



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

FACULTAD DE INGENIERÍA QUÍMICA

“ESTUDIO DE LAS REACCIONES DE α -ARILACIÓN DE CETONAS AROMÁTICAS CATALIZADAS POR PALADIO(II) EMPLEANDO COMO MEDIO DE REACCIÓN LÍQUIDOS IÓNICOS DEL TIPO VINILIMIDAZOLIO”

TESIS PROFESIONAL

**Que para obtener el Título de:
INGENIERO QUÍMICO**

Presenta:

ARELI MONSERRAT MOLINA VALENCIA

Director de Tesis:

DRA. MA. DEL CONSUELO MENDOZA HERRERA

Co-director

DR. OCTAVIO OLIVARES XOMETL

Puebla, Pue. Junio 2015

AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente a Dios, por permitirme llegar hasta este punto de mi vida siempre acompañada de mis seres queridos.

Les agradezco a mis padres Jacinto Molina Velez y Ma. del Carmen Karina Valencia Mateos, por el amor y apoyo incondicional que siempre me han brindado, y a mis hermanos Yahir, Fatima, Alejandra y Mauricio, por la alegría que le dan a todos y cada uno mis días. A la Dra. Ma. Del Consuelo Mendoza Herrera por toda la paciencia, dedicación, entrega, compromiso y tiempo invertidos en este trabajo, pero sobre todo por ser un gran ser humano.

A la Dra. Mirna López Fuentes por su disposición y asesoría.

A la Dra. Laura A. Orea Flores por su colaboración en la realización de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear y, además, por su buena disposición y asesoría.

Al Dr. Octavio Olivares Xometl y la Dra. Gloria Moreno Morales por proporcionar los líquidos iónicos de estudio.

A la VIEP por el apoyo financiero otorgado.

A mis Amigos Gabo, Alan, Quique, Hench, Rigo y Eric, por su amistad y excelente compañerismo durante esta etapa de nuestras vidas, pero sobre todo a Hector Pala y Karen Díaz, mis dos grandes amigos, por su apoyo, consejos, cariño, y todos aquellos momentos de alegría que hemos tenido juntos. *“Los amigos son familia que no se escoge”*.

A mis compañeras de Laboratorio Loana, Maricela, Adrián, Lili y Gerardo, por sus aportaciones al trabajo experimental y por hacer ameno el trabajo dentro del laboratorio brindándome su amistad.

A Gheovanni P. por el apoyo, consejos, paciencia, y cariño. *“Solo un hasta luego”*

A todos y cada uno de mis profesores, quienes compartieron conmigo sus conocimientos y experiencias, espero haber aprendido lo suficiente y no defraudarlos en un futuro. *“Un maestro, impresiona para la eternidad y nunca puede decir cuando termina su influencia”*

Y por último a todos aquellos que directa o indirectamente colaboraron en la elaboración de este trabajo.

¡GRACIAS!

ÍNDICE

ÍNDICE	i
ABREVIATURAS.....	iii
INTRODUCCIÓN	vi
OBJETIVOS.....	viii
Objetivo General.....	viii
Objetivos Particulares.....	viii
 CAPÍTULO 1	
ANTECEDENTES	
 1.1 LÍQUIDOS IÓNICOS.....	- 2 -
1.1.1 Fundamentos	- 2 -
1.1.2 Síntesis de Líquidos Iónicos.....	- 3 -
1.1.3 Líquidos iónicos y sus aplicaciones.	- 8 -
 1.2 CATÁLISIS	- 12 -
1.2.1 Fundamentos	- 12 -
1.2.2 Catálisis Homogénea.....	- 15 -
 1.3 REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CARBONO-CARBONO	- 17 -
1.3.1 Fundamentos	- 17 -
1.3.2 Reacciones de Acoplamiento C-C catalizadas por Paladio	- 19 -
 1.4 REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO C-C DE HECK.....	- 19 -
1.4.1 Reacciones de α -Arlación de Cetonas.....	- 22 -

CAPÍTULO 2 METOLOGÍA

2.1 REACTIVOS E INSTRUMENTACIÓN	- 28 -
2.2 LÍQUIDOS IÓNICOS [VImC_xBr] X = 8 y 12.....	- 29 -
2.3 REACCIÓN DE α-ARILACIÓN DE CETONA.....	- 29 -
2.3.1 Reacciones de α -arilación de cetona utilizando un disolvente orgánico -	29 -
2.3.2 Reacciones de α -arilación de cetona empleando como medio de reacción un líquido iónico del tipo vinilimidazolio [VImC ₈ Br] (1).	- 30 -
2.3.3 Reacciones de α -arilación de cetona usando como disolvente una mezcla CH ₂ Cl ₂ : [VImC ₈ Br] (1) 50:50	- 30 -
2.3.4 Reacciones de α -arilación de cetona utilizando como medio de reacción líquido iónico del tipo vinilimidazolio [VImC ₁₂ Br] (2).	- 31 -

CAPÍTULO 3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3.1 REACCIONES DE α-ARILACIÓN DE CETONAS.....	- 33 -
3.1.1 Reacción de α -arilación de cetonas utilizando [VImC ₈ Br] (1).....	- 33 -
3.1.1.1 Análisis por Resonancia Magnética Nuclear de ¹ H y ¹³ C.....	- 34 -
3.1.2 Reacciones de α -arilación de cetona empleando como medio de reacción un líquido iónico del tipo vinilimidazolio [VImC ₈ Br] (1).	- 40 -
3.1.2.1 Análisis por Resonancia Magnética Nuclear de ¹ H.....	- 42 -
3.1.3 Reacciones de α -arilación de cetona usando como disolvente una mezcla CH ₂ Cl ₂ : [VImC ₈ Br] (1) 50:50	- 46 -
3.1.3.1 Análisis por Resonancia Magnética Nuclear de ¹ H.....	- 47 -
3.1.4 Reacciones de α -arilación de cetona utilizando como medio de reacción líquido iónico del tipo vinilimidazolio [VImC ₁₂ Br] (2)	- 49 -
CONCLUSIONES	- 50 -
BIBLIOGRAFÍA	- 52 -

ABREVIATURAS

[AcO][−]	Ion Acetato
[Al(hfip)₄]	Tetra-alcoxiluminato
[BF₄][−]	Tetrafluoroborato
BINAP	2,2-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftilo
[BMIM]Cl	Cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio
Br[−]	Ion Bromuro
C-C	Carbono-Carbono
[CF₃CO₂][−]	Trifluoroacetato
CHNaO₂	Formiato de Sodio
CH₂Cl₂	Diclorometano
Cl[−]	Ion Cloruro
[C_nCNmim]	Catión 1-alkilnitrilo-3-metilimidazolio
CPIM	Compositos (o materiales compuestos) formados por polímeros iónicos-metales
Cs₂CO₃	Carbonato de Cesio
DIOP	2,3-O-isopropilideno-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butane
DuanPhos	2,2'-Di-tert-butil-2,3,2',3'-tetrahidro-1H,1'H-(1,1')-biisofosfindolil
[EMIM]Cl	Cloruro de 1-etil-3-metilimidazolio
F[−]	Ion Fluoruro
FT-IR	Espectrometría Infrarroja
F₃CSO₂O	Trifluorometansulfonato
H	Horas
H₂SO₄	Ácido Sulfúrico
Hfip	Hexafluoroisopropoxi
HPF₆	Ácido Hexafluorofosfórico
IR	Infrarrojo

Josiphos	(S)-1-[(<i>R_p</i>)-2-(Difenilfosfino)ferrocenil]etil-diciclohexilfosfina
KCl	Cloruro de Potasio
KO^tBu	Terbutóxio de Potasio
Li	Líquido Iónico
[MMIM]Cl	Cloruro 1,3-dimetilimidazolio
N1	Átomo de Nitrógeno 1 de la cadena
N3	Átomo de Nitrógeno 3 de la cadena
NaBF₄	Tetrafluorato de Sodio
Na₂CO₃	Carbonato de Sodio
NaCl	Clororuro de Sodio
NaO^tBu	Terbutóxio de Sodio
Nm	Nanometros
[N(OTf)₂]⁻	Ion Triflato
NO₃⁻	Ion Nitrato
OMe	Grupo metoxi
P(C₆H₄Cl-4)₃	Tris(4-clorofenil)fosfina
Pd	Paladio
[Pd(cinamil)Cl]₂	(Dimero de dicloro-fenil)paladio(II)
PdCl₂	Cloruro de paladio(II)
[Pd(Cl)₂(PPh₃)₂]	Diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II)
[Pd₂(dba)₃]	Tris(dibencilideneacetona)dipaladio
Pd(OAc)₂	Acetato de Paladio(II)
[Pd(PPh₃)₄]	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
p.f.	Punto de fusion
[PF₆]⁻	Hexafluorofosfato
R, R', R'' y R'''	Grupos alquilo o arilos
RH	Reacción de Heck
(<i>R</i>)-i-Pr-PHOX	(<i>R</i>)-2-[2-(difenilfosfino)fenil]-4-isopropil-4,5-dihidrooxazolio

RMN	Resonancia Magnética Nuclear
(R)-SDP	(R)-7,7-Bis(difenilfosfino)-2,2,3,3-tetrahidro-1,1-espirobiindeno
[SbF₆]⁻	Hexafluoroantimonico
SO₃H	Ácido Sulfónico
(S,S)-BenzP	(S,S)-(-)-1,2-Bis(t-butilMetilfosfino)benceno
t.a.	Temperatura ambiente
t.r.	Temperatura reflujo
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UV-Vis	Ultravioleta Visible
[VImC₈Br]	Bromuro de 1-vinil-3-octilimidazolio
[VImC₁₂Br]	Bromuro de 1-vinil-3-dodecilimidazolio
¹H	Isótopo de Hidrógeno
¹³C	Carbono 13
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama

INTRODUCCIÓN

Hoy en día la “Química verde” representa un gran impacto hacia la manufactura química de manera sustentable, segura, no contaminante, consumidora de cantidades mínimas de materia y energía y productora de poco o ningún material de desecho. Así pues, la química y la ingeniería química se pueden considerar verdes cuando modifican o rediseñan totalmente procesos y productos químicos, con el objetivo de minimizar los residuos y el uso o generación de materiales potencialmente peligrosos.

En la actualidad, los procesos de manufactura, en especial en la industria farmacéutica, consideran el empleo de catalizadores homogéneos en las reacciones químicas, para conseguir que éstas se puedan llevar a cabo con menor aporte energético, que se aumente la selectividad y de este modo que sean menores los residuos derivados del proceso, y finalmente, que en general los procesos sean menos tóxicos y más seguros.

Existen un sin número de reacciones orgánicas que se emplean en la industria química, resaltando las reacciones de Heck y en particular la α -arilación de cetonas, la cual es catalizada por compuestos a base de Pd y relevante por características tales como: quimioselectividad, regioselectividad y condiciones suaves de reacción, proporcionando así medios útiles para la síntesis de productos farmacéuticos.

Sin embargo, es bien sabido que dichas reacciones involucran el uso de disolventes altamente tóxicos. Como una respuesta a la necesidad de sustituir este tipo de sustancias para proporcionar seguridad a un proceso, durante las últimas décadas se han estudiado los líquidos iónicos (LIs), los cuales son conocidos también como “tecnologías verdes”, por sus excepcionales propiedades como nueva alternativa para sustituir la alta toxicidad y volatilidad de solventes orgánicos.

Con base en lo anterior, el presente trabajo estará enfocado en estudiar las reacciones de α -arilación de cetonas, entre halogenuros de arilo y una cetona

aromática catalizada por paladio(II) y un nuevo líquido iónico del tipo vinilimidazolio $[VImC_xBr]$ ($X= 8, 12$) como medio de reacción, con la finalidad de encontrar nuevas alternativas para sustituir los disolventes orgánicos y de este modo mejorar los procesos químicos, así como proporcionar seguridad industrial.

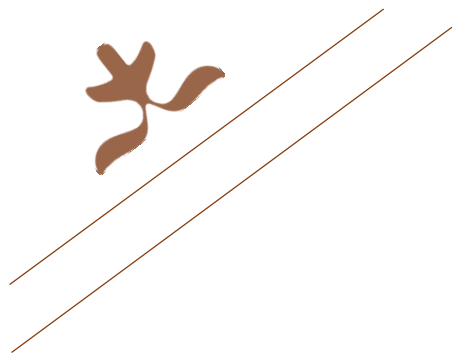
OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar la eficiencia de los líquidos iónicos de tipo vinilimidazolio [VImC_xBr] (X = 8 y 12) como sustitutos de disolventes orgánicos en reacciones de α -arilación de cetonas entre un halogenuro de arilo y una cetona aromática catalizada por un compuesto de Pd(II).

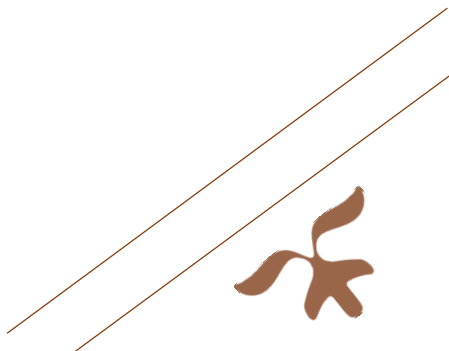
Objetivos Particulares

- Realizar las reacciones de α -arilación entre un halogenuro de arilo (clorobenceno) y una cetona aromática (acetofenona) empleando como catalizador PdCl₂ y los líquidos iónicos [VImC_xBr] (X = 8 y 12) como medios de reacción.
- Optimizar las condiciones de reacción a través de la variación de la relación estequiométrica, base, temperatura y tiempo de reacción.
- Monitorear los experimentos mediante cromatografía en capa fina.
- Purificar el producto obtenido por medio de cromatografía en columna.
- Identificar el producto por resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H y ¹³C.



CAPÍTULO 1

ANTECEDENTES



1.1 LÍQUIDOS IÓNICOS

1.1.1 Fundamentos

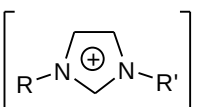
Un líquido iónico (LI) es una sal cuyo punto de fusión se encuentra por debajo de 100 °C, formada por grandes cationes orgánicos, que pueden ser simétricos o asimétricos. La asimetría disminuye la energía de red, y por lo tanto el punto de fusión del medio iónico resultante. Invariablemente el catión es orgánico (heterocíclico o acíclico) y el anión puede ser un halógeno (Cl^- , Br^- , F^-), orgánico como $[\text{AcO}]^-$, $[\text{N}(\text{OTf})_2]$, $[\text{CF}_3\text{CO}_2]^-$, etc. o inorgánico como $[\text{BF}_4]^-$, $[\text{PF}_6]^-$, $[\text{SbF}_6]^-$, entre otros.¹

La composición y las propiedades de los líquidos iónicos dependen del catión y combinaciones de aniones que lo conformen.¹ A continuación, se describen algunas de sus propiedades importantes:

1. *Punto de Fusión.* La clave principal para la evaluación de un líquido iónico es por definición el punto de fusión. La estructura y la composición química de un líquido iónico son de vital importancia, ya que influyen directamente, sobre el punto de fusión del mismo. Una comparación de los puntos de fusión de diferentes sales de cloruro, mostraron la influencia del catión claramente: altos puntos de fusión son características de cloruros de metales alcalinos, mientras que cloruros con cationes orgánicos sustituibles, se funden a temperaturas por debajo de los 150°C (**Tabla 1.1**).² En muchos otros casos un incremento en el tamaño del anión con la misma carga, puede generar un decremento adicional en el punto de fusión.³
2. *Presión de vapor.* Los Líquidos iónicos no presentan una presión de vapor considerable, lo cual es una gran ventaja desde el punto de vista de la ingeniería de proceso. Una separación mediante destilación de una mezcla

de reacción, por ejemplo, se vuelve más efectiva como un método de aislación de producto, en presencia de un líquido iónico.⁴

Tabla 1.1. Puntos de fusión de varios cloruros.

Sal	p.f. (°C)
<i>NaCl</i>	803
<i>KCl</i>	772
 $R = R' = \text{metil ([MMIM]Cl)}$ $R = \text{metil}, R' = \text{etil ([EMIM]Cl)}$ $R = \text{metil}, R' = n\text{-butil ([BMIM]Cl)}$	125 87 65

3. *Estabilidad térmica.* Son compuestos muy estables, el límite superior de temperatura se encuentra entre 350 y 400°C dependiendo siempre de la naturaleza de los iones que conforman, además son químicamente inertes y no inflamables.⁵
4. *Viscosidad.* En un líquido iónico la viscosidad, es esencialmente determinada por su tendencia a formar enlaces de hidrógeno y por la fuerte interacción de Van der Waals.⁵ Se puede disminuir considerablemente la viscosidad en algunos casos, a través de un ligero incremento en la temperatura o mediante la adición de pequeñas cantidades de co-disolventes orgánicos.⁶
5. *Densidad.* Esta propiedad disminuye a medida que la voluminosidad del catión inorgánico se incrementa.⁷

1.1.2 Síntesis de Líquidos Iónicos.

La experimentación formal con los medios iónicos inicia en los años 50 y 60, haciendo uso de sales iónicas fundidas a altas temperaturas. Los derivados de imidazolio, en 1984 generaron interés por ser los primeros medios completamente

iónicos a temperatura ambiente; sin embargo, el trabajo con ellos debía realizarse en ambientes cerrados, debido a su rápida descomposición al ser puestos en contacto con el agua. Fue hasta 1992, cuando Wilkes y Zawarotko dan el gran paso con el desarrollo de los LIs modernos que no se descomponen en presencia de agua, sustituyendo cloroaluminatos por aniones como el PF_6^- , el BF_4^- , el NO_3^- y otros.⁸

Debido a que los líquidos iónicos, están constituidos por un catión orgánico y un anión poliatómico en la mayoría de los casos, el número de líquidos iónicos es indeterminado puesto que hay una enorme cantidad de cationes y aniones disponibles para generarlos.⁹ Algunas estructuras típicas para el catión como imidazolio (1), piridinio (2), isoquinolonio (3), amonio (4), fosfonio (5) o sulfonio (6) se muestran en la **Figura 1.1**, donde R, R', R'' y R''' son esencialmente grupos alquilo o arilos.¹

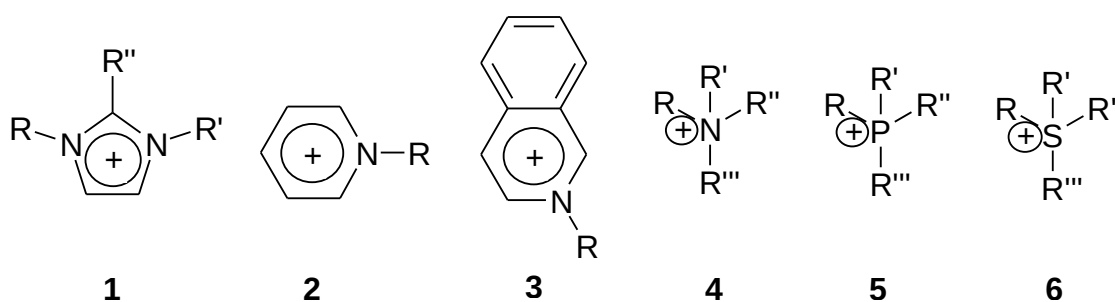
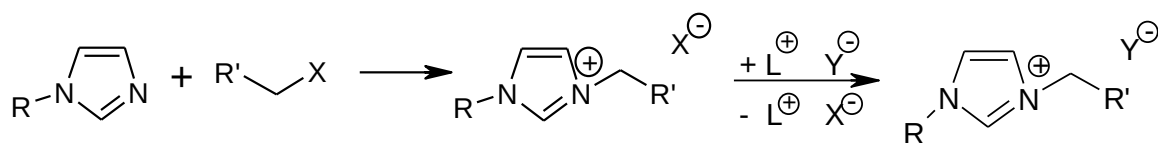


Figura 1.1. Estructuras típicas de cationes de los líquidos iónicos.

Desarrollar un nuevo líquido iónico es relativamente sencillo, quizás lo que complique el proceso es la caracterización físico-química del compuesto generado. Pero sin duda uno de los grandes méritos de los líquidos iónicos es que puedan ser sintetizados de acuerdo con las necesidades específicas del proceso al que posteriormente se vayan a aplicar.⁹ La síntesis de líquidos iónicos (**Esquema 1.1**), se suele dividir en tres pasos:

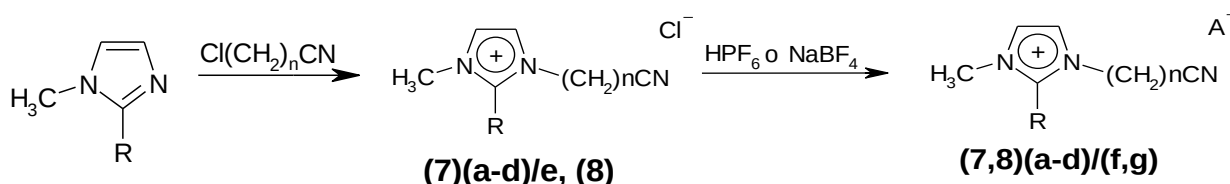


Esquema 1.1. Reacción general de síntesis de líquidos iónicos, donde R y R' representan diferentes grupos funcionales.

- i. *Elección del centro catiónico.* Este paso es trascendente para el futuro comportamiento del producto final sintetizado, ya que por ejemplo, la incorporación de fosfonio como catión, otorga al líquido iónico final una gran estabilidad térmica.¹⁰ Mientras que los que están basados en un núcleo catiónico de imidazolio consiguen la estabilización más efectiva de metales,¹¹ lo que permite emplearlos como disolventes en reacciones de catálisis metálica.
- ii. *Búsqueda de la fuente del grupo(s) funcional(es) que se pretende introducir.* En este punto conviene resaltar que para que el anclaje sea efectivo, es necesario que la molécula que se pretende soportar tenga al menos dos grupos funcionales de distinta reactividad, de tal modo que uno de ellos sea el que haga efectiva la conexión con el soporte y el otro el que sea grupo funcional o potencial grupo funcional.
- iii. *Elección del anión.* El anión determina en gran medida la relación del líquido iónico con las moléculas de disolventes en el caso de formar sistemas de dos fases o con el resto de reactivos. Por ejemplo, las sales de nitrato son completamente miscibles en agua mientras que las de hexafluorofosfato completamente inmiscibles y en medio de estos comportamientos tan radicales están las de tetrafluoroborato, que según el catión al que acompañen, serán miscibles o inmiscibles en agua.⁹

Se han presentado diversos reportes acerca de la síntesis de nuevos líquidos iónicos, dentro de los ejemplos destacables de la variedad que se puede diseñar, se encuentra una serie de sales de imidazolio con el grupo funcional nitrilo unido a

la cadena lateral alquílica, $[C_nCNmim][X]$ (**7**) (donde C_nCNmim es el catión 1-alkilnitrilo-3-metilimidazolio y $C_n = (CH_2)_n$, $n = 1$ (**a**), 2 (**b**), 3 (**c**) y 4 (**d**); $X = Cl$ (**e**), PF_6 (**f**), y BF_4 (**g**)) y $[C_3CNDmim][X]$ (**8**) (donde $C_nCNDmim$ es el catión 1-alkilnitrilo-2,3-dimetilimidazolio y $C_3 = (CH_2)_3$; $X = Cl$ (**e**), PF_6 (**f**), y BF_4 (**g**)) (**Esquema 1.2**), las cuales fueron sintetizadas y caracterizadas mediante espectroscopia IR, Resonancia Magnética Nuclear de 1H y ^{13}C , espectrometría de masas y análisis elemental, así como difracción de rayos-X de cristal único. Este último estudio reveló la presencia de fuerzas intermoleculares entre los átomos de hidrógeno del catión y el anión. Estas sales fueron consideradas como líquidos iónicos debido a que funden por debajo de $100^\circ C$. Adicionalmente, como parte de los resultados obtenidos en sus estudios determinaron que estos líquidos iónicos pueden actuar como disolventes y ligantes para reacciones catalizadas, logrando demostrar esta aplicación en reacciones de hidrogenación.¹²



(**7a/e**) $n = 1$, $R = H$; (**7b/e**) $n = 2$, $R = H$; (**7c/e**) $n = 3$, $R = H$; (**7d/e**) $n = 4$, $R = H$; (**8**) $n = 3$, $R = CH_3$; (**7a/f**) $n = 1$, $R = H$, $A = PF_6$; (**7a/g**) $n = 1$, $R = H$, $A = BF_4$; (**7b/f**) $n = 2$, $R = H$, $A = PF_6$; (**7b/g**) $n = 2$, $R = H$, $A = BF_4$; (**7c/f**) $n = 3$, $R = H$, $A = PF_6$; (**7c/g**) $n = 3$, $R = H$, $A = BF_4$; (**7d/f**) $n = 4$, $R = H$, $A = PF_6$; (**7d/g**) $n = 4$, $R = H$, $A = BF_4$; (**8c/f**) $n = 3$, $R = CH_3$, $A = PF_6$; (**8c/g**) $n = 3$, $R = CH_3$, $A = BF_4$.

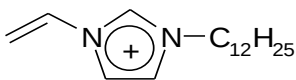
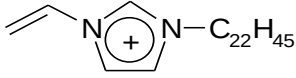
Esquema 1.2. Síntesis de líquidos iónicos del tipo $[C_nCNmim][X]$.

T. Timofte y colaboradores en el año 2007, reportaron la preparación de líquidos iónicos con los aniones débilmente coordinantes perfluoroalcoxialuminato, $Al(OR_F)_4^-$ ($OR_F = hfip = OCH(CF_3)_2$). Los LIs $[bmim][Al(hfip)_4]$ (**9**) ($bmim = 1$ -butil-3-metilimidazolio) y $[bmpir][Al(hfip)_4]$ (**10**) ($bmpir = 1$ -butil-1-metilpirrolidinio) fueron fácilmente obtenidos mediante una reacción de metátesis entre $Li[Al(hfip)_4]$ y $[bmim]Cl$ o $[bmpir]Cl$ en diclorometano anhidro. Los compuestos **9** y **10** presentaron

sorprendentemente bajas viscosidades a temperaturas elevadas (60 °C) y una estabilidad electroquímica excepcionalmente alta, haciéndolos útiles para múltiples aplicaciones. Así también, el análisis térmico mostró que **9** y **10** funden a 34 °C y 47 °C respectivamente.¹³

Más adelante, en el año 2011, D. Guzmán y su grupo de trabajo publicaron la obtención de cinco nuevos líquidos iónicos de tipo vinilimidazolio conteniendo como cationes cadenas alquílicas saturadas en la posición N3 e insaturadas en N1 y como anión el ion bromuro, [VImC_xBr] (**11**) en donde X = 4 (**a**), 8 (**b**), 12 (**c**), 18 (**d**) y 22 (**e**) (**Tabla 1.2**). Estos líquidos iónicos fueron sintetizados y evaluados como inhibidores de corrosión en un medio ambiente ácido, los cuales mostraron que las propiedades inhibidoras dependen de la longitud de la cadena ligada a N3.¹⁴

Tabla 1.2. Estructura química de los LIs del tipo vinilimidazolio [VImC_xBr] (**11**).

LI's	Catión	Anión
LI11a		Br ⁻
LI11b		Br ⁻
LI11c		Br ⁻
LI11d		Br ⁻
LI11e		Br ⁻

Durante el transcurso de este año, G. Liying y su grupo de investigación sintetizaron tres líquidos iónicos imidazolio funcionalizados: *i*) [Hemim]Cl (**12**), cloruro de 1-(2-

hidroxietil)-3-metil-imidazol; ii) [Aemim]Br (**13**), bromuro de 1-etilamino-3-metil-imidazolio y iii) [Cemim]Cl (**14**), cloruro de 1-(2-cloroetil)-3-metil-imidazolio. Los LIs **12** a **14** fueron preparados a través de la reacción entre N-metilimidazol y el i) 2-cloro-etan-1-ol, ii) hidrobromuro de 2-bromoetilamina o iii) ácido cloroacético a temperatura de reflujo en un intervalo de 8 hasta 36 horas. Estos LIs fueron empleados como precursores para la obtención subsecuente de líquidos iónicos soportados en silicio por medio del método sol-gel.¹⁵

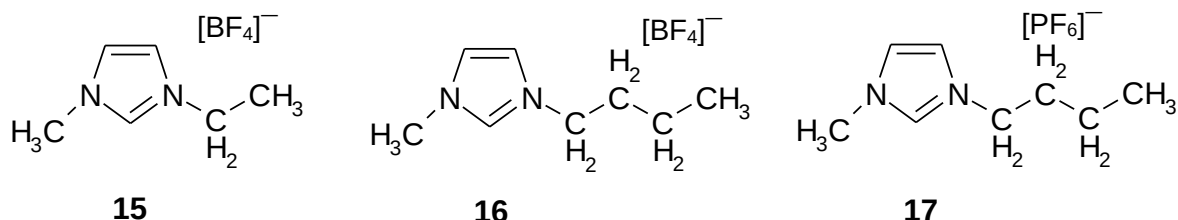
1.1.3 Líquidos iónicos y sus aplicaciones.

La posibilidad de modular las propiedades físicas y químicas de los líquidos iónicos ha dado lugar a una gran variedad de aplicaciones, tales como:

- Fluidos de transferencia de calor en sistemas de energía solar
- Agentes rompedores de azeótropos
- Lubricantes
- Electrolitos en Industria Electroquímica
- Membranas líquidas iónicas soportadas
- Nuevos materiales en Química Analítica
- Plastificantes
- Dispersantes y tensoactivos.
- Catalizadores
- Disolventes en procesos de extracción líquido-líquido

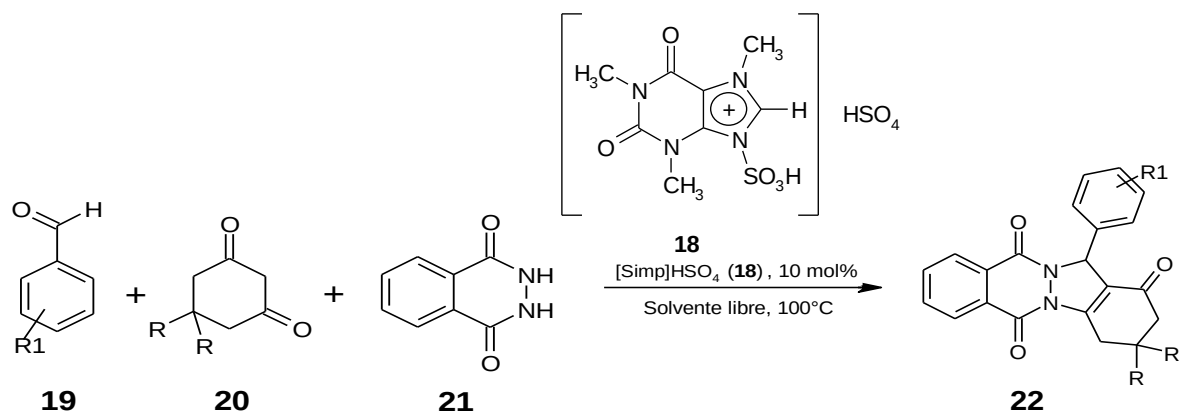
Un ejemplo de las aplicaciones de los líquidos iónicos, se presenta en el año 2009, por K. Kikuchi y S. Tsuchitani, quienes fabricaron composites (materiales compuestos) metal-polímeros iónicos (CPIM) a base de Nafion® con líquidos iónicos Tetrafluoroborato de 1-etil-3-metil-imidazolio (EMIBF₄) (**15**), Tetrafluoroborato de 1-butil-3-metil-imidazolio (BMIBF₄) (**16**), y hexafluorofosfato de 1-butil-3-metil-imidazolio (BMIPF₆) (**17**) (**Esquema 1.3**) como disolventes. Esto fue

realizado mediante el intercambio de contraiones en mezclas de agua y líquidos iónicos (**15**, **16** y **17**) a temperatura ambiente. Este tipo de compositos son útiles en la fabricación de microsensores y microdispositivos tales como micropinzas y microbombas, entre otros.¹⁶



Esquema 1.3. Estructuras moleculares de líquidos iónicos (**15**), (**16**) y (**17**).

En este año 2015, R. Tayebjee y colaboradores sintetizaron un nuevo líquido iónico hidrógenosulfato de ácido 1-imidazolpiridinio-3-sulfónico, [Simp][HSO₄] (**18**), a partir de la reacción de cafeína con ácido clorosulfónico, el cual fue caracterizado por medio de diversas técnicas analíticas como son espectroscopia FT-IR, Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C, espectroscopia UV-Vis y de fluorescencia. El LI (**18**) posteriormente fue empleado como un catalizador eficaz en la reacción entre aldehídos (**19**), ftalhidrazida (**20**) y dimedona (**21**) en condiciones libres de disolventes para la preparación de derivados de 2H-indazol-[2,1-b]ftalazina-(1,6,11(13H))-triona (**22**).¹⁷



R₁= Halógeno; R= CH₃, H

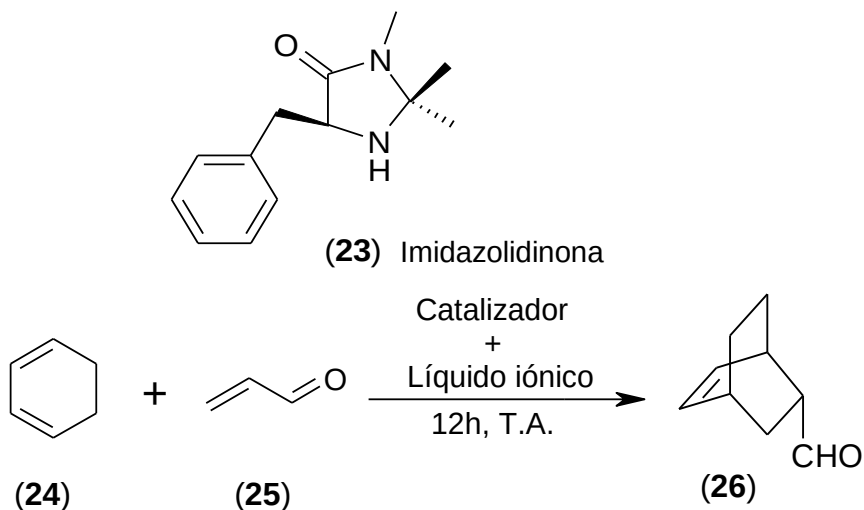
Esquema 1.4. Reacción general para la síntesis de diferentes ftalhidrazida-trionas (**22**).

Hasta la fecha se han reportado numerosos ejemplos industriales en los que se emplean líquidos iónicos como catalizadores, soportes o intermediarios de reacción. Es interesante resaltar sobre este tema, los innovadores recursos que pusieron de manifiesto las compañías que accedieron a adentrarse en el inexplorado mundo del diseño de plantas industriales empleando líquidos iónicos. En la mayoría de los casos, los resultados superan con mucho las expectativas creadas. Tal es el caso del PROCESO BASIL implementado por BASF a escala comercial para la obtención de alcoxifenilfosfinas en un sistema bifásico, sin producción de sólidos. En esta reacción se emplea un LI inmiscible (1-Metilimidazolio) 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 LI a nivel industrial, en el cual se producen toneladas de producto, con rendimientos del 98%.⁹

Además de las aplicaciones anteriormente mencionadas, en las últimas décadas, los investigadores han puesto su atención en los líquidos iónicos como excelente alternativa para la sustitución de disolventes orgánicos volátiles por ser tecnologías respetuosas con el medio ambiente. Estas también son conocidas como "tecnologías verdes", debido a sus propiedades químicas especiales tales como son: presiones de vapor muy bajas, su estabilidad térmica y química, su no inflamabilidad y capacidad para actuar como catalizadores.^{18,19}

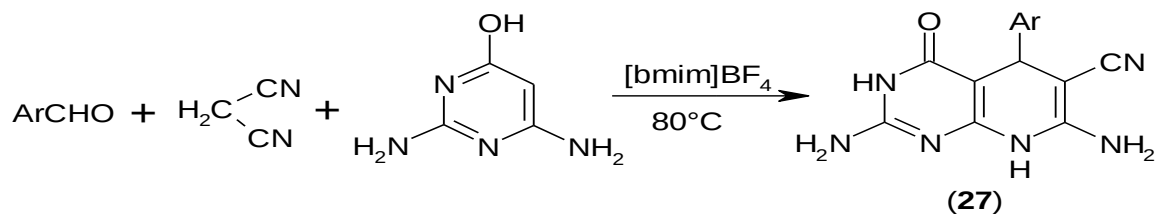
En la literatura se pueden encontrar diversos reportes sobre el estudio de los líquidos iónicos como medios de reacción, un ejemplo de ello es el estudio realizado por V. Srivastava y colaboradores en el año 2012, quienes emplearon una serie de líquidos iónicos [bmim][Cl], [bmim][PF₆], y [bmim][NTf₂] (bmim = 1-butil-3-metilimidazolio) como disolvente y el catalizador de MacMillan ((5S)-2,2,3-trimetil-5-bencil-4-imidazolidin-4-ona monohidroclorada) (**23**), para la reacción de Diels-Alder entre ciclohexadieno (**24**) y acroleína (**25**) (**Esquema 1.5**). De esta manera obtuvieron exitosamente el producto (**26**) en un alto rendimiento (82%) y selectividad (24:1 *endo:exo*, 94% ee). Además fue posible reutilizar el catalizador

hasta siete veces con rendimientos y selectividades comparables con las iniciales, sin la pérdida de actividad catalítica.²⁰



Esquema 1.5. Líquido iónico como medio de reacción Diels-Alder.

En el año 2013, B. X. Du y colaboradores estudiaron la eficiencia de los líquidos iónicos [bmim]BF₄, [bmim]Br, [bmim]PF₆, [emim]BF₄, [emim]Br (emim = 1-etil-3-metilimidazolio), [pmim]Br (pmim = 1-metil-3-pentilimidazolio) y [pmim]BF₄ en la síntesis de 2,7-diamino-5-aril-3,4,5,8-tetrahidro-4-oxopiridio[2,3-*d*]pirimidina-6-carbonitrilo (**27**) (**Esquema 1.6**).



Ar = C₆H₄Cl-4, C₆H₄CH₃-4, C₆H₄NO₂-4, C₆H₄Cl₂-2,4, C₆H₄NO₂-3, 3,4-(CH₃), C₆H₄F-4, 3,4-OCH₂OC₆H₃, C₆H₄NO₂-2, C₆H₄Cl-2, C₆H₄Cl-3, C₆H₄OH-3, C₆H₄Br-4, C₆H₄F-3, C₆H₄OCH₃-3.

Esquema 1.6. Síntesis de 2,7-diamino-5-aril-3,4,5,8-tetrahidro-4-oxopiridio[2,3-*d*]pirimidina-6-carbonitrilo (**27**) usando [bmim]BF₄ como medio de reacción.

De esta manera, determinaron que el más eficaz como medio de reacción es [bmim]BF₄, dando origen a buenos rendimientos que van del 78 al 88%. Adicionalmente encontraron que este líquido iónico puede ser reutilizado hasta siete veces sin pérdida de actividad, mostrando así el potencial de los LIs para actuar como medios de reacción eficientes y reciclables.²¹

En el año 2014, L. Ge y su grupo de investigación estudiaron una serie líquidos iónicos hidrófilos e hidrófobos del tipo 1-alkil-3-metilimidazol, [C₄mim]X (**28**) y [C₆mim]Y (**29**) (donde C₄mim = 1-butil-3-metilimidazol, C₆mim = 1-hexil-3-metilimidazol; X = NO₃ (**a**), BF₄ (**b**), PF₆ (**c**) o NTF₂ (**d**), Y = NO₃ (**a**), BF₄ (**b**) o PF₆ (**c**)) por su capacidad para disolver luteolina y determinar la cantidad de LI adecuada para la extracción de luteolina de cáscaras de cacahuete. Los datos experimentales indicaron que el LI hidrofílico nitrato de 1-butil-3-metil-imidazolio, [C₄mim]NO₃ (**28a**), mostró la capacidad de disolución de luteolina considerablemente más alta con respecto a los disolventes orgánicos usados comúnmente y los otros LIs analizados, por lo que puede ser utilizado como un eficiente sustituto de disolvente orgánico para la extracción de luteolina. Adicionalmente, determinaron que la temperatura de extracción tiene un efecto significativo en el rendimiento de luteolina, seguido de la concentración de LI (**28a**).²²

Debido a esto, podemos decir que en los años recientes, los líquidos iónicos y la catálisis se han utilizado con éxito.¹⁹ En particular la catálisis homogénea, la cual ha permitido llevar a cabo una variedad de transformaciones en un solo paso, colocándose en un papel de multifuncionalidad.

1.2 CATÁLISIS

1.2.1 Fundamentos

Al conjunto de procedimientos y conocimientos que permiten que la velocidad de una reacción se incremente, se denomina catálisis.²³ Este término fue introducido

por Berzelius en 1836 tratando de describir una fuerza que dirigía una reacción química en presencia de ciertas sustancias que aparentemente no tomaban parte en ella.²⁴ Según sus experiencias y observaciones Berzelius reportó que algunas sustancias simples o compuestas, solubles o insolubles, tienen la propiedad de ejercer sobre otras sustancias un efecto muy diferente al de la afinidad química. A través de este efecto ellas producen descomposición en los elementos de esas sustancias y diferentes recombinaciones de estos elementos, de los cuales ellas permanecen separadas. Al efecto lo llamo fuerza catalítica y a la descomposición de sustancias por este efecto catálisis.²³

La palabra catálisis viene de dos palabras griegas, el prefijo *Kata* que significa disminución y el verbo *lysis* cuyo significado es romper. Berzelius probablemente utilizó el término catálisis para denotar la ruptura de las fuerzas que inhiben la reacción entre moléculas. Bajo ciertas condiciones, la catálisis es una rama de la cinética química.²³

El concepto de velocidad de reacción se refiere a la rapidez con la que en un sistema se produce una transformación química.²³ Según W. Ostwald, toda sustancia que altera la velocidad de una reacción química, sin aparecer en el producto final se denomina catalizador.²⁴

El catalizador forma con alguno de los reactantes, un compuesto que altera la energía libre de activación de la transformación y facilita caminos de reacción que en su ausencia serían poco significativos. La ruptura del compuesto debe liberar al catalizador en un estado tal que pueda seguir funcionando. En otras palabras, la acción principal del catalizador está en la reducción de la barrera de energía potencial que los reactantes deben sobrepasar para formar los productos. Industrialmente, un catalizador se utiliza para aumentar la velocidad de una reacción química o para modificar la selectividad del proceso a un producto determinado.²⁵

Desde la edad media hasta nuestros días, la catálisis ha desempeñado un papel importante al momento de proveer a la sociedad con combustibles, materias primas y productos químicos farmacéuticos finos, así como también se ha convertido en un camino para proteger el medio ambiente.²⁶

Hoy en día la catálisis es un gran negocio, la industria química depende de los catalizadores y aproximadamente un 80% de todos los procesos químicos industriales del siglo XXI, se basan en procesos catalíticos. Una de las áreas donde la catálisis tiene un papel sobresaliente en este siglo es en la conversión de recursos renovables y no renovables.²⁶ Algunos de los procesos de mayor relevancia hasta la actualidad en los que la catálisis es la base principal son:

- *La Síntesis de amoníaco*, producto del cual México tenía planeado ser el mayor productor del mundo.
- *La Síntesis de Ácido Sulfúrico*, de la cual se decía hasta hace unos años que su producción era un índice del grado de desarrollo industrial de un país.
- *La hidrogenación catalítica*, que aumenta el rendimiento del petróleo en productos ligeros.
- *La reformación de gasolinas* para uso en automóviles y camiones.
- *Los convertidores catalíticos* en los escapes de automóvil para disminuir la contaminación atmosférica.
- *Los procesos de Hidrotratamiento* (hidrodesulfuración, hidrodesnitrogenación, hidrodesmetalización) para disminuir impurezas del petróleo.

Las reacciones catalíticas pueden clasificarse en *Homogéneas* y *Heterogéneas*, atendiendo al número de fases presentes. En la catálisis homogénea el catalizador y todos los demás reactivos son una solución y la reacción catalítica tiene lugar en fase líquida.²⁴

Por otra parte, la catálisis heterogénea resulta de reacciones en fase líquida o gaseosa con catalizadores en estado sólido, algunos son simplemente sólidos

constituidos por metales elementales o aleaciones, óxidos o sulfuros metálicos, generalmente soportados en bases de características particulares y con diferentes formas y tamaños.^{27a}

Los catalizadores heterogéneos, están formados por tres componentes elementales: la fase activa, el soporte y el promotor. La fase activa, como su nombre lo indica, es la directamente responsable de la actividad catalítica. Sin embargo, ésta puede tener un costo muy elevado, como en el caso de los metales nobles (platino, paladio, rodio, etc.) o puede ser muy sensible a la temperatura (ejemplo: los sulfuros de molibdeno y cobalto) y por tanto requerir de un soporte para dispersarla, estabilizarla y proporcionarle buenas propiedades mecánicas. El promotor, consiste en una sustancia que incorporada a la fase activa o al soporte en pequeñas proporciones, permite mejorar las características del catalizador, tales como: la actividad catalítica, selectividad o estabilidad.^{27b}

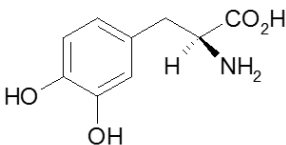
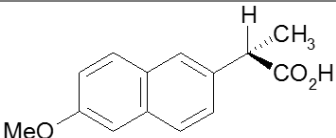
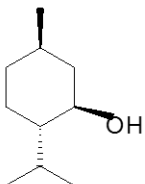
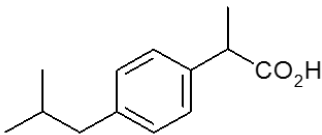
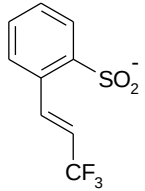
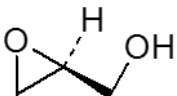
Si bien la catálisis heterogénea tiene un gran impacto en procesos a nivel industrial, tales como la síntesis de hidrocarburos, de H_2SO_4 , metanol y otros; actualmente se presenta un crecimiento global en el número de procesos catalíticos homogéneos comerciales reportados, esto como producto del aumento del uso de catalizadores solubles en la industria química fina.^{27a}

1.2.2 Catálisis Homogénea

Durante los 80s, algunas compañías químicas pusieron mayor énfasis sobre pequeños volúmenes en productos de alto valor para mantener rentabilidad frente a la creciente competencia en productos químicos básicos. Estos productos químicos han incluido polímeros especiales para aplicaciones electrónicas y algunos componentes biológicamente activos. Esta última clase incluye fármacos, productos químicos de protección de cultivos, saborizantes, fragancias y aditivos comestibles.

Los componentes bio-activos (o biológicamente activos) usualmente involucran estructuras orgánicas complejas, algunas veces conteniendo uno o más centros quirales, por lo que la complejidad de estas estructuras y la necesidad de un producto puro, son un punto a favor, sobre la selectividad asociada con la catálisis homogénea.²⁷ En la **Tabla 1.3** se muestran algunos productos importantes por su uso cotidiano, obtenidos a través de la catálisis homogénea.²⁸

Tabla 1.3. Productos de reacciones catalíticas.

Estructura	Nombre	Uso	Proceso
	<i>L- Dopa</i>	Fármaco para enfermedad de Parkinson.	Hidrogenación asimétrica
	<i>Naproxeno</i>	Fármaco anti-inflamatorio.	Hidroformilación asimétrica o Hidrogenación.
R- Toxina para el hígado S- Anti-inflamatorio			
	<i>L- Mentol</i>	Agente Saborizante	Isomerización Asimétrica
	<i>Ibuprofeno</i>	Analgésico	Carbonilación Catalítica
	2-(3,3,3-trifluoropropil) fenilsulfonilo	Un intermediario para el Prosulfurón (herbicida)	C-C (Reacción de Heck)
	<i>R-Glicidol</i>	Uno de los componentes de un fármaco para el corazón.	Epoxidación Asimétrica (Epoxidación de Sharpless)

Para mejorar la seguridad de los productos bioquímicos, la industria farmacéutica está produciendo un incremento en el número de productos en forma de enantiómeros puros.

El primer ejemplo industrial de un proceso enantioselectivo usando un catalizador soluble fue la producción Monsanto de *Levodopa* (aditivo comestible), la cual fue comercializada en 1971. Otro ejemplo muy claro de enantiómeros puros es el caso del Naproxeno, un anti-inflamatorio de uso extenso, el cual es comercializado como un solo isómero óptico, porque el isómero “malo” es una toxina hepática.^{27a}

Además de los tópicos existentes de la catálisis enantioselectiva, algunas otras aplicaciones de selectividad a partir de catálisis homogénea han sido reportadas. Varios nuevos procesos industriales especialmente para polímeros y fármacos se basan en el uso de catalizadores solubles.^{27a}

La mayoría de los catalizadores homogéneos son compuestos que contienen níquel, paladio, platino, rodio, entre otros metales de transición. Dentro de estos metales, el paladio es uno de los más utilizados para catalizar la formación de enlaces C-C, debido en parte a que presenta una gran tolerancia frente a una extensa variedad de grupos funcionales. Este tipo de reacciones son denominadas como acoplamiento C-C y existen diferentes tipos, las cuales llevan el nombre de su descubridor como son: Suzuki-Miyaura, Heck y Negishi, entre otras.²⁹

1.3 REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CARBONO-CARBONO

1.3.1 Fundamentos

Las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición entre reactivos organometálicos y electrófilos orgánicos, constituyen una de las metodologías más potentes para la formación de enlaces C-C (**Figura 1.2**).³⁰

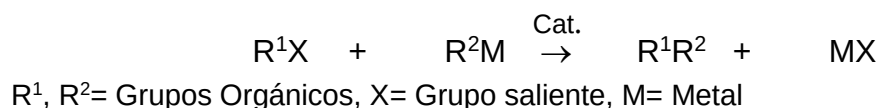


Figura 1.2 Esquema general de las reacciones de acoplamiento cruzado.

Los grupos salientes habituales son los haluros (orden de reactividad: Yoduro> Bromuro> Cloruro) y los catalizadores suelen ser compuestos de paladio o níquel.³⁰

La combinación de pasos de una reacción catalítica es comúnmente conocida como ciclo catalítico. Esta serie de reacciones es generalmente representada en forma de ciclo porque el punto de comienzo del proceso catalítico es también el punto final de la reacción y el catalizador es regenerado.³¹ La catálisis homogénea es una poderosa herramienta que puede ayudar a reducir al mínimo el número de pasos necesarios, disminuir residuos y ayudar a bajar los costos del proceso.²⁸

En 1901, el Prof. Ullmann describió la unión de dos anillos bencénicos haciendo reaccionar dos equivalentes de cloruro de arilo con un equivalente de cobre a 200°C para dar el biarilo correspondiente y cloruro de cobre. Este fue el primer ejemplo de acoplamiento de dos carbonos sp² catalizado por un metal.³² Tuvieron que pasar 70 años para encontrar avances significativos, como las nuevas reacciones de acoplamiento C-C mediadas por paladio que se han publicado en los siguientes años.³³ En el año 2010 las reacciones de Heck, Negishi y Suzuki-Miyaura fueron reconocidas con el Premio Nobel de Química por su importancia y excelencia en química orgánica.

El trabajo pionero en las décadas de 1960 y 1970 de los tres ganadores del Premio Nobel, hoy en día ha convertido a las reacciones de acoplamiento en transformaciones de gran valor y fiables en la síntesis de productos naturales complejos, y aún más importante para numerosas aplicaciones farmacéuticas y agroquímicas.³⁴

1.3.2 Reacciones de Acoplamiento C-C catalizadas por Paladio

Hace cincuenta años, cuando el paladio comenzó a usarse en la química orgánica, la formación de enlaces carbono-carbono en la síntesis orgánica se lograba principalmente por reacciones estequiométricas, por ejemplo, nucleófilos reactivos con electrófilos. La introducción de paladio en esta química fue por Richard Heck, quien desarrolló reacciones de acoplamiento de compuestos de arilo en presencia de cualquier cantidad estequiométrica o catalítica de paladio(II) en la década de 1960. Esto designó un gran avance hacia el área fascinante de carbono catalizado por paladio en la formación de enlaces C-C.³⁴

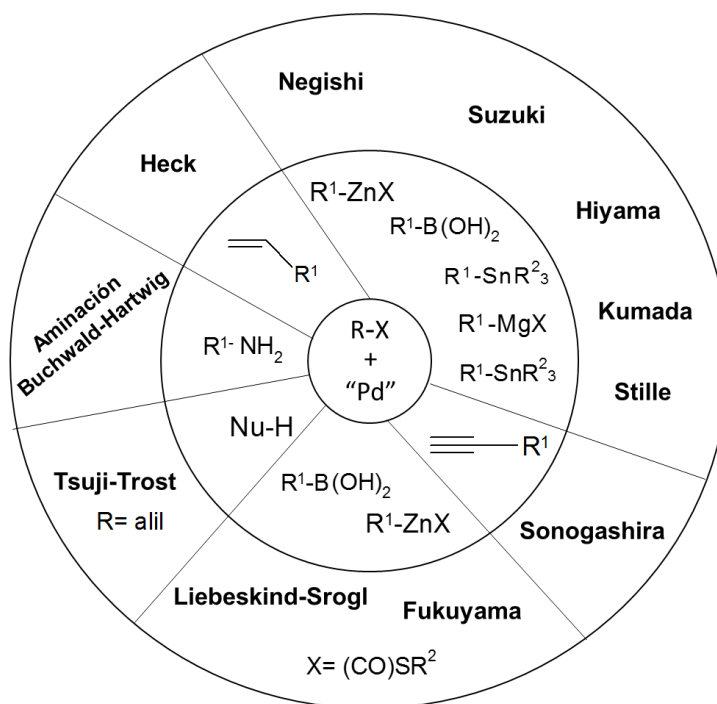
Hoy en día, las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio proporcionan herramientas extraordinariamente útiles y ampliamente aplicadas en la síntesis orgánica. Desde su descubrimiento, estas reacciones han sido estudiadas y hay varias razones de su continua popularidad y éxito. La formación de enlaces carbono-carbono se realizó principalmente usando reactivos de Grignard y compuestos organometálicos del grupo 1 antes de la introducción de Pd en esta área. Sin embargo, es bien sabido que las reacciones catalizadas por Pd favorecen la formación de enlaces sp^2 .³⁴

Actualmente existe una serie de reportes sobre la importancia sintética del acoplamiento C-C, utilizando compuestos a base de Pd y sus aplicaciones industriales en la fabricación de productos químicos finos. Se conocen diversas reacciones orgánicas ampliamente usadas en la industria química para la formación de enlaces C-C con paladio como metal catalíticamente activo. En el **Esquema 1.7** se da una visión general de las reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd aplicadas normalmente.³⁴

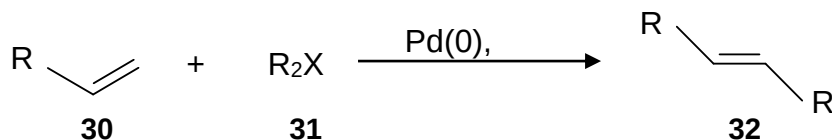
1.4 REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO C-C DE HECK

La arilación y vinilación de alquenos con haluros de arilo o vinilo fue reportada por Heck-Mizoroki y colaboradores en 1968. Hoy en día es conocida universalmente

como la reacción de Heck (RH). Esta se define como el acoplamiento en condiciones básicas entre un alqueno (**30**) y un electrófilo (**31**) que puede ser por ejemplo un haluro de arilo o un sulfato de vinilo, y es generalmente catalizada por especies de paladio generados a partir de compuestos de Pd(0), tales como: [Pd(PPh₃)₄] y [Pd₂(dba)₃], o sales de Pd(II) como de acetato y cloruro¹⁹ (**Esquema 1.8**)³⁶.



Esquema 1.7. Reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio (R = grupo orgánico; X = átomo de halógeno o pseudohaluro amina).



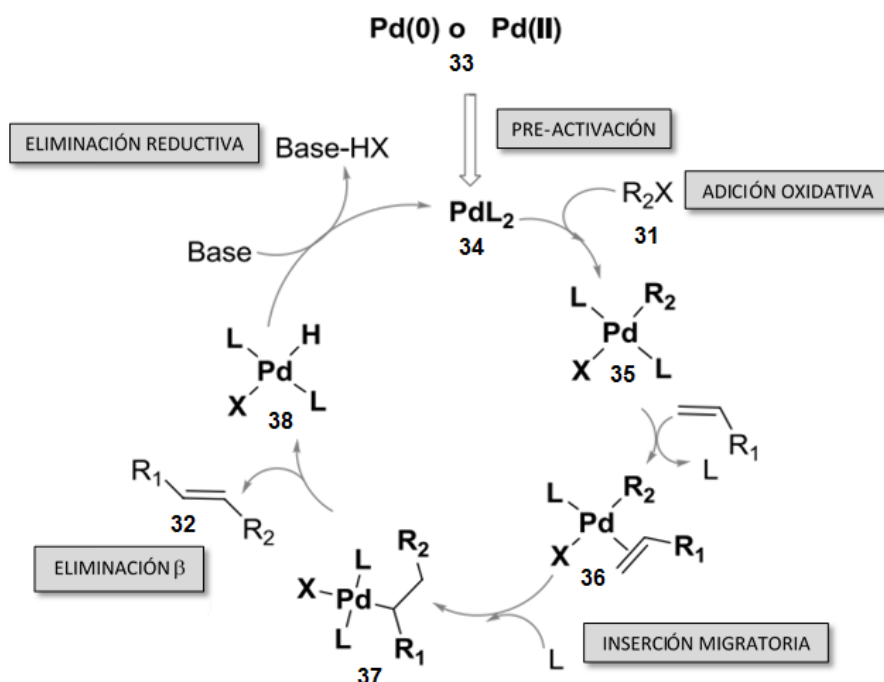
R₁= Grupo atractor y donador de electrones, R₂= Arilo o Vinilo, X= Halógeno.

Esquema 1.8. Reacción general de acoplamiento C-C de Heck.

A través de esta reacción se obtienen olefinas (**32**) funcionalizadas de forma quimioselectiva bajo condiciones de reacción suaves y que pueden ser aplicadas a una variedad de sustratos.³⁷

Como se mencionó anteriormente, una RH puede ser catalizada tanto por compuestos de paladio que contengan fosfinas, como por aquellos libres de estos ligantes. Sin embargo, una función de las fosfinas es que estabilizan los átomos de paladio cerovalentes catalíticamente activos en la reacción.³⁶ En el **Esquema 1.9**, se muestra el ciclo catalítico general y más tradicional, para un acoplamiento de Heck, que contiene las etapas principales de la reacción.

La reacción se inicia con una *activación del catalizador* (**33**). Esto genera un compuesto de Pd(0) (**34**) catalíticamente activo (**Esquema 1.9**). Enseguida, un agente de arilación se adiciona generando una especie de Pd(II) (**35**). Esta etapa se conoce como *adición oxidativa* debido al aumento del número de oxidación del metal en dos unidades. Después sucede el intercambio del ligante olefina (L) dando origen al compuesto (**36**), esta etapa se denomina *inserción migratoria*, y posteriormente se da la generación de la especie (**37**) que conduce al producto (**32**) mediante la *eliminación* de hidrógeno. Una base presente en la reacción, remueve el hidrógeno generado en la etapa anterior (**38**), regenerando el Pd(0) para un nuevo ciclo catalítico.³⁶



Esquema 1.9. Ciclo catalítico de la reacción de acoplamiento C-C de Heck.

Es importante aclarar que la reacción de Heck no sólo incluye la arilación y vinilación de alquenos con haluros de arilo o vinilo, sino también abarca algunas variantes como son: la arilación de alcoholes alílicos y la α -arilación de cetonas. Esta no ha sido tan explorada como las dos primeras.

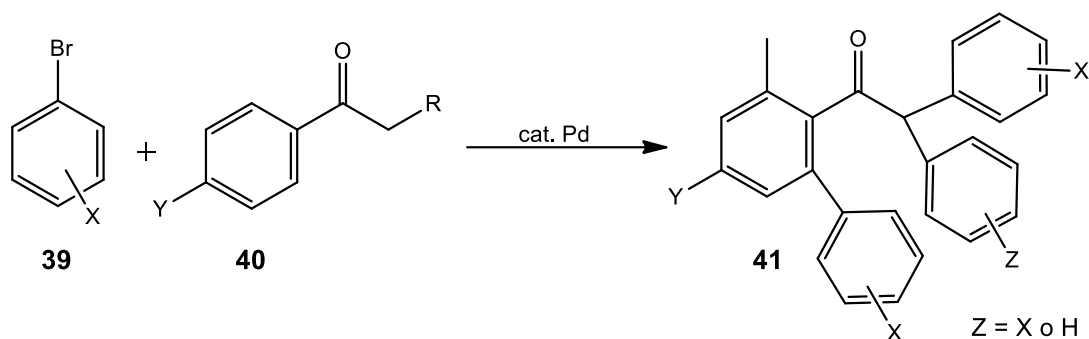
1.4.1 Reacciones de α -Arilación de Cetonas

Si bien existe una diversidad de reacciones de formación de enlaces C-C, dentro de estas, también se pueden mencionar las denominadas α -arilación de cetonas que destacan por su utilidad en la obtención de compuestos aromáticos finos, además de la producción de fármacos a gran escala.³⁸ Dichas reacciones presentan ciertos inconvenientes pues la preparación de las α -arilcetonas requiere de la previa síntesis de un reactivo arilante diferente en cada caso. Sin embargo, a partir de las últimas décadas del siglo pasado se ha observado que las reacciones de acoplamiento de halogenuros de arilo con cetonas han conducido a la obtención del producto de una forma sencilla y eficaz, haciendo de éstas un método bastante útil para la preparación de este tipo de compuestos.³⁹

Las cetonas así como los compuestos carbonílicos α,β -insaturados pueden sufrir de manera efectiva la arilación en las posiciones α - y γ - respectivamente, bajo condiciones de reacción semejantes a las de Heck-Mizoroki. Además involucra el acoplamiento de enolatos y dienolatos con especies arilpaladio generadas *in situ*.⁴⁰

En el año 1999, Y. Terao y su grupo de investigación demostraron que las bencilfenil cetonas, así como la acetofenona sufren no solamente α -arilación sino también *orto*-arilación para dar derivados de difenilmetil 2,6-difenilfenilcetonas como productos predominantes (**Esquema 1.10**).⁴¹

De acuerdo a investigaciones se ha observado que este tipo de reacciones sufren una arilación múltiple secuencial, convirtiéndolas en un método de síntesis muy útil y directo para la preparación de compuestos oligoarílicos.⁴² Un ejemplo de esto son

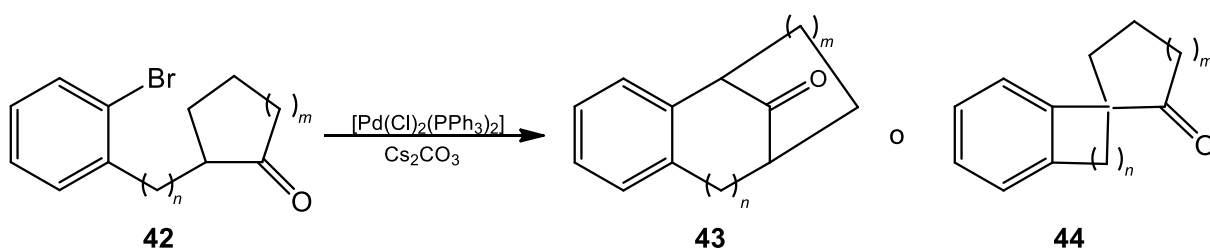


a) R = Ph, Y = Y; b) R = Ph, Y = Cl; c) R = Ph, Y = OMe; d) R = H

Esquema 1.10. Reacciones de α -arilación de bencilfenilcetonas (**41**).

las reacciones de arilación entre alquilarilcetonas (grupo alquilo = etilo, propilo y butilo) con un exceso de bromuros de arilo en presencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalizador y una base (Cs_2CO_3), estudiadas por Terao y colaboradores en el año 2001. Ellos demostraron que estas cetonas, así como compuestos carbonílicos α,β -insaturados sufren la arilación en las posiciones α - y γ - varias veces de manera consecutiva, además de la posición *orto* del anillo fenílico.⁴³

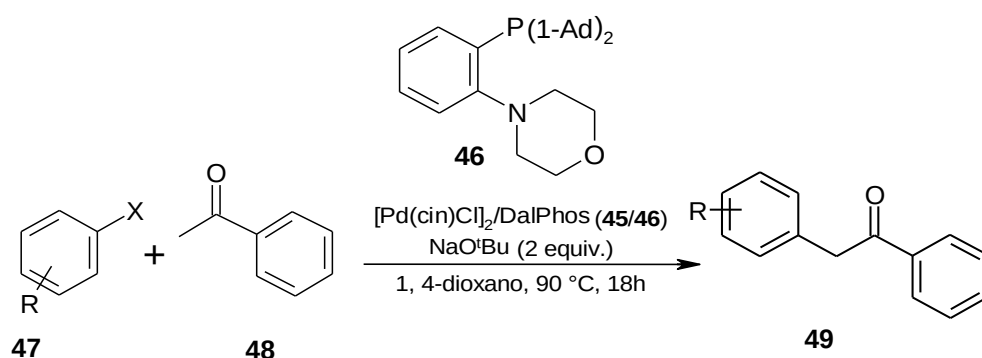
En el año 2004, H. Muratake y colaboradores estudiaron reacciones de ciclización de cetonas alifáticas catalizada por $[\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2]$ y Cs_2CO_3 como base, determinando que el producto obtenido fue el resultado de una reacción de α -arilación intramolecular (**Esquema 1.11**),⁴⁴ permitiendo así preparar intermediarios de un valor potencial para compuestos con actividad biológica como es la nominina, un alcaloide del acónito.



m = n = 1; b) m = 2, n = 1; c) m = 3, n = 1; d) m = 1, n = 2; e) m = n = 2; f) m = 2, n = 3.

Esquema 1.11. Reacción de α -arilación intramolecular de **42**.

Más adelante, en el año 2012 S. Crawford y su grupo de trabajo estudiaron el sistema catalítico $[\text{Pd}(\text{cinamil})(\text{Cl})]_2/\text{DalPhos}$ (**45/46**) (DalPhos = di-1-adamantilfosfanil) en las reacciones de mono- α -arilación de acetofenona con cloruros de arilo en presencia de 1,4-dioxano y NaO^tBu como base. Ellos encontraron que esta cetona puede ser arilada con buenos rendimientos que van del 63 hasta el 92% (**Esquema 1.12**). Esto también fue demostrado para arilmetilcetonas, heteroarilmetilcetonas, propiofenona, malonatos y metoxiacetona.⁴⁵



Esquema 1.12. Reacción de mono- α -arilación de la acetofenona (**48**) con cloruros de arilo (**47**).

Durante el transcurso del presente año, L. Fan y colaboradores publicaron la síntesis de una serie de cetonas cíclicas quirales α -sustituidas a través de reacciones de α -arilación intramolecular catalizadas por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y un ligante fosfina ((*S*)-BINAP (**50**), (*R*)-SDP (**51**), (*R*)-*i*-Pr-PHOX (**52**), (**53**), (*R,R*)-DIOP (**54**), (*R,R,S,S*)-DuanPhos (**55**), (*S,S*)-BenzP (**56**) y (*S,R_p*)-Josiphos (**57**), **Figura 1.3**), utilizando como base Cs_2CO_3 y tolueno como disolvente (**Esquema 1.13**). El uso de **50**, **51**, **52** y **53** condujeron a la obtención de las cetonas en moderados a buenos rendimientos (42 a 75%) y con bajas enantioselectividades (aprox. 18% de exceso enantiomérico (ee)), mientras que con **54** dio origen a una mezcla racémica en un 85% de rendimiento. Por último, empleando **55** a **57** se generaron ee del 46 al 83%.⁴⁶

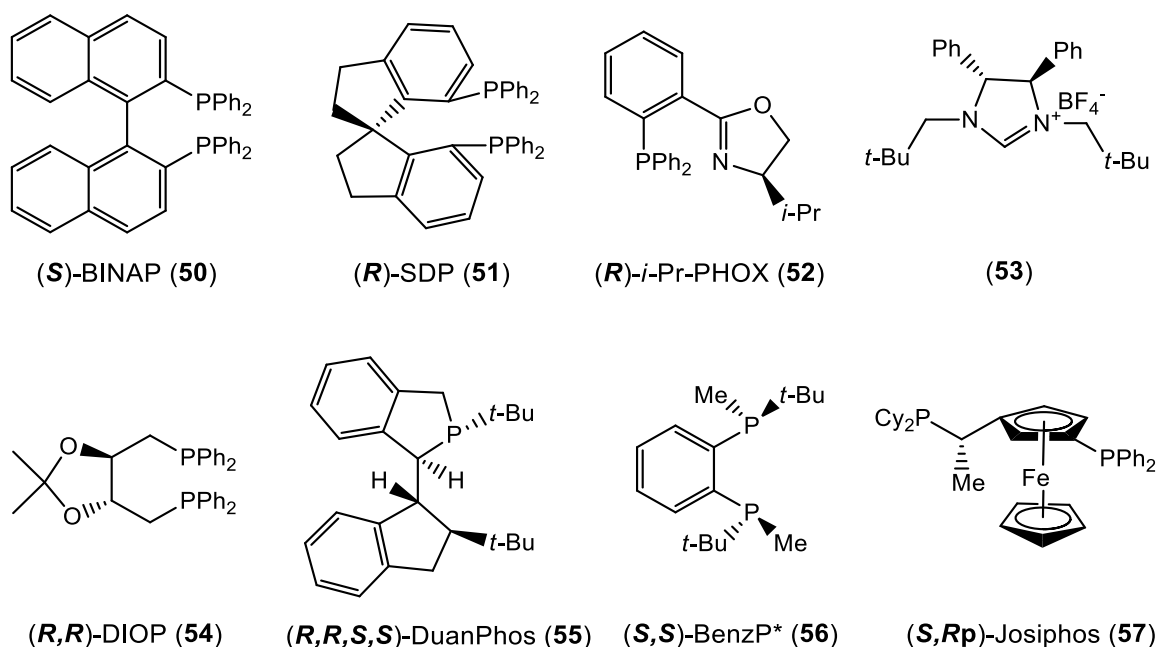
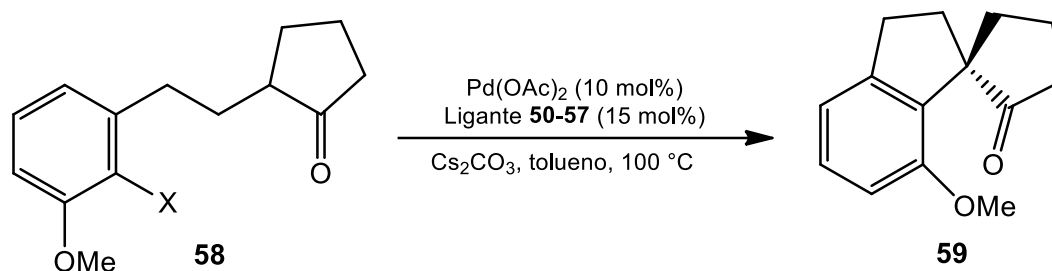


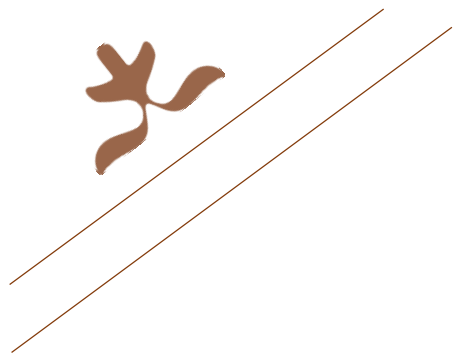
Figura 1.3. Estructuras moleculares de las fosfinas (**50** a **57**) en la síntesis de cetonas cíclicas.



Esquema 1.13. Reacción de α -arilación para la obtención de **59**.

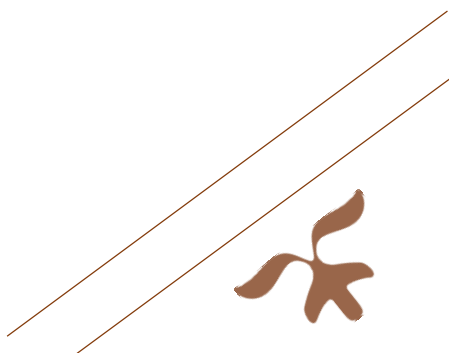
Como es bien sabido las reacciones orgánicas sin excluir las de α -arilación de cetonas requieren el uso de disolventes orgánicos para ser llevadas a cabo; sin embargo, estos dan inseguridad a los procesos químicos debido a que son flamables, tóxicos, volátiles, etc. y a su vez contaminantes para el medio ambiente. Es por esto que en la actualidad, el estudio de diversas reacciones orgánicas utilizando líquidos iónicos como sustitutos de los disolventes orgánicos se ha convertido en un tema de gran interés para los investigadores, con la finalidad de

encontrar alternativas que permitan asegurar los procesos y además optimizarlo a través de la maximización de los rendimientos.⁴⁷ De manera particular, las reacciones de acoplamiento carbono-carbono por sus amplias aplicaciones en la industria química han sido estudiadas utilizando líquidos iónicos como medios de reacción, siendo las más comunes las de Heck⁴⁸⁻⁵² y Suzuki-Miyaura.⁵³ No obstante, no existen reportes del uso de LIs en reacciones de α -arilación de cetonas.



CAPÍTULO 2

METODOLOGÍA



En este capítulo se describe la metodología usada en las reacciones de α -arilación de cetonas aromáticas catalizadas por paladio(II) empleando como medio de reacción líquidos iónicos del tipo vinilimidazolio [VImC_xBr] (X = 8 y 12), 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 utilizados para las reacciones de α -arilación de cetonas.

Tabla 2.1. Reactivos empleados en las diferentes reacciones de α -arilación de cetonas.

Nombre	Fórmula	Proveedor
Terbutóxido de sodio	KO ^t Bu	Golden Bell
Tris(4-clorofenil)fosfina	P(C ₆ H ₄ Cl-4) ₃	Aldrich Chemical Company
Formiato de Sodio	CHNaO ₂	Golden Bell
Carbonato de sodio	Na ₂ CO ₃	Golden Bell
Cloruro de Paladio(II)	PdCl ₂	Aldrich Chemistry Company
Acetofenona	C ₆ H ₅ (CO)CH ₃	Aldrich Chemical Company
Clorobenceno	C ₆ H ₅ Cl	Aldrich Chemical Company
Bromobenceno	C ₆ H ₅ Br	Aldrich Chemical Company
Bromuro de 1-vinil-3-octilimidazolio	[VImC ₈ Br]	IMP
Bromuro de 1-vinil-3-docecimidazolio	[VImC ₁₂ Br]	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 cromatoplasmas prefabricadas sobre soporte de aluminio, con indicador fluorescente sensible a la longitud de onda $\lambda=254$ nm.

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

Los espectros de RMN de ^1H fueron obtenidos a temperatura ambiente en un equipo Varian Mercury VX400 (400 MHz para ^1H), así como Bruker 500 MHz, usando como referencia TMS ($\delta=0$). El disolvente utilizado fue cloroformo deuterado (0-03% v/v TMS).

2.2 LÍQUIDOS IÓNICOS [VImC_xBr] X = 8 y 12

Los líquidos iónicos a evaluar [VImC_xBr] (X = 8 (**1**) (bromuro de 1-vinil-3-octilimidazolio) y 12 (**2**) (bromuro de 1-vinil-3-dodecilimidazolio)) en el presente trabajo fueron provistos por el Instituto Mexicano del Petróleo (IMP), los cuales fueron preparados en un trabajo previo.¹⁴

2.3 REACCIÓN DE α -ARILACIÓN DE CETONA

2.3.1 Reacciones de α -arilación de cetona utilizando un disolvente orgánico

En un matraz de dos bocas conteniendo 10 mL de CH_2Cl_2 anhidro, bajo atmósfera de nitrógeno y agitación constante, se agregó PdCl_2 (1.5 mol%) como catalizador y, como base, $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}-4)_3$ (2 eq.) Posteriormente, se adicionó cloro- o bromobenceno (2.95 mmol) y acetofenona (1.48 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación constante y se dejó a temperatura ambiente y después en reflujo. Las reacciones se monitorearon a través de cromatografía en capa fina utilizando como eluyente cloroformo y como soporte gel de sílice. La separación del

producto se llevó a cabo mediante lavados con etanol y éter de petróleo. El producto obtenido fue identificado por medio de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C .

2.3.2 Reacciones de α -arilación de cetona empleando como medio de reacción un líquido iónico del tipo vinilimidazolio [VImC₈Br] (1).

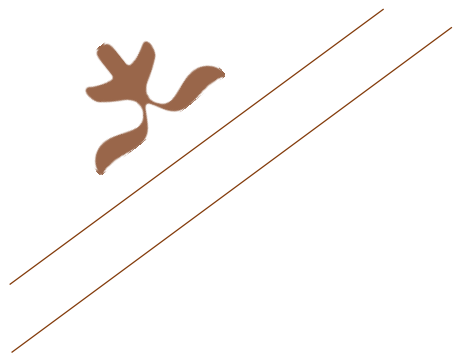
En un matraz de dos bocas conteniendo líquido iónico [VImC₈Br] (1.48 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno y agitación constante, se agregó PdCl₂ (0.5 ó 1.5 mol%) como catalizador y 2 eq. de base (KO^tBu, CHNaO₂, P(C₆H₄Cl-4)₃). Posteriormente, se adicionó clorobenceno (2.95 mmol) y acetofenona (1.475 mmol), manteniendo la mezcla de reacción bajo agitación constante a temperatura ambiente y/o reflujo. Las reacciones se monitorearon a través de cromatografía en capa fina utilizando como eluyente cloroformo y gel de sílice como soporte. La separación del producto se llevó a cabo mediante cromatografía en columna utilizando las mismas condiciones antes mencionadas. Así mismo, los productos se identificaron por medio de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C .

2.3.3 Reacciones de α -arilación de cetona usando como disolvente una mezcla CH₂Cl₂: [VImC₈Br] (1) 50:50

En un matraz de dos bocas conteniendo líquido iónico [VImC₈Br] (1.48 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno y agitación constante, se agregaron 10 mL de CH₂Cl₂ anhidro, posteriormente PdCl₂ (1.5 mol%) como catalizador y P(C₆H₄Cl-4)₃ (2 eq.) o K₂CO₃ (1 eq.) como base. Enseguida, se adicionó clorobenceno (2.95 mmol) y acetofenona (1.48 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación constante y se dejó a temperatura ambiente y después en reflujo. Las reacciones se monitorearon a través de cromatografía en capa fina, la separación del producto se llevó a cabo mediante lavados empleando como eluyente metanol y cloroformo. Los productos fueron identificados por medio de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C

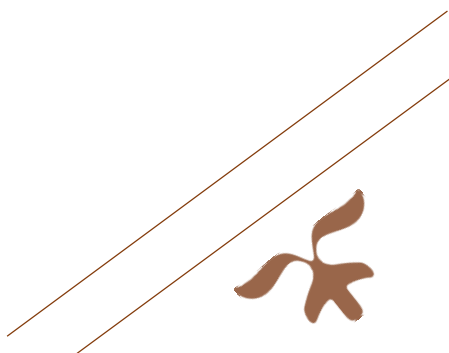
2.3.4 Reacciones de α -arilación de cetona utilizando como medio de reacción líquido iónico del tipo vinilimidazolio [VImC₁₂Br] (2**).**

En un matraz de dos bocas conteniendo líquido iónico [VImC₁₂Br] (1.48 mmol), bajo atmósfera de nitrógeno y agitación constante, se agregó PdCl₂ (0.5 mol%) como catalizador y 2 eq. de Na₂CO₃ como base. Posteriormente, se adicionó clorobenceno (2.95 mmol) y acetofenona (1.475 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación constante y se dejó a temperatura ambiente y después en reflujo. La reacción se monitoreo a través de cromatografía en capa fina usando como soporte gel de sílice y cloroformo como eluyente. La separación del producto se llevó a cabo mediante cromatografía en columna empleando las condiciones anteriormente mencionadas.



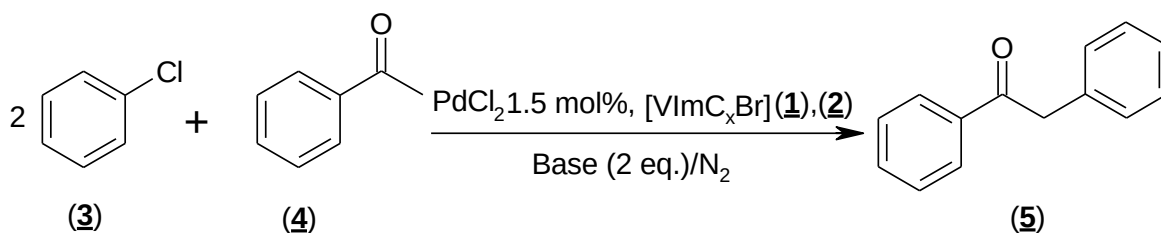
CAPÍTULO 3

DISCUSIÓN DE RESULTADOS



3.1 REACCIONES DE α -ARILACIÓN DE CETONAS

Para estudiar la eficiencia como sustituto de disolventes orgánicos de los líquidos iónicos del tipo vinilimidazolio $[\text{VImC}_x\text{Br}]$ ($X= 8$ (**1**), 12 (**2**)), se llevaron a cabo reacciones de α -arilación de cetonas entre un halogenuro de arilo, clorobenceno (**3**) y acetofenona (**4**) utilizando como catalizador PdCl_2 en presencia de una base bajo atmósfera de nitrógeno para la obtención de 1,2-difeniletanona (**5**), **Esquema 3.1**.



Esquema 3.1. Reacción de α -arilación de cetona para la obtención (**5**) empleando líquidos iónicos $[\text{VImC}_x\text{Br}]$.

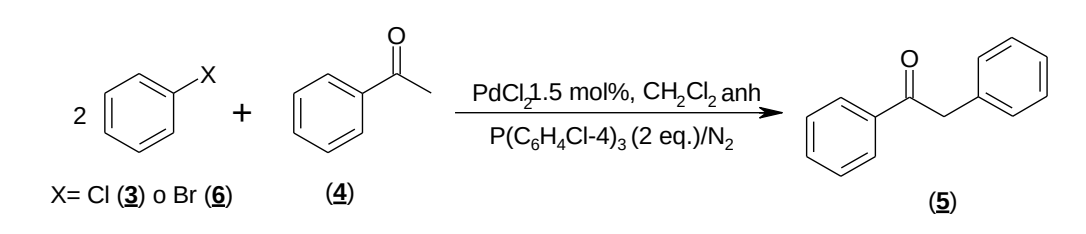
3.1.1 Reacción de α -arilación de cetonas utilizando $[\text{VImC}_8\text{Br}]$ (**1**)

El estudio se inició realizando la reacción de α -arilación entre un halogenuro de arilo (cloro- (**3**) y bromobenceno (**6**)) y acetofenona (**4**) en una relación molar 2:1 en presencia de un disolvente orgánico, diclorometano anhidro, empleando como base $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4})_3$ y PdCl_2 como catalizador. Esto con la finalidad de tener un punto de referencia al llevar a cabo la sustitución del disolvente orgánico. En la **Tabla 3.1** se presentan las condiciones de reacción utilizadas en cada caso.

Ambas reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina, la cual mostró la formación del producto (**5**) y materias primas no reactantes (**4** y **6**), siendo identificado por medio de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C . Así también, fue posible determinar el porcentaje de conversión (**Tabla 3.1**).

De la **Tabla 3.1** se puede ver que a través del uso de un disolvente orgánico los porcentajes de conversión obtenidos son del 37 y 44% para (**3**) y (**6**),

Tabla 3.1. Condiciones de reacción utilizadas para la reacción de α -arilación de acetofenona (**4**).



$2 \text{ (3 or 6) } + \text{ (4) } \xrightarrow[\text{P(C}_6\text{H}_4\text{Cl-4)}_3 \text{ (2 eq.) / N}_2]{\text{PdCl}_2 \text{ 1.5 mol\%, CH}_2\text{Cl}_2 \text{ anh}} \text{ (5)}$

X= Cl **(3)** o Br **(6)**

No. de reacción	X	Temperatura*		Tiempo de reacción total	Porcentaje de conversión (%)
		(h)			
		Ambiente	Reflujo		
1	Cl	0.8	0.7	1.5	37
2	Br	60.6	24.6	85.2	44

*En ambos casos se usó tanto temperatura ambiente como a reflujo.

respectivamente. Estos resultados son más altos comparados con el rendimiento reportado por T. Chen⁵⁴ y colaboradores (34%), quienes sintetizaron (**5**) mediante una reacción de hidratación de alquinos catalizada por un compuesto de oro(II) conteniendo como ligante salen (salicilaldehído-*o*-fenilendiamina). Lo anterior muestra que la reacción de α -arilación de cetonas es un método que permite mejorar el proceso de obtención.

3.1.1.1 Análisis por Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C

La formación de la 1,2-difeniletanona (**5**) fue identificada por medio de RMN de ^1H y ^{13}C , **Figura 3.1, 3.2a y 3.2b**.

En el espectro de ^1H (**Figura 3.1**) se observó una señal simple en 5.08 ppm originada por el grupo $-\text{CH}_2$ (H_a) con una integral de 2. En la zona aromática aparece una señal múltiple en 7.03 a 7.17 ppm asignada a H_b , H_c y H_d con una integral de 5 en una relación de 2:1:2. De 7.24 a 7.40 ppm se identificó una señal múltiple correspondiente a los átomos de hidrógeno e y f ($\text{H}_{e,f}$) teniendo una integral de 3 en una relación 2:1. Por último, en 7.80 ppm se observó una señal doble con

una integral de 2 asignada a H_g. Adicionalmente, en 2.42 ppm se observó una señal simple generada por el grupo metilo (H_k) de la acetofenona (**4**) integrando para 3 átomos de hidrógeno. Es importante aclarar que las señales originadas por los hidrógenos aromáticos de (**4**), así como del halogenuro de arilo (**3** ó **6**) aparecen en el mismo desplazamiento químico (δ) que el producto (**5**).

Con respecto al espectro de ¹³C (**Figura 3.2a y 3.2b**) en 53.42, 126.68, 128.74, 129.83, 134.54, 134.74 y 135.28 ppm se observaron las señales correspondientes a C_a, C_c, C_{e,g}, C_{b,d}, C_f, C_h y C_i respectivamente, con una relación 1:1:4:4:1:1:1. En 197.74 ppm aparece la señal asignada al carbono del grupo carbonilo –C=O tanto del producto (**5**) como la acetofenona (**4**). Además, en 122.27, 128.07, 131.28 y 132.85 ppm aparecen las señales originadas por los átomos de carbono *ipso*, *para*, *meta* y *orto* de manera respectiva, del halogenuro de arilo (**3**). Por otro lado, en 26.37 ppm se identificó la señal asignada al carbono del grupo metilo de la acetofenona (**4**), así también se pueden ver las señales correspondientes a los átomos de carbono *meta*, *orto*, *para* e *ipso* en 128.33, 128.81, 134.63 y 136.83 respectivamente. Lo anterior es congruente con lo esperado.

En las **Tablas 3.2 y 3.3** se resumen los valores de desplazamiento químico (δ) mencionados anteriormente.⁵⁵

Tabla 3.2. Desplazamientos químicos (δ) en ppm de las señales del producto (**5**) en el espectro de RMN de ¹H.

¹ H	Desplazamiento químico (δ , ppm)			
	Señal		Integral	Multiplicidad
	H _a	5.08	2	s
	H _{b, c, d}	7.03 - 7.17	2:1:2	m
	H _{e,f}	7.24 - 7.40	2:1	m
	H _g	7.80	2	d
	H _k	2.42	3	s

s-señal simple, d-señal doble, m-señal múltiple

Tabla 3.3. Desplazamientos químicos (δ) en ppm de las señales del producto (**5**) en el espectro de RMN de ^{13}C .

^{13}C	Señal	Desplazamiento químico (δ , ppm)	Integral
	C _a	53.42	1
	C _c	126.68	1
	C _{e,g}	128.74	4
	C _{b, d}	129.83	4
	C _f	134.54	1
	C _h	134.74	1
	C _i	135.28	1
	C _k	26.37	3

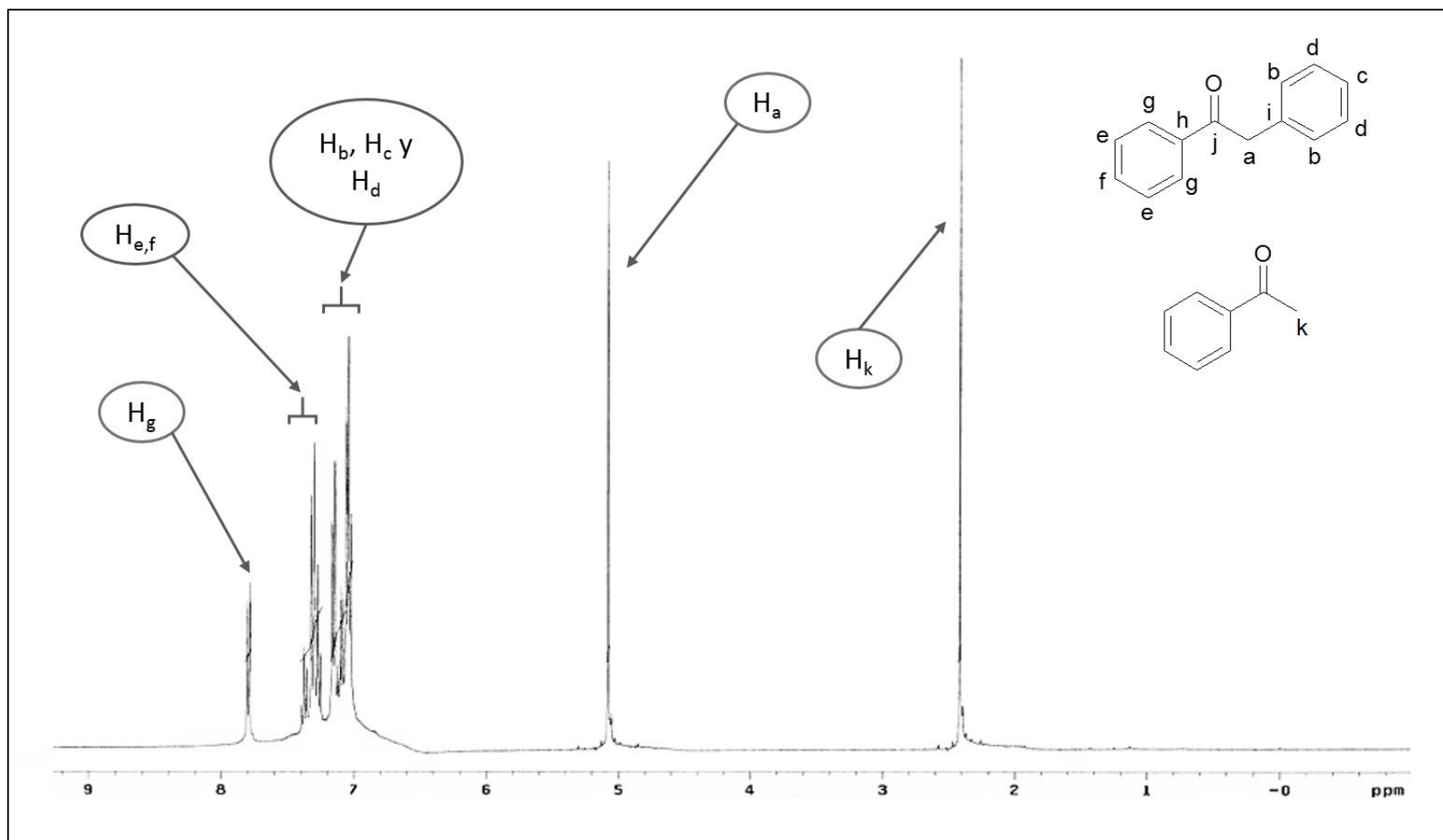


Figura 3.1. Espectro de RMN de ^1H del producto 1,2-difeniletanona (**5**) (400 MHz en $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$ a T.A., referencia interna TMS).
mejorar espectro, no se ven bien las señales

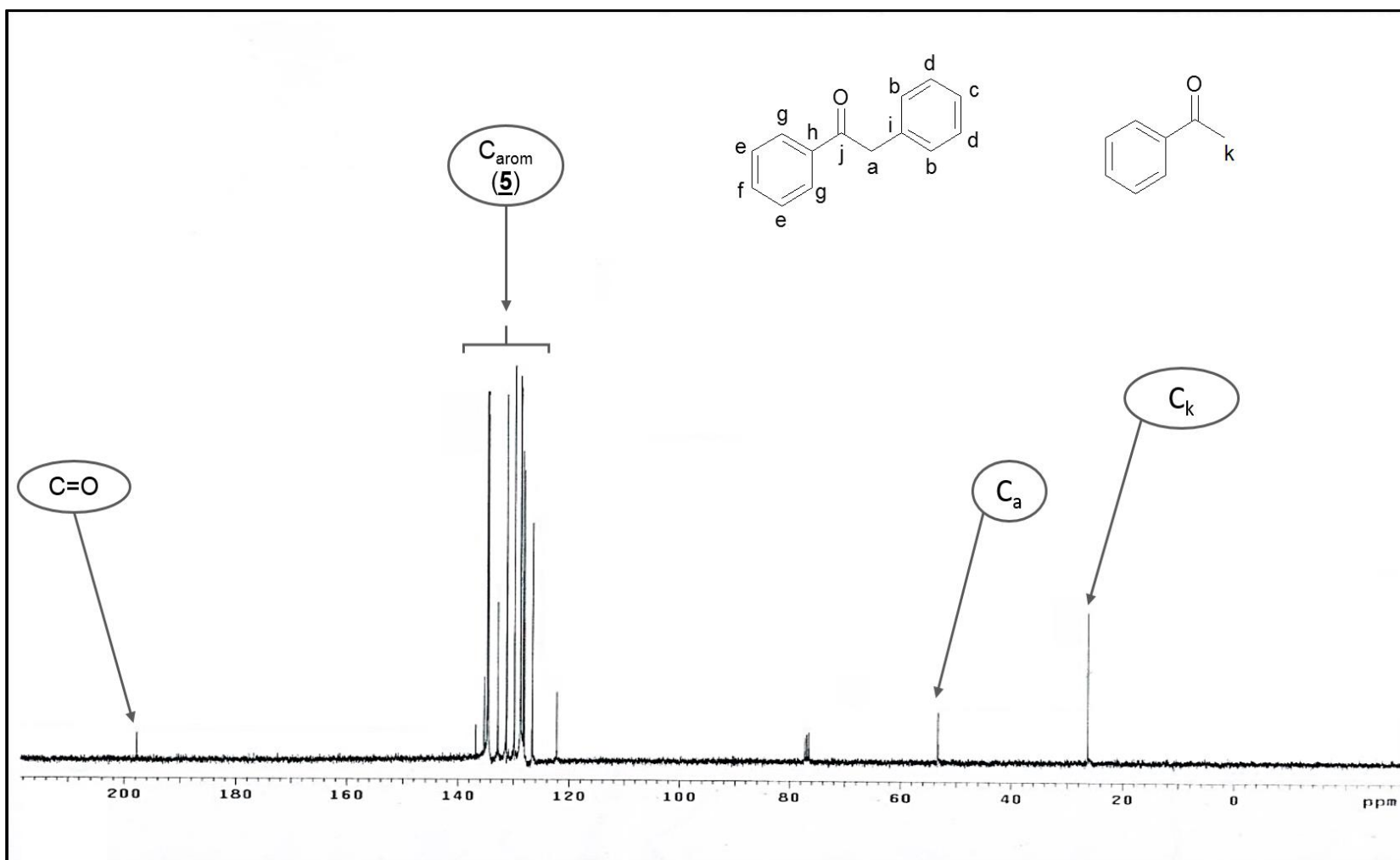


Figura 3.2a. Espectro de RMN de ^{13}C del producto 1,2-difeniletanona (**5**) (400 MHz en $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$ a T.A., referencia interna TMS).

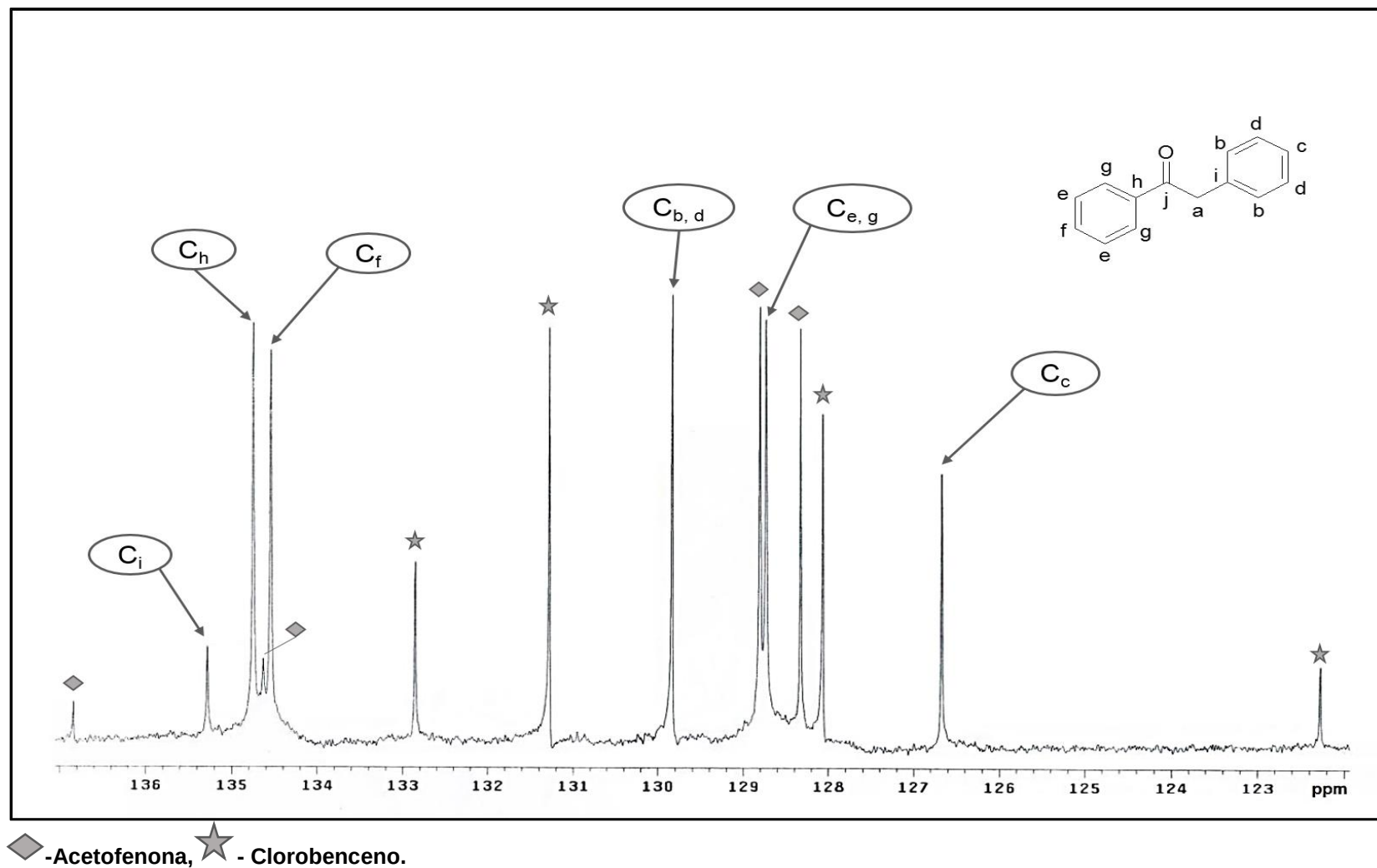
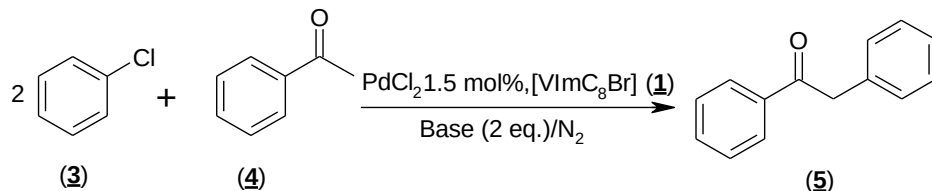


Figura 3.2b. Expansión de la zona aromática del espectro de RMN de ^{13}C del producto 1,2-difeniletanona (**5**) (400 MHz en $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$ a T.A., referencia interna TMS).

3.1.2 Reacciones de α -arilación de cetona empleando como medio de reacción un líquido iónico del tipo vinilimidazolio [VImC₈Br] (**1**).

Las reacciones de α -arilación de acetofenona con clorobenceno usando como disolvente [VImC₈Br] (**1**) (bromuro de 1-vinil-3-octilimidazolio), se realizaron utilizando una relación molar 2:1 (clorobenceno:acetofenona), PdCl₂ como catalizador y 2 eq. de base, variando algunos parámetros de reacción como son: carga de catalizador, base y tiempo de reacción. En la **Tabla 3.4** se encuentran de manera detallada estas variables.

Tabla 3.4. Condiciones de reacción en la α -arilación de acetofenona empleando como disolvente [VImC₈Br] (**1**).

 $2 \text{ (3)} + \text{ (4)} \xrightarrow[\text{Base (2 eq.)}/\text{N}_2]{\text{PdCl}_2 \text{ 1.5 mol\%, [VImC}_8\text{Br] (1)}} \text{ (5)}$					
No. Reacción	Carga de catalizador mol%	Base	Temperatura (°C)	Tiempo de reacción (h)	Porcentaje de conversión (%)
3	1.5	P(C ₆ H ₄ Cl-4) ₃	Ambiente ^a /Reflujo ^b	4.0	72
4	1.5	KO ^t Bu	Reflujo*	2.0	–
5	0.5	CHNaO ₂	Reflujo*	71.5	33

^aTemperatura ambiente 3.0 h, ^bReflujo 1.0 h. *Temperatura de reflujo = p.e. de [VImC₈Br] (**1**), 52 °C.

Todas las reacciones fueron monitoreadas a través de cromatografía en capa fina, la cual mostró la formación del producto, así como materias primas no reactantes. Adicionalmente, la presencia de la 1,2-difeniletanona (**5**) fue confirmada por medio de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C, la cual permitió determinar el porcentaje de conversión (**Tabla 3.4**).|

Con base en los resultados obtenidos en la **reacción 1**, la **prueba 3** se llevó a cabo empleando una carga de catalizador de 1.5 mol%, $P(C_6H_4Cl-4)_3$ como base y temperatura ambiente/reflujo, modificando el tiempo de reacción debido a que se observó una reactividad lenta. Esto indica que el uso del líquido iónico (**1**) influye en la reactividad, lo cual puede ser atribuido a una disminución en la solubilidad de la base con respecto al uso del disolvente orgánico. Así mismo, de la **Tabla 3.4** se puede ver que estas condiciones de reacción dieron origen a un buen porcentaje de conversión (72%), mostrando que el sistema catalítico $PdCl_2/[VImC_8Br]$ (**1**) presenta una buena eficiencia usando estos parámetros de reacción.

Tomando en cuenta lo anterior, en la **reacción 4** se cambió la base con la finalidad de determinar la influencia de la base, por lo que se utilizó KO^tBu en la misma concentración (2 eq.) y temperatura a reflujo, conduciendo así a la formación del producto (**5**) en una cantidad muy baja de tal manera que no fue posible determinar el porcentaje de conversión. Esto puede ser explicado considerando que la cromatografía en capa fina mostró la presencia del producto en una mínima cantidad y varios subproductos en mayor proporción, los cuales resultan de la reacción del KO^tBu (base) con el $[VImC_8Br]$ (**1**). Sin embargo, no fue posible identificar dichos subproductos. De acuerdo a este resultado en la **prueba 5** se usó una base débil ($HCOONa$); no obstante, se observó una baja solubilidad por lo que se determinó bajar la concentración de base a 0.5 eq., encontrando que el tiempo de reacción incrementó considerablemente por una baja reactividad. Por otro lado, el porcentaje de conversión fue del 33%, indicando que la solubilidad y fuerza de la base influyen en la actividad catalítica.

Es importante mencionar que en ninguna de estas últimas reacciones (**3-5**), en donde se empleó como disolvente el LI (**1**), no fue posible separar el producto ni recuperar el líquido iónico debido a su alta viscosidad. Por esta razón, se determinó realizar pruebas utilizando una mezcla disolvente orgánico:LI.

3.1.2.1 Análisis por Resonancia Magnética Nuclear de ^1H

La formación del producto (**5**) se corroboró por medio de RMN de ^1H y ^{13}C , **Figura 3.3** y **3.4**. Cabe mencionar que debido a la presencia del LI (**1**) como disolvente y que éste es una sal de imidazolio fue indispensable determinar su espectro de RMN de ^1H (**Figura 3.3**) para identificar la presencia de este como disolvente en las pruebas realizadas.

En el espectro de ^1H de $[\text{VImC}_8\text{Br}]$ (**1**) se observó una señal triple en 0.90 ppm atribuida a los 3 hidrógenos alquílicos (H_A) del grupo metilo (CH_3). De 1.30 a 1.40 ppm se observa una señal múltiple asignada a los protones B a F ($\text{H}_{\text{B-F}}$) con una integral de 10. En 1.99 ppm aparece una señal triple correspondiente a los 2 átomos de hidrógeno G (H_G). En 4.43 ppm se observa un triplete atribuida a los 2 H_H del CH_2 unido a un átomo de nitrógeno (N_3) de la sal imidazolio. Los dos dobles de dobles que aparecen en 5.40 y 6.09 ppm son asignados a los 2 hidrógenos terminales del sustituyente vinilo (H_L). En 7.53 ppm se identificó una señal cuádruple correspondiente al H_K del $=\text{CH}$ unido al N_1 del grupo imidazolio. Por último, las señales simples observadas en 7.74, 8.10 y 10.83 ppm con una integral de 1 respectivamente, son originadas por los H_J , H_I y H_M . En la **Tabla 3.5** se presenta de manera resumida los desplazamientos químicos para cada señal identificada.

En el espectro de ^1H (**Figura 3.4**) se identificaron las señales correspondientes al líquido iónico (**1**) usado como disolvente, así como de la 1,2-difeniletanona (**5**) y de las materias primas no reactantes (**3** y **4**). En 2.60 y 5.30 ppm se observa una señal simple asignada a los hidrógenos de los grupos $-\text{CH}_3$ de la acetofenona (**4**) y $-\text{CH}_2$ (H_a) del producto (**5**) con una integral de 3 y 2, respectivamente. De 7.22 a 7.39 aparece una señal múltiple asignada a H_b , H_c y H_d con una integral de 5 en una relación de 2:1:2. En 7.45 a 7.59 ppm se identificó otra señal múltiple atribuidas a los átomos de hidrógeno e y f ($\text{H}_{\text{e,f}}$), integrando para 3 protones con una relación 2:1. En 7.97 ppm se observa una señal doble correspondiente a los 2 H_g con una integral de 2. Adicionalmente, en el mismo intervalo de desplazamiento químico (δ)

aparecen las señales originadas por los protones aromáticos de las materias primas no reactantes (**3** y **4**). En la **Tabla 3.6** se resumen los valores de desplazamiento químico (δ) mencionados anteriormente.⁵⁵

Tabla 3.5 Desplazamientos químicos (δ) e integrales para las señales identificadas en el espectro de RMN de ^1H de (**1**).

Señal	Desplazamiento químico (ppm)	Integral	Multiplicidad
H_A	0.90	3	t
H_{B-F}	1.30-1.40	10	m
H_G	1.99	2	t
H_H	4.43	2	t
H_L	5.40 y 6.09	2	dd
H_K	7.53	1	c
H_J	7.74	1	s
H_I	8.10	1	s
H_M	10.83	1	s

s-simple, t-triple, c-cuadruple, m-multiple, dd-doble de dobles

Tabla 3.6. Desplazamientos químicos (δ) en ppm de las señales del producto (**5**) en el espectro de RMN de ^1H . (falta incluir la de 2.42 ppm)

Desplazamiento químico (δ , ppm)				
	Señal		Integral	Multiplicidad
^1H	H _k	2.60	3	s
	H _a	5.30	2	s
	H _{b,c,d}	7.22 - 7.39	2:1:2	m
	H _{e,f}	7.45 - 7.59	2:1	m
	H _g	7.97	2	d

s-simple, d-doble, m-múltiple

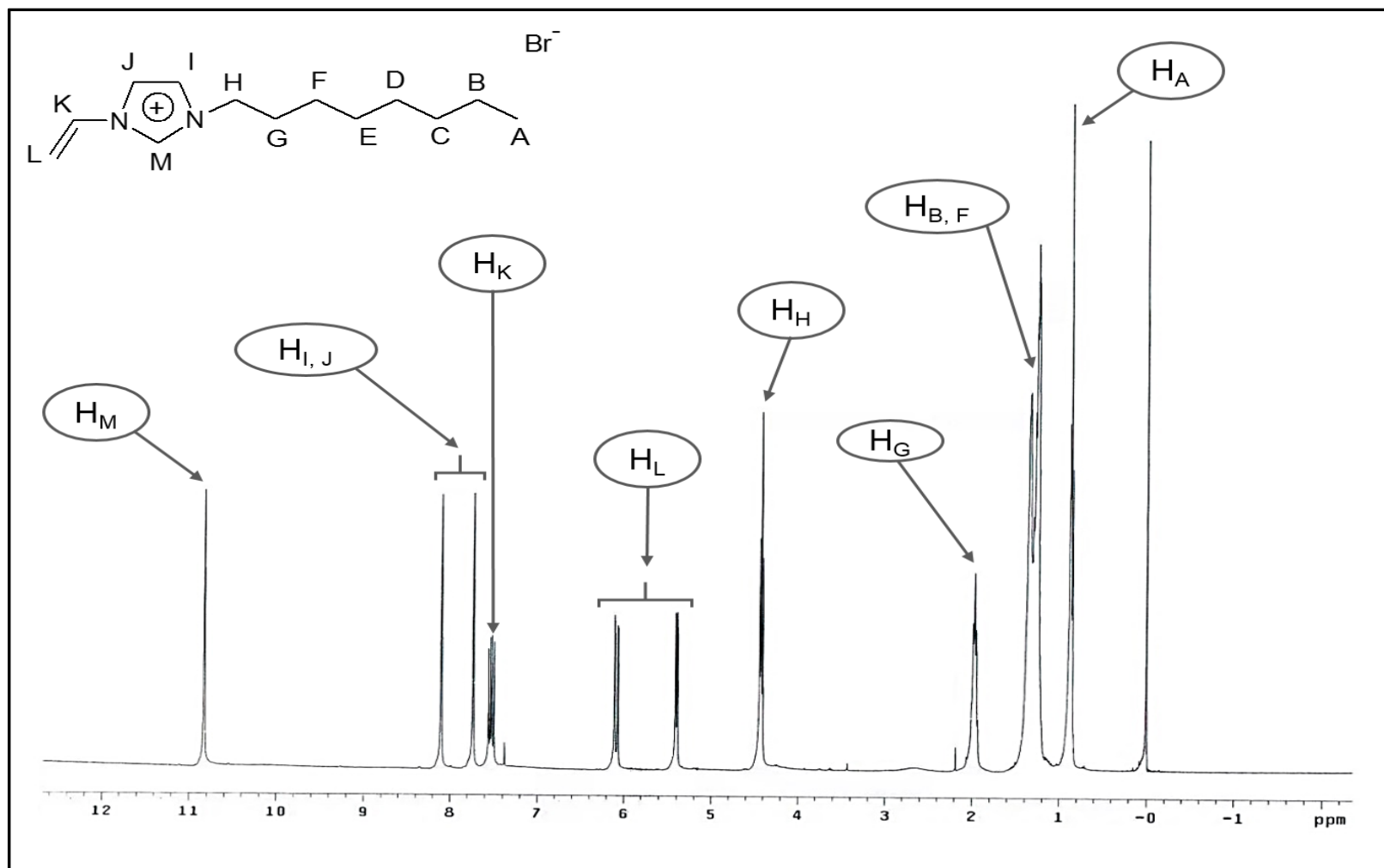
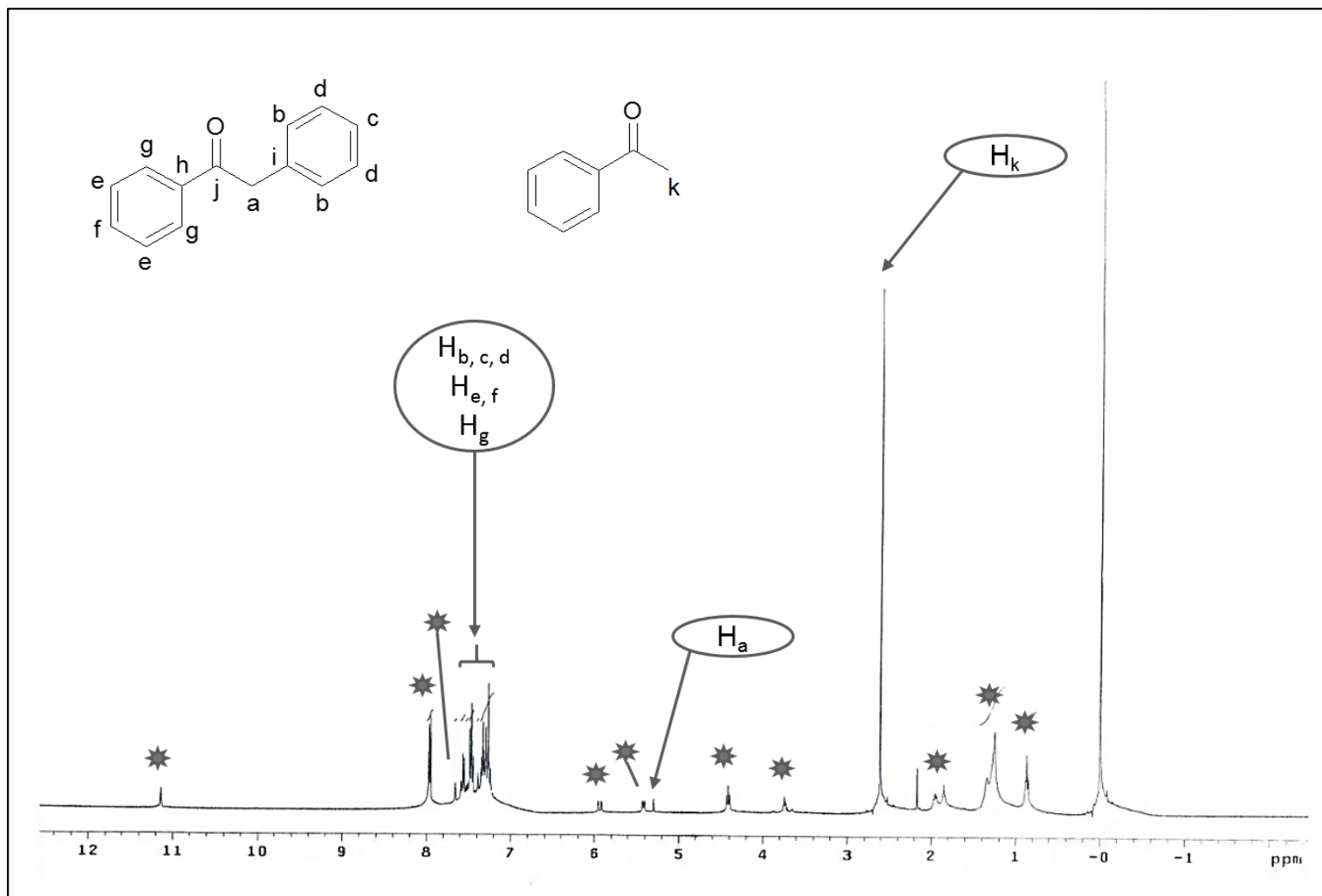


Figura 3.3 Espectro de RMN de ¹H del LI [VImC₈Br] (**1**) (400 MHz en C₆D₅CD₃ a T.A., referencia interna TMS)



★-Líquido iónico [VImC₈Br](**1**)

Figura 3.4. Espectro de RMN de 1H del producto 1,2-difeniletanona (**5**) (400 MHz en $C_6D_5CD_3$ a T.A., referencia interna TMS).

3.1.3 Reacciones de α -arilación de cetona usando como disolvente una mezcla CH_2Cl_2 : $[\text{VImC}_8\text{Br}]$ (**1**) 50:50

Como se mencionó en el punto anterior (2.3.2) debido a la alta viscosidad del líquido iónico, se determinó emplear como medio de reacción una mezcla CH_2Cl_2 : $[\text{VImC}_8\text{Br}]$ (**1**) en una proporción 50:50. En la **Tabla 3.7** se encuentran las condiciones de reacción usadas para las pruebas realizadas.

Tabla 3.7. Condiciones de reacción en la α -arilación de acetofenona empleando como disolvente una mezcla CH_2Cl_2 : $[\text{VImC}_8\text{Br}]$ (**1**).

No. Reacción	Carga de catalizador mol%	Base (eq.)	Temperatura (°C)	Tiempo de reacción (h)	Porcentaje de conversión (%)
6	1.5	$\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}-4)_3$ (2)	Ambiente ^a /Reflujo ^b	2.1	72
7	1.5	K_2CO_3 (1)	Ambiente ^a /Reflujo ^c	66.4	63

^a1.0 h, ^b1.0 h, ^c65.4 h. *Temperatura de reflujo: p.e. de $[\text{VImC}_8\text{Br}]$ (**1**) = 52°C.

Como se puede ver de la tabla anterior, la **prueba 6** se llevó a cabo empleando 1.5 mol% de catalizador, 2 eq. de $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}-4)_3$ a temperatura ambiente y reflujo, esto de acuerdo a los resultados obtenidos en la **reacción 1** y **3**. Estas condiciones de reacción condujeron a un porcentaje de conversión del 72% en un tiempo de reacción de 2.1 h. En comparación con la **reacción 3** en donde se utilizó el líquido iónico como disolvente, es posible determinar que ambos medios de reacción dan origen a un mismo porcentaje de conversión; no obstante, el uso de la mezcla 50:50

CH₂Cl₂:LI (**1**) permite reducir el tiempo de reacción, indicando que este es un medio de reacción más eficiente.

Adicionalmente, se realizó otra prueba modificando la base y disminuyendo la concentración a 1 eq., **reacción 7**. Esto dio origen a un incremento considerable en el tiempo de reacción (66.4 h) y una disminución en el porcentaje de conversión (63%), implicando que el uso de una base débil y baja concentración influyen en la reactividad.

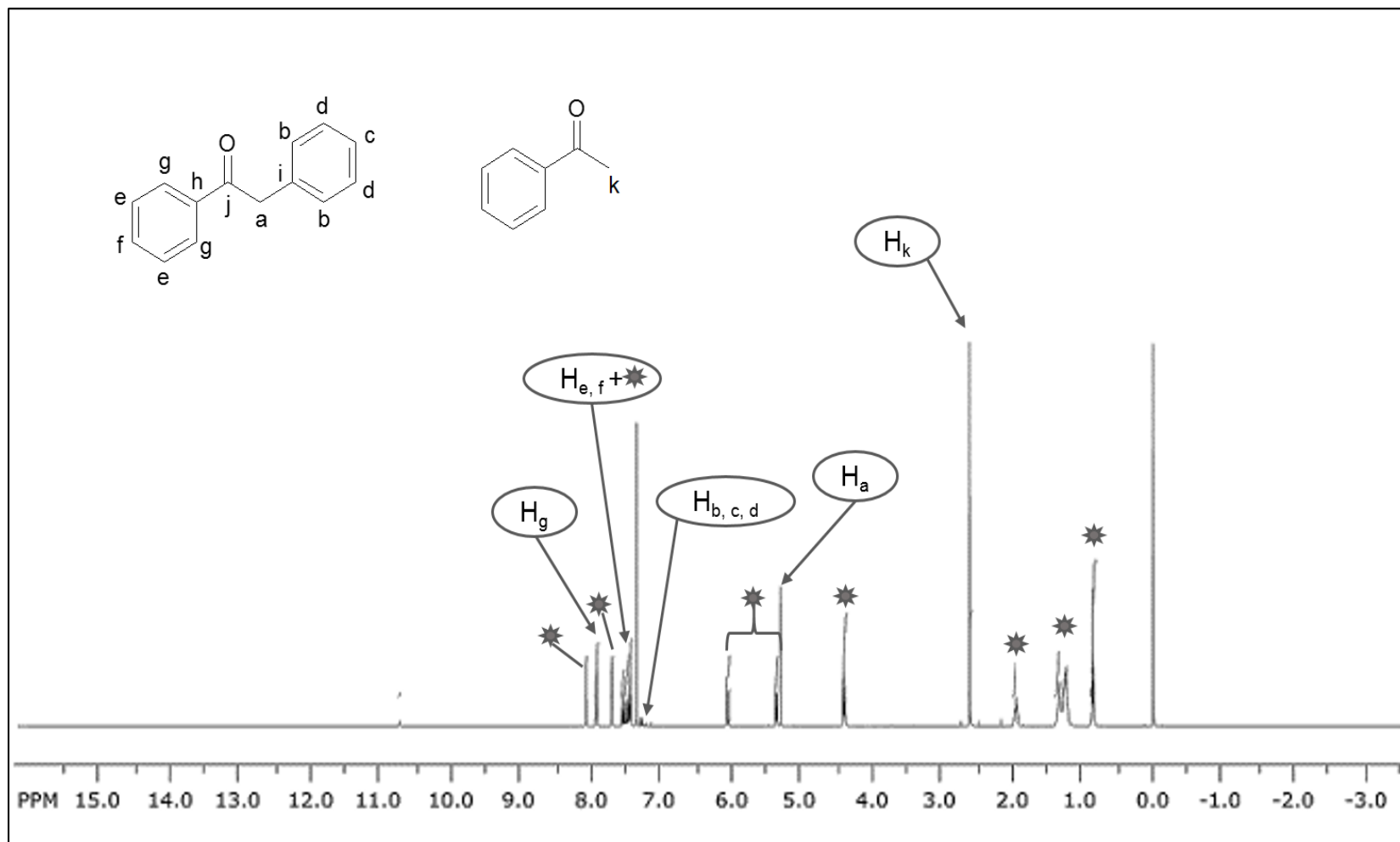
3.1.3.1 Análisis por Resonancia Magnética Nuclear de ¹H

En el espectro de ¹H (**Figura 3.5**) se identificaron las señales correspondientes al producto (**5**) y del líquido iónico (**1**). En el intervalo de 5.29 a 5.30 ppm se observó una señal múltiple generada por el grupo –CH₂ (H_a) con una integral de 2. Las tres señales múltiples que aparecen en los intervalos de 7.17 a 7.35, 7.45 a 7.59 y de 7.95 a 7.97 ppm son atribuidas a los 10 átomos de hidrógeno aromáticos b, c y d (H_{b,c,d}), e y f (H_{e,f}) y H_g con un relación 5:3:2, respectivamente. Así también, de 2.60 a 2.61 se identificó la señal originada por los 3 átomos de hidrógeno del grupo alquílico de la acetofenona (**4**), –CH₃. Lo anterior se encuentra resumido en la **Tabla 3.8**.

Tabla 3.8. Desplazamientos químicos (δ) en ppm de las señales del producto (**5**) en el espectro de RMN de ¹H. (falta incluir la de 2.42 ppm)

Desplazamiento				
	Señal	químico (δ, ppm)	Integral	Multiplicidad
¹ H	H _a	5.29 - 5.30	2	m
	H _{b, c, d}	7.17 - 7.35	2:1:2	m
	H _{e,f}	7.45 - 7.59	2:1	m
	H _g	7.95 – 7.97	2	m
	H _k	2.60 – 2.61	3	s

s-señal simple, d-señal doble, m-señal múltiple



★ -Líquido iónico [VImC₈Br] (1)

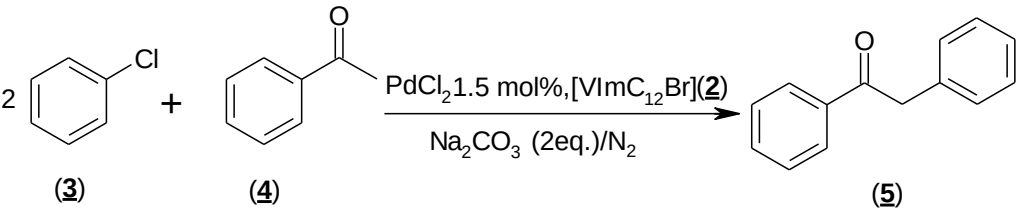
Figura 3.5. Espectro de RMN de ^1H del producto 1,2-difeniletanona (5) (500 MHz en $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$ a T.A., referencia interna TMS).

3.1.4 Reacciones de α -arilación de cetona utilizando como medio de reacción líquido iónico del tipo vinilimidazolio [VImC₁₂Br] (**2**)

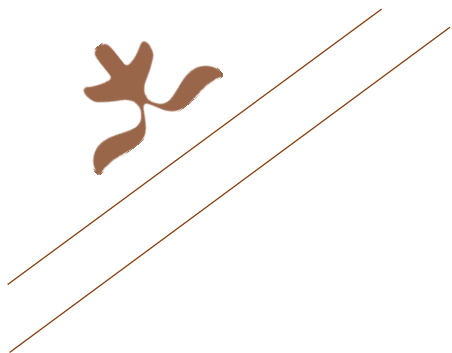
Para evaluar la eficiencia como disolvente del LI [VImC₁₂Br] (**2**) (bromuro de 1-vinil-3-dodecilimidazolio) se llevó a cabo la reacción de α -arilación de cetona entre clorobenceno (**3**) y acetofenona (**4**) usando una relación molar 2:1, PdCl₂ 0.5 mol% como catalizador y 2 eq. de Na₂CO₃ a temperatura ambiente y reflujo. Es importante mencionar que la carga del catalizador y la base fue determinada de acuerdo a la solubilidad, observando que este líquido iónico (**2**) debido a una elevada viscosidad presenta una baja solubilidad tanto del catalizador como de la base. De esta manera, se produjo una mezcla de reacción altamente viscosa que no permitió calcular el porcentaje de conversión y tampoco la separación del producto (**5**), el cual sólo fue identificado por medio de cromatografía en capa fina. En la **Tabla 3.9** se resumen las condiciones de reacción empleadas en dicho estudio.

Con respecto a la viscosidad de los dos LIs evaluados, cabe aclarar que es mucho mayor para (**2**) que (**1**).

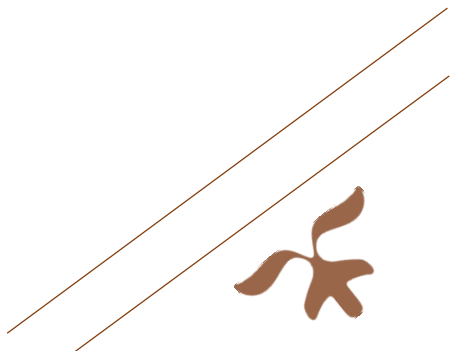
Tabla 3.9. Condiciones de reacción en la α -arilación de acetofenona empleando como disolvente el LI [VImC₁₂Br] (**2**).

				
No. Reacción	Carga de catalizador mol%	Base (eq.)	Temperatura (°C)	Tiempo de reacción (h)
8	0.5	Na ₂ CO ₃	Ambiente ^a /Reflujo ^b	42.7

^a42.0 h, ^b0.7 h, *Temperatura de reflujo: p.e. de [VImC₈Br] (**1**) = 52 °C.

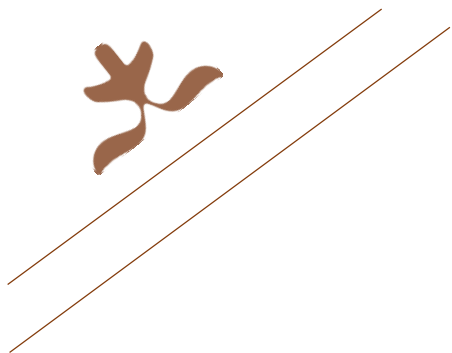


CONCLUSIONES

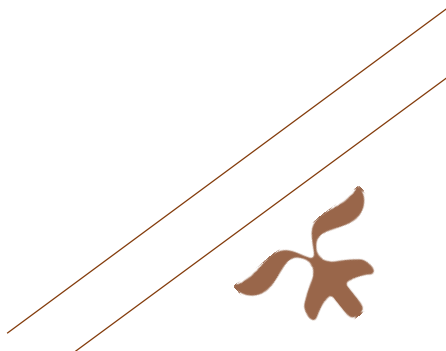


Con base en los resultados obtenidos se puede concluir lo siguiente:

1. Los dos líquidos iónicos del tipo vinilimidazolio [VImC₈Br] (1) y [VImC₁₂Br] (2) evaluados en el presente trabajo mostraron eficiencia como disolventes conduciendo porcentajes de conversión que van desde el 33 hasta el 72%.
2. Debido a que los LIs (1) y (2) presentaron una alta viscosidad, es posible determinar que no son viables como medio de reacción, pues no se puede separar el producto.
3. La mayor eficiencia del LI [VImC₈Br] (1) como disolvente fue utilizando una combinación con un disolvente orgánico; es decir, una mezcla CH₂Cl₂:(1)
4. El líquido iónico [VImC₈Br] (1) mostró baja estabilidad química en presencia de una base fuerte (KO^tBu).
5. La variación de la base permitió determinar que la basicidad de esta influye en la actividad catalítica. Así también, de las bases empleadas, la tris (4-clorofenilfosfina) presentó la mayor eficiencia.
6. De acuerdo a la variación de la viscosidad de ambos líquidos iónicos es posible determinar que esta propiedad física está en función del tamaño de la cadena alquílica.



BIBLIOGRAFÍA



1. Wasserscheid, P & Keim, W. (Eds.), *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH, ISBN, **2004**, p. 1, 978, 3527, 31239, Weinheim.
2. CRC *Handbook of Chemistry and Physics*, 73th ed. (Ed.: D. R. Lide), CRC Press, Boca Raton, **1992**.
3. Fannin A. A. , Jr., Floreani D. A., King L. A., Landres J. S., Piersma B. J, Stech D. J., Vaughn R. L., Wilkes J. S., Williams J. L., *J. Phys. Chem.* **1984**, 88, 2614-2621.
4. Mutch M. L., Wilkes J. S., *Proc. Electrochem. Soc.* **1998**, 98, 254-260.
5. Bonhôte P., Dias A. P., Papageorgiou N., Kalyanasundaram K., Grätzel M., *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1168-1178.
6. Fuller J., Carlin R. T., Osteryoung R. A., *J. Electrochem. Soc.* **1997**, 144, 3881-3886.
7. Sanders J. R., E. Ward H., Hussey C. L., *J. Electrochem. Soc.* **1986**, 133, 325-330.
8. Wilkes J. S., Zaworotko M. J. "Air and water stable 1-ethyl-3-methylimidazolium based ionic liquids." *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1992**, 965-967.
9. Montón-Molina. R., "Hacia el Desarrollo Sostenible: Líquidos Iónicos como catalizadores para la Transposición de Beckmann y reacciones de formación de enlaces C-C, EAE, **2014**, 256
10. Karodia N., Guise S., Newlands C., Andersen J. A., *Chem. Commun.*, **1998**, 2341.
11. Mathews C.J., Smith P.J., Welton T., White A. J. P., Williams D. J., *Organometallics*, **2001**, 20, 3848.
12. Zhao D., Fei Z., Scopelliti R., Dyson P. J., *Inorg. Chem.*, **2004**, 43, 2197–2205.
13. Timofte T., Pitula S., Mudring A. V., *Inorg. Chem.*, **2007**, 46, 10938–10940.
14. Guzmán D., Olivares O., Martínez R., Likhanova N. V., Domínguez M. A., Garibay V., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2011**, 50 (12), 7129–7140.

15. Liying G., Jun S., Junhai H., Jiyue H., Pengcheng H., *Applied Mechanics and Materials, Vols.*, **2015**, 727-728, 34-37.
16. Kikuchi K., Tsuchitani S., *Journal of Applied Physics*, **2009**, 106.
17. Tayeb R., Jomei M., Maleki B., Razi M. K., Veisi H., Bakherad M., *Journal of Molecular Liquids*, **2015**, 119–128.
18. García E., Perez De Los Rios A., Hernández F.J., Larrosa A., Ginesta A., Lozano L.J., Godinez C., *Aplicaciones De Los Líquidos Iónicos En La Industria Química. Jornadas De Introducción A La Investigación De La Upct*, **2011**, Vol. 4, 66-68.
19. Perez de los Rios A., Irabien A., Hollmann F., Hernández F. F. J., *Journal of Chemistry*, **2013**, 1-2.
20. Srivastava V., *Journal of Chemistry*, **2013**, 1-5.
21. Du B. X., Lia Y. L., Wang X. S., Shib D. Q., *J. Heterocyclic Chem.*, **2013**, 50, 534.
22. Ge L., Xia F., Song Y., Yang K., Qin Z., Li L., *Separation and Purification Technology*, **2014**, 135, 223–228.
23. Fuentes M. S., Díaz G. G., *Catalizadores ¿La piedra filosofal del siglo XX?*, Eds. Pulido M. A. Farías M. del C, Fondo de Cultura Económico: México **1993**, 93.
24. Aguilar R. G. G. Salmontes B. J., *Fundamentos de la Catálisis*, Ed. Grupo Alfaomega, Instituto Politécnico Nacional. México, **2003**, 149.
25. Blanco A., Linarte L., *Catálisis, Fundamentos y aplicaciones industriales*, Ed. Trillas, México, **1976**, 169.
26. B. Viswanathan, *Catalysis, Selected Applications*, Ed. Alpha Science, India, **2009**, 188.
27. a) Parshall G.W., Ittel S. D., *Homogenous Catalysis. The applications and Chemistry of catalysis by soluble transition metal complexes*, Eds. John Wiley & Sons Inc.: Estados Unidos de America, **1992**, 342. b) Van Santen R. A., *Theoretical heterogeneous Catalysis*, Ed. World Scientific, Singapore, **1991**, 381.

28. Bhaduri S., Mukesh D., *Homogeneous Catalysis: Mechanisms and Industrial Application*, Second Edition, Ed. John Wiley & Sons: Estados Unidos de America, **2014**, 288.
29. Kamer P. C. J., Van L. P., *Phosphorus (III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*, Ed. John Wiley & Sons, India, **2012**, 384.
30. De Meijere, A., Diederich, *Metal Catalyzed Cross-Coupling reactions*, 2° Ed. F. Eds. Wiley-VCH; Weinheim, **2004**.
31. García Melchor M., *A Theoretical Study of Pd-Catalyzed C-C Cross-Coupling Reactions*, Ed. Springer, Suiza, **2013**, 3, 135.
32. Ullmann F., *Symmetric biphenyl derivatives*; *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **1904**, 332, 38-81.
33. Heck R. F., *"Palladium Reagents in Organic Synthesis"*, Academic Press, **1985**.
34. Molnár Á., *Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: Practical aspects and Future Developments*, Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
35. Berthiol F., Doucet H., Santelli M., *Appl. Organomet. Chem.*, **2006**, Vol. 20, p. 855.
36. Biffis A., Zecca M., Basato M., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2001**, 173, 249–274.
37. Martins D. L., Alvarez H. M., *Rev. Virtual Quim.*, **2010**, 2 (4), 280-297.
38. Crawford S. M., Alsabeh P. G., Stradiotto M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 6042-6050.
39. Palucki M., Buchwald S. L., *J Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 11108-11109.
40. a) Muratake H., Natsume M., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38 (43), 7581-7582. b) Terao Y., Satoh T., Miura M., Nomura M., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6203-6206. c) Terao Y., Satoh T., Miura M., Nomura M., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 1315-1320.
41. Satoh T., Kametani Y., Terao Y., Miura M., Nomura M., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 5345-5348.
42. Müller M., Kübel C., Müllen K., *Chem. Eur. J.*, **1998**, 4, 2099-20...???

43. Terao Y., Kametani Y., Wakui H., Satoh T., Miura M., Nomura M., *Tetrahedron*, **2001**, 57, 5967-5974.
44. Muratake H., Natsume M., Nakai H., *Tetrahedron*, **2004**, 60, 11783-11803.
45. Crawford S. M., Alsabeh P. G., Stradiotto M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 6042-6050.
46. Fan L., Takizawa S., Takeuchi Y., Takenaka K., Sasai H., *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 4837-4840.
47. Sheldon R., *Chem. Commun.*, 2001, 2399-2407.
48. D. E. Kaufmann, M. Nouroozian, H. Henze, *Synlett* **1996**, 1091-1092.
49. Kabalka, G.W.; Dong, G.; Venkatain, B. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 2775–2777.
50. Liu S., Thomson N., Pettman A., Hyder Z., Moa J., Xiao J., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2008**, 279, 210–217.
51. S. Bouquillon, B. Guachengui, B. Estine, F. Hénin, J. Muzart, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 634, 153.
52. Nowrouzia N., Tarokha D., Motevallib S., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2014**, 385, 13–1.
53. a) Li L., Wu W. T., Wang R., *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 7842-7851; b) Boruah P. P., Koiri M. J., Bora U., Sarma D., *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 2423-2425.
54. Chen T., Cai C., *Cat. Commun.*, **2015**, 65, 102-104.
55. a) Friebolin H., *“Basic one- and two- dimensional NMR Spectroscopy”*, 1ra. Ed., Verlagsgesellschaft: Alemania, **2010**; b) Silverstein R. M., *“Identificación espectrométrica de compuestos orgánicos”*, Editorial Diana México: México, **1981**.