compuesto 36



Espectro 12: Espectro de masas (IE) del compuesto 36



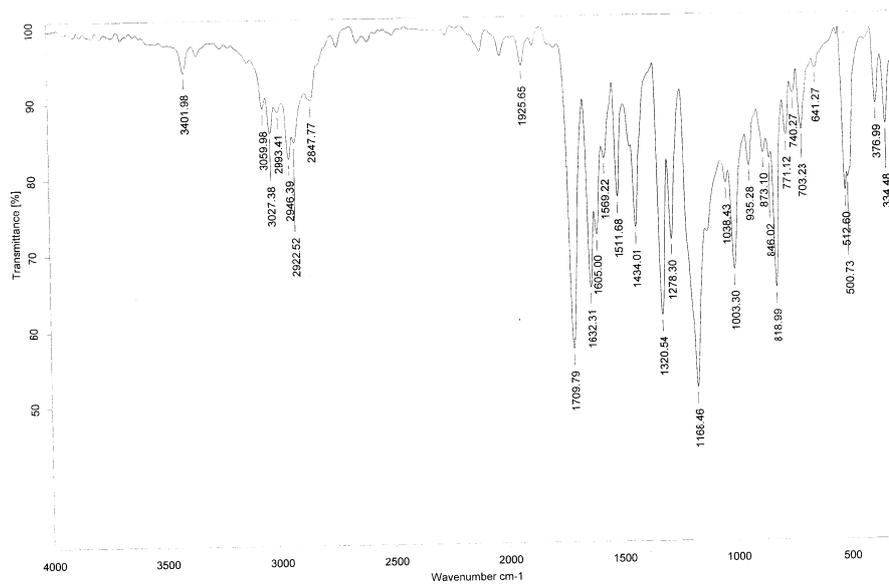
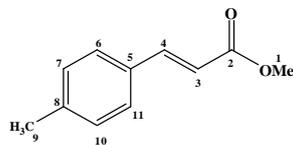
Espectro 13: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) para compuesto 36



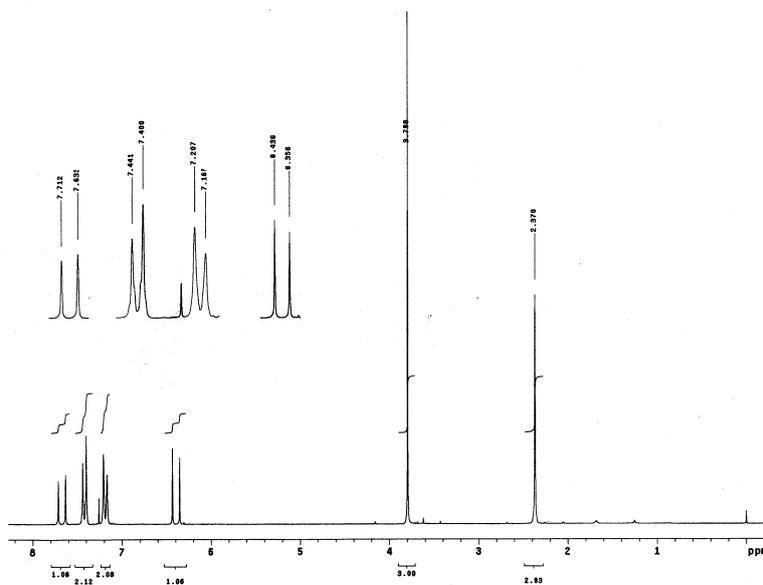
Espectro 14: Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃) para el compuesto 36

Compuesto 37

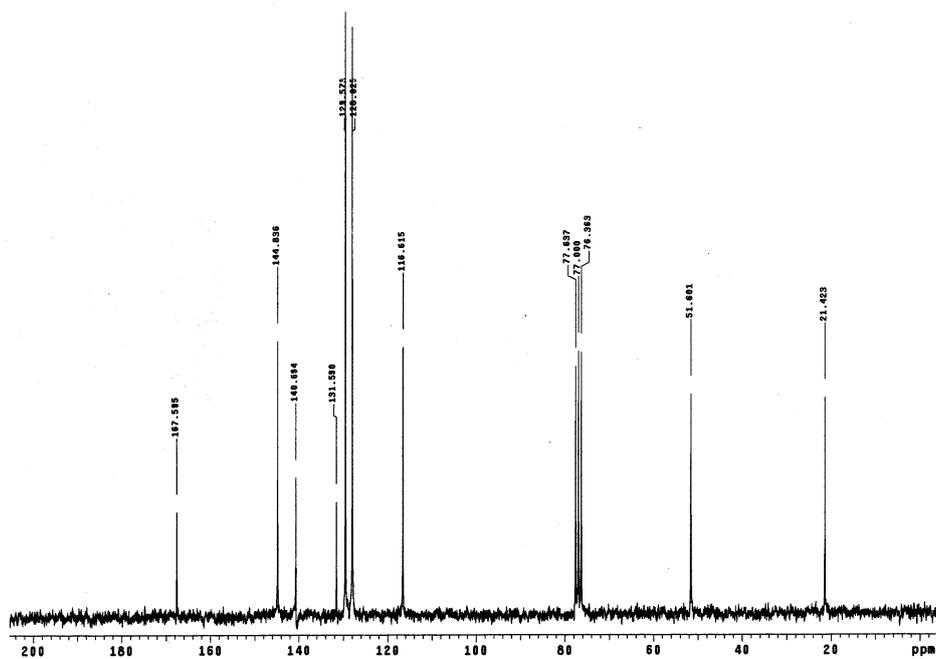
3-(p-tolil)acrilato de metilo



Espectro 15: Espectro de infrarrojo (KBr) para compuesto 37



Espectro 17: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) para compuesto 36



Espectro 18: Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃) para el compuesto 37