



**Benemérita
Universidad Autónoma de Puebla**

FACULTAD DE INGENIERÍA QUÍMICA

“ESTUDIO DE LAS REACCIONES DE ACOPLAMIENTO C-C DE HECK ENTRE HALUROS DE ARILO Y 2-BUTENOL CATALIZADAS POR EL COMPUESTO DE Pd (II) [Pd (Cl)₂(P (C₆H₄Cl-4)₃)₂] USANDO LÍQUIDOS IÓNICOS COMO MEDIO DE REACCIÓN”

TESIS PROFESIONAL

Que para obtener el Título de:

Licenciatura en Ingeniera Química

Presenta:

EDITH LÓPEZ GONZÁLEZ

Director de Tesis:

DRA.MA.DEL CONSUELO MENDOZA HERRERA

Puebla, Pue. Febrero 2016

AGRADECIMIENTOS

A Dios, agradezco acompañarme en este arduo camino de mi vida, por darme las fuerzas y el valor para lograr todo lo que me propuse superando cada obstáculo en compañía de mis seres querido.

A mis padres Alberto López Saldívar y Guillermina González Cora, por darme la vida y porque gracias a su cariño, amor, apoyo y confianza eh logrado dos de mis grandes metas en la vida culminar mi carrera profesional y hacerlos sentirse orgullosos de mí.

A mi hermana Marilyn mi pequeña hermana por la alegría que me da verla crecer y compartir con ella momentos inolvidables.

A la Dra. Ma. del Consuelo Mendoza Herrera por darme la oportunidad de trabajar a su lado, por su paciencia, tiempo y dedicación y sobre todo por ser un gran ejemplo a seguir.

A mi ANGEL Neftalí †, porque aunque nos separa el cielo siempre estarás en mi corazón.

A German Moreno por su amor, paciencia, apoyo incondicional y por ser el complemento que faltaba en mi vida.

A mis amigos Eric, Héctor, Mariana, Moisés y Luis personas extraordinarias que me brindaron los mejores momentos, de los que aprendí que la palabra amigo significa hermano.

A mis profesores quienes me dieron lo mejor de ellos. *"Uno recuerda con aprecio a sus maestros brillantes, pero con gratitud a aquellos que tocaron nuestros sentimientos"*.

Y por último pero no menos importante a todos los que colaboraron en la realización de este trabajo.

NDICE

INDICE	i
ABREVIATURAS	iii
INTRODUCCIÓN	v
OBJETIVOS	vii
Objetivo General.....	vii
Objetivos Particulares.....	vii
CAPÍTULO 1	
ANTECEDENTES	
1.1 LÍQUIDOS IÓNICOS	2
1.1.1 Fundamentos.....	2
1.1.2 Síntesis de Líquidos Iónicos.....	5
1.1.3 Aplicaciones de los Líquidos Iónicos.....	6
1.2 CATÁLISIS	9
1.2.1 Fundamentos.....	9
1.2.2 Catálisis Homogénea.....	12
1.3 REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CARBONO-CARBONO	13
1.3.1 Fundamentos.....	13
1.3.2 Reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio.....	13
1.4 REACCIONES DE HECK CATALIZADAS POR PALADIO	15
1.4.1	
Fundamentos.....	16
1.4.2 Reacciones de Heck empleando Líquidos Iónicos como disolventes.....	21

CAPÍTULO 2

METODOLOGÍA

2.1 REACTIVOS E INSTRUMENTACIÓN.....	27
2.2 PREPARACIÓN DEL COMPUESTO Pd(II)[PdCl ₂ (P(C ₆ H ₄ Cl-4) ₃) ₂].....	28
2.3 LÍQUIDOS IÓNICOS [VImC _x Br] X=4 y 12.....	29
2.4 REACCIONES DE ACOPLAMIENTO C-C DE HECK UTILIZANDO COMO DISOLVENTE LOS LÍQUIDOS IÓNICOS DE TIPO VINILIMIDAZOLIO [VImC _x Br] DONDE X=4 (1) y 12 (2).....	29
2.4.1 Reacciones de Heck acoplamiento C-C empleando como medio de reacción como medio de reacción [VImC ₄ Br].....	29
2.4.2 Reacciones de Heck acoplamiento C-C empleando como medio de reacción como medio de reacción [VImC ₁₂ Br].....	30

CAPÍTULO 3

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3.1 REACCIONES ACOPLAMIENTO C-C DE HECK.....	32
3.1.1 Reacción de acoplamiento C-C de Heck utilizando como disolvente el líquido iónico [VImC ₄ Br].(1a).....	32
3.1.1.1 Análisis por Resonancia Magnética Nuclear de ¹ H.....	34
3.1.2 Reacción de acoplamiento C-C de Heck utilizando como disolvente el líquido iónico [VImC ₁₂ Br] (1b).....	44
CONCLUSIONES.....	47
BIBLIOGRAFÍA.....	49

ABREVIATURAS

AcO	Ion Acetato
AlCl₃	Cloruro de Aluminio
AlCl₄	Tetracloroaluminato
BF₄	Tetrafluoroborato
Br⁻	Ion Bromuro
C₄H₈OH	Butenol
C₆H₅	Fenilo
C₆H₅Cl	Clorobenceno
C-C	Carbono-Carbono
CF₃CO₂⁻	Trifluoroacetato
C-H	Carbono-Hidrogeno
Cl⁻	Ion Cloruro
C-N	Carbono-Nitrogeno
C-O	Carbono-Oxigeno
COOMe	Acetato de Metilo
Cs₂CO₃	Carbonato de Cesio
CuCl₂	Cloruro de Cobre
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et₃N	Trietilamina
F⁻	Ion Fluoruro
FT-IR	Espectrometría Infrarroja
HF₄	Ácido Fluorobórico
Hg(OAc)₂	Acetato Mercúrico

IR	Infrarrojo
$\text{Ir}(\text{CO})_2\text{I}_2^-$	Complejo organoiridico
K_2CO_3	Carbonato de Potasio
KMnO_4	Permanganato de Potasio
Li_2CO_3	Carbonato de Litio
LIs	Líquidos Iónicos
$\text{N}(\text{OTf})_2$	Ion Triflato
NaCO_3	Carbonato de Sodio
Pd	Paladio
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Acetato de Paladio (II)
PF_6^-	Hexafluorofosfato
R,R',R'' y R'''	Grupos alquilo o arilos
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
T.R	Temperatura de Reflujo
T.A	Temperatura Ambiente
$^t\text{BuKO}$	Tert-butoxido de Potasio
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UV-Vis	Espectroscopia ultravioleta-visible
ZnCl_2	Cloruro de Zinc
$([\text{PdCl}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)]_2)$	Alilpaladio (II) cloruro de dímero
$[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$	Diclorobis(trifenilfosfina)(paladio(II))
$[\text{VImC}_{12}\text{Br}]$	Bromuro de 1-vinil-3-dodecilimidazolio
$[\text{VImC}_4\text{Br}]$	Bromuro de 1-vinil-3-butimidazolio
^1H	Isotopo de Hidrogeno

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas ha sido de gran interés para los investigadores la búsqueda de nuevos métodos que permitan mejorar los procesos industriales, mediante la reducción del número de etapas, incremento de rendimiento y disminución de los residuos químicos para hacerlos más seguros y eficientes. Todo esto ha impactado en el uso de tecnologías verdes así como, la amplia aplicación de la catálisis.

Se sabe que en gran parte de los procesos industriales se emplean disolventes orgánicos, aunque estos con el paso de los años se ha observado que son peligrosos por sus características. Debido a esto, hoy en día se buscan alternativas para sustituir estos disolventes por compuestos más amigables para el ser humano y con el medio ambiente. Una propuesta a esto han sido los líquidos iónicos, los cuales destacan por sus propiedades especiales como por ejemplo: no son flamables, no son volátiles, no son tóxicos y en particular son altamente catalíticos, convirtiéndolos de esta manera en el candidato idóneo como sustituto de los disolventes orgánicos.

La aplicación de la catálisis en la industria y en especial en donde se utiliza la síntesis orgánica ha contribuido a la optimización de los procesos químicos. Esto, mediante el uso de catalizadores homogéneos, los cuales en su mayoría son compuestos a base de metales de transición (níquel, paladio, platino, entre otros) conteniendo ligantes como las fosfinas, ferrocenilfosfinas, carbenos N-heterocíclicos, etc.

El uso de la síntesis orgánica a nivel industrial implica el empleo de una diversidad de reacciones, dentro de las que destacan aquellas conocidas como de acoplamiento C-C. Estas sobresalen por su facilidad para la formación de enlaces carbono-carbono y existen diversos tipos en función del catalizador y los sustratos a utilizar en el proceso. Algunas de estas son las reacciones de Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Negishi, Buchwald-Hartwig y Heck, entre otras. Esta última, tiene

gran relevancia en la industria farmacéutica, ya que permite preparar medicamentos como el losartán y montelukast en un menor número de etapas. Cabe resaltar que en la última década el uso de catalizadores homogéneos especialmente a base de paladio y líquidos iónicos como disolventes han conducido a una excelente mejora en el rendimiento de los procesos químicos.

Con base en lo anterior, el presente trabajo tiene está enfocado en el estudio de las reacciones acoplamiento C-C de Heck entre clorobenceno y 2-butenol catalizada por paladio(II) $[\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}-4)_3)_2]$ y nuevos líquido iónico del tipo vinilimidazolio $[\text{VImC}_x\text{Br}]$ ($X = 4, 12$) como medio de reacción, con la finalidad de encontrar nuevas alternativas para sustituir los disolventes orgánicos y así mejorar los procesos químicos haciéndolos más seguros.

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar la eficiencia de la actividad catalítica del sistema formado por $[\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4})_3)_2]$ y líquidos iónicos de tipo vinilimidazolio $[\text{VImC}_x\text{Br}]$ en reacciones de Heck acoplamiento C-C, modificando las condiciones de reacción

Objetivos Particulares

- Realizar las reacciones de Heck entre clorobenceno y butenol empleando como catalizador $[\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4})_3)_2]$ y líquidos iónicos de tipo vinilimidazolio $[\text{VImC}_x\text{Br}]$ donde $X = 4$ y 12 como disolventes y variando la base de Lewis.
- Monitorear los experimentos mediante cromatografía en capa fina.
- Purificar el producto obtenido mediante cromatografía en columna.
- Identificar el producto por resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C .

CAPÍTULO 1

ANTECEDENTES



1. LIQUIDO IONICO

Un líquido iónico (LI) se define como una sal en estado líquido, compuesta por cationes orgánicos y aniones inorgánicos u orgánicos. El catión puede ser heterocíclico o acíclico y el anión un halógeno (Cl^- , F^- , Br^-), inorgánico (BF_4^- , PF_6^- , AlCl_4^- , etc. u orgánico (AcO^- , $\text{N}(\text{OTf})_2$, CF_3CO_2^- , entre otros. Por lo general, existen como líquido por abajo de $100\text{ }^\circ\text{C}$.¹

Estos se han convertido en un tema de interés creciente para muchas transformaciones químicas, ya que no son inflamables, no volátiles, una alta capacidad de asociación con moléculas o iones del soluto, no coordinante y con una alta estabilidad térmica. Por esta razón, representan una posible alternativa para sustituir a los disolventes orgánicos volátiles.²

Debido a lo anterior, son considerados como medios de reacción o catalizadores en la química orgánica por sus propiedades únicas. La composición y propiedades de los líquidos iónicos dependen de las combinaciones de cationes y aniones que lo forman.³

Algunas de sus propiedades se mencionan a continuación:³

- **Presión de vapor:** se sabe que tienen una presión de vapor insignificante por debajo de su temperatura de descomposición. Esta, es la razón principal por la cual los líquidos iónicos se consideran disolventes ecológicos.³
- **Estabilidad térmica:** es limitada por la resistencia de los carbonos y enlaces por puentes de hidrógeno que lo conforman. Por lo general, alcanzan la estabilidad a una temperatura máxima de $350\text{ }^\circ\text{C}$. Estos no son volátiles y por lo tanto no es inflamable a temperatura ambiente; sin embargo, pueden ser combustibles.³
- **Viscosidad:** se rige esencialmente por fuerzas de Van der Waals y su capacidad para formar enlaces por puentes de hidrógeno.⁴
- **Solubilidad:** pueden adaptarse para ser inmiscibles con agua o con ciertos disolventes orgánicos. Muchos LIs poseen la capacidad de disolver una

amplia gama de compuestos inorgánicos y orgánicos. Esto es importante para la disolución de las combinaciones de reactivos en la misma fase.³ Una característica como disolvente verde es tener propiedades de ácido o base, que pueden ser modificadas mediante la alteración de la combinación de cationes y aniones en LI .¹

- **Punto de fusión:** Generalmente uno o ambos iones son grandes y el catión tiene un bajo grado de simetría, como resultado, han reducido la energía reticular y, por lo tanto, disminución del punto de fusión del medio iónico resultante.² Esto es debido a un balance en la simetría de los cationes y aniones que lo constituyen, la flexibilidad en la cadena de los iones y la accesibilidad de carga. Al aumentar la longitud de las cadenas alquílicas del catión se genera un descenso en el punto de fusión, de igual manera, al aumentar el tamaño del anión el punto de fusión desciende.⁵
- **Densidad:** La densidad es la propiedad física de medición más sencilla con la que se caracterizan los líquidos iónicos, y es la menos sensible a las variaciones de temperatura. En condiciones de temperatura y presión atmosférica, la densidad de la mayoría de los líquidos iónicos se encuentra en un rango de 1.05 a 1.35 g/cm³.⁶
- **Viscosidad:** Una de las características importantes de algunos líquidos iónicos es su alta viscosidad, esto puede ser desfavorable para algunas aplicaciones industriales como el bombeo o mezclado. Sin embargo, la viscosidad se puede ajustar por medio de una combinación adecuada de catión y anión que permita alcanzar la viscosidad deseada. Debido a que esta propiedad es constante, independientemente de la velocidad de deformación los LIs se han considerado fluidos newtonianos.

Los LIs se pueden dividir en cinco grupos, basándose en la estructura de su cation: (1) cationes heterocíclicos de cinco miembros, (2) cationes heterocíclicos

de seis miembros y benzo-condensados, (3) cationes con base amonio, fosfonio y sulfonio, (4) cationes imidazolio funcionalizados y (5) cationes quirales.⁷

Algunos cationes más comunes de los líquidos iónicos son amonio cuaternario **(1)**, imidazolio **(2)**, piridinio **(3)**, y fosfonio **(4)**, como se muestra en la **Figura 1.1**

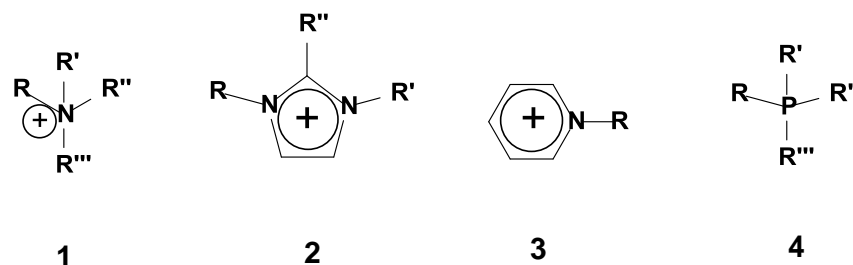


Figura 1.1. Estructuras típicas de cationes de los líquidos iónicos

Desde hace algunos años, la industria se enfoca en el desarrollo de técnicas más ecológicas en las cuales se reduzca el uso de productos tóxicos y emisiones al medio ambiente. Gracias a esta necesidad se han desarrollado nuevos compuestos amigables con el medio ambiente también conocidas como "tecnologías verdes", creando así una opción para reemplazar los compuestos contaminantes y peligrosos.⁸

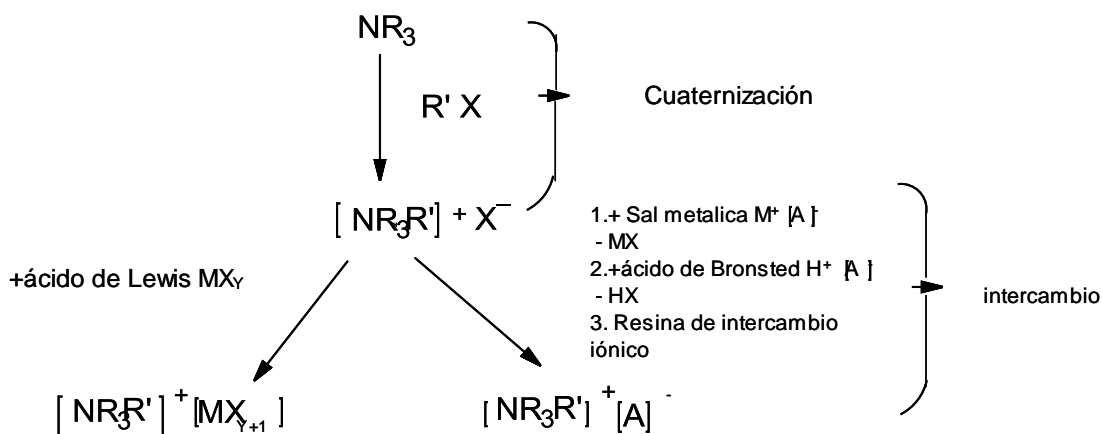
Los líquidos iónicos son una excelente alternativa para sustituir disolventes orgánicos volátiles debido a su capacidad para disolver tanto solutos polares como no polares,⁹ así como también pueden ser modificados estructuralmente para aplicaciones específicas. Los científicos han comenzado a utilizar líquidos iónicos como medios de reacción, catalizadores, reactivos y en los procesos de separación. Esto debido a la importancia que han tomado en las reacciones verdes (utilizan disolventes amigables con el medio ambiente) en síntesis orgánica.¹⁰

1.1 SÍNTESIS DE LÍQUIDOS IÓNICOS

A medida que el estudio de los líquidos iónicos ha crecido en los últimos años, los métodos sintéticos utilizados para su preparación se han vuelto más sofisticados y capaces de dirigirse hacia compuestos más complejos.⁷

La síntesis de líquidos iónicos (**Esquema 1.1**) en general se puede dividir en dos secciones: 1) la formación del catión deseado y 2) el intercambio aniónico en caso necesario para formar el producto deseado.¹¹ El primer paso en la síntesis de líquidos iónicos es la cuaternización de un heterociclo nitrogenado como imidazolio, piridina, isoquinolina, amina terciaria o fosfano por ejemplo, para formar el cation.²

Generalmente, la cuaternización se lleva a cabo por reacción de alquilación utilizando un haluro de alquilo. El resultado que se obtiene después de este paso se conoce como "*líquido iónico de primera generación*". En el segundo paso, el anión puede introducirse por intercambio aniónico o reacción de metátesis usando el ácido correspondiente o una sal metálica.²



Esquema 1.1 Síntesis de líquidos iónicos.

El tiempo de reacción en cada etapa depende de la reactividad de los reactivos implicados, pero en general se lleva a cabo el primer paso en varias horas por

calentamiento convencional; no obstante, el tiempo de reacción puede reducirse considerablemente utilizando fuentes de energía no convencionales como el ultrasonido o irradiación de microondas.¹²

En algunos casos se requiere sólo el primer paso, como en la síntesis de formación de nitrato de etilamonio el cual fue el primer líquido iónico. En muchos casos el catión deseado está disponible comercialmente a un costo razonable, por lo que requiere solamente la reacción de intercambio de aniones. La formación de los cationes puede llevarse a cabo ya sea por protonación con un ácido libre como se señaló anteriormente, o por cuaternización de una amina o una fosfina, usando comúnmente con un haloalcano o diaquilsulfatos.¹¹

Un número de diferentes metodologías han sido reportadas, pero la mayoría de los investigadores utilizan un sistema de reflujo para la reacción de cuaternización. Si es posible, la reacción debe llevarse a cabo bajo nitrógeno o algún otro gas inerte con el fin de excluir el agua y el oxígeno durante la cuaternización.¹³

La presencia de la más mínima impureza puede promover un cambio radical en las propiedades fisicoquímicas de estos compuestos, por lo cual la purificación es una parte importante de la síntesis. Las impurezas pueden ser los por compuestos producidos de los materiales iniciales que no reaccionan, impurezas de haluro, de ácidos y agua.⁷

1.2 APLICACIONES DE LÍQUIDOS IÓNICOS

Los primeros LIs fueron creados con el fin de utilizarlos en la electroquímica. Más adelante, el descubrimiento de su gran utilidad como medios de reacción tanto en procesos químicos y bioquímicos, generó el interés para su estudio y por tanto el desarrollo de nuevos líquidos iónicos.¹⁴

Las aplicaciones incluyen la sustitución de los disolventes de mayor volatilidad, la purificación de gases, catálisis homogénea y heterogénea, medios de reacción biológica y la eliminación de iones metálicos.¹

La posibilidad de modificar las propiedades físicas y químicas de los LIs ha dado lugar a una gran variedad de aplicaciones como catalizadores tanto en síntesis orgánica como inorgánica, biocatálisis y polimerizaciones. En los últimos años ha incrementado el uso de los LIs como disolventes en los procesos químicos a nivel industrial.¹⁵

Algunos de los procesos industriales basados en líquidos iónicos son:

- PROCESO BASIL establecido por BASF a escala comercial para la obtención de alcoxifenilfosfinas en un sistema bifásico, sin la producción de sólidos. En esta reacción se forma un LI inmisible que se separa de la mezcla y puede volver a utilizarse en el siguiente ciclo del proceso. Este proceso es uno de los ejemplos más importantes sobre el uso de LI a nivel industrial, en el cual se producen toneladas de producto, con rendimientos del 98%.¹⁵
- PROCESO DIF ASOL patentado por el Instituto Francés del Petróleo (IFP). Se basa en la dimerización de alquenos, generalmente propeno y buteno, a hexeno y octeno utilizando un líquido iónico como disolvente y un catalizador de níquel. La reacción se lleva a cabo mediante un sistema bifásico donde los productos se quedan en una segunda fase y se separan fácilmente. El catalizador queda disuelto en la fase líquido iónico.¹⁵
- NOVARTIS: este emplea líquidos iónicos como espaciadores de cabeza en cromatografía de gases. La determinación de analitos es posible por el uso de líquidos iónicos con puntos de ebullición bajos que quedarían cubiertos si se utiliza un disolvente orgánico convencional para disolver el analito.¹⁵

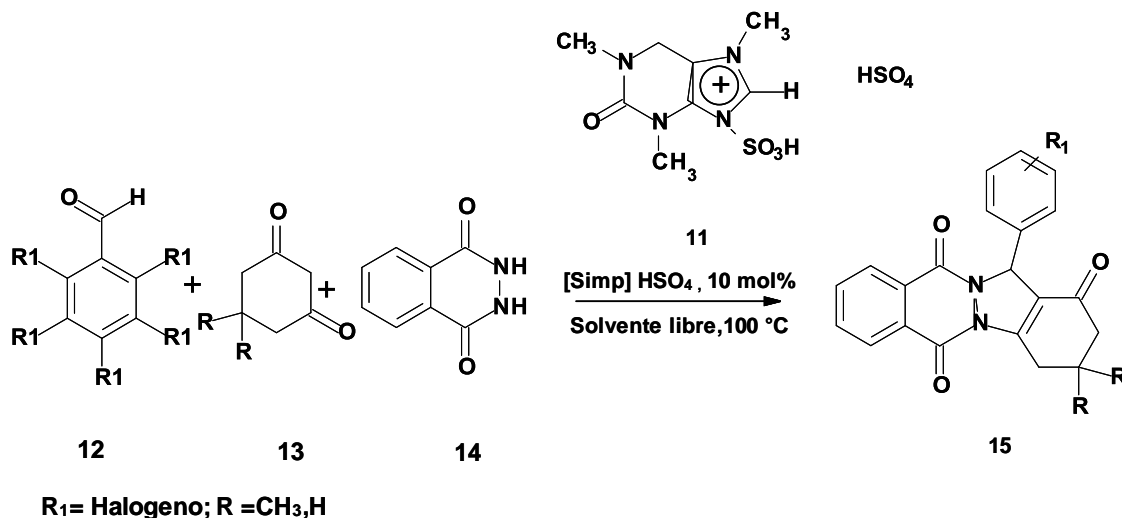
Durante el transcurso del presente año (2015) se han publicado diversas síntesis de nuevos líquidos iónicos. Dentro de estas se puede mencionar la preparación y descripción de un líquido iónico a base de una amina secundaria (**5**), fosfato de dietilo (**7**), y ortoformiato de trietilo (**6**), clorosulfonato de di-*n*-butilamonio (DBA) (**10**) **Esquema 1.2**, realizada por Mudumala V. y colaboradores. El líquido iónico DBA se caracterizó por FT-IR, análisis elemental, espectroscopia de RMN, y

técnicas de dispersión de rayos-X, así como el análisis termogravimétrico. El LI (10) funciona como un catalizador eficiente por ser ambientalmente benigno y reciclable, con tiempos de reacción cortos y alta actividad catalítica para la síntesis de una gran variedad de *N*-bifosfonatos en altos rendimientos. Otro mérito de este líquido iónico muestra que la purificación de los productos por el método no cromatográfico, genera buenos a excelentes rendimientos de los productos.¹⁶



Esquema 1.2 Síntesis de Bisfosfonatos que contienen nitrógeno (N-BPs) (9).

Otro ejemplo es la síntesis de un nuevo líquido iónico, llevada a cabo mediante la reacción de cafeína con ácido clorosulfónico (**Esquema 1.3**), realizada por R. Tayebbe y su grupo de investigación. El LI hidrogenosulfato de ácido 1-imidazolpiridinio-3 sulfonio, [Simp]HSO₄ (11). Este LI se caracterizó mediante el estudio de FT-IR, Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C, UV-Vis, y la fluorescencia. Más adelante, el líquido iónico preparado (11) se utilizó como un catalizador eficaz en la reacción entre aldehídos (12), ftalhidrazida (13), y dimedona (14) en condiciones libres de disolventes para la preparación de derivados de 2H-indazol [2,1-b]ftalazina-1,6,11(13H)-triona(15).¹⁷



Esquema 1.3 Reacción general para la síntesis de diferentes fthalhidrida-trionas.

2. CATÁLISIS

La catálisis es un fenómeno conocido desde tiempos muy antiguos. Hoy en día desempeña un papel fundamental en la fabricación de la gran mayoría de los productos químicos utilizados por nuestra sociedad.

El término catálisis, propuesto por Jöns Jakob Berzelius en 1835, proviene de las palabras griegas kata que significa disminuir y lyein que se refiere a fragmentar. Berzelius definió el término catálisis como “la propiedad de ejercer en otros cuerpos una acción que es muy diferente de la afinidad química. Por medio de esta acción, se producen la descomposición de los cuerpos y formación de nuevos compuestos”.¹⁸

La catálisis es el conjunto de procedimientos y conocimientos que permiten que la velocidad con la que transcurre una reacción se incremente. La velocidad se define en términos de parámetros que pueden ser medidos durante la transformación; así, podemos definirla como la variación de la concentración de uno de los reactivos que desaparece, o de uno de los productos que aparece, en el sistema respecto del tiempo. W. Ostwald fue el primero en señalar que la presencia de un

catalizador en el sistema de reacción se limita a modificar la *velocidad de la transformación*.¹⁸ En 1895 Ostwald definió un catalizador como una sustancia que cambia la velocidad de una reacción química sin que ella misma aparezca en los productos.⁹ Las características más importantes de un catalizador son su actividad y la selectividad.¹⁰

Las principales características que distinguen a un catalizador son: ¹⁸

- No puede actuar en reacciones termodinámicamente imposibles ($\Delta G^{\circ} > 0$).
- Para una reacción en equilibrio, el catalizador no modifica el valor de la constante de equilibrio $Ke = \frac{k_1}{k_2}$ donde k_1 es la constante de equilibrio de los reactivos y k_2 la de los productos.
- El catalizador puede tener uno o dos efectos sobre un sistema, un efecto acelerador o un efecto orientador. En el segundo caso, la función catalítica se observa en la variación de los valores de selectividad de un proceso cuando varias direcciones son termodinámicamente posibles.
- El catalizador tiene una vida limitada; sin embargo, en lapsos cortos, se puede decir que permanece inalterado. Esta característica es de suma importancia para estudios cinéticos.

Los catalizadores son la fuerza motriz de las transformaciones químicas en la industria. Aproximadamente el 85-90% de los productos de la industria química se realizan a través de procesos catalíticos.¹⁹ Los catalizadores son indispensables en:

- Producción de combustibles para el transporte.
- Producción a granel de productos químicos finos.
- Prevención de la contaminación al evitar la formación de residuos.
- Reducción de la contaminación en soluciones transportadas por tuberías.

Los catalizadores se clasifican en: heterogéneos y homogéneos. Un catalizador heterogéneo existe como otra fase en el medio de reacción, típicamente como un sólido en presencia de una solución líquida o gaseosa de los reactivos. Un

catalizador homogéneo se disuelve en el medio de reacción junto con los reactivos y generalmente son complejos de metales de transición.²⁰

Ambos catalizadores (heterogéneos y homogéneos) desempeñan un papel importante en la industria química, aproximadamente el 85 % de todos los procesos catalíticos se basan en catalizadores heterogéneos; no obstante, los catalizadores homogéneos, debido a su alta selectividad, están tomando relevancia en la fabricación de plásticos, productos químicos finos y precursores farmacéuticos, etc.²³

Las diferencias entre catálisis homogénea y heterogénea se muestran en la **Tabla 1.**²⁰

Tabla 1. Diferencias entre catálisis homogénea y heterogénea.

DIFERENCIAS ENTRE CATÁLISIS HOMOGÉNEA Y HETEROGÉNEA		
Característica	Homogénea	Heterogénea
Composición de catalizador y la naturaleza de sitio activo.	Moléculas discretas con sitios activos bien definido	Entidades moleculares no discretos: sitios activos no bien definidos
Determinación de mecanismo de reacción	Relativamente sencilla utilizando técnicas estándar (RMN, IR, etc.)	Difícil
Propiedades del catalizador.	Fácilmente modificados, a menudo altamente selectivo, mala estabilidad térmica, las condiciones de reacción suaves.	Difícil de modificar, condiciones reacciones potentes, térmicamente resistentes.
Facilidad de separación de producto.	A menudo difíciles.	Relativamente fácil

2.1 CATÁLISIS HOMOGÉNEA

Se refiere a un sistema catalítico en el que los sustratos para una reacción y los componentes del catalizador se encuentran en una fase, más a menudo la fase líquida.²¹ Una gran variedad de catalizadores homogéneos disueltos son: ácidos y bases de Bronsted y Lewis, complejos metálicos, iones metálicos, complejos organometálicos, moléculas orgánicas, enzimas naturales y artificiales, etc.²²

La catálisis homogénea es una poderosa herramienta que puede ayudar a reducir al mínimo el número de pasos necesarios, disminuir tanto residuos como los costos del proceso.²³

En muchas reacciones donde falla la catálisis heterogénea, la catálisis homogénea a través de compuestos a base de metales de transición es capaz de llevarse a cabo con mayor eficiencia.⁶ Los puntos fuertes de la catálisis homogénea incluyen diversos tipos de reacciones como son: formación de enlaces C-C, C-H, C-O, C-N e isomerizaciones.⁶

Algunos catalizadores a base de metales en catálisis homogénea se utilizan en procesos industriales tales como los que se muestran en la **Tabla 2**:⁵

Tabla 2. Catalizadores utilizados en procesos industriales.

Proceso	Catalizador utilizado
Oxidación de tolueno a ácido benzoico	AlCl_3 , KMnO_4
Oxidación xileno a ácido ftálico	ZnCl_2
Condensación de ésteres para preparación de poliésteres	$\text{Hg}(\text{OAc})_2$
Carbonilación de metanol a ácido acético	$[\text{Ir}(\text{CO})_2\text{I}_2]^-$

Carbonilación de acetato de metilo a anhídrido acético	$cis-[Rh(CO)_2I_2]^-$
---	-----------------------

Estas reacciones catalíticas tienen la característica de originarse a bajas temperaturas con altas selectividades, esto se logra si la selección del metal de transición y los ligantes, el disolvente y las condiciones de reacción es la adecuada.²¹

3. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO C-C

Los enlaces C-C y C-heteroátomos se encuentran en muchos compuestos que presentan importantes propiedades biológicas, farmacéuticas y de los materiales. La importancia de estos enlaces ha generado la necesidad de desarrollar métodos suaves y generales para su síntesis.²⁴

La combinación de pasos de una reacción catalítica es comúnmente conocida como ciclo catalítico. Esta serie de reacciones es generalmente representada en forma de ciclo porque el punto de comienzo del proceso catalítico es también el punto final de la reacción y el catalizador es regenerado.²⁵

El descubrimiento de reacciones catalizadas por metales de transición para la síntesis de enlaces C-C y carbono-heteroátomo fue un descubrimiento importante para los químicos sintéticos.²⁶ El Premio Nobel en Química en 2010, fue otorgado a Heck, Suzuki-Miyaura y Sonogashira por el desarrollo de métodos catalizados por paladio a través de reacciones de acoplamiento C-C. La formación de nuevos enlaces C-C es de importancia central en la química orgánica y un requisito previo para toda la vida en la tierra.²⁷

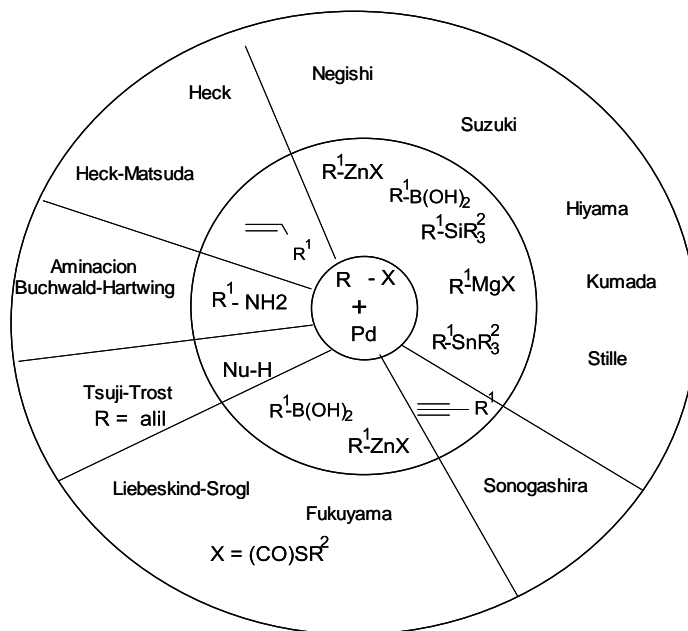
3.1 REACCIONES DE ACOPLAMIENTO C-C CATALIZADAS POR PALADIO

El principio de las reacciones de acoplamiento C-C es que dos moléculas se ensamblan sobre el metal a través de la formación de enlaces metal-carbono.³² De esta manera, los átomos de carbono unidos a paladio son llevados muy cerca uno del otro. En el siguiente paso se acoplan entre sí y esto conduce a la formación de un nuevo enlace sencillo C-C.²⁷

Además de los tres tipos de reacción ganadores del premio nobel existen muchas otras reacciones orgánicas usadas en la industria química para la formación de enlaces C-C con paladio como metal catalíticamente activo, como se muestra en el **Esquema 1.4**¹³

A continuación se mencionan características de algunas reacciones:

1) Reacción de Suzuki-Miyaura. En esta se produce la transmetalación con derivados orgánicos de boro, es la reacción catalizada por paladio más estudiada debido al amplio espectro de compuestos que pueden acoplarse con excelentes



Esquema 1.4. Tipos de reacciones de acoplamiento Carbono-Carbono.

rendimientos.²⁸ Esta reacción se puede llevar a cabo en muy diversas condiciones de temperatura y empleando disolventes tanto orgánicos como acuosos. Es por ello que se ha empleado para sintetizar estirenos, estilbenos y olefinas, obteniendo muy buenos rendimientos y selectividades.²⁸ El trabajo inicial en el acoplamiento de haluros de alqueno con boranos y tetrakis(trifenilfosfina)paladio, Pd(PPh₃)₄ en 1979 identificó el papel clave de la base, conduciendo a altos rendimientos.³⁰

2) Reacción de Stille. La síntesis de cetonas a partir de ácido de cloruro y compuestos orgánicos de estaño utilizando Pd como catalizador fue reportada por Stille en 1978. El alcance y la versatilidad de esta química se demostraron a mediados de la década de 1980, aunque su aplicación industrial se ha visto limitado por las preocupaciones sobre los residuos de estaño en las corrientes de productos y residuos.³³

3) Reacción de Hiyama. La reacción con organosilanos se desarrolla por acoplamientos C-C, las condiciones adecuadas fueron propuestas por Hiyama en 1988. El catalizador utilizado fue ([PdCl(η³-C₃H₅)₂]) a 50 °C dando rendimientos aceptables con yoduros y bromuros de arilo.³²

4) Reacción de Negishi. Estudió el acoplamiento de una gama de derivados organometálicos (aluminio, magnesio, zinc y zirconio), utilizando derivados organometálicos de zinc. En 1997 utilizó [PdCl₂(PPh₃)₂] para generar la especie catalítica Pd(0). Las reacciones de los cloruros de heteroarilo fueron ampliamente estudiados empleando una variedad de catalizadores a base de Pd(0) y Pd(II).²⁹

5) Reacción de Sonogashira. Esta reacción se utiliza a menudo para convertir cloruros de heteroarilo a heterociclos de anillos fusionados. La combinación del catalizador de Pd (típicamente [PdCl₂(PPh₃)₂]) con yoduro de cobre y una amina como base condujo a un acoplamiento bajo condiciones de reacción suaves, es decir, temperatura ambiente en seis horas.³¹

3.1.1 REACCIONES DE HECK CATALIZADAS POR PALADIO

En 1968 Richard Heck, quien trabajaba en el laboratorio de investigación de la compañía Hercules Inc. en Wilmington, EUA, reportó nuevas reacciones químicas utilizando sales de Pd como reactivo clave para unir átomos de carbono, demostrando que las sales de arilpaladio preparadas por transmetalación de compuestos organomercúricos, eran reactivos de utilidad en reacciones de sustitución de grupos vinilo.⁴⁸ Heck sabía que este tipo de compuestos organometálicos de paladio eran muy reactivos frente a olefinas y su manejo era complicado, así que ideó una manera de conseguirlos como intermediarios de reacción al añadir cantidades catalíticas de una sal de paladio a una disolución de un compuesto organometálico de mercurio, mucho más estable y menos reactivo. De este modo, se controlaba la reactividad del compuesto organometálico de paladio que pasaba a comportarse como el verdadero promotor de la reacción.⁴⁷

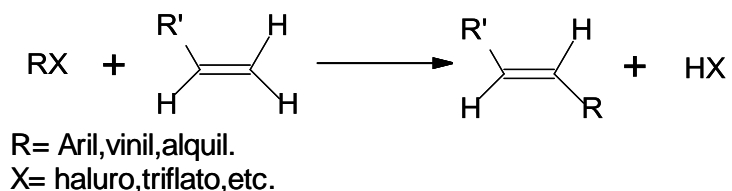
La reacción de Heck es el acoplamiento entre una olefina (nucleófilo) y un electrófilo (generalmente un haluro poco reactivo en reacciones de sustitución nucleófila)³⁴

Heck había descubierto una manera muy eficiente para la arilación (o alquilación) de una olefina, la cual se convertiría en una de las más importantes para la creación de enlaces simples carbono-carbono en la síntesis orgánica hasta el día de hoy. Pero aún faltaba mejorar el proceso ya que al final de la reacción se forma Pd(0), de lo que se deduce que ésta no es catalítica en su totalidad. Por eso, Heck incorporaría posteriormente el uso de CuCl₂ como reoxidante del Pd(0), haciendo que la reacción fuera catalítica.⁴⁷

En particular, la arilación de Heck de alcoholes alílicos catalizada por Pd ha sido un tema atractivo de la investigación durante mucho tiempo, ya que sus productos, los alcoholes alílicos sustituidos, proporcionan intermediarios útiles para la síntesis de fármacos.³⁵ Así también, la arilación de Heck de olefinas ha sido una herramienta poderosa para la formación eficiente de los enlaces Csp²-Csp².³⁶

El primer catalizador utilizado por Heck fue el acetato de paladio(II), aunque utilizó otros catalizadores de paladio con los cuales la reacción fue más lenta y el rendimiento menor en comparación al acetato de paladio(II).³²

En 1972, Heck realizó una modificación importante de su reacción, la cual aumentó su utilidad sintética. En esta nueva versión, que se convirtió en el protocolo estándar para llevar a cabo la reacción de Heck (**Esquema 1.5**), el compuesto organopaladio, RPdX (R=Me, Ph; X=haluro) se genera a partir de un organohaluro (RX) y Pd(0), en una etapa denominada adición oxidativa.³⁷



Esquema 1.5 Reacción general de acoplamiento carbono-carbono de Heck.

La reacción se ha aplicado en muchas áreas, incluyendo productos químicos finos y naturales. Los catalizadores más eficientes para la reacción de Heck son compuestos de paladio solubles, generalmente conteniendo fosfinas como ligantes.³⁶

En el **Esquema 1.6**, se muestra el ciclo catalítico general para la reacción de Heck, el cual contiene las principales etapas de esta. La reacción comienza cuando el Pd (0) que es el catalizador activo reacciona con el organohaluro RX este paso se denomina *adición oxidativa*. En esta reacción, el estado de oxidación del paladio cambia de Pd(0) a Pd(II) con la formación de un compuesto de organopaladio RPdX. En este proceso se forma un nuevo enlace paladio-carbono. En el siguiente paso la olefina y el grupo R están unidos al metal y pueden reaccionar uno con el otro. Posteriormente, el grupo R migra a uno de los carbonos de la olefina y el paladio coordinado se desplazará al otro carbono de la olefina. Esta fase se denomina *inserción migratoria* y genera el enlace carbono-carbono. Finalmente, la liberación del grupo orgánico a través de la *eliminación de*

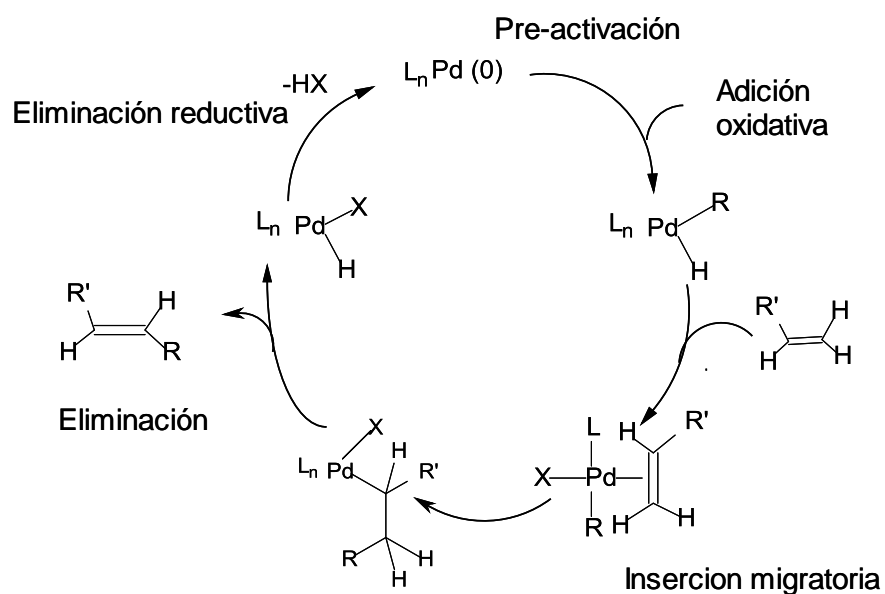
un hidruro, el cual forma la nueva olefina en los que el grupo R organohaluro RX ha sustituido un átomo de hidrógeno en el sustrato olefina. En esta etapa se forma una especie HPdX de corta duración, que pierde HX para formar Pd(0). Esta especie formada, está lista para entrar en otro ciclo catalítico.²⁷

Por razones económicas, la recuperación y el reciclaje del catalizador de paladio son de gran importancia.³⁸

El primer estudio en explorar el alcance de la reacción de Heck fue reportado por Matsuda en 1977 y, como resultado, la reacción se conoce comúnmente como la reacción de Heck-Matsuda. Sin embargo, desde este reporte el compuesto aromático utilizado en estas reacciones de acoplamiento de Heck se ha limitado a haluros de arilo y triflatos. Es por ello que, es de gran interés ampliar el alcance de la reacción de Heck–Matsuda.³³

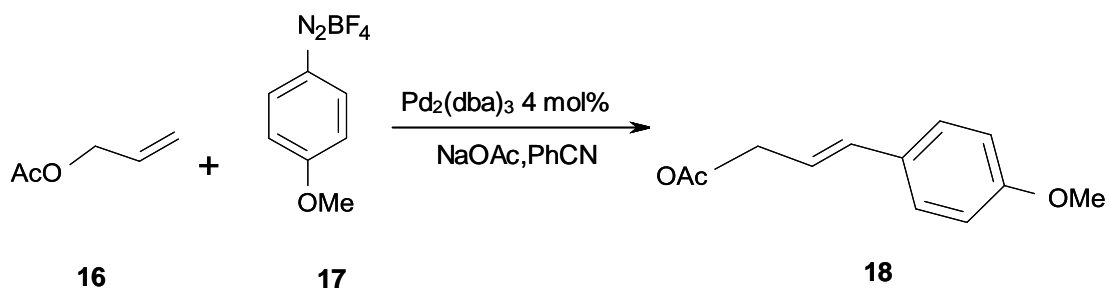
En los últimos años se han realizado estudios sobre el alcance de las reacciones de Heck, algunos reportes se mencionan a continuación:

En el año 2009, Venturi M.A. y colaboradores realizaron la investigación de la



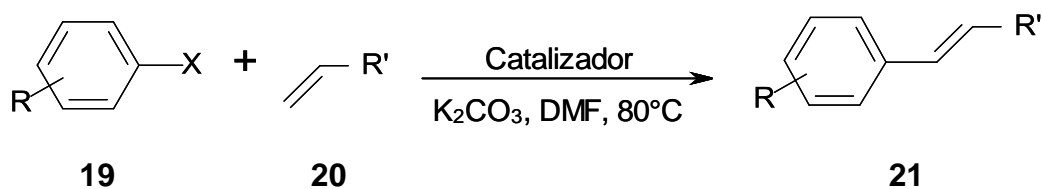
Esquema 1.6 Ciclo catalítico general para la reacción de Heck.

arilación de Heck con acetato de alilo (**16**) y sales de arenodiazonio (**17**) como se muestra en el **Esquema 1.7**. Este procedimiento utiliza un compuesto de benzonitrilo como disolvente, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como catalizador y NaOAc como base, obteniendo así ésteres alílicos arilados (**18**) en un rendimiento del 88 %, a temperatura ambiente y un tiempo de reacción de 1 h, con control de regioestereoquímica a favor del isómero deseado.³⁹



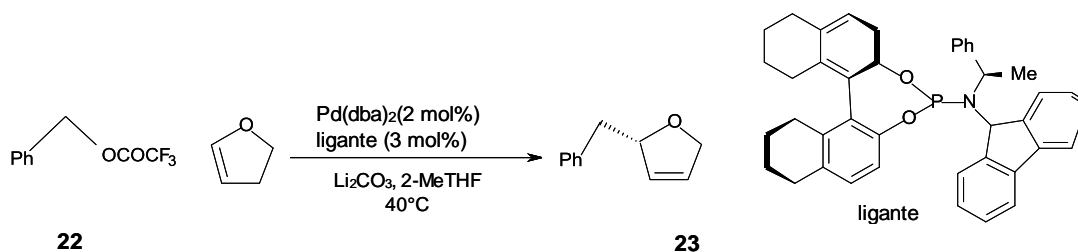
Esquema 1.7 Arilación de Heck con acetato de arilo.

En el año 2010, Islam M. y colaboradores, sintetizaron un nuevo catalizador de paladio libre de fosfina [$\text{Pd}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{N-Pol})(\text{PhCN})\text{Cl}$] (Pol= poli-*N*-vinilcarbazol), el cual es altamente eficiente para la reacción de acoplamiento de Heck con haluros de arilo (**19**) y alquenos terminales (**20**) la reacción se muestra en el **Esquema 1.8**. Se encontró que el catalizador era estable, activo y no contaminante bajo las diversas condiciones de reacción seleccionados. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente generando excelentes rendimientos que van desde 89 hasta 95%, logrando reutilizar el catalizador hasta seis veces. El producto obtenido dependerá del grupo R' (C_6H_5 , COOMe) (**21**) Debido a lo anterior, a la alta eficiencia y la disminución de costos hacen que sea un protocolo ideal desde el punto de vista industrial.⁴⁹



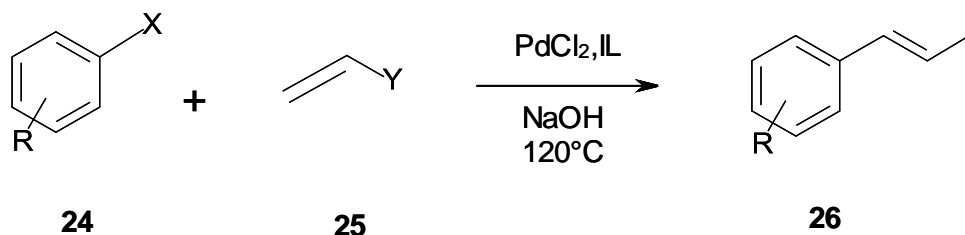
Esquema 1.8 Reacción de Heck entre haluros de arilo y alquenos terminales usando como catalizador $[\text{Pd}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{N-Pol})(\text{PhCN})\text{Cl}]$.

Posteriormente, en el año 2012, Yang Z. y colaboradores realizaron los primeros ejemplos de reacciones asimétricas Heck-Mizoroki (**Esquema 1.9**) utilizando electrófilos bencilo (**22**), en donde se identificó una nueva fosforamidita (**23**) como un ligante quiral eficaz en la reacción catalizada por paladio. La reacción es compatible con grupos funcionales polares.⁵⁰



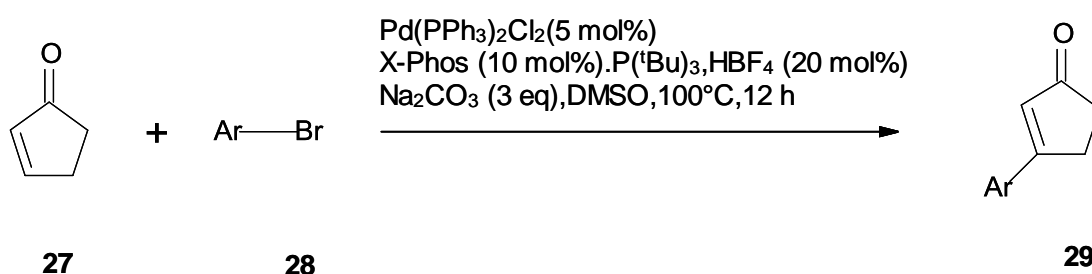
Esquema 1.9 Reacción asimétrica Heck-Mizoroki con electrófilos de bencilo.

Durante el año 2014, Nowrouzi N. y su grupo de investigación desarrollaron un método muy fácil y barato para la fosforilación de trialquilaminas y su aplicación en la reacción de acoplamiento de Heck entre haluros de arilo (**24**) (**Esquema 1.10**). Las fosfinas trialquil-amonio obtenidas a través del uso de compuestos como por ejemplo el PdCl_2 pueden reducir $\text{Pd}(\text{II})$ a $\text{Pd}(0)$ y generar $\text{Pd}(0)$. La estabilidad y el reciclaje del catalizador puede ser considerado como otras ventajas de este sistema. La reacción se lleva a cabo entre estireno (**24**), haluros de arilo (**25**) obteniendo acrilato de n-butilo (**26**).¹⁰



Esquema 1.10 Reacción de Heck de acrilato de n-butilo y estireno con haluros de arilo.

En el transcurso del año pasado (2015), Goyal T. e investigadores desarrollaron un protocolo simple y eficiente para la reacción de Heck de alquenos cíclicos (**27**) con bromuros de arilo (**28**) (**Esquema 1.11**). Una combinación de ligando X-fosfato y tetrafluoroborato de hidrógeno tri-tert-butilfosfonio en presencia de PdCl₂(PPh₃)₂ y Na₂CO₃ en DMSO se encontró que era eficaz y selectivo para bromuros de arilo ricos en electrones y con alto alcance para alquenos cíclicos (**29**).⁴⁶



Esquema 1.11 Reacción de Heck entre alquenos cíclicos y bromuros de arilo.

3.1.1.1 REACCIONES DE HECK EMPLEADO LÍQUIDOS IÓNICOS COMO DISOLVENTES

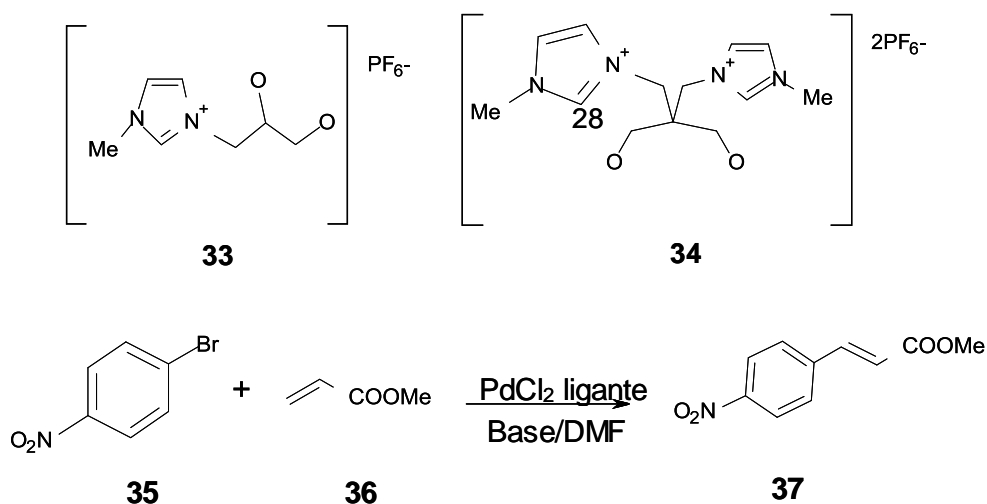
Como se menciona en el punto 1, los líquidos iónicos se han considerado como una excelente opción para sustituir a los disolventes orgánicos por sus excelentes propiedades físicas. Debido a esto y a la importancia de las reacciones de Heck, en los últimos años se han realizado estudios de este tipo de reacciones empleando LIs como medios de reacción. Dentro de los reportes que se encuentran en la literatura se puede mencionar el estudio de las reacciones de síntesis de olefinas (**30**) con sales de arenodiazonio (**31**) catalizadas por paladio (**Esquema 1.12**), realizada por George W. y colaboradores en el año 2004. En estas reacciones utilizaron como disolvente el líquido iónico 1-butil-3-hexafluorofosfatometilimidazolio (BmimPF₆) (**32**), observando que los resultados estaban en función de la olefina empleada: acrilato de metilo o acrilonitrilo de

metilo, conduciendo a excelentes rendimientos (de 70 a 82%). La ventaja de poder reutilizar el sistema catalítico le da mayor importancia a este estudio.⁴⁰



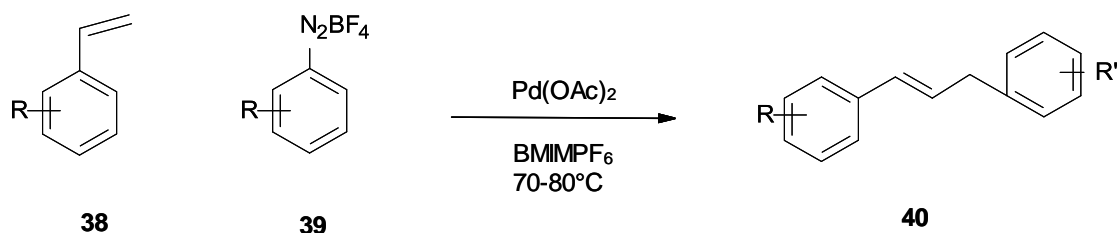
Esquema 1.12 Síntesis de olefinas con sales de arenodiazonio.

En el año 2009, Cai Y. y colaboradores sintetizaron los líquidos iónicos de imidazolio-diol funcionalizados, 1-(2,3-dihidroxipropil)-3-metilimidazolio hexafluorofosfato (**33**) y 2,2-bis(1-metil-imidazolio)hexafluorofosfato de 1,3-propanodiol (**34**). Estos LI fueron sintetizados y utilizados como ligantes libres de fosfina en la reacción de Heck entre *p*-bromonitrobenceno (**35**) y acrilato de metilo (**36**) catalizada por PdCl₂-**2**, obteniendo así el compuesto **trans-3-(4-nitrofenil)-ácido acrílico metil ester** (**37**) (**Esquema 1.13**). La arilación de acrilatos puede ser más eficiente cuando es catalizada por PdCl₂-**2** en DFM con Et₃N como base, obteniendo excelentes selectividades en los productos, y la reutilización del catalizador.⁴¹



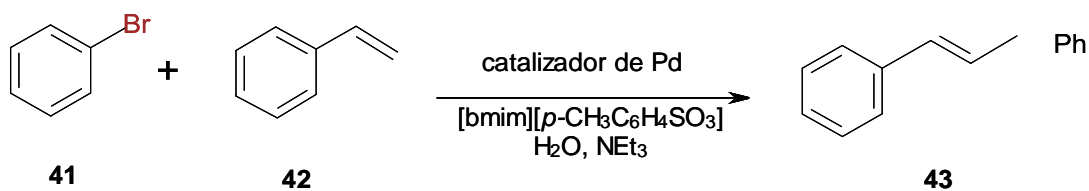
Esquema 1.13 Líquidos iónicos utilizados como disolventes en la reacción de Heck.

Más adelante en el año 2011, Kalkhambkar G.R. y colaboradores realizaron estudios sobre la síntesis de olefinas mediante la reacción de Heck-Matsuda entre alquenos (**38**) (**Esquema 1.14**) demostrando que al ser catalizada por Pd(OAc)₂, utilizando sales del arenodiazonio (**39**) inmovilizado en imidazolio y el LI [BMIMPF₆] y [BMIMBF₄], genera altos rendimientos. El aislamiento del producto (**40**) y el reciclaje del LI representan características sobresalientes de este método.⁴²



Esquema 1.14 Síntesis de olefinas mediante la reacción de Heck-Matsuda catalizada por Pd(OAc)₂.

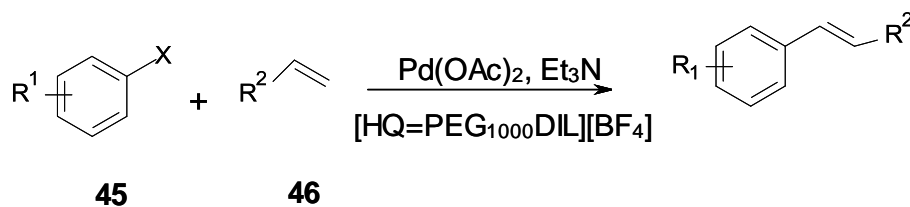
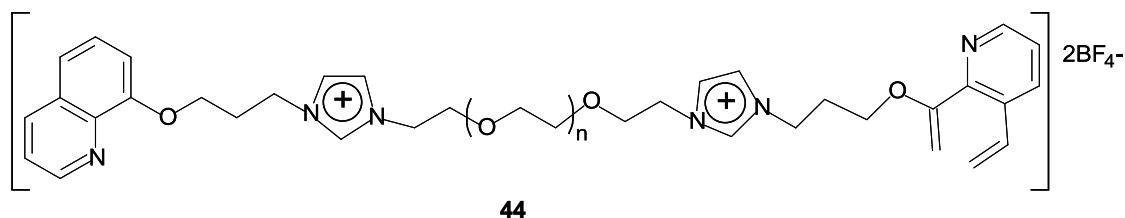
Ese mismo año (2011), Wei J. y colaboradores propusieron y establecieron un sistema altamente eficiente para el acoplamiento de Heck de bromuro de arilo (**41**) con estireno (**42**) formado por Pd-TPPTS (donde TPPTS = sal trisódica de tri(sulfonilfenil) fosfina) y líquido iónico libre de halógenos, [Rmim][*p*-CH₃C₆H₄SO₃], (R=metilo, etilo, *n*- butilo, *n*-hexilo, *n*-octilo y *n*-dodecil), **Esquema 1.15**. La mayoría de los sustratos generaron conversiones casi completas (95%) utilizando el catalizador en una concentración de 1 mol% a 110 °C. Los productos resultantes (**43**) se pueden separar fácilmente mediante una simple extracción líquido-líquido, y el catalizador inmovilizado por líquidos iónicos se puede emplear consecutivamente cinco veces sin pérdida significativa en la actividad catalítica.⁴³



Esquema 1.15 Acoplamiento de Heck de haluros de arilo con estireno compuesto por Pd-TPPTS.

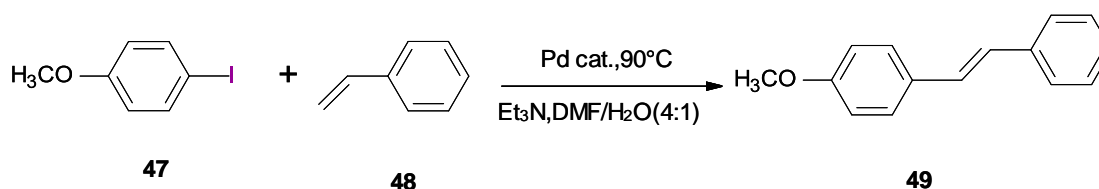
En el año 2013, Yinglei Wang y colaboradores sintetizaron y caracterizaron un nuevo líquido iónico 8-hidroxiquinolina-poli(etilenglicol) funcionalizado con un puente dicatiónico ([HQPEG₁₀₀₀-DIL][BF₄]) (**44**). Este se usó como un ligante de manera eficiente, y observaron que es posible reutilizarlo en la reacción de Heck catalizada por Pd en condiciones libres de disolventes entre haluros de arilo (**45**) y olefinas (**46**) (**Esquema 1.16**). Es importante destacar que el Pd(OAc)₂/[HQPEG₁₀₀₀-DIL][BF₄] puede ser recuperado y reutilizado sin pérdida de la actividad catalítica después de cinco ciclos.⁴⁴

Durante el transcurso del año 2014, Wang F. y colaboradores sintetizaron un catalizador de nano-partículas de paladio (PdNPs) en líquido iónico libre de halógenos (Lactato 1-butil-3-metilimidazolio, [bmim]Lac). La actividad del



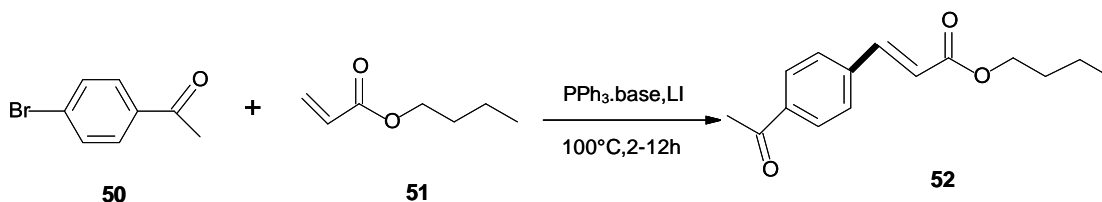
Esquema 1.16 Reacción entre haluros de arilo y olefinas utilizando un líquido iónico.

catalizador PdNPs[bmim]Lac se utilizó en la reacción de Heck-Mizoroki entre 4-yodoanisol (**47**) y estireno (**48**) (**Esquema 1.17**), dando origen a productos (**49**) con buenos rendimientos (80-95 %) bajo las condiciones óptimas (90 °C durante 9 h). El catalizador puede reusarse en el ciclo catalítico hasta seis veces consecutivas.⁴⁵



Esquema 1.17 Efecto del catalizador PdNPs[bmim]Lac en la reacción de Heck-Mizoroki.

En el año 2015 Wang Y. y colaboradores sintetizaron nuevos complejos de paladio de ion híbrido los cuales fueron preparados mediante la reacción de PdC₂, en DMF(dimetilformamida) con la presencia de piridina y Cs₂CO₃ como base a temperatura ambiente durante 5 h. Estos nuevos compuestos se caracterizaron por RMN de ¹H y espectrometría de masas. Se aplicaron eficazmente como catalizadores reciclables para la Reacción Mizoroki-Heck en líquidos iónicos. Para la reacción entre 4-yodoacetofenona (**50**) y acrilato de n-butilo (**51**) (**Esquema 1.18**), se obtiene un alto rendimiento del producto (**52**) y la reutilización del catalizador hasta nueve ciclos.⁵¹



Esquema 1.18 Reacción entre 4-yodoacetofenona y acrilato de n-butilo.

CAPÍTULO 2

METODOLOGÍA



En este capítulo se describe la metodología usada en las reacciones de acoplamiento C-C de Heck catalizadas por paladio(II) empleando como medio de reacción líquidos iónicos del tipo vinilimidazolio $[VImC_xBr]$ ($X=4$ y 12). Así también, se mencionan los reactivos utilizados y la instrumentación de caracterización de los compuestos de interés.

2.1 REACTIVOS E INSTRUMENTACIÓN

En la **Tabla 2.1** se indican los reactivos utilizados para las reacciones de acoplamiento C-C de Heck estudiadas en el presente trabajo.

Tabla 2.1 Reactivos empleados en las reacciones de acoplamiento C-C de Heck estudiadas en el presente trabajo.

Nombre	Fórmula	Proveedor
Carbonato de Sodio	Na_2CO_3	Golden Bell
Ter-butóxido de potasio	$tBuOK$	Golden Bell
Butenol	C_4H_8OH	Aldrich Chemical company
Clorobenceno	C_6H_5Cl	Aldrich Chemical Company
Líquido iónico	$[VImC_4Br]$	IMP
Líquido iónico	$[VImC_{12}Br]$	IMP

Todos los disolventes fueron de la marca *ALYT*.

El gel de sílice usado como soporte para la cromatografía en columna es de la marca Marcherey-Nagel.

La cromatografía en capa fina se llevó a cabo en cromatoplasmas prefabricadas sobre soporte de aluminio, con indicador fluorescente sensible a la longitud de onda $\lambda=254$ nm.

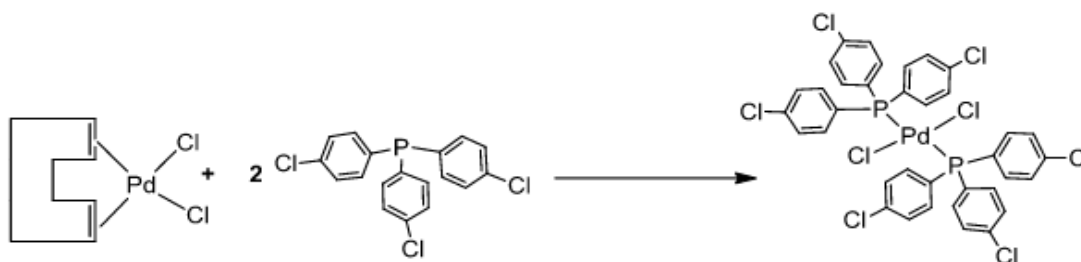
Se utilizó la lámpara UV-Vis UVPUSAUVGL-25 Compact UV lamp 254/365 nm para revelar las cromatoplasmas.

Los espectros de RMN de ^1H fueron obtenidos a temperatura ambiente en un equipo Varian Mercury VX400 (400 MHz y 300 MHz para ^1H) así como Bruker 500 MHz, usando como referencia TMS ($\delta=0$). El disolvente utilizado fue cloroformo deuterado (0.03% v/v TMS).

2.2 Preparación del compuesto Pd(II)[PdCl₂(P(C₆H₄Cl-4)₃)₂]

En un matraz de bola se añadieron 0.400 g de tris(4-clorofenil)fosfina, posteriormente se adicionaron 5 ml de acetona, dejando en agitación esta mezcla por 5 min. Inmediatamente después se agregaron 0.252 g de Dicloro-(1,5-ciclooctadieno)paladio(II) y se dejó en agitación por 5 min más. Una vez transcurrido este tiempo se agregaron 5 mil de CH₂Cl₂ tomando la solución un color anaranjado. La reacción se mantuvo en agitación continua a temperatura ambiente por 24 horas. Concluido este tiempo se dejó evaporar lentamente el disolvente, obteniendo así un sólido cristalino naranja.

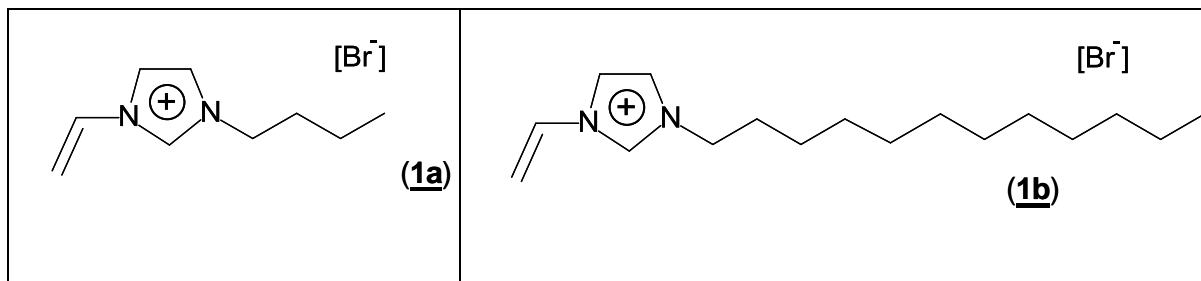
En el **Esquema 2.1** se muestra la reacción general para la obtención del compuesto Pd(II)[PdCl₂(P(C₆H₄Cl-4)₃)₂]



Esquema 2.1 Reacción general para la síntesis del compuesto Pd(II)[PdCl₂(P(C₆H₄Cl-4)₃)₂].

2.3 LIQUIDOS IÓNICOS [VImC_xBr] X = 4 Y 12

Los líquidos iónicos de tipo vinilimidazolio a evaluar [VImC_xBr] (X=4 (**1**) (bromuro de 1-vinil-3-butilimidazolio) y X=12 (**2**) (bromuro de 1-vinil-3-dodecilimidazolio) (**Esquema 2.2**) en el presente trabajo fueron facilitados por el Instituto Mexicano del Petróleo (IMP), los cuales fueron preparados en un trabajo previo.⁵²



Esquema 2.2 Líquidos iónicos de tipo vinilimidazolio.

2.4 REACCIONES DE ACOPLAMIENTO C-C DE HECK UTILIZANDO COMO DISOLVENTE LOS LÍQUIDOS IÓNICOS DE TIPO VINILIMIDAZOLIO [VImC_xBr] DONDE X=4 (**1a**) y 12 (**1b**)

2.4.1 Reacciones de Heck acoplamiento C-C empleando como medio de reacción [VImC₄Br] (**1a**)

En un matraz de 2 bocas conteniendo líquido iónico [VImC₄Br] (2.95 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno y agitación constante, se agregó [Pd (Cl)₂(P(C₆H₄Cl-4)₃)₂] (0.5 mol%) como catalizador y 2 eq. de base (^tBuOK o Na₂CO₃). Posteriormente, se adicionó 2-butenol (2.95 mmol) y clorobenceno (2.95 mmol), manteniendo la mezcla de reacción bajo agitación constante a temperatura ambiente y/o reflujo. Las reacciones se monitorearon a través de cromatografía en capa fina utilizando como eluyente cloroformo y gel de sílice como soporte. La separación del producto se llevó a cabo mediante cromatografía en columna utilizando las mismas

condiciones antes mencionadas. Así mismo, los productos fueron identificados por medio de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H .

2.4.2 Reacciones de Heck acoplamiento C-C empleando como medio de reacción como medio de reacción [VImC₁₂Br] (1b**)**

En un matraz de 2 bocas conteniendo líquido iónico [VImC₁₂Br] (2.95mmol), bajo atmósfera de nitrógeno y agitación constante, se agregó [Pd(Cl)₂(P(C₆H₄Cl-4)₃)₂] (0.5% mol) como catalizador y 2 eq. de base (^tBuOK o Na₂CO₃). Posteriormente, se adicionó 2-butenol (2.95 mmol) y clorobenceno (2.95 mmol), manteniendo la mezcla de reacción bajo agitación constante a temperatura ambiente y/o reflujo. La reacción se monitoreó a través de cromatografía en capa fina utilizando como eluyente cloroformo y gel de sílice como soporte. La separación del producto se llevó a cabo mediante cromatografía en columna utilizando las mismas condiciones antes mencionadas. Los productos fueron identificados a través de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H .

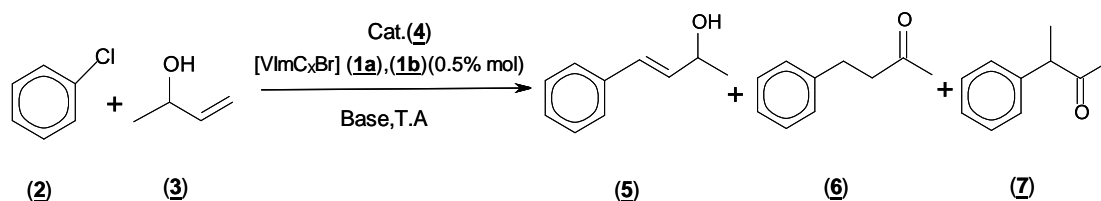
CAPÍTULO 3

DISCUSIÓN DE RESULTADOS



3.2 REACCIONES ACOPLAMIENTO C-C DE HECK

Para estudiar la eficiencia como sustituto de disolventes orgánicos de los líquidos iónicos del tipo vinilimidazolio $[VImC_xBr]$ ($X=4$ (**1a**) y 12 (**1b**)), se llevaron a cabo reacciones acoplamiento carbono-carbono de Heck entre clorobenceno (**2**) y 2-butenol (**3**) utilizando como catalizador Pd(II) $[PdCl_2(P(C_6H_4Cl-4)_3)_2]$ (**4**) en presencia de una base bajo atmósfera de nitrógeno para la obtención de 4-fenilbut-3-en-2-ol (**5**), 4-fenilbutan-2-ona (**6**) y 3-fenilbutan-2-ona (**7**), **Esquema 3.1**.



Esquema 3.1. Reacción de acoplamiento C-C de Heck para la obtención de (**5**), (**6**) y (**7**) empleando líquidos iónicos $[VImC_xBr]$ (**1a** o **1b**).

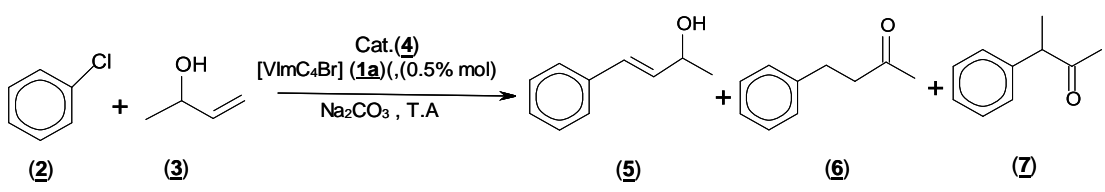
3.2.1 Reacción de acoplamiento C-C de Heck utilizando como disolvente el líquido iónico $[VImC_4Br]$.

Las reacciones de acoplamiento C-C de Heck entre clorobenceno (**2**) y 2-butenol (**3**) usando como disolvente $[VImC_4Br]$ (**1a**) (bromuro de 1-vinil-3-butilimidazolio), se realizaron utilizando una relación molar 1:1 (clorobenceno:2-butenol), 0.5 mol% de $[PdCl_2(P(C_6H_4Cl-4)_3)]$ (**4**) como catalizador y 2 eq. de Na_2CO_3 como base, variando algunos parámetros de reacción como son: temperatura y tiempo de reacción. En la **Tabla 3.1** se presentan de manera detallada estas variables.

Todas las reacciones fueron monitoreadas por medio de cromatografía en capa fina.

En el caso de las reacciones **1** y **2**, en donde se utilizó temperatura ambiente, la cromatografía en capa fina no mostró cambios, determinando así que no hubo

Tabla 3.1 Condiciones de reacción utilizadas para la reacción de acoplamiento C-C de Heck empleando como medio de reacción [VImC₄Br] (**1a**).

		
No. de reacción	Temperatura (°C)	Tiempo de reacción (h)
1	Ambiente	25.5
2	Ambiente	24.3
3	Reflujo	1.8
4	Reflujo	1.3

reacción. Esto fue comprobado a través de resonancia magnética nuclear de ¹H, observando en el espectro la presencia de las señales correspondientes a los átomos de hidrógeno de los reactivos de partida (**2** y **3**) incluyendo el líquido iónico utilizado como disolvente (**1a**). Para el análisis detallado del espectro mencionado véase la **sección 3.1.1.1**.

Tomando en cuenta lo anterior, en las **reacciones 3** y **4** se modificó la temperatura usando reflujo; sin embargo, esto condujo a la formación de una mezcla de reacción altamente viscosa, lo cual impidió estudiar el comportamiento del sistema en un tiempo de reacción mayor de 1.8 h. La cromatografía en capa fina en ambos casos mostró una vez más la presencia de las materias primas (**2** y **3**), sin formación de producto. Lo anterior fue corroborado mediante resonancia magnética nuclear de ¹H (véase **sección 3.1.1.1**).

Es importante mencionar que se intentó recuperar a través de cromatografía en columna el líquido iónico utilizado como disolvente; no obstante, no fue posible.

3.1.1.1 Análisis por Resonancia Magnética Nuclear de ^1H

La ausencia de producto en las **reacciones 1 a 4** se confirmó mediante RMN de ^1H . En las **Figuras 3.1 a 3.7** se presentan los espectros correspondientes a las mezclas al concluir la reacción. Es importante mencionar que debido a la presencia del LI (**1a**) como disolvente y que éste es una sal de imidazolio fue necesario determinar su espectro de RMN de ^1H (**Figura 3.1**) para identificar la presencia de este como disolvente en las pruebas realizadas. Esto mismo fue necesario realizarlo para los reactivos de partida, clorobenceno (**2**) y 2-butenol (**3**).

En el espectro de ^1H de $[\text{VImC}_4\text{Br}]$ (**1a**) (**Figura 3.1**) se observó una señal triple en 0.97 ppm atribuida a los 3 hidrógenos alquílicos (H_a) del grupo metilo (CH_3). En 1.40 y 1.95 ppm se observa una señal séxtuple y quíntuple asignada a los protones B (H_b) y C (H_c) con una integral de 2, respectivamente. En 4.44 ppm aparece una señal triple atribuida a los 2 H_d del CH_2 unido a un átomo de nitrógeno (N_3) de la sal imidazolio. Los dos dobles de dobles que aparecen en 5.40 y 6.06 ppm son asignados a los 2 hidrógenos terminales del sustituyente vinilo (H_f). En 7.51 ppm se identificó una señal doble de dobles correspondiente al H_e del $=\text{CH}$ unido al N_1 del grupo imidazolio. Por último, las señales simples observadas en 7.76, 8.06 y 10.64 ppm con una integral de 1 respectivamente, son originadas por los H_h , H_i y H_j . En la **Tabla 3.2** se presenta de manera resumida los desplazamientos químicos para cada señal identificada.

El espectro de ^1H del clorobenceno (**Figura 3.2**) muestra en 7.22 ppm una señal triple de triples asignada al protón para (H_p) con una integral de 1. De 7.25 a 7.29 y 7.31 a 7.34 aparecen dos señales múltiples con una integral de 2:2 correspondiente a los átomos de hidrógeno *meta* (H_m) y *orto* (H_o),

respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) observados se resumen en la **Tabla 3.3**.

Tabla 3.2 Desplazamientos químicos (δ) en ppm de las señales del [VImC₄Br] (**1a**).

Señal	Desplazamiento químico(δ ,ppm)	Integral	Multiplicidad
H _a	0.97	3	t
H _b ,	1.40	2	se
H _c	1.95	2	q
H _d	4.44	2	t
H _f	5.40 y 6.06	2	dd
H _e	7.51	1	dd
H _{h,i,j}	7.76, 8.06 y 10.64	1	s

s-simple, d-doble, t-triple, q-quintuple, se-sextuple,, dd-doble de dobles.

Tabla 3.3 Desplazamientos químicos (δ) en ppm de las señales de (**2**).

Señal	Desplazamiento químico(δ ,ppm)	Integral	Multiplicidad
H _p	7.22	1	tt
H _{m,o}	7.25-7.29 y 7.31-7.34	2:2	m

tt-triple de triples, m-multiple,

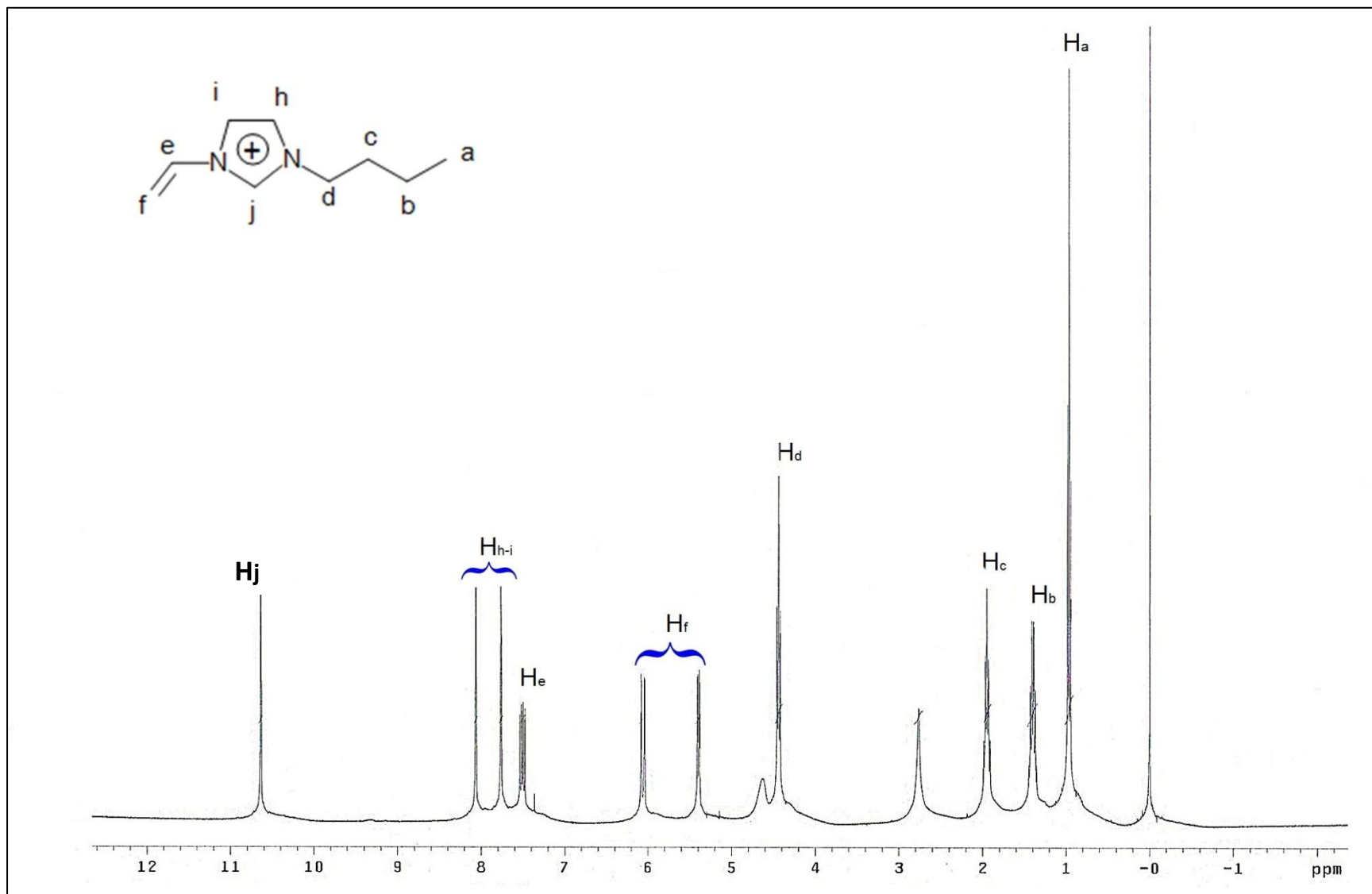


Figura 3.1 Espectro de RMN de ¹H del líquido iónico [VImC₄Br] (**1a**), (400 MHz en CDCl₃ a T.A.).

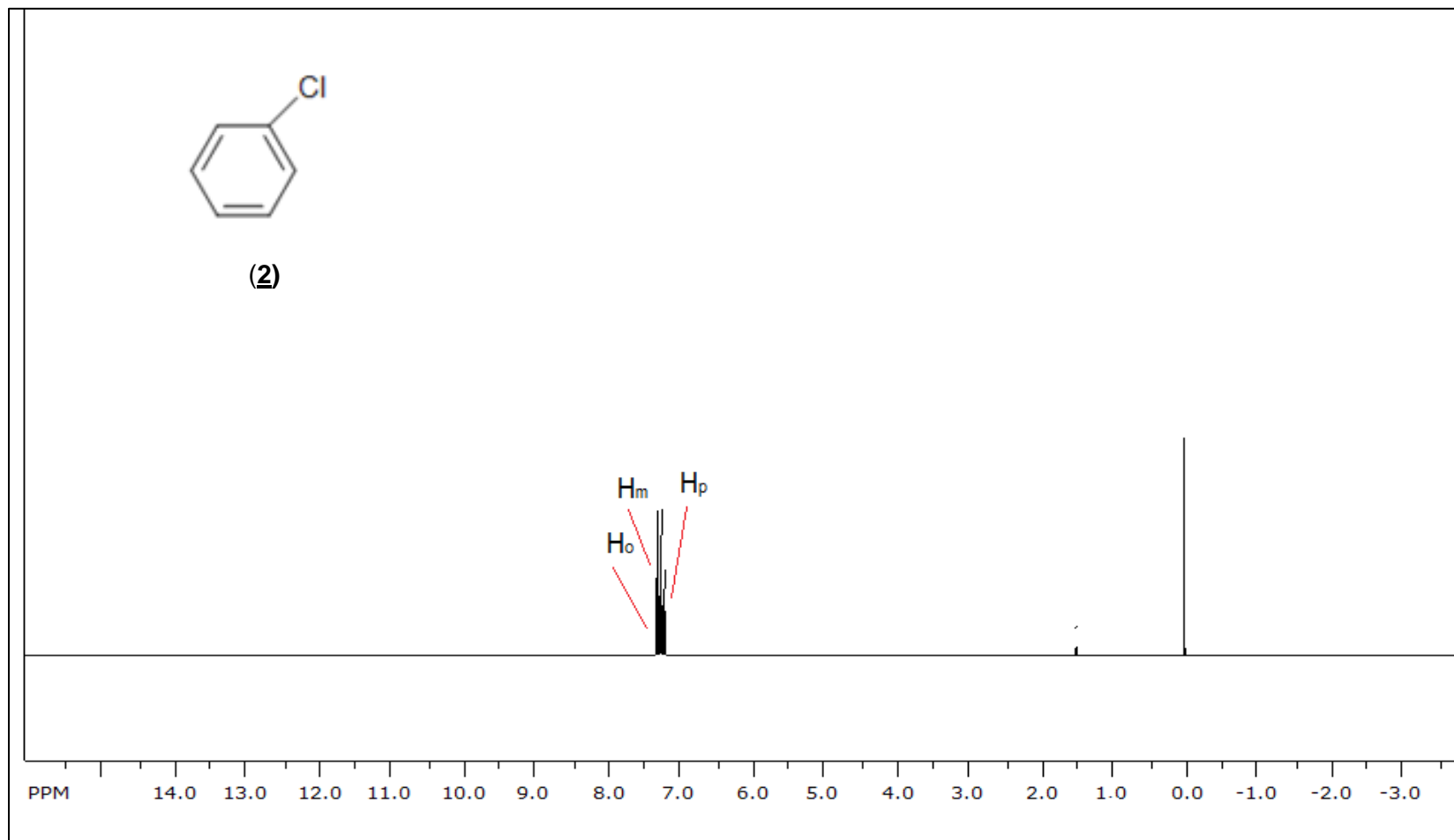


Figura 3.2 Espectro de RMN de ^1H de (2) (400 MHz en CDCl_3 a T.A.).

Con respecto al espectro de ^1H del 2-butenol (**Figura 3.3**), en 1.27 ppm se observa una señal doble atribuida a los hidrógenos del grupo $-\text{CH}_3$ (H_A). En 2.32 ppm aparece una señal doble con una integral de 1, asignada al hidrógeno del grupo funcional $-\text{OH}$. En 4.29 ppm se identifica una señal quintuple correspondiente al átomo de hidrógeno B (H_B) con un integral de 1. Las dos señales doble de triples observadas en 5.19 y 5.23 ppm son atribuidas a los protones alílicos terminales H_D y H_E . Finalmente, en 5.91 aparece una señal doble de doble de doble (ddd) asignada al átomo de hidrógeno C (H_C). En la **Tabla 3.4** se resumen los desplazamientos químicos anteriormente mencionados.

Tabla 3.4 Desplazamientos químicos (δ) en ppm de las señales de **(3)**.

Señal	Desplazamiento químico(δ ,ppm)	Integral	Multiplicidad
H_A	1.27	3	d
OH	2.32	1	d
H_B	4.29	1	q
$\text{H}_\text{D,E}$	5.19-5.23	1	dt
H_C	5.91	1	ddd

d-doble, t-triple, q-quintuple, dt-doble de triples, ddd-doble de doble de doble

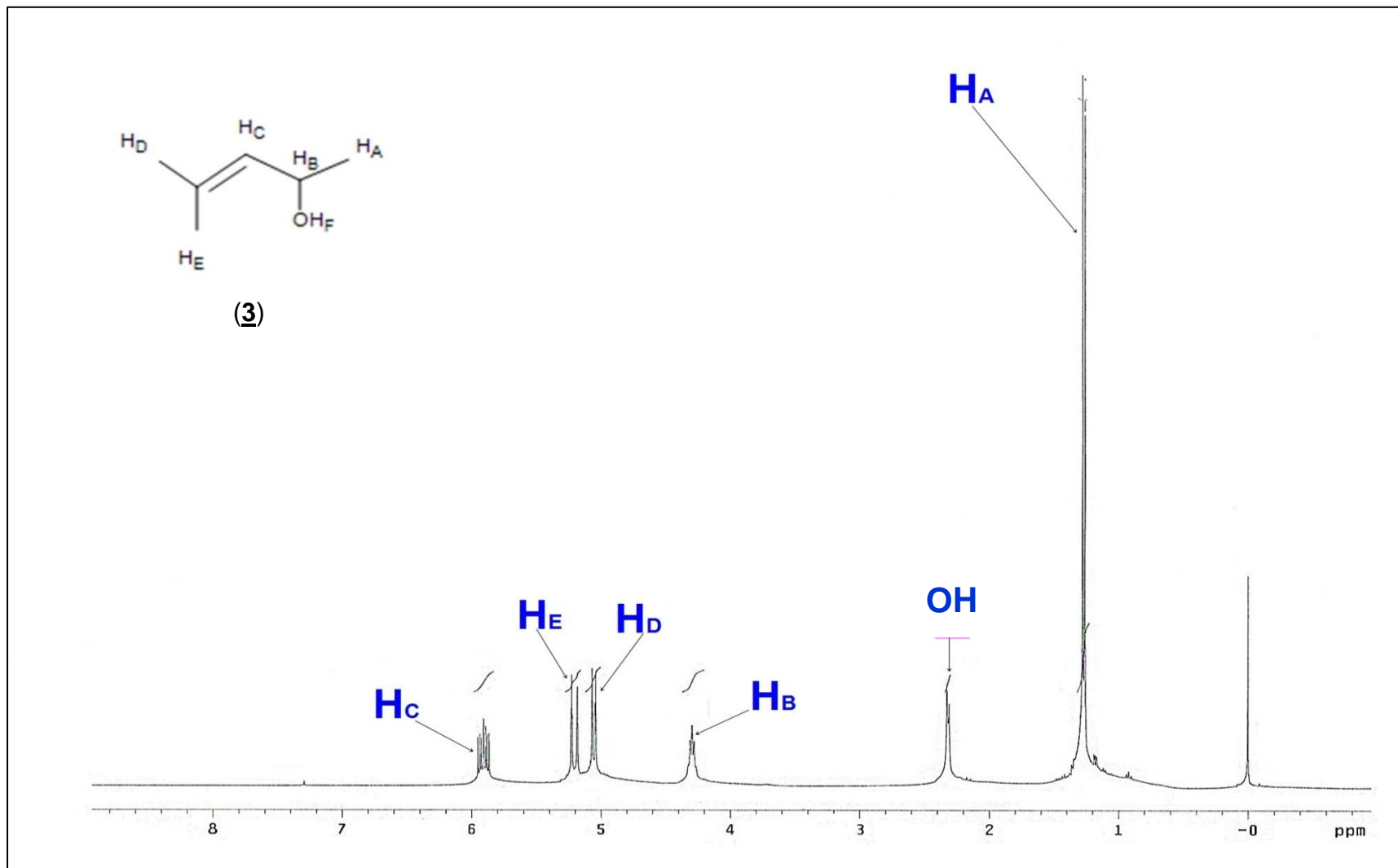


Figura 3.3 Espectro de RMN de ^1H de 2-Butenol (3) puro, (400 MHz en CDCl_3 a T.A).

En todos los espectros de ^1H de las **reacciones 1 a 4** se identificaron las señales correspondientes al líquido iónico (**1a**) usado como disolvente, así como de las materias primas, clorobenceno (**2**) y 2-butenol (**3**). De esta manera se corroboró que no hubo reacción bajo estas condiciones experimentales. En las **Figuras 3.4 y 3.5** se presentan los espectros correspondientes a las **reacciones 1 y 3**.


En las **Tablas 3.4 y 3.5** se enlistan los valores de los desplazamientos químicos (δ) observados en los espectros de las **reacciones 2 y 3**, respectivamente, los cuales corresponden a los hidrógenos presentes en cada uno de los reactivos de partida (**1a, 2 y 3**).⁵³

Tabla 3.4 Desplazamientos químicos (δ) e integrales para las señales identificadas en el espectro de RMN de ^1H de la **reacción 1**.

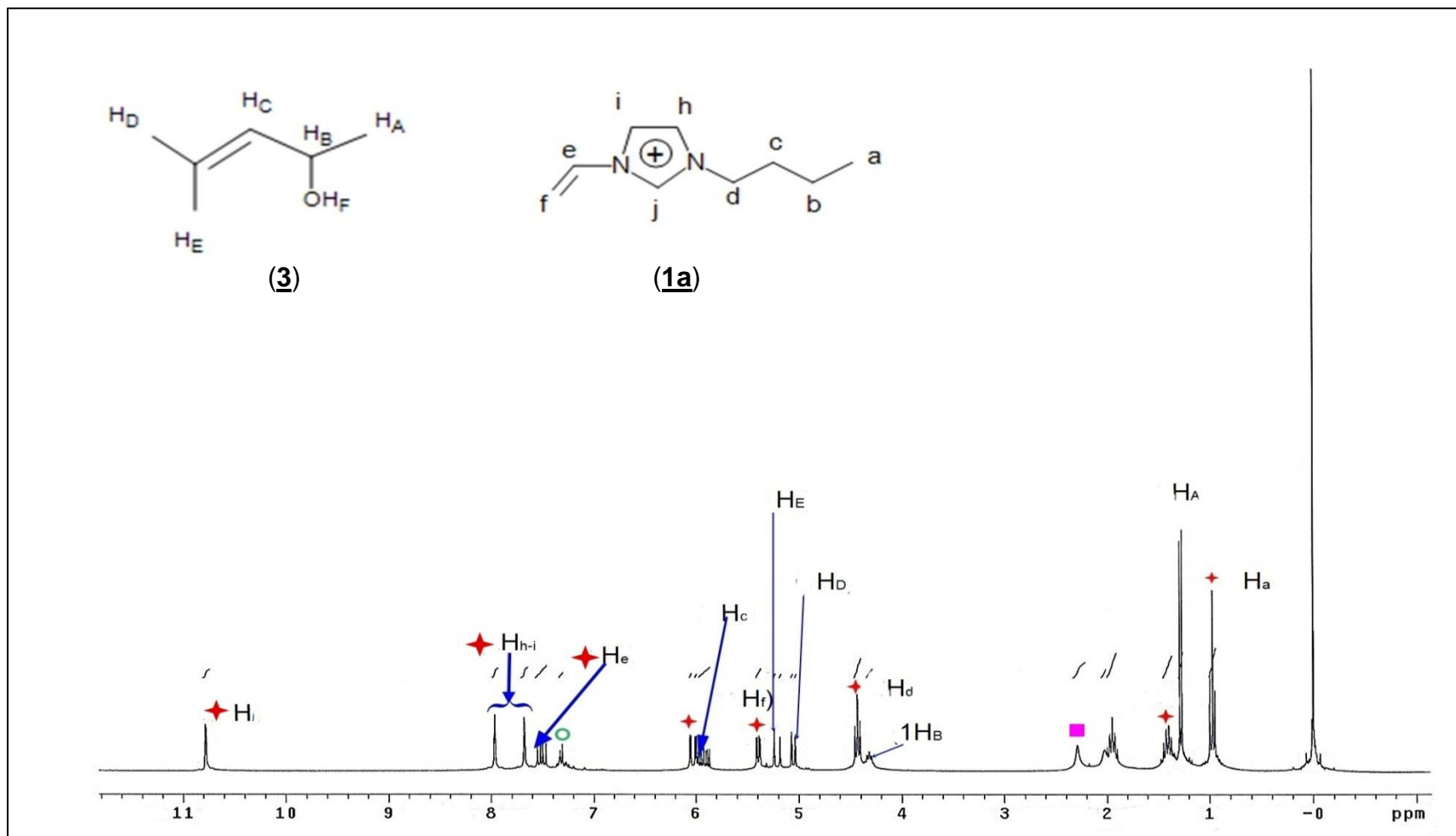
Reactivo	Señal	Desplazamiento químico (ppm)	Integral	Multiplicidad
Líquido iónico	✦ H _a	0.97	3	t
	✦ H _b	1.40	2	se
	✦ H _d	1.95	2	q
	✦ H _f	5.40 y 6.06	2	dd
	✦ H _e	7.51	1	dd
	✦ H _h	7.76	1	s
	✦ H _i	8.06	1	s
	✦ H _j	10.64	1	s
2-butenol	H _A	1.27	3	d
	H _B	4.29	1	q
	H _{D,E}	5.19 y 5.23	1	dt
	HC	5.91	1	ddd
OH	■	2.32	1	d
C ₆ H ₅ Cl	○	7.22	1	tt
		7.25-7.29 y 7.31-7.34	2	m

s-simple, d-doble, t-triple, q-quintuple, se-sextuple, m-multiple, dd-doble de dobles, dt-doble de triples, ddd-doble de doble-de dobles

Tabla 3.5. Desplazamientos químicos (δ) en ppm de las señales identificadas en el espectro de RMN de ^1H de la **reacción 3**.

Reactivo	Señal	Desplazamiento químico (ppm)	Integral	Multiplicidad
2-butenol	H _A	1.27	3	d
	H _B	4.29	1	q
	H _{D,E}	5.19 y 5.23	1	dt
	H _C	5.91	1	ddd
C₆H₅Cl		7.22	1	tt
		7.25-7.29 y 7.31-7.34	2	m

d-doble, q-quintuple, dt-doble de triples, ddd-doble de doble-de dobles, tt-triple de triple, m-múltiple



★ LÍQUIDO IÓNICO ■ OH ● CLOROBENCENO

Figura 3.4 Espectro de RMN de ^1H de la reacción 1, (400 MHz en CDCl_3 a T.A.).

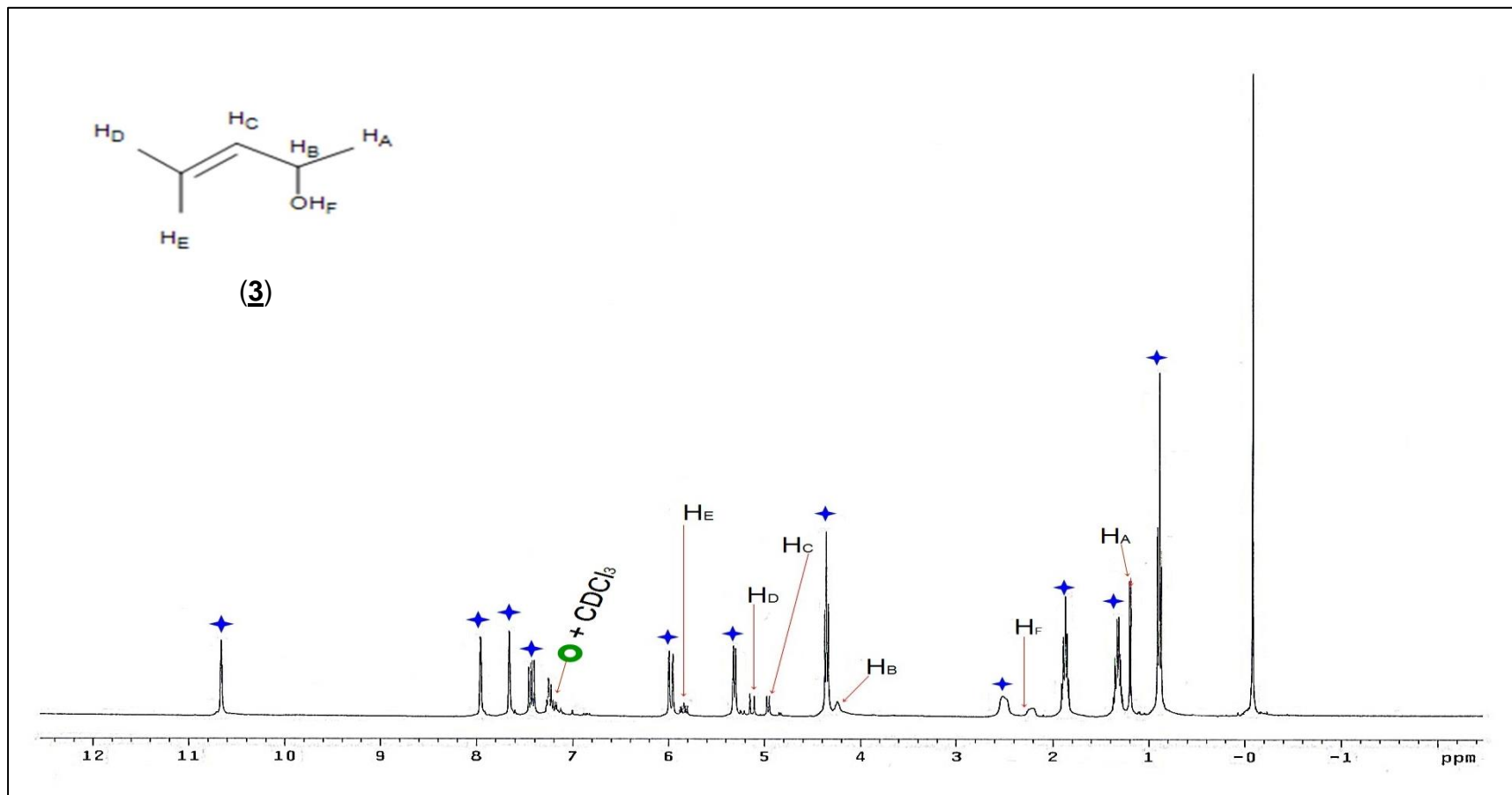
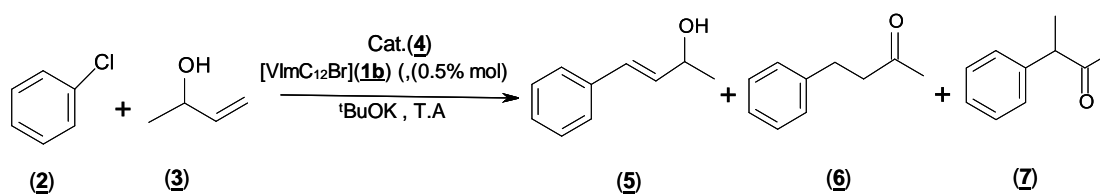


Figura 3.5 Espectro de RMN de ^1H de la **reacción 3**, (400 MHz en CDCl_3 a T.A.).

3.2.2 Reacción de acoplamiento C-C de Heck utilizando como disolvente el líquido iónico [VImC₁₂Br] (**1b**).

Tomando en cuenta los resultados obtenidos en las primeras reacciones (**1-4**), en donde se usó como medio de reacción [VImC₄Br] (**1a**), el estudio de la reacción de Heck entre clorobenceno (**2**) y 2-butenol (**3**) empleando como disolvente el LI [VImC₁₂Br] (**1b**) (bromuro de 1-vinil-3-dodecilimidazolio) (**reacción 5**) se llevó a cabo utilizando una relación molar 1:1, 0.5 mol% de catalizador (**4**) y 2 eq de ^tBuOK como base, a temperatura ambiente durante 1.1 h. En el **Esquema 3.2** se muestra la ecuación química para esta reacción.



Esquema 3.2. Reacción de acoplamiento C-C de Heck usando como medio de reacción [VImC₁₂Br] (**1b**).

La reacción fue monitoreada por medio de cromatografía en capa fina, la cual mostró la presencia de un nuevo producto. Para confirmar esto, se realizó un estudio de resonancia magnética nuclear de ¹H de la mezcla al concluir el tiempo de reacción.

El espectro de RMN de ¹H (**Figura 3.6**) mostró en 1.27, 2.18, 4.30, 5.06, 5.21 y 5.92 ppm las señales del 2-butenol, atribuidas a los protones H_A, -OH, H_B, H_D, H_E y H_C, respectivamente, con una relación de integrales de 3:1:1:1:1:1. En la zona aromática se observa una señal múltiple de 7.22 a 7.36 ppm correspondiente a los átomos de hidrógeno H_p, H_m y H_o del clorobenceno con una integral de 5. Por último, cabe resaltar que también se logró identificar en 0.88, 1.26 y 1.29 ppm, las señales simples asignadas a los hidrógenos de los grupos -CH₃ y -CH₂ con una

relación de integrales de 6:22:4, respectivamente; todas estas correspondientes al pentadecano (**8**).

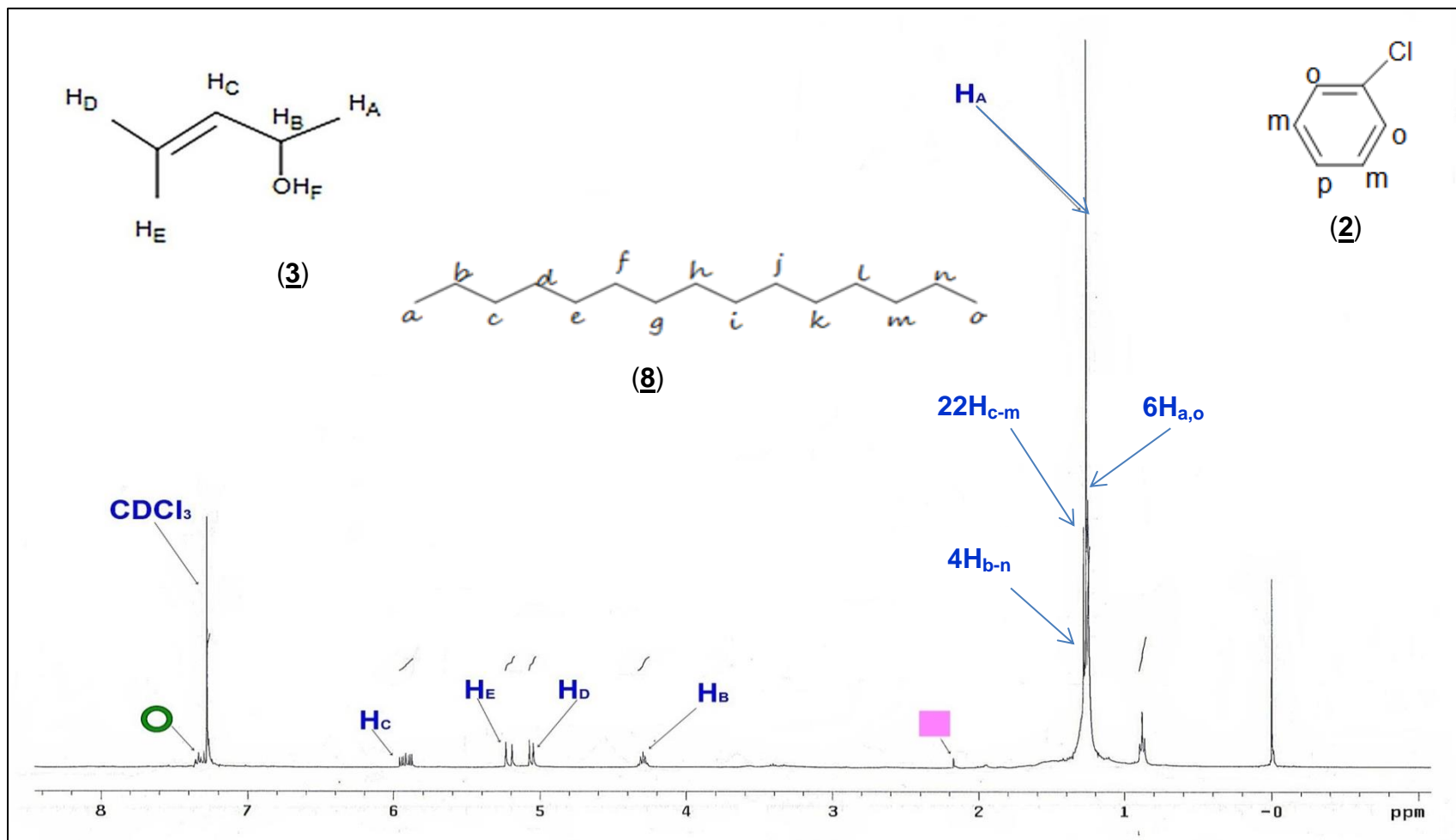
La formación de este subproducto puede ser explicada considerando la reactividad del líquido iónico frente a la base fuerte (^tBuOK) a una temperatura de reflujo, conduciendo así a la ruptura de la cadena hidrocarbonada e induciendo el crecimiento de esta hasta generar el pentadecano. Es importante mencionar, que la alta viscosidad de la mezcla de reacción no permitió llevar a cabo el aislamiento del subproducto y por lo tanto no fue posible realizar un estudio más profundo sobre la formación del mismo; sin embargo, es un tema de estudio actual dentro de nuestro grupo de trabajo.

En la **Tabla 3.6** se presentan los valores de los desplazamientos químicos (δ) observados en el espectro de ¹H para esta reacción.

Tabla 3.6 Desplazamientos químicos (δ) e integrales para las señales identificadas en el espectro de RMN de ¹H de la **reacción 5**.

Compuesto	Señal	Desplazamiento químico (ppm)	Integral	Multiplicidad
2-butenol	H _A	1.27	3	d
	OH	2.18	1	s
	H _B	4.30	1	q
	H _{D,E}	5.19 y 5.23	1	dt
	H _C	5.91	1	ddd
C₆H₅Cl	H _{m,o p}	7.22 y 7.36	5	m
Pentadecano	H _{a,o}	0.88	6	s
	H _{c-m}	1.26	22	S
	H _{b,n}	1.29	4	s

s-simple, d-doble, t-triple, q-quintuple, se-sextuple, m-multiple, dd-doble de dobles, dt-doble de triples, ddd-doble de doble-de dobles



○ Clorobenceno ■ OH

Figura 3.5 Espectro de RMN de ^1H de **reacción 5**, (400 MHz en CDCl_3 a T.A.).

CONCLUSIONES



Con base en los resultados obtenidos del estudio del sistema catalítico basado en el compuesto de paladio(II) $[\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4})_3)_2]$ (**4**) como catalizador y los líquidos iónicos $[\text{VImC}_x\text{Br}]$ ($X = 4$ (**1a**) y 12 (**1b**)) como disolvente en reacciones de Heck entre clorobenceno y butenol fue posible determinar que no es un sistema adecuado para este tipo de reacciones debido a que no hubo reacción. Así mismo, es importante resaltar que los líquidos iónicos estudiados no representan una alternativa como medio de reacción en reacciones de Heck entre clorobenceno y 2-butenol. Esto es una consecuencia de su reactividad frente a uno de los sustratos y la base empleada.

CONSIDERACIONES A FUTURO

Es importante mencionar que estos resultados permiten proponer modificaciones en el trabajo con la finalidad de explorar aún más las posibles aplicaciones como disolvente de los líquidos iónicos evaluados [VImC_xBr]:

- Variar la concentración del catalizador. De acuerdo a la literatura sería posible utilizar 1.0, 1.5, 3.0 mol%.
- Emplear una mezcla de líquido iónico:disolvente orgánico con la finalidad de reducir la viscosidad de la mezcla de reacción.

Modificar los sustratos (halogenuro de acilo y alqueno

REFERENCIAS



REFERENCIAS

1. Ahmad H., Mohammad F. ,Nor A., Saidina Ami., *An overview of ionic liquids as solvents in biodiesel synthesis*, **2012**, 5771-5776.
2. Wasserscheid, P & Keim.W. (Eds). *Ionic Liquids in Synthesis*. Wiley-VCH, ISBN, **2004**,1, 978, 3527, 31239.
3. Ram S., Mukul S., Ritu M., Diwan S. Rawat, *Chem. Soc.*, **2008**. Vol. 19, No. 3, 357-379
4. Suojiang Z., Ning S., Xuezhong H., Xingmel L., Xlangping Z., *J. Phys. Chem.* , **2006**, Vol. 35, No. 4
5. Moulijm J.A., Van Leeuwen M.N.W.P., Van Santen A.R., *Catalysis, And Integrated Approach to Homogeneous, Heterogeneous and Industrial Catalysis*.**1993**.
6. Mantz R., Trulove P. *Viscosity and density of ionic liquids*. Wassercheid, P. Welton, T. *Ionic liquids in synthesis*. Wiley VCH.**2008**.
7. Clare B., Sirwardana A., MacFarlane D., *Synthesis, purification and characterization of ionic liquids*. Kirchner, B. *Topics in current chemistry*. *Ionic liquids*,**2009**
8. Franco-Vega A., Palou E. Ramírez C. N., López M.A., *Líquidos iónicos: una alternativa “verde” para procesos de extracción en la industria de alimento*, **2009**.
9. Freemantle. *An introduction to ionic liquids*. Cambridge: They Royal Society of chemistry.**2010**.
10. Nowrouzi N., Tarokh D., Motevalli S., Motevalli , *Journal of molecular Catalysis A:Chemical* 385,**2014**,13-17
11. Gordon, C., Muldoon M., *Synthesis of ionic liquids*. Wasserscheis P., *Ionic liquids in Synthesis*, John Wiley & Sons, **2008**, 7-20.
12. Martínez-Palou, R. *J. Mex. Chem. Soc.*, **2007**, 51, 252-264, ISSN 1870-249X.
13. Molnár Á., *Palladium –Catalyzed Coupling Reactions*.Ed.Wiley-VCH.**2013**
14. Hernández, Fernández F.J., De los Ríos A.P., Hernández, Fernández .J. Villora G., *Los líquidos iónicos en la industria química (I), Propiedades y aplicaciones*.

15. García Bernal E., De los Ríos A.P., Hernández Fernández F.J., Larrosa Guerrero A., Ginesta A., Sánchez Segado, Lozano L.J., Godínez C., *Aplicaciones de los líquidos iónicos en la industria química. Jornadas de introducción a la investigación de la UPCT*,**2011**,Vol.4 66-68
16. Mudumala Veerananarayana R., Reddi M.N. K., Lee Sang D., Yeon Tae J. **2015**,102-106
17. Tayebee R., Jomei M., Maleki B., Razi M.K., Veisi H., Bakherad M., *J.Mol.Liq.*, **2015**,119-128.
18. Fuentes M.S., Díaz G.G., *Catalizadores ¿La piedra filosofal del siglo XX?* , Eds. Pulido M.A.Farias M. del C, Fondo de cultura económico: Mexico,1993.
19. Chorkendorff, I., Niemantsverdriet J. W. *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*, Second Edition, WILEY-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2007**.
20. Gary O. F., Gary O. N., *Organometallic Chemistry*, Prentice Hall.**2000**, 249-250.
21. Piet W.N.M Van Leeuwen, *Homogeneous Catalysis*, University of Amsterdam, **2004**.
22. Wang R., Twamley B., Shreeve J.M., Depto .of chemistry ,University of Idaho , **2005**.
23. Bhaduri S., Mukesh D., *Homogeneous catalysis: Mechanisms and industrial Application*, Second Edition, Ed. John Wiley & Sons: Estados Unidos de America, **2014**, 288.
24. Fagan, P. J.; Hauptman, E.; Shapiro, R.; Casalnuovo, A., *"Using intelligent/random library screening to design focused libraries for the optimization of homogeneous catalysts: Ullmann ether formation."* *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5043-5051.
25. Garcia Melchor M., *A Theoretical Study of Pd-Catalyzed C-C Cross-coupling Reactions*, Ed. Springer, Suiza,**2013**, 3,135.
26. Beller, M., *"Palladium-Catalyzed Amination of Aryl Halides - Catalysts on New Routes to Known Targets."* *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1316-1317.

27. Meijere A., Diederich F., "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Eds., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Vol. 1 and 2.
28. Miyaura N., Suzuki A., *Chem Rev.* **1995**, 95, 2457
29. C. Dai and G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, (12), 2719
30. M. Yamamura, I. Moritani and S. I. Murahashi, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 91, (2), C39
31. K. Sonogashira, Y. Tohda and N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, (50), 4467
32. Barnard C., *Platinum Metals Rev.*, **2008**, 52
33. Taylor G. J. and Duarte, Correia R., *Quim. Nova*, Vol. 33, **2010**, 2070-2074
34. Yueqin Cai, Ye Liu. *Catalysis Communications*. **2009**. 1390-1393.
35. Shifang Liu., Thomson N., Pettman A., Zeynab Hyder., Jun Mo., Jianliang X., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. **2008**. 210-217
36. Venturini M. A., Pereira C. S. F., and Duarte Correia R. C., *Organic Letters*. **2009**. Vol. 11, No. 16, 3642-3645
37. Caló V., Nacci A., Monopoli A., and Cotugno P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6101–6103
38. Kabalka W. G., Gang D., Venkataiah B., *Tetrahedron Letters* **45** **2004**. 2775–2777
39. Wendong L., Dongfang W., Yajing D., Yahui Z., Fengling B., *Tetrahedron Letters* **56** **2015**, 1784–1789
40. George W.,* Gang D., Bollu V., *Tetrahedron Letters* **45**, **2004**, 2775–2777.
41. Yueqin Cai., Ye Liu., *Catalysis Communications* **10**, **2009**, 1390–1393
42. Rajesh G., Kenneth K., *Tetrahedron Letters* **52**, **2011**, 1733–1737.
43. Wei J., Hai-Yan F., Rui-Xiang L., Hua C., Xian-Jun L., *Catalysis Communications* **12**, **2011**, 748–752.
44. Yinglei W., Jun L., Zuliang L., *Journal of Organometallic Chemistry* **739**, **2013**
45. Furong W., Sisi T., Yinghao Y., Lefu W., Biaolin Y., Xuehui L., *Chinese Journal of Catalysis* **35**, **2014**, 1921–1926
46. Gowala T., Pabba. J., *Tetrahedron Letters* **56**, **2015**, 1801–1804
47. Arismendi R. G., *Revista de Química PUCP*, **2010**, vol. 24, nº 1-2.

48. Avendaño L. Ma del Carmen., *An. R. Acad. Nac. Farm.*, **2010**, 76 (4): 541-571
49. Manirul I., Paramita M., Anupam S. R., Kazi T., *Transition Met Chem.*, **2010**
35:491–499
50. Zhigang Y., Jianrong Z., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134 (29).
51. Wang Y, Lee H., *Journal of Organometallic Chemistry* 791, **2015**, 90-98.
52. Guzmán D., Olivares O., Martínez R., Likhanova N. V., Domínguez M. A.,
Garibay V., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2011**, 50(12).7129-7140
- 53.