BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

Facultad de Ciencias Químicas

"PENSAR BIEN PARA VIVIR MEJOR"

ESTUDIO DE LAS REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CARBONO-CARBONO SUZUKI-MIYAURA CATALIZADAS POR EL COMPUESTO DE Pd(II) $[Pd(Cl)_2(P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3)_2]$ Y EL LÍQUIDO IÓNICO $[VImC_4Br]$ COMO MEDIO DE REACCIÓN

TESIS PROFESIONAL

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

Presenta:

Maricela Martínez Rojas

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Ma. Del Consuelo Mendoza Herrera

ASESOR DE TESIS

M. C. Lidia Meléndez Balbuena

DICIEMBRE 14

AGRADECIMIENTOS

Primeramente le doy las gracias a Dios por brindarme el don de la vida y permitirme llegar hasta el día de hoy.

En segundo lugar a mi madre la Sra. María Rojas Coeto, a mi abuelita la Sra. Enedina Cueto Castro, a mis hermanas Maricruz, Sonia y Monserrat que me han acompañado toda mi vida y han sido los motores para seguir adelante siempre con una palabra de aliento en los momentos difíciles.

Al Sr. Telesforo Trujillo Hernández †

A la Dra. Ma. Consuelo Mendoza Herrera por toda su entrega, esfuerzo, compromiso y dedicación para la realización de este trabajo pero sobretodo mi eterna gratitud por ser un gran ser humano.

A la Mtra. Lidia Meléndez Balbuena por su disposición y asesoría.

Al Dr. Octavio Olivares Xometl y a la Dra. Gloria Moreno Morales por suministrar el compuesto líquido iónico.

Al Dr. José Luis Vega Baez por su colaboración en la realización de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear.

A mis amigos Isabel, Luisa, Selene, Lucero, Iris, Anallely, Maribel, Guadalupe, Luis, Marco, Ismael, Juan José, Jonathan, Manuel, Miriam por mencionar algunos que con sus consejos me he formado como ser humano, la amistad es uno de los regalos más valiosos con los que podemos contar, porque tener aunque sea un único amigo, es lo mejor que nos puede suceder en la vida.

A mis compañeros de laboratorio Loana, Areli, Karen, Mayte y Héctor a cada uno gracias por sus aportaciones al trabajo experimental y por brindarme su amistad.

A los profesores de la licenciatura que con su enseñanza me brindaron las herramientas necesarias para ejercer, espero no defraudarlos en tiempos futuros, gracias por brindarme su conocimiento y experiencia. Agradezco, de igual manera a los profesores dedicados a la enseñanza de la química básica a nivel secundaria porque gracias a la profesora Teresa Vásquez, quien en secundaria me impartió está materia, conocí el maravilloso y difícil mundo de la química. <<La educación no es preparación para la vida; la educación es la vida misma. >> (John Dewey)

Finalmente agradezco a todos quien directamente o indirectamente me han acompañado en el desarrollo de este trabajo y término citando a Álvaro Mutis
<<Cuando la gratitud es tan absoluta las palabras sobran>>

¡GRACIAS!

ÍNDICE

Índice……3

Abreviaturas……4

Resumen……..7

Introducción……8

Objetivos……10

CAPITULO 1

ANTECEDENTES

1.1 CATÁLISIS……12

1.1.1 Generalidades……12

1.1.2.1 Catálisis Homogénea……14

1.1.2.1 Catálisis Heterogénea……..……...16

1.1.2.3 Diferencias de la Catálisis Homogénea y Heterogénea……..…..……...18

1.2 REACCIONES DE ACOPLAMIENTO……...19

1.2.1 Generalidades……19

1.2.2 Reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por Paladio (Pd)……..……..21

1.2.3 Reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura……..……..21

1.3 LIQUÍDOS IÓNICOS...……..31

1.3.1 Generalidades..……..……...31

CAPÍTULO 2

METODOLOGÍA

2.1 REACTIVOS E INSTRUMENTACIÓN……41

2.2 PREPARACIÓN DEL COMPUESTO Pd(II) [$PdCl_2(P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3)_2$]……..……..42

2.3 REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO C-C SUZUKI-MIYAURA……..……..43

CAPÍTULO 3

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 PREPARACIÓN DEL COMPUESTO DE Pd(II) [$Pd(Cl)_2(P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3)_2$] (1)..46

3.2 REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO C-C SUZUKI-MIYAURA……..…....48

3.2.1 Reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura entre ácido 2-tienilborónico (3a) y bromobenceno (4)……..……49

3.2.1.1 Análisis por Resonancia Magnética Nuclear de ^1H……..…..52

3.2.2 Reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura entre ácido 3-tienilborónico (3b) y bromobenceno (4)……..…58

3.2.2.1 Análisis por Resonancia Magnética Nuclear de ^1H……....62

3.2.2.2 Análisis por Espectroscopia infrarroja……..64

CONCLUSIONES……..67

BIBLIOGRAFIA……69

ABREVIATURAS

^{13}C	Carbono 13
^{1}H	Protón
C_3H_6O	Acetona
C_6H_5Br	Bromobenceno
$C_8H_{12}Cl_2Pd$	Dicloro-(1,5- ciclooctadieno)paladio(II)
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CH_2Cl_2	Cloruro de metileno
Dba	Dibencilidenoacetona
Disoppf	1,1´-Bis(diisopropilfosfino)Ferroceno
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppf	(Difenilfosfina)Ferroceno
IR	Infrarrojo
KF	Fluoruro de Potasio
L	Ligante
Li	Litio
LIs	Líquidos iónicos
Me	Metilo
$MgSO_4$	Sulfato de Magnesio
mL	Mililitros
Mmol	Milimol
N_2	Nitrógeno molecular
NH_3	Amoniaco
Nm	Nanómetros
$P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3$	Tris(4-clorofenil) fosfina
Pd	Paladio
PPh_3	Trifenilfosfina
R	Radical alquil o aril

RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SM	Suzuki-Miyaura
sPS-TPP	Poliestireno sindiotáctico funcionalizado con trifenilfosfina
T.A.	Temperatura Ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TomPhos	Tris(2-metilferrocenil)fosfina
X	Halógeno
Δ	Desplazamiento químico
IMP	Instituto Mexicano del Petróleo

RESUMEN

En este trabajo se realizó un estudio de las reacciones de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura entre ácido 2- o 3-tienilborónico y bromobenceno utilizando un nuevo sistema catalítico formado por el compuesto de Pd(II) [$Pd(Cl)_2(P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3)_2$] y el líquido iónico [$VImC_4Br$] como medio de reacción para determinar la eficiencia de la actividad catalítica de dicho sistema. Para lo anterior se variaron algunos parámetros de reacción como son: relación molar, base, tiempo de reacción y temperatura, determinando una buena eficiencia catalítica pues se obtuvieron porcentajes de conversión que van desde el 23% hasta el 100% aproximadamente. Además se observó que la conversión está en función principalmente de la relación molar ácido tienilborónico:bromobenceno, tiempo de reacción y temperatura.

Con respecto a la relación molar, en ambos casos (ácido 2- y 3-tienilborónico) los porcentajes de conversión más altos se determinaron usando la proporción 1:16, observando así un comportamiento análogo.

Por otro lado, cabe mencionar que debido a la alta viscosidad de [$VImC_4Br$] fue necesario utilizar una mezcla con un disolvente orgánico, $CHCl_3$ anhidro.

Todas las reacciones fueron monitoreadas por medio de cromatografía en capa fina y purificadas mediante Cromatografía en Columna. El producto fue identificado por resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H.

INTRODUCCIÓN

La catálisis es una rama de la química dedicada al estudio de la modificación de la velocidad de reacción en presencia de una sustancia denominada catalizador. Esta se divide en dos grupos: catálisis heterogénea, donde el catalizador y los reactivos se encuentran en diferente fase y, la catálisis homogénea en donde el catalizador y los reactivos se encuentran en la misma fase. Esta última se ha convertido en una poderosa herramienta para la industria química, principalmente en el área farmacéutica, pues el uso de los catalizadores permite la recuperación y reuso de este durante un cierto número de veces, así también favorece la regioselectividad o enantioselectividad de la molécula en estudio. Es por esto que la implementación de este tipo de catálisis en el sector industrial representa un método económicamente viable.

Muchos de los catalizadores homogéneos son compuestos que contienen metales de transición como son los del grupo del platino (Ni, Pd y Pt) entre algunos otros. Durante los últimos años los investigadores han reportado la síntesis de nuevos compuestos que presentan propiedades catalíticas en procesos homogéneos. Debido a esto, desde hace varias décadas el desarrollo de la catálisis homogénea ha tenido un gran impacto en la química organometálica.

Por otro lado, es bien sabido que para la obtención de productos utilizados en la vida cotidiana y que permiten satisfacer las necesidades de la sociedad, como son medicamentos, plásticos, pinturas, colorantes, etc., se emplean diversas reacciones orgánicas, entre las que se encuentran las de acoplamiento Carbono-Carbono. Este tipo de reacciones son las responsables de unir dos fragmentos en una sola molécula y existe una variedad de estas. Dentro de las que sobresalen por sus aplicaciones en la industria química están las de Heck, Negishi, Buchwald-Hartwig, Stille, Suzuki-Miyaura, entre algunas otras. De manera particular, las reacciones de Suzuki-Miyaura han llamado la atención para ser estudiadas por su impacto en el área farmacéutica ya que mediante el uso de catalizadores, especialmente a base de paladio, han conducido a la optimización de procesos a través de la reducción de etapas, incremento del rendimiento e incluso

disminución de residuos químicos. Un ejemplo de esto es la preparación de medicamentos como el bromoidol dragmacina, el cual es un antiviral.

Adicionalmente, como se sabe todas las reacciones orgánicas requieren un medio de reacción para llevarse a cabo, el cual generalmente son disolventes orgánicos; sin embargo, se ha demostrado que son dañinos al medio ambiente. En la actualidad, este tema ha llamado la atención de investigadores para buscar medios alternativos de reacción destacando el uso de los líquidos iónicos como sustitutos de los disolventes orgánicos debido a sus excelentes propiedades, resultando ser amigables al medio ambiente.

Con base en lo anterior, el objetivo del presente trabajo es estudiar las reacciones de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura entre ácidos tienilborónicos y un haluro de arilo con un nuevo sistema catalítico formado por un compuesto de Pd(II) [$Pd(Cl)_2(P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3)_2$] y un líquido iónico de tipo vinilimidazolio [$VImC_4Br$] como disolvente, con la finalidad de encontrar medios alternativos que contribuyan a la mejora de procesos industriales y que además no tengan un impacto ambiental perjudicial.

I. OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la eficiencia catalítica del compuesto de paladio(II) $[Pd(Cl)_2(P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3)_2]$ y el líquido iónico de tipo vinilimidazolio $[VImC_4Br]$ como medio de reacción en reacciones de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura entre bromobenceno y ácidos tienilborónicos.

Objetivos Particulares

1) Preparar el compuesto de Pd(II) $[Pd(Cl)_2(P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3)_2]$ de acuerdo a lo reportado en la literatura.[59]
2) Llevar a cabo las reacciones de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura con bromobenceno y ácidos 2- y 3-tienilborónicos empleando como catalizador el compuesto de Pd(II) previamente preparado y el LI $[VImC_4Br]$.
3) Monitorear las reacciones por medio de resonancia magnética nuclear de ^1H.
4) Separar y purificar el producto obtenido mediante cromatografía en columna.
5) Identificar el producto a través de RMN de ^1H.
6) Determinar la eficiencia catalítica del compuesto de Pd(II) y como disolvente del líquido iónico $[VImC_4Br]$.

CAPÍTULO 1
ANTECEDENTES

1.1 CATÁLISIS

1.1.1 Generalidades

La catálisis es el conjunto de procedimientos que aceleran u orientan una reacción química sin modificar la estequiometria de la reacción.[1] Al considerarse únicamente como un cambio en la velocidad de reacción es aplicable a toda clase de reacciones químicas y, se considera como una reacción catalítica. Para llevar a cabo una de este tipo se debe utilizar un catalizador, que no se considera como reactivo ni como producto.

Un catalizador es una sustancia que sin estar permanentemente involucrada en la reacción, incrementa la velocidad con la que una transformación química se aproxima al equilibrio.[2] Actualmente existe una amplia variedad de catalizadores aplicados en diferentes reacciones, tal como son las de hidrocarburos entre otras, haciéndolas más eficientes.

Las grandes aplicaciones industriales coinciden con el desarrollo sistemático de la catálisis, la industria ha llevado a gran escala diferentes procesos catalíticos por ejemplo, la producción de amoniaco (NH_3), acetaldehído, etc.[3]

El término catálisis fue introducido por Berzelius en 1836 al tratar de descubrir una fuerza que dirigía una reacción química en presencia de varias sustancias que aparentemente no formaban parte de la reacción.[1] La definición de Berzelius fue aceptable aunque careciera de amplitud al no tomar en cuenta la posibilidad de que la fuerza que dirige la reacción actúe en la misma reacción. La palabra catálisis proviene de dos palabras griegas, el prefijo *kata* que significa disminución y el verbo *lysis* cuyo significado es romper, entonces se dice que es la ruptura de las fuerzas que inhiben la reacción entre moléculas, con lo que Berzelius justificó el uso del término.[2] La catálisis fue empleada en sociedades anteriores a 1836, pero no se daban cuenta de su implementación, pues eran procesos químicos muy comunes como la producción de vino y cerveza (fermentación), así como jabón y queso.

Las aplicaciones a nivel industrial se realizaron para el mejoramiento de los procesos pues se dieron cuenta que podían producir a grandes escalas con un costo de producción razonable. De esta manera, la catálisis se aplicó en productos químicos básicos como es la síntesis del amoniaco (NH_3).

En 1914 la empresa Badische Anilin-und Soda-Fabrik (B.A.S.F.) puso en marcha este proceso, conocido como Haber, a escala industrial.[4] La síntesis del amoniaco permitió que Haber recibiera el premio nobel en 1919 y en 1931 le otorgaran el nobel a Bosch por implementar su tecnología de alta precisión en dicho proceso de producción.[3]

Las reacciones catalíticas han existido a lo largo de la historia y han adquirido una gran importancia. La catálisis ha evolucionado en los últimos 250 años en las principales industrias, no sólo se centró en la producción de catalizadores, sino también un impacto significativo en la producción de materias primas, productos químicos especializados y finos, así como petroquímica, petróleo, control de emisiones y la polimerización.[5]

En la **Tabla 1.1** se presenta una lista de procesos que han sido modificados con el empleo de la catálisis mostrando el desarrollo y su relevancia en la industria.[5]

Tabla 1.1 Impacto de la catálisis en la industria a lo largo del tiempo.

AÑO	PROCESO CATALÍTICO
1746	Proceso del ácido sulfúrico con cámaras de plomo
1831	Proceso de contacto de oxidación del SO_2
1875	Producción de cloro (proceso Deacon)
1875	Producción de ácido sulfúrico reforzada por el uso de V_2O_5
1904	Producción de ácido nítrico mejorada por el uso de Pt
1905	Síntesis de NH_3, N_2 y H_2
1923	Síntesis de metanol desarrollado por BASF a alta presión sobre un catalizador de ZnO-óxido de cromo

1.1.2 Clasificación de la Catálisis

En el estudio de la química es muy frecuente encontrar un gran número de reacciones que empleen catalizadores. Es por esto que la catálisis se ha dividido en homogénea y heterogénea, en dependencia de las características de los catalizadores.

1.1.2.1 Catálisis Homogénea

La catálisis homogénea se refiere a un sistema catalítico en el que los sustratos para una reacción y los componentes del catalizador se juntan en una fase, preferentemente líquida.[6] El descubrimiento del área de la catálisis homogénea fue hecha por Otto Roelen, quien accidentalmente descubrió que los compuestos de cobalto conteniendo carbonilos como ligantes podían convertir alquenos en importantes aldehídos mediante la aplicación de altas presiones de CO y H_2.[7]

Los científicos industriales, encargados de la aplicación de este conocimiento en términos de tecnología de proceso de práctica encontraron varias tendencias desafiantes en la catálisis homogénea debido a sus características económicas, medio ambientales pero sobre todo por la enantioselectividad que genera.[8]

La necesidad de especificidad quiral (enantioselectividad) en productos bioactivos ha generado intentos de manipular sistemas biológicos a través de fármacos terapéuticos o potenciadores del aroma. La actividad biológica deseada se asocia generalmente con sólo uno de los dos o más estéreosisómeros de un compuesto quiral. Desde 1980, la catálisis homogénea se ha convertido en un método para el desarrollo y la aplicación práctica de catalizadores enantioselectivos, el primer ejemplo de un proceso industrial enantioselectivo usando un catalizador soluble fue la producción de Monsanto de Levodopa, que se comercializa en el sector farmacéutico a partir 1971.[9]

La catálisis homogénea ha sido muy utilizada en el área organometálica debido a que ha logrado grandes aplicaciones catalíticas. Los sistemas que utilizan

compuestos organometálicos son aquellos que contienen un enlace entre un átomo de carbono de un metal.[11] El uso de la catálisis homogénea en la organometálica permite una alta selectividad para la producción de una gama de pequeñas a grandes moléculas, incluyendo componentes quirales.[12]

La catálisis homogénea con metales de transición, permite la unión C-C sin pasos intermedios innecesarios. Algunos de los metales utilizados en la catálisis son fierro (Fe), cobalto (Co), níquel (Ni), platino (Pt), paladio (Pd), entre algunos otros.[10] El metal utilizado indistintamente debe cumplir con las características del catalizador como es la selectividad, actividad y estabilidad, aumento de la velocidad de la reacción, generar la cantidad mínima de productos secundarios y su tiempo de vida debe ser largo.[13]

De manera particular, los catalizadores a base de paladio han mostrado una amplia aplicación en procesos catalíticos homogéneos a nivel industrial, por ejemplo: las reacciones de hidrogenación/deshidrogenación,[14] la síntesis de acetaldehído a partir de etileno (mejor conocido como "proceso Wacker"[15]) y agelastatin A.[16] Por esta razón, el desarrollo y estudio de nuevos compuestos de paladio que puedan mostrar propiedades catalíticas ha sido un campo de estudio de gran interés de los investigadores, el cual ha ido incrementando con el paso del tiempo. Actualmente existe una diversidad de compuestos a base de paladio(II) que han mostrado actividad en procesos catalíticos homogéneos. En la **Tabla 1.2** se presentan algunos ejemplos de este tipo de catalizadores.

En los últimos años se tiene un crecimiento industrial de la catálisis homogénea y, uno de los motivos es debido a sus principales características que son:[8]

- Dispersión a nivel molecular. Las especies catalíticamente activas y las moléculas de sustrato están en la misma fase.

- La catálisis (o al menos los compuestos precursores de catalizador) puede ser inequívocamente caracterizada por medios espectroscópicos y se sintetiza de forma reproducible.

Tabla 1.2 Ejemplos de catalizadores homogéneos a base de paladio.

AÑO	COMPUESTO DE PALADIO
50´s	$PdCl_2$[10]
1968	Li_2PdCl_4[17]
1975	$(Ph_3P)_2PdCl_2$[30]
1979	$[Pd(PPh_3)_4]$ [32]
1994	$[Pd(Cl)_2(disoppf)]$[18]
2000	$Pd(dppf)_2Cl_2$[39]
2006	$[Pd(Me)(Cl)L]_n$[19]
2007	$PdCl_2[PR_2(Ph\text{-}R´)]$[20]
2008	$Pd_2(dba)_3$[40]
2012	$Pd(Cl)_2(dppf)$[44]
2013	$PdCl_2$[21]
2014	$[Pd(memantino)_2Cl_2]$[45]
2014	$Pd(PPh_3)$[46a]

- Cada centro metálico es potencialmente un sitio catalíticamente activo; todos estos sitios muestran uniformidad química.

- Regioselectividad en las reacciones que involucren macromoléculas.

- Presenta uniformidad molecular.

1.1.2.2 Catálisis Heterogénea

Se entiende por catálisis heterogénea cuando el catalizador está en una fase diferente a la de los reactivos. El catalizador es generalmente un sólido y los

reactivos son gases o líquidos. Esta es la más importante desde el punto de vista industrial, porque tiene lugar en sistemas de reacción polifásicos.[22]

Los primeros trabajos sobre catálisis heterogénea fueron reportados en 1800 por Joseph Priestley y Martinus Van Marum, quienes trabajaron en la deshidrogenación de alcohol etílico sobre catalizadores metálicos.[22] A finales del 1930, Wagner y Bruno Hauffe aplicaron la catálisis en el proceso de ácido sulfúrico demostrando la capacidad de los catalizadores. Estos resultados formaron la base para el desarrollo de un enfoque químico correcto a fenómenos de la catálisis heterogénea.[23]

De acuerdo a los conceptos de Langmuir, Hougen y Watson, las reacciones que tienen lugar en la superficie de catalizadores sólidos, transcurren a través de una serie de procesos físicos y químicos que pueden representarse de manera general por las siguientes etapas.[24]

1. Difusión de reactantes desde la masa del fluido a la superficie del catalizador.
2. Difusión de reactantes sobre la superficie del catalizador.
3. Transformación química de las especies adsorbidas sobre la superficie del catalizador.
4. Desorción de los productos.
5. Difusión de los productos a través de los poros del catalizador.
6. Difusión de los productos desde la superficie del catalizador a la masa del fluido.

Se considera que las seis etapas mencionadas anteriormente se producen en serie, de forma que cualquiera de ellas puede controlar la velocidad global del proceso.[24]

Las propiedades de los sólidos son muy importantes en la catálisis heterogénea e involucra las propiedades químicas específicas de la superficie, del material escogido.[25] Los catalizadores sólidos uniformes constan de un producto en una sola fase tal como una zeolita reactiva y suelen ser preferidos en los usos de

procesos comerciales porque la separación del catalizador de los productos es sencilla y, por consiguiente económica para la industria.[26]

La catálisis heterogénea ha sido empleada en diversos procesos como es la producción de ácido sulfúrico[26] y la síntesis de amoniaco (NH_3), el cual es el proceso más representativo de la aplicación de este tipo de catalizadores a nivel industrial.[4]

1.1.2.3 Diferencias de la Catálisis Homogénea y Heterogénea

Como se mencionó anteriormente tanto la catálisis homogénea y heterogénea presentan características particulares que les permiten aplicaciones en áreas específicas. En la **Tabla 1.3** se presentan de manera resumida las diferencias entre la catálisis homogénea y la heterogénea.[15]

Tabla 1.3 Comparación de la catálisis homogénea y la heterogénea.

CRITERIO	CATÁLISIS HETEROGÉNEA	CATÁLISIS HOMOGÉNEA
Estequiometría del catalizador	A menudo indefinido	Común
Estructura del catalizador	A menudo indefinido	Común
Variabilidad catalizador	poco	Muy variables
Reproducibilidad	A menudo difícil	Muy alta
Mecanismo de conocimiento	A menudo, muy poco	Disponible
Número de centros activos	Solamente los átomos de la superficie	Todos los átomos de metal
La actividad del catalizador	Diferente	Alto
La selectividad del catalizador	Por lo general pobres	Por lo general alta

CRITERIO	CATÁLISIS HETEROGÉNEA	CATÁLISIS HOMOGÉNEA
Problemas de difusión	Presente	Apenas presente
Condiciones	A menudo fuertes	Por lo general suaves
La duración del catalizador	Diferente	Diferente
Envenenamiento catalítico	Común	Raramente
La separación y el reciclaje	Por lo general fácil	Difícil

Debido a las ventajas de la catálisis homogénea los avances industriales que ha generado son grandes, siendo reconocida como una herramienta catalítica viable incluso por su impacto en la química verde a través de la reducción de residuos químicos, de manera especial para la industria farmacéutica.[15]

1.2 REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CARBONO-CARBONO

1.2.1 Generalidades

La construcción de enlaces C-C es probablemente la operación con mayor importancia en la síntesis orgánica, especialmente si esta puede llevarse a cabo con quimio, regio, y estereoselectividad. La complejidad de la mayoría de las demandas actuales en cuanto a la síntesis requieren que la selectividad sea, aún más general, confiable y llena de medios para que nuevos enlaces C-C sean posibles. Estos enlaces se generan a partir de la unión de dos fragmentos de hidrocarburos en presencia de un catalizador metálico.[27]

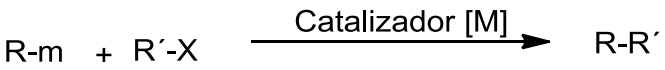
Las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, principalmente del grupo 8-10 y en particular compuestos de níquel y paladio, son el mejor método de elección para la formación de enlaces C-C. Estas reacciones, con una variedad de reactivos organometálicos y electrófilos, proporcionan una

clase común de transformaciones sintéticas, conocidas como reacciones de acoplamiento.[28]

Un grupo saliente es un conjunto de átomos que pueden ser desplazados fácilmente de alguna molécula, esta característica de sustitución permite que se genere el acoplamiento C-C. Los grupos salientes habituales son los haluros (orden de reactividad: yoduro>bromuro>cloruro) aunque también pueden utilizarse triflatos, me

silatos, tosilatos, sales de yodonio y de diazonio, etc. Los ligantes comúnmente utilizados son las fosfinas, aunque también pueden actuar como ligantes moléculas de disolvente, especialmente si son donadores de electrones como el acetonitrilo.[29]

Existen diferentes tipos de acoplamiento que han ido surgiendo durante el transcurso del estudio de las reacciones de acoplamiento; sin embargo, el principio del acoplamiento se conserva, la **ecuación 1** representa un esquema general de este tipo de reacciones y, la **Tabla 1.4** los diferentes tipos de reacciones de acoplamiento C-C.[26, 30-33]



Ecuación 1

Tabla 1.4 Tipos de reacciones de acoplamiento.

Nombre	m	[M]	X
Murahashi	Li	Ni, Pd	I, Cr, Cl, Br, …
Kumada-Tamao, Corriu	Mg	Ni, Pd	
Suzuki-Miyaura	B	Pd	
Nozaki-Oshima, Negishi	Zn	Ni, Pd	
Tamao-Kamada, Hiyama-Hatanaka	Si	Pd, Ni	
Negishi	Zr	Ni, Pd	

Normant	Cu	
Migita- Kasugi, Stille	Sn	Pd

1.2.2 Reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por Paladio (Pd)

Los compuestos de Paladio empleados en síntesis orgánica como catalizadores, son de dos tipos: sales de Pd(II) y compuestos de Pd(0). Las sales de Pd(II) son más estables que los de Pd(0) y en reacciones donde se requiere un metal en estado de oxidación para iniciar un proceso catalítico, la formación del compuesto activo se debe realizar dentro de la reacción por reducción de un compuesto adecuado de Pd(II). Los tipos de transformaciones más importantes en ciclos catalíticos de paladio son: adición oxidativa y eliminación reductiva.[34]

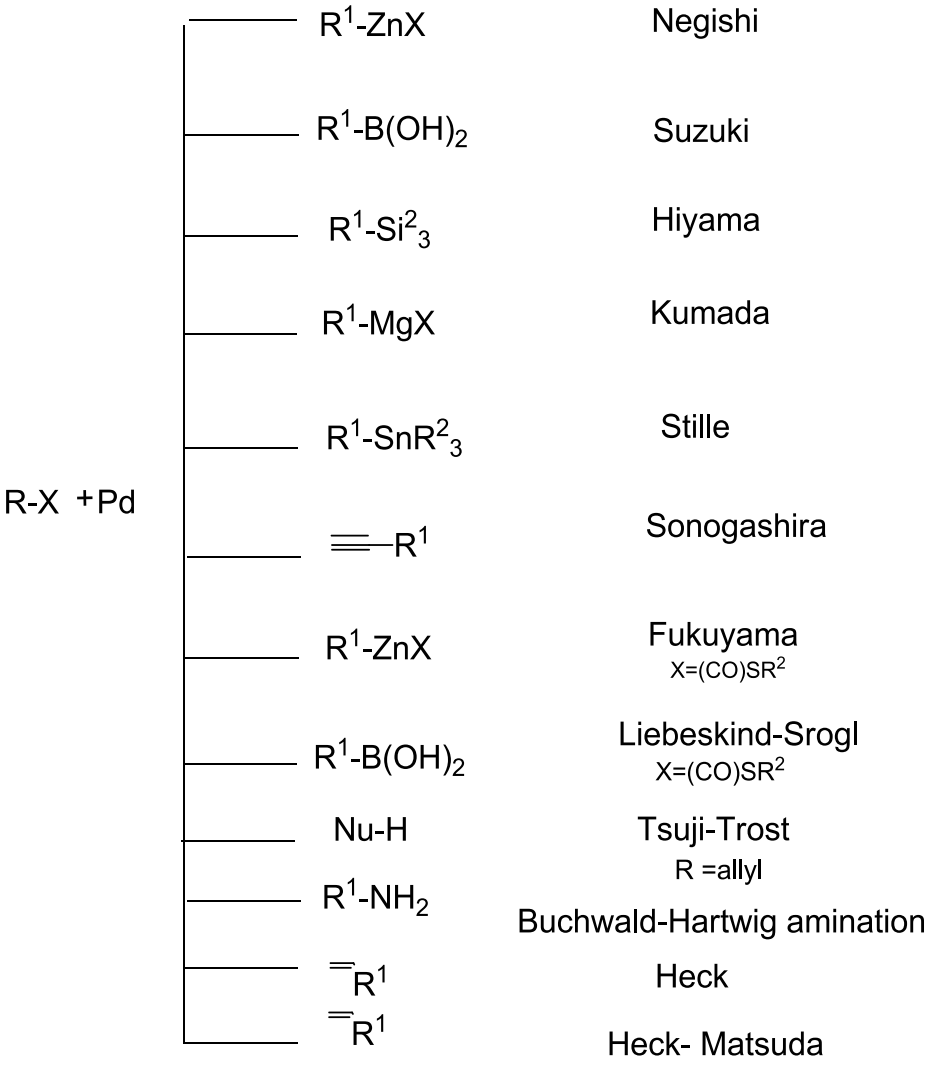
El alcance general de reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd puede presentarse en diversas formas, en una revisión reciente, las reacciones modernas y convencionales se han dividido en 72 clases, en el **esquema 1.1** se muestran algunas de las reacciones más sobresalientes de acoplamiento catalizadas por paladio.[35]

De los diferentes tipos de reacciones catalizadas por paladio representadas en el **esquema 1.1**, el acoplamiento Suzuki-Miyaura es resaltable entre todos los demás por su amplia aplicación en diferentes áreas de estudio entre ellas se encuentra la catálisis, mejorando las rutas sintéticas de diferentes procesos industriales esencialmente en el sector farmacéutico.

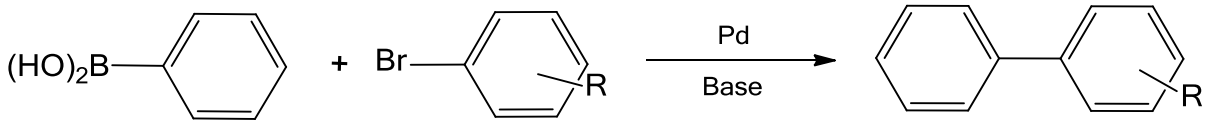
1.2.3 Reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura

Estas reacciones de acoplamiento fueron propuestas por Suzuki A. y Miyaura N. en 1995. Ambos investigadores lograron optimizar a través de sus estudios este tipo de reacciones catalizadas por paladio en compuestos de organoboro pues son débilmente nucleofílicos, lo cual representa una limitante para su uso en

reacciones iónicas. Está reacción se lleva a cabo entre un ácido borónico y un haluro o triflato de arilo, requiere de un catalizador de paladio y una base inorgánica, debido a la baja nucleofilia de los compuestos de boro (**Esquema 1.2**). De esta manera, los hace más nucleófilos y más fuertes.[33]



Esquema 1.1 Reacciones de Acoplamiento C-C catalizadas por Pd más sobresalientes.

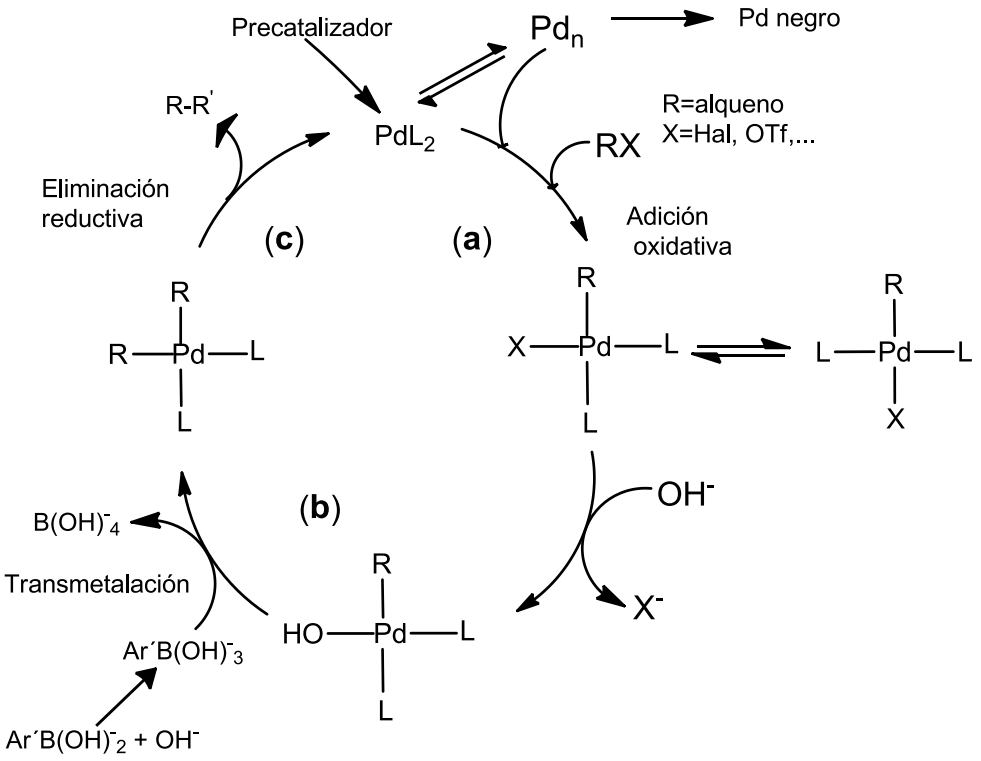


Esquema 1.2 Reacción general de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura.

Los ácidos borónicos son estables en agua y fáciles de manejar al aire, además son compuestos termoresistentes; sin embargo, requiere cuaternización del átomo de boro a un anión boronato por medio de bases tales como OH^-, OAc^-, o F^- con el fin de generar un buen reactivo de transferencia de carbanión.[36] Además, los boranos, ésteres de borato y ácidos borónicos son flexibles a la mayoría de los grupos funcionales comunes y son a veces incluso compatibles con el agua, el cual es uno de los aspectos que hace al acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura como benéfico al medio ambiente, siendo esto un principio de la química verde.

Otra característica importante de los reactivos de organoboro, es su toxicidad relativamente baja, especialmente en comparación con los compuestos orgánicos de estaño altamente tóxicos.[37]

El mecanismo de reacción del acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura está determinado por 3 diferentes etapas (**esquema 1.3)** y son las siguientes:



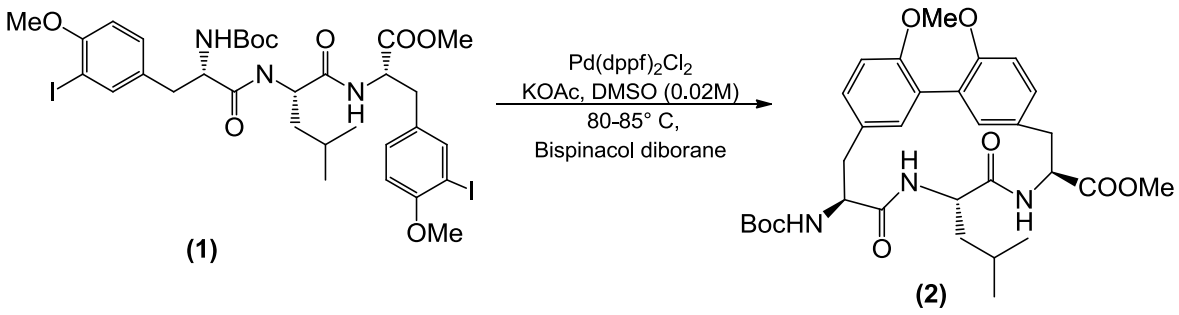
Esquema 1.3 Ciclo catalítico de la reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura.

a) *adición oxidativa* de R´X a Pd(0) para dar un compuesto organometálico de paladio. Esta es la etapa determinante de la velocidad de reacción.[38]

b) *transmetalación*, los dos grupos orgánicos son acoplados al mismo átomo de paladio a través de enlaces carbono-paladio y,

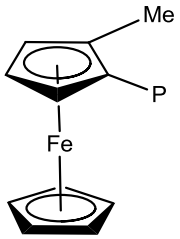
c) *eliminación reductiva*, los grupos R y R´ se acoplan uno con el otro para dar un nuevo enlace simple carbono-carbono y el compuesto R-R´ es liberado del paladio, completando el ciclo catalítico. En este proceso, el Pd(II) es reducido a Pd(0).[33]

Desde principios del siglo XX ha llamado la atención de los investigadores para estudiar las reacciones de acoplamiento, principalmente por la versatilidad de estas. Se ha utilizado el acoplamiento por su regioselectividad en macromoléculas como es el caso reportado por Carbonnelle y Zhu, quienes realizaron estudios de macrociclos mediante reacciones de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura. Obtuvieron la ciclación de diyoduro (**1**) que contiene una función fenol libre ya que la presencia de grupos de anclaje adecuados son eficientes para acelerar la transmetalación, en esta reacción de acoplamiento C-C Suzuki- Miyaura se mostró la regioselectividad de la reacción en macromoléculas con actividad farmacéutica y, que han desempeñado un papel importante en síntesis de drogas.[39] (**Esquema 1.4)**

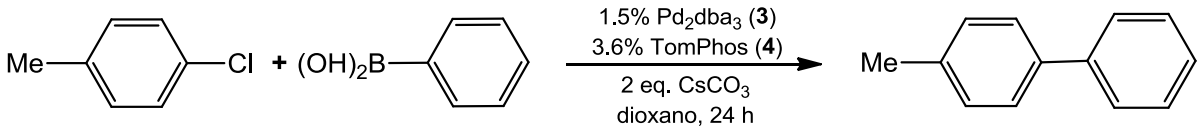


Esquema 1.4 Ecuación general de acoplamiento Carbono-Carbono Suzuki-Miyaura.

En el año 2008 Pickett y colaboradores utilizaron el compuesto de $Pd_2(dba)_3$ (**3**) y ferrocenilfosfina TomPhos (tris(2-metilferrocenil)fosfina) (**4**) como sistema catalítico para la reacción de Suzuki-Miyaura entre *p*-clorotolueno (**5**) y ácido fenilborónico (**6**) en presencia de Cs_2CO_3 y dioxano para obtener el compuesto **7**, **esquema 1.5**. Esta combinación mostró tener una buena actividad catalítica pues originó un rendimiento del 86%; sin embargo, también observaron que dicha actividad permanece por un tiempo relativamente corto (24 h).[40]



TomPhos (**4**)

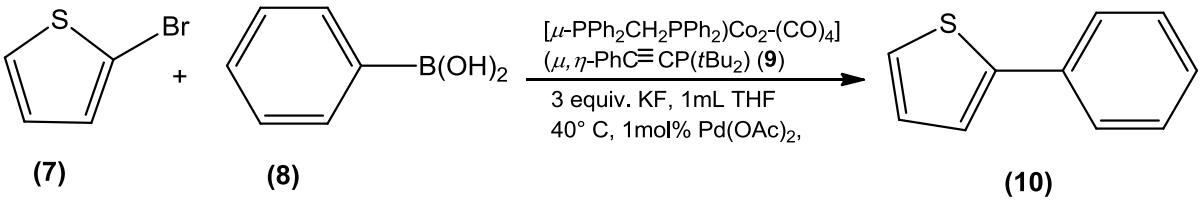


(4) **(5)** **(6)**

Esquema 1.5 Reacción de acoplamiento de Suzuki de *p*-clorotolueno y ácido fenilborónico

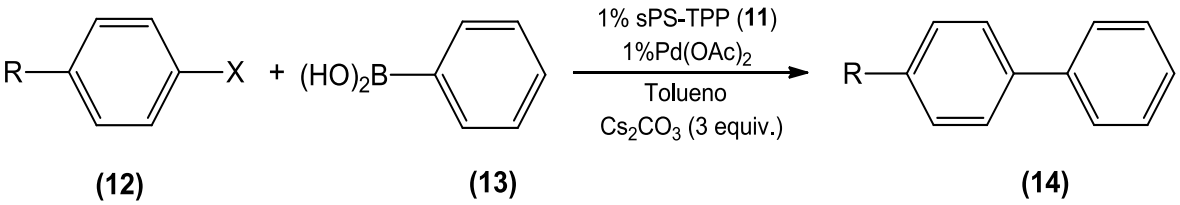
La adición oxidativa es el paso determinante en el estudio de las reacciones de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura, uno de los factores en esta etapa es el uso de los ligantes, Chang y Lee evaluaron a las fosfinas como ligantes en el acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura debido a su voluminosidad y su riqueza electrónica. Las fosfinas no sólo aceleran la velocidad de adición oxidativa del haluro de arilo a Pd(0)Ln (L:fosfina; n = 1, 2) sino que también acelera el proceso de la eliminación reductiva del diaril en Pd(II). La reacción se inició con 1 equivalente molar de 2-bromotiofeno (**7**), 1.5% de ácido fenilboronico (**8**), 3 equivalentes de KF en 1 mL de THF y 1 mol% de (**9**) $Pd(OAc)_2$ a temperaturas

menores de 40°C durante 3 horas (**esquema 1.6**). Como resultado del acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura se obtuvo el 2-feniltiofeno (**10**) en altos rendimientos.[41]



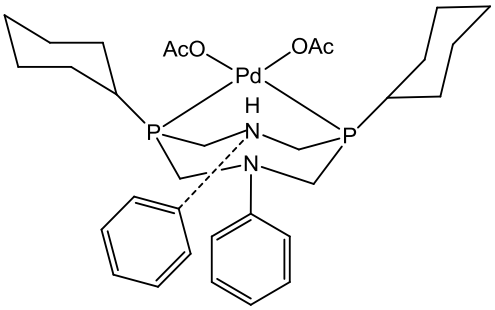
Esquema 1.6 Reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura entre el 2-bromotiofeno y el ácido fenilborónico.

En el año 2009 Shin y colaboradores publicaron la preparación de un nuevo catalizador de paladio soportado en un polímero a base de poliestireno sindiotáctico funcionalizado con trifenilfosfina (sPS-TPP) (**11**) con la finalidad de evaluarlo como medio de reacción en el acoplamiento Suzuki-Miyaura entre haluros de arilo (**12**) y ácido fenilborónico (**13**). Este nuevo compuesto mostró una alta actividad catalítica, además de otros beneficios como son buenos rendimientos que van desde 11% hasta 96%, la recuperación del catalizador y su reusó varias veces sin perder eficiencia. Adicionalmente, permitió un fácil aislamiento de los productos a través de la precipitación y filtración de estos (**Esquema 1.7**).[42]

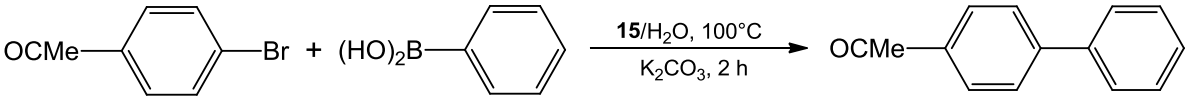


Esquema 1.7 Reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura utilizando como catalizador un compuesto de paladio soportado en sPS-TPP.

En el año 2011 Fihri y colaboradores prepararon un compuesto de paladio (**15**) utilizando un nuevo ligante derivado de la ciclohexilfosfina (1,5-difenil-3,7-diciclohexil-1,5-diaza-3,7-difosfaciclooctano fue evaluado catalíticamente en la reacción entre 4-bromoacetofenona (**16**) y ácido fenilborónico (**17**) en medio acuoso empleando diversas bases como son: KF, K_3PO_4, NaOH, K_2CO_3, $CsCO_3$. Los resultados obtenidos fueron altamente favorables pues los rendimientos van de buenos a excelentes, observando el mejor valor con K_2CO_3, 95% (**Esquema 1.8**). Adicionalmente, este sistema presenta otros beneficios como es el uso de cargas de catalizador muy bajas, así también la base es económica y amigable al medio ambiente.[43]



(15)

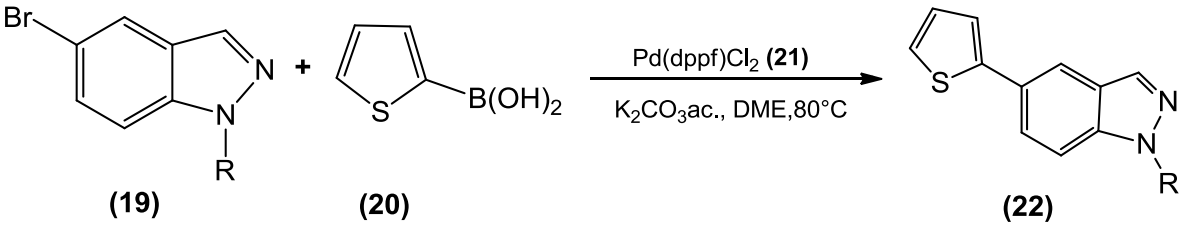


(16) **(17)** **(18)**

Esquema 1.8 Reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura entre 4-bromoacetofenona y ácido fenilborónico.

En el año 2012 Migliorini y colaboradores realizaron un estudio sobre reacciones de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura entre una variedad de 5-bromoindazoles *N* y C-3 sustituidos con *N*-Boc-pirrol (**19**) y ácidos 2-tiofenoborónicos (**20**) en presencia de K_2CO_3, dimetoxietano y compuestos de paladio(II) con fosfinas como catalizador ($Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PCy)_3$ y $Pd(dppf)Cl_2$), **Esquema 1.9**. De aquí se encontraron que en presencia de [$Pd(dppf)Cl_2$] (**21**) como catalizador, se llevaba a cabo la reacción en tiempos cortos (2 h) y con buen

rendimiento (84%). Los mejores resultados se obtuvieron cuando *N*-alquilo y *N*-Boc-indazol se emplearon como materiales de partida. Además, los estudios mostraron que aún el bromoindazol que tiene un grupo carbometoxi en el carbono 3, es un excelente reactivo para acoplarse en este tipo de reacciones. Esto es de gran importancia ya que puede ser un acceso prometedor a nuevos compuestos heterobiarilos valiosos en química medicinal.[44]



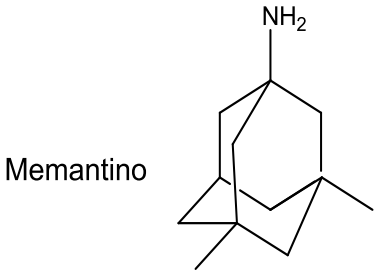
(19) **(20)** **(22)**

R = $-CH_2CH_3$, $-CH_2(CH_2)_2Cl$, -H, -Boc, $-COCH_2C_6H_5$, $-COCH_3$

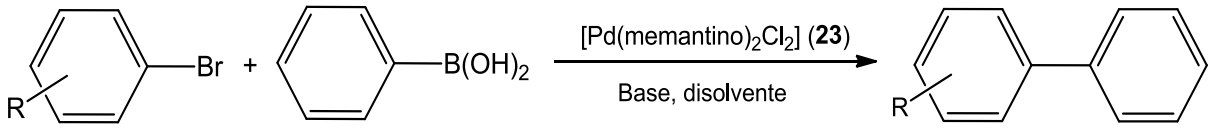
Esquema 1.9. Reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura entre 5-bromoindazoles *N* y C-3 sustituidos con ácidos 2-tiofenoborónicos.

Durante el transcurso de este año, Wu y su grupo de investigación sintetizaron y caracterizaron el nuevo compuesto de paladio, $[Pd(memantino)_2Cl_2]$ (**23**). Este fue estudiado como catalizador en reacciones de Suzuki-Miyaura con bromuros de arilo sustituidos (**24**) y ácido fenilborónico (**25**) a distintas temperaturas encontrando que tanto a 80°C como temperatura ambiente, el catalizador muestra una alta actividad incluso en sistemas abiertos. Adicionalmente, realizaron pruebas empleando bromuros heteroarilo y ácido tiofenilborónico, de las cuales determinaron también una buena actividad dando origen a buenos rendimientos (**Esquema 1.10**).[45]

Como ya se había mencionado previamente las reacciones de acoplamiento C-C catalizadas por paladio tienen diversas aplicaciones, entre estas se encuentran la preparación de materiales funcionalizados, intermediarios sintéticos, productos naturales y especialmente la síntesis de fármacos, debido a la regioselectividad que presentan.[46a] Dentro de los ejemplos más sobresalientes en esta área están las Nortopsentinas (**Esquema 1.11)**, las cuales son moléculas que contienen



(23)

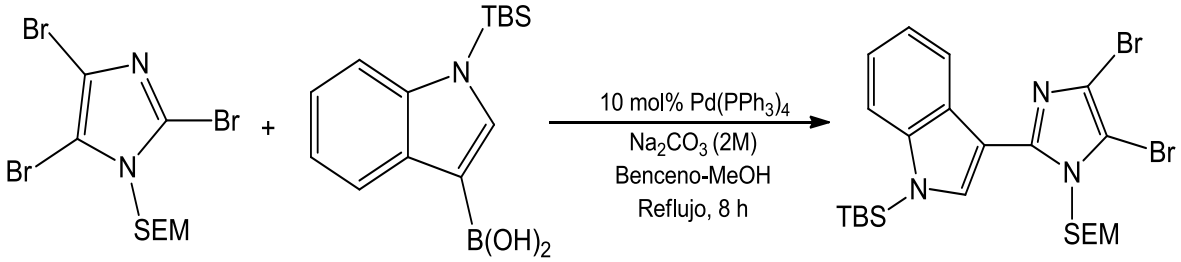


(24) (25) (26)

R = CN, *p*-CF_3, *m*-CF_3, NO_2, *p*-CHO, *m*-CHO, CH_3CO, NH_2, $N(CH_3)_2$, F, *p*-OMe, *m*-OMe
Base = KOH, NaOH, K_3PO_4, Na_2CO_3, $NaHCO_3$, $CsCO_3$
Disolvente = EtOH, *i*-PrOH, *n*-BuOH, H_2O, $C_6H_5CH_3$, DMF, DMA, dioxano

Esquema 1.10 Reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura entre bromuros de arilo sustituidos y ácido fenilborónico.

imidazoles. Estos grupos representan estructuras de gran interés pues han mostrado una amplia variedad de propiedades biológicas como es antibacterial y anticancerígeno.[46a, b]

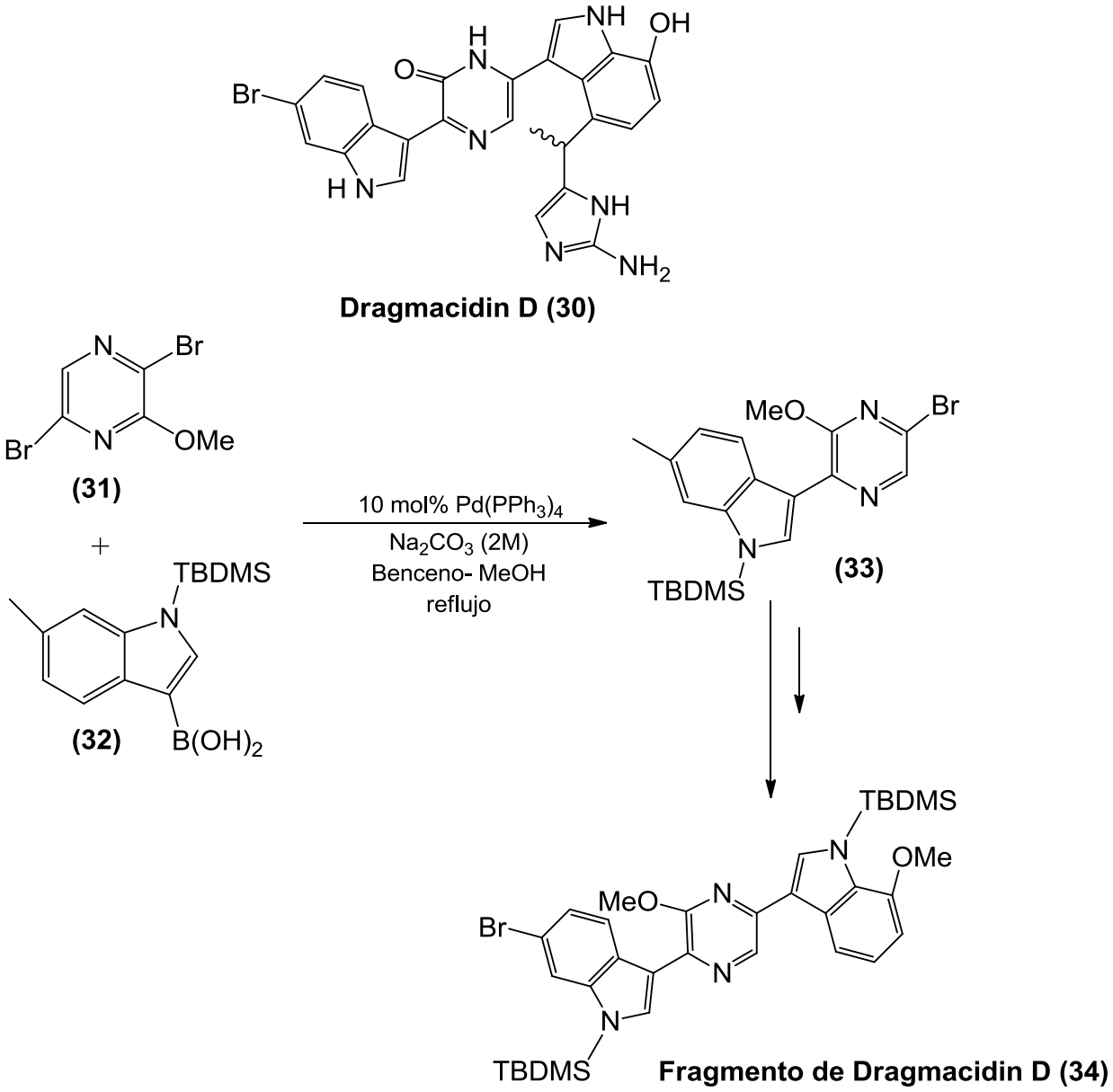


(27) (28) (29)

Esquema 1.11 Síntesis de nortopsentina.

Otro ejemplo es el desarrollo del compuesto Dragmacidin (**30**), el cual es un metabolito secundario que posee un grupo bis(indazol)pirazina y tiene una amplia actividad tanto biológica como farmacológica. Esto ha llamado la atención para

buscar distintas estrategias para obtener esta importante molécula (**Esquema 1.12**).[46]



Esquema 1.12 Síntesis de Dragmacidin D.

1.3 LIQUÍDOS IONICOS

1.3.1 Generalidades

Los líquidos iónicos (LIs) son sales en estado líquido, también conocidas como sales fundidas que tienen puntos de fusión más altos. Durante las últimas dos décadas, el uso de este término generalmente se ha limitado a los líquidos que tienen puntos de fusión o temperaturas por debajo de 100°C. Son mezclas iónicas de una sal orgánica y una inorgánica.[47] Están formados por cargas eléctricas de distinto signo, lo que hace que exista una gran fuerza de atracción entre ellos, por lo que para romper esos enlaces iónicos se requiere una temperatura muy elevada, frecuentemente superior a los 800° C.[48]

La formación de los líquidos iónicos está dada por un catión y un anión, la mayor parte de los cationes tienen naturaleza aromática con átomos de nitrógeno en el anillo como se muestra en la **Figura 1.1**, heterociclos nitrogenados (a), mientras que los aniones suelen estar constituido por diferentes elementos químicos (b).[49]

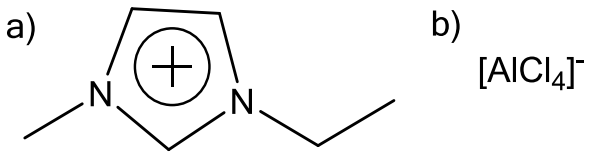


Figura 1.1 a) Catión y b) anión de un líquido iónico (1-etil-3-metilimidazolio tetracloroaluminato)

El catión corresponde a sales orgánicas o mezclas de al menos un componente orgánico, las más utilizadas se muestran en la **Figura 1.2**.[48]

De igual forma, dentro de los aniones más comunes están los siguientes:[47]

- Haluros: Bromuro Br^-, Cloruro Cl^-
- Nitratos: $[NO_3]^-$
- Cloroaluminatos: $[AlCl_4]^-$, $[Al_2Cl_7]^-$

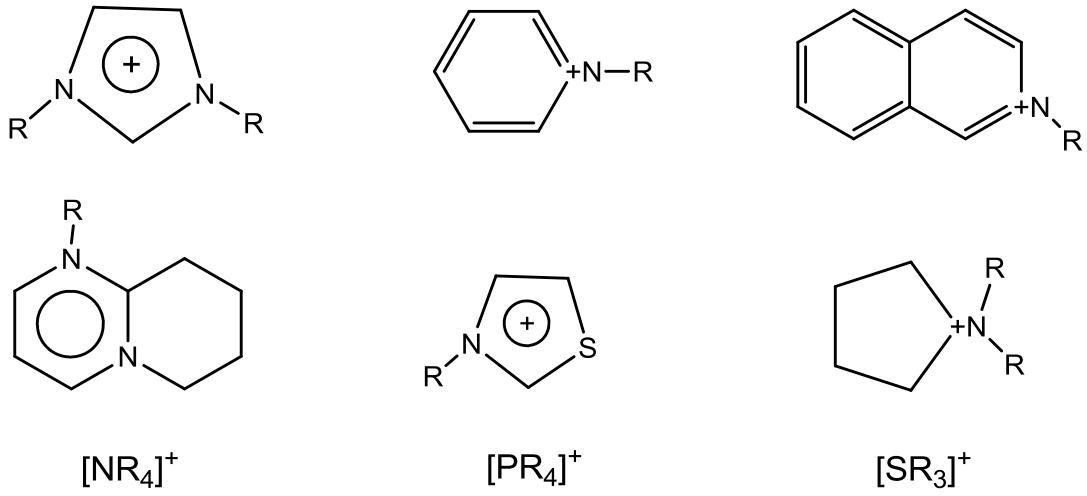


Figura 1.2 Ejemplos de cationes más usados para la formación de líquidos iónicos.

- Hexafluorofosfina, $[PF_6]^-$
- Tetrafluoroborano $[BF_4]^-$
- Alquil sulfatos $[RSO_4]^-$ por ejemplo: etil sulfato $[C_2H_5SO_4]^-$

La síntesis de líquidos iónicos suele dividirse en dos pasos: el primero consiste en la formación del catión y el segundo en el intercambio del anión según las necesidades específicas. En muchas ocasiones, el primer paso es suficiente para obtener el producto deseado ya que es fácil encontrar un precursor del anión que pueda a la vez, mediante adición, generar el catión.[47]

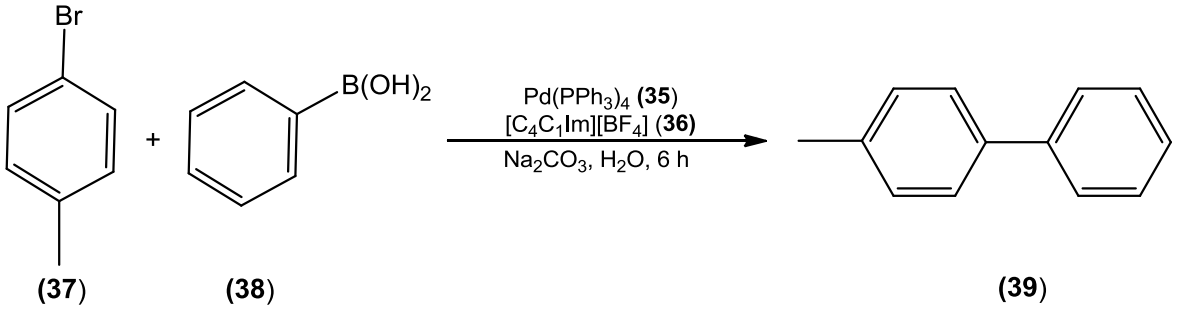
Los líquidos iónicos se caracterizan por su capacidad de disolver eficazmente compuestos de metales de transición, en consecuencia, el proceso catalítico que desarrollan pasa a ser homogéneo. Además, estas estructuras cuentan con centros quirales definidos, presentan una regioselectividad y en algunos casos una estéreo-especificidad elevada, volatilidad nula, alto punto de fusión, son altamente viscosos y muy corrosivos.[48]

Por su propiedad como disolvente incluso se les califica como "*disolventes de diseño*" ya que variando las características de los iones participantes se pueden fabricar billones de combinaciones diferentes, cantidad superior a los 300

disolventes orgánicos más usados en la industria química.[48] Es por esto que, la investigación predominante en líquidos iónicos como medios de reacción se ha centrado en gran medida en la catálisis homogénea donde los líquidos iónicos han demostrado ser agentes de inmovilización ideales para diversas reacciones catalíticas.[50]

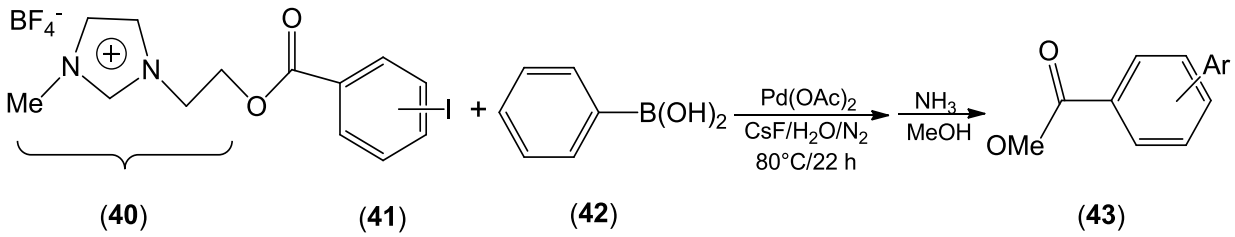
Los LIs fueron usados por primera vez como disolventes polares para el estudio de compuestos de metales de transición durante la década de los ochenta por Seddon. Más adelante, a principios de los noventa, Chauvin los utilizó en reacciones de catálisis homogénea con el mismo tipo de compuestos.[51]

En la actualidad, el estudio de los líquidos iónicos en busca de su aplicación en áreas como la bioquímica, electroquímica, catálisis y la química de los metales es de interés. Sin embargo, su uso en la industria química para tratar de evitar la emisión de gases tóxicos a la atmósfera se ha convertido en un área de gran relevancia. Para el año 2007 el número de artículos y patentes sobre el desarrollo de estos compuestos superaba la marca de 8000, de los cuales el 97% han sido publicados desde 1998.[47] Parte de estos, se han enfocado en su aplicación como sustitutos de disolventes orgánicos en reacciones de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura debido a su impacto en la preparación de fármacos como se indicó previamente. Dentro de algunos ejemplos que se pueden mencionar se encuentra el estudio realizado por McLachlan y colaboradores en el año 2003, quienes evaluaron la actividad del líquido iónico a base de imidazolio $[C_4C_1im][BF_4]$ a temperatura ambiente en la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre bromobenceno y ácido tolilborónico catalizada por $Pd(PPh_3)_4$ (**35**). Ellos determinaron que el $[C_4C_1Im][BF_4]$ (**36**) contribuye en el incremento de la reactividad así como la estabilidad del catalizador en comparación al empleo de disolventes convencionales, dando como resultado buenos rendimientos en tiempos cortos (10 min y 3h). Además, observaron que el éxito de la reacción requiere de la iniciación del sistema catalítico incrementando la solubilidad de (**35**) a través de la presencia de halogenoarenos y una fuente de iones haluro a 110°C, generando así medios catalíticamente activos.[52]



Esquema 1.13 Reacción de acoplamiento SM entre 4-bromotolueno y ácido fenilborónico.

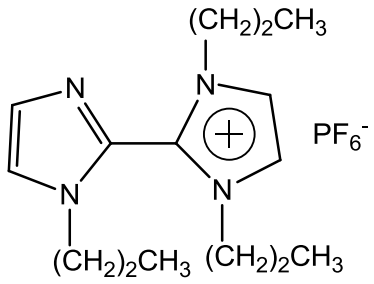
En ese mismo año, Miao y Chan demostraron la eficiencia de un líquido iónico de tipo imidazolio soportado (**40**) en compuestos 3- o 4-yodobenzoato **(41**), los cuales fueron estudiados en reacciones SM con ácidos arilborónicos (**42**) en medios acuosos para generar biarilos con buenos rendimientos y altas purezas, sin la necesidad de purificar a través de cromatografía. De esta forma, este líquido iónico representa una nueva posibilidad para la separación de fases, purificación de productos y otras aplicaciones en el área de síntesis orgánica **(Esquema 1.14).** Además escribe el número de compuesto correspondiente a cada estructura).[53]



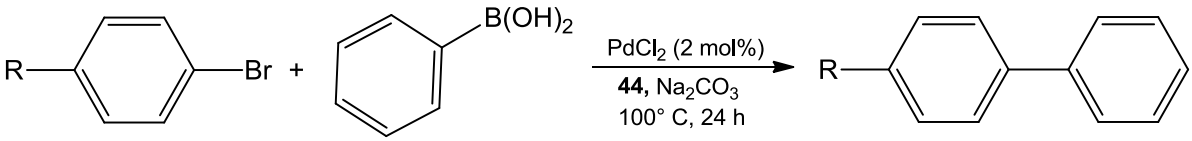
Esquema 1.14 Reacción SM entre un líquido iónico soportado y ácidos arilborónicos.

En el año 2005, Xiao y Shreeve reportaron la síntesis y caracterización de una serie de líquidos iónicos a base de 2,2'-biimidazolio mono- y dicuaternarios, donde R^1 y R^2 = CH_3, CH_2CH_3, $(CH_2)_2CH_3$, $(CH_2)_3CH_3$ y $(CH_2)_3CF_3$; Y = NTf_2 y PF_6. Estos LIs fueron evaluados como disolventes en reacciones de SM entre bromobenceno y ácido fenilborónico determinando que el de mayor eficiencia es el hexafluorofosfato de 1,3,1'-tributil-2,2'-biimidazolio (**44**). Además, mostró la

capacidad de ser reutilizable hasta 15 veces sin disminuir considerablemente el rendimiento del producto (82%), **Esquema 1.15**.[54]



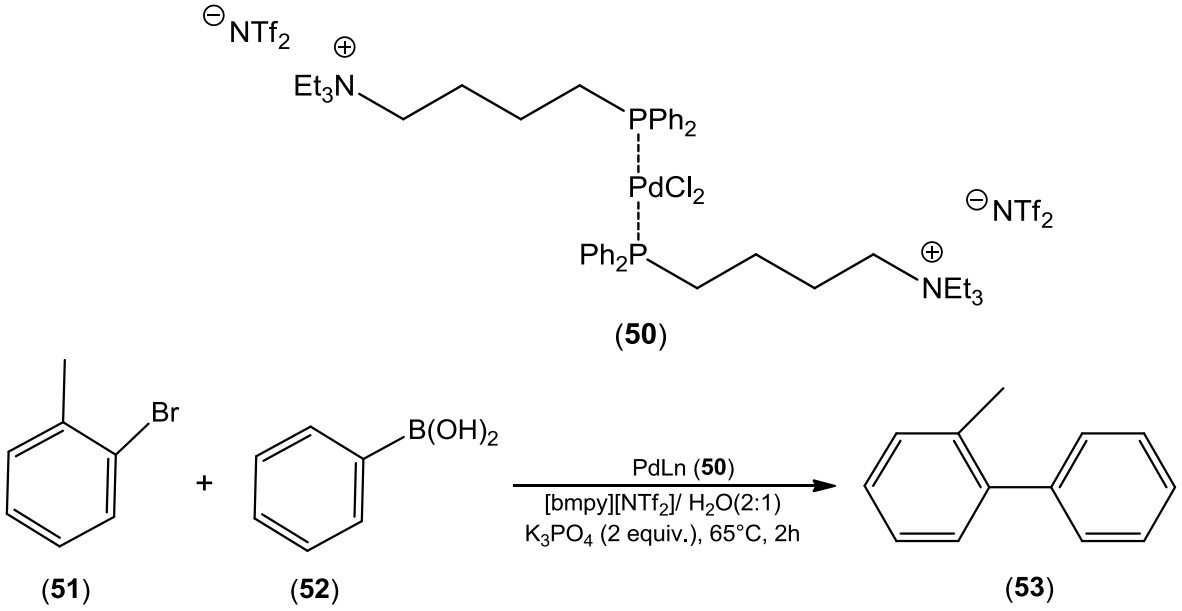
(**44**)
hexafluorofosfato de 1,3,1'-tributil-2,2'-biimidazolio



(**45**) (**46**) (**47**)

Esquema 1.15 Reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura empleando **44** como medio de reacción

En el año 2009, Lombardo y colaboradores realizaron reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura de bromuros de arilo (**48**) y ácidos arilborónicos (**49**) catalizadas por el compuesto trietilamonio difenilfosfinapaladio(II) (**50**) usando como medio de reacción un líquido iónico de tipo pirrolidinio [bmpy][NTf_2] (1-butil-1-metil-pirrolidiniobis(trifluorometilsulfonil)imida) y agua. Este sistema mostró una alta actividad catalítica conduciendo a excelentes rendimientos a tiempos de reacción cortos y temperaturas suaves, sin la formación de paladio negro. Adicionalmente, encontraron que después de la extracción del producto, el catalizador fue recuperado fácilmente y reutilizado por 6 veces, sin pérdida significativa de la actividad catalítica (**Esquema 1.16**).[55]

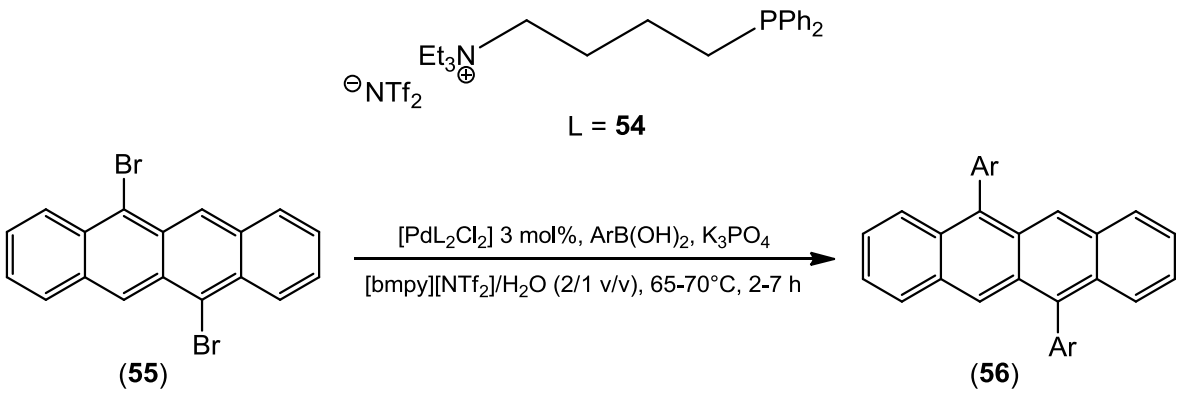


Esquema 1.16 Reacción de acoplamiento C-C SM utilizando (**50**) y $[bmpy][NTf_2]/H_2O$ como sistema catalítico.

En la industria el impacto que ha generado los líquidos iónicos ha ido incrementando. La empresa Badische Anilin-und Soda-Fabrik (B.A.S.F.) ha implementado a escala comercial la obtención de alcoxifenilfosfinas en un sistema bifásico, sin producción de sólidos. En esta reacción se forma un líquido iónico inmiscible que se separa de la mezcla y puede volver a utilizarse en el siguiente ciclo del proceso. Este es uno de los más importantes ejemplos del uso de líquidos iónicos a nivel industrial, en el cual se producen toneladas de producto, con rendimientos del 98%. Mientras que NOVARTIS emplea líquidos iónicos como espaciadores de cabeza en cromatografía de gases, el uso de líquidos iónicos hace posible la cuantificación de analitos con puntos de ebullición bajos que quedarían enmascarados si se utilizara un disolvente orgánico convencional para disolver el analito.[50]

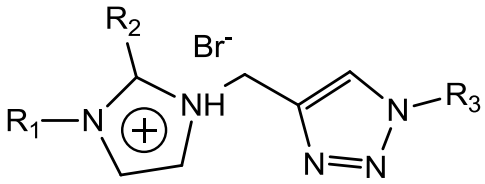
En el año de una serie de tetracenos 5,11-bis-arilo sustituidos en buenos rendimientos bajo condiciones de reacción suaves a través de reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura entre 5,11-dibromotetraceno con ácidos arilborónicos catalizadas por un nuevo compuesto de Pd(II) $[PdL_2Cl_2]$ (donde L =

54) y un líquido iónico de tipo pirrolidinio, 1-butil-1-metilpirrolidinio Bis(trifluorometano)-sulfonamida [bmpy][NTf_2] (**54**), como disolvente **(Esquema 1.17**).[56]

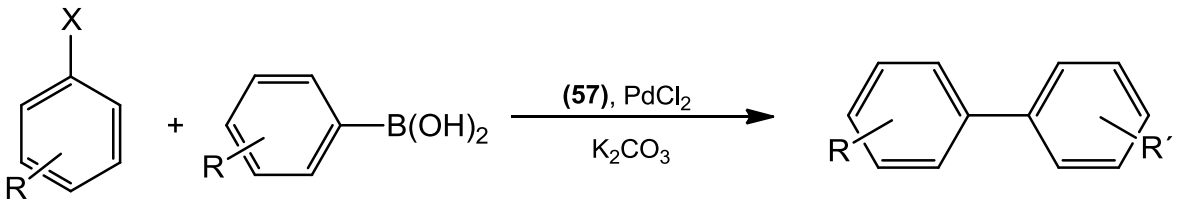


Esquema 1.17 Reacción de preparación de tetracenos 5,11-bis-arilo sustituidos a través de reacciones Suzuki-Miyaura.

En el 2012, Li y colaboradores publicaron la síntesis y caracterización de una familia de líquidos iónicos a base de imidazolio (**57**), los cuales mostraron la facilidad de regular y modificar sus propiedades estéricas y electrónicas mediante la variación de los sustituyentes en los anillos imidazolio y/o triazolil. Estos LIs fueron empleados como disolventes en reacciones SM con bromo- o yodobenceno y ácidos borónicos sustituidos (R = H, 4-CN, 4-F y 4-NO_2; R' = H, 4-CH_3CO, MeO, Me) catalizadas por $PdCl_2$ en presencia de K_2CO_3. Estas fueron analizadas por medio de cromatografía de gases determinando excelentes rendimientos que van desde el 95% hasta el 100%. El producto fue separado del LI (**57**) y reutilizado 7 veces sin observar disminución de la actividad catalítica **(Esquema 1.18)**.[57]



57 (R_1 = Me, n-butilo; R_2 = Me, H y R_3 = n-butilo, fenilo)



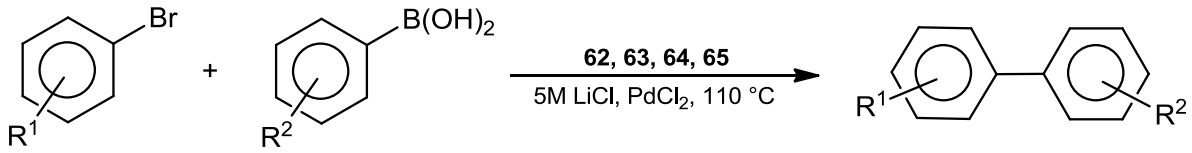
X = Br (**58**) (**60**) (**61**)
I (**59**)

Esquema 1.18 Reacción de SM empleando LIs del tipo imidazolio (**57**).

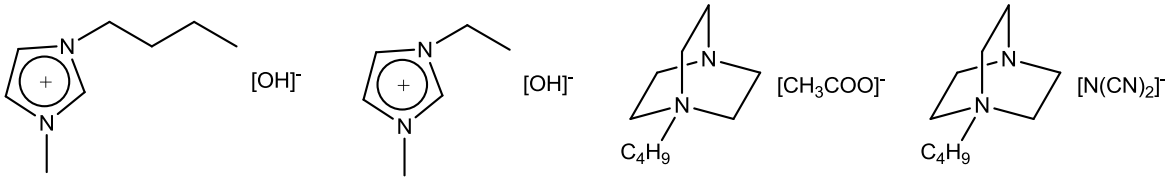
Recientemente, Boruah y colaboradores reportaron el uso de cuatro líquidos iónicos de tipo imidazolio: hidróxido de 1-butil-3-metilimidazolio [bmim][OH] (**62**), hidróxido de 1-etil-3-metilimidazolio [emim][OH] (**63**), acetato de 1-butil-1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano [C_4-DABCO][acetato] (**64**) y 1-butil-1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano dicianamida [C_4-DABCO][dca] (**65**) como disolventes en reacciones de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura con haluros de arilo sustituídos y ácido fenilborónico empleando como catalizador $PdCl_2$ y LiCl como promotor. El estudio mostró que este nuevo sistema catalítico resultó ser eficiente, conduciendo a rendimientos altos, hasta del 99% **(Esquema 1.19)**.[58]

Esto muestra el avance en el estudio de los líquidos iónicos durante los últimos años, el cual no solo se ha enfocado en su uso como alternativas ecológicas a los disolventes orgánicos volátiles, sino en la comprensión de sus propiedades físico-químicas y su efecto sobre la reactividad, como un medio para mejorar la actividad, selectividad, estabilidad, separación y recuperación del catalizador en nuevos procesos.

Con base en los fundamentos mencionados en este capítulo resulta de gran interés estudiar nuevos sistemas catalíticos formados por compuestos de paladio y líquidos iónicos en reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura con la finalidad de contribuir a la mejora de estos procesos de impacto industrial.



R^1 = 4-Me, 4-OMe, 3-OMe, H, 4-CN, 4-NO_2, 4-CHO, 3-CHO, 2-CHO
R^2 = H, 4-OMe



[bmim][OH]$^-$ (**62**) [emim][OH]$^-$ (**63**) [C_4-DABCO][Acetato] (**64**) [C_4-DABCO][dca] (**65**)

Esquema 1.19 Reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura empleando nuevos líquidos iónicos y $PdCl_2$ como sistema catalítico.

CAPÍTULO 2
METODOLOGÍA

En este capítulo se describe la metodología usada en la preparación del compuesto de Pd(II) [$PdCl_2(P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3)_2$] y la realización de las reacciones de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura entre ácidos tienilborónicos y bromobenceno, además de 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 empleados para la síntesis y purificación del compuesto [$PdCl_2(P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3)_2$], así como las reacciones de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura.

Tabla 2.1. Reactivos empleados en la preparación de [$PdCl_2(P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3)_2$] y reacciones SM.

Nombre	Fórmula	Proveedor
Tris(4-clorofenil) fosfina	$P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3$	Aldrich Chemical Company
Dicloro-(1,5-ciclooctadieno)paladio(II)	$C_8H_{12}Cl_2Pd$	Aldrich Chemical Company
Diclorometano	CH_2Cl_2	ALYT
Acetona	C_3H_6O	ALYT
Ácido 2-Tienilborónico	$C_4H_5BO_2S$	Aldrich Chemical Company
Ácido 3-Tienilborónico	$C_4H_5BO_2S$	Aldrich Chemical Company
Bromobenceno	C_6H_5Br	Aldrich Chemical Company
Fluoruro de Potasio	KF	ALYT
Sulfato de Magnesio	$MgSO_4$	Golden Bell
Cloroformo	$CHCl_3$	ALYT
Liquido iónico	[$VImC_4Br$],	IMP

Todos los disolventes utilizados son 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 cromatoplacas prefabricadas sobre soporte de aluminio, con indicador fluorescente sensible a la longitud de onda λ=254 nm.

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

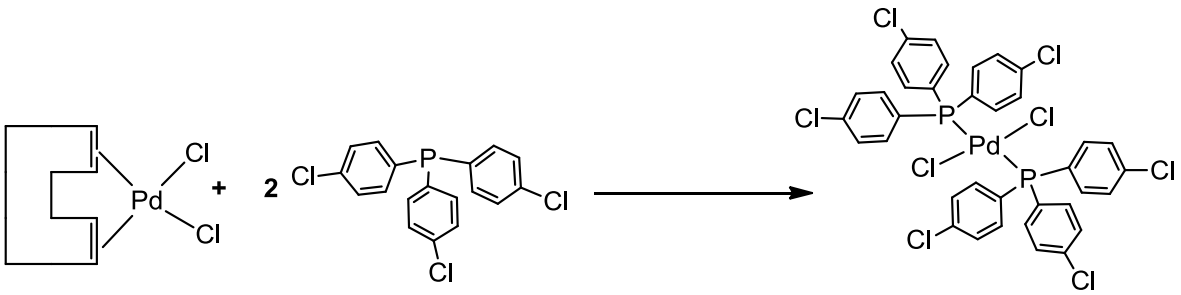
Los espectros de infrarrojo fueron adquiridos en un espectrofotómetro Digital Scmitar FT-IR. Todas las medidas se realizaron a temperatura ambiente, en pastillas de KBr con una pureza del 99%. Infrarrojo medio (400-4000 cm^{-1}).

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

2.4 **PREPARACIÓN DEL COMPUESTO Pd(II) [$PdCl_2(P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3)_2$]**

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 minutos más. Una vez transcurrido este tiempo se agregaron 5 mL de CH_2Cl_2 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 representa reacción para la obtención del compuesto Pd(II) [$PdCl_2(P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3)_2$].



Esquema 2.1. Ecuación general para la síntesis del compuesto Pd(II) $[PdCl_2(P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3)_2]$.

Algunas propiedades físicas del producto obtenido:

Fórmula condensada: Pd(II) $[PdCl_2(P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3)_2]$

Color: Naranja

Punto de descomposición: 260.3 °C

2.5 **REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO C-C SUZUKI-MIYAURA**

En un matraz de dos bocas conteniendo 0.9727g de líquido iónico $[VImC_4Br]$, 9 mL de cloroformo anhidro o ambos en un relación 50:50, bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 0.038g de $[Pd(Cl)_2(P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3)_2]$, 1.2 o 2.4 mL de Bromobenceno de acuerdo a la relación molar correspondiente, 0.342 g de sulfato de magnesio y por último 0.36g de ácido 2- ó 3-tienilborónico. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante 24 horas a temperatura ambiente y posteriormente 30 min en calentamiento. La reacción fue monitoreada por medio de cromatografía en capa fina empleando como soporte gel de sílice y como eluyente cloroformo, observando así la formación del producto, el cual fue identificado mediante Resonancia Magnética Nuclear de ^1H.

A la mezcla de reacción se le adicionó 5 mL de cloroformo para separar la fase orgánica. Esta se dejó concentrar bajo evaporación lenta del disolvente. A partir de

esta, se obtuvo un sólido de color amarillo-blanco, el cual fue filtrado y lavado con metanol, teniendo así dos polvos: uno de color blanco y el otro amarillo claro. Estos fueron identificados como ácido borónico y catalizador respectivamente, a través de cromatografía en capa fina. El filtrado conteniendo el producto, fue separado por decantación realizando diferentes lavados con eluyente cloroformo.

En la **Figura 2.1** se muestra el sistema de reacción empleado para la realización de las reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura.

Figura 2.1. Sistema de reacción empleado para el acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura.

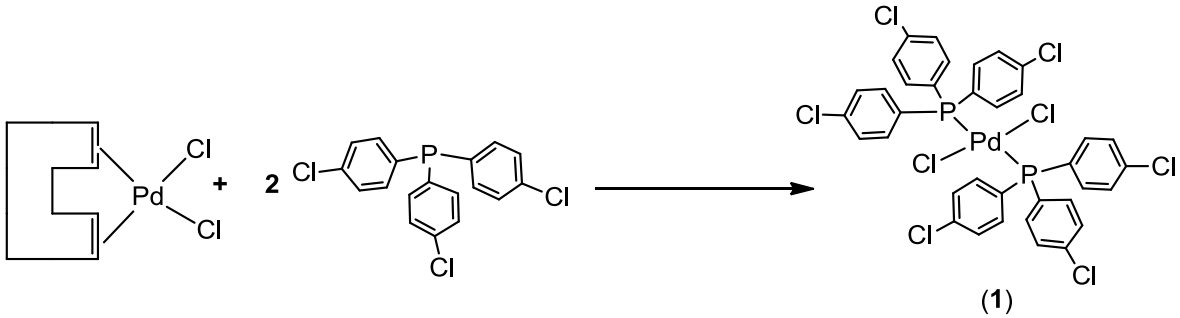
.

CAPÍTULO 3

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 PREPARACIÓN DEL COMPUESTO DE Pd(II) $[Pd(Cl)_2(P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3)_2]$ (**1**)

El compuesto de paladio(II) $[Pd(Cl)_2(P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3)_2]$ (**1**), el cual se empleó como catalizador se preparó de acuerdo a lo reportado en la literatura,[59] siguiendo la reacción que se muestra en el **Esquema 3.1**:



Esquema 3.1 Reacción general del compuesto $[Pd(Cl)_2(P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3)_2]$ (**1**).

El compuesto de Pd(II) (**1**) fue obtenido como un sólido cristalino de color naranja estable al aire y fue identificado por resonancia magnética nuclear de ^1H **(Figura 3.1**).

El espectro de RMN de ^1H muestra dos señales múltiples correspondientes a los 24 hidrógenos aromáticos, uno de estos aparece de 7.39 a 7.44 ppm y es asignada a los 12 H_{orto}, mientras que el segundo se observa de 7.55 a 7.59 ppm con una integral de 12 y es atribuida a los H_{meta}.

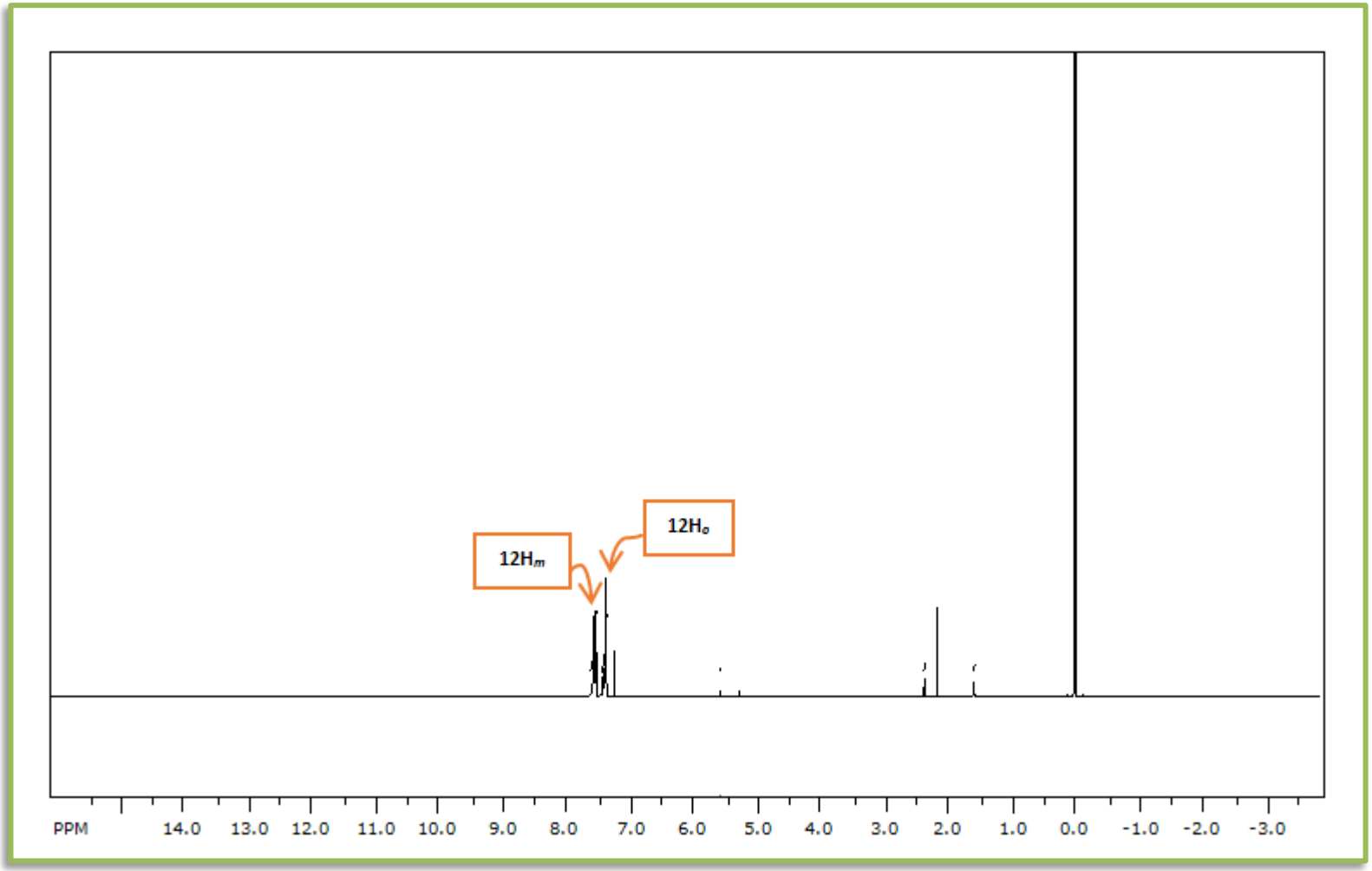
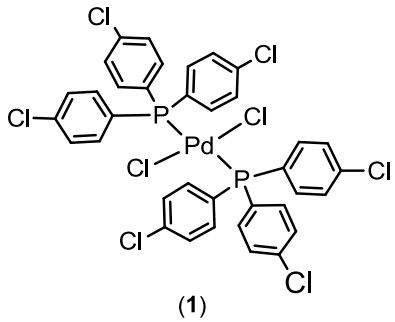


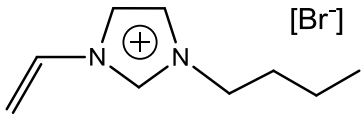
Figura 3.1 Espectro de RMN de ^{1}H de $[Pd(Cl)_2(P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3)_2]$ (**1**).
(500 MHz en $C_6D_5CD_3$ a T.A., referencia interna TMS)

3.2 REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO C-C SUZUKI-MIYAURA

Para determinar la eficiencia del sistema catalítico formado por el compuesto de paladio(II) $[Pd(Cl)_2(P(C_6H_4Cl\text{-}4)_3)_2]$ (**1**) y el líquido iónico $[VImC_4Br]$ (**2**) como medio de reacción se estudió la reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura entre ácido 2- o 3-tienilborónico (**3a** o **3b**) y bromobenceno (**4**), **Esquema 3.2**.

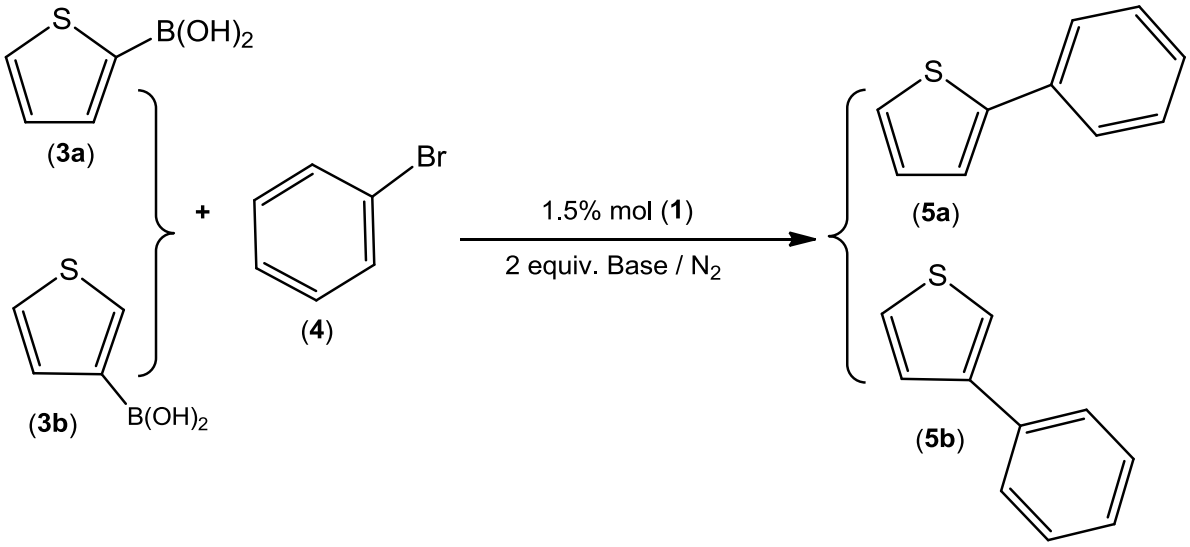


(**1**)



(**2**)

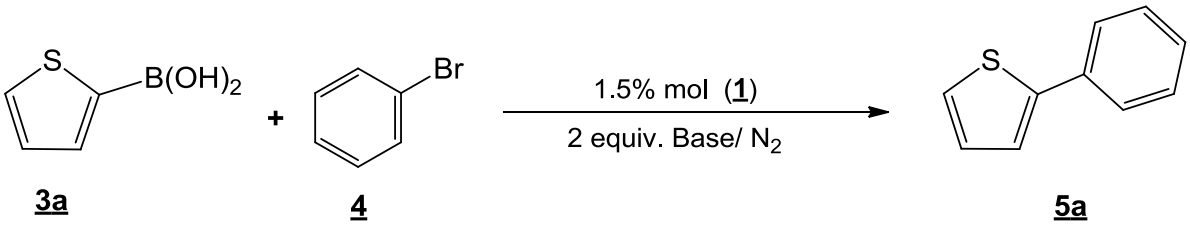
Bromuro de 1-vinil-3-butilimidazolio



Esquema 3.1 Reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura entre ácido 2- ó 3-tienilborónico (**3a** o **3b**) y bromobenceno (**4**).

3.2.1 Reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura entre ácido 2-tienilborónico (3a) y bromobenceno (4).

El estudio de la reacción SM entre el ácido 2-tienilborónico (**3a**) y bromobenceno (**4**) (**esquema 3.1a**) se llevó a cabo a través de la variación de las condiciones de reacción como se muestra en la **Tabla 3.1**.



3a **4** **5a**

Esquema 3.1a Reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura entre ácido 2-tienilborónico (**3a**) y bromobenceno (**4**).

Tabla 3.1 Condiciones de reacción utilizadas en las reacciones Suzuki-Miyaura entre ácido 2-tienilborónico (**3a**) y bromobenceno (**4**).

No. de reacción	Relación molar 3a:4	[VImC$_4$Br] (mmol)	$CHCl_3$ (mL)	Base (2 equiv.)	Tiempo de reacción (h)	Temperatura
1	1:8	-	9	$MgSO_4$	24	Ambiente
2	1:4	4.21	-	$MgSO_4$	24	Ambiente
3	1:8	4.21	9	$MgSO_4$	24	Ambiente
4	1:16	4.21	9	$MgSO_4$	24	Ambiente
5	1:16	4.21	9	KF	24	Ambiente
6	1:16	4.21	9	KF	3	Reflujo

- No se utilizó

Como se puede ver en la tabla anterior, en primer lugar se realizó una prueba empleando un disolvente orgánico (cloroformo anhidro) con una relación molar

ácido tienilborónico:bromobenceno 1:8 y $MgSO_4$ como base, con la finalidad de determinar la eficiencia bajo estas condiciones. Esto condujo a la obtención de ácido 2-tienilborónico no reactante en un 63%, indicando que el exceso del haluro de arilo no contribuye en la reacción completa del ácido, teniendo así una conversión del 37%.

Cabe resaltar que en la mayoría de las reacciones se aisló ácido tienilborónico sin reaccionar, el cual fue cuantificado. Esto permitió calcular el porcentaje de conversión; los datos correspondientes se presentan en la tabla 3.2.

Tabla 3.2 Porcentajes ácido 2-tienilborónico (**3a**), catalizador (**1**) y base recuperados, así como la conversión.

No. de reacción	Relación molar 3a:4	Ácido 2-tienilborónico (3a)	Catalizador	Base	Porcentaje de conversión
1	1:8	63	-	-	37
2	1:4	25	13	-	75
3	1:8	22	-	-	78
4	1:16	4	-	-	96
5	1:16	-	-	73	100
6	1:16	11	-	-	89

- No se recuperó.
Todos los datos están reportados en porcentaje (%).

En la **reacción 2** se utilizó el líquido iónico [$VImC_4Br$] como disolvente; sin embargo, se disminuyó la proporción de C_6H_5Br a la mitad (4 moles) de acuerdo a lo observado en la **prueba 1**. Esto dio como resultado una conversión del 75%, además fue posible recuperar catalizador en un 13% (ver Tabla 3.2), lo cual muestra que el uso del líquido iónico como medio de reacción favorece la solubilidad de los reactivos permitiendo un incremento en la reactividad, así como la recuperación de (**1**). No obstante, se identificó una mezcla de reacción

altamente viscosa debido al LI, haciendo lenta la agitación y difícil la separación del producto y catalizador.

Con base en lo anterior, de la **reacción 3** a **6** se empleó como disolvente una mezcla de [$VImC_4Br$]:$CHCl_3$ en una relación 50:50 para disminuir los inconvenientes arriba mencionados.

Debido a los resultados de la **prueba 2**, la **reacción 3** se llevó a cabo utilizando la misma relación molar 1:8, dando origen a una conversión del 78%, determinando así, que el uso de la mezcla [$VImC_4Br$]:$CHCl_3$ favorece la reacción incrementando la reactividad del materia prima, **3a**.

Tomando en cuenta el incremento en el porcentaje de conversión en la prueba anterior, en la **reacción 4** se aumentó la proporción de C_6H_5Br, utilizando una relación molar ácido tienilborónico:bromobenceno 1:16 . De aquí se aisló un 4% de **3a** sin reaccionar. Este resultado indica que el sistema catalítico evaluado bajo estas condiciones (relación molar 1:16, [$VImC_4Br$]:$CHCl_3$ 50:50 y base $MgSO_4$) conduce a una conversión del 96%, mostrando así una buena eficiencia.

Con la finalidad de estudiar el efecto de los parámetros de reacción permiten mejorar aún más la conversión, en la **reacción 5** se cambió la base a KF, observando que no hubo materia prima remanente, siendo esto un resultado excelente ya que se determina una conversión del 100% aproximadamente, teniendo presente que difícilmente se lleva a cabo una reacción en su totalidad. En contraste, se aisló base en un 73% por lo que en la **reacción 6** se empleó temperatura a reflujo. Esto condujo a una disminución en la conversión siendo del 89%, lo cual puede ser atribuido a que la mezcla de reacción se tornó altamente viscosa y con una coloración oscura, asumiendo que hubo descomposición del líquido iónico, incluso este fue el factor que impidió un mayor tiempo de calentamiento.

3.2.1.1 Análisis por Resonancia Magnética Nuclear de ^1H

La identificación del producto se realizó por medio de RMN de ^1H. Es importante aclarar que debido a la presencia del LI (**2**) como disolvente y que éste es una sal de imidazolio fue indispensable determinar su espectro de RMN de ^1H (**Figura 3.2**) para identificar la presencia de este como disolvente en las pruebas realizadas.

En el espectro de ^1H de [VImC$_4$Br] (**2**) se observó una señal múltiple de 0.96 a 0.99 ppm asignada a los 3 hidrógenos alquílicos (H_a) del grupo metilo (CH_3). De 1.39 a 1.43 ppm aparece otra señal múltiple correspondiente a los 2 átomos de hidrógeno del carbono adyacente al CH_3 (H_b). En el intervalo de 1.92 a 1.99 ppm se encuentra la señal múltiple atribuida a los 2 H_c del otro CH_2. En 4.43 ppm se observa un triplete correspondiente a los 2 H_d del CH_2 unido a un átomo de nitrógeno de la sal imidazolio. Los dos dobles de dobles que aparecen en 5.40 y 6.04 ppm son atribuidas a los 2 hidrógenos terminales del sustituyente vinilo (H_f). Por último, las señales simples observadas en 7.68, 7.98 y 10.87 ppm con una integral de 1 respectivamente, son originadas por los H_h, H_i y H_j. En la **Tabla 3.3** se presenta de manera resumida los desplazamientos químicos para cada señal identificada.

Tabla 3.3 Desplazamientos químicos (δ) e integrales para las señales identificadas en el espectro de RMN de ^1H de (**2**).

Señal	Desplazamiento químico (ppm)	Integral
H_a	0.96-0.99	3
H_b	1.39-1.43	2
H_c	1.92-1.99	2
H_d	4.43	2
H_f	5.40 y 6.04	2
H_h	7.68	1
H_i	7.98	1
H_j	10.87	1

Los espectros de las **pruebas 2**, **5** y **6** se presentan en las **Figuras 3.3**, **3.4** y **3.5**. En todos se identificaron las señales correspondientes al LI (**2**), el cual fue empleado como disolvente.

En todos los casos se observaron dos señales múltiples en la zona aromática con una integral de 5 y 3 atribuidas a los átomos de hidrógeno a'-d' y f', e' ($H_{a'-d'}$ y $H_{f',e'}$) respectivamente. En la **Tabla 3.4** se encuentran de manera resumida los desplazamientos químicos (δ) de cada una señales mencionadas.

Adicionalmente, en el espectro de la reacción 2 se identificaron tres señales dobles de dobles de muy baja intensidad con una integral de 1 cada una, asignada a los hidrógenos (H_A, H_B y H_C) del ácido 2-tienilborónico (**3a**) no reactante.

Tabla 3.4. Desplazamientos químicos (δ) e integrales para las señales identificadas en el espectro de RMN de ^{1}H de las reacciones **2**, **5** y **6**.

No. de reacción	Señal	Desplazamiento químico (δ, ppm)	Integral
2	$H_{a'-d'}$	7.25 a 7.34	5
	$H_{f',e'}$	7.49 a 7.51	3
	H_A	7.36	1
	H_B	7.59	1
	H_C	7.73	1
5	$H_{a'-d'}$	7.22 a 7.26	5
	$H_{f',e'}$	7.28 a 7.31	3
6	$H_{a'-d'}$	7.23 a 7.32	5
	$H_{f',e'}$	7.48 a 7.53	3

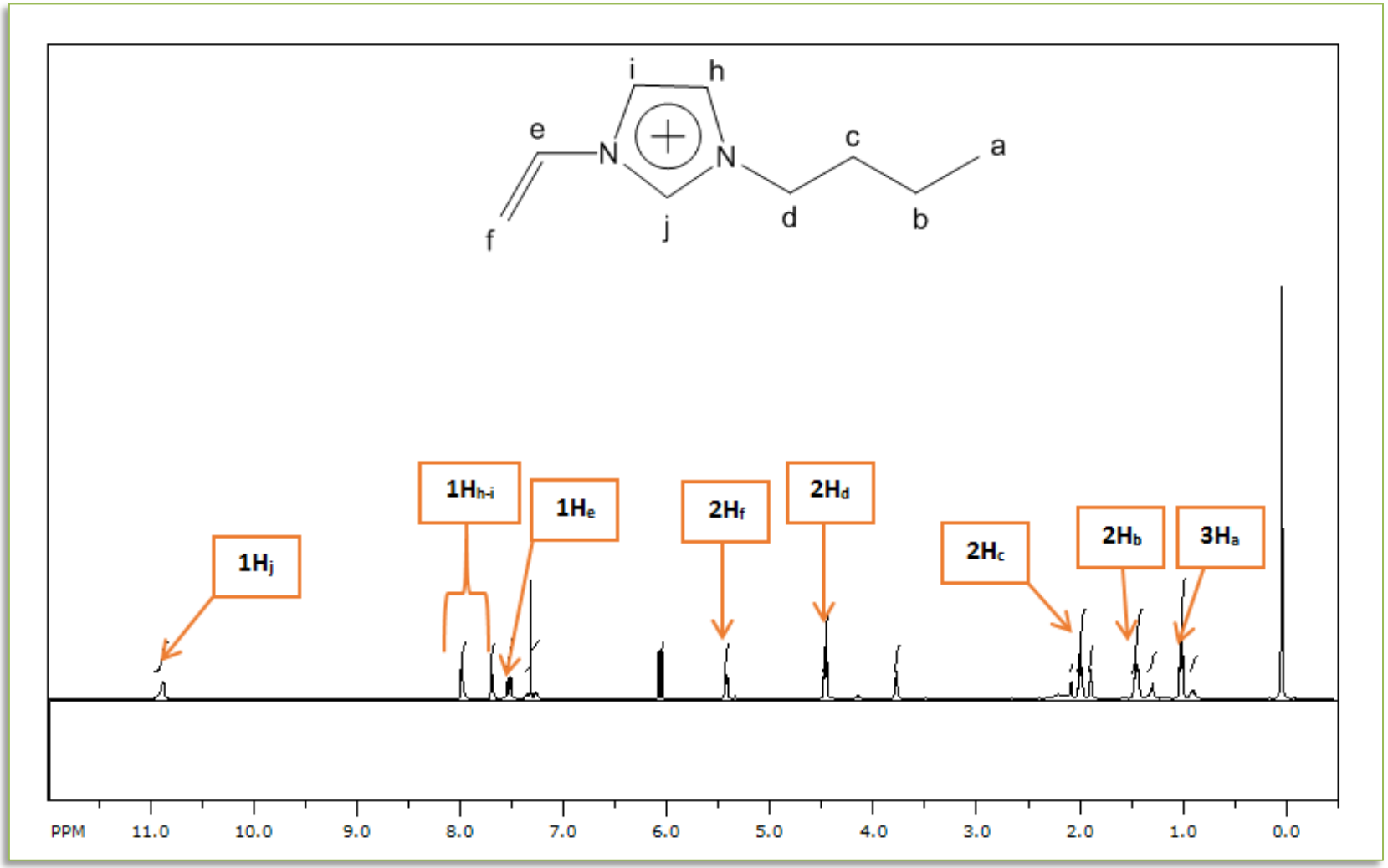


Figura 3.2 Espectro de RMN de ^{1}H del LI [$VImC_4Br$] (**2**).
(500 MHz en $C_6D_5CD_3$ a T.A., referencia interna TMS)

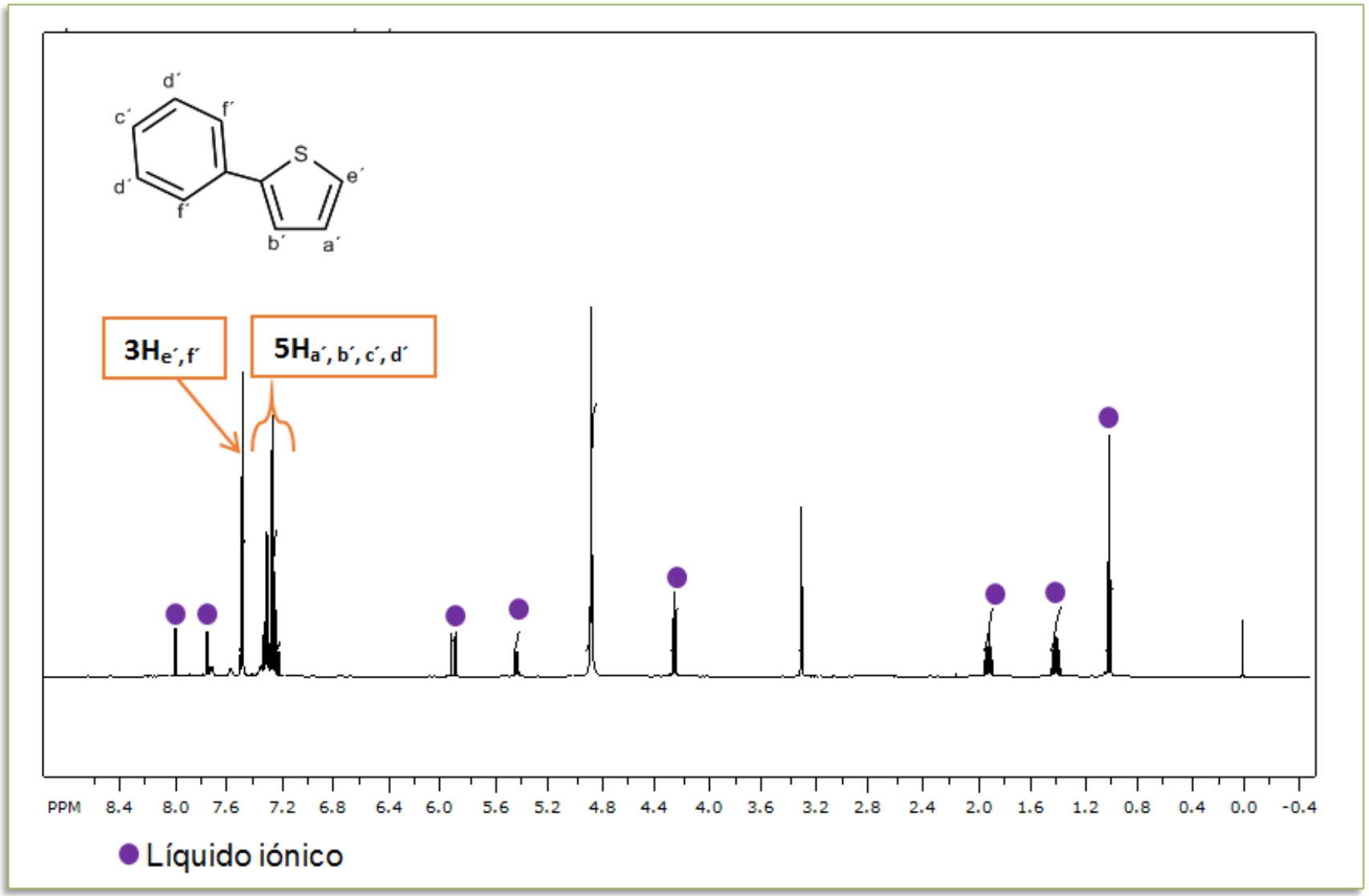


Figura 3.3 Espectro de RMN de ^{1}H de la **reacción 2**.

(500 MHz en $C_6D_5CD_3$ a T.A., referencia interna TMS)

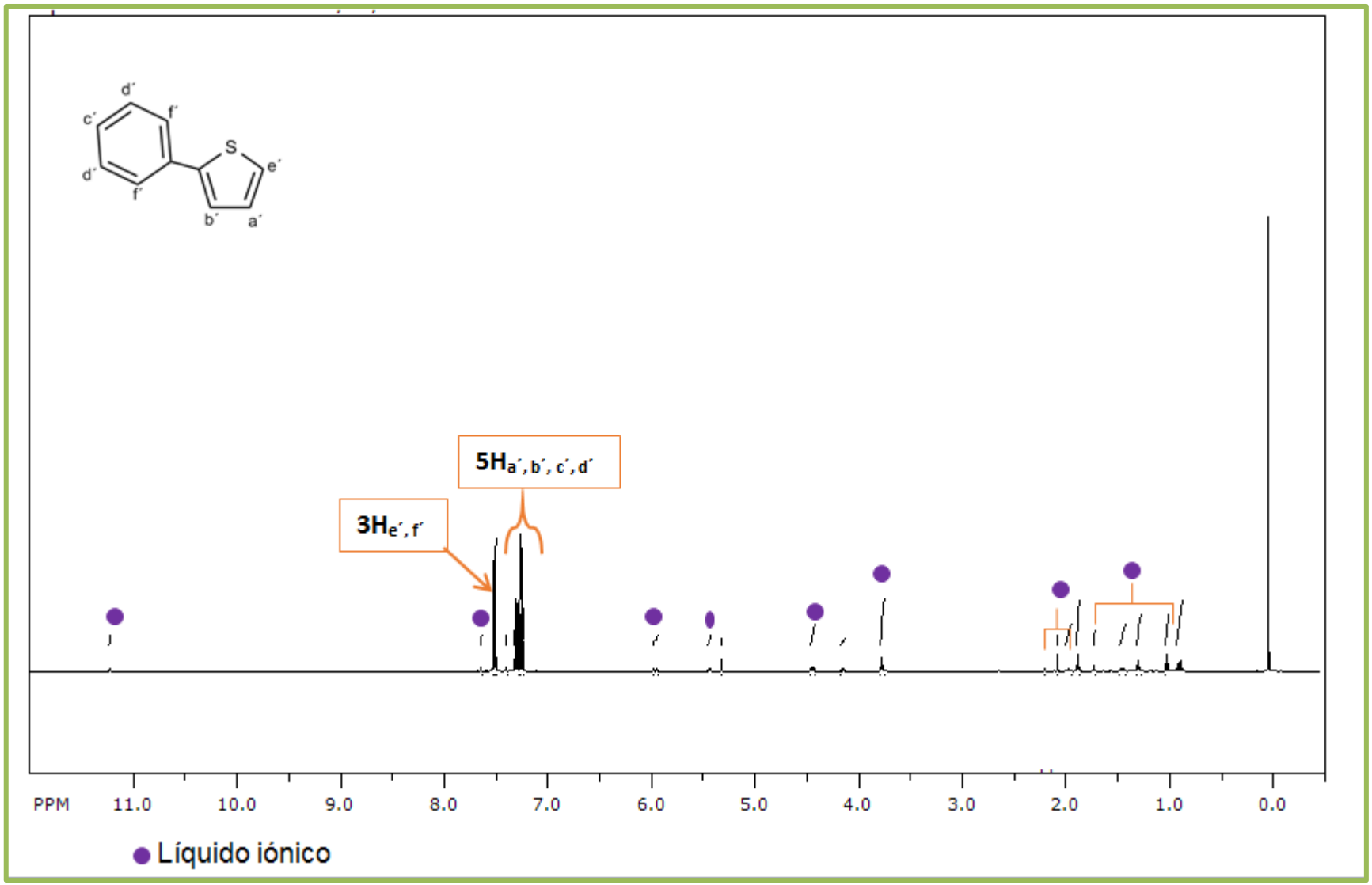


Figura 3.4 Espectro de RMN de ^{1}H de la **reacción 5**.
(500 MHz en $C_6D_5CD_3$ a T.A., referencia interna TMS)

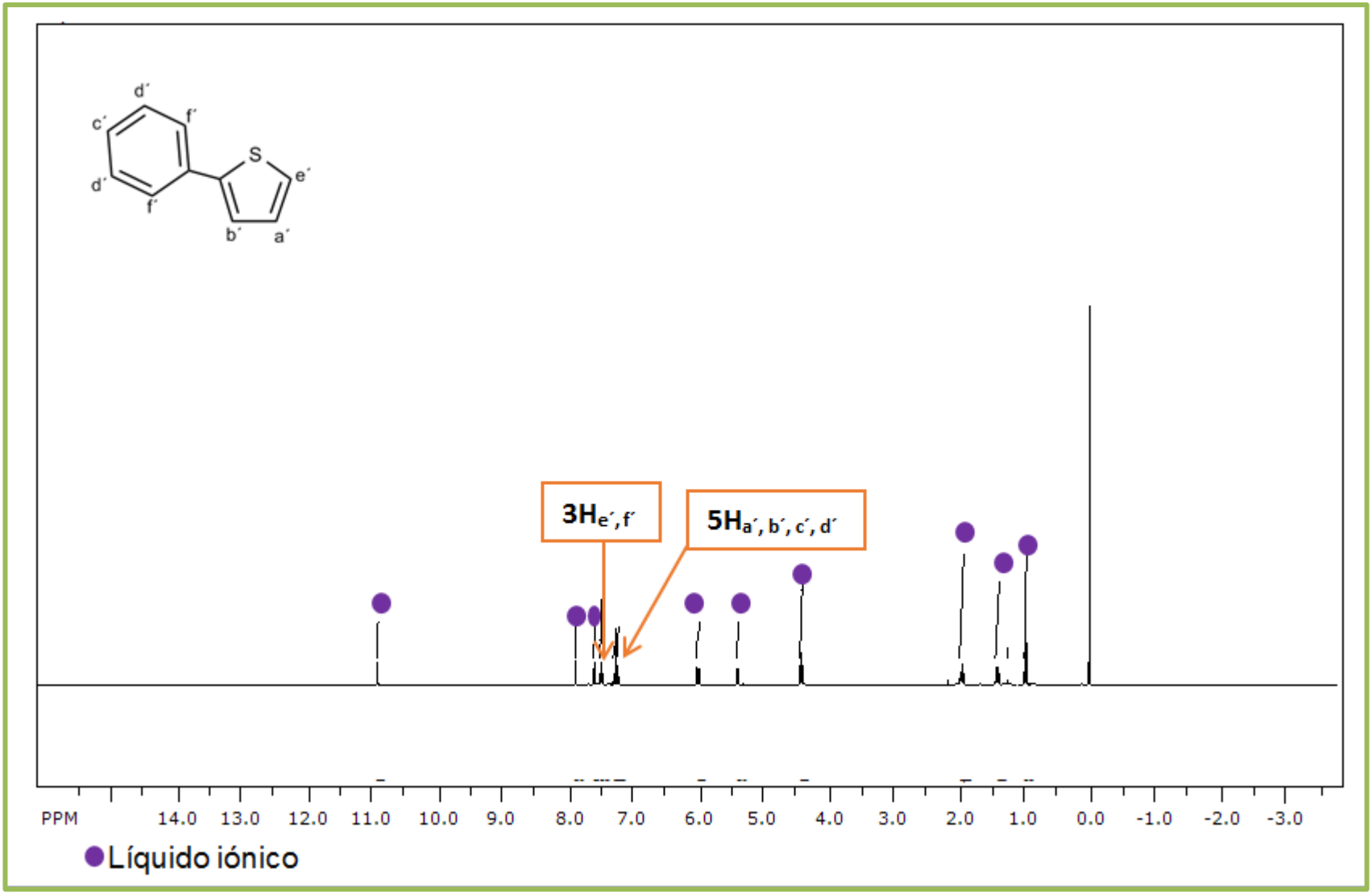
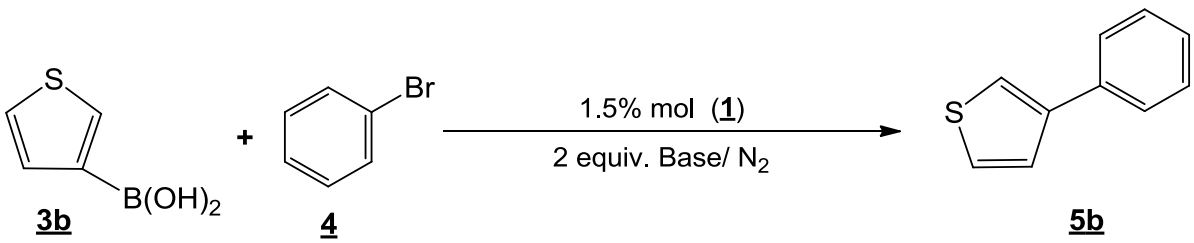


Figura 3.5 Espectro de RMN de ^{1}H de la **reacción 6**.

(500 MHz en $C_6D_5CD_3$ a T.A., referencia interna TMS)

3.2.2 Reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura entre ácido 2-tienilborónico (3b) y bromobenceno (4).

Para el estudio de la reacción SM entre el ácido 3-tienilborónico (**3b**) y bromobenceno (**4**) (**Esquema 3.1b**) se realizaron distintas pruebas variando las condiciones de reacción como se indica en la **Tabla 3.5**.



Esquema 3.1b Reacción de acoplamiento C-C Suzuki-Miyaura entre ácido 2-tienilborónico (**3b**) y bromobenceno (**4**).

Tabla 3.5 Condiciones utilizadas en las reacciones Suzuki-Miyaura entre ácido 3-tienilborónico (**3b**) y bromobenceno (**4**).

No. de reacción	Relación molar 3b:4	[VImC$_4$Br] (mmol)	$CHCl_3$ (mL)	Base (2 equiv.)	Tiempo de reacción (h)	Temperatura
7	1:4	4.21	-	$MgSO_4$	24	Ambiente
8	1:4	4.21	-	$MgSO_4$	48	Ambiente
9	1:4	4.21	-	$MgSO_4$	0.6	Reflujo
10	1:8	4.21	9	$MgSO_4$	24	Ambiente
11	1:16	4.21	9	KF	120	Ambiente
12	1:16	4.21	9	KF	3.5	Reflujo

- No se utilizó

Tomando en cuenta los resultados con el ácido 2-tienilborónico (**3a**) para este estudio se tomaron como referencia las mismas relaciones molares 1:4, 1:8 y 1:16 y el tiempo de reacción de 24 h (ver Tabla 3.5).

De manera semejante a las reacciones con **3a** también fue aislada materia prima sin reaccionar, la cual fue cuantificada y utilizada para calcular el porcentaje de conversión para cada prueba realizada. Estos datos se presentan en la **Tabla 3.6**.

Tabla 3.6 Porcentajes ácido 3-tienilborónico (**3b**), catalizador (**1**) y base recuperados, así como porcentajes de conversión.

No. de reacción	Relación molar 3b:4	Ácido 3-tienilborónico (3b)	Base	Porcentaje de conversión
7	1:4	65	-	35
8	1:4	77	-	23
9	1:4	-	-	100
10	1:8	58	10	42
11	1:16	-	52	100
12	1:16	-	77	100

- No se recuperó.
Todos los datos están reportados en porcentaje (%).

Como se puede ver de la tabla anterior, en la **reacción 7** donde se utilizó una relación molar 1:4 a temperatura ambiente durante 24 h el porcentaje de conversión fue del 35%. En comparación con la **prueba 2**, correspondiente al ácido 2-tienilborónico (**3a**) bajo las mismas condiciones, se determinó una conversión más alta (75%). Esto podría ser atribuido al cambio de posición del grupo $–B(OH)_2$ originando una disminución de la solubilidad de **3b** y por lo tanto baja la reactividad. Debido a esto en la **reacción 8** se incrementó el tiempo de reacción al doble (48 h), esperando que aumentara el porcentaje de conversión; sin embargo, el resultado fue del 23%. Esto puede ser explicado a través de la

formación de un subproducto, como consecuencia de un mayor tiempo de reacción, el cual fue identificado por cromatografía en capa fina.

Con la finalidad de incrementar el porcentaje de conversión, en la **reacción 9** se usó temperatura a reflujo con una disminución en el tiempo de reacción a 0.6 h, para evitar un aumento en la viscosidad. De esta manera se observó que no hubo ácido tienilborónico sin reaccionar, asumiendo así una conversión del 100% aproximadamente. Esto muestra que el sistema catalítico bajo estas condiciones ([$VImC_4Br$, $MgSO_4$ como base y 0.6 h a reflujo) es altamente eficiente, además de presentar la ventaja de la eliminación total del disolvente orgánico.

En la **prueba 10** se incrementó la proporción de bromobenceno utilizando una relación molar 1:8 y una mezcla [$VImC_4Br$]:$CHCl_3$ 50:50 como disolvente a temperatura ambiente durante 24 h, dando origen a una conversión del 42%. En comparación con la conversión obtenida para reacción análoga con **3a**, fue mayor (78%). No obstante, esto puede ser explicado teniendo en cuenta que en esta prueba se recuperó un 10% de base debido posiblemente a una baja solubilidad.

Tomando en cuenta los resultados obtenidos en la reacción 5, se realizaron las **pruebas 11 y 12** usando una relación molar 1:16 y KF como base, variando el tiempo de reacción y la temperatura. En ambos casos, no fue aislado ácido tienilborónico (**3b**) no reactante, implicando una conversión del 100% aproximadamente. Sin embargo, también fue aislada la base en un 52 y 77% respectivamente, siendo esto una consecuencia de una disminución en la solubilidad de la base. Este comportamiento es congruente con lo observado para **3a**.

Adicionalmente, se puede ver que tanto para **11** como **12** incrementa el porcentaje de base recuperada, lo cual puede ser considerado como un factor dependiente de la temperatura pues conforme aumenta esta, la viscosidad de la mezcla de reacción incrementa.

A manera de resumen, en la **Tabla 3.7** se presentan las relaciones molares utilizadas en cada una de las reacciones realizadas con el tiempo de reacción, temperatura y porcentaje de conversión.

Tabla 3.7 Resumen porcentajes de conversión obtenidos, así como condiciones de reacción

No. de reacción	Relación molar **3a** o ***3b**:**4**	Tiempo de reacción (h)	Temperatura	Porcentaje de conversión (%)
1	1:8	24	Ambiente	37
2	1:4	24	Ambiente	75
3	1:8	24	Ambiente	78
4	1:16	24	Ambiente	96
5	1:16	24	Ambiente	100
6	1:16	3	Reflujo	89
7	*1:4	24	Ambiente	35
8	*1:4	48	Ambiente	23
9	*1:4	0.6	Reflujo	100
10	*1:8	24	Ambiente	42
11	*1:16	120	Ambiente	100
12	*1:16	3.5	Reflujo	100

Ácido 2-tienilborónico (**3a**). ***Reacciones con ácido 3-tienilborónico (**3b**).

Comparando los resultados obtenidos para **3a** y **3b** se puede ver que presentan un comportamiento análogo pues en ambos casos se alcanza el porcentaje de conversión más alto (100%) con la relación molar 1:16. Así mismo, la conversión se ve afectada en función del tiempo de reacción y temperatura.

Para el caso de **3b** se observa que una baja proporción de bromobenceno (relación molar 1:4) y temperatura de reflujo permiten la obtención del producto con su máxima conversión a un tiempo corto (0.6 h)

De manera general es posible mencionar que el uso del sistema catalítico en estudio presenta una buena eficiencia en el acoplamiento SM entre ácido 2- o 3-tienilborónico (**3a o 3b**) y bromobenceno (**4**), teniendo los porcentajes de conversión más altos a mayor proporción de **4**.

3.2.2.1 Análisis por Resonancia Magnética Nuclear de ^{1}H

El producto de reacción (3-feniltiofeno **5b**) fue identificado por medio de RMN de ^{1}H. En la Figura 3.6 se presenta el espectro correspondiente a la **reacción 7**.

Como se puede ver en la Figura 3.6 aparecen las señales correspondientes al líquido iónico (ver apartado 3.2.1.1, Figura 3.2). En la zona aromática se observa en el intervalo de 7.27 a 7.44 ppm una señal múltiple asignada a los hidrógenos a´´´ - d´´´ ($H_{a´´´-d´´´}$) con una integral de 6. En 7.78 y 7.97 ppm aparece una señal triple y un doble de dobles con una integral de 1 cada una, las cuales son atribuidas a los átomos de hidrógeno $H_{e´´}$ y $H_{f´´}$ respectivamente. En la **Tabla 3.7** se encuentra resumida la información anteriormente descrita.

Tabla 3.7 Desplazamientos químicos (δ) en ppm de las señales asignadas a **5b** en el espectro de RMN de ^{1}H de la **reacción 7**.

Señal	Desplazamiento químico (δ, ppm)	Integral
$H_{a´´-d´´}$	7.27 a 7.44	6
$H_{e´´}$	7.78	1
$H_{f´´}$	7.97	1

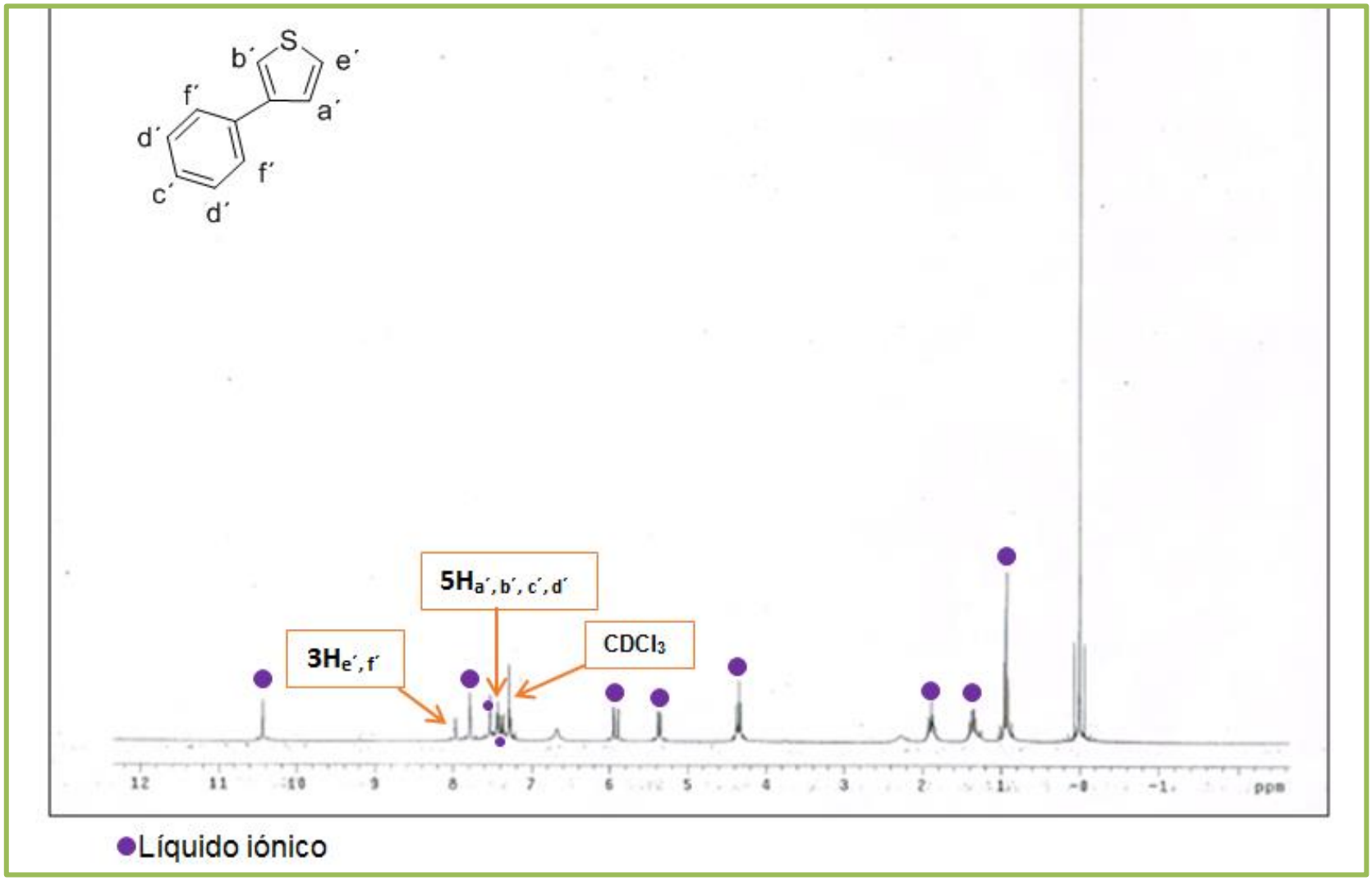


Figura 3.6 Espectro de RMN de ^{1}H de la **reacción 7**.
(300 MHz en $C_6D_5CD_3$ a T.A., referencia interna TMS)

3.2.2.2 Análisis por Espectroscopia infrarroja

Como se mencionó en las reacciones de acoplamiento SM fue obtenido ácido 2- (**3a**) o 3-tienilborónico (**3b**) no reactante. Este fue aislado como un sólido cristalino de color blanco, el cual fue identificado mediante espectroscopia infrarroja.

En la **Figura 3.7** se presenta el espectro de IR de (**3a**) en donde se pueden observar las bandas de absorción características del ácido 2-tienilborónico. En 3348 cm^{-1} aparece la señal correspondiente a la vibración de los enlaces O-H. En 2314 cm^{-1} se observa la banda de absorción asignada a vibración de alargamiento =C-S, mientras que en 1671 cm^{-1} aparece la banda correspondiente al alargamiento anular C-C. La señal en 1099 cm^{-1} es asignada a la vibración de flexión anular del anillo azufrado =C-H. Finalmente, en 628 cm^{-1} se observa la banda de la vibración de flexión fuera del plano del enlace C-H. En la **Tabla 3.8** se presentan de manera resumida las bandas de vibración y su respectiva asignación.

Tabla 3.8 Principales bandas de vibración del ácido tienilborónico (**3a**).

Número de onda (cm^{-1})	Señal	Asignación
3348	Ancha e intensa	Tensión de los enlaces –OH
2314	Ancha e intensa	Alargamiento del enlace =C-S
1671	Media	Alargamiento anular C-C
1099	Media	Flexión anular del anillo azufrado =C-H
628	Media	Flexión fuera del plano del enlace C-H

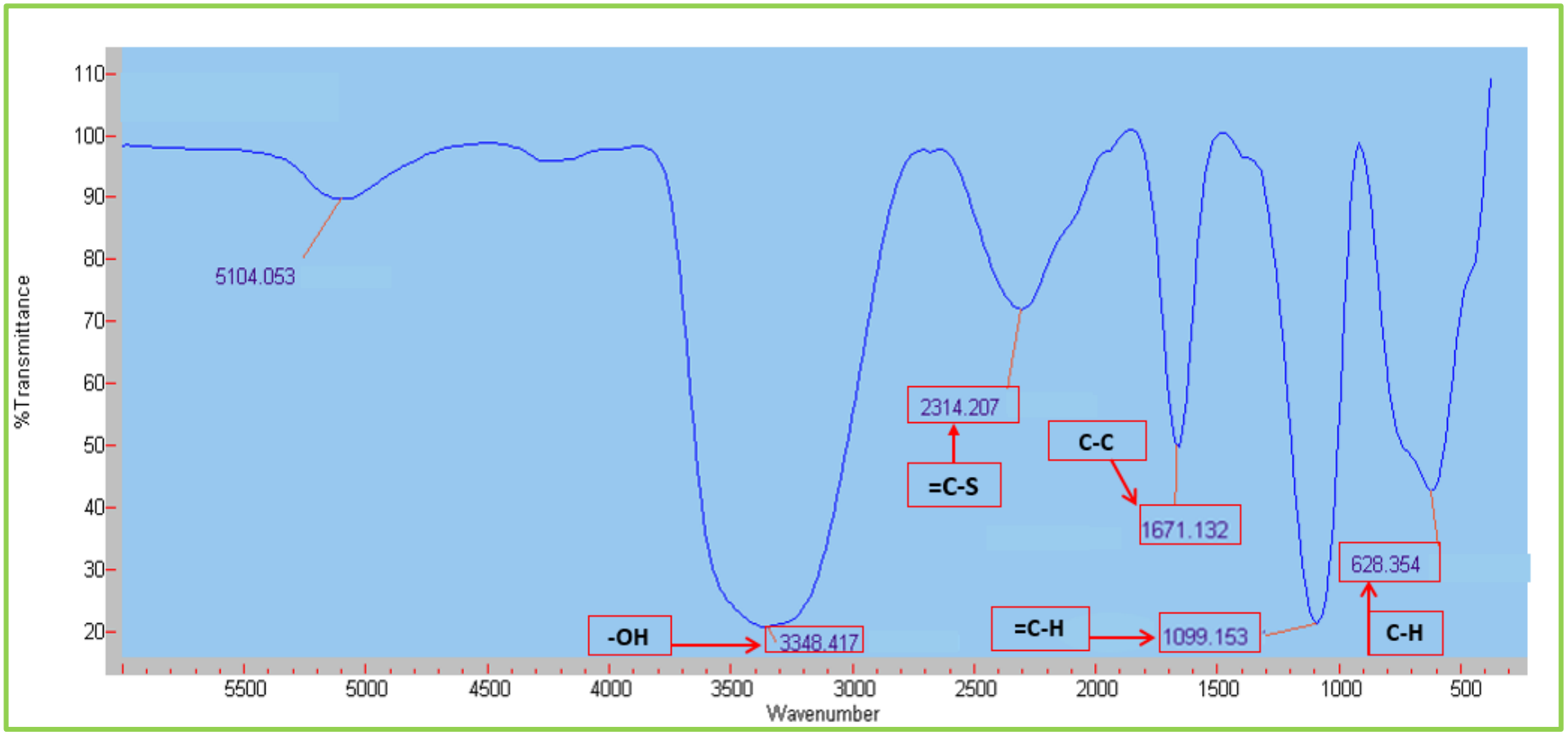


Figura 3.8. Espectro de IR del ácido 2-Thienilborónico recuperado de la reacción **2**

CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos se puede concluir lo siguiente:

1) El sistema catalítico formado por el compuesto de Pd(II) [$Pd(Cl)_2(P(C_6H_5Cl\text{-}4)_3)_2$] y el líquido iónico [$VImC_4Br$] como disolvente si muestra una buena actividad catalítica conduciendo a porcentajes de conversión que van desde el 23% hasta el 100% aproximadamente.
2) La conversión de la reacción está en función de la relación molar ácido 2- o 3- tienilborónico:bromobenceno, tiempo de reacción y temperatura.
3) En ambos casos, tanto con el ácido 2- como 3-tienilborónico, se determinó un comportamiento análogo con respecto a la relación molar, siendo la de mayor eficiencia 1:16 pues condujo a una conversión del 100% aproximadamente.
4) En la reacción con el ácido 3-tienilborónico fue posible obtener una alta eficiencia (100%) empleando una relación molar 1:4 (ácido 3-tienilborónico:bromobenceno) en un tiempo de reacción corto, 0.6 h.
5) El uso de una relación molar ácido 2-tienilborónico:bromobenceno 1:4, siendo $MgSO_4$ la base, [$Pd(Cl)_2(P(C_6H_5Cl\text{-}4)_3)_2$] el catalizador y [$VImC_4Br$] el medio de reacción a temperatura ambiente durante 24 h, condujo a la recuperación del catalizador en un 13%. Cabe mencionar que esta representa una ventaja sobresaliente ya que permite la reutilización del mismo durante un determinado número de ciclos y además contribuye a la química verde mediante la disminución de residuos químicos.
6) El líquido iónico [$VImC_4Br$] representa una opción como sustituto de disolventes orgánicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar R. G. G., Salmontes B. J., *Fundamentos de la Catálisis*, Ed. Grupo Alfaomega, Instituto Politécnico Nacional: México, **2003**, 149
2. Fuentes M. S., Diáz G. G., *Catalizadores ¿la piedra filosofal del siglo XX?*, Eds. Pulido M. A., Farías M. del C., Fondo de Cultura Económico: México **1993**, 93.
3. Van Santen R. A., Van Leeuwen W. N., Moulijn J. A., Averill B. A., *Catalysis: an integrated approach second*, revised and enlarged edition, Ed. Elservier Science B. V.: Netherlands, **2000**, 582.
4. Henley E. J., Rosen E. M., *Cálculo de balance de materia y energía: métodos manuales y empleo de máquinas calculadoras*, Ed. Reverté: Barcelona, España, **2002,** 596.
5. Armor J. N., *Catalysis Today*, **2011**, *163*, 3.
6. Leeuwen W.N.M., *Homogeneous Catalysis: Understanding the Art*, Ed. Springer Science & Business Media: Estados Unidos de América, **2006**, 422.
7. Kamer P. C. J., Van L. P., *Phosphorus(III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Desing and Synthesis*, Ed. John Wiley & Sons: India, **2012**, 384.
8. Cotton F. A., Wilkinson G., Murillo C. A., Bochmann M., *Advanced inorganic Chemistry*, sixth Edition, Ed. John Wiley & Sons Inc.: Estados Unidos de America, **1999**, 1294.
9. Parshall G. W., Ittel S. D., *Homogeneous Catalysis. The applications and Chemistry of catalysis by soluble transition metal complexes*, Eds. John Wiley & Sons Inc.: Estados Unidos de América, **1992,** 342.
10. Crabtree Robert H., Peris F. E., *Química Organometálica de los metales de transición*, Eds. Ilustrada, Universitat Jaume-I, **1997**, 575.
11. Viswanathan B., *Catalysis: selected Applications*, Ed. Viswanathan B. Institute of Technology Madras Chennai, India, **2009,** 188.
12. Murahashi S.I., Davies S. G., *Transition metal catalysed reactions. A Chemistry for the 21st century monograph*, Eds. International Union of Pure and Applied Chemistry: Estados Unidos de América, **1999**, 497.

13. Bhaduri S., Mukesh D., *Homogeneous Catalysis: Mechanisms and Industrial Application*, Second Edition, Ed. John Wiley & Sons: Estados Unidos de América, **2014**, 288.
14. Arismendi R. G., *Revista de Química PUCP*, **2010**, *24*,1
15. Behr A., Neubert P., *Applied Homogeneous Catalysis,* Eds. John Wiley & Sons: Weinheim, Alemania, **2012**, 688.
16. Talbot S. D., *Diverse Applications of Asymmetric Palladium Catalysis: Syntheses of Spirotryprostatin B, Asparagamine A, and Balanol*, Ed. ProQuest: Estados Unidos de América, **2008**, 451.
17. Heck R. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, *20*, 5518.
18. Sakamoto M., Shimizu I.,Yamamoto A., *Organometallics,* **1994**, *13*, 407.
19. Yamashita M., Takamiya I., Jin K., Nozaki K., *Organometallics*, **2006**,*25*, 4588.
20. Guram S., Wang X., Bunel E.,, Faul M., Larsen R. D., Martinelli M.J., *J. Org. Chem*, **2007**, 5104.
21. Shahnaz N., Banik B., Das P., *Tetrahedron Lett*, **2013**, *54*, 2886.
22. Ross J. R. H., *Heterogeneous Catalysis: Fundamentals and Applications*, Ed. Elsevier: Gran Bretaña, **2012,** 222.
23. Konstantinovich B. G., *Heterogeneous Catalysts*, Ed. Nova Publishers: Estados Unidos de America, **2003**, 236.
24. Van Santen R. A., *"Catalysis an Integrated Approach"*, Elsevier: Amsterdam, **2000.**
25. Caballero S. L. M., *Introducción a la catálisis heterogénea*, Eds. Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Colombia: Bogotá, Colombia, **2002**, 439.
26. Ross J. R. H., *Heterogeneous Catalysis: Fundamentals and Applications*, Ed. Elsevier: Gran Bretaña: **2012,** 222.
27. Navarro O., Marion N., Oonishi Y., Kelly R. A. III, Nolan S. P., *J. Org. Chem*., **2010**, 685.

28. Miyaura N., Buchwald S. L., *Cross-Coupling Reactions: A practical Guide*, Volumen 219, Ed. Springer Science & Business Media: Nueva York, Estados Unidos de América, **2002**, 248.
29. Montenegro G. J., *Síntesis de retinoides: síntesis y evaluación biológica de nuevos N-heteroaril retinales. Empleo de nuevos compuestos organometálicos en la síntesis estereocontrolada de retinoides*, Ed. Univ.: Santiago de Compostela, España, **2009**, 282.
30. Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N., *Tetrahedron Lett.*, Pergamon Press.: Great Britain, **1975**, *50*, 4467.
31. Negishi E. I,King O. A.,Okukado N., *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821
32. Stille J. K., Milstein D., *J. Am. Chem. Soc*., **1979**,*101*, 4981.
33. Miyaura N., Suzuki A., *Chem. Rev*., **1995**, *95*, 2457.
34. Benavente B. S., *Química de coordinación de iones metálicos en estado de oxidación II. Derivados de alfahidroxicarboxilatos*. Ed. Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela: España, **2007**, 417.
35. Molnár Á., *Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Practical Aspects and Future Developments*, Ed. John Wiley & Sons: Universidad de Szeged, Alemania, **2013**, 370.
36. Elschenbroich C., *Organometallics*, Third Completely Revised and Extended Edition., Ed. B. G.: Teuber Verlag/GWV Fachverlage, Republica Federal de Alemania, **2005**, 804.
37. Spessard G.O., Miessler G. L., *Organometallic Chemistry*, Second Edition, Ed. Oxford University Press, Universidad de Oxford: Estados Unidos de América, **2010**, 671.
38. Botella S. L., ***"****Reacciones de acoplamiento en medio acuoso catalizadas por complejos oxima-paladaciclo"*, Tesis doctoral, Facultad de Ciencias, Universidad de Alicante, **2004.**
39. Carbonnelle A. C., Zhu J., *Org. Lett.,* **2000,** *2*, 22, 3477.
40. T. E. Pickett, F. X. Roca, C. J. Richards, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 2592.
41. Chang Y. C., Lee J. C., Hong F. E*., organometallics***, 2005**, *24*, 5686.
42. Shin J., Bertoia J., Czerwinski K. R., Bae C., *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1576.

43. Fihri A., Luart D., Len C., Solhy A., Chevrin C., Polshettiwar V., *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 3116
44. Migliorini, C. Oliviero, T. Gasperi, M. A. Loreto, *Molecules*, **2012**, 17, *4*, 4508.
45. Wu Q., Wu L., Zhang L., Haiyan F., Zheng X., Chen H., Li R., *Tetrahedron Lett.,* **2014**, *70*, 3471.
46. a)Kapdi A. R., Prajapati D., *RSC Adv*., **2014**, *4*, 41245; b) Kawasaki I., Yamashita M., Ohta S., *Chem. Pharm. Bull*., **1996**, *44*, 1831; c)Faulkner D. J, *Nat. Prod. Rep.*, **2001**, *18*, 1; d) Wright A. E., Pomponi S. A, Cross S. S, McCarthy P., *J. Org. Chem*., **1992**, *57*, 4772; e) Murray L. M., Lim T. K., Hooper J. N. A., Capon R. J., *Aust. J. Chem*., **1995**, *48*, 2053; f) Capon R. J., Rooney F., Murray L. M., Collins E., Sim A. T. R., Rostas J. A. P., Butler M. S, Carroll A. R*., J. Nat. Prod*., **1998**, *61*, 660; g).Thorns V, Hansen L., Masliah E., *Exp. Neurol*., **1998**, *150*, 14; h) Garg N. K., Sarpong R., Stoltz B. M., *J. Am. Chem. Soc*., **2002**, *124*, 13179; i) Yang C. G., Liu G., Jiang B., *J. Org. Chem*., **2002,** *67*, 9392; j) Mandal D., Yamaguchi A. D, Yamaguchi j., Itami k., *J. Am. Chem. Soc*., **2011**, *133*, 19660; k) Feldman K. S., Ngernmeesri P., *Org. Lett.,* **2011**, *13* ,5704; l) Feldman K. S., Ngernmeesri P., *Synlett*, **2012**,1882.
47. Freemantle M., *An Introduction to Ionic Liquids*, Eds. Royal Society of Chemistry: Estados Unidos de América, **2010**, 281
48. Cabildo M. M. P., Cornago R. P., Escolástico L. C., Esteban S. S., Farrán M. A., Pérez T. M., Sanz C. D., *Procesos orgánicos de bajo impacto ambiental. Química Verde*, Eds. UNED, Universidad Nacional De Educación a Distancia: Madrid, España, **2012**, 262.
49. Romero S. A., *Rev. R. Acad. Cienc. Exact. Fis. Nat.(Esp).,* **2008**, *102*.
50. Bernal G. E., De los Ríos A. P., Hernández F.J., Larrosa G. A., Ginestá A., Sánchez S.S., Lozano L. J., Godínez C., *"Aplicaciones de los líquido iónicos en la industria química"*, Jornadas de introducción a la investigación de la UPCT, **2011,** 66, 67, 68.

51. Montón M. R., *"Hacia el desarrollo sotenible: Líquidos lónicos como catalizadores para la transportación de Beckmann y reacciones de formación de enlaces C-C"*, Tesis doctoral, Departamento de Química, Instituto de Tecnología Química. **201.**
52. McLachlan F., Mathews C. J., Smith P. J., Welton T., *Organometallics*, **2003**, *22*, 5350.Miao W., Chan T. H., *Org. Lett*., **2003**, *5*, 26, 5003
53. Miao W., Chan T. H., *Org. Lett*., **2003**, *5*, 26, 5003
54. Xiao J.C., Shreeve J. M., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3072
55. Dogers R. D., Seddon K. R., *Science*, **2003***, 302*, 792.
56. Papagni A., Trombini C., Lombardo M., Bergantin S., Chams A., Chiarucci M., Miozzo L., Parravicini M., *Organometallics*, **2011**, 30, 4325.
57. Li L., Wu W. T., Wang R., *Chem. Eur. J.,* **2012**, *18*, 7842.
58. Boruah P. P., Koiri M. J., Bora U., Sarma D., *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 2423
59. Mendoza H. C., Florentino P. J., Pérez C. R., Rivera M. J. A., Olivares X. O., Síntesis de compuestos de paladio(II) y platino(II) con ligantes fosfinas terciarias y ferrocenilfosfinas para aplicaciones catalíticas. En *"Ciencia, Ingeniería y Sustentabilidad Ambiental*", Eds. Galicia A. J. A., Tornero C. M. A. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México: **2011**.
60. Friebolin H., *Basic One- and Two- Dimensional NMR Spectroscopy*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2010**, 344 p.
61. Silverstein R. M., Bassler G. C., Morril T. C., *Identificación Espectrométrica de Compuestos Orgánicos*, 2ª. ed., Ed. Diana: México, **1981**, 353 p.