



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

Reacciones de Oxidación en Fase Líquida del 1-Isopropil-4-Metilbenceno.

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a :

María Esther Morales Ríos



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

TESIS 1978
LAB. _____
ABQ. M. E. ~~777~~ 294
FECHA _____
PROC. _____



JURADO ASIGNADO ORIGINALMENTE

SEGUN EL TEMA:

PRESIDENTE	Prof. Ma. Luisa García Padilla
VOCAL	Prof. Victor Manuel Coronado Bravo
SECRETERIO	Prof. Noé Rosas Espinosa
1er. SUPLENTE	Prof. Carlos Guerrero Ruiz
2do. SUPLENTE	Prof. Eduardo Díaz Torres

ESTA TESIS SE LLEVO A CABO EN EL INSTITUTO
DE QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL --
AUTONOMA DE MEXICO BAJO LA DIRECCION DEL -
M. EN C. NOE ROSAS ESPINOSA.

A MIS PADRES

CON AMOR

EXPRESO MI AGRADECIMIENTO

AL M. EN C. NOE ROSAS E.

✓ 100%

CONTENIDO:

1. INTRODUCCION
2. PARTE TEORICA
3. PARTE EXPERIMENTAL
4. RESULTADOS
5. CONCLUSIONES
6. BIBLIOGRAFIA

I N T R O D U C C I O N

De los veinte elementos esenciales para la vida del hombre, diez de ellos son metales, los que se pueden clasificar en dos grupos: metales alcalinos y los incluidos en la serie de transición. Estos últimos aparecen -generalmente- en los centros activos de enzimas, las cuales catalizan reacciones que dan lugar a la formación de moléculas agregadas; por lo que un estudio profundo de estos complejos -formados con metales de transición (complejos de coordinación) nos llevará al conocimiento de la bio -química de estos compuestos presentes en el organismo humano y en otros organismos vivos ⁽¹⁾.

Estos compuestos de coordinación*, empleados como catalizadores, pueden catalizar una gran variedad de reacciones entre las cuales sobresalen las reacciones de oxidación de hidrocarburos aromáticos⁽²⁾; estas reacciones de oxidación, son llevadas a cabo también, por microorganismos los que particularmente efectúan reacciones de oxidación de compuestos aromáticos alquil sustituidos⁽³⁾, como por ejemplo la oxidación de tolueno a catecol, con la formación de alcohol bencílico, benzaldehído y ácido benzoico como productos secundarios, llevada a cabo por *P. aeruginosa* y la oxidación de n-decano por *M. rhodochrous* de donde se obtienen productos beta-oxidados.

Siendo de gran importancia las reacciones de oxidación de hidrocarburos, tanto en el área de microbiología, como en bioquímica y química orgánica, en el presente trabajo de investigación se llevaron

* Un compuesto de coordinación, está formado por un átomo central (generalmente un elemento de transición) unido a un número definido de iones ó moléculas orgánicas conocidas como ligandos.

a cabo reacciones de oxidación del 1-isopropil-4-me
tilbenceno; empleando compuestos de coordinación co
mo catalizadores en fase homogénea. En esta serie -
de reacciones, se observa que la actividad catalti
ca varía de acuerdo con el ligando utilizado.

P A R T E T E O R I C A

a. Importancia de los Compuestos de Coordinación - en Bioquímica y Farmacia.

Existen estudios acerca del importante papel que juegan los iones metálicos en sistemas biológicos, como los realizados por Renshaw y Thomson⁽⁴⁾ - en los que sugieren la adición de metales a los antibióticos facilitando así su distribución en el organismo.

Por otro lado la formación de complejos metálicos, se encuentra involucrada dentro de procesos

químicos vitales para el hombre, de ahí el interés en estudios tales como "Quelatos Metálicos en Sistemas Biológicos" (5), "Efectos de los Agentes Quelatantes en el Organismo" (6), "Quelatación en Medicina" (7). Estos nuevos conceptos bioquímicos podrían ser la respuesta para el tratamiento de muchas enfermedades, siendo que éstas se presentan cuando existe un exceso o defecto en el organismo de alguno de estos complejos, *in vivo* los complejos involucran un apareamiento estructural entre el metal y el ligando, haciendo de esta forma que exista una relación entre metal-ligando; un ejemplo de esta interacción lo tenemos en una enfermedad denominada cáncer (1).

El término cáncer, incluye diferentes tipos de enfermedades neoplásicas; desde las localizadas en la piel hasta la leucemia, con las respectivas probabilidades de cura que van del 95% al 0% (1). Este padecimiento es causado -en algunas ocasiones- por carcinógenos*.

* Sustancias capaces de provocar la reproducción celular con tendencia a la infiltración en los tejidos próximos.

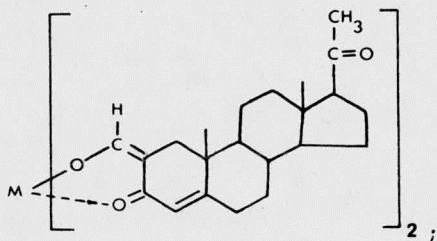
Algunos fármacos empleados para el tratamiento del cáncer han incrementado su actividad anticáncer cuando se administran como complejos metálicos (6)(8). El mecanismo de inducción al cáncer es desconocido, así como también el mecanismo por el cual actúan estos complejos metálicos que exhiben propiedades anticancerígenas; sin embargo existen hipótesis acerca de estos mecanismos (1)(9).

En general, la función de los elementos de transición es importante, entre otras muchas, en la catálisis de reacciones de óxido-reducción, así como también el formar parte de la estructura de algunas enzimas (manganeso, fierro, cobalto, cobre, molibdeno). En algunos casos, las metaloenzimas en -- vuelven permanentemente al ión metálico en el sitio activo (como el caso del fierro II en la hemoglobina), ó bien el metal puede entrar y salir del sitio activo cuando forma parte de una coenzima (por ejemplo, el cobalto III en la coenzima: vitamina B₁₂).

Generalmente, se habla de la estructura de los ligandos *in vivo*, aunque de hecho, las especies orgánicas son capaces de reaccionar con iones

metálicos. Fundamentalmente, cualquier molécula - que posee una porción mas básica que las porciones -C-H, son electrodonadores potenciales, de ahí que los compuestos como: aminoácidos, proteínas, hormonas, ácidos carboxílicos, carbohidratos, lípidos, aniones simples, algunos de los fármacos administrados al organismo y el agua; que contienen elementos electrodonadores (nitrógeno, oxígeno, flúor, fósforo, cloro, azufre, bromo y yodo) se consideran como tales y aún el carbono, que forma enlaces con iones metálicos, comprobado en los estudios efectuados sobre la vitamina B₁₂ en los enlaces de cobalto realizados por Hill y colaboradores⁽¹⁰⁾.

Otro hecho que resaltaría la importancia - del uso de los compuestos de coordinación en el á - rea de Farmacia, es la preparación de complejos de Co(II), Cu(II), Mn(II), Ni(II), Hg(II) y Zn(II) con fórmula general:



usando como ligando 2-hidroximetilen progesterona⁽¹¹⁾,
de los que se espera una aplicación como anticonceptivos.

- b. Importancia de los Compuestos de Coordinación - en Química, usados como Catalizadores en Fase - Homogénea.

Las reacciones en Química Orgánica pueden ser catalizadas tanto en fase homogénea como heterogénea. En los sistemas heterogéneos, el proceso catalítico tiene lugar exclusivamente en la superficie del catalizador, ya que ésta es la que se expone directamente con las sustancias reaccionantes, a diferencia de los catalizadores homogéneos en donde éstos son solubles en el mismo medio de las sustancias reaccionantes y por lo tanto todas las moléculas del catalizador pueden tomar parte en la reacción. Es por esto que en principio, los catalizadores homogéneos son más eficientes y selectivos como lo muestran las reacciones de oxidación e hidrogenación (12).

La actividad y selectividad de los catalizadores esta influenciada por la naturaleza del metal y la naturaleza de los ligandos, ya que se debe tomar en cuenta que los procesos catalíticos pueden ocurrir cambios en la reactividad química del ligan-

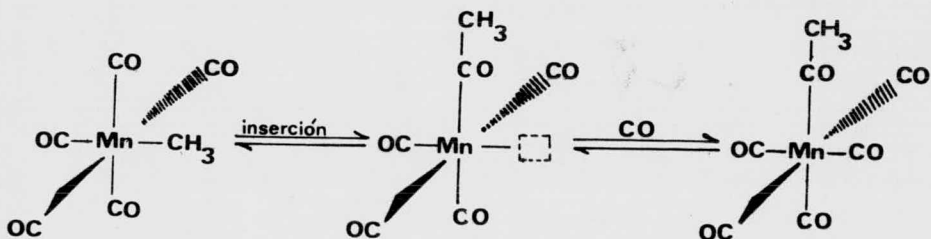
do, que pueden conducir a la activación ó desactivación por acción del elemento de transición y en igual forma, las propiedades químicas del metal o ión metálico quedan modificadas por interacción con el ligando.

Cuando se coordinan dos ligandos en posiciones contiguas al metal, se aumenta la posibilidad de reacción entre los mismos; particularmente cuando asumen una determinada orientación estereoquímica -de aquí la estereoespecificidad de estas reacciones-.

Los ligandos sufren con frecuencia una reacción dentro de la esfera de coordinación conocida con el nombre de inserción⁽¹³⁾:



Este sitio vacante es importante ya que a -
 quí, en condiciones favorables, puede coordinarse u
 na molécula pequeña como: una olefina, hidrógeno, -
 H_2O , CO, CN ó alguna insaturación de alguna molécu-
 la grande; siendo que al ocupar este sitio, la molé-
 cula pequeña ó residuo de molécula se ve activada -
 para su posterior reacción de: Hidrogenación, hidro-
 formilación, oxidación, carboxilación, decarbonila-
 ción, etc. A continuación se muestra un ejemplo de
 la importancia de este sitio vacante, tomando como
 ejemplo un reacción de carbonilación en donde se ob-
 serva la inserción de un grupo carbonilo en un enla-
 ce metal-alquilo en presencia de monóxido de carbo-
 no:



Actualmente, se han desarrollado ampliamente las reacciones catalizadas por compuestos de coordinación, debido a su importancia en química orgá

nica y finalmente a nivel industrial; como ejemplos de estas reacciones se tienen:

1. Hidrogenación de olefinas catalizadas por complejos de cobalto, rodio, rutenio, platino⁽¹⁴⁾.
2. Proceso Oxo.- Hidroformilación de olefinas catalizada por complejos de cobalto o rodio⁽¹⁴⁾.
3. Dimerización de etileno y polimerización de dienos, catalizadas por complejos de rodio (Ziegler-Natta)⁽¹⁴⁾.
4. Oxidación de olefinas a aldehidos, cetonas y ésteres vinílicos catalizada por cloruro de paladio (proceso Wacker)⁽¹⁵⁾.
5. Hidratación de acetilenos catalizada por cloruro de rutenio⁽¹⁶⁾.
6. Carbonilación de olefinas y decarbonilación de aldehidos y cetonas por complejos de rodio y cobalto⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾.
7. Carboxilación de olefinas con H_2O y CO , catalizada en fase homogénea con complejos de cobalto⁽¹⁹⁾.

P A R T E E X P E R I M E N T A L

- a. Reacción de oxidación del 1-isopropil-4-metil -
benceno (p-Cimeno).

La reacción de oxidación del p-cimeno se e -
fectuó con cinco diferentes catalizadores de cobal-
to III derivados de beta-dicetonas*, cuyas estructur
ras se muestran en la tabla I.

* La síntesis de estos complejos (20), se lleva a -
cabo a partir de la beta-dicetona correspondiente -
con CoCO_3 y H_2O_2 en etanol; a una temperatura de --
80-90°C.

Tabla I

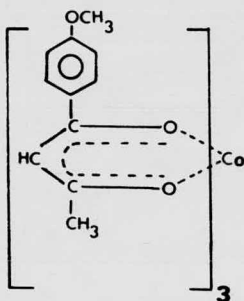
NOMBRE	ESTRUCTURA	PESO MOLECULAR
ETIL ACETONATO DE COBALTO III $(AcAc)_3Co$		359
BENCIL ACETONATO DE COBALTO III $(BzAc)_3Co$		545
BENCIL BENZOATO DE COBALTO III $(BzBz)_3Co$		731

NOMBRE

ESTRUCTURA

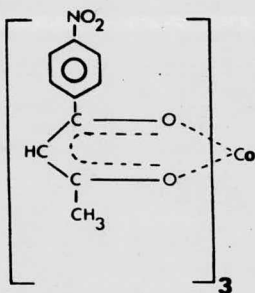
PESO MOLECULAR

METOXI BENZOIL ACETONATO DE
COBALTO III
(p-MeOBzAc)₃Co



635

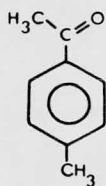
NITRO BENZOIL ACETONATO DE
COBALTO III
(p-NO₂BzAc)₃Co



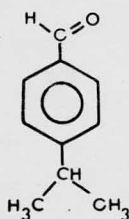
680

Método General:

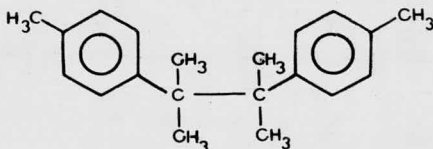
En un matraz como el que se indica en la figura (1), se colocaron 0.3178 mol (42.65g) de p-cimeno y 0.000 031 60 mol (11.345mg) de acetilacetionato de cobalto III, con barboteo constante de oxígeno, a una temperatura de 150°C, durante 15 h., la relación molar es constante en todos los casos o sea de 10 000 moles de sustrato (p-cimeno) por 1 mol de catalizador, obteniéndose como principales productos de reacción: p-metilacetofenona (I), el dímero del p-cimeno (II), p-isopropilbenzaldehido (III) y metanol.



(I)

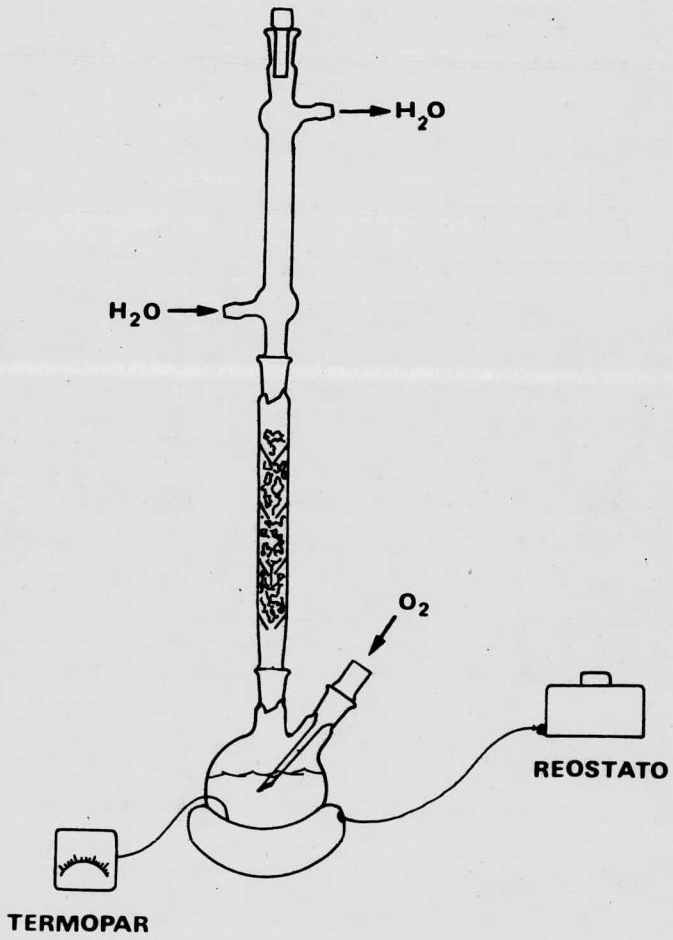


(III)



(II)

FIGURA 1



Las reacciones siguientes se hicieron en igual forma, con la misma relación de sustrato-catalizador (10 000 : 1, respectivamente):

Sustrato	0.3178 mol (42.65g)
(BzAc) ₃ Co	0.000 031 56 mol (17.2mg)
(BzBz) ₃ Co	0.000 031 60 mol (23.1mg)
(pMeOBzAc) ₃ Co	0.000 031 49 mol (20.0mg)
(pNO ₂ BzAc) ₃ Co	0.000 031 47 mol (21.4mg)

b. Caracterización de los Productos de Reacción -
Obtenidos.

La mezcla de reacción obtenida fué separada por cromatografía en columna usando como adsorbente sílica gel 60 y como eluyente benceno 100 y posteriormente mezclas benceno-acetato de etilo en proporción ascendente de acetato de etilo (de 95:5 a 50:50). Las fracciones obtenidas fueron controladas por cromatografía en capa fina.

1) Separación del dímero: De la primera fracción; se separó por cristalización con n-hexano el dímero (II) del p-cimeno, el que se caracterizó por espectroscopía I.R., R.M.N., espectrometría de masas y análisis elemental*.

* Los espectros de I.R. fueron determinados en pastilla en KBr y película en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 567. Los espectros de U.V. fueron determinados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 450. Los espectros de R.M.N. fueron determinados por el M.C. R. Saucedo en espectrofotómetros Varian A-60A y Varian HA-100 utilizando tetrametilsilicio como referencia. El espectro de masas fué determinado por el Quím. H. Bojorques en un espectrómetro de masas Hitachi Perkin-Elmer RMU-7H. El análisis elemental se llevó a cabo en Bonn, Alemania.

El punto de fusión determinado en un aparato Fisher Johns fué de 155°C.

2) Separación de p-metilacetofenona y p-isopropilbenzaldehido: En la segunda fracción obtenida, se identificaron dos sustancias con R_f parecido, por lo que se separaron por cromatografía en capa fina (cromatoplasacas de sílica gel 60) usando como eluyente n-hexano 100 y corriendo la placa 13 veces, logrando así la separación de dos sustancias, las que se caracterizaron por espectroscopía I.R., U.V., R.M.N.; como p-metilacetofenona (I) y p-isopropilbenzaldehido (III).

La formación de p-metilacetofenona, implica mecanísticamente la producción de metanol*, el cual

* A partir del hidropéroxido:



se detecta en forma cualitativa, por lo que la rela
ción molas es la correspondiente a la cetona.

c. Determinación Cuantitativa de los Productos de Reacción.

1) La determinación cuantitativa de p-me - tilacetofenona se hizo por espectroscopía U.V. (21), en base a la λ máxima en 249 n.m. ($\epsilon = 12\ 300$), de la siguiente manera:

Para la reacción catalizada por acetilacetonato de cobalto III, se pesaron 0.75 mg de la mez - cla de reacción y se aforaron a 5 ml con etanol, de esta dilución se tomaron 0.3 ml y se llevaron a 5 - ml con etanol teniendo así una concentración final de 0.015 mg/ml (6.707×10^{-5} mol/litro). Se corrió el espectro y se obtuvo un valor de absorbencia de - 0.3565 (λ máx.) equivalente a una concentración de 2.89×10^{-5} mol/litro. De los datos anteriores se de - terminó el por ciento de conversión de p-metilaceto - fenona, el que resultó ser de 43.089%.

Los porcientos de conversión de la cetona - con los demás catalizadores, fueron calculados en - la misma forma, obteniéndose los resultados siguien - tes:

CATALIZADOR	MUESTRA	A	CONCENTRACION (mol/litro)	%
$(\text{BzAc})_3\text{Co}$	7.48×10^{-5}	0.3615	2.93×10^{-5}	39.171
$(\text{BzBz})_3\text{Co}$	11.70×10^{-5}	0.3098	2.51×10^{-5}	21.453
$(\text{pMeOBzAc})_3\text{Co}$	10.73×10^{-5}	0.3872	3.14×10^{-5}	29.264
$(\text{pNO}_2\text{BzAc})_3\text{Co}$	54.85×10^{-5}	0.3872	3.14×10^{-5}	5.725

Los porcentos de conversión para metanol - fueron determinados en base al por ciento de conversión de la cetona, ya que la relación molar es equivalente:

CATALIZADOR	% CETONA	% METANOL
$(\text{AcAc})_3\text{Co}$	43.09	10.3
$(\text{BzAc})_3\text{Co}$	39.17	9.38
$(\text{BzBz})_3\text{Co}$	21.45	5.11
$(\text{pMeOBzAc})_3\text{Co}$	29.26	6.99
$(\text{pNO}_2\text{BzAc})_3\text{Co}$	5.725	1.4

La determinación cuantitativa del aldehído se puede hacer por espectroscopía I.R. (21) tomando como base la banda en 1273 cm^{-1} ; el porcentaje de conversión resultó ser muy pequeño en todos los ca-

sos, inferior al 2.0%, por lo que su determinación cuantitativa carece de importancia.

2) La determinación cuantitativa del dímero y del p-cimeno se hizo por cromatografía en fase va por, bajo las siguientes condiciones:

Unidad: Ionización de flama

Columna: SE 30, 6 pies. Isotérmica 120°C

Temperatura, puerta de inyección: 195°C

Temperatura, detector: 235°C

Gas transportador: Helio (21.5 ml/min)

Flujo hidrógeno: 21.0 ml/min

Flujo aire: 217.0 ml/min

Atenuación: 16x

Inyección: 0.1 microlitros.

Los cálculos de los porcentos de conversión se hicieron por el método de triangulación en base a las áreas obtenidas, mediante las siguientes fórmulas estadísticas:

$$A = \frac{bh}{2} (at)(Fc)$$

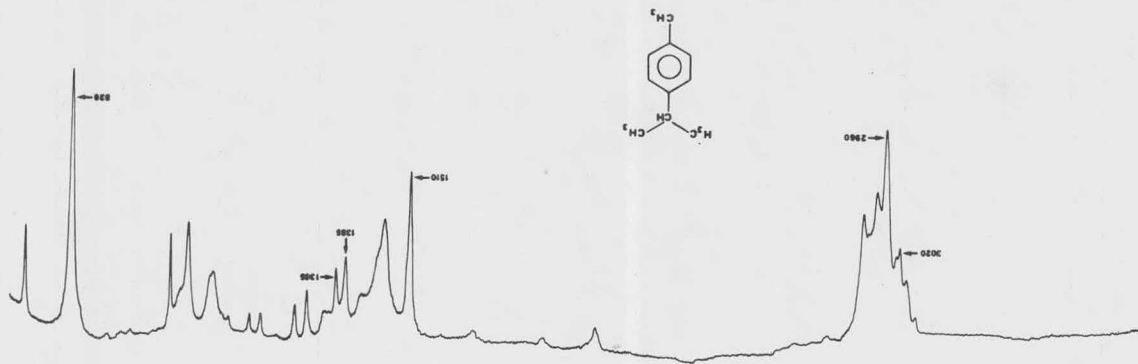
donde: A = área de la sustancia x
b = base
h = altura
at = atenuación dada por el aparato
Fc = factor de corrección, determinado experimentalmente.

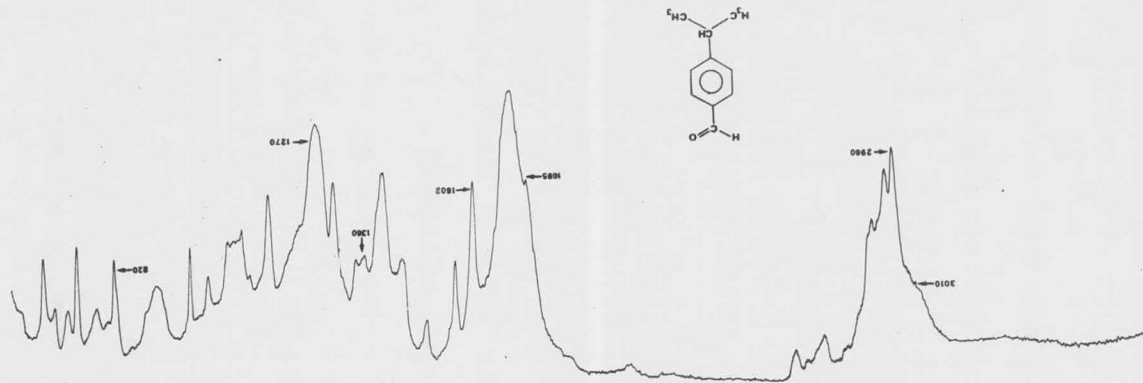
y:

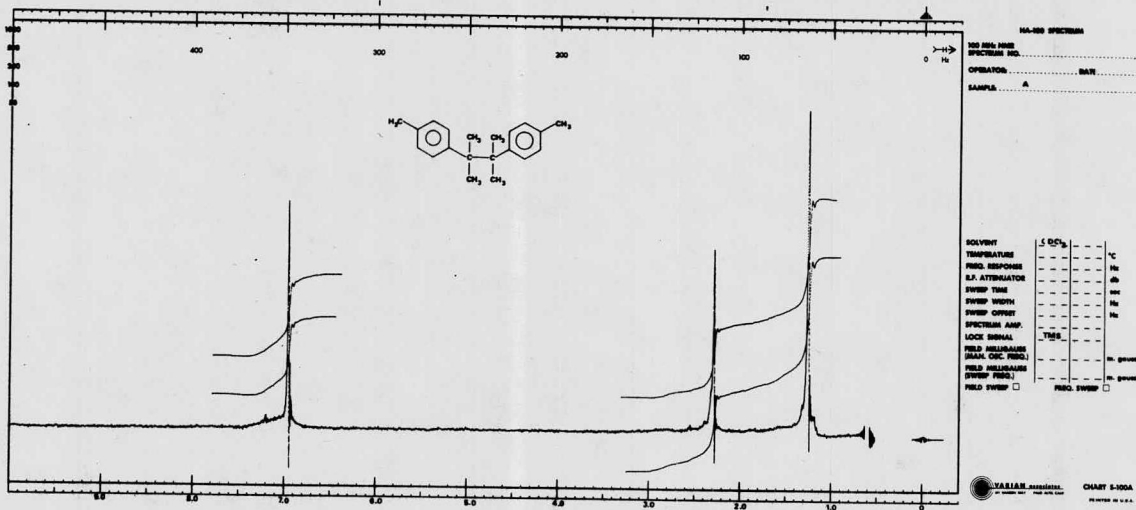
$$\% \text{ de conversión de X} = \frac{A}{\sum_{i=1}^n A_i} (100)$$

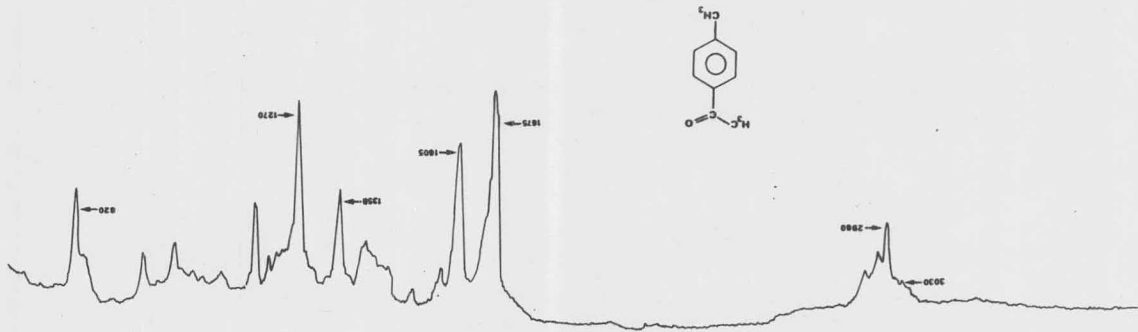
obteniéndose los siguientes porcentos de conversión:

CATALIZADOR	DIMERO (%)	p-CIMENO (%)
(AcAc) ₃ Co	21.93	20.67
(BzAc) ₃ Co	20.4	26.6
(BzBz) ₃ Co	15.89	54.2
(pMeOBzAc) ₃ Co	18.77	40.20
(pNO ₂ BzAc) ₃ Co	8.55	80.36









R E S U L T A D O S

Los porcentos de conversión de cada uno de los productos de reacción obtenidos se reportan en la tabla II, así como también el porcentaje de p-ci_ meno (sustrato) sin reaccionar.

TABLA II

CATALIZADOR		%	DE	CONVERSION		
$(AcAc)_3Co$	43.09	menor	al 2.0%	10.3	21.93	20.67
$(BzAc)_3Co$	39.17	menor	al 2.0%	9.38	20.4	26.6
$(BzBz)_3Co$	21.45	menor	al 2.0%	5.11	15.89	54.2
$(pMeOBzAc)_3Co$	29.26	menor	al 2.0%	6.99	18.77	40.20
$(pNO_2BzAc)_3Co$	5.725	menor	al 2.0%	1.4	8.55	80.36

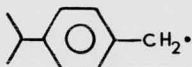
C O N C L U S I O N E S

En las reacciones de oxidación del p-cimeno catalizadas en fase homogénea por complejos de cobalto III derivados de beta-dicetonas se concluye que:

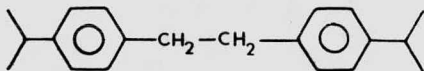
1. Se obtienen como productos de oxidación p-metilacetofenona, metanol y p-isopropilbenzaldehído -éste último en pequeñas proporciones- además de un dímero cuya estructura es de llamar la atención, ya que la existencia de este como producto de reacción de oxidación sugiere un mecanismo conocido como mecanismo de transferencia electrónica⁽²²⁾ diferente a los mecanismos de reacción comunmente

conocidos en reacciones de oxidación similares; en donde no se usan compuestos de coordinación, ejemplo la oxidación del cumeno a fenol y acetona ó la oxidación del p-cimeno a p-metilfenol y acetona⁽²³⁾.

2. La presencia de p-isopropilbenzaldehído inferior al 2%, sugiere que éste se obtiene a partir del radical:

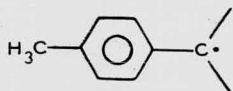


que se forma en cantidades inferiores, puesto que si se formara en cantidades superiores al 5%, podría encontrarse otro dímero del tipo:

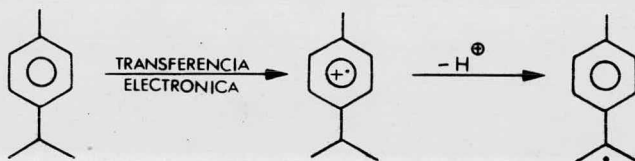


y éste no fué detectado como producto de reacción.

3. Por lo tanto se concluye que los principales productos de reacción se forman a partir del radical:



que además es más estable con respecto al radical -
bencílico:



4. El dímero del p-cimeno y la p-metilacetofenona obtenidos por este método no están descritos en la literatura química.

5. Los diferentes porcentajes de conversión de los productos de reacción, utilizando los cinco complejos de cobalto, sugieren que la naturaleza de los ligando influye en forma determinante en el paso crítico de la reacción.

B I B L I O G R A F I A

1. Williams, David R. Chem. Reviews, 72, 203 (1972)
2. Sheldon, Roger A.; Kochi, Jay K. Ad. In Cat., 25
272 (1976)
3. Atkinson, J.H.; Newth, F.H. pag. 35
4. Renshaw, E.; Thomson, A.J. J. Bacteriology, 94,
1915 (1967)
5. Dwyer, F.P.; Mellor, D.P., Ed. "Chelating Agents
and Metal Chelates" Academic Press, London p.383
(1964)
6. Albert, A. Aust. J. Science, 30, 1 (1967)
7. Schubert, J. Sci. Amer., 214, 40 (1966)
8. Livingstone, S.E.; Nolan, J.D. Inorg. Chem., 7,
1447 (1968)
9. Williams, D.R. Inorg. Chimica Acta, 3, 123 (1969)
10. Hill, H.A.O.; Pratt, J.M.; Williams, R.J.P.
Chem. Britt., 5, 156 (1969)
11. Coronado, V.; Méndez Stivalet, J.M.; Mateos, J.L.
Rev. de la Soc. Quim. de Mex., 21, 345 (1977)
12. Tolman, C.A.; Jesson, J.P. Science, 181, 501 (1973)
13. Bird, C.W. "Transition Metal Intermediates In -
Organic Synthesis", p. 112 (1966)

14. Osborn, J.A. Endeavour, 26, 145 (1965)
15. Smidt, J. Chem. and Ind., I, 54 (1962)
16. Henck, R.F. Adv. Organometallic Chem., 4, 243 (1966)
17. Bird, C.W. Chem. Reviews, 62, 283 (1965)
18. Brown, C.K.; Wilkinson, G. J. Chem. Soc., A,
2753 (1970)
19. Heck, R.F. Adv. Org. Chem. Series, 70, 213 (1967)
20. Rosas, N.; Morales, M.S.; Gómez Lara, J.
Trabajo presentado en el XII Congreso de la Soc.
Quim. de México. Toluca, Edo. de Méx. (1977)
21. Wygleda, R.; Kulicki, Z. Chem. Anal. (Warsaw),
15, 567 (1970)
22. Kochi, J.K. Accounts. Chem. Res., 7, 351 (1974)
23. Pujado, P.R.; Salazar, J.R.; Berger, C.V.
Hydrocarbon Processing, p. 91 (1976)