



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**“FORMACIÓN ENANTIOSELECTIVA DE ENLACES C-C CATALIZADA
POR PALADIO EN LÍQUIDOS IÓNICOS”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

ALFONSO HAMAL ORTIZ RAMÍREZ



MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: DRA. ERIKA MARTIN ARRIETA
VOCAL: DR. NOÉ ZÚÑIGA VILLARREAL
SECRETARIO: DRA. ITZEL GUERRERO RÍOS
1er. SUPLENTE: DRA. CLAUDIA PAOLA GÓMEZ TAGLE CHÁVEZ
2° SUPLENTE: DR. JOSÉ GUADALUPE LÓPEZ CORTÉS

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LAB 217, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA. DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO, EDIFICIO B. FACULTAD DE QUÍMICA. UNAM.

ASESOR DEL TEMA:

DRA. ITZEL GUERRERO RÍOS

SUSTENTANTE (S):

ALFONSO HAMAL ORTIZ RAMÍREZ

Índice

Índice de abreviaturas	III
1. Introducción	1
2. Antecedentes	5
2.1. Catálisis	5
2.1.1. Actividad y selectividad catalítica: regio-, quimio- y enantioselectividad	7
2.2. Alquilación alílica asimétrica	10
2.2.1. Mecanismo de reacción	12
2.2.2. Empleo de (S)-BINAP en AAA	15
2.3. Estrategias para reciclaje de catalizadores	17
2.3.1. Empleo de líquidos iónicos para reciclaje en AAA	21
2.3.2. Formación de carbenos N-Heterocíclicos	23
2.4. Referencias	24
3. Planteamiento	26
3.1. Planteamiento del problema	26
3.2. Objetivo general	28
3.3. Objetivos particulares	28
3.4. Referencias	28
4. Análisis y discusión de resultados	29
4.1. Líquidos iónicos	29
4.1.1. Síntesis y caracterización de [HDBU][OAc]	29
4.1.2. Síntesis y caracterización de los líquidos iónicos base imidazol	36
4.2. Síntesis y caracterización del precursor catalítico	
[Pd(η^3 -C ₃ H ₅)(S)-BINAP][X]	37
4.3. Evaluación catalítica	45
4.3.1. AAA en diclorometano	45
4.3.2. AAA en [BMI][BF ₄] y [BMI][NTf ₂]	48
4.3.3. AAA en [HDBU][OAc]	50
4.4. Referencias	52
5. Conclusiones	53
6. Sección experimental	54
6.1. Información general	54
6.2. Síntesis de líquidos iónicos	55
6.2.1. [HDBU][OAc]	55
6.2.2. 3-Butil-1-metansulfonato	56
6.2.3. Metansulfonato de 3-Butil-1-metilimidazolio	57

6.2.4. [BMI][BF ₄]	57
6.2.5. [BMI][NTf ₂]	58
6.3. Síntesis del sustrato <i>rac</i> -3-acetoxi-1,3-difenilprop-1-eno	59
6.4. Síntesis del precursor catalítico [Pd(η^3 -C ₃ H ₅)(<i>S</i>)-BINAP][X]	60
6.5. Reacciones catalíticas de alquilación alílica asimétrica	61
6.6. Reciclaje del sistema catalítico	62
6.7. Referencias	63
7. Anexos	64
7.1. Anexo A	66
7.1.1. [HDBU][OAc]	66
7.2. Anexo B	71
7.2.1. BuMeSO ₃	71
7.2.2. [BMI][BF ₄]	72
7.2.3. [BMI][NTf ₂]	74
7.3. Anexo C	76
7.3.1. Precursor catalítico [Pd(η^3 -C ₃ H ₅)(<i>S</i>)-BINAP][BF ₄]	76
7.3.2. Precursor catalítico [Pd(η^3 -C ₃ H ₅)(<i>S</i>)-BINAP][Cl]	86
7.4. Anexo D	88
7.4.1. Sustrato 3-acetoxi-1,3-difenilprop-1-eno	88
7.4.2. Producto (dimetil-2-(1,3-difenil-1-alil)malonato)	89
7.5. Anexo E	92
7.5.1. Análisis de catálisis seleccionadas mediante HPLC	92

Índice de abreviaturas

(S)-BINAP	(S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
[BMI][BF ₄]	Tetrafluoroborato de 3-butil-1-metilimidazol
[BMI][NTf ₂]	Bis(trifluorometan)sulfonilimida de 3-butil-1-metilimidazol
[BMP][NTf ₂]	Bis(trifluorometan)sulfonilimida de 3-butil-1-metilpirrolidinio
[HDBU][OAc]	Acetato de 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno
AAA	Alquilación alílica asimétrica
BArF	Tetrakis(3,5-bis(trifluorometil)fenil)borato
[BF ₄] ⁻	Anión tetrafluoroborato
[BMI]	Catión butilmetilimidazol
BSA	Bis(trimetilsilil)acetamida
C.I.P	Cahn Ingold y Prelog
CCF	Cromatografía en capa fina
CNH	Carbeno N-Heterocíclico
COSY	Espectroscopía de correlación.
DBU	Diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DMM	Dimetilmalonato
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
FSC	Fluidos supercrítico
GC-MS	Cromatografía de gases acoplado a espectroscopia de masas.
HMBC	Espectroscopía de correlación heteronuclear multienlace.
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta eficiencia. (Por sus siglas en ingles)
HSQC	Espectroscopía heteronuclear de coherencia cuántica simple.
LI	Líquidos iónicos
NOESY	Espectroscopía de efecto nuclear overhauser.
NSAID	Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
[NTf ₂]	Anión bis(trifluorometan)sulfonilimida
[OAc] ⁻	Anión acetato
[OTf]	Anión triflato
P _c	Presión crítica
[PF ₆] ⁻	Anión hexafluorofosfato
RMN	Resonancia magnética nuclear
R _f	Cociente de avance (por sus siglas en ingles)
T _c	Temperatura crítica
USAI	Unidad de servicios de apoyo a la investigación
Xantphos	9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xantano)
En RMN:	
c	cuarteto
d	doblete
δ	desplazamiento químico

ppm	partes por millón
<i>pseudo-d</i>	<i>pseudo</i> doblete
quint	quintuplete
s	singulete
sept	septuplete
sex	sextuplete
t	triplete

INTRODUCCIÓN

1 Introducción

Hoy en día las demandas de aplicación de protocolos sustentables, así como la gran necesidad de fármacos donde la pureza enantiomérica sea alta, han encontrado en el área de la catálisis importantes soluciones [1]. Uno de los métodos comúnmente empleados para la formación de enlaces C-C asimétricos es la reacción de alquilación alílica asimétrica (AAA) catalizada por metales de transición [2]. Dado que la inducción de la quiralidad se lleva a cabo en presencia de especies catalíticas que aportan la geometría adecuada para realizar las transformaciones de manera asimétrica, se han desarrollado exitosos ligantes inductores de quiralidad [3]. La reacción de AAA nos permite la formación de productos enantioméricamente puros mediante el ataque de un nucleófilo a un ligante alílico coordinado a un centro metálico, y ha sido ampliamente estudiada bajo diversas condiciones de reacción utilizando diversos sustratos y nucleófilos [2]. Debido a que la mayoría de los componentes de reacción solo son solubles en disolventes orgánicos, la reacción asimétrica catalizada suele realizarse en disolventes como THF o CH_2Cl_2 . Con la finalidad de optimizar la separación del catalizador y del producto de catálisis, así como la reutilización de las especies catalíticas se han empleado medios no convencionales en reacciones de catálisis asimétrica [4].

Dentro de los diversos medios no convencionales que existen para realizar reacciones catalíticas, los líquidos iónicos (LI) destacan por ser capaces de solubilizar compuestos orgánicos y especies metálicas. Es posible modular las propiedades de los LI al cambiar el anión o el catión, permitiéndonos elegir la combinación catión-anión más adecuada para modificar la propiedad deseada, ya sea solubilidad, punto de fusión, estabilidad térmica, estabilidad química, etc., para formar el LI que mejor funcione en la reacción catalítica. Asimismo, la despreciable presión de vapor y por lo tanto muy baja toxicidad por inhalación, aunada a la posibilidad de llevar a cabo procesos empleando condiciones suaves

de reacción, han hecho de los LI una opción realmente viable para ser empleados como medios de reacción [4].

Los líquidos iónicos comunes base imidazol han sido aplicados en AAA, donde en algunos casos no ha sido posible reproducir selectividad ni enantioselectividad empleando sistemas catalíticos reciclados. Lo anterior ha sido atribuido al método de extracción, donde es posible la pérdida de una porción del catalizador [5]. No obstante, puede deberse a la formación de especies inactivas catalíticamente provenientes de reacciones del catalizador con el catión imidazol, el cual puede generar especies carbénicas por adición oxidante a especies metálicas en bajo estado de oxidación o forma ligantes carbénicos, previa desprotonación en presencia de base [6].

En este trabajo se plantea la evaluación de la reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por paladio empleando la difosfina quiral (*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, conocida como (*S*)-BINAP, en el líquido iónico acetato de 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-1-enio [HDBU][OAc], con la finalidad de realizar una separación sencilla del producto manteniendo el catalizador inmovilizado dentro del LI y reciclar el sistema catalizador/LI. A diferencia de los LI base imidazol, este novedoso LI no genera especies carbénicas.

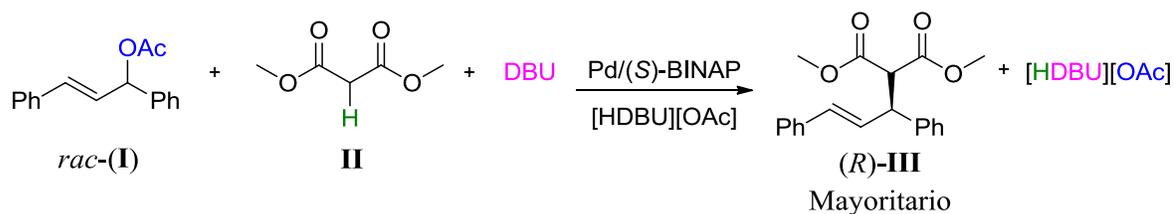


Figura 1.1. Reacción general de AAA catalizada por Pd/(*S*)-BINAP en [HDBU][OAc].

Al realizar la reacción de alquilación alílica asimétrica (AAA) con la base DBU en el LI [HDBU][OAc], se formará más LI como se muestra en la figura 1.1, ya que en este proceso, cuando la base DBU desprotona al dimetil malonato (DMM) (II) para generar el nucleófilo, se genera el catión [HDBU]⁺, el cual, con el grupo saliente [OAc]⁻ que proviene

de la adición oxidante del sustrato *rac*-3-acetoxi-1,3-difenilprop-1-eno (*rac*-**I**) a paladio, generan el LI [HDBU][OAc]. De esta manera, es posible aumentar considerablemente la economía atómica de la reacción, se reduce la formación de residuos acumulables y al mismo tiempo se permite el reciclaje del sistema catalizador/LI, obteniendo así un proceso más sustentable.

Este documento se divide en 6 capítulos que presentan las referencias al final de cada uno de ellos, y están organizados de la siguiente manera:

Antecedentes, se da la información referente a los temas que se abordan en el presente documento con la finalidad de dar al lector un panorama general basado en los trabajos realizados anteriormente por diversos autores, comenzando con el tema de catálisis, el cual abarca diversos subtemas que van desde algunas definiciones hasta la aplicación de la catálisis, posteriormente alquilación alílica asimétrica, que es la reacción en la que se evaluará el sistema catalítico, y por último el empleo de los LI para el reciclaje de los catalizadores en AAA.

Planteamiento y objetivos, en este capítulo se puntualiza la problemática actual y se define a cuales de estos problemas se les buscará solución con este trabajo, así como la manera en que se afrontarán.

En el capítulo de análisis de resultados, se presentan y analizan los resultados obtenidos, empezando con las síntesis y caracterización de los LI [HDBU][OAc], [BMI][BF₄], [BMI][NTf₂] y del catalizador [Pd(η^3 -(C₃H₅)(S)-BINAP)][BF₄], para finalmente presentar los resultados obtenidos de la evaluación catalítica en la reacción de AAA y el reciclaje de los sistemas catalíticos.

Conclusiones, ahí se presenta de manera concreta lo que se logró obtener al realizar este trabajo y las perspectivas relacionadas con este tema de investigación.

Sección experimental, en este capítulo se presentan los datos referentes a los procedimientos y caracterizaciones realizadas para la elaboración de este trabajo: síntesis, purificaciones, análisis, tiempo de reacción, reactivos empleados, etc.

Capítulo siete, anexos, ahí se muestra una colección de espectros de RMN, cromatogramas de HPLC y espectrometría de masas, organizados en el orden en que se van mencionando durante el desarrollo del documento.

1.1 Referencias

- [1]. Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H., *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1825-1864.
- [2]. Rosas-Hernández, A.; Martín E., *TIP Rev. Esp. Cienc. Quim. Biol.* **2008**, 11, 91-100.
- [3]. Guerrero-Ríos, I.; Rosas-Hernandez, A.; Martín, E., *Molecules*, **2011**, 16, 970-1010.
- [4]. Trindade, A. F.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M., *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 418-514.
- [5]. *Ionic liquids in synthesis*, Ed. Wasserscheid, P.; Welton, T., Wiley-VCH Weinheim, 2nd ed., 2008, vol 2.
- [6]. Kmentová, I.; Gotov, B.; Solcániová, E.; Toma, Š., *Green Chem.* **2002**, 4, 103-106.
- [7]. Dupont, J.; Spencer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5296 -5297.

2 ANTECEDENTES

2.1 Catálisis

La catálisis ha tomado gran importancia en la actualidad debido a que se pueden realizar transformaciones químicas de una manera eficaz, puesto que un catalizador nos permite emplear menor cantidad de reactivos, producir menor cantidad de subproductos, emplear condiciones más suaves de reacción y en ocasiones es la única manera conocida de obtener algunos productos. Por lo que el estudio de reacciones catalizadas ha sido de gran importancia y utilidad en todos los ámbitos de la química.

Un catalizador es una sustancia que modifica la velocidad con que se lleva a cabo una reacción sin consumirse en ella y debe estar presente en una cantidad menor al 5%, aunque existen algunos autores que amplían este valor hasta un 10% o 15% [1]. Durante el proceso de la catálisis, para obtener el producto deseado, se generan subespecies que tienen energías de activación distintas a las especies generadas cuando se realiza la reacción sin un catalizador. Aunque un catalizador por definición también podría ralentizar el proceso, generalmente se emplea el término inhibidor para referirse a los compuestos que disminuyen la velocidad o impiden una reacción, y los que la aceleran son llamados simplemente catalizadores. En la figura 2.1 podemos observar que al no emplear el catalizador se tiene un camino de una energía de activación mayor que al emplear el catalizador, donde la reacción procede en varios pasos de menor energía para llegar a la formación del producto.

Los catalizadores pueden ser homogéneos si se encuentran en la misma fase que los reactivos o heterogéneos si se encuentran en otra fase, los catalizadores heterogéneos generalmente son soportados en una base sólida mientras que el sustrato se encuentra en fase líquida o gaseosa. Las principales diferencias entre la catálisis homogénea y heterogéneas se enlistan en la tabla 2.1.

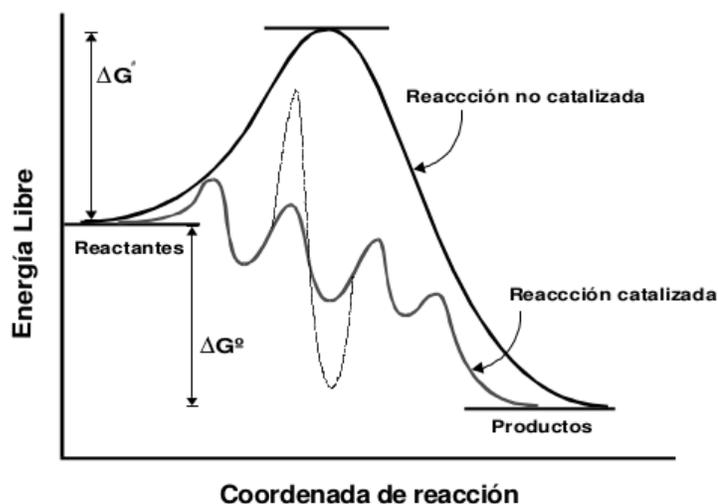


Figura 2.1. Comparación de las energías de activación al emplear o no un catalizador.

En la catálisis heterogénea las mayores desventajas son: las drásticas condiciones de reacción necesarias, la baja selectividad y los problemas de difusión. Mientras que en la catálisis homogénea: la buena selectividad, la alta actividad y las suaves condiciones de reacción son las ventajas más destacadas y, la difícil separación de los productos y recuperación del catalizador son las mayores desventajas.

Tabla 2.1. Comparación de las características en la catálisis homogénea y heterogénea.

Característica	Homogénea	Heterogénea
Condiciones de reacción	Suaves	Severas
Separación de productos	Difícil	Fácil
Recuperación del catalizador	Difícil	Fácil
Estabilidad térmica del catalizador	Baja	Alta
Tiempo de vida del catalizador	Variable	Alta
Actividad	Alta	Variable
Selectividad	Alta	Menor
Sensibilidad al envenenamiento	Baja	Alta
Problemas de difusión	Bajo	Importantes

2.1.1 Actividad y selectividad catalítica: regio-, quimio- y enantioselectividad

En el estudio de diversos catalizadores es necesario conocer su actividad, lo cual se realiza midiendo parámetros como la conversión y la selectividad. Una manera de medir la conversión de la materia prima a productos es a través de la diferencia de moles iniciales de reactivo (n_{iR}) y moles finales de reactivos (n_{fR}), divididos por el total de moles iniciales de reactivo (n_{iR}), multiplicados por cien.

$$\% \text{ Conversión} = \frac{n_{iR} - n_{fR}}{n_{iR}} * 100$$

Existen diversos tipos de selectividad, mismas que se pueden favorecer o desfavorecer dependiendo de la materia prima que se tenga, el catalizador empleado o las condiciones de reacción. La quimioselectividad es cuando reacciona selectivamente un grupo funcional frente a otro (figura 2.2, lado superior izquierdo), por ejemplo, una hidrogenación puede darse en una posición alílica terminal, en un grupo funcional o en ambas posiciones. La regioselectividad en una reacción catalítica produce un isómero preferentemente, es decir, en una misma molécula se ataca una posición específica y no otra de las posibles posiciones (figura 2.2, lado superior derecho), podemos ver que en esta reacción de hidroformilación, se puede generar el producto lineal o ramificado, dependiendo de la posición del sustrato que se ataque.

Ambos parámetros, quimio y regioselectividad se calculan numéricamente de acuerdo a las siguientes ecuaciones.

$$\% \text{ Quimioselectividad del producto A} = \frac{n_{prodA}}{n_{prod \text{ totales}}} * 100$$

$$\% \text{ Regioselectividad del producto lineal} = \frac{n_{prod \text{ lineal}}}{n_{prod \text{ totales}}} * 100$$

Donde n es el número de moles.

En el caso en el cual el producto de la reacción consiste en una molécula con una orientación espacial específica, podemos conocer la enantioselectividad hacia la formación

de un enántioselectiva hacia la formación de un enantiómero preferentemente, como muestra el ejemplo de la reacción de hidrogenación asimétrica (figura 2.2, parte inferior).

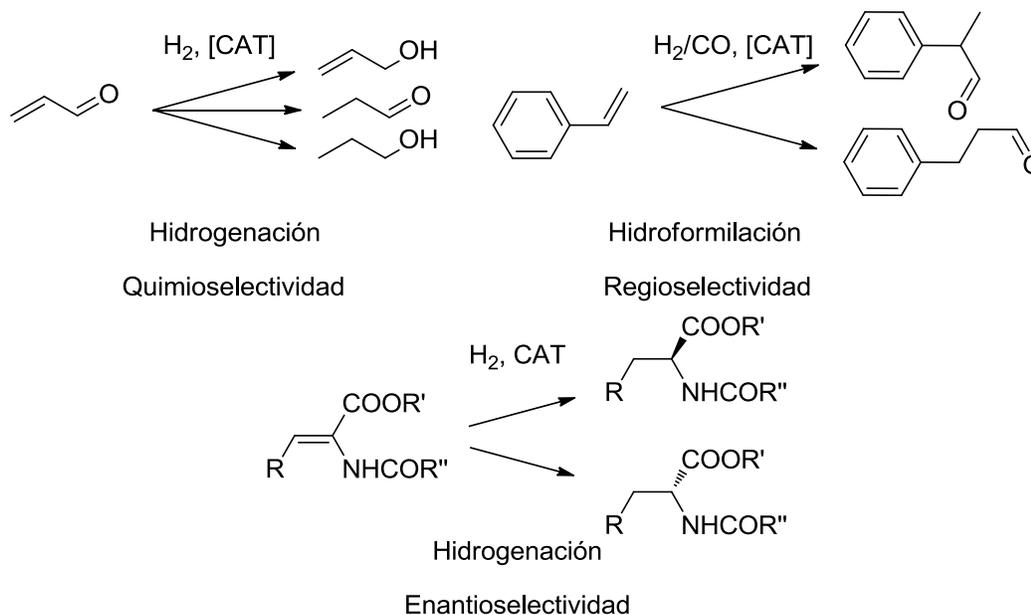


Figura 2.2. Quimioselectividad (lado superior izquierdo) y regioselectividad (lado superior derecho) enantioselectividad (parte inferior).

Existen diversos tipos de isomería, dentro de los cuales los estereoisómeros (figura 2.3), son especies con la misma conectividad, pero con una distinta orientación espacial y se dividen en dos tipos: los diastereoisómeros y los enantiómeros.

Los diaestereoisómeros son pares de estereoisómeros no interconvertibles entre sí a través de rotaciones de enlaces C-C ni son imagen especular superponibles, estos se presentan cuando se tienen dos o más estereoisómeros con algunas configuraciones espaciales diferentes, pero no todas, un ejemplo son los isómeros *cis* y *trans* de una molécula, como podemos ver (figura 2.3), el hecho de ser uno u otro diastereoisómero afecta significativamente las propiedades de estos compuestos, por ejemplo, el punto de fusión o la actividad biológica como en el caso del ácido fumárico y el ácido maléico, que son entre sí diastereoisómeros y tienen propiedades y usos muy distintos, el isómero *trans* es un metabolito esencial y el isómero *cis* es un irritante.

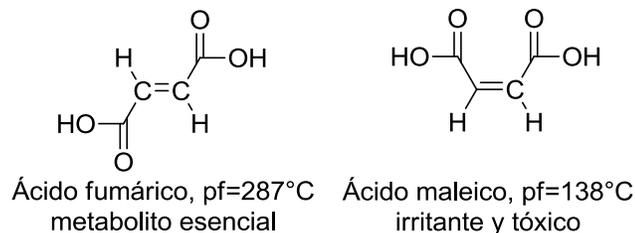


Figura 2.3. Diastereoisómeros.

Otro tipo de estereoisomería son los enantiómeros, donde la conectividad, orientación espacial y distancia interatómica son la misma, sin embargo, no son iguales, esto se puede comprobar mediante su imagen especular, es decir, si la molécula no puede superponerse con la imagen que él mismo refleja en el espejo, se dice que es una molécula u objeto quiral, por lo tanto esa imagen es el enantiómero del original (figura 2.4) [2].

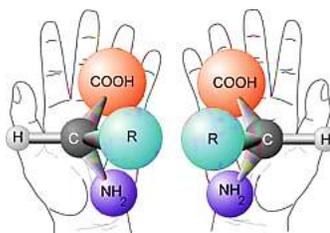


Figura 2.4. Imágenes especulares.

Para nombrar ambos enantiómeros se emplean las reglas de prelación en los sustituyentes, donde la más usada es la convención C.I.P. (en honor de Cahn, Ingold y Prelog) que usa los prefijos *R* (del latín *rectus*, derecha) y *S* (del latín *sinister*, izquierda) para diferenciar enantiómeros.

Cuando se tiene una mezcla que tiene mayoritariamente un enantiómero, se dice que la mezcla está enriquecida de ese enantiómero; si la mezcla se encuentra al 50% de cada enantiómero se denomina mezcla racémica o racemato, sin embargo, si la sustancia presenta solamente un enantiómero se denomina sustancia homoquiral, ópticamente pura o enantioméricamente pura.

La proporción de un enantiómero sobre otro se expresa usualmente como exceso enantiomérico (*ee*), que es el tanto por ciento normalizado de exceso de un isómero sobre el otro:

$$\%ee (R) = \frac{|[R] - [S]|}{[R] + [S]} * 100$$

La enantioselectividad tiene además una gran implicación en sistemas biológicos, ya que cada enantiómero tiene diferentes efectos dentro de los organismos vivos, por ejemplo, en la industria farmacéutica el medicamento conocido como Naproxeno (figura 2.5), donde el isómero (*S*) es uno de los mejores antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), mientras que el isómero (*R*) es tóxico para los humanos [3].

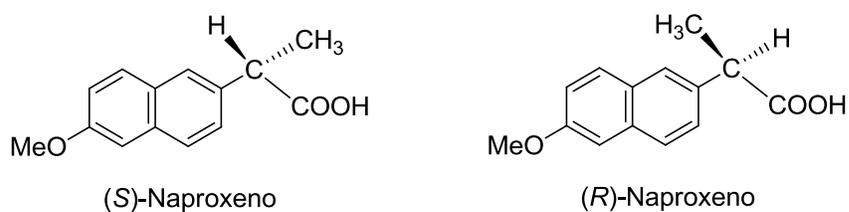


Figura 2.5. Enantiómeros (*S*) y (*R*) de naproxeno.

Es debido a esto, que muchas normas internacionales demandan que los medicamentos que presenten moléculas quirales, sean distribuidos enantioméricamente puros o con un alto grado de pureza enantiomérica. Gracias a la contribución de la catálisis asimétrica en las últimas décadas, ha sido posible la producción de fármacos con moléculas enantiomericamente puras [3].

2.2 Alquilación alílica asimétrica.

La formación de enlaces C-C catalizada por metales de transición, ha sido una de las piezas claves para grandes desarrollos dentro de la síntesis orgánica, debido a que permite ensamblar dos moléculas sencillas para producir una más compleja [4]. Con los catalizadores basados en metales de transición se presenta una gran oportunidad dentro de la síntesis total, especialmente en áreas de interés biológico, pero esta herramienta se vuelve aún más poderosa si la formación de los enlaces C-C genera centros estereogénicos de manera controlada ya que el producto de la reacción catalítica obtiene, de esta manera, un alto valor agregado [5].

La inducción asimétrica de sustratos alílicos fue reportada por Trost y colaboradores en 1977 [6], conocida actualmente como alquilación alílica asimétrica (AAA) (figura 2.6), conlleva al empleo de catalizadores metálicos que contienen ligandos inductores de la quiralidad para así obtener productos ópticamente puros.

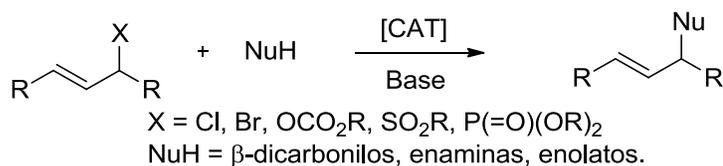


Figura 2.6. Reacción de (AAA).

La reacción de AAA provee un poderoso método para: formación de anillos, transferencia de la quiralidad o resolución de compuestos racémicos, por nombrar algunos ejemplos [7]. Esto nos permite emplear una amplia variedad de sustratos alílicos, lo que otorga a la reacción un amplio campo de aplicación. Durante los últimos años se han empleado diversos catalizadores basados en metales de transición como níquel (Ni), tungsteno (W), molibdeno (Mo), platino (Pt), rodio (Rh), iridio (Ir) y paladio (Pd), siendo este último el que mejor desempeño ha tenido como catalizador en reacciones de AAA [4].

La naturaleza del nucleófilo influye en la reacción de alquilación alílica asimétrica, por lo que se realizó una clasificación de los nucleófilos dividiéndolos en dos tipos, estabilizados y no estabilizados. Con los nucleófilos estabilizados la formación de nuevos enlaces C-C sucede cuando el ataque nucleofílico se lleva a cabo preferentemente en la cara del enlace π -alilo opuesta al metal [8]. Los nucleófilos no estabilizados se coordinan directamente al metal y a través de una eliminación reductiva forman el producto final, atacando al alilo por la cara interna.

La reacción con la cual se evalúa la mayoría de los nuevos sistemas catalíticos (figura 2.7), es la alquilación de *rac*-3-acetoxi-1,3-difenilprop-1-eno (*rac*-**I**) con dimetilmalonato (DMM, **II**), el cual se desprotona con la mezcla de *bis*(trimetilsilil)acetamida/acetato de potasio (BSA/KOAc) para generar el producto (**III**), utilizando las condiciones básicas de Trost [4,8].

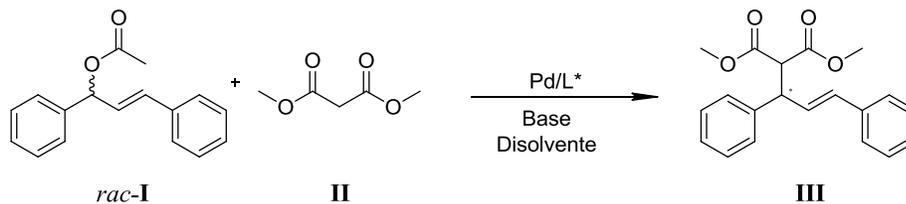


Figura 2.7. Reacción de alquilación alílica asimétrica (AAA).

Las condiciones básicas de Trost consisten en adicionar al nucleófilo y a la base en una relación sustrato:DMM:BSA 1:3:3, además, es necesario adicionar una cantidad catalítica de acetato de potasio para que se inicie la reacción, debido a que, al adicionar el acetato de potasio se forma un amiduro a partir de la base BSA, este amiduro es la especie encargada de desprotonar al DMM y formar el nucleófilo (figura 2.8).

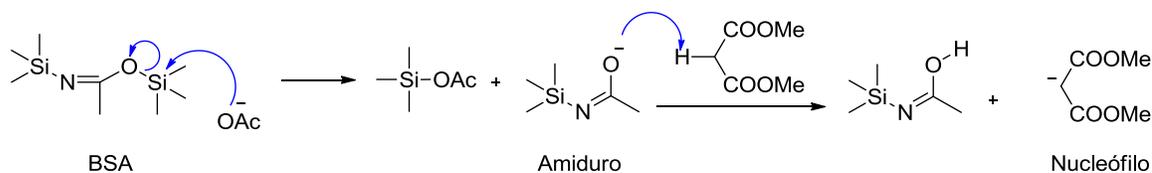


Figura 2.8. Formación del amiduro y activación del nucleófilo.

2.2.1 Mecanismo de reacción.

El mecanismo propuesto para la reacción de AAA consiste en la coordinación del sustrato alílico a un centro metálico en bajo estado de oxidación, seguido de una adición oxidante para generar una especie catiónica η^3 -alílica (**3**, figura 2.9) con el grupo saliente como contraión. Posteriormente, se lleva a cabo el ataque del nucleófilo estabilizado a uno de los carbonos terminales del ligante alílico, por la cara opuesta al metal, seguido de eliminación reductiva para generar los complejos η^2 (**5** o **6**, figura 2.9) con el metal en estado de oxidación cero, del cual se libera el producto y queda disponible el centro metálico para coordinar una molécula de sustrato y repetir el ciclo catalítico.

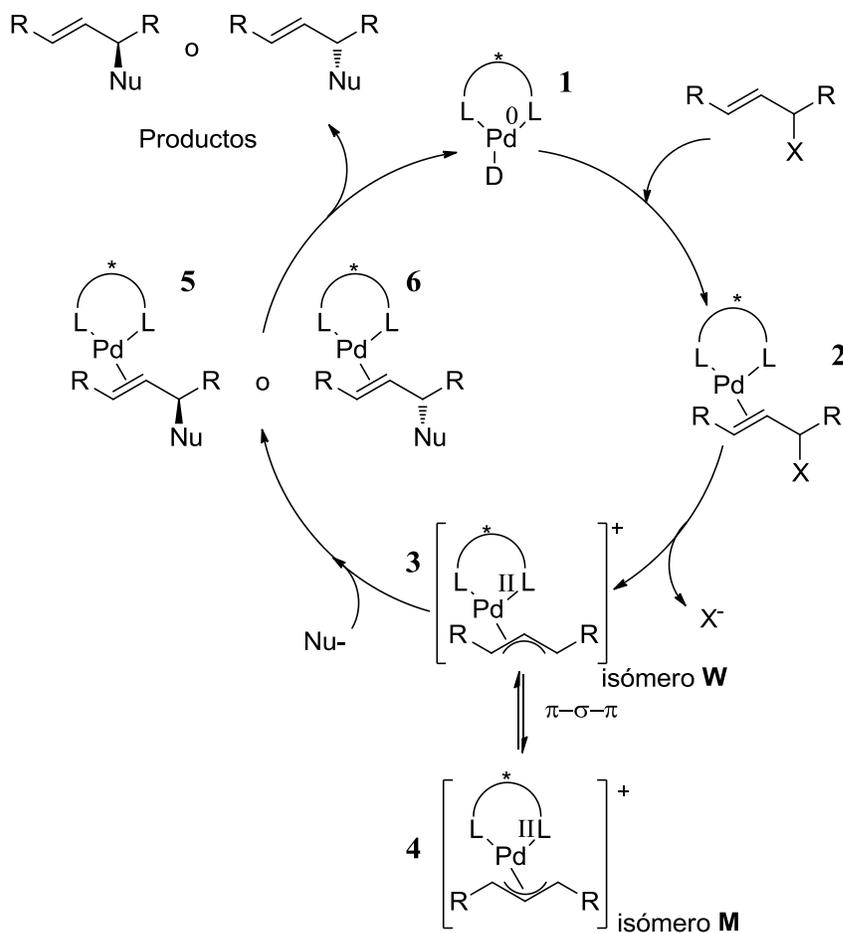


Figura 2.9. Ciclo catalítico propuesto para la reacción de alquilación alílica asimétrica (AAA).

Cada uno de los pasos del ciclo catalítico que conlleva a la formación de enlace C-C provee una oportunidad de enantiodiscriminación. Favorecer la formación del producto enantioméricamente puro, dependerá de las condiciones de reacción como: ligante, metal, disolvente, grupo saliente, nucleófilo.

La especie alílica coordinada al metal (**3**, figura 2.9) puede isomerizar a través de un mecanismo $\eta^3-\eta^1-\eta^3$ generando principalmente los isómeros M (**4**, figura 2.9) y W (**3**, figura 2.9), por lo que la velocidad del ataque nucleofílico es, en este caso, un factor importante para la enantioselección, ya que si la velocidad de interconversión de los isómeros M y W es mayor a la velocidad del ataque nucleofílico y el resultado será una mezcla de enantiómeros.

El mecanismo de interconversión $\eta^3\text{-}\eta^1\text{-}\eta^3$ se lleva a cabo por medio de la rotación del enlace C-C en el complejo alílico η^1 , permitiendo una interconversión *syn/anti* (figura 2.10). Este proceso no cambia la posición relativa de los carbonos alílicos, simplemente cambia la orientación de los sustituyentes de los carbonos alílicos terminales. En el complejo alílico η^1 es posible la rotación del enlace metal-carbono resultando en la isomerización *endo/exo*.

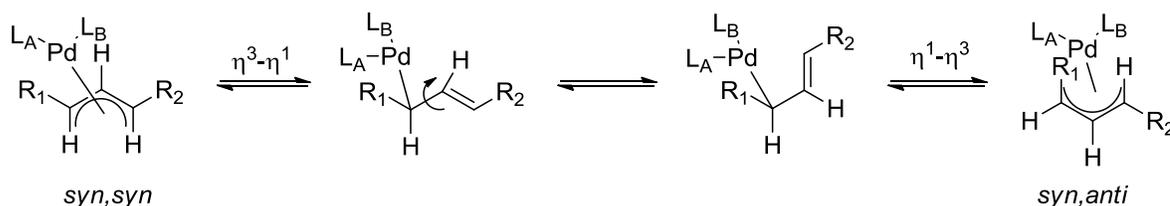


Figura 2.10. Interconversión *syn/anti* por mecanismo $\eta^3\text{-}\eta^1\text{-}\eta^3$.

Alternativamente, pueden generarse isómeros alílicos mediante el mecanismo de rotación aparente del alilo (figura 2.11, parte central), donde la disociación de un ligante puede inducir la rotación del alilo vía isomerización seguido de una reasociación del ligante. Adicionalmente, ligantes externos como halogenuros o el mismo disolvente, aceleran el proceso de rotación aparente alílica facilitando el mecanismo asociativo o a través de especies pentacoordinadas (figura 2.11, parte inferior) [9].

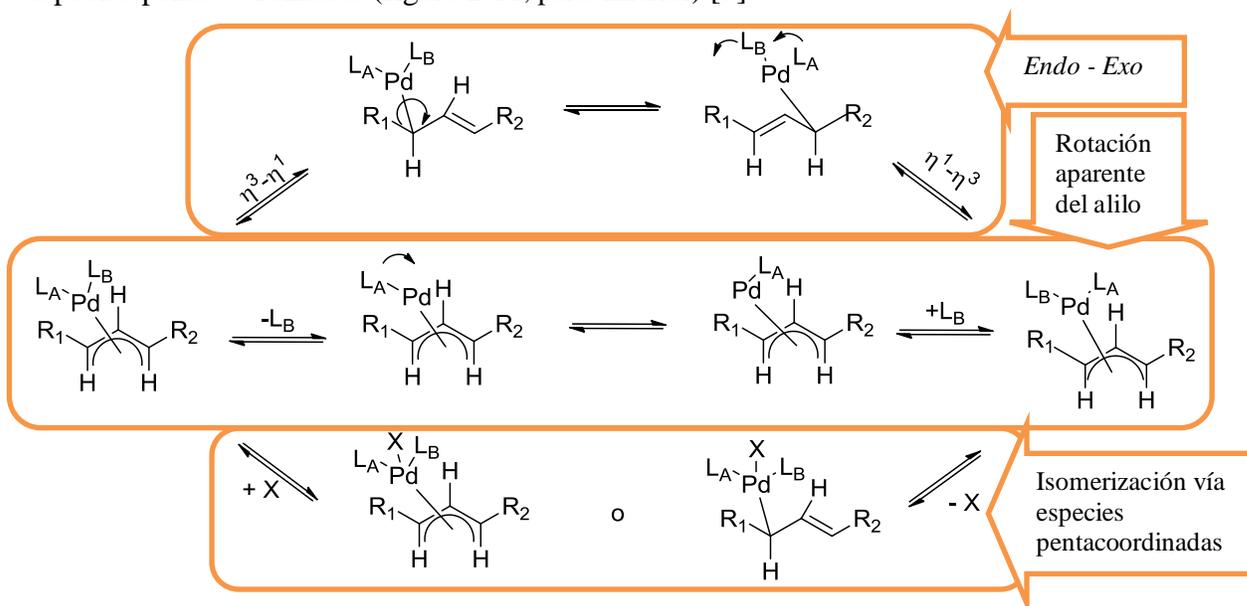


Figura 2.11. Mecanismo de isomerización.

2.2.2 Empleo de (S)-BINAP en AAA.

La inducción de la quiralidad se rige por la estereoquímica de los ligantes que estabilizan el centro metálico y para la reacción de AAA se han realizado muchos estudios acerca de la influencia de los ligantes como inductores de quiralidad. Los ligantes fosforados han sido los más estudiados, y dentro de estos, las difosfinas son conocidas como buenos inductores de quiralidad [4].

El ligante quiral (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, comúnmente denominado (S)-BINAP (figura 2.12), se ha estudiado ampliamente en reacciones de hidrogenación asimétrica [10], y debido a que presenta muy buenos resultados en cuanto a actividad y enantioselectividad, se ha estudiado su comportamiento en otras reacciones como la AAA, donde presenta una actividad muy variada.

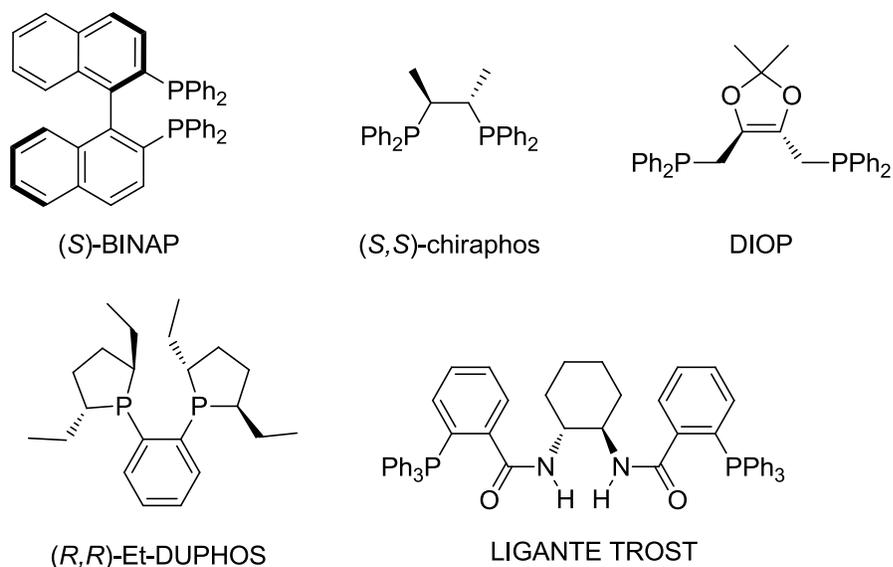


Figura 2.12. Ligantes difosfina.

Uno de los factores que afectan la reacción de AAA catalizada por Pd/(S)-BINAP es la manera de generar el nucleófilo (figura 2.13), ya sea que se genere por adición de una base al DMM o por adición de la sal de sodio del DMM a la reacción. En la tabla 2.2 se resumen

diversos resultados obtenidos en AAA catalizada por Pd/(*S*)-BINAP bajo diferentes condiciones de reacción.

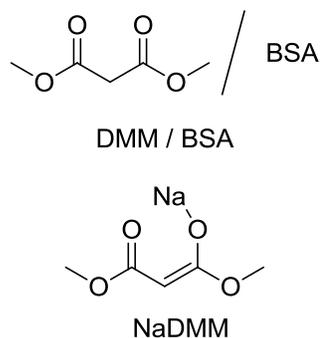


Figura 2.13. Formación del nucleófilo.

TABLA 2.2. AAA empleando (*S*)-BINAP/Pd en distintas condiciones^a.

Exp	Disolvente	L*/Pd	Tiempo (h)	Nucleófilo	Conv %	<i>ee</i> %	Ref
1	THF	1.2	44	NaDMM	80	30 (<i>R</i>)	[11]
2	THF	1	48	NaDMM + NaBArF	98	78 (<i>R</i>)	[12]
3 ^b	CD ₂ Cl ₂	1	96	DMM + BSA	85	90 (<i>R</i>)	[13]
4	CH ₂ Cl ₂	1.25	0.5	DMM + BSA/KOAc	99	99 (<i>R</i>)	[7]

^a [Pd(η^3 -C₃H₅)]Cl₂ como precursor. ^b Reacción realizada en un tubo de RMN sin agitación.

En uno de los primeros estudios de AAA empleando (*S*)-BINAP como ligante quiral y NaDMM como nucleófilo (tabla 2.2, exp 1), podemos observar que se obtiene un bajo *ee*, (30%) y una buena conversión (80%) [11], sin embargo, al adicionar la sal de NaBArF (*tetrakis*(3,5-*bis*(trifluorometil)fenil)borato), la conversión aumenta (98%), así como el *ee* (78%) (tabla 2.2, exp. 1 vs 2) [12]. Este incremento del exceso enantiomérico puede ser causado por la interacción del anión [BArF]⁻ con el precursor catalítico, el cual, al ser un anión más grande y menos coordinante que el anión cloruro, no permite la rápida isomerización de las especies *endo/exo*, lo que deriva en este aumento enantioselectividad [12].

Uno de los factores que determinan la enantioselectividad es la velocidad del ataque nucleofílico, misma que se puede afectar por diversas causas. Al emplear NaDMM en disoluciones orgánicas se tiene una baja concentración del nucleófilo dada su baja solubilidad, lo cual favorece la formación de isómeros alílicos y como consecuencia disminuye la enantioselectividad. Cuando el nucleófilo está disponible en el medio de reacción observamos que el *ee* aumenta considerablemente (tabla 2.2, exp 3 y 4).

Asimismo, la fuerza de la base empleada para generar el nucleófilo repercute en la velocidad de reacción así como el *ee*.

Observamos que al emplear DMM y la base BSA para generar el nucleófilo (tabla 2.2, exp 3) mejora el *ee* (90%) [13] y al realizar la reacción con la base BSA adicionando KOAc en cantidad catalítica, se genera una base más fuerte, con lo cual se incrementa el *ee* (99%) (tabla 2.2, exp 4) [7]. Este efecto es atribuido a la base empleada. Ya que la mezcla BSA/KOAc genera un amiduro, cuya basicidad es mayor a la de BSA, el cual desprotona más fácilmente al DMM, permitiendo una mayor disponibilidad del nucleófilo y por lo tanto, una mayor velocidad del ataque nucleofílico.

2.3 Estrategias de recuperación del catalizador.

La implementación de protocolos sustentables para catálisis homogénea implica el poder separar el producto y el catalizador, así como el reúso de éste último. En disolventes orgánicos es difícil la separación y recuperación del catalizador, por lo que se han investigado medios de reacción alternativos que faciliten separar los productos del catalizador. Dentro de los más destacados se encuentran los disolventes fluorados, los fluidos supercríticos y los líquidos iónicos [14].

Los disolventes fluorados con puntos de fusión bajos y puntos de ebullición elevados, se pueden emplear como medios de reacción. A temperatura ambiente algunos disolventes fluorados no son miscibles con ciertos disolventes orgánicos, formando así sistemas bifásicos [15]. Al elevar la temperatura aumenta la miscibilidad de los disolventes fluorados en los disolventes orgánicos generando un sistema monofásico, donde los reactivos y el catalizador se encuentran en una sola fase, y así la reacción catalítica se lleva a cabo. Concluida la reacción, el sistema se enfría y se genera nuevamente un sistema bifásico, donde es posible separar la fase orgánica que contiene al producto de la fase fluorada que tiene al catalizador —por medio de la modificación de ligantes es posible inmovilizar a los catalizadores homogéneos en la fase fluorada— de esta manera se puede reutilizar el catalizador en reacciones subsecuentes (figura 2.13).

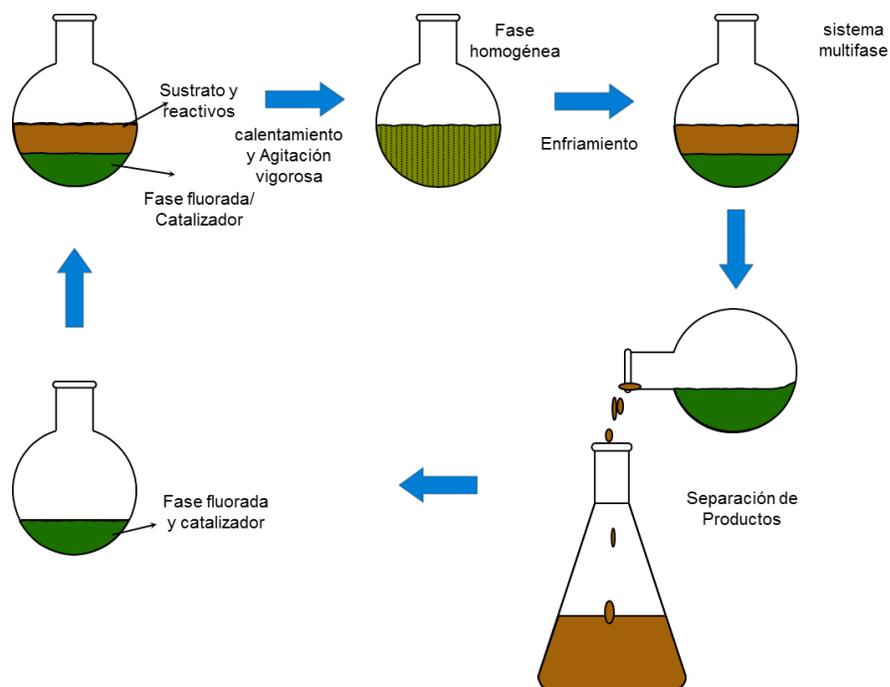


Figura 2.13. Reacción multifase empleando disolventes fluorados.

Por otro lado, los fluidos supercríticos son un tipo especial dentro de los medios no convencionales, debido a que a diferencia de los disolventes fluorados, los fluidos supercríticos no se encuentran en fase líquida a temperatura ambiente y presión atmosférica. Un fluido supercrítico se define como una sustancia que se encuentra a una temperatura mayor a su temperatura crítica (T_c) y a una presión mayor a su presión crítica (P_c), pero por debajo de la presión requerida para que se condense en un sólido. El punto crítico representa una presión y temperatura a la que puede coexistir la sustancia en fase vapor y líquido en equilibrio [16] (figura 2.14). Para el caso del agua, estos valores de temperatura y presión son: $T_c=374$ °C, $P_c=219$ atm y para el caso del CO_2 los valores son $T_c=31$ °C, $P_c=73$ atm, lo cual hace posible realizar reacciones en medios supercríticos como el CO_2 [16].

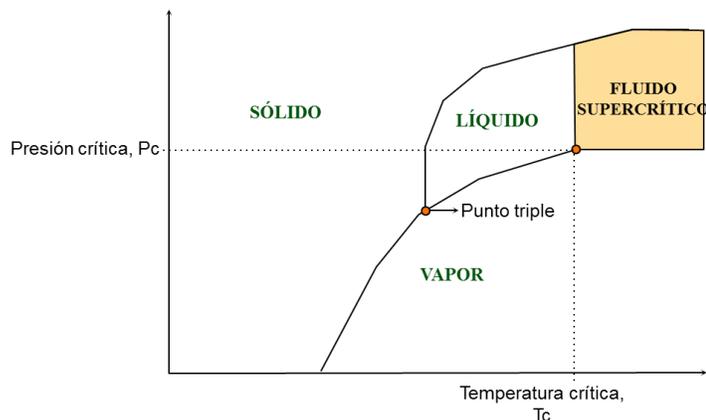


Figura 2.14. Diagrama de fases.

Para las reacciones que se efectúan en condiciones supercríticas, se adicionan los sustratos y reactivos, generalmente en fase líquida, a un sistema cerrado y presurizado con CO_2 , una vez que se incrementa la temperatura, la fase líquida se vuelve menos densa y la fase gaseosa se hace más densa, aumentando la presión dentro del sistema hasta que ambas fases alcanzan el equilibrio y se mezclan como una sola fase. En este punto, se lleva a cabo la reacción catalítica y al finalizar es posible separar los productos por simple despresurización del sistema, donde el CO_2 puede ser reciclado.

Los líquidos iónicos (LI) son otro medio no convencional de reacción muy estudiado, éstos son sales que funden a temperaturas menores a 100°C . Actualmente se puede obtener una gran variedad de LI ya que es posible formar una incontable cantidad de combinaciones tanto de aniones como de cationes, y de esta manera es posible modular las propiedades que necesitamos en el LI de acuerdo a la reacción en la que se emplee [17]. En la figura 2.15 y 2.16 observamos los cationes y aniones más comunes. Esta gran versatilidad, aunada a las bajas presiones de vapor y miscibilidad variable con diversos disolventes orgánicos, han permitido que sean ampliamente estudiados en diversas reacciones catalíticas y por tanto su desarrollo en los últimos años ha sido notable [17].

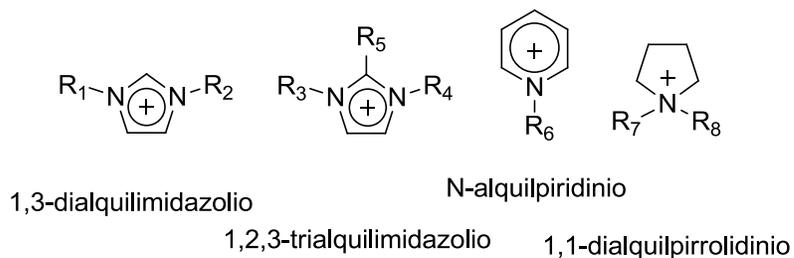


Figura 2.15. Cationes más empleados para formar LI.

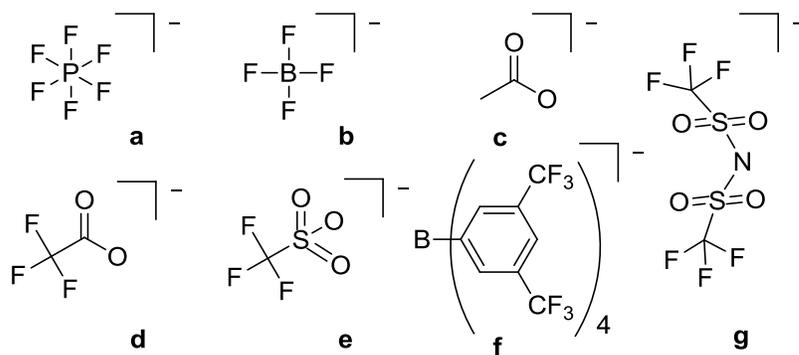


Figura 2.16. Aniones más empleados para formar LI. a) Hexafluorofosfato (PF_6), b) Tetrafluoroborato [BF_4], c) Acetato [OAc], d) Trifluoroacetato [CF_3COO], e) Triflato [OTf], f) *Tetrakis*(3,5-*bis*(trifluorometano)fenil)borato [$BArF$], g) *bis*(trifluorometano)sulfonimida [NTf_2].

Se han realizado reacciones catalíticas en una sola fase empleando diversos LI, mismos que inmovilizan al catalizador permitiendo que, una vez que ha concluido la reacción catalítica, se extraiga el producto mediante una extracción con un disolvente inmiscible en el LI, de esta manera, se puede reciclar el LI y el catalizador (figura 2.17).

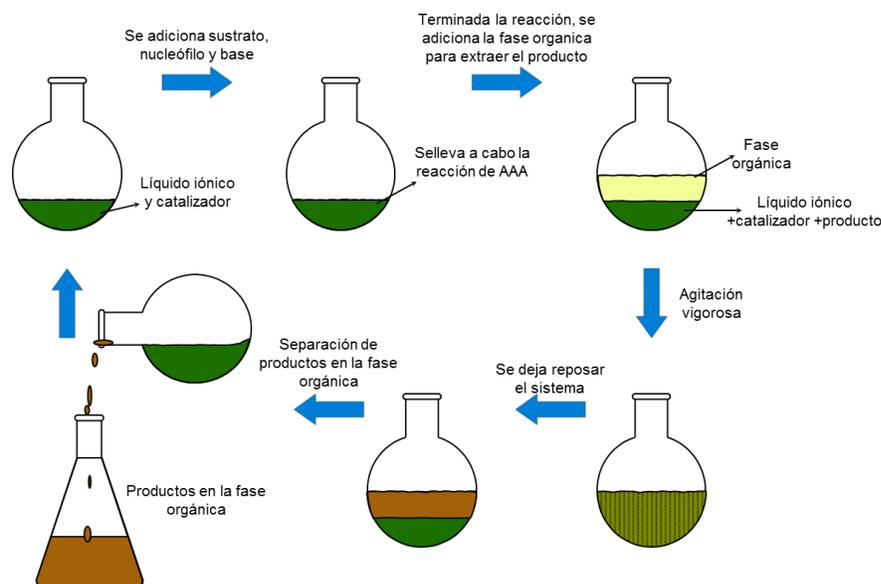


Figura 2.17. Sistema de reacción catalítica en LI y reciclaje del LI/catalizador.

Las estrategias anteriores cumplen con el objetivo de separar el catalizador, sin embargo, se requiere del empleo de equipamientos muy costosos en el caso de los fluidos supercríticos, por lo que el empleo de los disolventes fluorados y de los líquidos iónicos se convierte en una opción más viable para aplicación industrial, en este trabajo emplearemos los líquidos iónicos.

2.3.1 Empleo de líquidos iónicos para reciclaje de catalizadores en AAA.

En reacciones de alquilación alílica asimétrica los LI más estudiados son los derivados de compuestos imidazólicos y pirrolidínicos, con aniones $[BF_4]^-$, $[NTf_2]^-$. Dentro de lo reportado destaca el trabajo de Toma y colaboradores [18], quienes aplicaron por primera vez la reacción de AAA en LI basados en imidazol $[BMI][PF_6]$ con el sistema $Pd^0/(R,S)$ -BPPFDEA y K_2CO_3 como base. Después de 5 horas de reacción alcanzan moderada conversión (36%) y buen *ee* (74%). La extracción del producto, con tolueno, ocasiona que el sistema disminuya la conversión (12%) y el *ee* (70%). Esta baja actividad del sistema fue atribuida a la pérdida del catalizador durante la separación del producto. El mismo grupo reporta, el efecto de la base y de los ligantes en la reacción de AAA, donde obtienen mejor

rendimiento al emplear la base BSA/KOAc en lugar de K_2CO_3 [19]. El mejor resultado se obtiene usando el sistema Pd/(*S,S*)-*i*Pr-Phosferrox, donde la conversión (1^{er} ciclo 34%; 2^o ciclo 27%) y el *ee* (1^{er} ciclo 86%; 2^o ciclo 84%) se mantienen prácticamente invariante a lo largo de dos ciclos. En cambio, empleando (*R*)-BINAP tanto la conversión como el exceso enantiomérico disminuyen al reciclar el sistema (1^{er} ciclo 78%; 2^o ciclo 15%), y (1^{er} ciclo 74%; 2^o ciclo 51%) respectivamente.

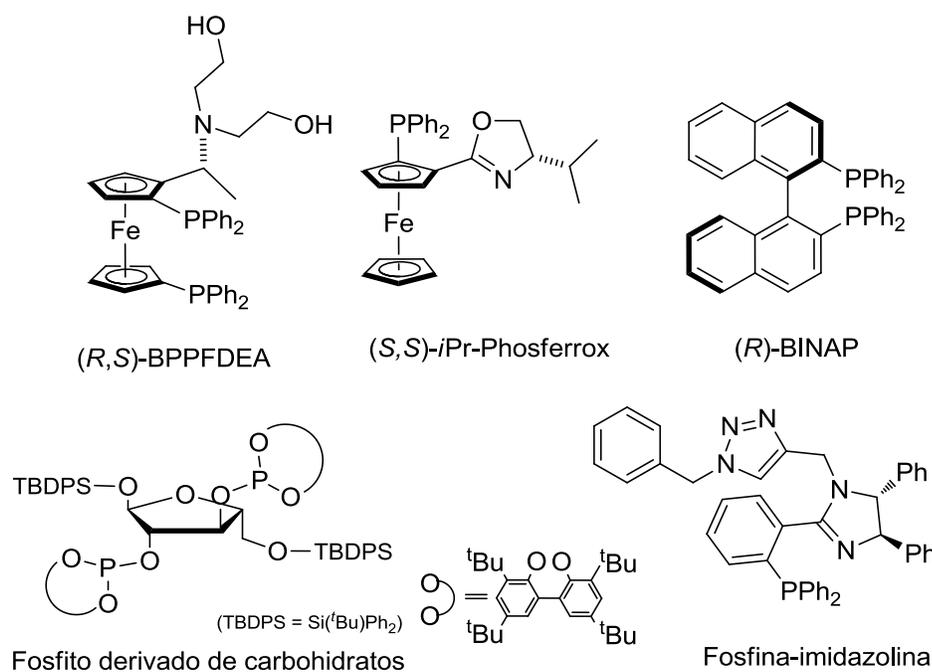


Figura 2.18. Ligantes quirales [18, 20, 21].

Recientemente, Claver y colaboradores [20] aplicaron ligantes fosfito empleando los LI [BMI][PF_6] y [BMP][NTf_2] alcanzando valores sin precedentes de actividades (100%) y excesos enantioméricos (<92%) a 40°C, sin embargo, no reportan reciclaje de estos sistemas. Los mismos autores reportan el empleo de LI base imidazol y ligantes fosfina-imidazolina (figura 2.18), donde el empleo de microondas acelera la reacción y es posible reciclar el sistema, para AAA, hasta tres veces con alta conversión (96%-81%) y alto *ee* (95%-78%) [21].

En los casos en donde la actividad y *ee* no son reproducibles en ciclos reciclados para sistemas catalíticos en LI's base imidazol, se ha propuesto la formación de especies metal-carbénicas inactivas.

2.3.2 Formación de carbenos N-Heterocíclicos y reciclaje del sistema catalítico.

Los LI base imidazol presentan protones ácidos en la posición C(2) del grupo imidazolio ($pK_a = 21-23$) por lo que, en presencia de base, esta posición se desprotona generando ligantes carbeno N-heterocíclicos (CNH). Asimismo, en condiciones neutras, el catión imidazolio puede generar carbenos por adición oxidante al metal en bajo estado de oxidación (Figura 2.19). Por lo que, en los casos en donde la actividad y *ee* no son reproducibles para sistemas catalíticos en LI base imidazol reciclados, se ha propuesto la formación de especies metal-carbénicas inactivas catalíticamente, o activas pero no enantioselectivas.

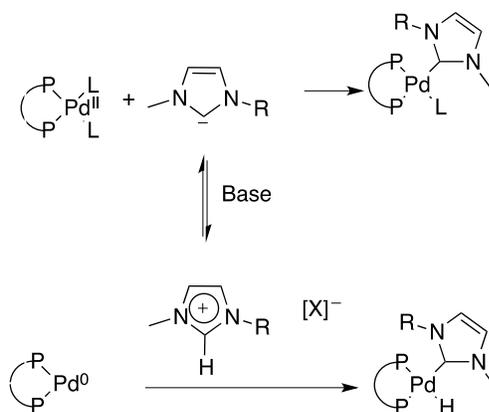


Figura 2.19. Formación de carbenos [22].

En algunos casos se ha bloqueado la posibilidad de formar (CNH) con grupos metilo en la posición C(2) del catión imidazolio, sin embargo, en un estudio realizado por Nolan y colaboradores [23], acerca de la formación de especies carbénicas N-heterocíclicas de paladio a partir de sales de imidazol (figura 2.20), se observa la formación carbenos N-heterocíclicos, no solo enlazados en la posición C(2) sino también en la posición C(4), estos son conocidos como carbenos N-heterocíclicos anormales.

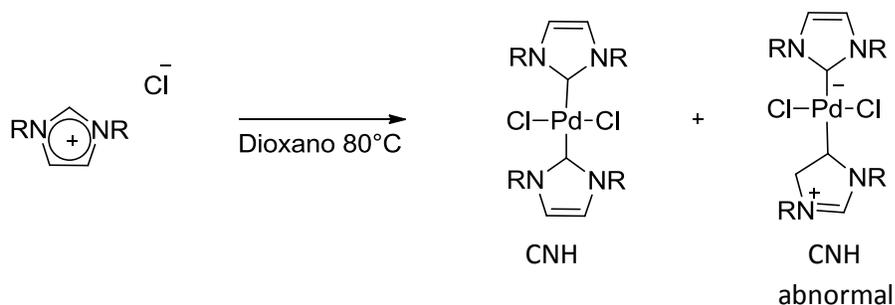


Figura 2.20. Especies carbénicas [23].

Martin y colaboradores [24] realizaron estudios estequiométricos de la reacción de AAA en presencia de [BMI][NTf₂] para explicar la pérdida de actividad y *ee* en la reacción de AAA en LI imidazólicos, empleando como ligante (*S*)-BINAP. Durante la reacción de AAA identificaron la especie [PdCl(*S*)-BINAP](CNH)]Cl (figura 2.21), la cual fue identificada como la especie causante de la pérdida de actividad y enantioselectividad en sistemas catalizador/LI reciclados.

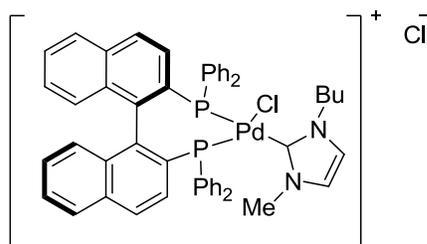


Figura 2.21. Carbeno N-heterocíclico Pd-BINAP [24].

2.4 Referencias.

- [1]. Moya S. A. "Conceptos básicos y reacciones fundamentales en catálisis homogénea" en *Fundamentos y aplicaciones de la catálisis homogénea*, (Ed. Oro L. A., Sola E.) 2000. Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España.
- [2]. Imagen tomada de: *El blog "Ciencias de la tierra y de la vida"*
http://bioangelferp.files.wordpress.com/2011/10/chirality_with_hands.jpg Consultado el: 01/agosto/2013
- [3]. Bayón J. C., *Catálisis asimétrica en Fundamentos y aplicaciones de la catálisis homogénea*, (Ed. Oro L. A., Sola E.) 2000. Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España.
- [4]. Guerrero-Ríos, I.; Rosas-Hernández, A.; Martín, E., *Molecules*. **2011**, 16, 970–1010.
- [5]. Rosas-Hernández A., Martín E., *TIP Rev. Esp. Cienc. Quim. Biol.* **2008**, 11, 91-100.
- [6]. Trost B. M.; Strege P. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 96, 1650.
- [7]. Rosas-Hernández A. *Estudio Teórico y experimental de la selectividad en reacciones de alquilación alílica asimétrica catalizada por complejos de Pd(II)*, Tesis. M. en C. UNAM. **2012**.

- [8]. Trost, B. M.; Van Vranken, D. L., *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395–422.
- [9]. Ogawa, C., Kobayashi, S., *Catalytic Asymmetric Synthesis (ed. Ojima, I.)*, **2000**, Wiley-VCH, New York, 593-649.
- [10]. Noyori, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 72-79.
- [11]. Yamaguchi M.; Shima T.; Yamagishi T.; Hida M., *Tetrahedron Letters.* **1990**, 31, 5049–5052.
- [12]. Louise A. E.; Natalie F.; Jeremy N. H.; Hose D.; Lloyd-Jones G.; Murray P.; Orpen A.; Osborne R.; Owen-Smith G.; Purdie M., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 14471–14473.
- [13]. Brown, J. M.; Hulmes, D. I.; Guiry, P. J., *Tetrahedron.* **1994**, 50, 4493-4506.
- [14]. *Catalyst separation, recovery and recycling* Ed. Cole-Hamilton, D. J.; Tooze, R. P., Serie Catalysis by metal complexes, vol 30, 2006. Springer Dordrecht.
- [15]. Mathison, C. R.; Cole-Hamilton, D. J., “Fluorous biphasic catalysis” en *Catalyst separation, recovery and recycling* Ed. Cole-Hamilton, D. J.; Tooze, R. P., Serie Catalysis by metal complexes, vol 30, 2006. Springer Dordrecht, pp. 145-181
- [16]. Gordon, C. M.; Leitner, W., “Supercritical fluids” en *Catalyst separation, recovery and recycling* Ed. Cole-Hamilton, D. J.; Tooze, R. P., Serie Catalysis by metal complexes, vol 30, 2006. Springer Dordrecht., pp 215-236
- [17]. Welton T.; Wasserscheid P. *Ionic Liquids in Synthesis*, **2007**, Segunda edición, Ed. Wiley-VCH Weinheim, Germany.
- [18]. Toma, Š.; Gotov, B.; Kmentová, I.; Solčániová, E., *Green Chem.* **2000**, 2, 149–151.
- [19]. Kmentová, I.; Gotov, B.; Solčániová, E., Toma, Š. *Green Chem.* **2002**, 4, 103–106.
- [20]. Favier, I., Castillo, A. B.; Godard, C.; Castellón, S.; Claver, C., Gómez, M., Teuma, E., *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7869–71.
- [21]. De la Fuente V.; Godard C., Zangrando; E., Claver C., Castellón S., *Green Chem.* **2012**. 14, 2715.
- [22]. Dupont, J.; Spencer, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**. 43, 5296 –5297.
- [23]. Lebel, H.; Janes, M. K., Charette; A. B., Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5046–5047.
- [24]. Guerrero-Ríos I.; Martin E., *Manuscrito en preparación.*

3 PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

3.1 Planteamiento del problema

La aplicación de líquidos iónicos base imidazol como medio en la reacción de AAA, [1] presenta complicaciones debido a la transformación de especies catalíticamente activas en especies inactivas por la formación de ligantes carbenos N-heterocíclicos.[2] Por lo anterior, la exitosa aplicación de tecnologías de LI's en AAA requiere el empleo de nuevas estrategias donde sea posible la fácil separación de productos, la reutilización del sistema catalítico, y además sea posible la reducción de subproductos que interfieren con el desempeño catalítico en sistemas reciclados.

En este trabajo se propuso emplear un LI donde la formación de ligantes carbeno N-heterocíclico no sea posible para facilitar el reciclaje del sistema catalítico (figura 3.1). El LI propuesto puede generarse *in situ* a partir de los subproductos generados en la reacción de AAA del sustrato (I) con grupo saliente acetato, empleando la base DBU para desprotonar a DMM (II) y formar el nucleófilo, es decir la formación de los subproductos $[\text{OAc}]^-$ y $[\text{HDBU}]^+$, que forman la pareja iónica del LI propuesto $[\text{HDBU}][\text{OAc}]$.

3.2 Objetivo

Evaluar la posibilidad de emplear un LI en la reacción de AAA donde es posible la reducción de residuos, ya que los subproductos generados en la reacción producen el mismo LI donde se lleva a cabo el proceso.

3.3 Objetivos particulares

- Demostrar el efecto negativo de subproductos de AAA en el desempeño catalítico de sistemas Pd/LI reciclados.
- Analizar los efectos del empleo de la base DBU en la reacción de AAA llevada a cabo tanto en medios orgánicos como en LI's.
- Estudiar el efecto del empleo de precursores catalíticos generados a partir de (*S*)-BINAP/[Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ y de catalizador [Pd(η^3 -C₃H₅)(*S*)-BINAP)][BF₄] en la reacción de AAA en LI's.

3.4 Referencias

- [1]. Dyson, P.; Geldbach T., *Metal catalysed reactions in ionic liquids*. 2005. Ed. Springer, Netherlands, pp. 1-37
- [2]. Guerrero-Ríos, I.; Martín, E., *manuscrito en preparación*.

4 ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se busca dar una explicación para cada uno de los hechos que se observaron durante el desarrollo del trabajo experimental, se realizó un análisis de los resultados obtenidos durante la elaboración de este trabajo enmarcado en la química verde, dando un especial énfasis a la caracterización del precursor catalítico $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(S)\text{-BINAP}][\text{BF}_4]$ y a los resultados catalíticos obtenidos en el LI $[\text{HDBU}][\text{OAc}]$.

4.1 Líquidos iónicos.

En la evaluación catalítica del sistema $\text{Pd}/(S)\text{-BINAP}$ en la reacción de alquilación alílica asimétrica (AAA), se emplearon tres líquidos iónicos (LI) distintos: tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio $[\text{BMI}][\text{BF}_4]$, *bis*(trifluorometan)sulfonilimida de 1-butil-3-metilimidazolio $[\text{BMI}][\text{NTf}_2]$ y acetato de 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-1-enio $[\text{HDBU}][\text{OAc}]$. Estos LI se prepararon de acuerdo a lo reportado en la literatura con pequeñas modificaciones [1]. Para el LI $[\text{HDBU}][\text{OAc}]$ fue necesario realizar una extensa caracterización, ya que sólo se ha reportado el espectro de RMN de ^1H y de ^{13}C sin realizar la asignación correspondiente [1a, 1b]. En este trabajo se realizaron los análisis de RMN de ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC y CG-Masas para verificar la pureza del producto y se realizó la asignación de las señales de ^1H y ^{13}C .

4.1.1 Síntesis y caracterización del $[\text{HDBU}][\text{OAc}]$.

La obtención de $[\text{HDBU}][\text{OAc}]$ es resultado de la reacción de neutralización de la base DBU con ácido acético en cantidades estequiométricas, la cual se lleva a cabo cuantitativamente sin generar subproductos, debido a que todos los reactivos se transforman en el producto [1a]. La reacción se realiza a $0\text{ }^\circ\text{C}$ puesto que es una reacción ácido-base exotérmica. Al finalizar la adición, se calienta suavemente a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 horas para completar la reacción. El LI así obtenido, se seca a presión reducida y $60\text{ }^\circ\text{C}$

durante 6 horas para eliminar los excedentes volátiles que no hayan reaccionado. La pureza del LI se verifica mediante CG-EM, donde se obtiene un solo componente con un ión molecular $m/z^+ = 152$. Asimismo, por los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C comprobamos que se trata del compuesto deseado. Debido a que en la literatura no se reporta la completa asignación de los espectros de RMN de ^1H ni de ^{13}C , se realizaron los experimentos de RMN en 2D para completar la asignación de las señales del LI [HDBU][OAc].

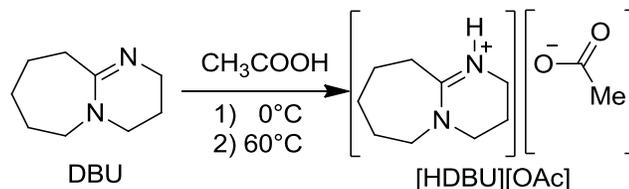


Figura4.1. Síntesis del LI [HDBU][OAc]

En el espectro de RMN de ^1H (figura 4.2), se observan cinco grupos de señales, donde a través del valor de las integrales y por su desplazamiento químico, podemos decir que el grupo de señales que aparecen a un desplazamiento químico de 3.3 ppm corresponden a los protones de los átomos de carbono unidos directamente a nitrógeno, es decir, los protones unidos a los carbonos C2, C9 y C11, esto debido a que el nitrógeno como sustituyente electroatrayente, disminuye la densidad electrónica del enlace C-H vecino, provocando desapantallamiento de los protones que, como consecuencia, tendrán frecuencias de resonancia a campo bajo. La señal que observamos a 2.79 ppm e integra para 2 protones, se asigna a los protones unidos al carbono más cercano a la doble ligadura (C6), ya que el carbono sp^2 es un grupo electroatrayente que genera un efecto pantalla menor que el generado por el nitrógeno del grupo imino. Es importante mencionar que la señal correspondiente al protón enlazado a nitrógeno de DBU, no se observa debido a que este protón se intercambia rápidamente con deuterio proveniente del disolvente deuterado, empleado para adquirir el espectro de RMN.

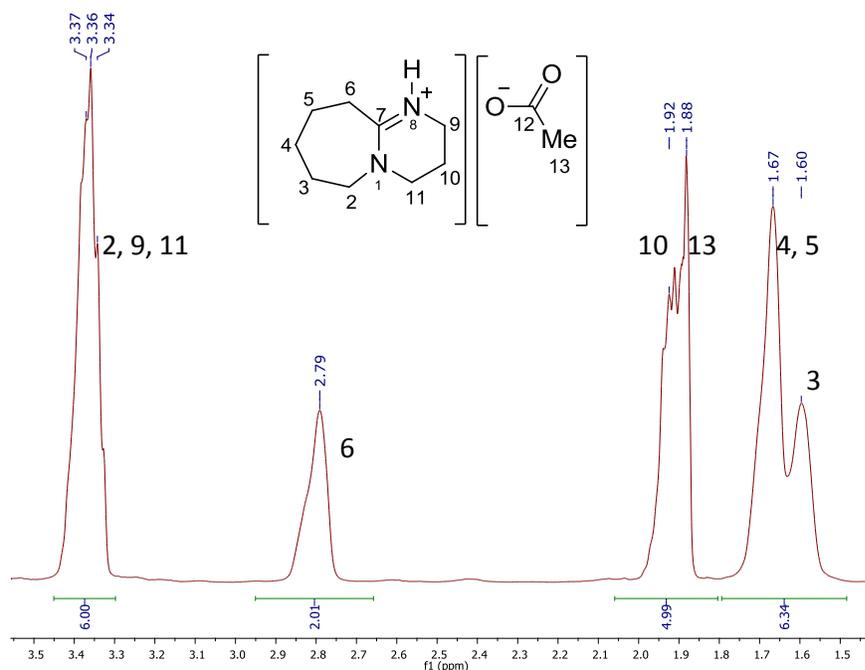


Figura 4.2 RMN de ^1H (400 MHz, en CDCl_3) del LI $[\text{HDBU}][\text{OAc}]$.

El grupo de señales entre 1.85 ppm y 2.0 ppm, integra para cinco protones, lo que podría indicar que en este grupo se encuentran 2 señales, la señal del único metilo de la molécula perteneciente al ión acetato (C13), que integra para tres protones, y la señal de dos protones metilénicos podría provenir de C3, C4, C5 o C10. Por en el espectro de RMN ^1H reportado para la base DBU (ver anexo A), sabemos que la señal en 2.79 ppm corresponde a los protones enlazados al carbono C6, la señal en 1.92 ppm a los protones enlazados al carbono C10 y la señal en 1.60 ppm corresponde a los protones enlazados al carbono C3.

En el espectro de RMN de ^{13}C (figura 4.3), observamos dos señales a campo bajo, por el desplazamiento químico que presentan (entre 160 ppm y 180 ppm) sabemos que corresponden a los carbonos cuaternarios (C7) y (C12), posteriormente vemos tres señales entre 60 ppm y 34 ppm, correspondientes a los carbonos unidos a nitrógeno C2, C9 y C11. Finalmente observamos otro grupo de señales entre 34 ppm y 19 ppm que se asignan realizando experimentos de RMN bidimensionales COSY, HSQC y HMBC.

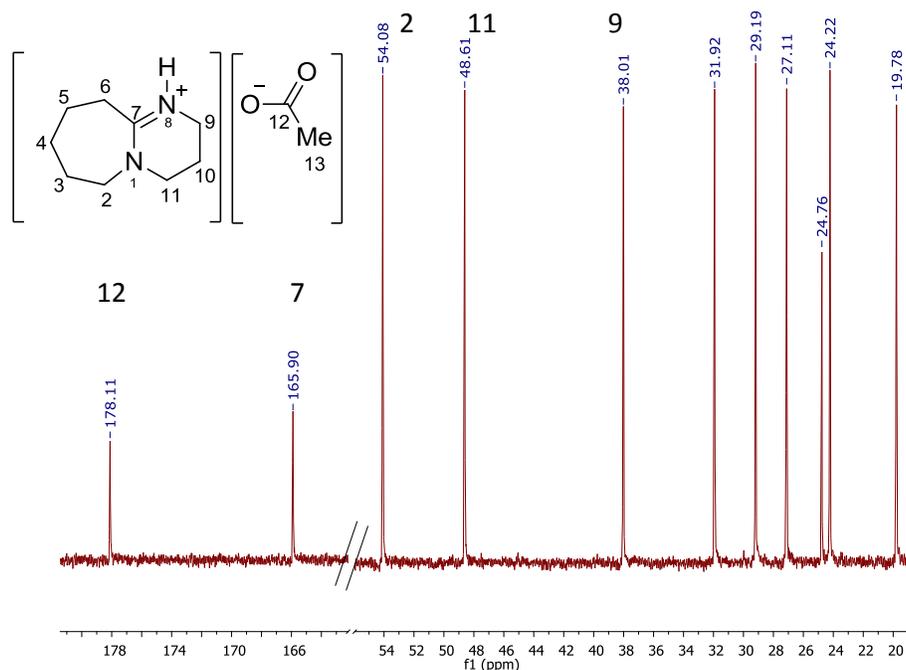


Figura 4.3 RMN ^{13}C (400 MHz, en CDCl_3) del LI [HDBU][OAc].

Las técnicas en 2D nos permiten correlacionar los desplazamientos a lo largo de dos frecuencias, tanto para experimentos homonucleares, H,H-COSY, como para heteronucleares, HMBC y HSQC. Por ejemplo en H,H-COSY (**C**Orelated **S**pectroscop**Y**) podemos correlacionar los desplazamientos químicos H-H, para así diferenciar los protones que se encuentran enlazados a un mismo carbono, de los que se encuentran en un carbono vecino. En los experimentos Heteronucleares, HSQC (**H**eteronuclear **S**ingle **Q**uantum **C**oherence) y HMBC (**H**eteronuclear **M**ultiple **B**ond **C**orrelation) podemos relacionar las interacciones H-C, para el primer caso a un enlace de distancia y para el segundo caso a dos y tres enlaces de distancia.

En el espectro de HSQC (figura 4.4), podemos observar todas las interacciones H-C a un enlace de distancia, lo que nos dirá qué señales corresponden a los protones enlazados a un determinado átomo de carbono, estas interacciones se resumen en la tabla 4.1. Con esta técnica podemos diferenciar las señales correspondientes a CH y CH_3 de las señales de CH_2 mediante el código de color, donde el color rojo indica un grupo CH_2 y el color azul indica

que se trata de un CH o CH₃, por lo que la señal de RMN HSQC a 1.87 ppm que correlaciona con la señal de ¹³C a 24.39 ppm corresponde al único CH₃ en la molécula, mismo que proviene del ión acetato (C13).

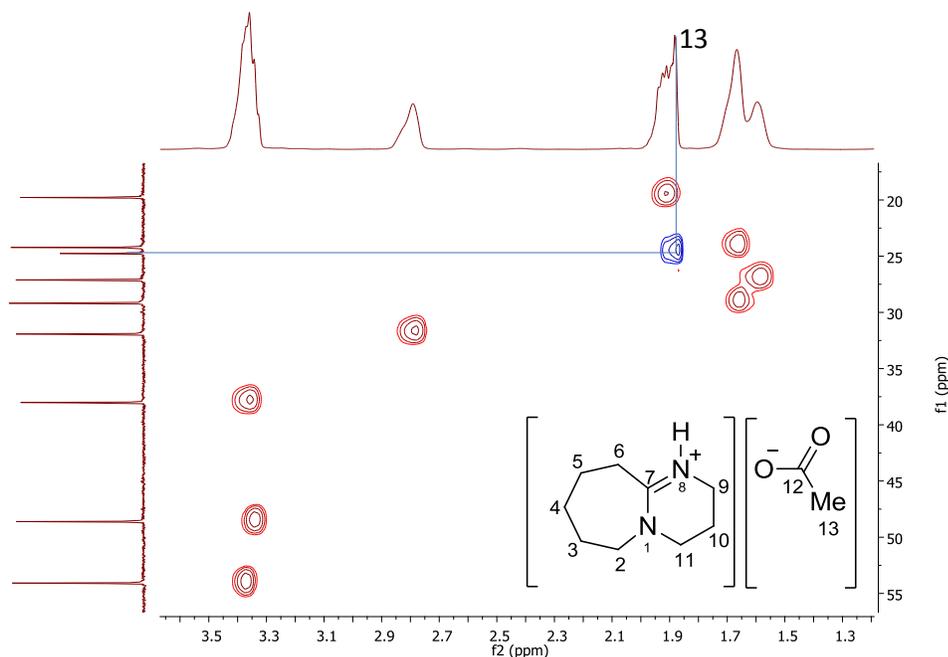
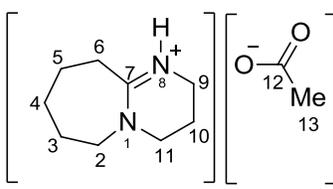


Figura 4.4 RMN HSQC (400 MHz, en CDCl₃) del LI [HDBU][OAc].

Con el espectro de HSQC aún es difícil la completa asignación de las señales en el espectro de RMN de ¹H y ¹³C para el [HDBU][OAc], principalmente del anillo de siete miembros y de los dos carbonos cuaternarios, por lo que el espectro de HMBC, que muestra interacciones a tres enlaces de distancia, nos permite identificar y asignar la señales en los espectros de RMN de ¹H y de ¹³C, previamente correlacionadas por HSQC (tabla 4.1).

Tabal 4.1 Correlaciones HSQC para el LI [HDBU][OAc]

Correlaciones HSQC	
^1H	^{13}C
1.58	26.75
1.65	28.87
1.66	23.95
1.87	24.39
1.91	19.44
2.78	31.57
3.34	48.41
3.36	37.75
3.37	53.88



La señal del metilo del ión acetato con desplazamiento químico de RMN de ^1H en 1.87 ppm correlaciona en el experimento de HMBC (figura 4.5) con el carbono cuaternario en 178.11 ppm, es decir, el carbono C12. La señal de RMN de ^{13}C que corresponde al otro carbono cuaternario, en 165.9 ppm, se asigna por omisión a C7. Esta señal presenta correlación en HMBC con los protones en 3.37 ppm, 3.34 ppm, 2.78 ppm y 1.67 ppm. Dado que las señales en 3.37 ppm y 3.34 ppm corresponden a protones cercanos al nitrógeno en la posición 1 y la señal en 2.78 ppm corresponde al metilo vecino al grupo imino del anillo (N8), podemos asignar la señal en 1.65 de protón al grupo metilénico en la posición C5, por consiguiente, la correlación observada por HMBC de la señal en protón con desplazamiento químico de 2.78 ppm (C6) y la señal con el desplazamiento químico en RMN de ^{13}C en 23.95 ppm corresponde a C4.

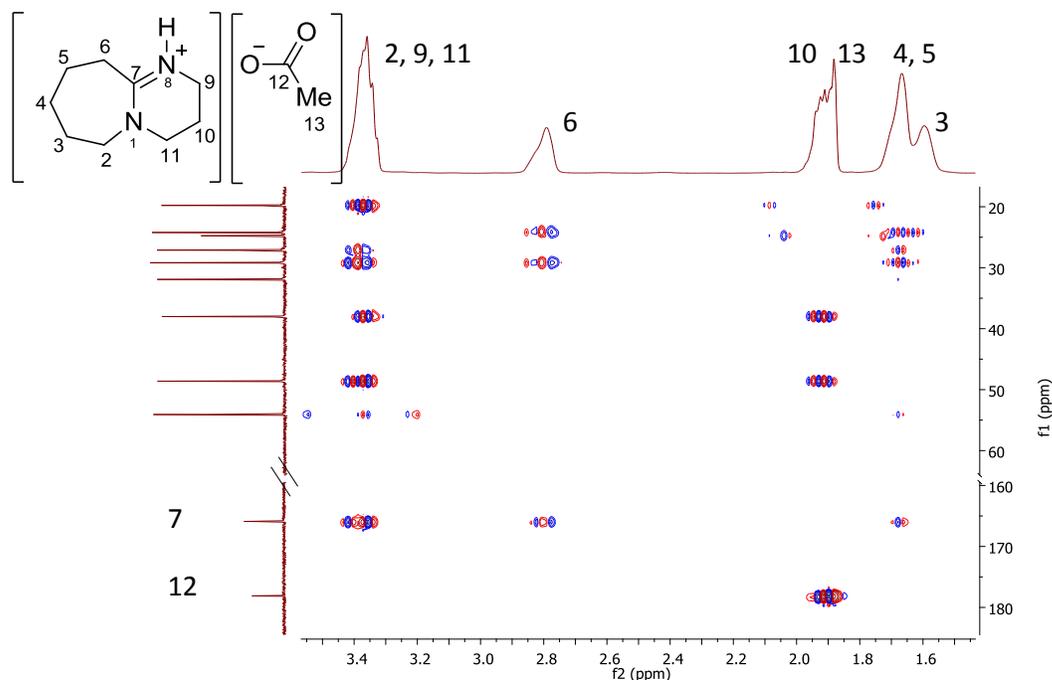
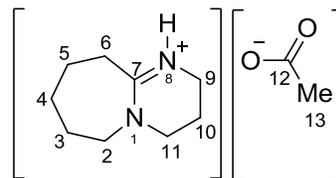


Figura 4.5 RMN HMBC (400 MHz, en CDCl_3) del LI [HDBU][OAc].

Después de analizar las señales y sus correlaciones en cada espectro, incluyendo el de HMBC (figura 4.5), quedan las señales asignadas como se muestra en la tabla 4.2, donde se identifica cada uno de los carbonos y de los hidrógenos en la molécula. De esta manera, se demuestra que el producto analizado es el mismo que se propone.

Tabla 4.2 Asignación de señales para el LI [HDBU][OAc].

Numero de carbono	Desplazamiento en ^1H	Desplazamiento en ^{13}C
2	3.37	53.88
3	1.66	28.87
4	1.58	26.75
5	1.65	23.95
6	2.78	31.57
7	---	165.9
9	3.36	37.75
10	1.92	19.44
11	3.34	48.41
12	---	178.11
13	1.87	24.39



4.1.2 Síntesis y caracterización de los líquidos iónicos base imidazol.

La síntesis de los LI [BMI][BF₄] y [BMI][NTf₂] se realizó de acuerdo a lo reportado en la literatura [1c] como se ejemplifica en la reacción de la figura 4.6. Debido a que, en catálisis las trazas de halógenos pueden inactivar a la especie catalíticamente activa por desplazamiento de un ligante, lo que cambia las propiedades del catalizador, es importante realizar esta síntesis en ausencia de halógenos, por ejemplo, mediante la ruta sintética a partir de metansulfonatos que se describe a continuación. La síntesis de [BMI][X] comienza con la obtención de butilmetansulfonato a partir de butanol y cloruro de metansulfonilo en presencia de trietilamina. Esta última se emplea debido a que en la reacción se forma ácido clorhídrico, mismo que favorece la reacción inversa, el cual en presencia de trietilamina es neutralizado para así favorecer la formación de producto. Debido a este proceso de neutralización, la reacción es exotérmica, por lo que es necesario que la adición se realice lentamente a 0°C. El producto se obtiene con buenos rendimientos (> 84%) y la pureza se verifica mediante RMN de ¹H y de ¹³C (ver anexo B). Como paso subsecuente es necesario formar el metansulfonato de butilmetilimidazolio, para lo cual se adiciona N-metilimidazol gota a gota sobre butilmetansulfonato, en cantidades equimolares. Después de lavados con acetona a -50°C, se obtienen cristales blancos del producto con buen rendimiento (86%).

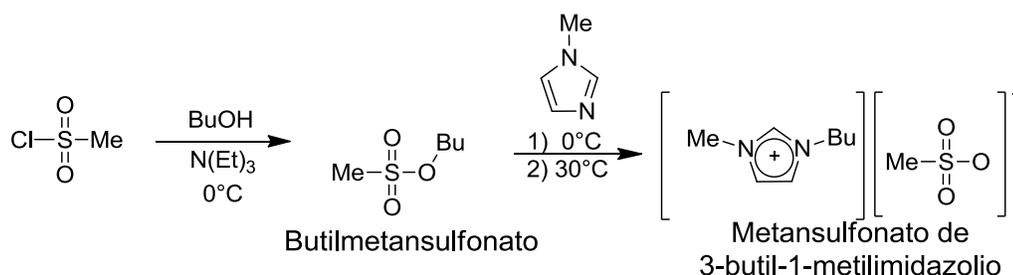


Figura 4.6 Síntesis de [BMI][MeSO₃].

A partir del metansulfonato de 3-butil-1-metilimidazol, se realizó el intercambio aniónico con la sal de NH₄BF₄ o LiNTf₂ para obtener los LI's [BMI][BF₄] o [BMI][NTf₂], respectivamente (figura 4.7). El intercambio se lleva a cabo en solución acuosa, en la cual, una cantidad excesiva de agua resulta en una difícil extracción del producto en disolventes

orgánicos. Otro factor importante para la obtención de [BMI][BF₄] en buenos rendimientos y buena pureza es determinado por la pureza de la sal de NH₄BF₄, ya que presencia de H₂O puede formar ácido fluorhídrico, resultando en la formación de [BMI][F]

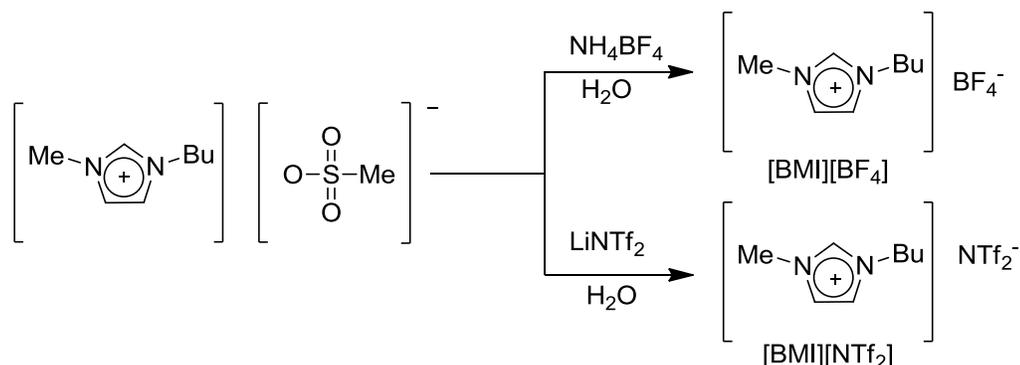


Figura 4.7 Síntesis de [BMI][BF₄] y [BMI][NTf₂].

Con los debidos cuidados se obtienen los LI base imidazol con rendimientos aceptables, para [BMI][BF₄] (43%) y para [BMI][NTf₂] (56%). La pureza de los LI se verificó por RMN de ¹H y ¹³C (anexo B).

4.2 Síntesis y caracterización del precursor catalítico

[Pd(η^3 -C₃H₅)(S)-BINAP][X]

La formación del precursor catalítico en la reacción de AAA puede llevarse a cabo por dos métodos distintos. En un caso se realiza de manera *in situ* mezclando el precursor catalítico [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ y la difosfina (S)-BINAP por treinta minutos en el mismo medio donde se llevará a cabo la reacción catalítica, resultando en el precursor catalítico [Pd(η^3 -C₃H₅)((S)-BINAP)][Cl]. En otro caso se puede adicionar a la reacción el precursor catalítico, [Pd(η^3 -C₃H₅)((S)-BINAP)][BF₄], previamente aislado. Este último se obtiene de acuerdo a lo reportado [2], donde se hace reaccionar el dímero [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ y la difosfina (S)-BINAP en diclorometano, con una relación Pd:(S)-BINAP 1:1.25 para obtener la especie [Pd(η^3 -C₃H₅)((S)-BINAP)][Cl], la cual, después de una reacción de intercambio aniónico

con NH_4BF_4 , genera la especie $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)((S)\text{-BINAP})][\text{BF}_4]$. El complejo se aísla evaporando el disolvente a presión reducida hasta sequedad y se purifica mediante recristalización con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{éter etílico}$ a -50°C , obteniendo cristales opacos del complejo $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)((S)\text{-BINAP})][\text{BF}_4]$ (figura 4.8) color amarillo claro. Se verifica la pureza mediante RMN de ^1H , ^{13}C , ^{31}P y con CG-EM donde se observa un ión molecular $m/z^+ = 769.14$ que corresponde al complejo. Adicionalmente, para asignar las señales del ligante alílico se obtiene espectros bidimensionales de RMN: H,H-COSY, HSQC y H,H-NOESY.

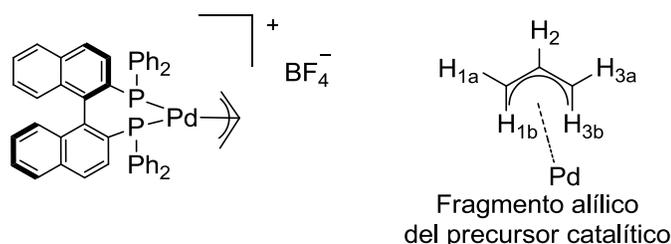


Figura 4.8 Precursor catalítico $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)((S)\text{-BINAP})][\text{BF}_4]$.

En la zona de protones aromáticos del espectro de RMN de ^1H , encontramos a desplazamientos mayores a 6.2 ppm cuatro grupos de señales que integran para 32 protones, correspondientes a los protones aromáticos provenientes del ligante (*S*)-BINAP (figura 4.9a). A desplazamientos químicos menores a 6.2 ppm, se pueden apreciar cinco grupos de señales, donde cada señal integra para un protón, es decir, para cada uno de los protones alílicos. La señal en 5.94 ppm, por la multiplicidad que presenta, corresponde al protón alílico central (H_2) y las otras cuatro señales a los protones en las posiciones alílicas terminales (H_{1a} , H_{1b} , H_{3a} y H_{3b}). Sin embargo, cuando analizamos por RMN de ^1H el complejo con anión cloruro, los protones alílicos terminales no se diferencian, es decir, solo se observa una señal ancha para todos (figura 4.9 b). Este hecho se explica debido a que cuando se emplea el anión cloruro en el precursor catalítico se lleva a cabo una rápida interconversión de las especies $\eta^1\text{-}\eta^3$ por lo que no es posible diferenciarlos en la escala de tiempos de relajación en RMN de ^1H . Cuando se emplea el contraión tetrafluoroborato, que es menos coordinante y más voluminoso que el cloruro, la interconversión de las especies $\eta^1\text{-}\eta^3$ se lleva a cabo más lentamente permitiendo diferenciar las señales de los protones alílicos terminales. Por otro lado, la diferenciación de los protones unidos a un mismo

carbono se debe al distinto acoplamiento de los átomos de fósforo, a través del metal, con cada uno de estos protones alílicos terminales.

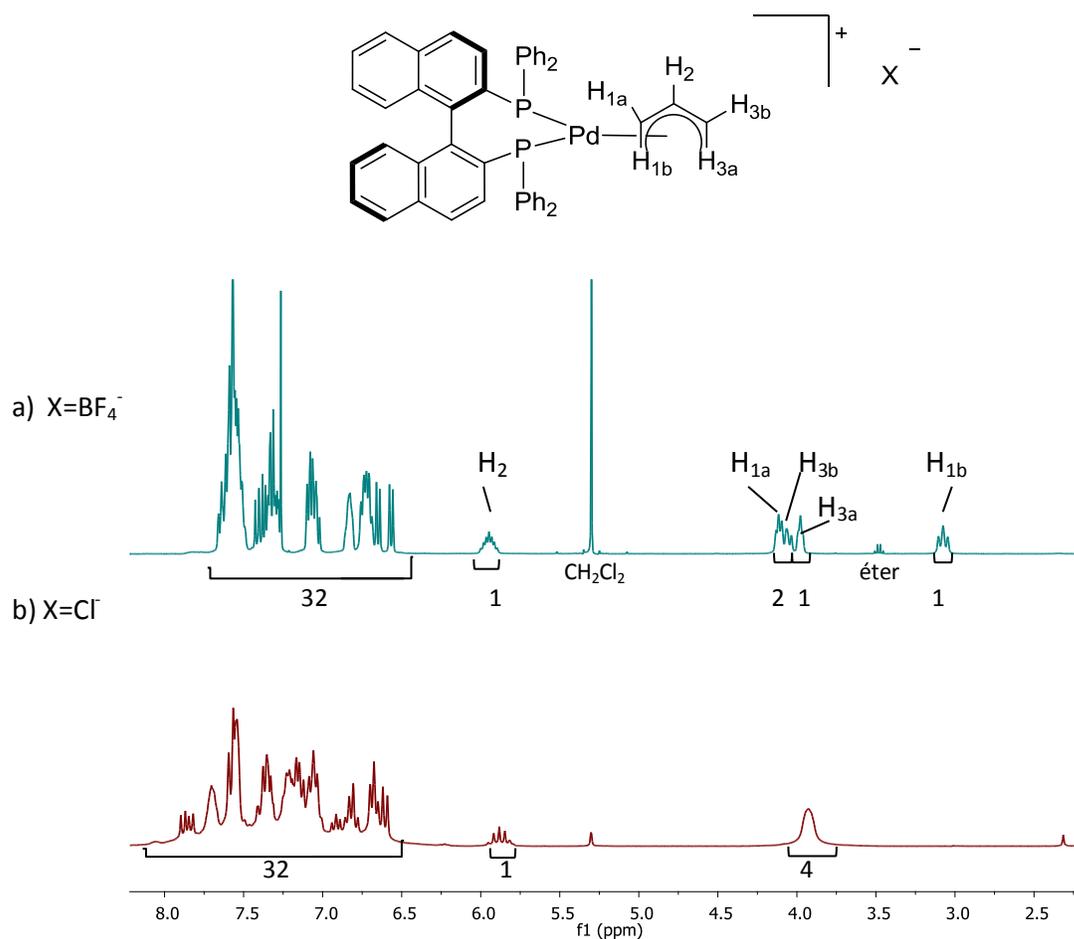


Figura 4.9 RMN ^1H (400MHz, en CDCl_3) del precursor catalítico
 a) $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(S)\text{-BINAP}][\text{BF}_4]$ b) $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(S)\text{-BINAP}][\text{Cl}]$

En el espectro bidimensional de RMN H,H-COSY (figura 4.10) corroboramos las interacciones de H_{1a} con H_{1b} y H₂, así como H_{3a} con H_{3b} y H₂. Al interaccionar entre sí H_{1a} con H_{1b} (o H_{3a} con H_{3b}), nos indican que ambos protones se encuentran en un mismo carbono, C1 o C3 respectivamente.

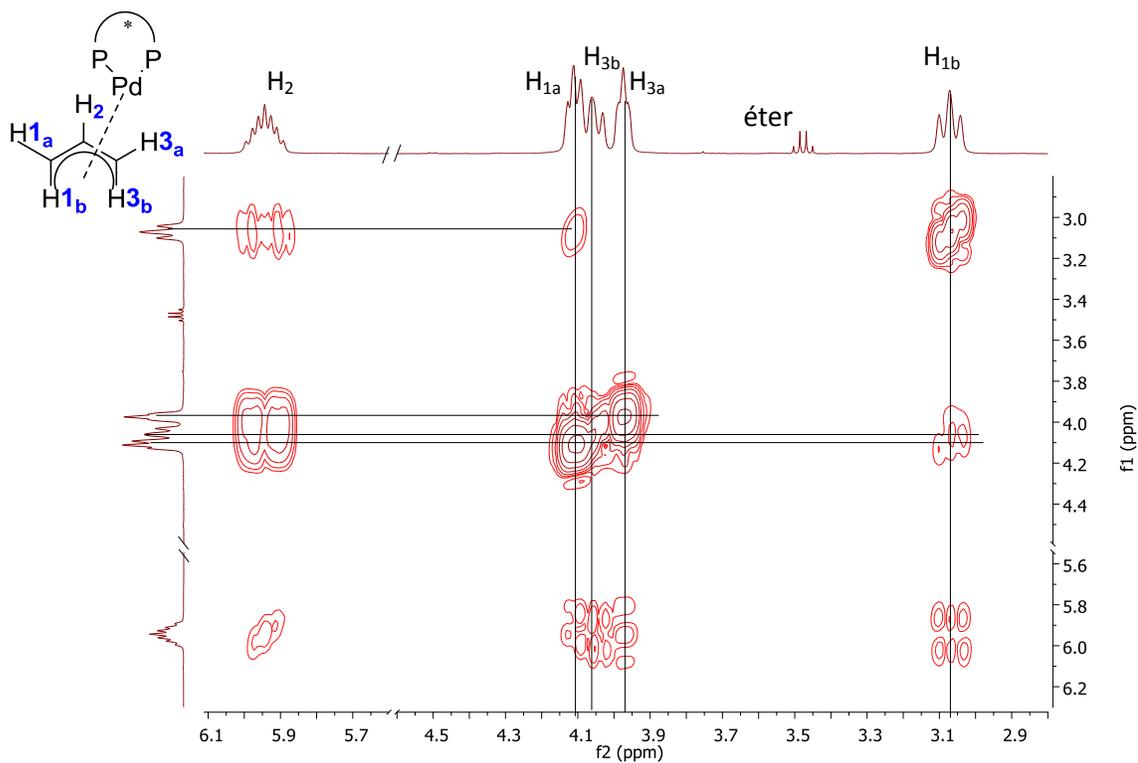


Figura 4.10 RMN H,H-COSY (400 MHz, en CDCl₃). Fragmento alílico del complejo [Pd(η³-C₃H₅)(S)-BINAP]BF₄.

Para comprobar la asignación de los protones alílicos terminales, recurrimos al espectro bidimensional HSQC (figura 4.11). Se aprecia que la señal en 73.56 ppm (C1) correlaciona con las señales en 4.11 ppm y 3.07 ppm. La señal en 80.46 ppm (C3), correlaciona con las señales de ^1H en 3.9 ppm y 4.06 ppm, de tal modo que podemos definir esos dos pares de señales como correspondientes a los dos protones en un mismo átomo de carbono. Podemos asignar la señal en ^{13}C para el alilo central (C2) en un desplazamiento químico de 123.76 ppm.

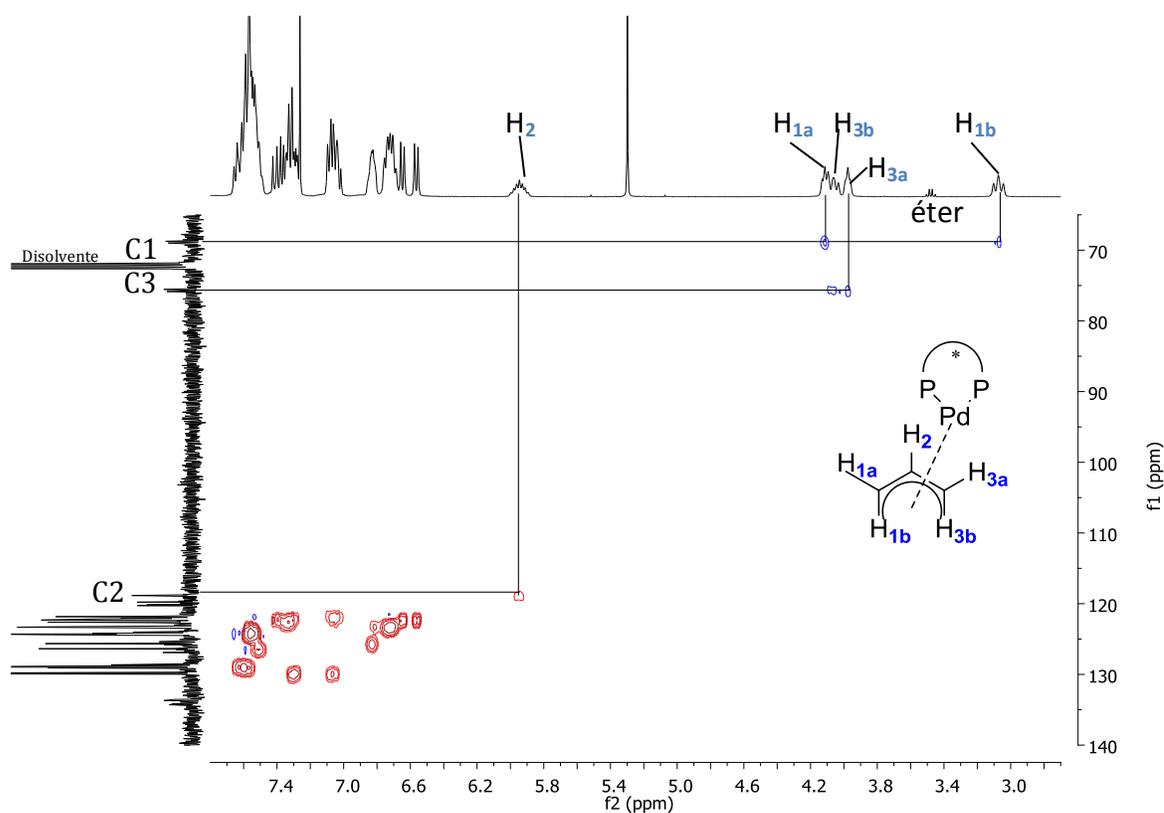


Figura 4.11 RMN HSQC (400MHz, en CDCl_3). Fragmento alílico del complejo $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{S})\text{-BINAP}]\text{BF}_4$.

Mediante el espectro de NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) encontramos las correlaciones espaciales entre los protones alílicos e identificamos los protones que se encuentran en posición *anti* al protón alílico central H₂ (o mayor ángulo diedro) y cuales se encuentran en posición *syn* a H₂ (o menor ángulo diedro). Observamos que solamente H_{1a} y H_{3a} tienen correlación con el protón H₂ en NOESY, lo que indica que ellos están en posición *syn* (figura 4.12).

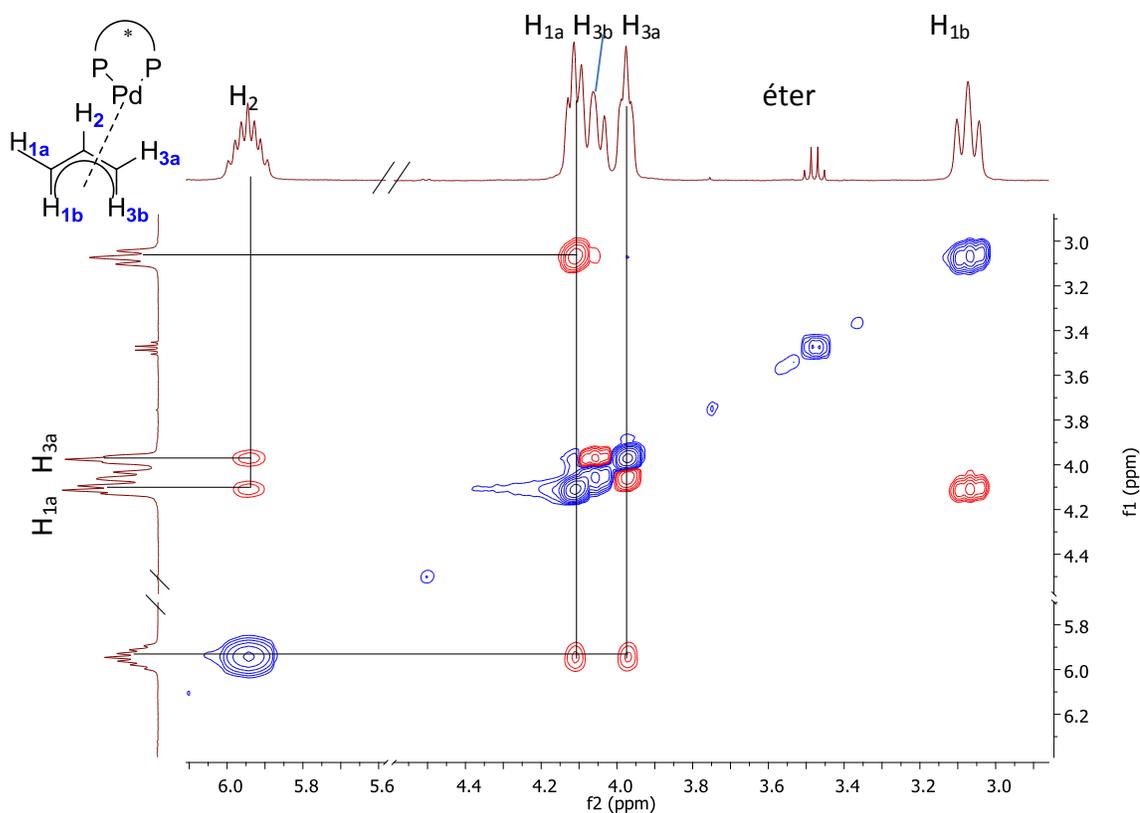
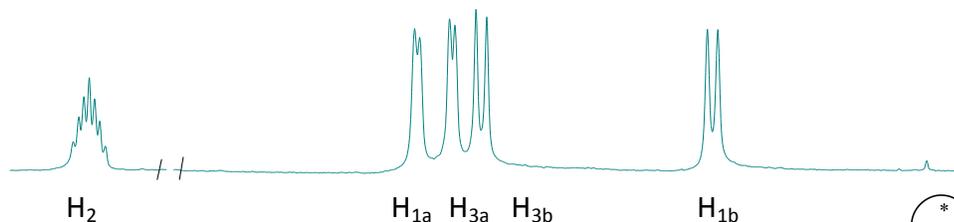


Figura 4.12. RMN NOESY (400MHz, en CDCl₃). Fragmento alílico del complejo [Pd(η³-C₃H₅)(S)-BINAP]BF₄.

Para encontrar las constantes de acoplamiento J_{H-H} se realizaron experimentos de RMN de protón desacoplado de fósforo $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ (figura 4.13a), encontrando los valores J_{H_2-H} reportados en la tabla 4.3. Un mayor ángulo diedro entre el protón alílico central y el terminal resulta en constantes de acoplamiento mayores ($J_{H-H}=13.88\text{Hz}$). Por consiguiente

el valor de la constante de acoplamiento cercano a J_{H-H} 7Hz corresponde al acoplamiento entre protones alílicos terminales en posición *syn* al proton alílico central.

a) RMN de $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$



b) RMN de ^1H

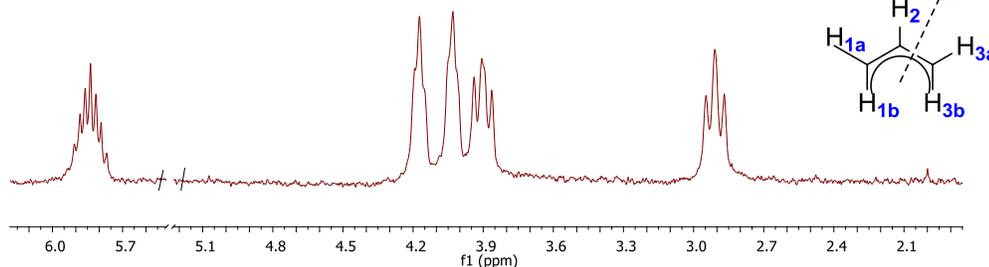


Figura 4.13. Fragmento alílico del complejo $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{S})\text{-BINAP}]\text{BF}_4$: a) RMN de $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$; b) ^1H (300MHz, en CDCl_3).

Tabla 4.3. Constantes de acoplamiento J_{H-H} para el fragmento alílico del complejo $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{S})\text{-BINAP}]\text{BF}_4$.

Protón	Desplazamiento químico en ^1H (ppm)	J_{H-H} (Hz)
1a	4.15	6.45
1b	2.89	13.47
3a	4.01	7.11
3b	3.89	13.88

En el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para el complejo $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{S})\text{-BINAP}]\text{BF}_4$ (figura 4.14a), se observa un cuarteto AB ($J_{\text{P-P}} = 49.61\text{Hz}$). Lo que nos confirma la diferenciación de los átomos de fósforo en el complejo, dado por la asimetría del ligante y la presencia del anión tetrafluoroborato, lo cual no se observa en el complejo con el anión cloruro (figura 4.14b), generando un espectro con una señal ancha.

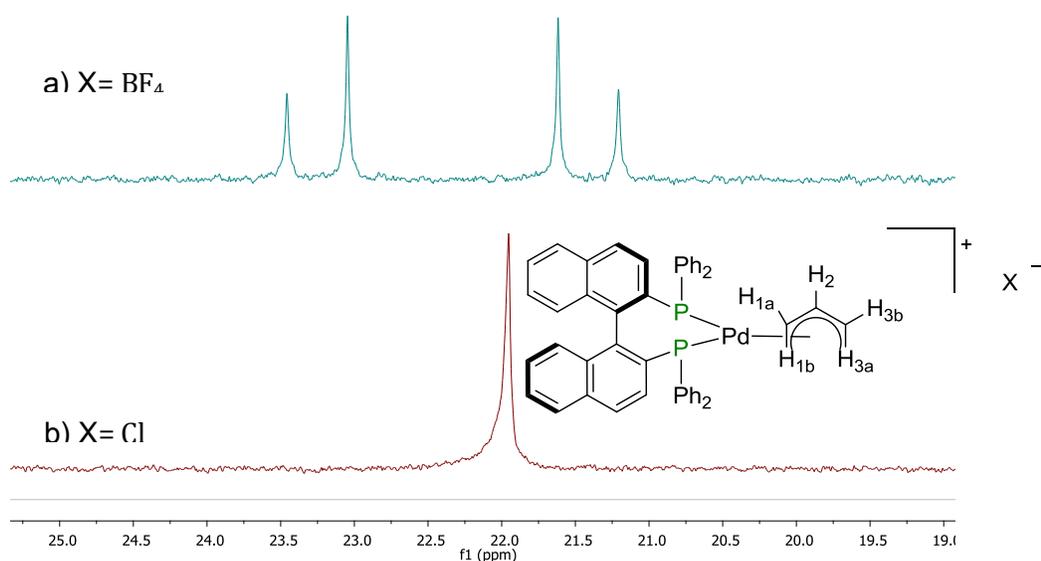


Figura 4.14. RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (300MHz, en CDCl_3) del complejo $[\text{Pd}-(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{S})\text{-BINAP}]\text{X}$.

Lo anterior nos enfatiza que los dos fósforos en la molécula con anión tetrafluoroborato son magnéticamente no equivalentes. Esta diferenciación se observa debido a que al emplear el anión tetrafluoroborato se disminuye la velocidad de interconversión de los isómeros M-W (*endo* y *exo*), a través de un mecanismo $\eta^3\text{-}\eta^1\text{-}\eta^3$, entre los protones alílicos (figura 4.17), lo que nos permite obtener una señal para cada uno de estos protones alílicos.

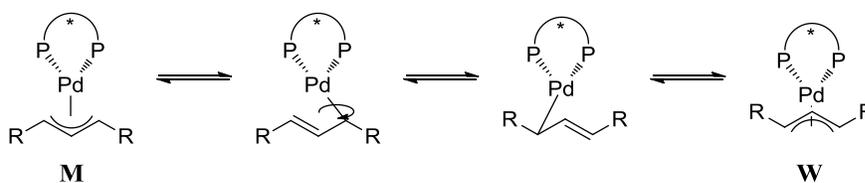


Figura. 4.17. Enantiómeros M-W (*endo-exo*).

El efecto de diferentes aniones ha sido reportado anteriormente por Hartwig y colaboradores [2] para un complejo $(\text{Xantphos})\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{X}$ con los aniones $[\text{Cl}]^-$, $[\text{BF}_4]^-$ y $[\text{OTf}]^-$ donde realizan un experimento a varias temperaturas, y observa que para el caso con anión cloruro a -25°C se pueden diferenciar muy bien los cinco protones alílicos, por lo que atribuyen este fenómeno a la interconversión de los protones alílicos terminales en las

posiciones M-W (*endo* y *exo*) al carbono alílico central, la cual al emplear el anión cloruro, se realiza en tiempos semejantes a los empleados en RMN a temperatura ambiente.

4.3 Evaluación catalítica

La evaluación catalítica del sistema Pd/(*S*)-BINAP en la reacción de alquilación alílica asimétrica de *rac*-3-acetoxi-1,3-difenilprop-1-eno (*rac*-**I**) con dimetilmalonato (**II**) (figura 4.18), ha sido realizada exitosamente [3] bajo las condiciones básicas de Trost, las cuales emplean la base BSA en presencia catalítica de KOAc, con una concentración superior al sustrato (sustrato:DMM:BSA, 1:3:3) [4]. Estas condiciones implican adicionar un gran exceso de reactivos para obtener buenos resultados tanto de actividad (>99%) como de enantioselectividad (99%) [3]. Por otro lado, para emplear la base DBU en la reacción de AAA y obtener resultados comparables con los obtenidos al emplear las condiciones básicas de Trost, fue necesario realizar la adecuación de las variables, partiendo de las condiciones básicas de Trost. La optimización de la reacción de AAA empleando la base DBU se realizó en diclorometano para aplicarlo posteriormente en los LI [BMI][BF₄], [BMI][NTf₂] y [HDBU][OAc].

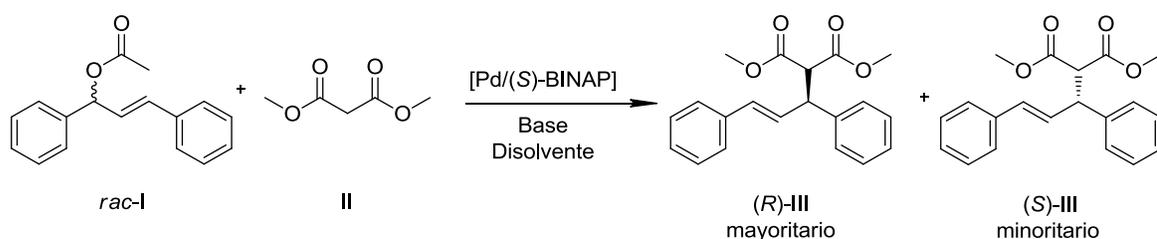


Figura 4.18. Reacción de AAA.

4.3.1 Alquilación alílica asimétrica en diclorometano.

La reacción de AAA fue realizada empleando como precursor catalítico [Pd(η^3 -C₃H₅)Cl]₂ en presencia de (*S*)-BINAP, comparando las condiciones básicas de Trost con las condiciones en presencia de la base DBU. Al realizar el cambio de la base, BSA/KOAc por DBU, se observa una disminución significativa de enantioselectividad, ya que pasa de un 92% de *ee* bajo las condiciones básicas de Trost a 73% *ee* empleando DBU en relaciones de

sustrato:DMM:base 1:3:3 (Tabla 4.4, exp. 7 vs 2). De manera interesante, el aumento en la concentración de la base DBU no mejora la enantioselectividad de la reacción, sino al contrario, con una mayor cantidad de la base DBU la enantioselectividad disminuye. Lo anterior puede deberse a posibles interacciones entre la base DBU y el paladio formando especies del tipo $[\text{Pd}(\text{DBU})_2\text{Cl}_2]$ [5], previamente observadas por Castellón y colaboradores en reacciones de doble carbonilación, donde esta especie mostró una gran actividad. En nuestro caso es posible que se forme en pequeña cantidad la especie $[\text{Pd}(\text{DBU})_2\text{Cl}_2]$, y que sea activa para alquilación alílica, pero no enantioselectiva, lo cual, a medida que se incrementa la cantidad de la base DBU, se refleja en una disminución de la enantioselectividad.

Tabla 4.4. Evaluación catalítica de Pd/(*S*)-BINAP en la reacción de AAA en diclorometano. Efecto del cambio de la concentración de la base y efecto del exceso de ligante (*S*)-BINAP.

Reacciones en CH_2Cl_2 ^a					
Exp No.	Pd:(<i>S</i>)-BINAP	Base	Equiv. Base	Equiv. DMM	Conv / <i>ee</i> (<i>R</i>) ^b [%]
1	1: 1.25	DBU	5	3	100/72
2	1: 1.25	DBU	3	3	100/73
3	1: 1.25	DBU	1.5	3	100/80
4	1: 1.25	DBU	1	3	100/84
5	1: 1.25	DBU	1	1.5	99/88
6	1:1	BSA/KOAc	3	3	100/91
7	1: 1.25	BSA/KOAc	3	3	100/92
8 ^c	1: 1.25	BSA/KOAc	3	3	100/93
9	1: 2	BSA/KOAc	3	3	100/85
10	1: 2.5	BSA/KOAc	3	3	87/78

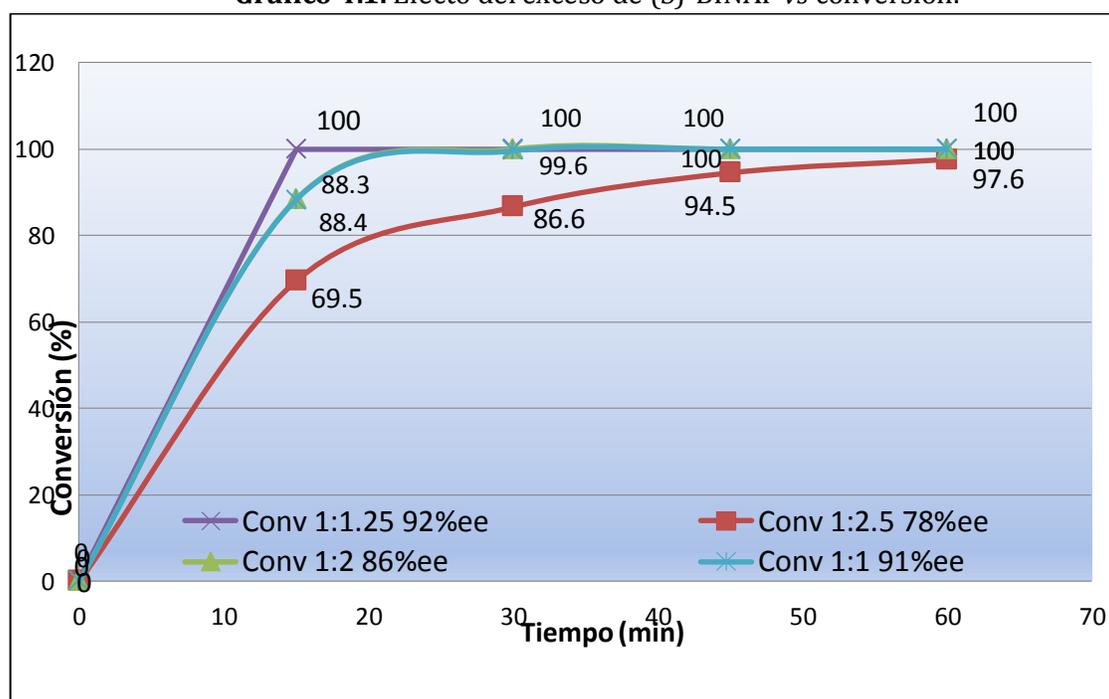
^a Condiciones: 30 min, 25°C, sustrato (1eq, 0.5 mmol) 1% $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$. ^b *ee* del isómero (*R*) determinado mediante HPLC ^c 2% $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{S})\text{-BINAP}][\text{BF}_4]$.

Al reducir la concentración de la base DBU en la reacción de AAA, se evita la formación de la especie $[\text{Pd}(\text{DBU})_2\text{Cl}_2]$, y por lo tanto es posible mejorar la enantioselectividad de la reacción. Los mejores resultados de la reacción se alcanzan con una cantidad equimolar de la base DBU con respecto al sustrato (tabla 4.4, exp. 1-4), del mismo modo, se redujo la cantidad de DMM hasta 1.5 equivalentes, alcanzando 88% de *ee* (tabla 4.4, exp 5). Con las condiciones optimizadas empleando DBU como base, se obtienen resultados con

enantioselectividad comparable a las obtenidas bajo las condiciones básicas de Trost (92% de *ee*). Adicionalmente, se aumenta la economía atómica de la reacción, ya que se emplea menor cantidad de reactivos para obtener resultados similares de enantioselectividad y actividad.

En la literatura se han encontrado diferentes relaciones de Pd:ligante que van desde relaciones 1:1 hasta 1:4, por lo que se estudió la posibilidad de mejorar la enantioselectividad mediante un incremento en la cantidad de ligante quiral (*S*)-BINAP [6]. Como se puede observar en la gráfica 4.1, donde se muestran resultados de conversión y enantioselectividad para diferentes relaciones de Pd:(*S*)-BINAP bajo las condiciones básicas de Trost, al adicionar menor cantidad de ligante, la velocidad permanece invariante aunque la enantioselectividad disminuye ligeramente (tabla 4.4, exp6-10). Al aumentar la relación Pd:(*S*)-BINAP el sistema se vuelve más lento y disminuye el *ee*, en este caso la formación de especies $[Pd((S)\text{-BINAP})_2]$ puede ser la responsable de la caída en la actividad y como consecuencia se hace factible la formación de isómeros alílicos, dando como resultado la disminución del *ee* [7]. Con base en lo anterior se determinó que la relación de Pd:(*S*)-BINAP para tener la mejor enantioselectividad es de 1:1.25.

Gráfico 4.1. Efecto del exceso de (*S*)-BINAP vs conversión.



Al comparar los resultados catalíticos en la reacción de AAA en diclorometano con el precursor catalítico aislado, con contraión tetrafluoroborato $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(S)\text{-BINAP}][\text{BF}_4]$, y con el precursor catalítico formado *in situ*, con anión cloruro $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(S)\text{-BINAP}][\text{Cl}]$, observamos resultados comparables entre ambos (Tabla 4.4, exp. 7 vs 8), por lo que es posible realizar la reacción con ambos precursores catalíticos indiscriminadamente.

Con las condiciones optimizadas se procedió a evaluar la reacción en los LI $[\text{BMI}][\text{BF}_4]$, $[\text{BMI}][\text{NTf}_2]$ y $[\text{HDBU}][\text{OAc}]$.

4.3.2 Alquilación alílica asimétrica en $[\text{BMI}][\text{BF}_4]$ y $[\text{BMI}][\text{NTf}_2]$

Con la finalidad de tener un punto de comparación con el sistema propuesto $[\text{HDBU}][\text{OAc}]$, se realizaron las reacciones de AAA en los LI base imidazol $[\text{BMI}][\text{BF}_4]$ y $[\text{BMI}][\text{NTf}_2]$ bajo las condiciones básicas de Trost (tabla 4.5) y las condiciones optimizadas para emplear la base DBU. Se puede observar que la reacción en los LI base imidazol se completa después de dos horas (tabla 4.5, exp 1 y 4), y en diclorometano se completa en media hora. Asimismo, se observa una disminución de la enantioselectividad de 92% de *ee* en diclorometano a 80-81% de *ee* en los LI base imidazol al emplear condiciones básicas de Trost.

La reducción de actividad y enantioselectividad en LI base imidazol comparado con diclorometano es atribuida a la viscosidad del medio, ya que la movilidad de reactivos es más lenta en medios viscosos, lo cual impide la rápida difusión de la base y/o del nucleófilo, disminuyendo la velocidad de conversión. En este caso operan mecanismos de isomerización de la especie de paladio alilo, dando como resultado una menor enantioselectividad. Por otro lado, al evaluar la naturaleza del anión del precursor catalítico de paladio en la reacción de AAA en los LI base imidazol $[\text{BMI}][\text{BF}_4]$ y $[\text{BMI}][\text{NTf}_2]$ bajo condiciones básicas de Trost, cloruro en el caso de la formación *in situ* de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(S)\text{-BINAP}]\text{Cl}$ (Tabla 4.5, exp 1 y 4) y tetrafluoroborato para la adición del complejo aislado $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(S)\text{-BINAP}]\text{BF}_4$ (tabla 4.5, exp 2 y 5), se obtienen conversiones comparables

entre ambos precursores, con una ligera disminución de la enantioselectividad para ambos LI base imidazol en presencia del anión tetrafluoroborato.

Tabla 4.5. Evaluación catalítica de Pd/(*S*)-BINAP en la reacción de AAA en los LI base imidazol: [BMI][BF₄] y [BMI][NTf₂].

Exp No.	Reacciones en LI base imidazol ^a				Conversión / <i>ee</i> ^b [%]	
	Líquido iónico	Base	Equiv. Base	Equiv. DMM	1 ^{er} ciclo	2 ^{do} ciclo
1	[BMI][BF ₄]	BSA/KOAc	3	3	96 / 81	3 / nd ^d
2 ^c	[BMI][BF ₄]	BSA/KOAc	3	3	99 / 77	<1 / nd ^d
3	[BMI][BF ₄]	DBU	1	1.5	98 / 63	10 / 60
4	[BMI][NTf ₂]	BSA/KOAc	3	3	91 / 80	9 / 64
5 ^c	[BMI][NTf ₂]	BSA/KOAc	3	3	99 / 76	2 / nd ^d
6	[BMI][NTf ₂]	DBU	1	1.5	96 / 57	6 / nd ^d

^a Condiciones: 120 min, 25°C, sustrato (0.5 mmol) 1%[Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂. Pd:(*S*)-BINAP 1:1.25. ^b *ee* de (*R*) determinado mediante HPLC. ^c 2%[Pd(η³-C₃H₅)(*S*)-BINAP][BF₄], 0.25eq (*S*)-BINAP. ^d no determinado.

Al emplear la base DBU con las condiciones optimizadas (tabla 4.5, exp 3 y 6), se obtienen actividades similares a las obtenidas cuando se emplean las condiciones básicas de Trost con la base BSA/KOAc (tabla 4.5, exp 1 y 4), sin embargo, la enantioselectividad es mucho menor. Lo anterior puede ser ocasionado por la posible formación de especies [Pd(DBU)₂Cl₂], las cuales son activas en alquilación alílica, pero no enantioselectivas.

En todos los experimentos realizados en los LI base imidazol, se extrajo el producto al finalizar la reacción de AAA, con la finalidad de reciclar el sistema catalítico catalizador/LI, el cual resultó en pérdida de actividad para el segundo ciclo, alcanzando conversiones menores al 10%. Lo anterior es ocasionado probablemente por la formación de especies carbénicas que inactivan al catalizador, provenientes de reacciones con el catión imidazol [7]. Como se mencionó en antecedentes, el catión imidazol en presencia de base, puede perder el protón de la posición C(2) y coordinarse al metal formando especies inactivas catalíticamente, asimismo, el catión imidazol puede generar carbenos por

adición oxidante a especies de paladio en bajos estados de oxidación [8], de tal manera que al no haber sustrato en el medio, la formación de estas especies carbénicas se lleva a cabo con rapidez, ocasionando que para el segundo ciclo la concentración del catalizador activo sea muy baja. Por otro lado, es probable que el método de extracción no sea el adecuado, debido a que durante la manipulación se pudo alterar el sistema inactivando así al catalizador. Como resultado, los sistemas catalíticos en LI base imidazol no fueron adecuados para realizar la reacción de AAA empleando la base DBU, ya que el reciclaje del sistema catalítico no fue posible, y se observó disminución de *ee* en comparación con reacciones empleando condiciones básicas de Trost.

4.3.3 Alquilación alílica asimétrica en [HDBU][OAc]

Al conocer las condiciones optimizadas para realizar la reacción de AAA empleando la base DBU se llevó a cabo la reacción catalítica empleando el novedoso LI [HDBU][OAc] (tabla 4.6). Pudimos observar al igual que en otros LI's viscosos, una disminución de la enantioselectividad en [HDBU][OAc] comparada con CH_2Cl_2 , aun cuando la reacción se realiza a 50°C para disminuir la viscosidad del LI. En el caso de medios viscosos, al verse limitada la movilidad de los reactivos, la velocidad del ataque nucleofílico es lenta, lo cual permite que la especie alílica se transforme, a través de mecanismos de isomerización, en diferentes especies alílicas, que después del ataque nucleofílico derivan en productos con baja enantioselectividad.

Tabla 4.6. Evaluación catalítica en AAA de *rac*-3-acetoxi-1,3-difenilprop-1-eno catalizado por paladio en [HDBU][OAc].

Reacciones en [HDBU][OAc] ^a					Conv/ee ^b [%] 60 min		Conv/ee ^b [%] 120 min	
Exp. No.	Pd/(<i>S</i>)-BINAP	Base	Equiv. Base	Equiv. DMM	1 ^{er} ciclo	2 ^o ciclo	3 ^o Ciclo	4 ^o Ciclo
1	1:1.25	DBU	1	1.5	97 / 75	99 / 78	86 / 80	25 / 79
2 ^c	1:1.25	DBU	1	1.5	99 / 77	99 / 79	83 / 80	27 / 82
3 ^c	1:1.25	BSA	3	3	99 / 77	99 / 65	19 / 50	-

^a Condiciones: 50°C, sustrato (0.5 mmol) 1% $[Pd(\eta^3-C_3H_5)Cl]_2$, Pd:(*S*)-BINAP 1:1.25. ^b *ee* de (*R*) determinado mediante HPLC. ^c 2% $[Pd(\eta^3-C_3H_5)(S)-BINAP][BF_4]$, 0.25eq (*S*)-BINAP.

Al comparar el efecto que tiene el contraíón del precursor catalítico, cloruro en formación *in situ* o tetrafluoroborato al agregar el complejo aislado, obtenemos resultados comparables de actividad y enantioselectividad (Tabla 4.6, exp. 1 vs 2), al igual que en LI's base imidazol. En [HDBU][OAc] el empleo de condiciones básicas de Trost resulta en un comportamiento similar al obtenido al aplicar las condiciones optimizadas con la base DBU (tabla 4.6, exp. 2 vs 3). El sistema catalizador/LI, al emplear las condiciones optimizadas, se pudo reciclar hasta tres veces sin pérdida significativa de actividad ni enantioselectividad.

Al comparar las condiciones básicas de Trost y las condiciones optimizadas empleando la base DBU, observamos diferencias en el comportamiento catalítico al reciclar los sistemas catalizador/LI. Al emplear la base BSA/KOAc resulta en una disminución gradual de la enantioselectividad de 77% de *ee* hasta 50% de *ee* a lo largo de tres ciclos (tabla 4.6, exp 3), y aun cuando la conversión es completa en el segundo ciclo, esta se reduce drásticamente en el tercer ciclo (19% conversión). Por otro lado, el empleo de la base DBU genera sistemas donde la enantioselectividad conserva el mismo valor a lo largo de cuatro ciclos y la actividad se ve disminuida gradualmente hasta alcanzar en el cuarto ciclo 25% de conversión en dos horas.

La pérdida de enantioselectividad obtenida a lo largo de tres ciclos empleando condiciones básicas de Trost, puede ser consecuencia del exceso de sales resultantes de la formación del

nucleófilo, lo que influye en la disponibilidad de reactivos, ya que se ven afectados fenómenos de transferencia de masa. En este caso no es posible descartar la formación de especies catalíticas de naturaleza diversa a las presentes en el primer ciclo, mismas que permitieron obtener excesos enantioméricos moderados. Por el contrario, el empleo de la base DBU mantiene los valores de excesos enantioméricos a lo largo de los cuatro ciclos, ya que la sal que se genera es el mismo medio de reacción [HDBU][OAc], el sistema catalítico no es afectado por la acumulación de subproductos en el medio. Por otro lado, la gradual pérdida de actividad en el tercer y cuarto ciclo, empleando ambas condiciones básicas, puede ser ocasionada por el método de extracción del producto, donde es posible que una pequeña cantidad del catalizador sea retirada del medio.

El empleo de [HDBU][OAc] representa un ejemplo exitoso de un nuevo medio de reacción, mismo que al ser empleado en la reacción de AAA se puede reciclar hasta en tres ocasiones y nos proporciona buenos resultados tanto de conversión como de enantioselectividad.

4.4 Referencias

- [1]. a) Zhen-Zhen, Y.; Liang-Nian, H.; Cheng-Xia, M.; Sébastien, C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2233–2240. b) An-Guo, Y.; Li-Min, W.; Hong-Xia, D.; Jian-Hui, C.; Xin-Zhi, C.; Wei-Dong Y., *ARKIVOC*. **2009**, (xi), 288-298. c) Cassol, C.; Ebeling, G.; Ferrera, B.; Dupont, J., *Adv.Synth. Catal.* **2006**, *348*, 243–248.
- [2]. Johns, M.; Utsunomiya, M.; Incarvito, D. C.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1828-1839.
- [3]. Rosas-Hernández A. *Estudio Teórico y experimental de la selectividad en reacciones de alquilación alílica asimétrica catalizada por complejos de Pd(II)*, Tesis. M. en C. UNAM. **2012**.
- [4]. a) Trost, B.; Van Vranken, D., *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 369-422. b) Trost, B., Murphy, D. *Organometallics*. **1985**, *4*, 1145-1147.
- [5]. De la Fuente, V.; Godard, C.; Zangrando, E.; Claver, C.; Castellón, S., *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1695–1697.
- [6]. Yamaguchi, M.; Shima, T.; Yamagishi, T.; Hida, M., *Tetrahedron Letters*. **1990**, *31*, 5049–5052. b) Kmentová, I.; Gotov, B.; Solcániová, E.; Toma, Š., *Green Chem.* **2002**, *4*, 103–106.
- [7]. Guerrero-Ríos, I.; Martin, E., Manuscrito en preparación.
- [8]. Dupont, J.; Spencer, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5296-5297.

5 CONCLUSIONES

Después de analizar el trabajo desarrollado se llega a las siguientes conclusiones:

En este trabajo fue posible encontrar las condiciones óptimas para realizar la reacción de AAA catalizada por Pd/(*S*)-BINAP empleando la base DBU. Posteriormente al aplicar éstas condiciones en el novedoso LI [HDBU][OAc] obtuvimos un sistema con buenas actividades y enantioselectividades, el cual pudo ser reciclado después de la separación del producto catalítico, hasta en tres ocasiones con la mínima pérdida de actividad y manteniendo la misma enantioselectividad en todos los ciclos. Por el contrario, en los LI's base imidazol no fue posible el reciclaje del sistema catalítico debido a que el catalizador no es activo en ciclos subsecuentes.

Aun cuando en disolventes orgánicos se obtuvieron evidencias en solución del efecto de la presencia de aniones cloruro y tetrafluoroborato sobre el ligante propenilo en complejos del tipo $[Pd(\eta^3-C_3H_5)((S)-BINAP)]X$, no se observaron variaciones importantes al realizar la reacción de AAA. Lo anterior se observa tanto al realizar la reacción catalítica en diclorometano como en [HDBU][OAc].

Fue posible demostrar que empleando DBU como base para la reacción de AAA en el LI [HDBU][OAc] se genera como subproducto más LI. De esta manera se puede evitar la acumulación de subproductos en el medio de reacción, al igual que no es necesario emplear reactivos en excesos, además de proporcionar una sencilla separación del producto.

Cada una de estas ventajas hacen de [HDBU][OAc] un LI viable como medio de reacción.

6 SECCIÓN EXPERIMENTAL

En este capítulo se presenta la información referente a los procedimientos realizados durante el desarrollo de este trabajo, como son los procedimientos experimentales, las condiciones de reacción o los equipos utilizados para los análisis de los productos obtenidos de las diversas reacciones.

6.1 Información general

Las reacciones de síntesis y evaluaciones catalíticas se realizaron bajo atmosfera inerte (N_2) empleando las técnicas Schlenk. La síntesis del sustrato *rac*-3-acetoxi-1,3-difenilprop-1eno [1], del precursor catalítico $[Pd(\eta^3-C_3H_5)-((S)-BINAP)][BF_4]$ [2] y de los líquidos iónicos $[BMI][BF_4]$ [3], $[BMI][NTf_2]$ [3] y $[HDBU][OAc]$ [4], se realizaron según lo reportado en la literatura.

Los disolventes que se necesitaron secos, se prepararon de acuerdo a las técnicas comunes de secado de disolventes [5], el diclorometano y el hexano se destilaron de CaH_2 ; la trietilamina y el 1-metilimidazol se destilan de NaOH; el anhídrido acético se destiló de P_2O_5 y se mantiene seco con K_2CO_3 de donde se sustrae la cantidad necesaria, usando una jeringa adaptada con un filtro.

Los reactivos: Cloruro de metansulfonato, 1-metilimidazol, *N,O*-bis-(trimetilsilil)acetamida (BSA), acetato de potasio (KOAc), tetrafluoroborato de amonio (NH_4BF_4), bis-(trifluorometansulfonil)imida de litio ($LiNTf_2$), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), europio *tris*-[heptafluoropropilhidroximetilen-(+)-camforato] ($Eu(hfc)_3$); tetrafluoroborato de sodio ($NaBF_4$) y alcohol *trans*-1,3-difenilpropen-2-ol se emplearon de la marca Aldrich; trietilamina marca Riedel de-Häen; el bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$), el sulfato de sodio ($NaSO_4$), el anhídrido acético, el ácido acético, el butanol, el diclorometano, la acetona y el éter etílico marca J.T Baker; acetato de etilo marca Analytica; (*S*)-BINAP y $[Pd(\eta^3-C_3H_5)Cl]_2$ marca Strem Chemicals; dimetilmalonato (DMM) marca Fluka; sulfato de magnesio ($MgSO_4$), cloruro de sodio (NaCl) marca Meyer; *iso*-propanol y hexanos grado HPLC marca Honeywell; cloroformo y acetona deuterados marca CIL Cambridge.

Para determinar la conversión y el exceso enantiomérico de los productos de alquilación alílica asimétrica (AAA), se utilizó un equipo de cromatografía de líquidos de alta eficiencia HPLC; (por sus siglas en inglés) marca Waters modelo 2695 Alliance, equipado con muestreador automático, una columna quirral Daicel OJ-H ML020 de 0.46 cm de diámetro por 25 cm de largo y un detector de arreglo de diodos a una longitud de onda de 360 nm marca Waters, modelo PDA 2998. Se utilizó como eluyente una mezcla de hexano:*iso*-propanol 90:10 con un flujo de 1 mL/min. Los tiempos de retención para los analitos son: (*S*)-sustrato 9.6 min, (*R*)-sustrato 10.1 min, (*R*)-producto 15.8 min, (*S*)-producto 20.1 min.

Los espectros de RMN ^1H , ^{13}C y ^{31}P se adquirieron en un equipo VARIAN Unity Nova de 300 MHz y los espectros COSY, HSQC, HMBC y NOESY en un equipo Varian VNMRS de 400 MHz en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) de la Facultad de Química de la UNAM. Se referencia la señal residual de CHCl_3 o de $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ en los espectros de ^{13}C y ^1H , en el caso de los espectros de ^{31}P se empleó H_3PO_4 como señal de referencia. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

Los espectros de masas se adquirieron con un CG-EM Marca Termo-Electron DFS (Double Focus Sector) equipado con un analizador másico de doble sector, magnético y eléctrico. Los análisis se realizaron en la USAI de la Facultad de Química de la UNAM.

6.2 Síntesis de LI

6.2.1 Síntesis de acetato de 1,8-diazobicyclo[5.4.0]-undec-7-eno [HDBU][OAc]

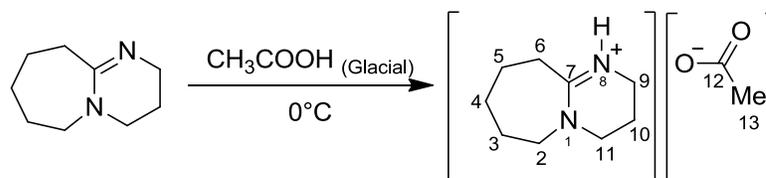


Figura 6.1 Formación del LI [HDBU][OAc]

Bajo atmósfera inerte se adiciona gota a gota, con ayuda de un embudo de adición, el ácido acético glacial (3 mL, 0.052 mol) a un matraz Schlenk que contiene DBU (7.8 ml, 0.052 mol) previamente enfriado a 0°C y con agitación vigorosa, una vez terminada la adición, se calienta lentamente a 60°C y se continua agitando durante 24 horas. Posteriormente se coloca en vacío para secar durante 6 horas a 60°C, obteniendo un líquido color amarillo pálido muy viscoso y un rendimiento cuantitativo del producto [HDBU][OAc].

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 3.44-3.37 (m, 6H, $\text{C}_{2,9,11}$), 2.85-2.84 (m, 2H, C_6), 2.01-1.94 (m, 2H, C_{10}), 1.96 (s, 3H, C_{13}) 1.74-1.64 (m, 6H, $\text{C}_{3,4,5}$); **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.5MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 178.11 (C_{13}), 165.90 (C_7), 54.08 (C_2), 48.61 (C_{11}), 38.01 (C_9), 31.92 (C_6), 29.19 (C_5), 27.11 (C_3), 24.76 (C_{12}), 22.22 (C_4), 19.78 (C_{10}); Señales asignadas mediante COSY, HMBC, HSQC; **CG-EM**: $m/z = 212$ ($\text{M}+1$), 152 [$\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$] $^+$. (Anexo A).

6.2.2 Síntesis de 3-butil-1-metansulfonato (BuMeSO_3)

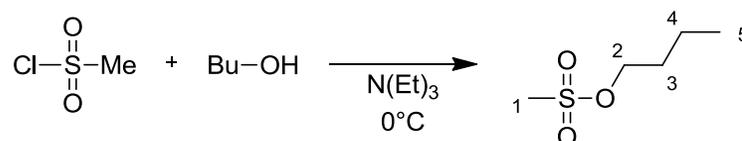


Figura 6.2 Formación de BuMeSO_3

Bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona gota a gota el cloruro de metansulfonilo (20 mL, 0.26 mol) sobre una disolución de *n*-butanol (23 mL, 0.25 mol), trietilamina recién destilada (37 mL, 0.25 mol), diclorometano recién destilado (200 mL) y con agitación vigorosa a una temperatura de 0°C. Terminada la adición, se lleva a temperatura ambiente y se continúa agitando dos horas más, durante este tiempo se forma un precipitado de $[\text{NH}(\text{Et})_3\text{Cl}]$. Se adiciona agua (50 mL) para disolver esta sal, se separa la fase acuosa de la orgánica, esta última se lava con agua (2x100 mL) y se seca con MgSO_4 anhidro para después evaporar el disolvente a presión reducida y así obtener el producto crudo, el cual se destila (100°C y 15 mbar de presión) obteniendo el producto 3-butil-1-metansulfonato como un líquido ligeramente amarillento (84.45% de rendimiento). **RMN ^1H** (300MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ_{ppm} : 4.2 (t, 2H, $J=6.5$, C_2); 2.97 (s, 3H, C_1); 1.70 (quint, 2H, $J=7.2$, C_3); 1.39 (sex, 2H, $J=7.2$, C_4); 0.92 (t, 3H, $J=7.2$, C_5). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (300MHz, CDCl_3) δ_{ppm} : 70.04 (C_1), 37.49 (C_2), 31.19 (C_3), 18.82 (C_4), 13.62 (C_5) (Anexo B).

6.2.3 Síntesis de metansulfonato de 3-butil-1-metilimidazolio [BMI][MeSO₃]

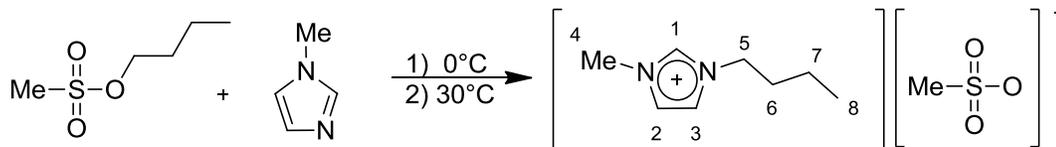


Figura 6.3 Formación de [BMI][MeSO₃]

Bajo atmósfera inerte, se adiciona gota a gota 1-metilimidazol destilado (17.45 g, 0.213 mol) al matraz que contiene 3-butil-1-metansulfonato (32.35 g, 0.213 mol) a 0°C y con agitación vigorosa. Al terminar la adición se calienta a 30°C y se deja agitando por 24 horas. Si es necesario se adicionan algunos cristales del 3-butil-1-metilimidazolio de metansulfonato para inducir la cristalización. Se recrystaliza de acetona a -45°C para purificar y se lava (6x20 mL) con acetona fría para obtener cristales blancos (86.06% de rendimiento). **RMN ¹H** (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ_{ppm}: 10.75 (s, 1H, C₁); 8.21 (s, 1H, J=29.1C₂); 8.12 (s, 1H, J=29.1, C₃); 5.07 (t, 2H, J= 7.2 Hz, C₅); 4.85 (s, 3H, C₄); 3.59 (s, 3H, C₉); 2.67 (quint, 2H, J= 7.2 Hz, C₆); 2.16 (sex, 2H, J=7.2 Hz, C₇); 3.32 (t, 3H, J= 7.2 Hz, C₈); **RMN ¹³C{¹H}** (75.5 MHz, (CD₃)₂CO) δ_{ppm}: 138.80 (C₁); 124.54 (C₂); 123.23 (C₃); 49.72 (C₅); 40.07 (C₉); 36.34 (C₄); 32.85 (C₆); 19.91 (C₇); 13.72 (C₈) (Anexo B).

6.2.4 Síntesis de tetrafluoroborato de 3-butil-1-metilimidazolio [BMI][BF₄]

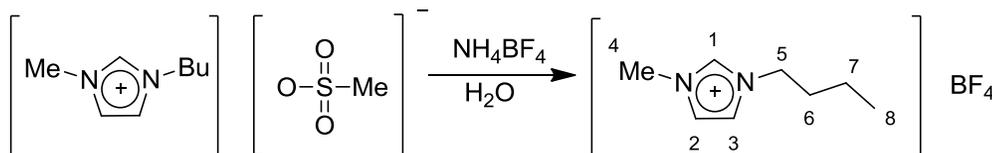


Figura 6.4 Formación del LI [BMI][BF₄]

La reacción de intercambio aniónico se lleva a cabo al disolver [BMI][MeSO₃] (21.29 g, 0.091 mol) en agua destilada (10 mL) y mezclarlo con NH₄BF₄ (10.79 g, 0.103 mol)

también disuelto en agua destilada (19.5 mL), se agitan vigorosamente durante 30 min, posteriormente se adiciona más NH_4BF_4 (7.66 g, 0.073 mol) disuelto en agua destilada (1.3 mL) y se continúa agitando 30 min más. Para purificar el producto se adiciona CH_2Cl_2 (52 mL), se separa la fase orgánica y se seca con MgSO_4 durante 30 min, se pasa por alúmina neutra (2 cm), se evaporar el disolvente a presión reducida y finalmente se seca a 60°C con vacío durante 3 horas, obteniendo así un líquido poco viscoso, amarillento y translúcido (43.2% de rendimiento). **RMN ^1H** (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ_{ppm} =8.93 (s, 1H, C₁); 7.71 (*pseudo-d*, 1H, $J=16.6$, C₂); 7.65 (*pseudo-d*, 1H, $J=16.6$, C₃); 4.30 (t, 2H, $J=7.4$, C₅); 3.99 (s, 3H, C₄); 1.87 (q, 2H, $J=7.4$, C₆); 1.32 (sext, 2H, $J=7.4$, C₇); 0.90 (t, 3H, $J=7.4$, C₈); **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.5 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ_{ppm} =137.46 (C₁); 124.52 (C₂); 123.14 (C₃); 49.95(C₅); 36.33 (C₄); 32.55 (C₆); 19.75 (C₇); 13.49 (C₈) (Anexo B).

6.2.5 Síntesis de *bis*-(trifluorometansulfonil)imida de 3-buti-1-metilimidazolio [BMI][NTf₂]

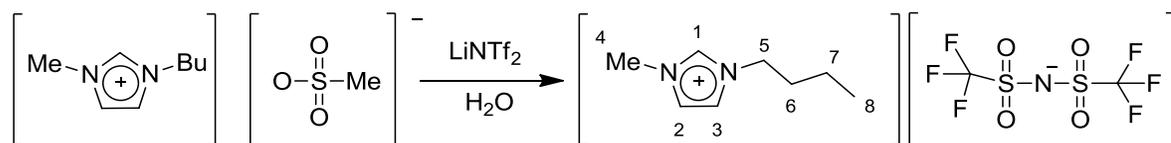


Figura 6.5 Formación del LI [BMI][NTf₂]

La reacción de intercambio aniónico se lleva a cabo al disolver [BMI][MeSO₃] (6.94 g, 0.0296 mol) en agua destilada (20 mL) y adicionarle LiNTf₂ (8.597 g, 0.0299 mol) disuelto en agua destilada (10 mL), se agita vigorosamente durante 30 min, se adiciona CH_2Cl_2 (35 mL) se separa la fase orgánica y se lava con agua destilada (3x10 mL) se seca con MgSO_4 por 30 min. El disolvente se evapora a presión reducida posteriormente se deja a 60°C con vacío durante toda la noche para obtener un líquido no viscoso y poco amarillento (56% de rendimiento). **RMN ^1H** (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ_{ppm} : 9.0 (s, 1H), 7.74 (*pseudo-d*, 1H, $J=16.6$), 7.68 (*pseudo-d*, 1H, $J=16.6$), 4.33 (t, 2H, $J=7.4$), 4.03 (s, 3H), 1.89 (q, 2H, $J=7.4$), 1.35 (sext, 2H, $J=7.4$), 0.91 (t, 3H, $J=7.4$); **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.5 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ_{ppm} : 134.44 (C₁); 125.11 (C₂); 123.25 (C₃); 50.2 (C₅); 36.62 (C₄); 32.68 (C₆); 19.90 (C₇); 13.57 (C₈) (Anexo B).

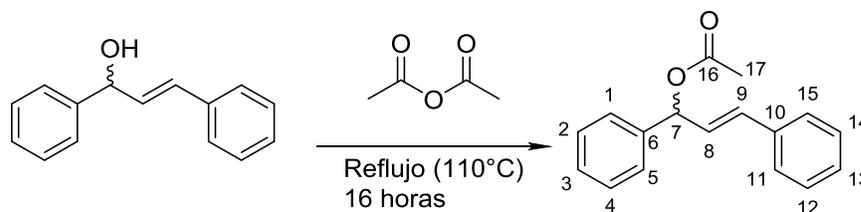
6.3 Síntesis de sustrato *rac*-3-acetoxi-1,3-difenilprop-1-eno

Figura 6.6 Formación del sustrato

En un matraz bajo atmósfera inerte se coloca el alcohol *trans*-1,3-difenil-2-propen-1-ol (10.52 g, 50 mmol) al que se le adiciona lentamente anhídrido acético destilado y filtrado (6 ml, 60 mmol). La mezcla se agita vigorosamente y se calienta a 110°C en sistema de reflujo durante 16 horas bajo atmósfera de nitrógeno. Se enfría a temperatura ambiente y se adiciona éter etílico (30 mL), la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ hasta pH neutro o ligeramente básico, se filtra y se quita el disolvente a presión reducida obteniendo un líquido amarillo viscoso (81.6% de rendimiento).

Se verifica su pureza mediante cromatografía de líquidos de alta eficiencia (HPLC), observando la señal de cada enantiómero del 3-acetoxi-1,3-difenilprop-1-eno con T_R=9.6 min para el enantiómero (*S*) y T_R=10.1 min para el enantiómero (*R*) con una pureza >99.6%. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 7.45-7.10 (m, 10H, Ar, C_{1-5,11-15}); 6.65-6.55 (d, *J*=15.76Hz, 1H, C₉); 6.45-6.38 (d, *J*=6.63Hz, 1H, C₈); 6.35-6.25 (dd, *J*=15.76, 6.63Hz 1H, C₇); 2.16 (s, 3H, C₁₇). **RMN ¹³C{¹H}** (75.5 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 170 (C₁₆); 139.3 (C₆); 136.2 (C₁₀); 132.6 (C₉); 128.72 (C_{12,14}); 128.66 (C_{2,4}); 128.26 (C₃); 128.15 (C₁₃); 127.5 (C₈); 127.1 (C_{11,15}); 126.7 (C_{1,5}); 76.2 (C₇); 21.44 (C₁₇) (Anexo D).

6.4 Síntesis del precursor catalítico $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)((S)\text{-BINAP})][\text{X}]$

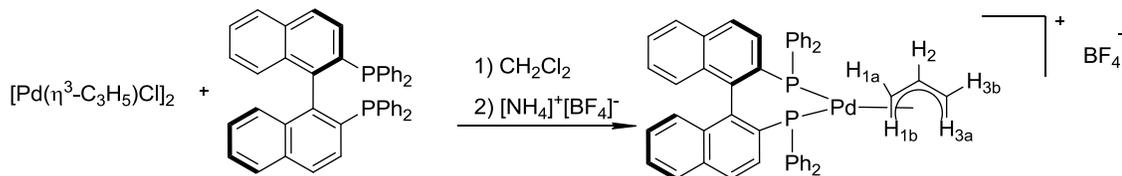


Figura 6.7 Formación del precursor catalítico $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)((S)\text{-BINAP})][\text{BF}_4]$

El precursor catalítico se sintetiza por dos métodos: Método A, formación *in situ*, bajo atmósfera inerte se adiciona (*S*)-BINAP (0.364 mmol, 228.5 mg) al dímero $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (0.145 mmol, 53.2 mg) con CH_2Cl_2 (35 mL) y se agita durante 30 min para tener $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)((S)\text{-BINAP})][\text{Cl}]$ con un excedente de (*S*)-BINAP equivalente a una relación de Pd:(*S*)-BINAP de 1:1.25.

Método B, complejo preformado, bajo atmósfera inerte se adiciona (*S*)-BINAP (0.291 mmol, 182.7 mg) al dímero $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (0.145 mmol, 53.2 mg) con CH_2Cl_2 (35 mL) y se agita durante 30 min para tener $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)((S)\text{-BINAP})][\text{Cl}]$, después se intercambia el contraión, para lo cual se adiciona NH_4BF_4 (0.58 mmol, 60.9 mg) y se agita durante 4.5 horas más, luego se evapora el disolvente a presión reducida hasta sequedad. Para purificar el complejo, se redissuelve en 20 mL de CH_2Cl_2 , se filtra con celita, se reduce el volumen hasta aproximadamente 1 mL y se recristaliza de CH_2Cl_2 /éter etílico a -50°C , teniendo cristales opacos de color amarillo claro (91.5% de rendimiento), cuando se emplea se este complejo preformado, se adiciona (*S*)-BINAP para tener un excedente de (*S*)-BINAP equivalente a una relación de Pd:(*S*)-BINAP de 1:1.25.

RMN ^1H (300 MHz, CD_2Cl_2) δ_{ppm} : 7.67-7.52 (m, 20H), 7.45-7.31 (m, 2H), 7.31-7.18 (m, 2H), 7.17-6.96 (m, 4H), 6.83-6.93 (m, 1H), 6.76-6.64 (m, 2H), 6.56 (d, 1H, $J=8.60$ Hz), 5.94 (sept, 1H, H_2), 4.15 (t, 1H, H_{1a}), 4.01 (t, 1H, H_{3a}), 3.89 (t, 1H, H_{3b}), 2.89 (t, 1H, H_{1b}); **^1H $\{^{31}\text{P}\}$** (300 MHz, CD_2Cl_2) δ_{ppm} : 7.80-7.48 (m, 15H), 7.48-7.29 (m, 5H), 7.25 (d, 2H), 7.19-7.00 (m, 4H), 6.88 (c, 2H), 6.8-6.2 (m, 5H), 6.56 (d, 1H, $J=8.54$ Hz), 5.84 (sept, 1H, H_2), 4.18 (d, 1H, H_{1a} , $J=6.45$ Hz), 4.03 (d, 1H, H_{3a} , $J=7.11$ Hz), 3.90 (d, 1H, H_{3b} , $J=13.08$ Hz), 2.92 (d, 1H, H_{1b} , $J=13.47$ Hz); **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75.5 MHz, CD_2Cl_2) δ_{ppm} : 139.13, 138.53, 134.77, 133.87, 133.56, 130.92, 128.24, 128.93, 128.23, 127.55, 127.23, 127.05,

126.73, 125.1, 124.63, 123.76 (C₂), 80.46 (C₁), 73.66 (C₃), 53.57. **RMN** ³¹P (121MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 22.335 (cuarteto A-B 2P *J*=49.61). **RMN** ³¹P {¹H} (121MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 22.34 (cuarteto A-B 2P *J*=43.56). (Anexo C)

6.5 Reacciones catalíticas de alquilación alílica asimétrica.

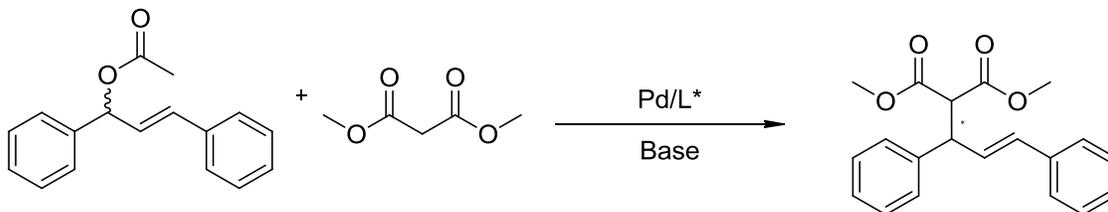


Figura 6.8 Reacción genérica de AAA.

Después de formar el precursor catalítico por el método A o B, se adicionan el sustrato (*rac*-3-acetoxi-1,3-difenilprop-1-eno) (500 μmol, 126 mg), el DMM (1500 μmol, 171 μL)* y la base (1500 μmol, 233 μL de DBU o 366 μL de BSA)*. Cuando se utiliza BSA como base se adiciona una punta de espátula de acetato de potasio para que inicie la reacción.

* Excepto cuando se indica otra cantidad.

Una vez iniciada la reacción se monitorea tomando una muestra (con la punta de una pipeta Pasteur) cada 15 minutos durante 1 hora y posteriormente cada 30 minutos hasta completar 2 horas de reacción. A cada muestra se le adiciona éter etílico (~1 mL) y se lava con NH₄Cl (~1 mL) para eliminar el líquido iónico, la base y el nucleófilo que no haya reaccionado. Posteriormente se pasa la fase orgánica por una columna de gel de sílice (aproximadamente de 5 cm de alto) con el fin de eliminar el paladio.

La reacción se sigue mediante CCF usando una mezcla hexano/acetato de etilo 6:1, al no observarse sustrato presente (*R_f*=0.73), se extrae el producto de reacción con éter etílico (3x5 mL), se lava la fase orgánica con una disolución de NH₄Cl (3x10 mL) seguido de H₂O (3x10 mL). Se seca con MgSO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Se purifica el producto de reacción por columna cromatográfica con eluyente hexano/acetato de etilo 6:1 y se analiza la muestra por RMN de ¹H en CDCl₃ (anexo E).

Cada muestra tomada se analiza mediante HPLC, para lo cual se evapora el éter y se disuelve la muestra con una mezcla de reactivos grado HPLC hexanos:*iso*-propanol en proporción 90:10, la muestra se inyecta en el HPLC obteniendo los siguientes tiempos de retención: (*S*)-sustrato 9.6 min, (*R*)-sustrato 10.1 min, (*R*)-producto 15.8 min, (*S*)-producto 20.1 min (anexo D). Alternativamente se pudo determinar el exceso enantiomérico mediante RMN de ^1H con la utilización del reactivo de desplazamiento $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ [6], para lo cual se adicionó el reactivo de desplazamiento en una proporción molar de producto: $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ 1:0.5 y se adquirió el espectro de RMN de ^1H , donde se observa que las señales correspondientes a los metilos del grupo malonato se desdoblan, permitiéndonos conocer la proporción de cada enantiómero (anexo F).

El producto de alquilación alílica asimétrica (dimetil-2-(1,3-difenilalil)malonato) es sólido, ligeramente amarillento y cristalino; el cual presenta las siguientes señales de **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3): δ_{ppm} : 7.05-7.45 (m, 10H), 6.45-.636 (d, 1H, $J=15.82$), 6.31 (d, 1H, $J=8.42$), 6.27 (d, 1H, $J=9.10$), 4.23 (dd, 1H $J=8.46$ y 10.96Hz), 3.92 (d, 1H, $J=10.77\text{Hz}$), 3.65 (s, 3H), 3.45(s, 3H). En presencia del reactivo de desplazamiento $\text{Eu}(\text{hfc})_3$, las señales de δ_{ppm} : 3.65 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{OMe}$) y 3.45(s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{OMe}$), se separaron al formarse diastereoisómeros, donde las señales que correspondían al enantiómero (*R*) ahora están en un desplazamiento de δ_{ppm} : 3.94 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{OMe}$) y 3.71 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{OMe}$) y las correspondientes al enantiómero (*S*) en δ_{ppm} : 3.87 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{OMe}$) y 3.72 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{OMe}$) (anexo F).

6.6 Reciclaje del sistema catalítico

Para realizar el reciclaje del sistema catalítico (LI/Pd/(*S*)-BINAP), bajo atmósfera inerte se adiciona hexano destilado (10x3 mL) y se agita vigorosamente durante 4 min, pasado este tiempo se separa la fase orgánica y se repite el procedimiento hasta que en CCF no se observen las señales del producto ($R_f=0.45$) o sustrato ($R_f=0.73$), posteriormente se evapora el hexano remanente a presión reducida por una hora y con agitación.

Una vez seco el sistema catalítico, se puede recargar el sistema adicionando más sustrato, nucleófilo y base.

6.7 Referencias

- [1]. Ranu, B. C., Dey, S. S., Hajra, A., *Green Chemistry*, **2003**, 5, 44–46.
- [2]. Johns, M., Utsunomiya, M., Incarvito, D. C., Hartwig, J.F., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1828-1839.
- [3]. Cassol, C., Ebeling, G., Ferrera, B., Dupont, J., *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 243-248.
- [4]. An-Guo, Y., Li.Min, W., Hong-Xiao, D., Jian-Hui, C., Xin-Zhi, C., Wei-Dong. Y., *ARKIVOC*. **2009**, (xi), 288-298.
- [5]. Armarego, W., Perrin, D., *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier, 4th ed., **1996**.
- [6]. Whitesides, G. M., Lewis, D. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6979–6980.

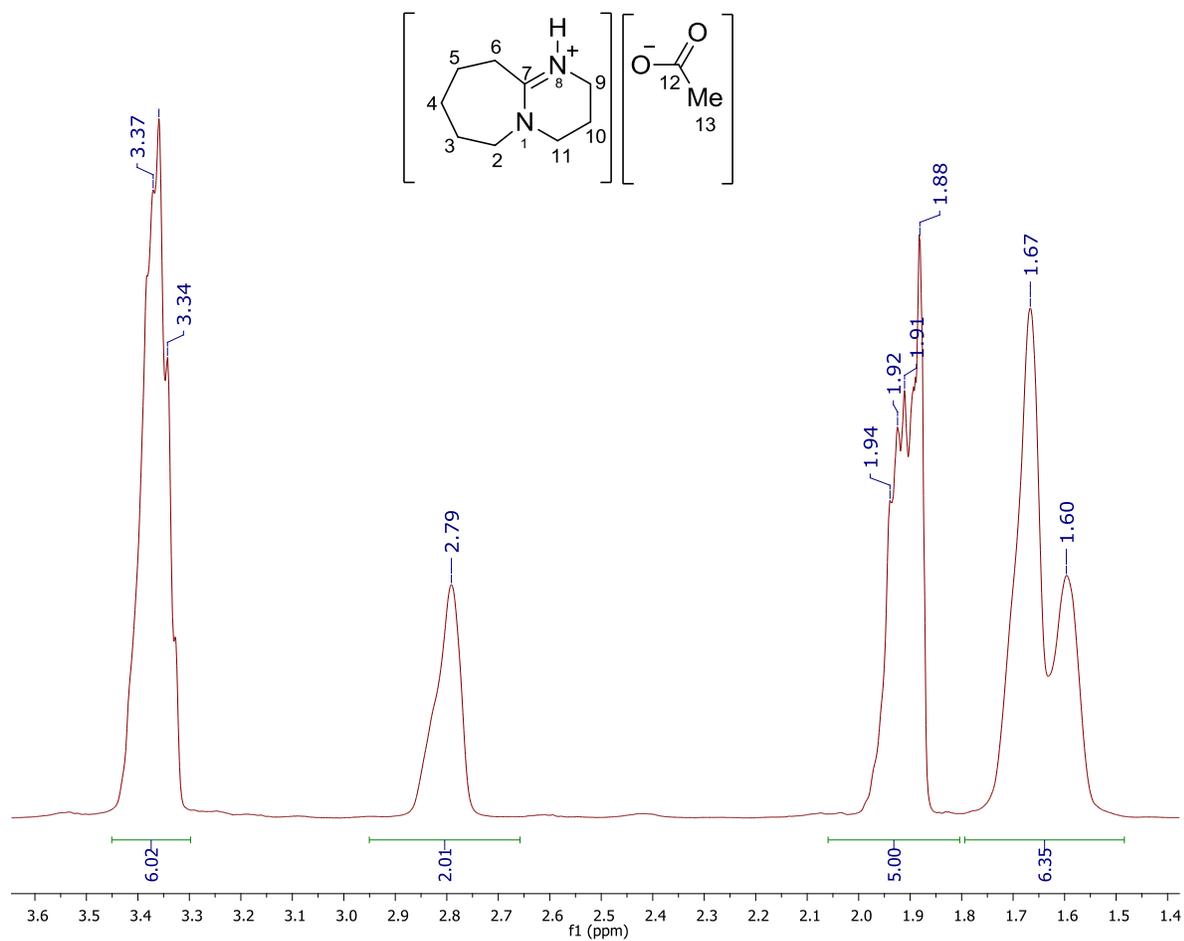
7 Anexos

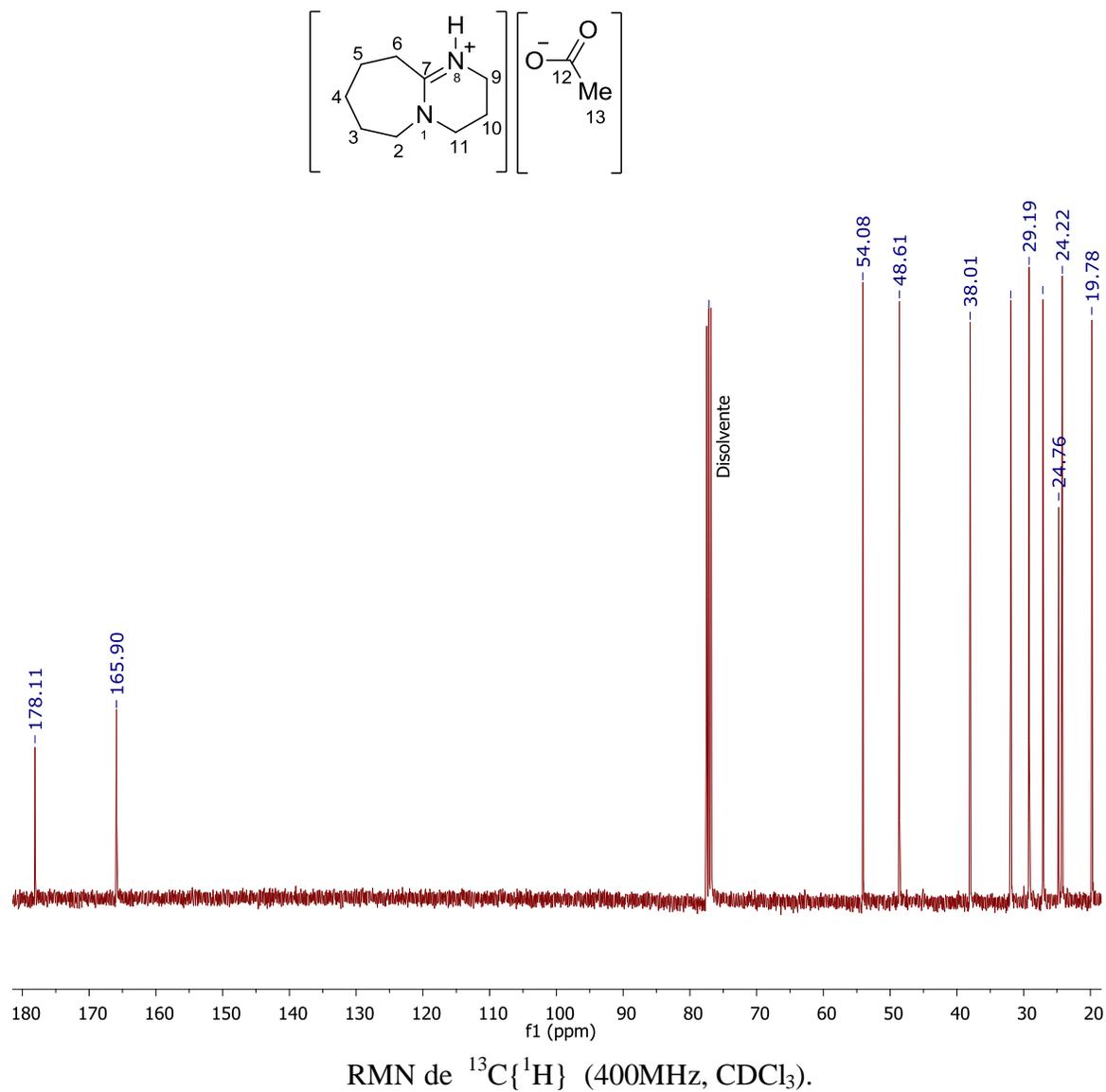
7.1. Anexo A	66
7.1.1. [HDBU][OAc]	
7.1.1.1. Espectro de RMN de ^1H	
7.1.1.2. Espectro de RMN de ^{13}C	
7.1.1.3. Espectro de RMN de HSQC	
7.1.1.4. Espectro de RMN de HMBC	
7.1.1.5. Espectro de CG-EM	
7.2. Anexo B	71
7.2.1. BuMeSO ₃	
7.2.1.1. Espectro de RMN de ^1H	
7.2.2. [BMI][BF ₄]	
7.2.2.1. Espectro de RMN de ^1H	
7.2.2.2. Espectro de RMN de ^{13}C	
7.2.3. [BMI][NTf ₂]	
7.2.3.1. Espectro de RMN de ^1H	
7.2.3.2. Espectro de RMN de ^{13}C	
7.3. Anexo C	76
7.3.1. Precursor catalítico [Pd($\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5$)(<i>S</i>)-BINAP][BF ₄]	
7.3.1.1. Espectro de RMN de ^1H (400MHz)	
7.3.1.2. Espectro de RMN de ^1H (300MHz)	
7.3.1.3. Espectro de RMN de ^1H { ^{31}P }	
7.3.1.4. Espectro de RMN de ^{31}P	
7.3.1.5. Espectro de RMN de ^{13}C	
7.3.1.6. Espectro de RMN de H,H-COSY	
7.3.1.7. Espectro de RMN de H,H-NOESY	
7.3.1.8. Espectro de RMN de HSQC	
7.3.1.9. Espectro de RMN de HMBC	
7.3.1.10. Espectro de RMN de EM	
7.3.2. Precursor catalítico [Pd($\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5$)(<i>S</i>)-BINAP][Cl]	
7.3.2.1. Espectro de RMN de ^1H	
7.3.2.2. Espectro de RMN de ^{31}P	
7.4. Anexo D	88
7.4.1. Sustrato 3-acetoxi-1,3-difenilprop-1-eno	
7.4.1.1. Espectro de RMN de ^1H	
7.4.2. Producto (dimetil-2-(1,3-difenil-1-alil)malonato)	
7.4.2.1. Espectro de RMN de ^1H	

- 7.4.3. Producto (dimetil-2-(1,3-difenil-1-alil)malonato) en presencia de reactivo de desplazamiento $\text{Eu}(\text{hfc})_3$
- 7.4.4. Cromatograma del sustrato 3-acetoxi-1,3-difenilprop-1-eno
- 7.4.5. Cromatograma del producto *rac*-(dimetil-2-(1,3-difenil-1-alil)malonato)
- 7.5. Anexo E 92**
- 7.5.1. Análisis de catálisis seleccionadas mediante HPLC
 - 7.5.1.1. Cromatograma de AAA en DCM bajo condiciones de Trost
 - 7.5.1.2. Cromatograma de AAA en DCM bajo condiciones optimizadas
 - 7.5.1.3. Cromatograma de AAA en $[\text{BMI}][\text{BF}_4]$ bajo condiciones de Trost
 - 7.5.1.4. Cromatograma de AAA en $[\text{BMI}][\text{BF}_4]$ bajo condiciones optimizadas
 - 7.5.1.5. Cromatograma de AAA en $[\text{BMI}][\text{NTf}_2]$ bajo condiciones de Trost
 - 7.5.1.6. Cromatograma de AAA en $[\text{BMI}][\text{NTf}_2]$ bajo condiciones optimizadas
 - 7.5.1.7. Cromatograma de AAA en $[\text{HDBU}][\text{OAc}]$ bajo condiciones de Trost
 - 7.5.1.8. Cromatograma de AAA en $[\text{HDBU}][\text{OAc}]$ bajo condiciones optimizadas
 - 7.5.1.9. 2º Ciclo: Cromatograma de AAA en $[\text{HDBU}][\text{OAc}]$ bajo condiciones de Trost
 - 7.5.1.10. 3^{er} Ciclo: Cromatograma de AAA en $[\text{HDBU}][\text{OAc}]$ bajo condiciones de Trost
 - 7.5.1.11. 2º Ciclo: Cromatograma de AAA en $[\text{HDBU}][\text{OAc}]$ bajo condiciones optimizadas
 - 7.5.1.12. 3^{er} Ciclo: Cromatograma de AAA en $[\text{HDBU}][\text{OAc}]$ bajo condiciones optimizadas

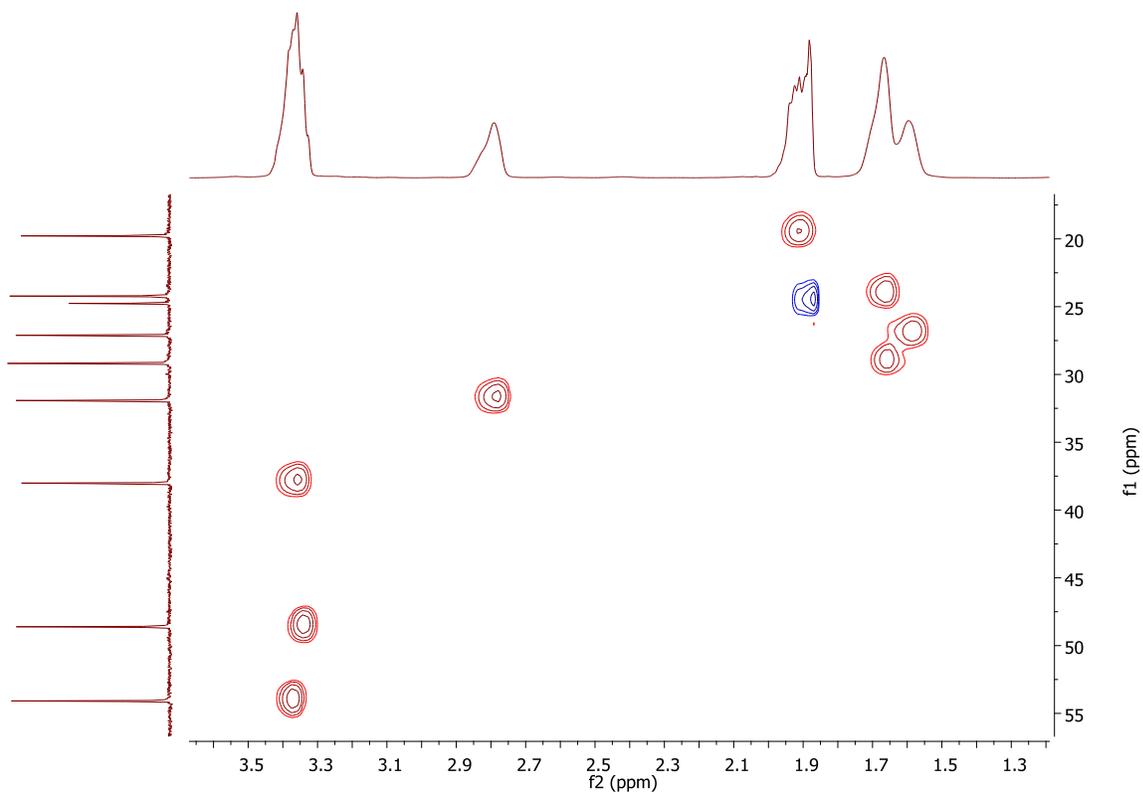
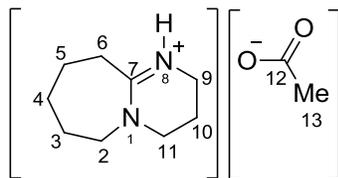
Anexo A

7.1.1. Líquido iónico [HDBU][OAc]

7.1.1.1. Espectro de RMN de ^1H RMN de ^1H (400MH, CDCl_3).

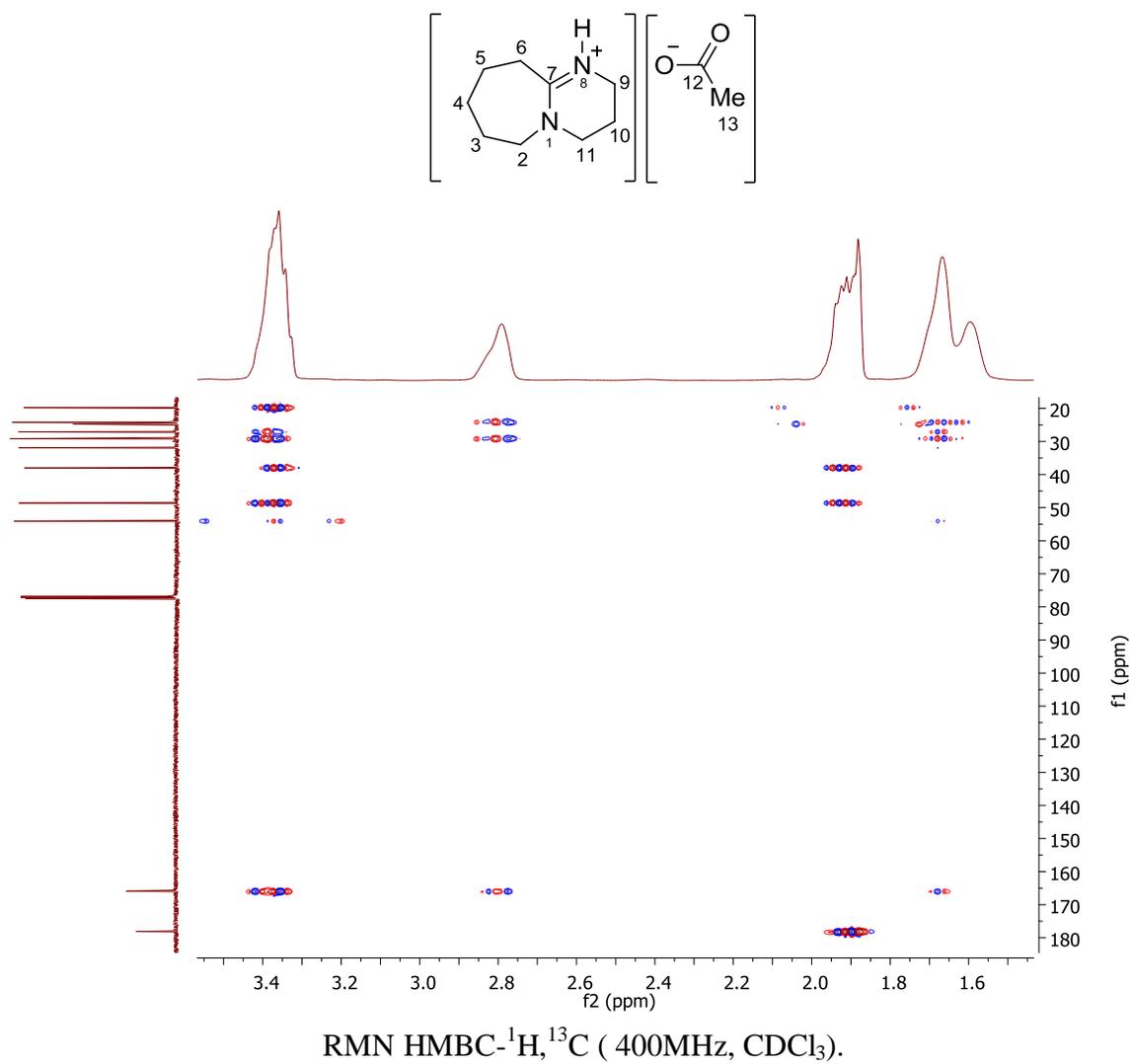
7.1.1.2. Espectro de RMN de ^{13}C 

7.1.1.3. Espectro de RMN de HSQC

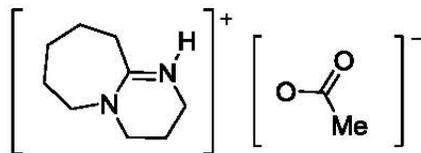


RMN HSQC- ^1H , ^{13}C (400MHz, CDCl_3).

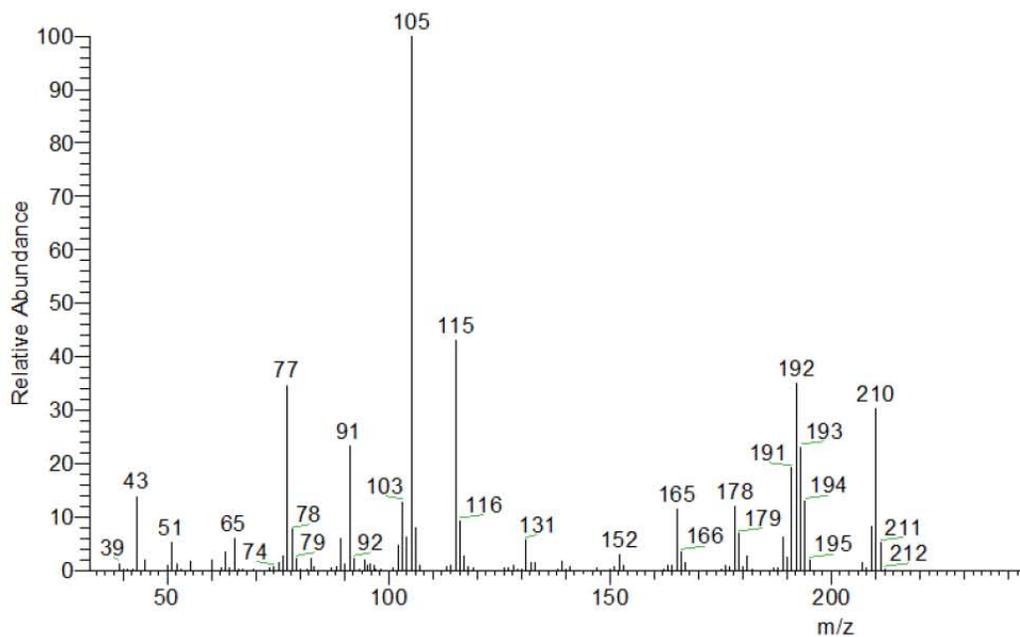
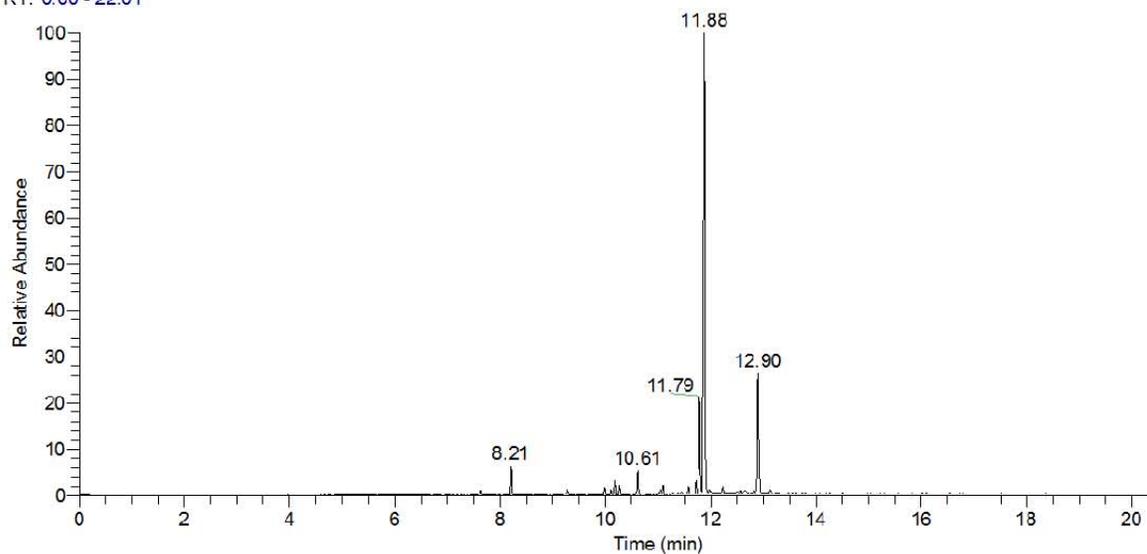
7.1.1.4. Espectro de RMN de HMQC



7.1.1.5. Espectro de CG-EM de [HDBU][OAc]

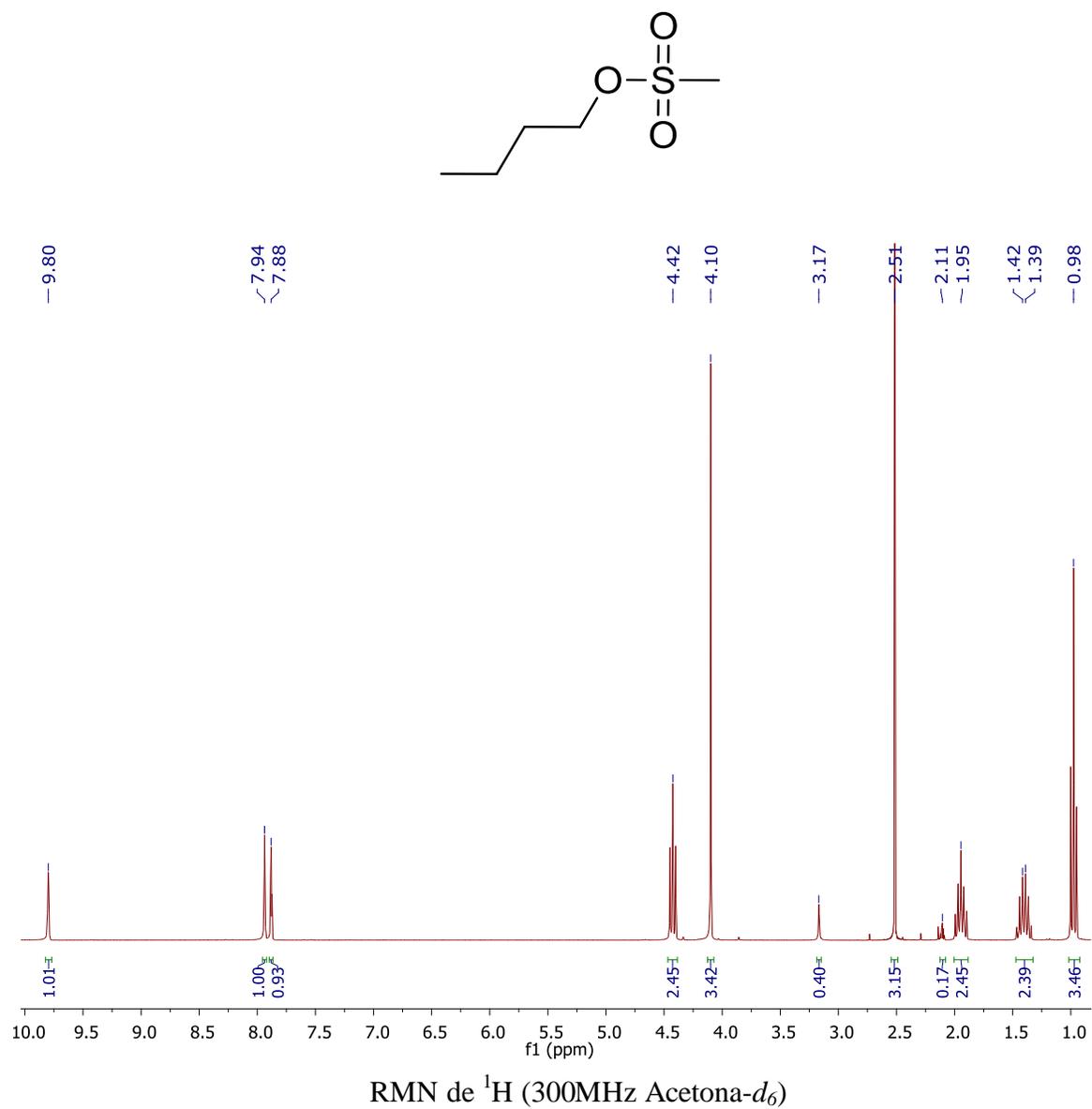


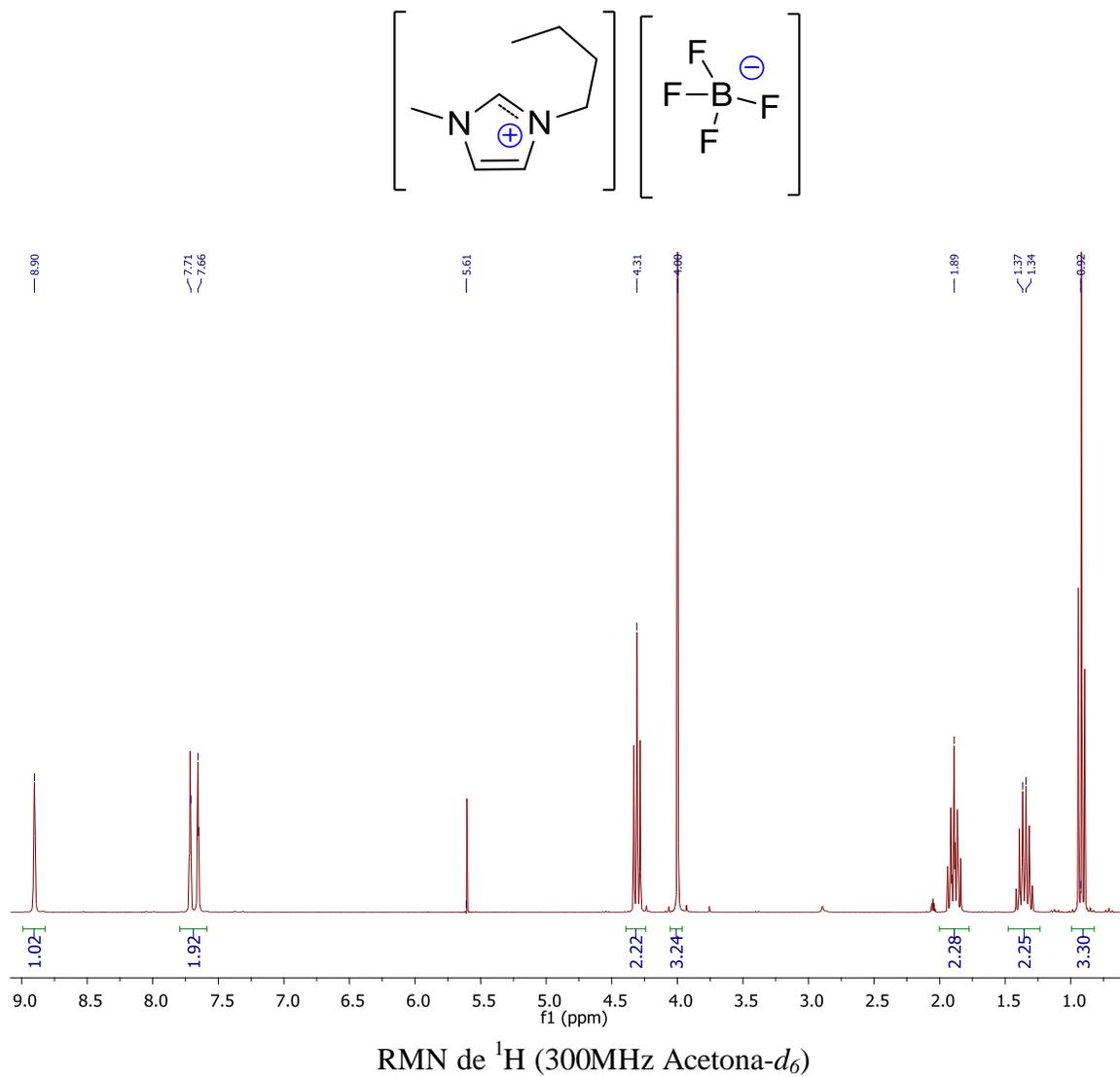
RT: 0.00 - 22.01

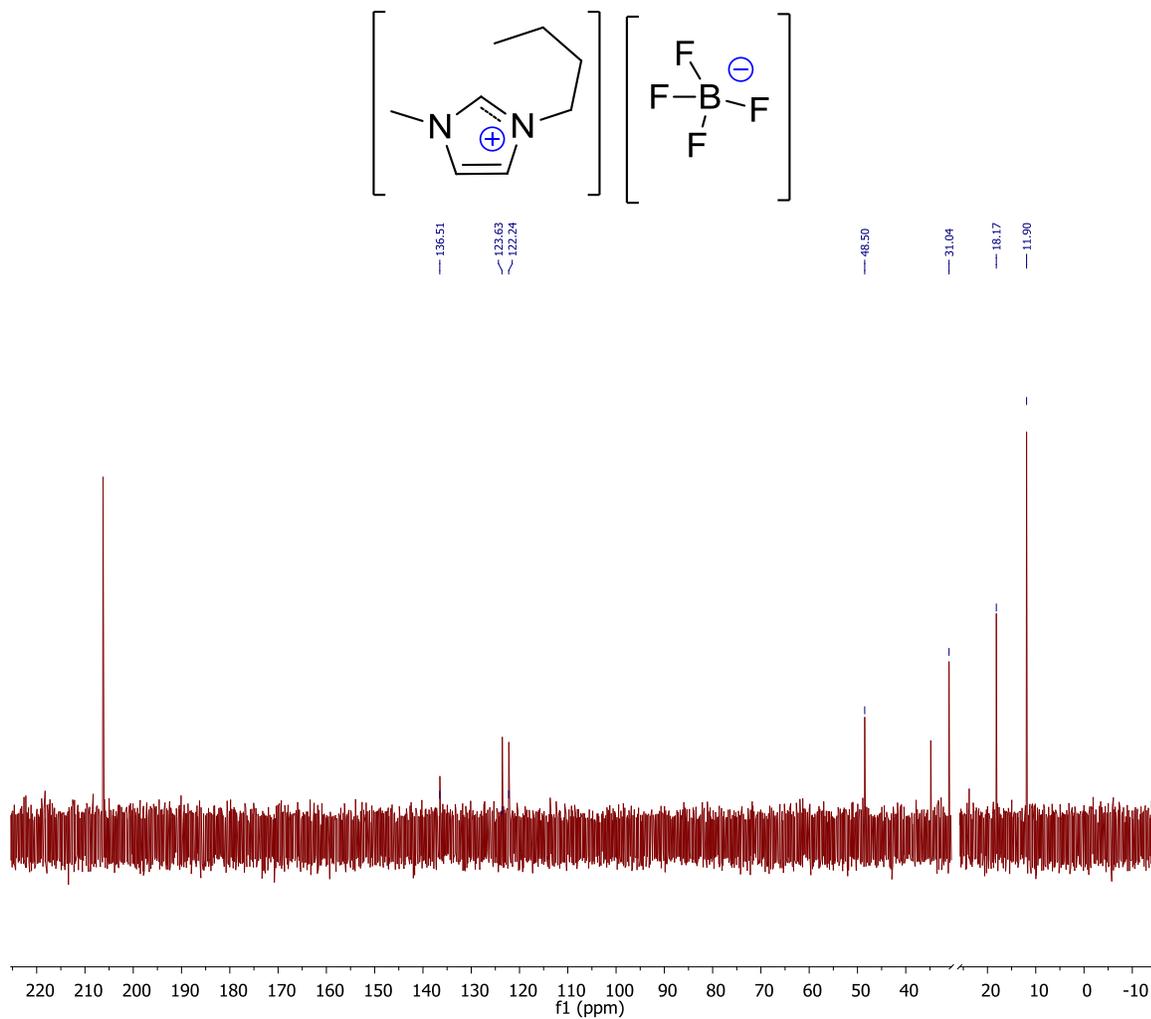


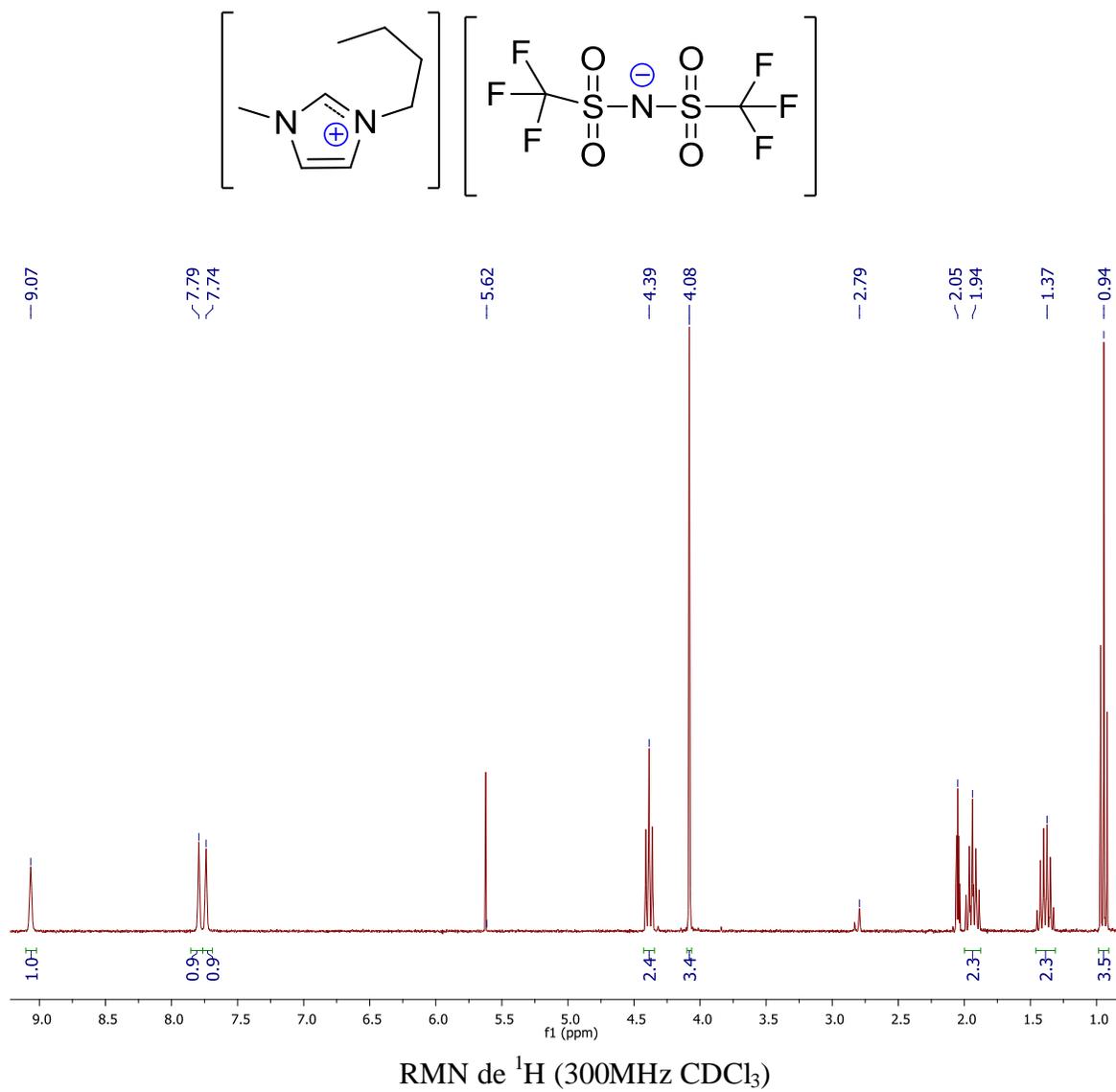
Anexo B

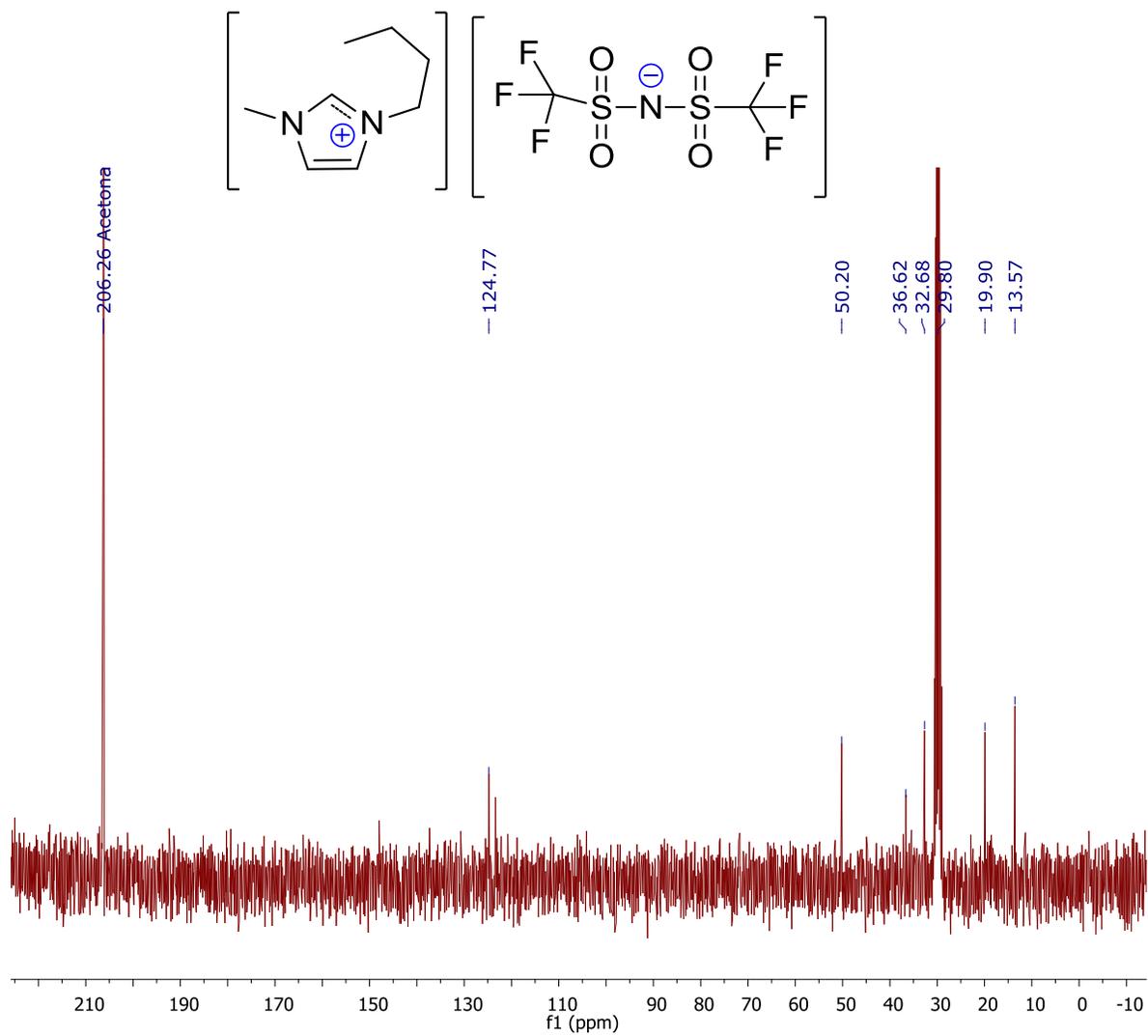
7.2. Anexo B

7.2.1. BuMeSO₃7.2.1.1. Espectro de RMN de ¹H

7.2.2. Líquido iónico [BMI][BF₄]7.2.1.1. Espectro de RMN de ¹H

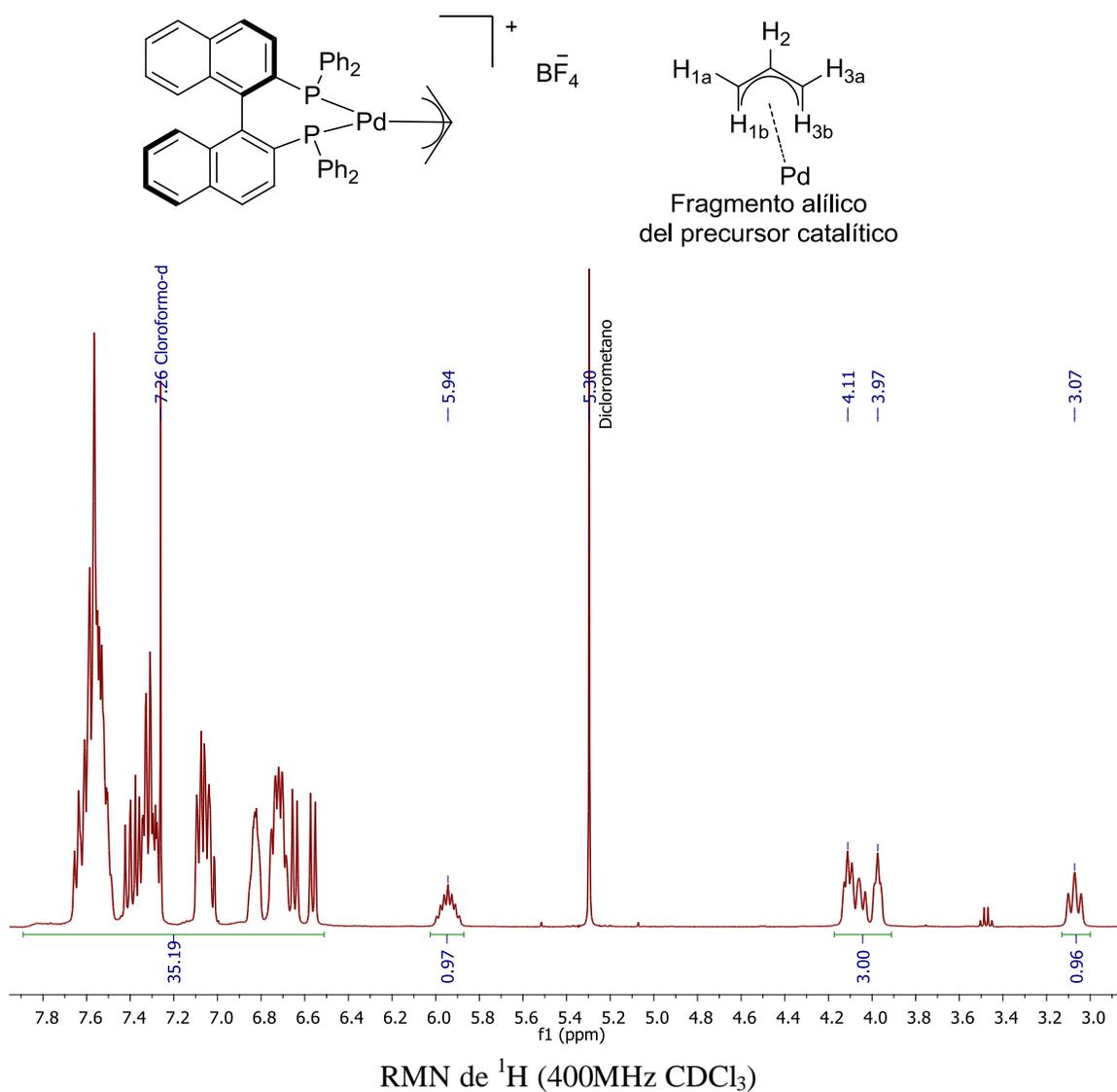
7.2.2. Líquido iónico [BMI][BF₄]7.2.2.1. Espectro de RMN de ¹³CRMN de ¹³C (300MHz Acetona-d₆)

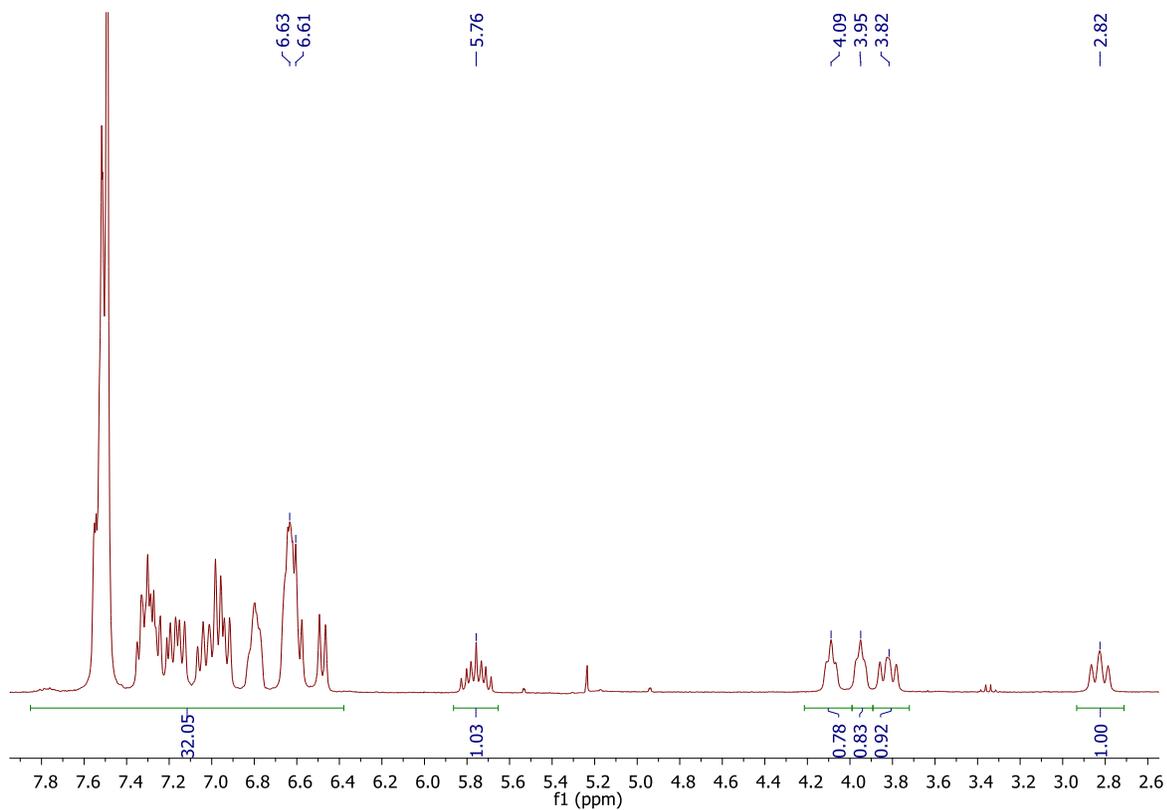
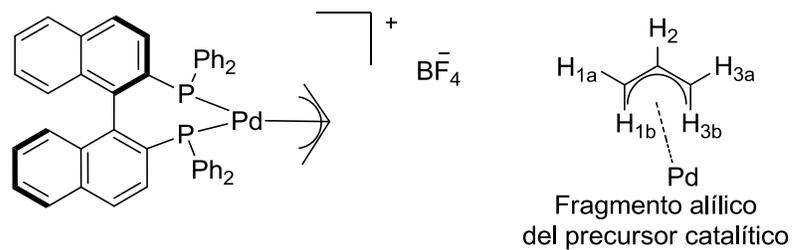
7.2.3. Líquido iónico [BMI][NTf₂]7.2.3.1. Espectro de RMN de ¹H

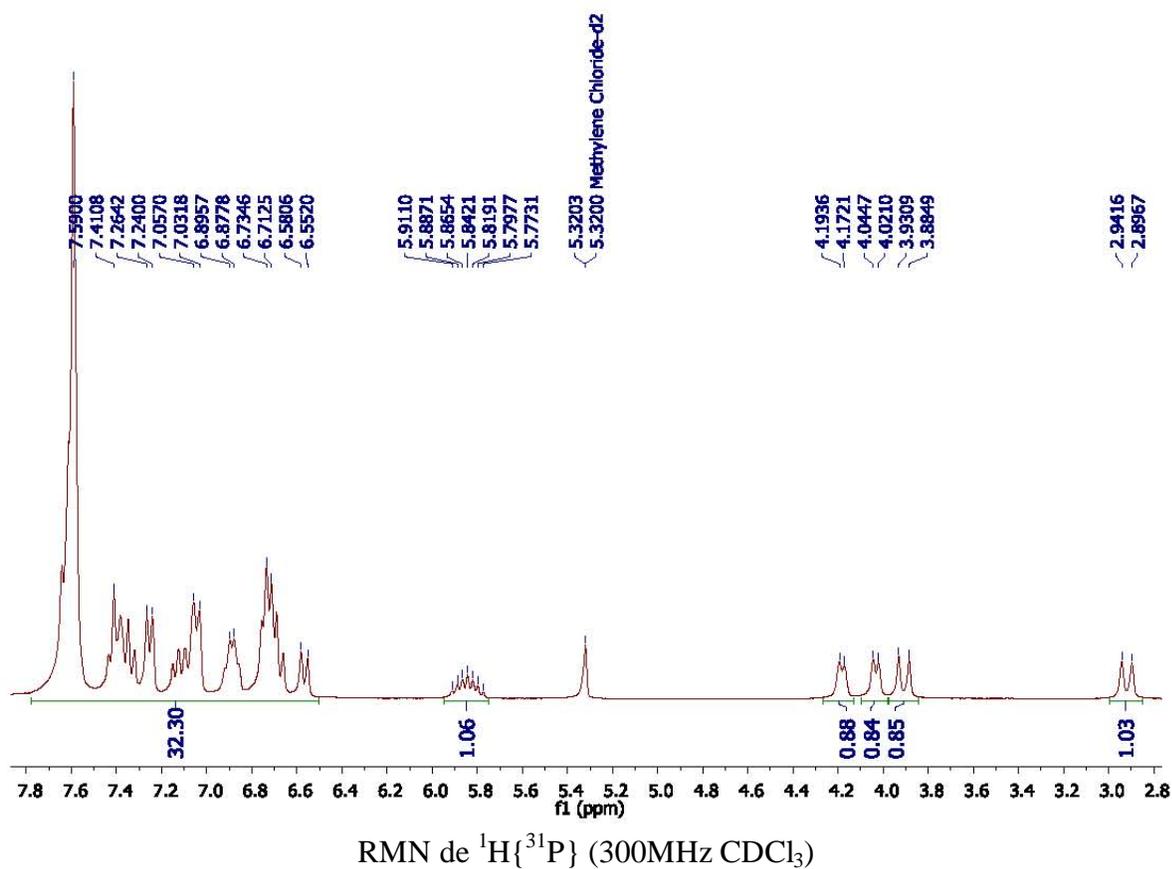
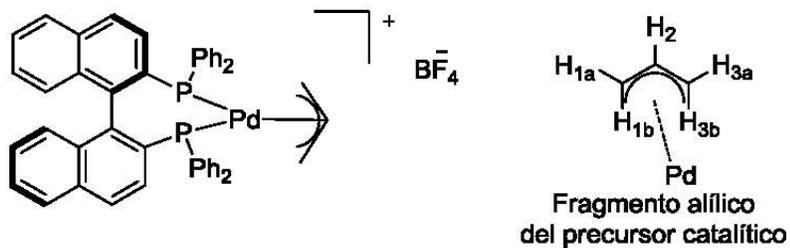
7.2.3. Líquido iónico [BMI][NTf₂]7.2.3.2. Espectro de RMN de ¹³CRMN de ¹³C (300MHz CDCl₃)

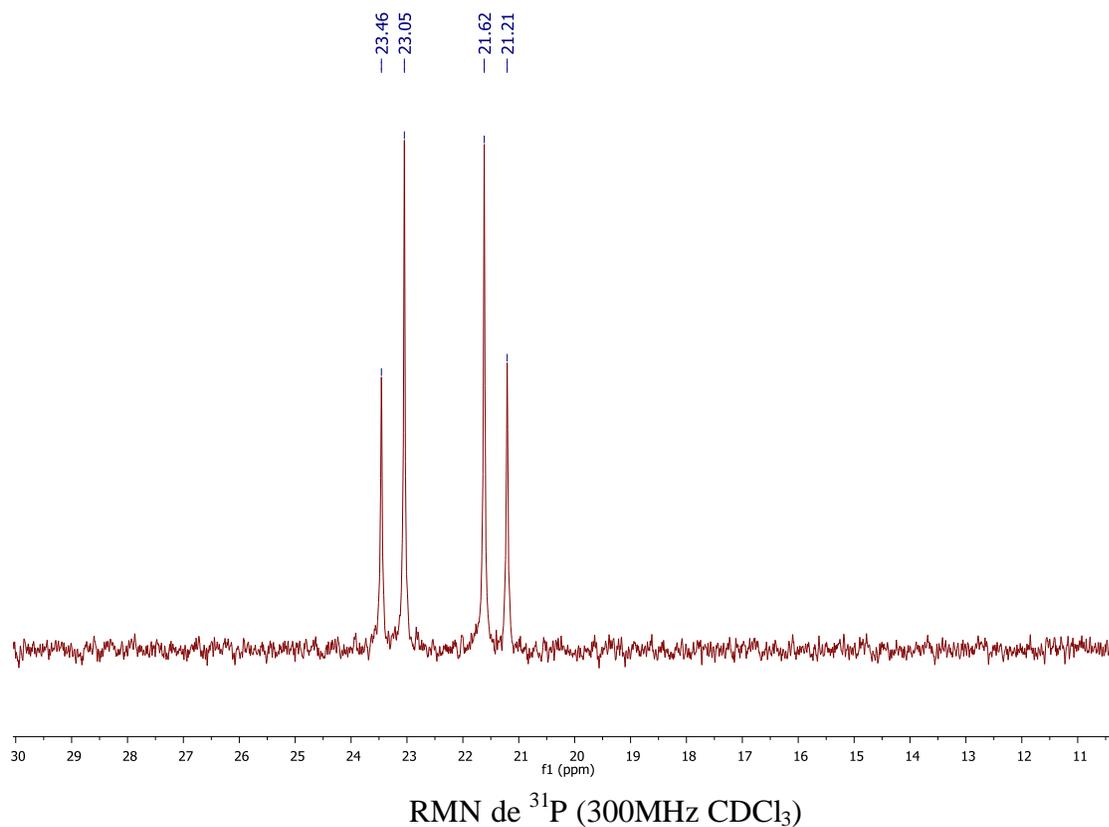
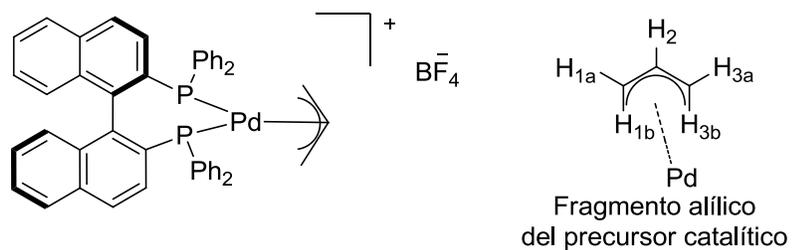
Anexo C

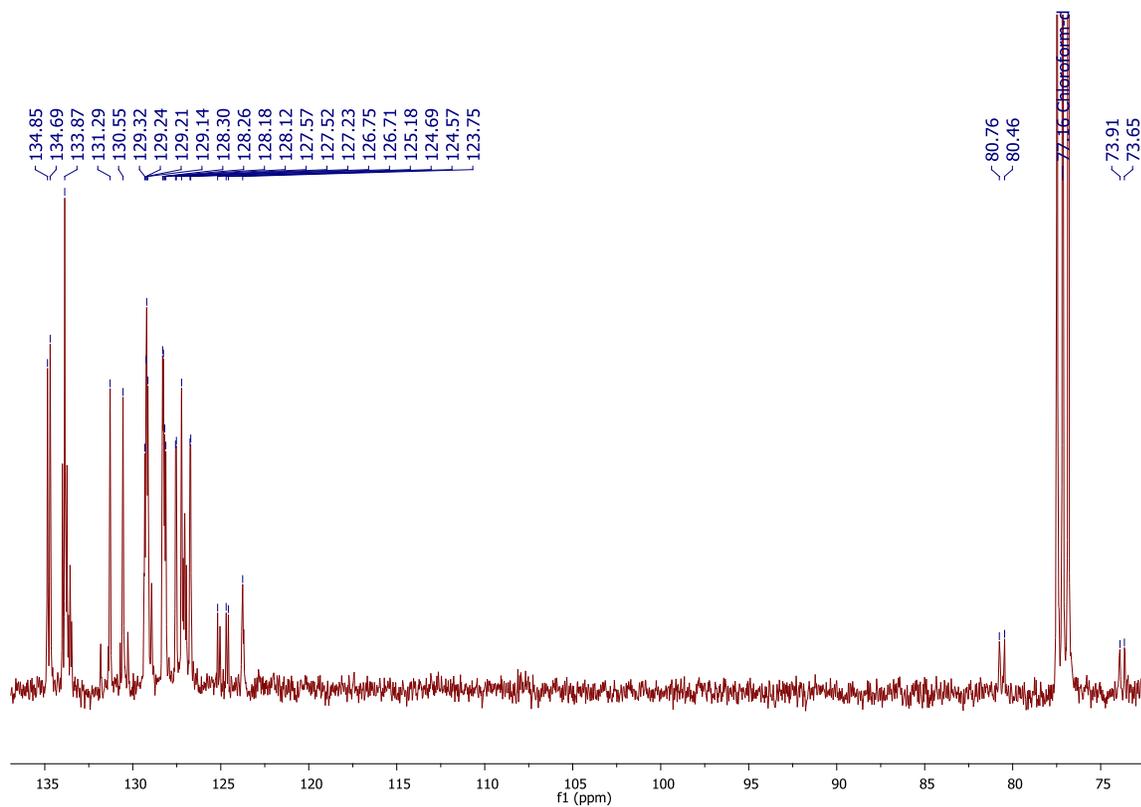
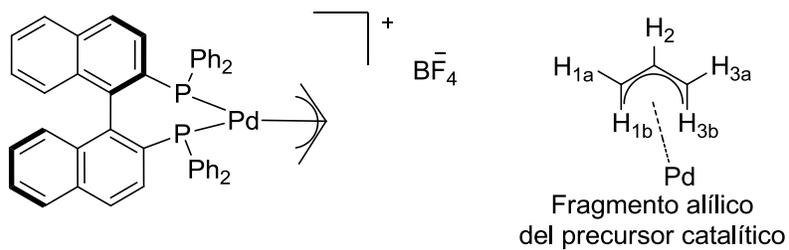
7.3. Anexo C

7.3.1. Precursor catalítico $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{S})\text{-BINAP}][\text{BF}_4^-]$ 7.3.1.1. Espectro de RMN de ^1H 

7.3.1. Precursor catalítico $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(S)\text{-BINAP}][\text{BF}_4]$ 7.3.1.2. Espectro de RMN de ^1H RMN de ^1H (300MHz CDCl_3)

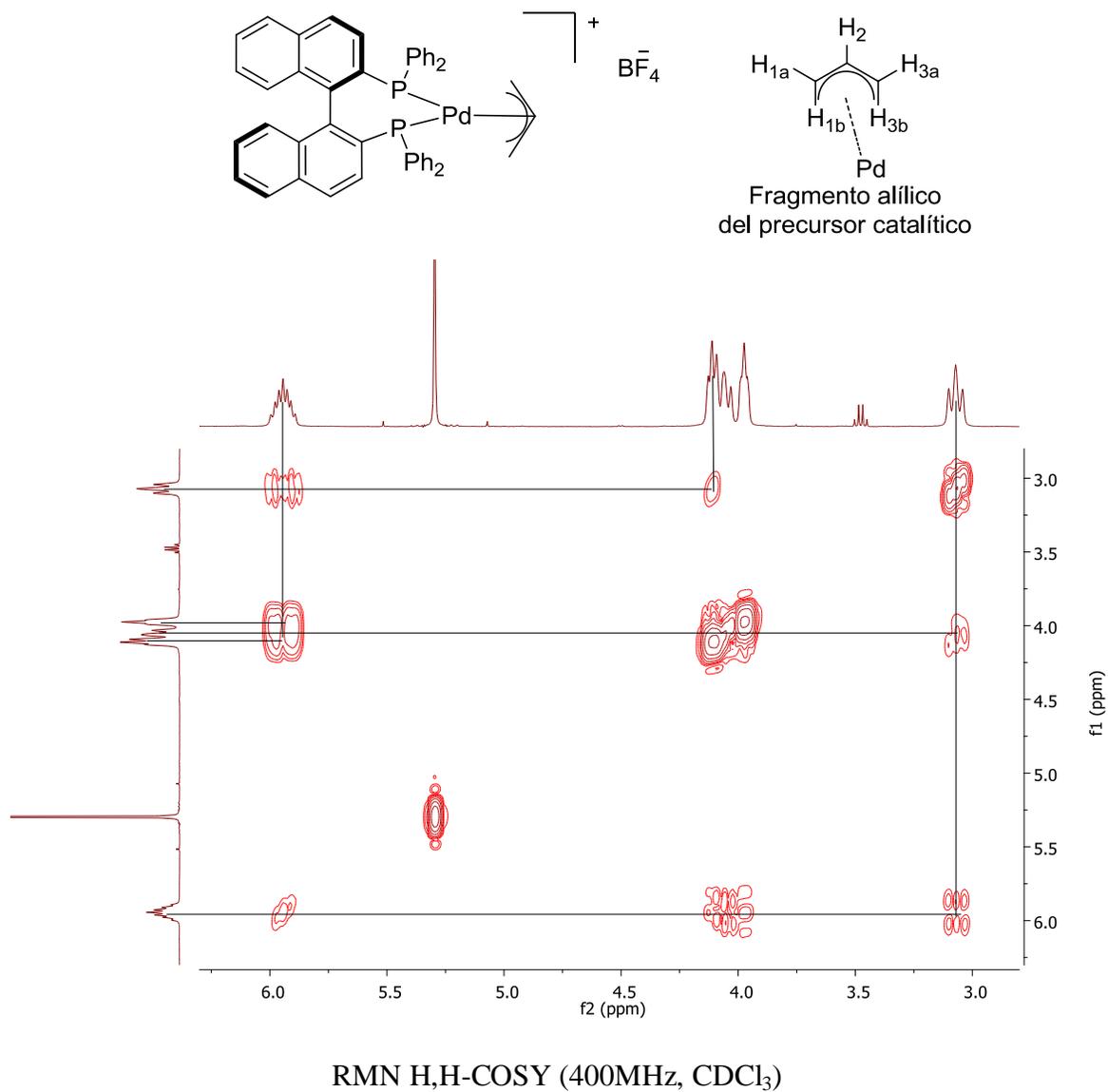
7.3.1. Precursor catalítico $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(S)\text{-BINAP}][\text{BF}_4]$ 7.3.1.3. Espectro de RMN de ^1H $\{^3\text{P}\}$ 

7.3.1. Precursor catalítico $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(S)\text{-BINAP}][\text{BF}_4]$ 7.3.1.4. Espectro de RMN ^{31}P 

7.3.1. Precursor catalítico $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{S})\text{-BINAP}][\text{BF}_4]$ 7.3.1.5. Espectro de RMN ^{13}C RMN de ^{13}C (300MHz CDCl_3)

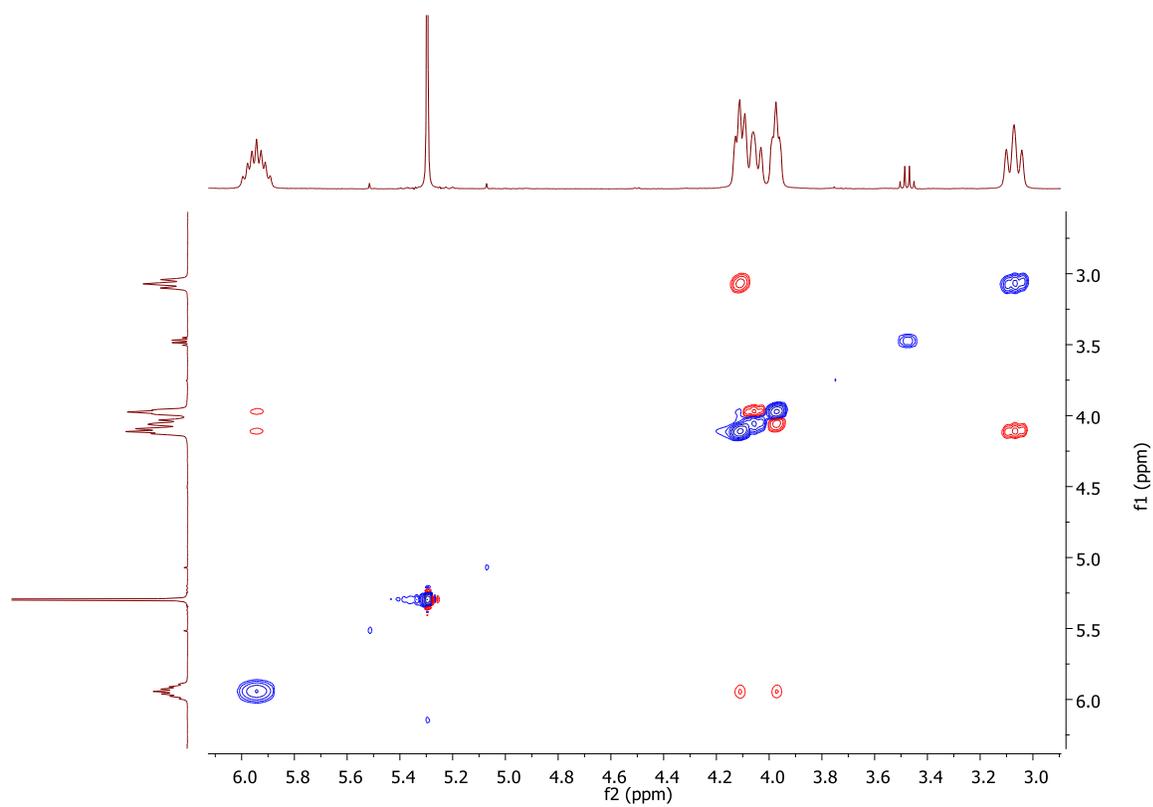
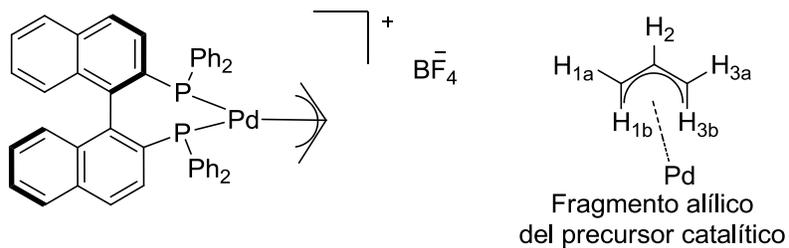
7.3.1. Precursor catalítico $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(S)\text{-BINAP}][\text{BF}_4]$

7.3.1.6. Espectro de RMN H,H-COSY



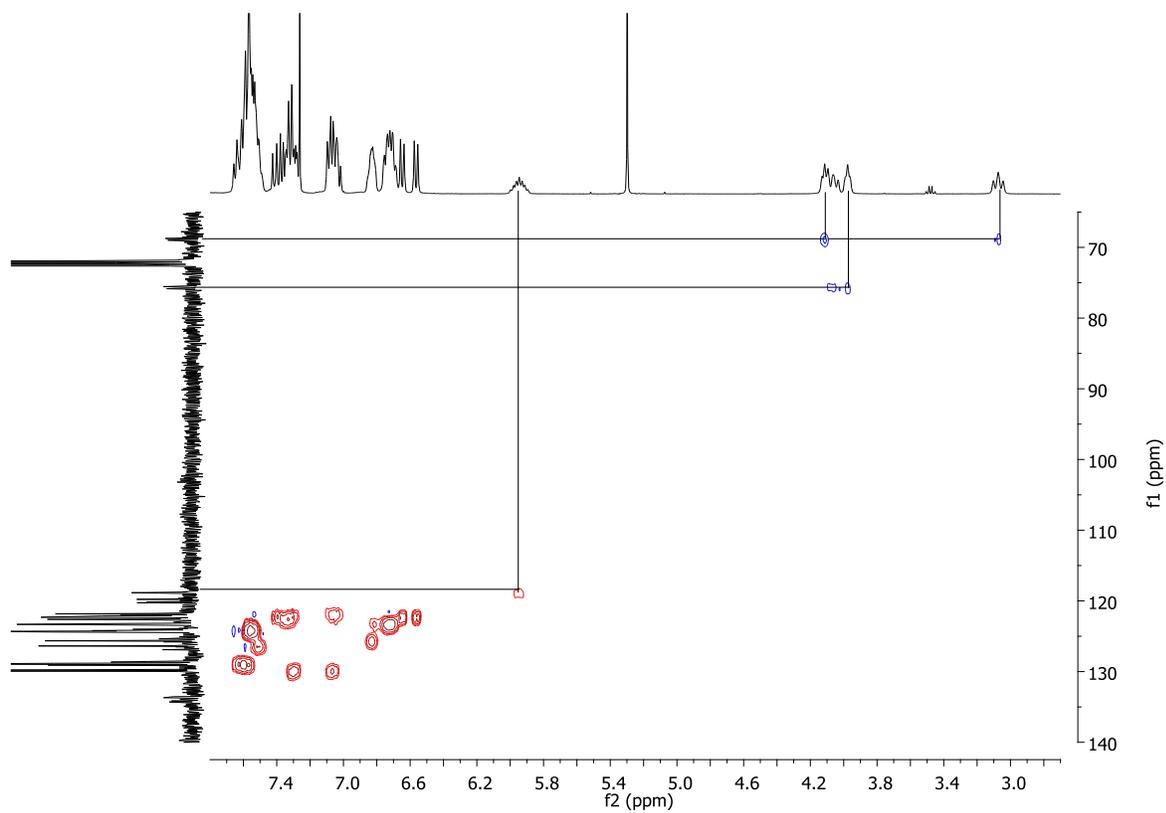
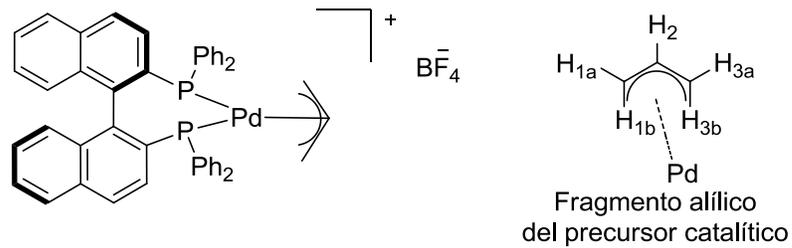
7.3.1. Precursor catalítico $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{S})\text{-BINAP}][\text{BF}_4]$

7.3.1.7. Espectro de RMN NOESY

RMN NOESY (400MHz, CDCl_3)

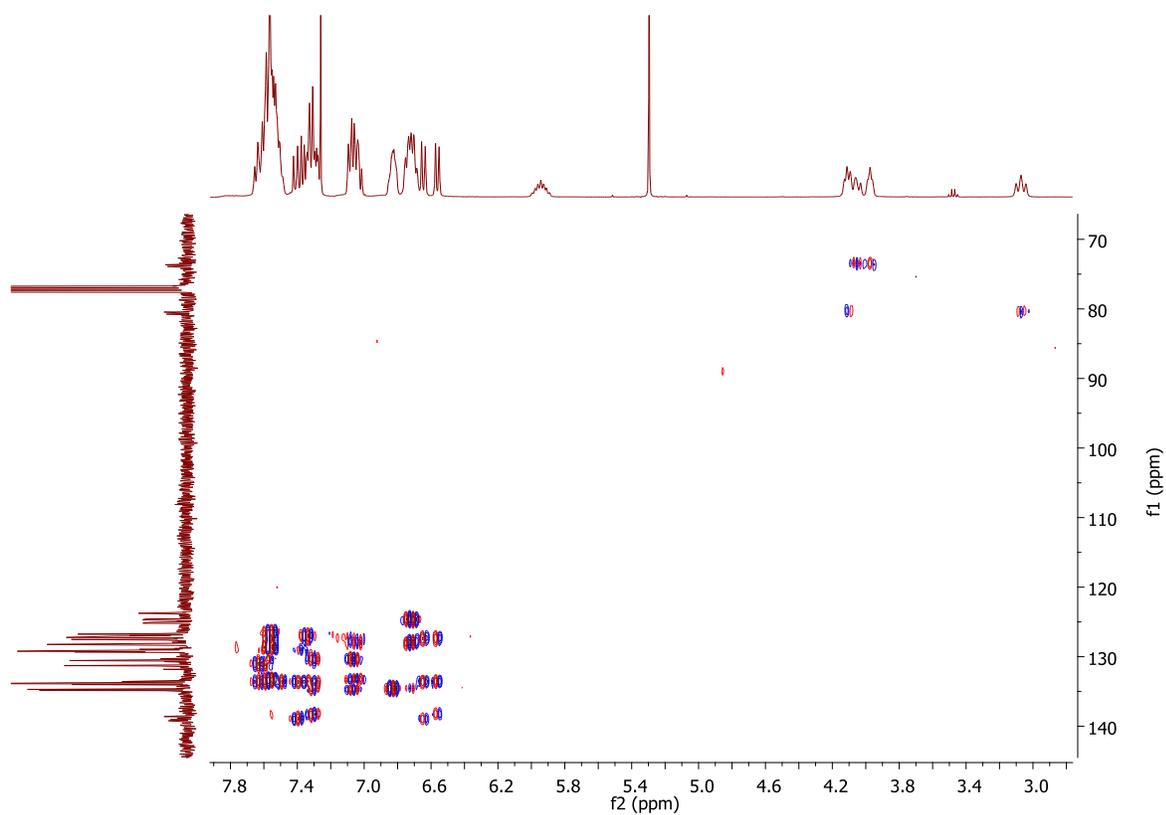
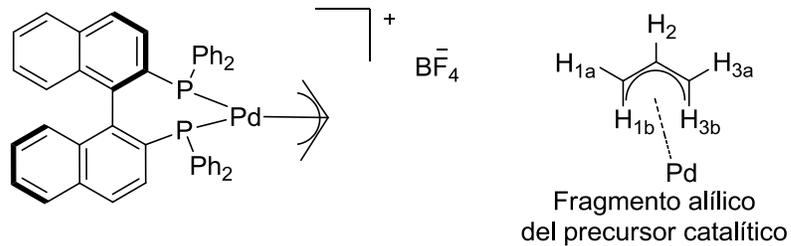
7.3.1. Precursor catalítico $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{S})\text{-BINAP}][\text{BF}_4^-]$

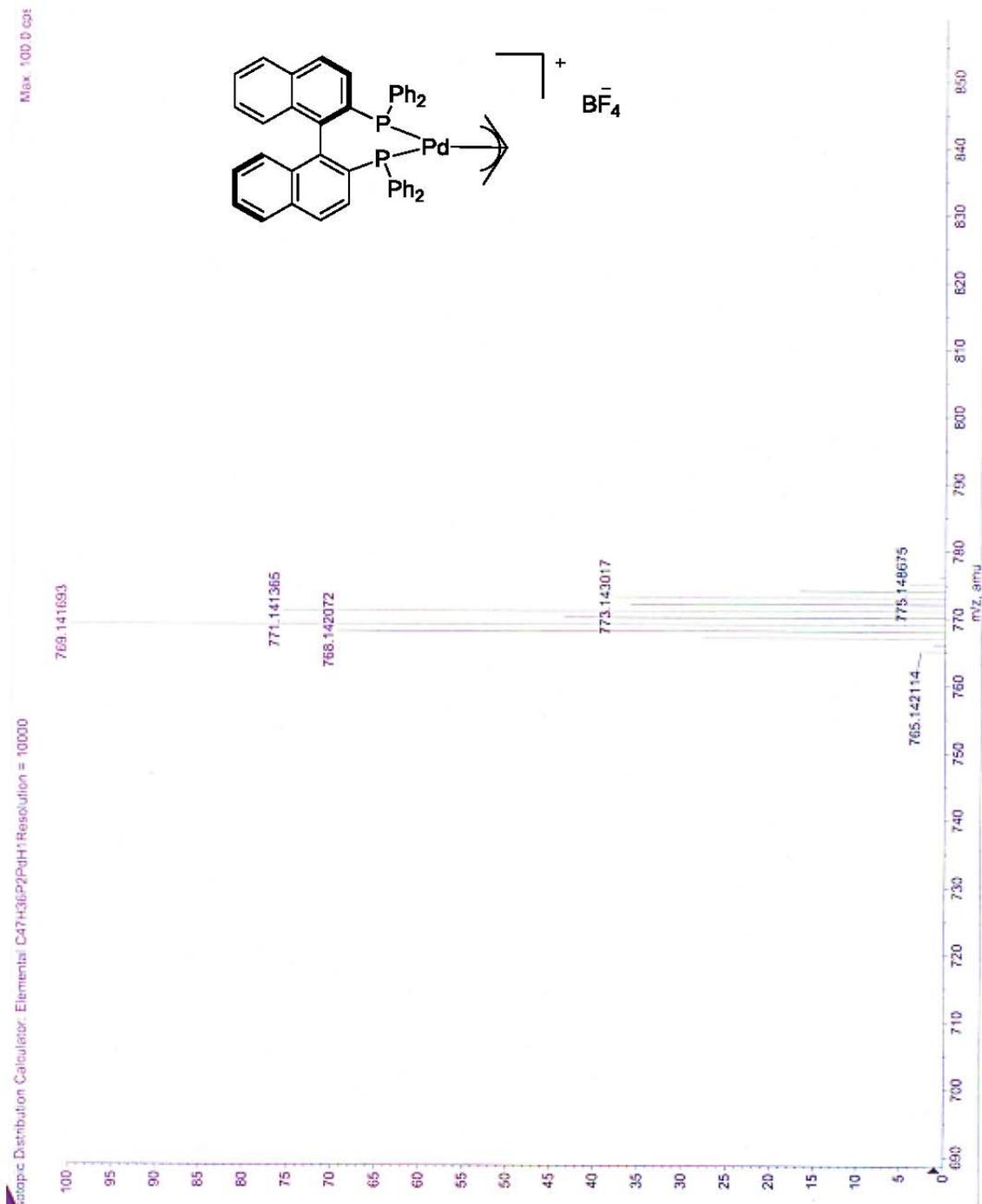
7.3.1.8. Espectro de RMN HSQC

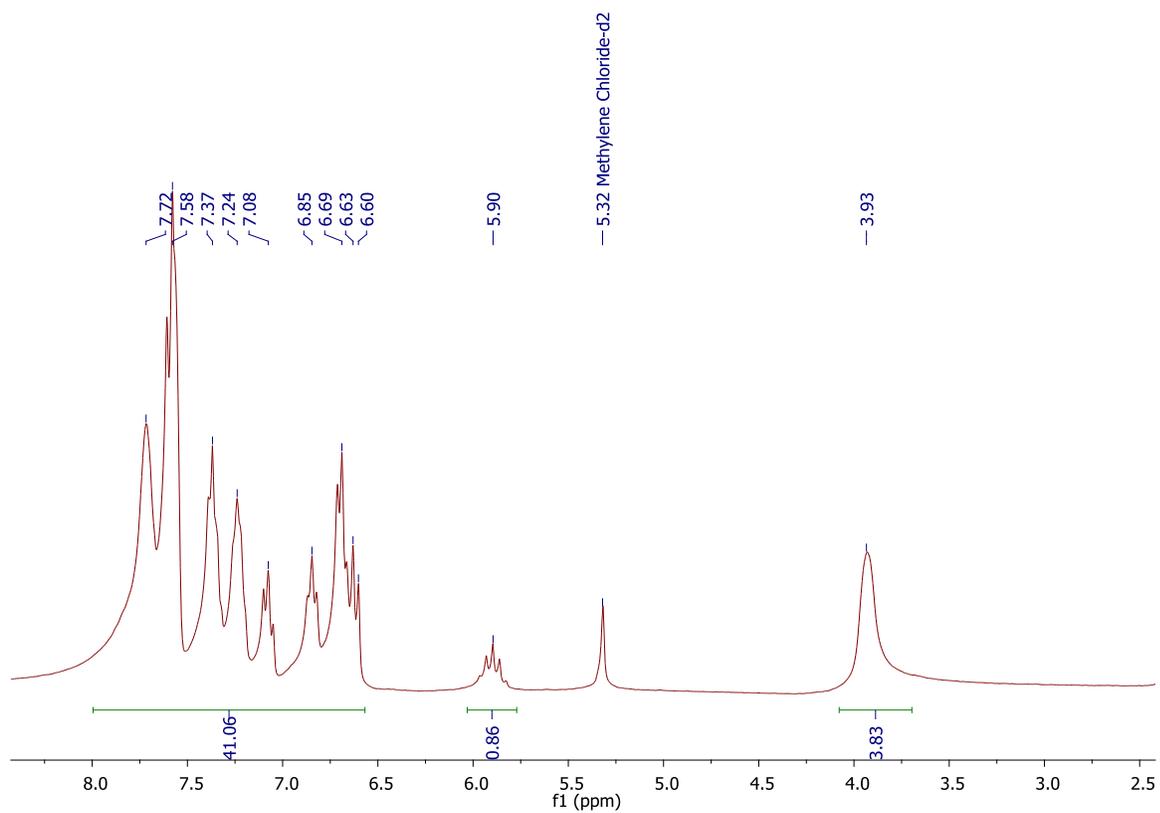
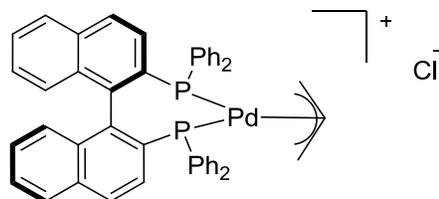
RMN HSQC (400MHz, CDCl_3)

7.3.1. Precursor catalítico $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{S})\text{-BINAP}][\text{BF}_4]$

7.3.1.9. Espectro de RMN HMBC

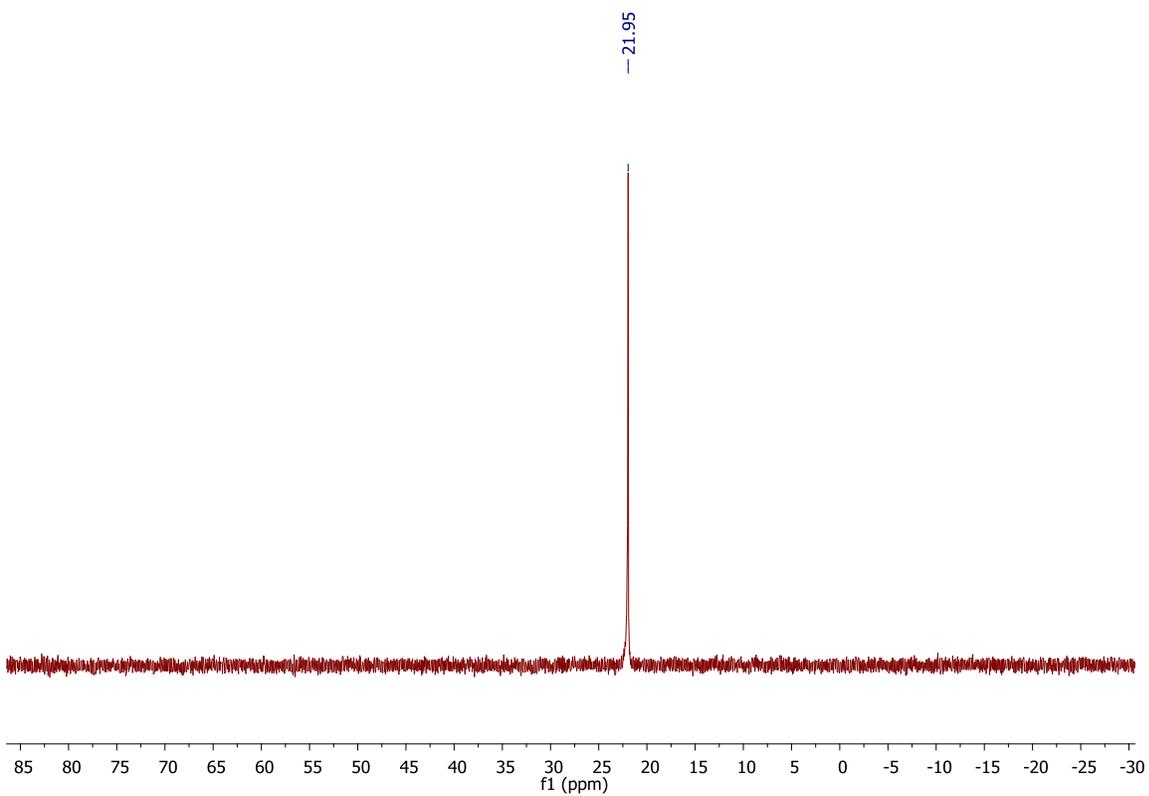
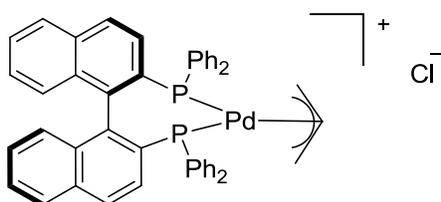
RMN HMBC (400MHz, CDCl_3)

7.3.1. Precursor catalítico $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{S})\text{-BINAP}][\text{BF}_4]$ 7.3.1.10. Espectrometría de masas $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{S})\text{-BINAP}][\text{BF}_4]$ 

7.3.2. Precursor catalítico $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{S})\text{-BINAP}][\text{Cl}]$ 7.3.2.1. Espectro de RMN ^1H RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3)

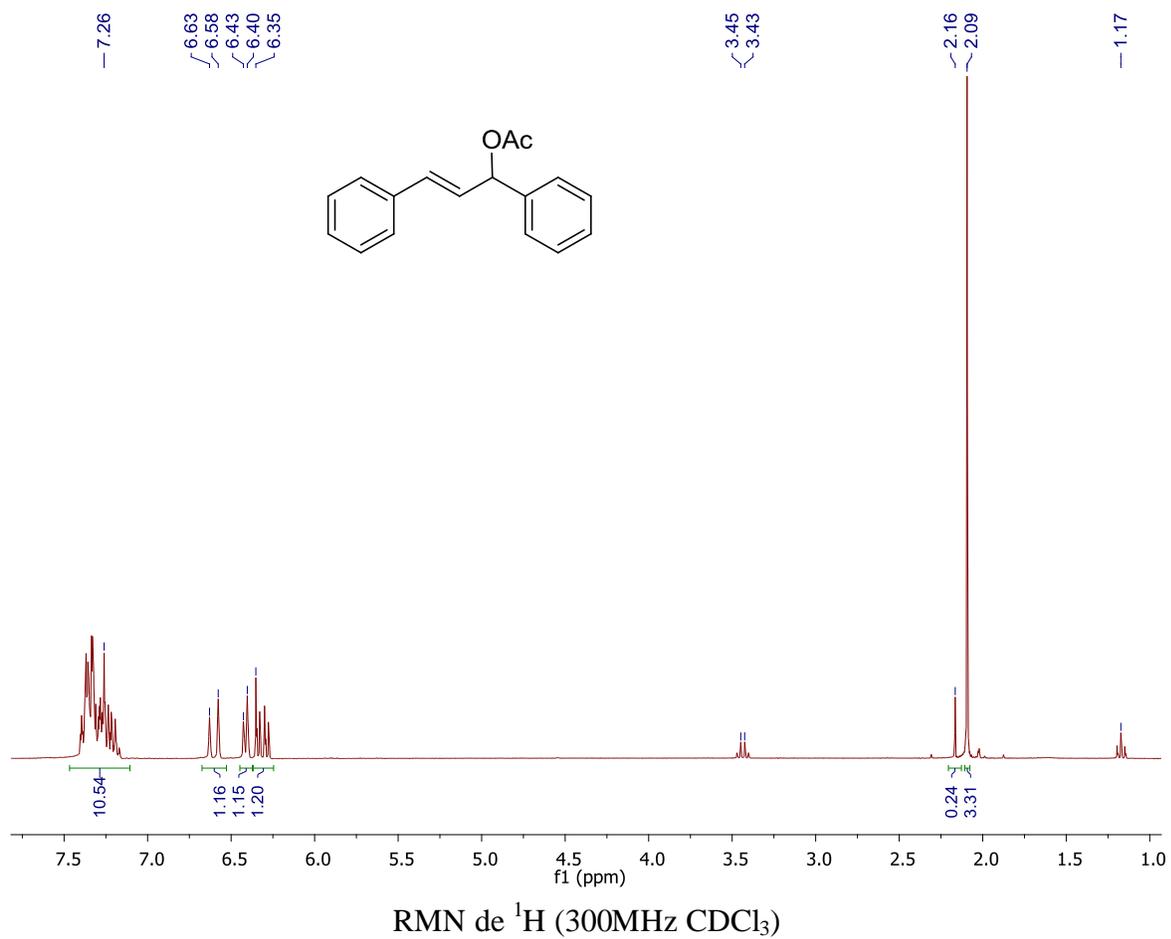
7.3.2. Precursor catalítico $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)(S)\text{-BINAP}][\text{Cl}]$

7.3.2.2. Espectro de RMN HMBC

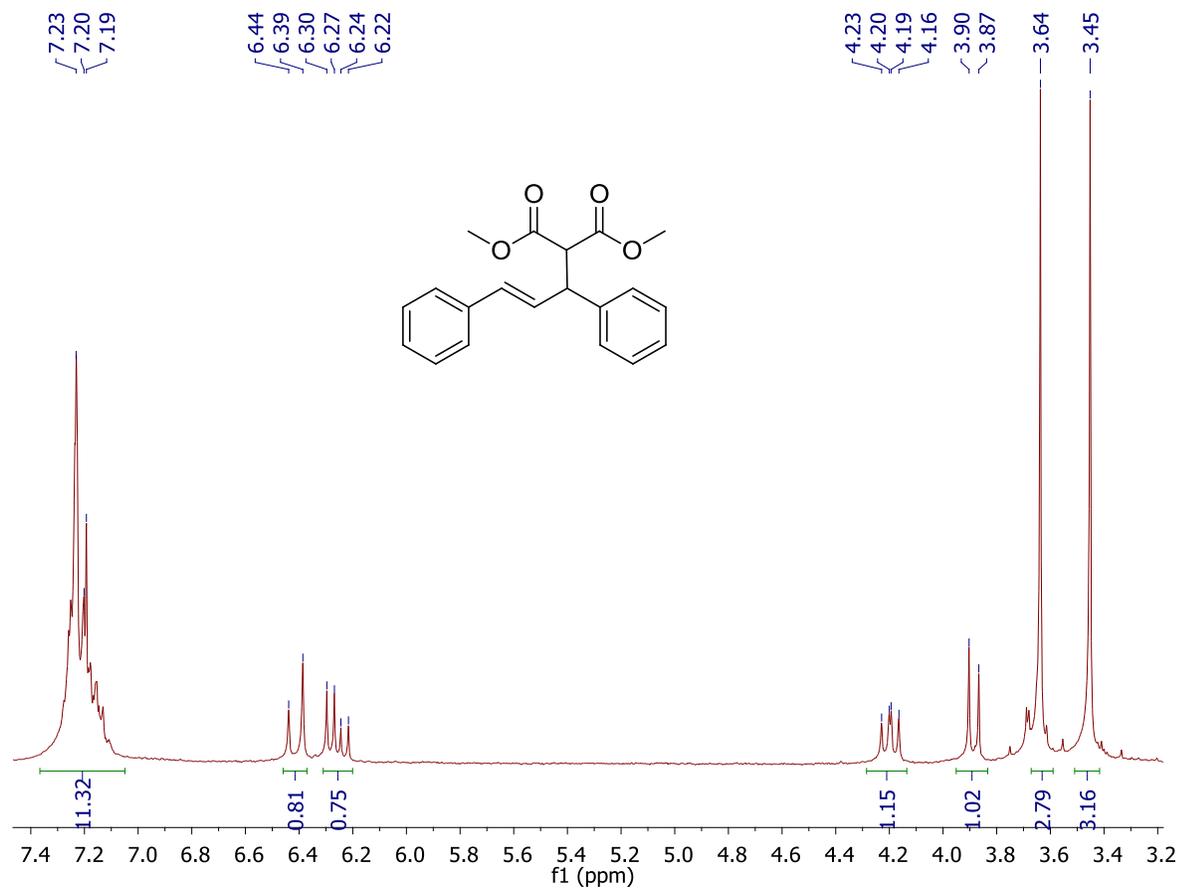
RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (300MHz, CDCl_3)

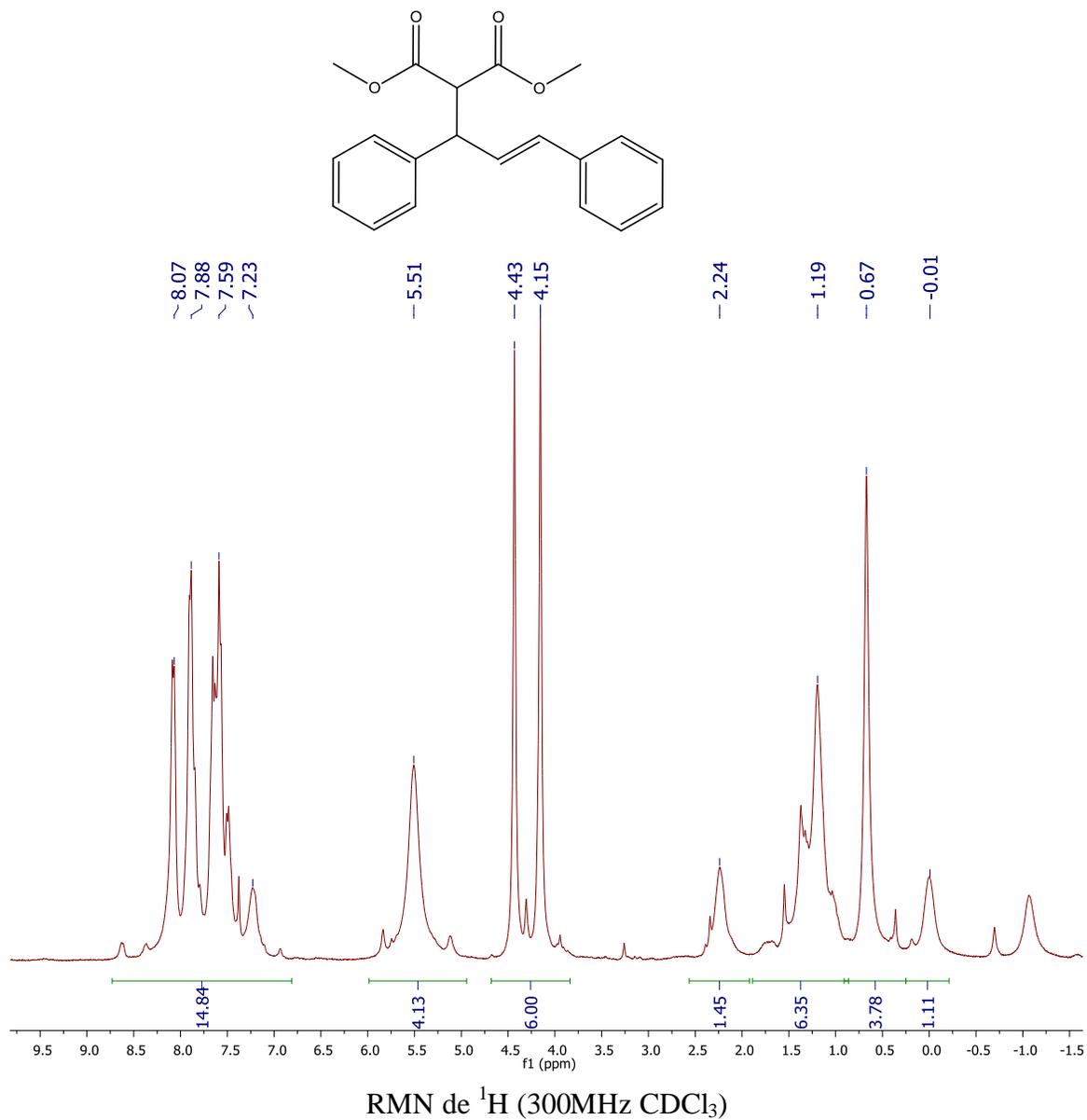
Anexo D

7.4. Anexo D

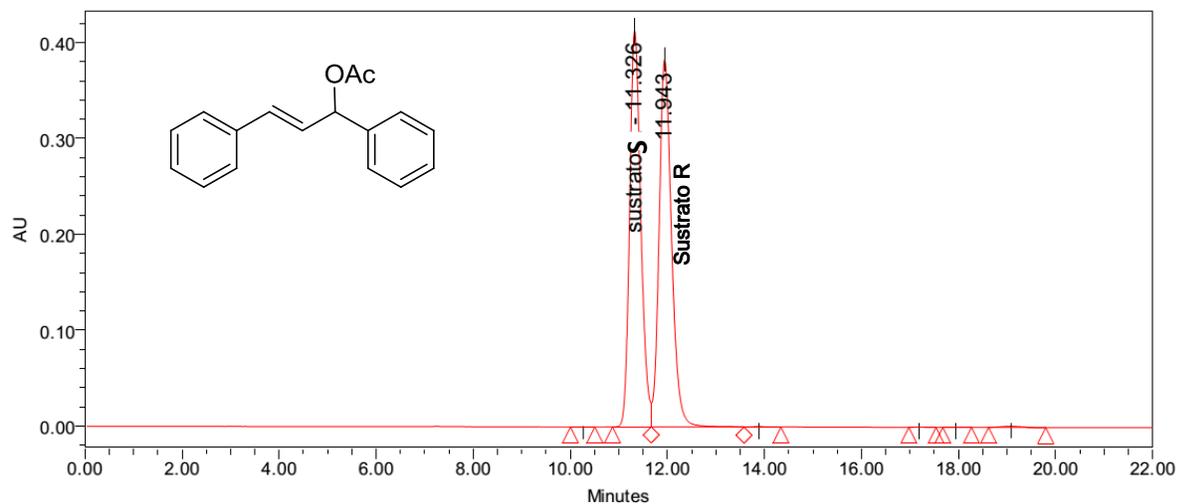
7.4.1. Sustrato *rac*-3-acetoxi-1,3-difenilprop-1-eno7.4.1.1. Espectro de RMN de ^1H 

7.4.2. Producto (dimetil-2-(1,3-difenil-1-alil)malonato)

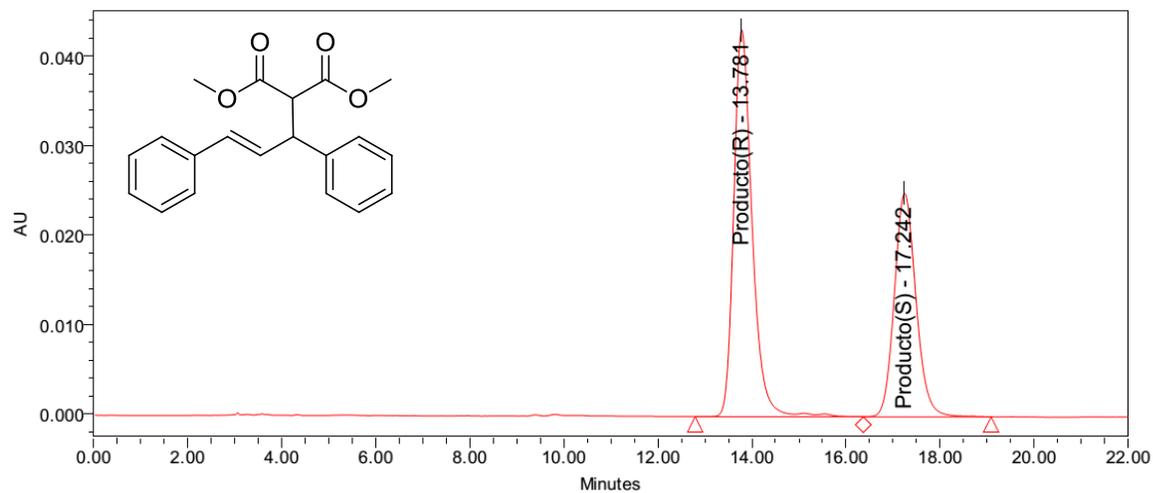
7.4.2.1. Espectro de RMN de ^1H RMN de ^1H (300MHz CDCl_3)

7.4.3. Producto (dimetil-2-(1,3-difenil-1-alil)malonato) en presencia de reactivo de desplazamiento $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ 

7.4.4. Cromatograma del sustrato 3-acetoxi-1,3-difenilprop-1-eno



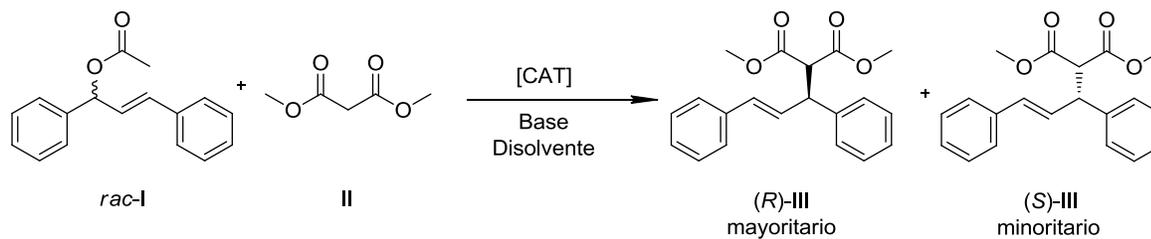
7.4.5. Cromatograma del producto (dimetil-2-(1,3-difenil-1-alil)malonato)



Anexo E

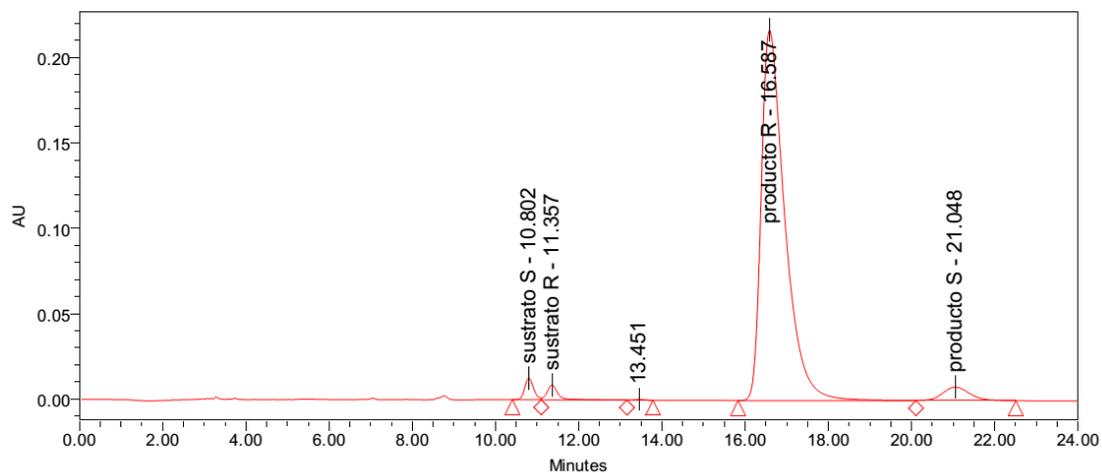
7.5. Anexo E

7.5.1. Catálisis seleccionadas

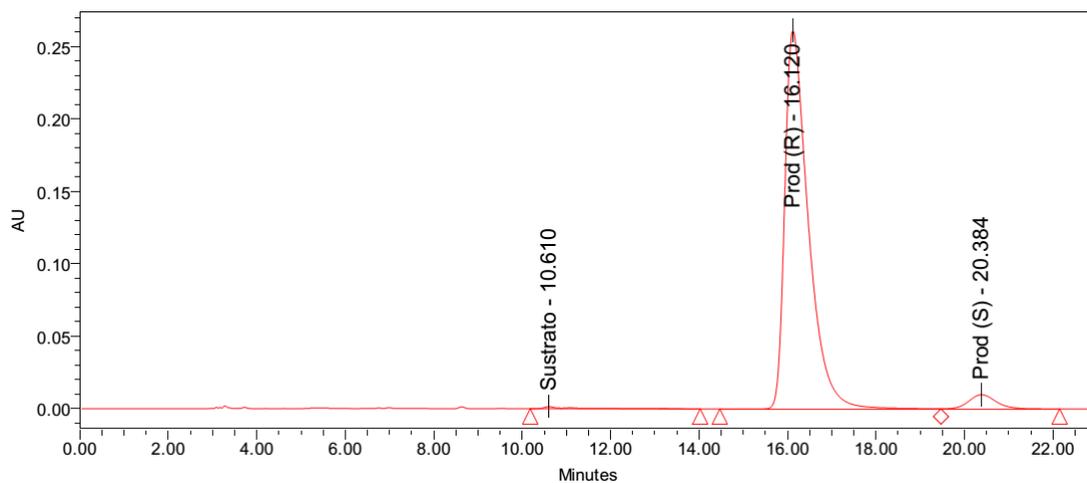


[CAT]: 1% $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5\text{Cl})_2]$; (S)-BINAP/Pd = 1.25

7.5.1.1. DCM bajo condiciones de Trost I;II:BSA 1:3:3

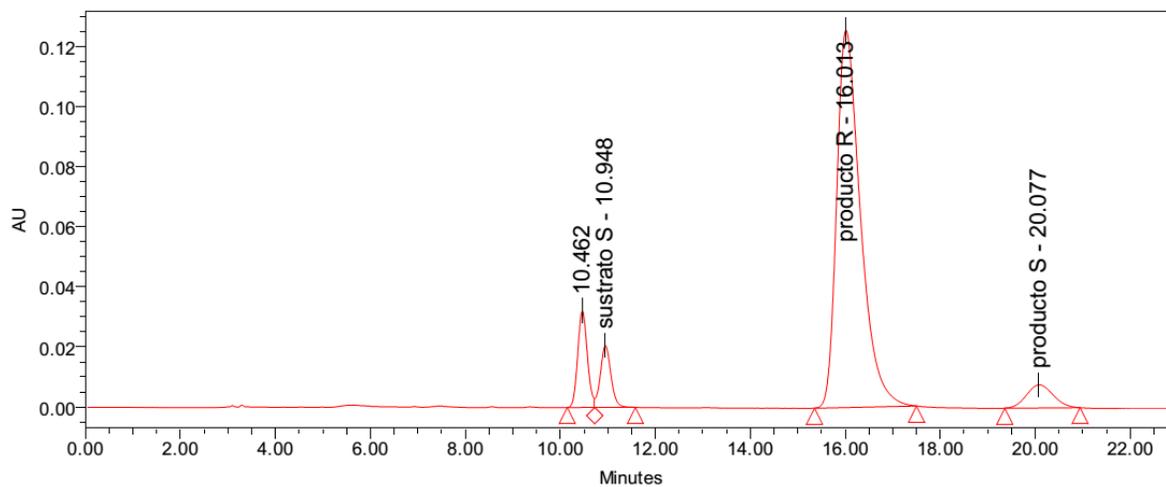


Tiempo de reacción: 15 min.

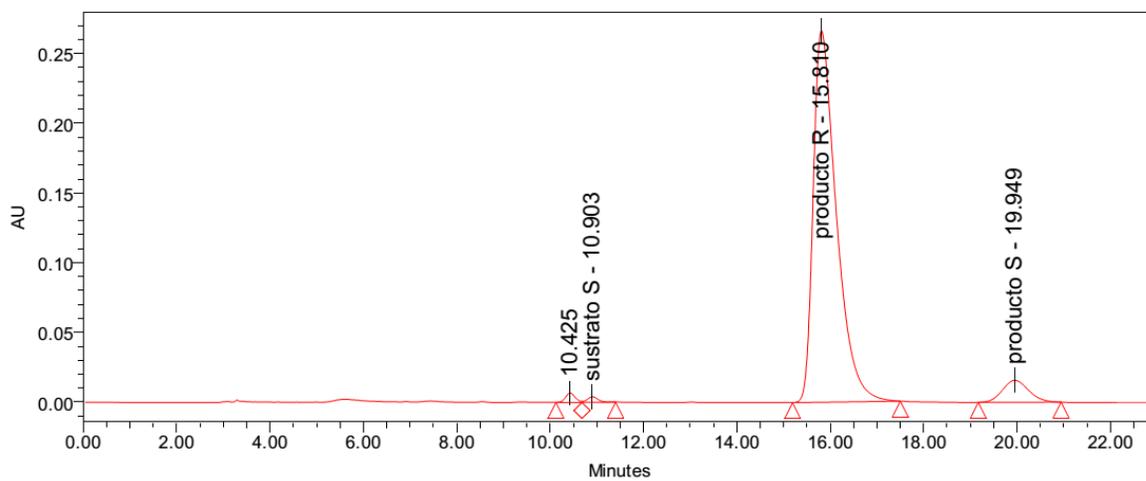


Tiempo de reacción: 30 min.

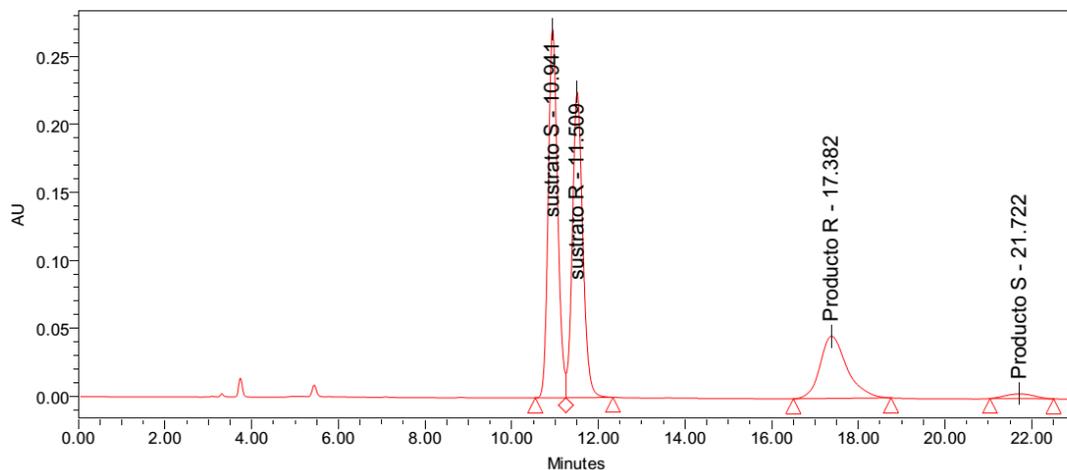
7.5.1.2. DCM bajo condiciones optimizadas I;II:DBU 1:1.5:1



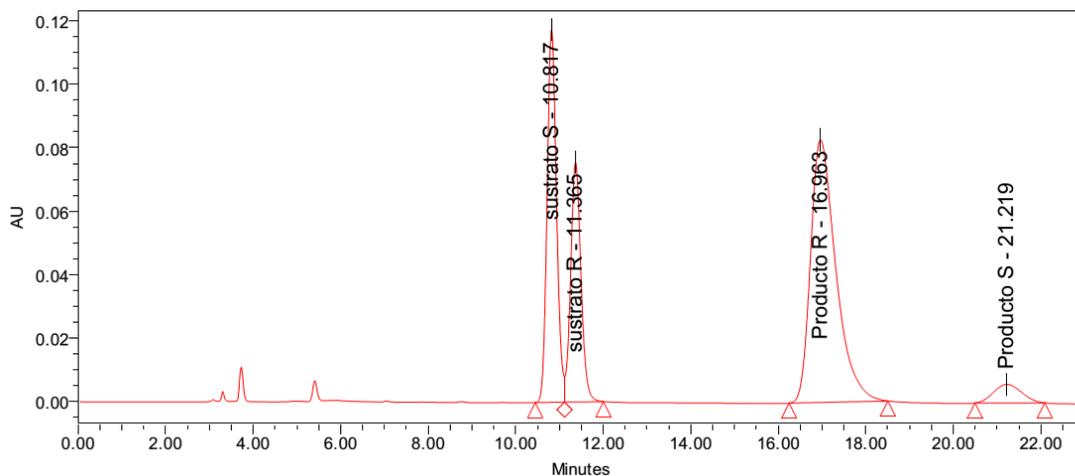
Tiempo de reacción: 15 min.



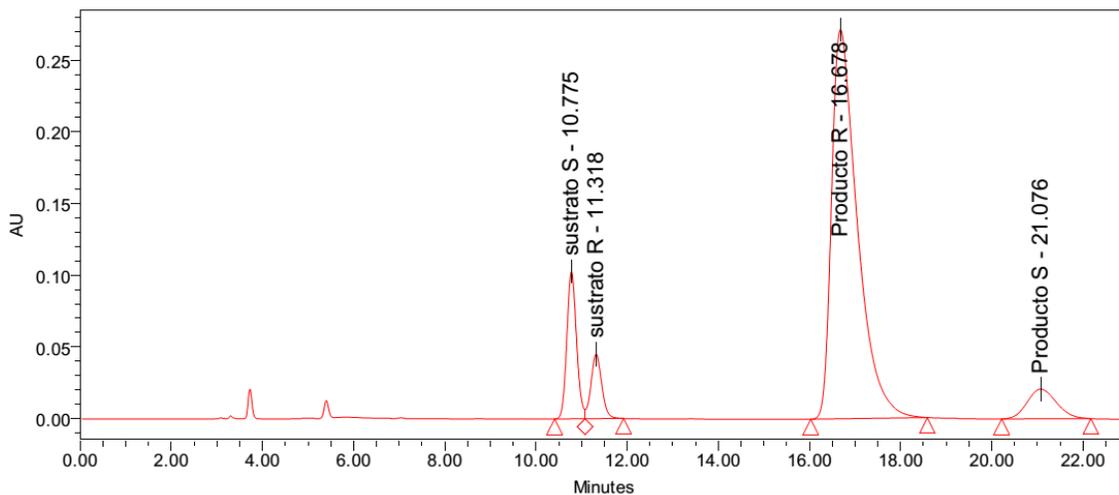
Tiempo de reacción: 30 min.

7.5.1.3. [BMI][BF₄] bajo condiciones de Trost I;II:BSA 1:3:3

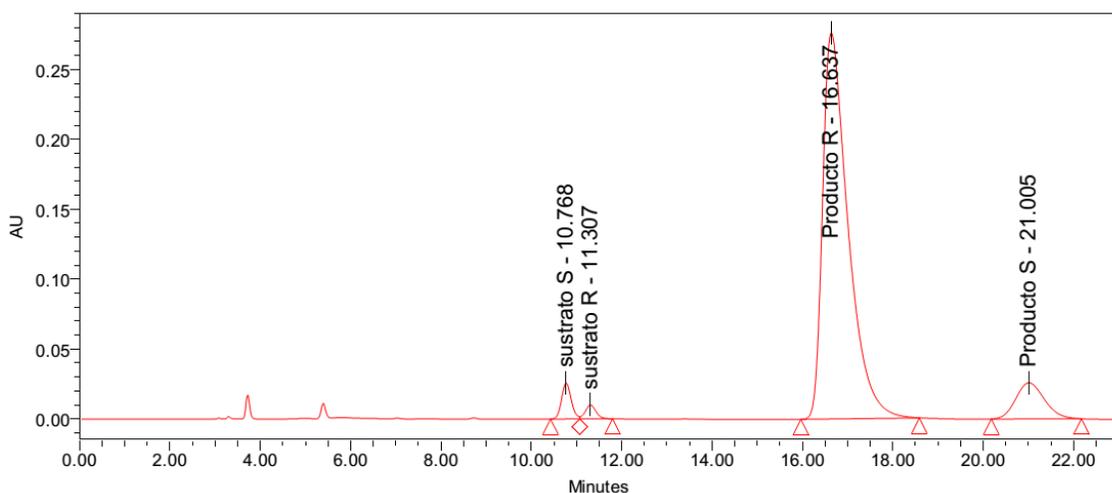
Tiempo de reacción: 30 min.



Tiempo de reacción: 60 min.

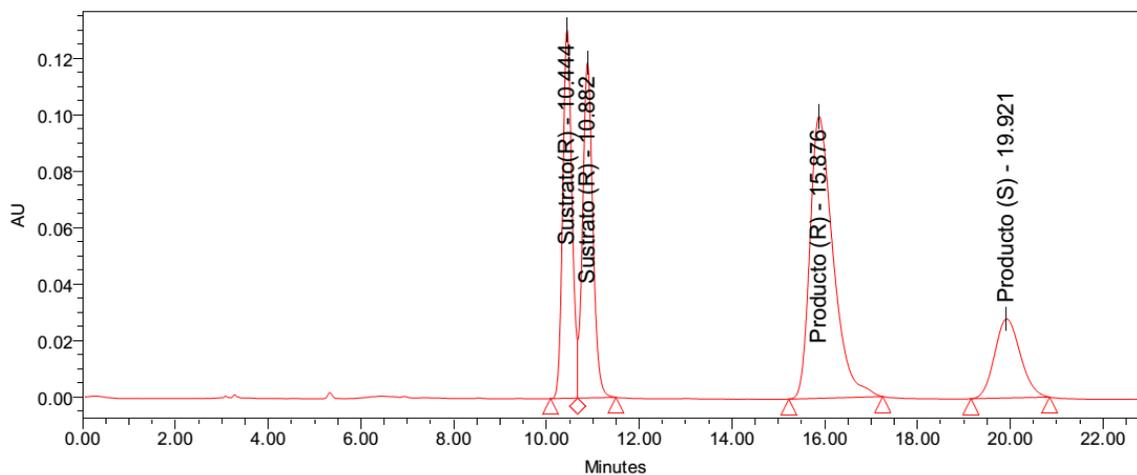


Tiempo de reacción: 90 min.

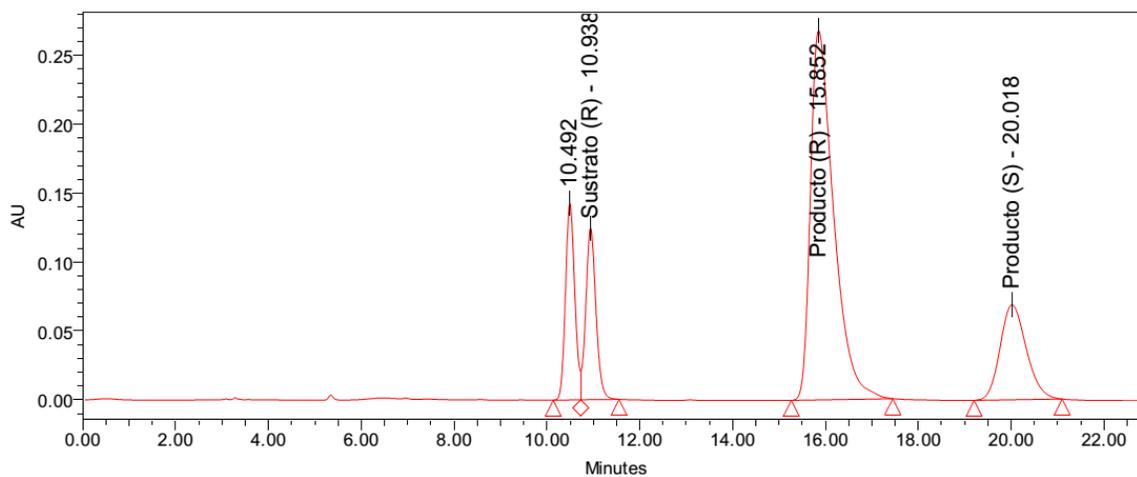


Tiempo de reacción: 120 min.

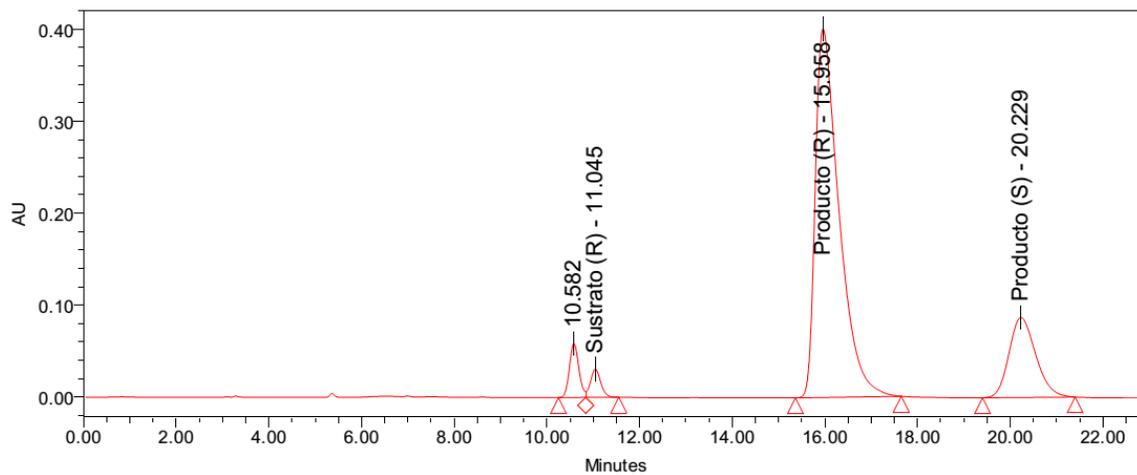
7.5.1.4. [BMI][BF₄] bajo condiciones optimizadas



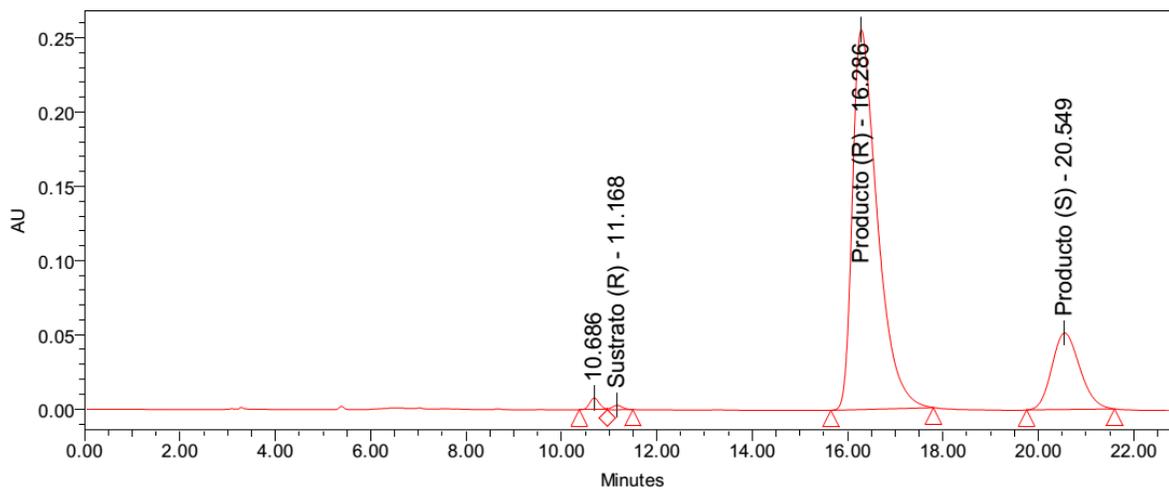
Tiempo de reacción: 15 min.



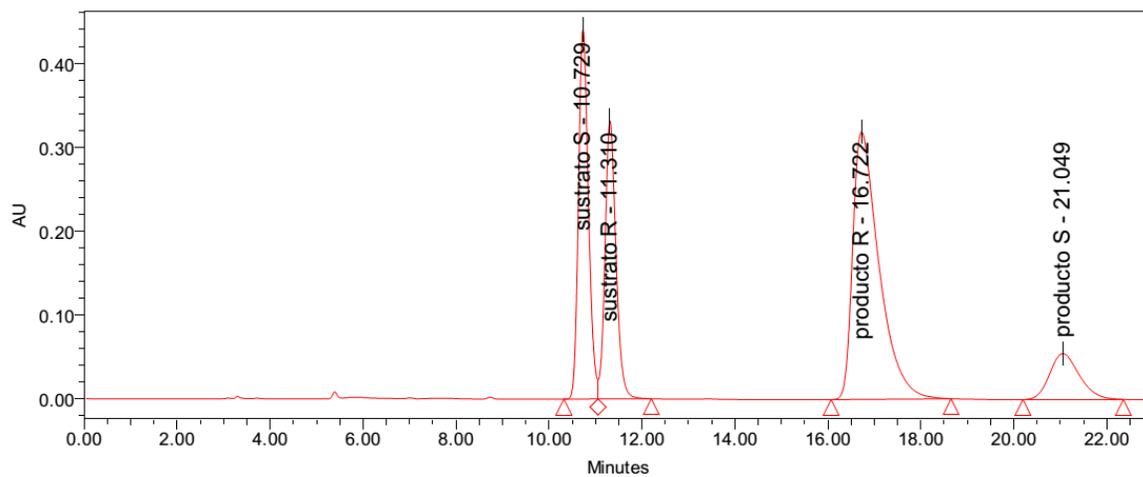
Tiempo de reacción: 30 min.



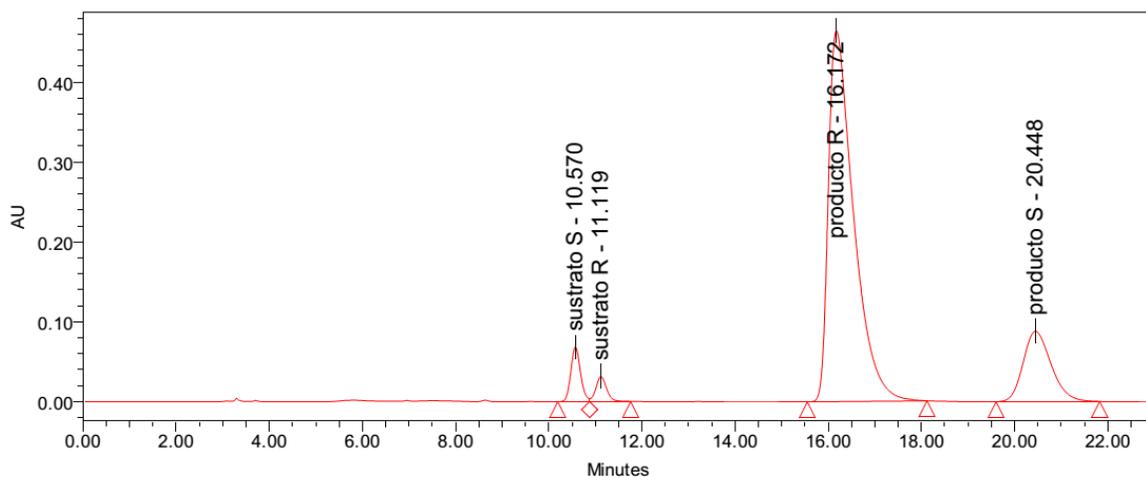
Tiempo de reacción: 60 min.



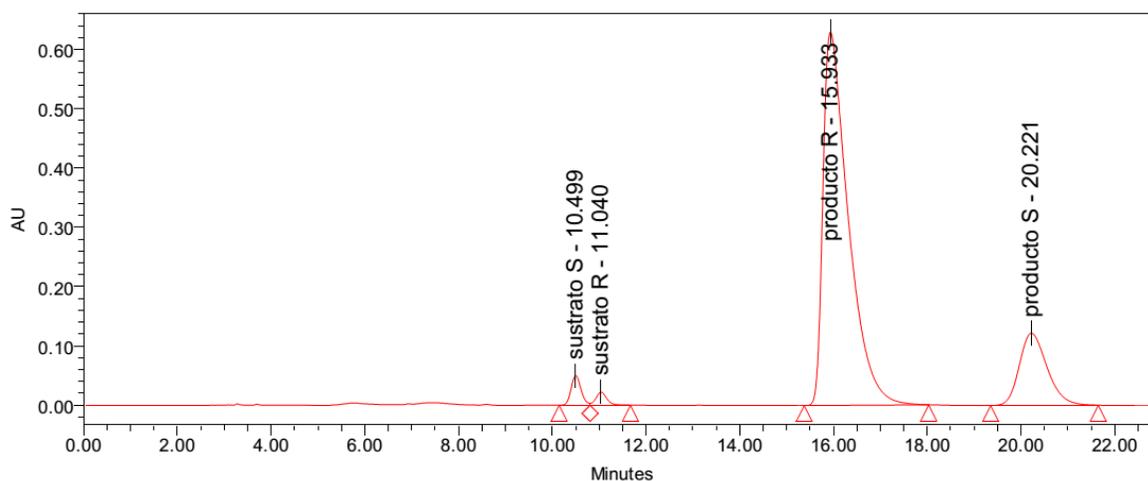
Tiempo de reacción: 120 min.

7.5.1.5. [BMI][NTf₂] bajo condiciones de Trost I;II:BSA 1:3:3

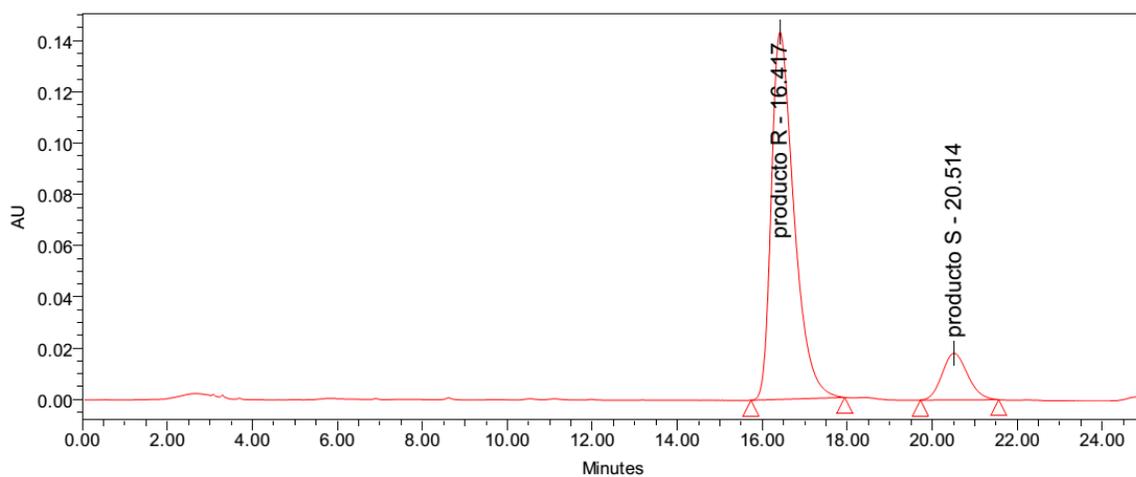
Tiempo de reacción: 30 min.



Tiempo de reacción: 60 min.

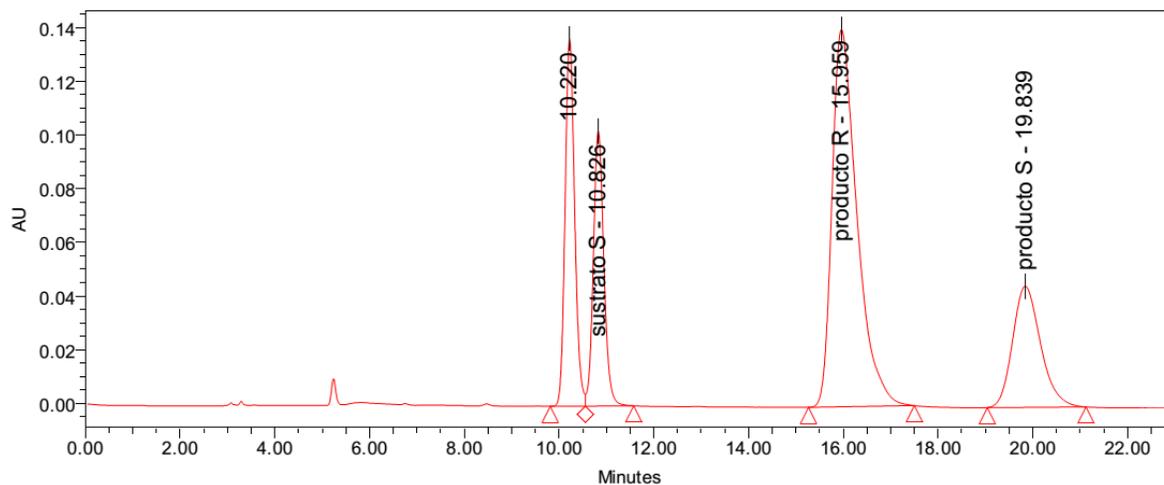


Tiempo de reacción: 90 min.

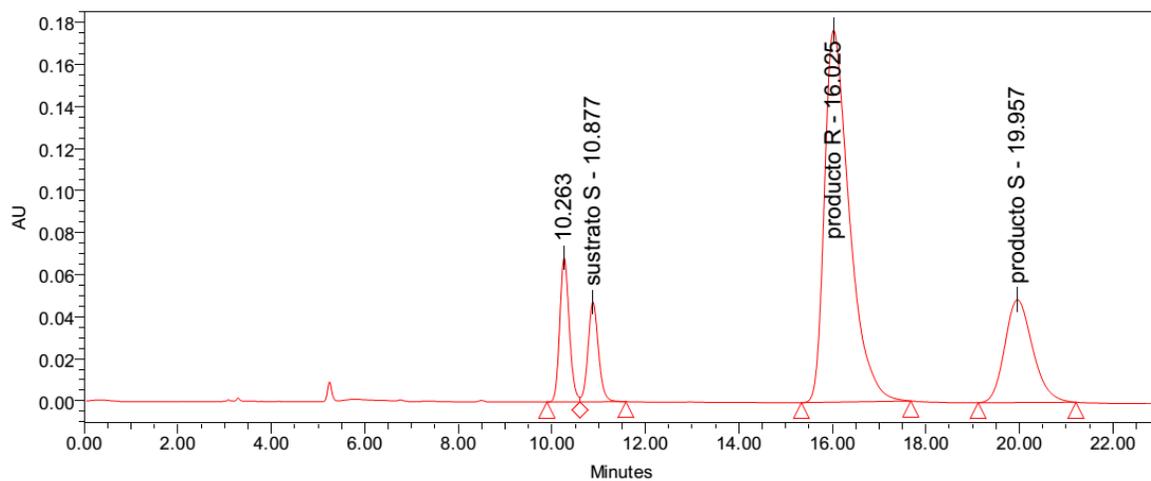


Tiempo de reacción: 120 min.

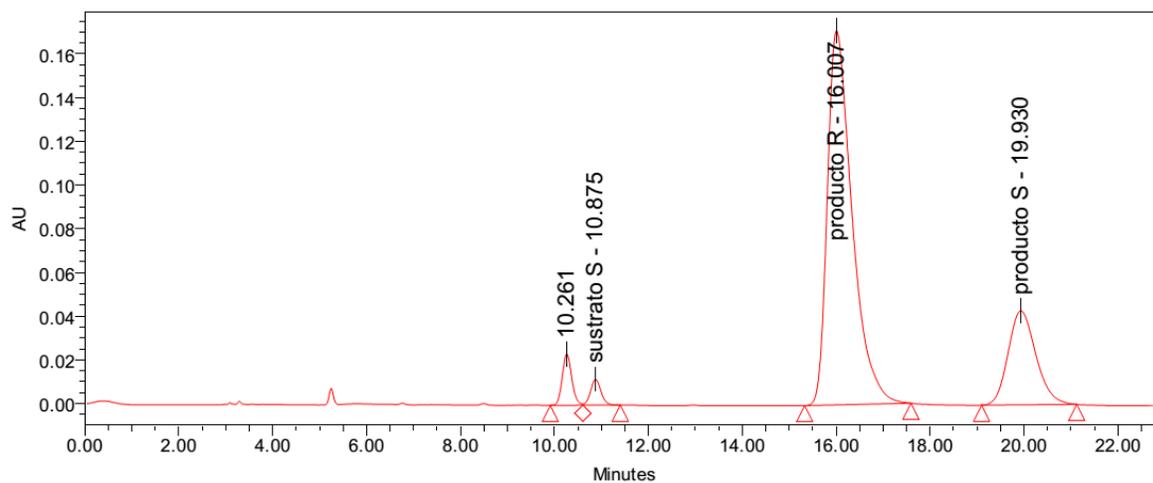
7.5.1.6. [BMI][NTf₂] bajo condiciones optimizadas I;II:DBU 1:1.5:1



Tiempo de reacción: 30 min.

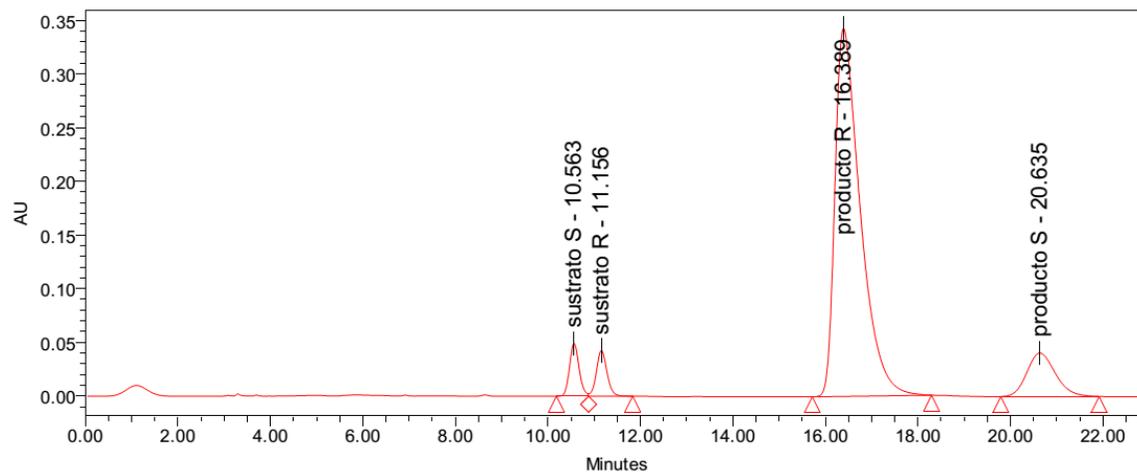


Tiempo de reacción: 60 min.

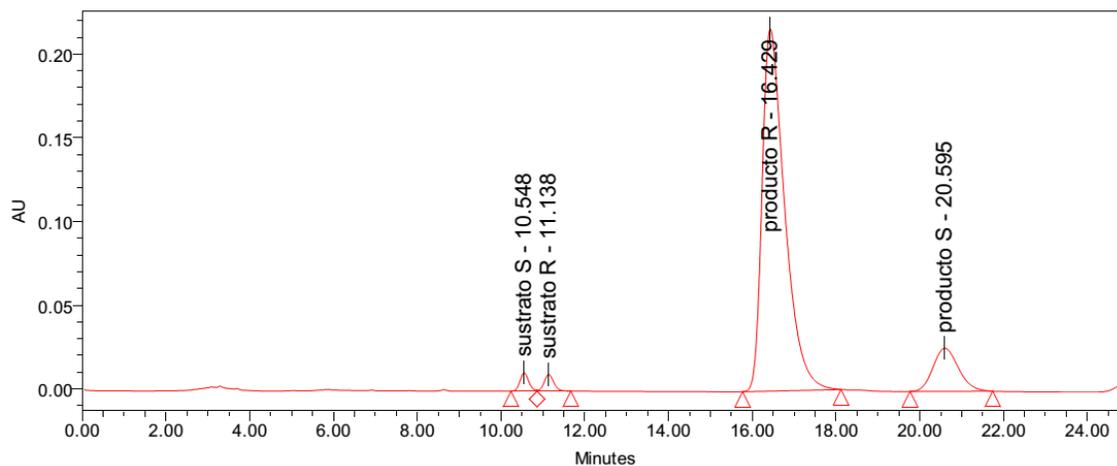


Tiempo de reacción: 120 min.

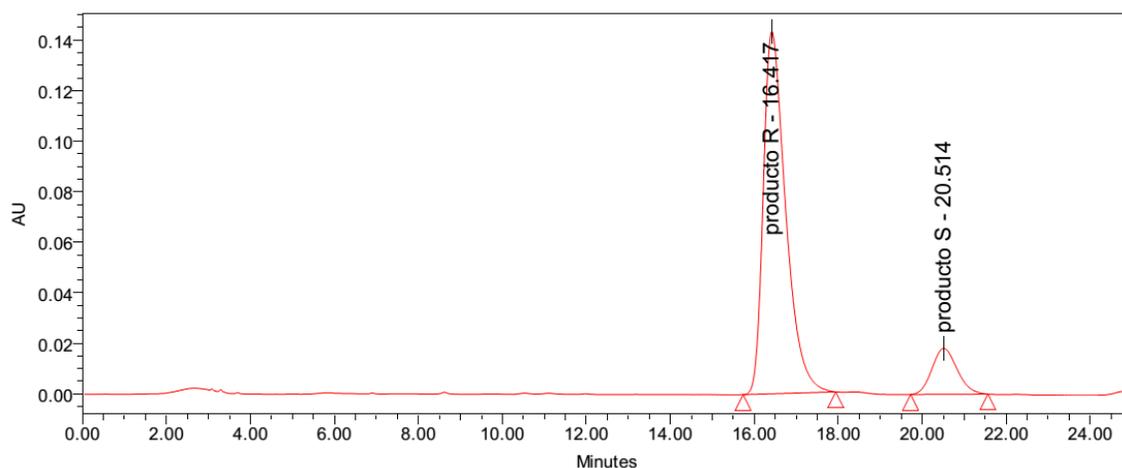
7.5.1.7. [HDBU][OAc] bajo condiciones de Trost I:II:BSA 1:3:3



Tiempo de reacción: 15 min.

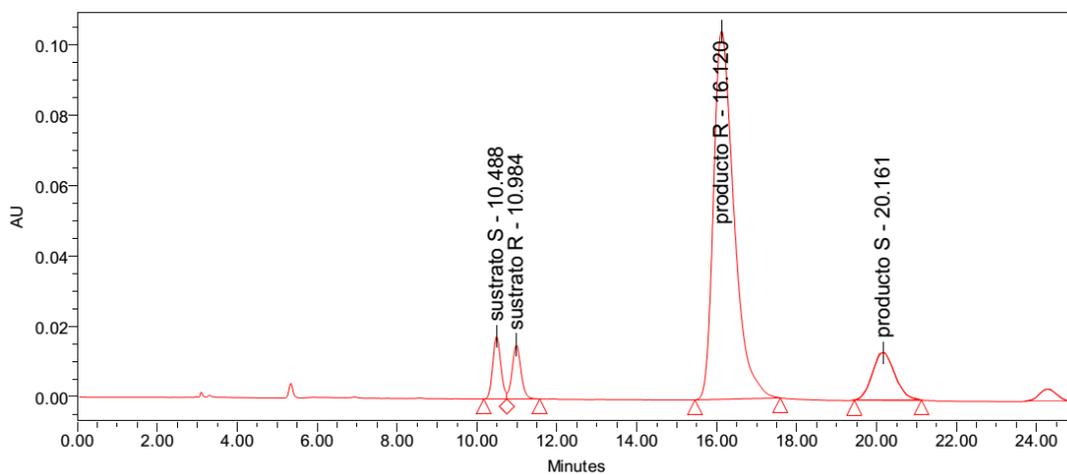


Tiempo de reacción: 30 min.

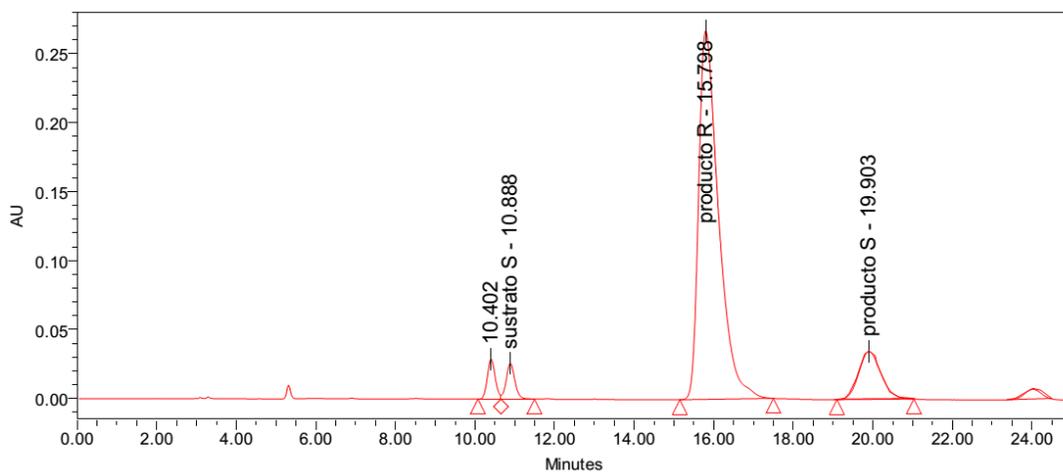


Tiempo de reacción: 60 min.

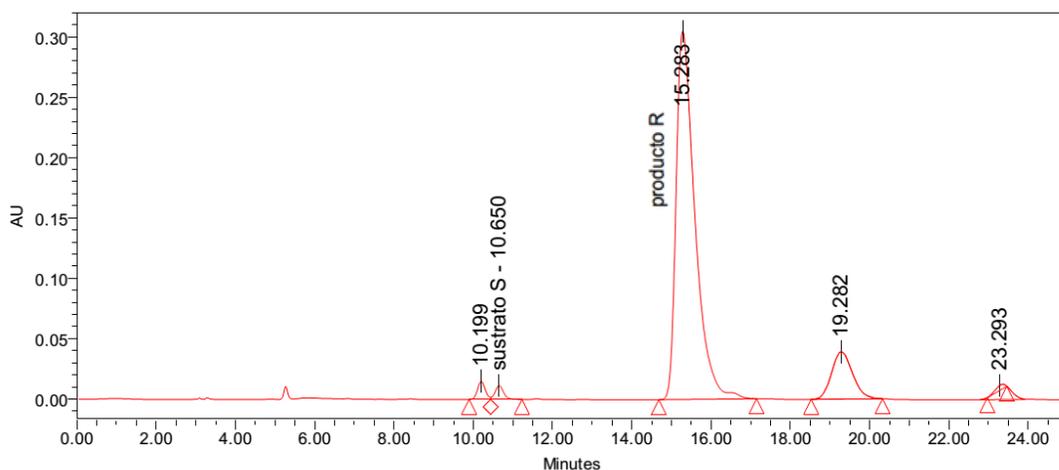
7.5.1.8. [HDBU][OAc] bajo condiciones optimizadas I;II:DBU 1:1.5:1



Tiempo de reacción: 15 min.

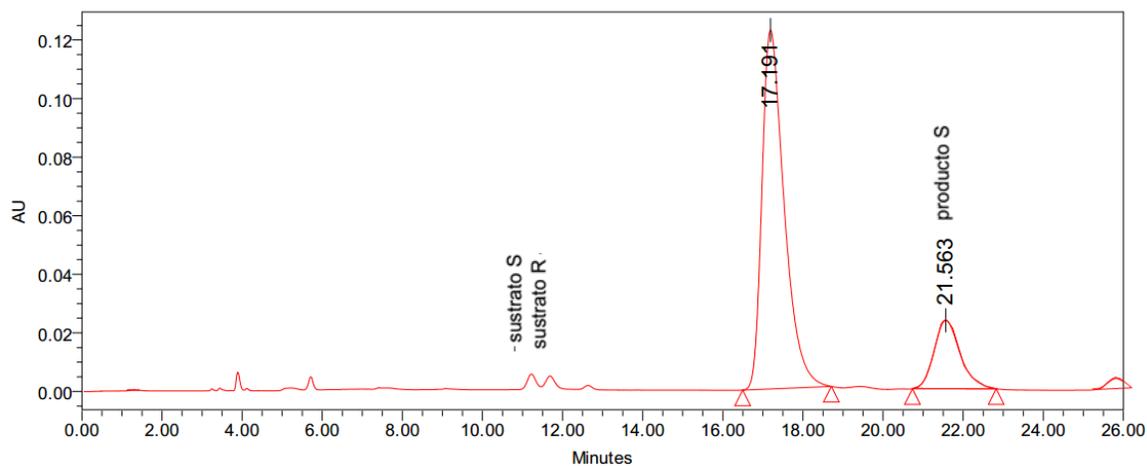


Tiempo de reacción: 30 min.



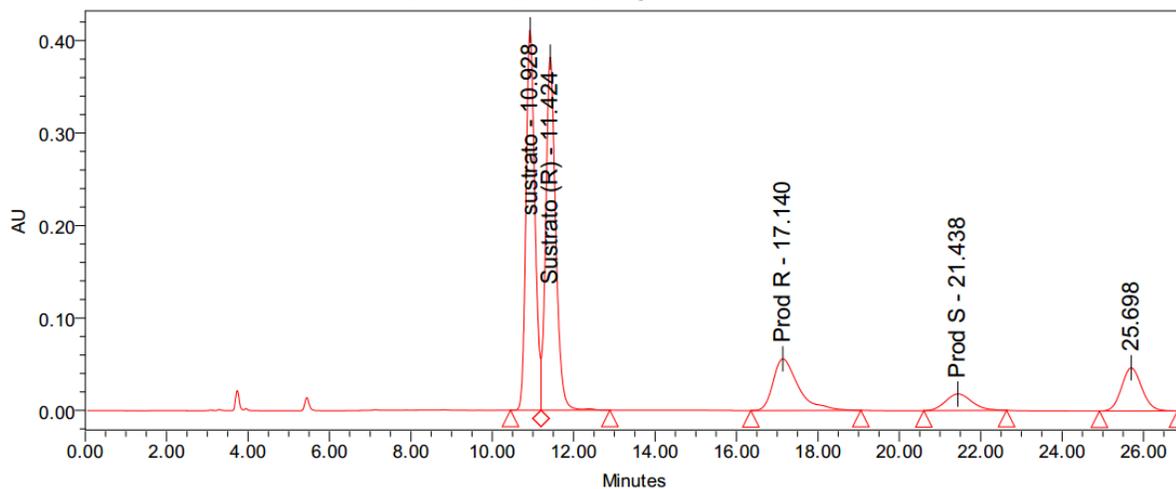
Tiempo de reacción: 60 min.

7.5.1.9. 2º Ciclo: [HDBU][OAc] bajo condiciones de Trost I;II:BSA 1:3:3



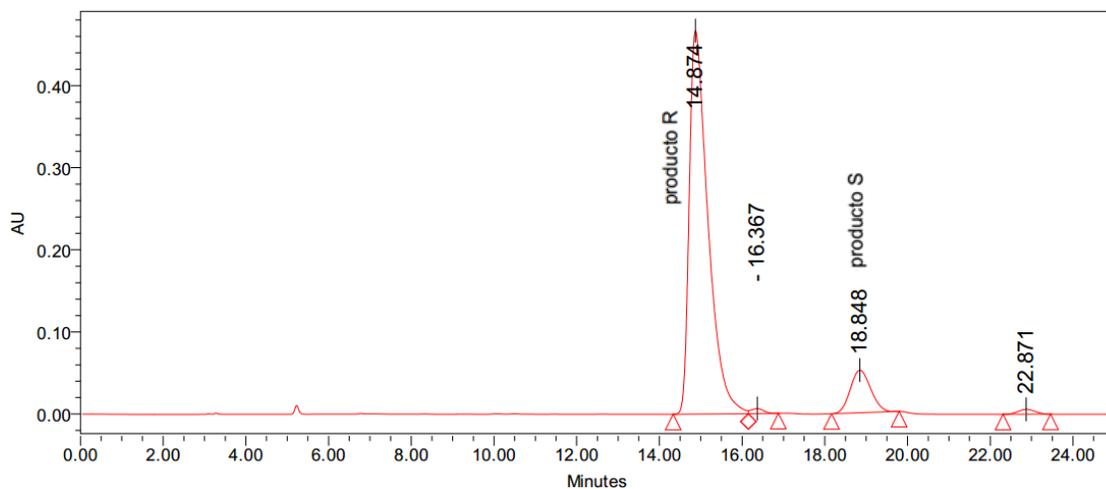
Tiempo de reacción: 120 min.

7.5.1.10. 3º Ciclo: [HDBU][OAc] bajo condiciones de Trost I;II:BSA 1:3:3



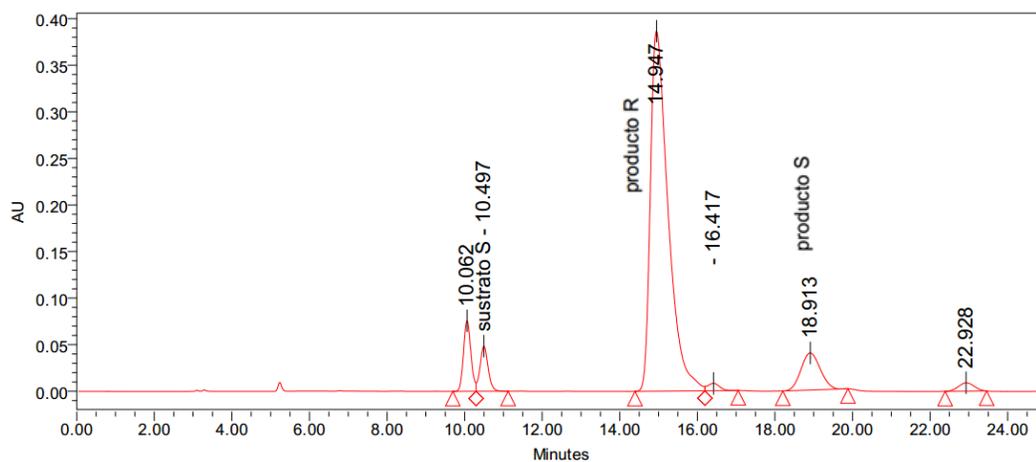
Tiempo de reacción: 120 min.

7.5.1.11. 2º Ciclo: [HDBU][OAc] bajo condiciones optimizadas I;II:DBU 1:1.5:1



Tiempo de reacción: 120 min.

7.5.1.12. 3º Ciclo: [HDBU][OAc] bajo condiciones optimizadas I;II:DBU 1:1.5:1



Tiempo de reacción: 120 min.