



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“El Empleo De TEBAC Como Agente Bencilante De
Heterociclos Nitrogenados Aromáticos”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Químico Farmacéutico Biólogo

PRESENTA:

Juan Javier Mejía Vega

Asesor Académico:

Dr. en C. Q. Carlos González Romero

Asesor Adjunto:

M. en C. Q. Carlos Augusto González González



Toluca, Estado de México, Julio 2016

ÍNDICE

	Página
Abreviaturas y acrónimos.....	VII
Resumen.....	1
CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO	2
1.1. Antecedentes.....	3
1.2. Concepto de catálisis.....	5
1.3. Concepto de catalizador.....	5
1.4. Tipos de catálisis.....	6
1.4.1. Catálisis homogénea.....	6
1.4.2. Catálisis heterogénea.....	6
1.5. La técnica de catálisis por transferencia de fase.....	7
1.5.1. El catalizador en la técnica de catálisis por transferencia de fase.....	10
1.5.1.1. Tipos de catalizadores.....	11
1.5.1.1.1. Sales cuaternarias.....	11
1.5.1.1.2. Éteres corona y criptatos.....	12
1.5.1.1.3. Otros catalizadores.....	12
1.5.1.2. Características generales del catalizador de transferencia de fase.....	16
1.6. Mecanismo de la catálisis por transferencia de fase líquido-líquido...	19
1.6.1. Mecanismo clásico.....	19

1.6.2. Mecanismo en medio básico.....	22
1.7. Aplicaciones de la catálisis por transferencia de fase.....	26
1.7.1. Reacciones de desplazamiento (Las reacciones de sustitución nucleofílica).....	26
1.7.1.1. El uso de los catalizadores de transferencia de fase como agentes alquilantes.....	28
1.8. Justificación.....	31
1.9. Hipótesis y Objetivos.....	33
CAPÍTULO 2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	34
2.1. Mecanismo de <i>N</i>-bencilación de derivados heterociclos nitrogenados utilizando TEAC como agente alquilante.....	35
2.2. Resultados generales.....	36
2.3. Análisis por espectroscopia de IR.....	41
2.4. Análisis por espectroscopia de RMN de ¹H y ¹³C.....	42
2.5. Análisis por espectrometría de masas.....	44
	46
CAPÍTULO 3. PARTE EXPERIMENTAL	
3.1. Metodología general de alquilación de compuestos heterocíclicos nitrogenados.....	48
3.2. Conclusiones.....	62
Anexos.....	63
Referencias bibliográficas.....	90

ABREVIATURAS Y ACRONIMOS

AcOEt	Acetato de etilo.
Ccf	Cromatografía en capa fina
Cc	Cromatografía en columna
DCM	Diclorometano
Hex	Hexano.
IR	Infrarrojo.
PTC	Phase Transfer Catalisis (Catálisis por Transferencia de Fase)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13.
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno.
TEBAC	Cloruro de trietilbencilamonio
pf	Punto de fusión
g	gramos
IR	Infrarrojo
Rf	Factor de retención
PM	Peso molecular
FM	Fórmula molecular
EM	Espectrometría de masas
m/z	Relación masa/carga
J	Constante de acoplamiento
mL	mililitro

RESUMEN

En el presente trabajo se describe el desarrollo de la *N*-bencilación de varios heterociclos derivados del pirrol e indol utilizando como materia prima un catalizador de transferencia de fase. El desarrollo de cada ensayo se hizo posible con el uso de cloruro de trietilbencilamonio (TEBAC) como catalizador de transferencia y empleado al mismo tiempo en este proyecto como el agente de alquilación para la generación de productos *N*-bencilados. De acuerdo con los resultados obtenidos de los heterociclos empleados para este trabajo mostrados en la figura 1, es posible discernir que los tiempos de reacción y los rendimientos de los ensayos son variables, es decir, que dependen del sustrato heterocíclico utilizado, correspondiendo a los compuestos heterocíclicos sustituidos en posición 2 (en cualquier derivado de pirrol e indol) con grupos electroattractores los tiempos de reacción más cortos y rendimientos más favorables respectivamente.

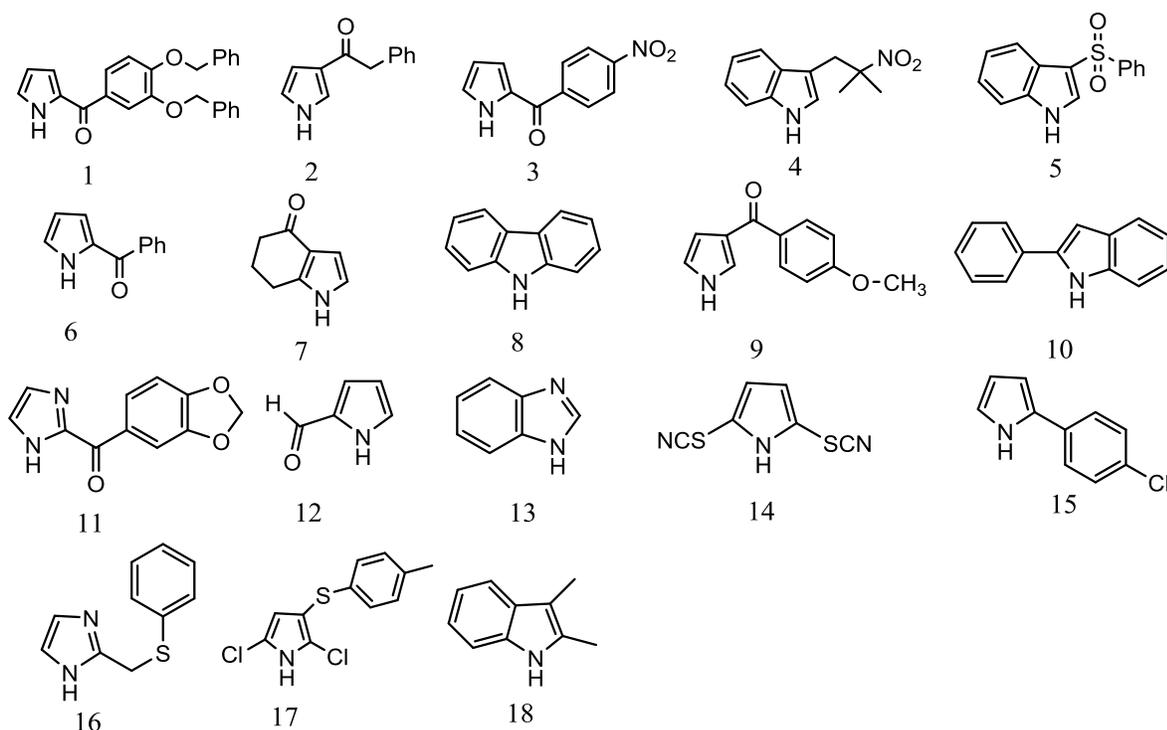


Figura 1: Compuestos heterocíclicos derivados de pirrol e indol utilizados como sustratos para *N*-bencilación con Cloruro de Trietilbencilamonio.

CAPITULO 1: MARCO TEÓRICO

Capítulo 1: MARCO TEÓRICO

1.1 ANTECEDENTES

Dentro de la práctica de la Química Orgánica, ha sido común enfrentarse con reacciones químicas heterogéneas en las cuales los componentes principales están inmersos en fases distintas, sin que estas puedan tener un contacto directo entre sí para dar lugar al producto de reacción deseado. Durante los años 60's y principios de los 70's, la catálisis por transferencia de fase, PTC por sus siglas en inglés, se ha desarrollado rápidamente como una técnica sintética¹ en respuesta a la necesidad de desarrollar reacciones que bajo condiciones normales no podrían llevarse a cabo.

Esta técnica ha sido conocida por varios nombres, el término de catálisis por transferencia fue un concepto introducido por Starks², quien fue uno de los pioneros en tener registros sobre el tema así como proponer un esquema general donde explica la forma en que se desarrolla una catálisis por transferencia.³ La utilidad general y las ventajas de la catálisis por transferencia de fases están bien documentados, entre estas se incluyen la síntesis química de gran variedad de compuestos heterocíclicos en condiciones de reacción sumamente leves, simplicidad en el método de reacción, además del uso de reactivos baratos y no perjudiciales con el ambiente.⁴ Tal es el caso, que desde hace ya varias décadas, la técnica de catálisis por transferencia de fases se ha tomado con gran interés tanto en el ámbito académico como industrial.

Además de que el uso de la técnica de catálisis por transferencia de fase resulta práctico en síntesis de compuestos alifáticos, resulta ampliamente eficaz en la química de compuestos heterocíclicos. La estructura básica de los compuestos heterocíclicos más comunes ha ganado interés dentro de la química orgánica debido a sus aplicaciones asociadas. Los compuestos derivados de *N*-alquilpirroles tienen especial énfasis a sus aplicaciones en el campo de la química medicinal con la elaboración de fármacos y material científico.⁵ Para la síntesis de

compuestos farmacéuticos, la sustitución del hidrógeno del átomo de nitrógeno heterocíclico es requerida frecuentemente.^{6,7} La catálisis por transferencia de fase ha comprobado ser un método muy efectivo para la *N*-alquilación de compuestos heterociclos en presencia de una base y un catalizador de transferencia adecuado.⁸⁻¹⁰ Es bien conocido como derivados del pirrol e indol pueden ser alquilados bajo este método, tanto que de igual forma, numerosos aniones de nitrógeno (N⁻) pueden ser producidos por desprotonación de compuestos NH ácidos y ser alquilados eficientemente.¹¹

Las reacciones de alquilación han sido ampliamente estudiadas y cuyos resultados han contribuido significativamente al entendimiento de las propiedades que guarda el comportamiento nucleofílico de gran variedad de reactivos aniónicos. La *N*-alquilación de compuestos orgánicos de cadena abierta y heterociclos ha sido practicada especialmente durante décadas en presencia de cantidades estequiométricas de bases fuertes así como en condiciones de catálisis por transferencia de fase.¹²⁻¹⁸

La mayor dificultad de los métodos tradicionales para la síntesis de derivados de *N*-alquilpirroles ha sido por sus robustas condiciones de reacción. Al principio, bajo condiciones de catálisis de transferencia de fase, una de las ventajas en que repercutía el uso de ésta técnica, era que podía evitarse el uso de bases altamente riesgosas en su manejo, como el hidruro de sodio (NaH), amiduro de sodio (NaNH₂), terbutóxido (ButO⁻) etc., que dependen exclusivamente de un medio anhidro, por bases más estables a la humedad del ambiente y de uso práctico, por ejemplo, hidróxido de sodio o potasio. Sin embargo, aún con el uso de halogenuros de alquilo que es utilizado en la mayoría de métodos para la alquilación de compuestos heterocíclicos involucra la exposición a compuestos sumamente venenosos, irritantes y cancerígenos, lo que supone que una modificación adicional en la técnica capaz de producir de forma similar o mejorada los productos correspondientes y sin atender a altos riesgos dentro del laboratorio, tendría sin duda mayores beneficios.

1.2 CONCEPTO DE CATÁLISIS

El estudio de los fenómenos catalíticos presenta un interés creciente, tanto por su aportación a los problemas de la naturaleza, como al de sus aplicaciones técnicas tan importantes en la industria, por eso hoy podemos considerar los fenómenos catalíticos como los más importantes dentro del campo de la Química Orgánica.

Un acercamiento a la definición clásica de catálisis se halla la establecida por Ostwald, quien la define como la variación que se produce en la velocidad de las reacciones químicas por la presencia de sustancias que no aparecen entre los productos finales de reacción. Una definición más actual refiere a la catálisis como el fenómeno que transcurre cuando en la composición del complejo activado de alguna de las etapas en que se lleva a cabo la reacción participa una sustancia que no toma parte estequiométrica del proceso total, pero que cambia las propiedades cinéticas del sistema reaccionante.¹⁹ Ambos conceptos aclaran principalmente que la velocidad de una reacción es alterada por un factor en común, este compuesto se denomina catalizador.

1.3 CONCEPTO DE CATALIZADOR

En términos generales, un catalizador es una sustancia que hace aumentar la velocidad de una reacción sin que dicha sustancia resulte afectada por las condiciones de la reacción. El efecto suele ser muy importante, es suficiente frecuentemente una pequeña cantidad de sustancia catalizadora para que se observen grandes variaciones en la velocidad de la reacción. El catalizador interviene activamente en la reacción, y al final de la misma es capaz de recuperarse a su estado inicial. Por tanto una reacción sin catalizar se verá simplemente estancada. Los parámetros termodinámicos de la reacción como la energía libre, entalpía, entropía, constante de equilibrio, etc., no resultan afectados, únicamente se modifican la velocidad de reacción.²⁰

1.4 TIPOS DE CATÁLISIS

Las reacciones catalíticas en Química Orgánica se pueden dividir en dos grandes grupos: Catálisis homogénea y heterogénea.

1.4.1 Catálisis Homogénea

Se denomina catálisis homogénea aquella en que el catalizador forma con los cuerpos reaccionantes una sola fase; gaseosa o líquida (esta última es la más frecuente) y en ellas el catalizador se encuentra disperso uniformemente. Se tiene un acceso más fácil al mecanismo de reacción y por consecuencia se puede dominar mejor el proceso catalítico correspondiente. La catálisis homogénea centra su principal aplicación a procesos que utilizan complejos organometálicos y que ocupan aproximadamente 15% en las reacciones de síntesis en química orgánica. Uno de los inconvenientes de la catálisis homogénea es la dificultad de separar el catalizador del medio reaccionante, lo que presenta un mayor costo que el de los procesos heterogéneos comunes.²¹

1.4.2 Catálisis Heterogénea

La catálisis heterogénea, la más importante desde el punto de vista industrial, tiene lugar en sistemas de reacción que involucra un sistema de dos fases donde existe una verdadera superficie de separación entre el catalizador, o sustancia de contacto, y los cuerpos reaccionantes, en la cual tienen lugar los fenómenos de la catálisis. La importancia económica de la catálisis heterogénea es tal que casi el 80% de los procesos industriales utilizan en alguna de sus etapas una reacción catalizada por un sólido. La separación más simple y completa del catalizador del producto provoca que la catálisis heterogénea sea más atractiva económicamente.²² Dentro del estudio de la catálisis heterogénea surge la llamada catálisis por transferencia de fase, que es una técnica muy conocida y práctica al cual debe su nombre por el tipo de mecanismo que desarrolla en el medio heterogéneo; trasladar y activar reactivos iónicos entre las diferentes fases.

1.5 LA TÉCNICA DE CATALISIS POR TRANSFERENCIA DE FASE

En muchas situaciones, donde dos especies reactivas no pueden interaccionar y por tanto tampoco reaccionar debido a la ausencia de actividad por la interfase que las separa, ha sido superada por el uso de la técnica de Catálisis por Transferencia de Fases (PTC). Durante años, el uso de la catálisis por transferencia se ha incrementado gracias a su simplicidad de operación y alto rendimiento²³, es una técnica que permite que dos reactivos contenidos en fases inmiscibles interactúen con mayor eficiencia²⁴, favoreciendo que la reacción pueda proceder, frecuentemente de manera selectiva y rápida.²⁵

La catálisis por transferencia de fase es una metodología de síntesis orgánica aplicable para reacciones de aniones inorgánicos y orgánicos con sustratos lipofílicos generalmente no polares. Este tipo de catálisis abarca los sistemas líquido-líquido o líquido-sólido²⁶, donde un sustrato orgánico lipofílico o conformado por el mismo solvente, forma la fase orgánica. De igual forma, la fuente de aniones inorgánicos o la base, está localizada en la segunda fase, ya sea que se constituya por una solución acuosa o una fase sólida respectivamente.

La técnica de PTC por sus siglas en inglés, ha probado ser una técnica versátil de reacciones que involucran aniones,²⁷ ya que la función del anión representa gran relevancia dentro de la técnica; el proceso usualmente ocurre entre un nucleófilo activado y un sustrato orgánico-soluble, mientras que la catálisis es llevada a cabo por la capacidad de cationes lipofílicos para transportar aniones a la fase orgánica adecuados para la reacción. Lo anterior se refiere prácticamente a que las reacciones bifásicas se logran gracias a que las especies aniónicas en la fase orgánica son menos solvatadas que en los solventes hidroxílicos polares de uso común. En teoría, los aniones, ricos en electrones, son solvatados en solución acuosa por puentes de hidrogeno de los grupos hidroxilo de la molécula de agua (en PTC líquido-líquido por ejemplo). Por tanto, tomando en cuenta lo anterior, entre menos moléculas de agua asociadas al anión, más rápida será la reacción del anión con el sustrato electrofílico.²⁸

En condiciones normales, las reacciones bifásicas heterogéneas que involucran una fase orgánica y acuosa son usualmente lentas, esto es debido a la poca solubilidad del nucleófilo en la fase orgánica en ausencia de un catión lipofílico. Bajo estos términos, las reacciones entre los reactivos localizados en fases inmiscibles no ocurrirán a menos que se disponga del uso de un catalizador de transferencia. Para la gran mayoría de reacciones inducidas por bases, es que pueden llevarse a cabo en sistemas de dos fases en presencia de un catalizador de transferencia.

La principal característica de ésta técnica radica en el uso de una sal de amonio cuaternario ($R_4N^+X^-$) como el catalizador de transferencia, en adición, pueden emplearse también sales de fosonio y arsonio cuaternarios,^{26, 29,30} son sistemas alternativos y reportados, efectivos como catalizadores de transferencia. El uso de otros catalizadores sugiere una potencial extensión de los alcances de la catálisis por transferencia hacia las reacciones sintéticas de la química orgánica. Desde el punto de vista práctico, para una investigación preliminar se recomienda el uso de sales como Halogenuros de Tetrabutilamonio, Aliquat® 336 (cloruro de metiltrioctilamonio), Adogen® 464 (cloruro de metiltrialquil C_8 - C_{10}) o TEBAC (cloruro de trietilbencilamonio), catalizadores utilizados con mayor frecuencia en PTC por ser económicos y comercialmente disponibles mostrados en la figura 2.³¹

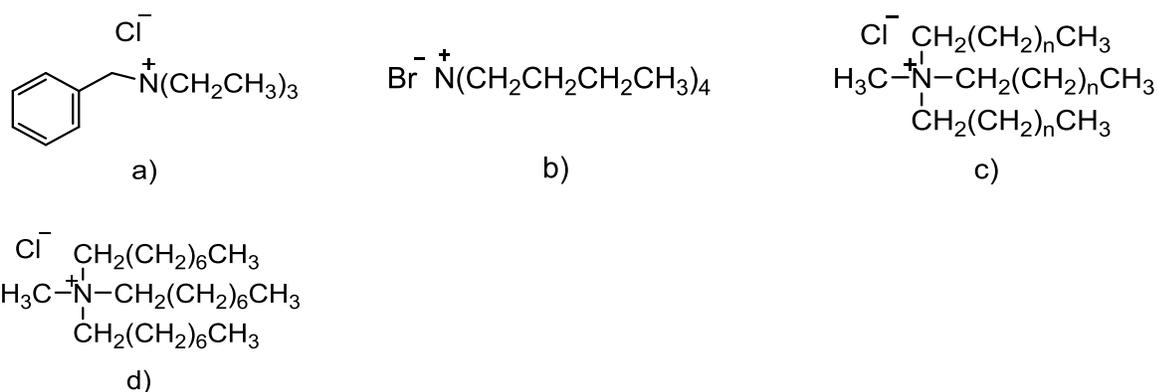


Figura 2: Catalizadores de transferencia del tipo amonio cuaternario más comunes y utilizados; a) Cloruro de trietilbencilamonio, b) Bromuro de tetrabutilamonio, c) Adogen® 464, d) Aliquat® 336.

La catálisis por transferencia clásica, utiliza en general una práctica metodología. Desde los disolventes orgánicos empleados como lo son el DCM (CH_2Cl_2), Cloroformo (CHCl_3), 1,2-Dicloroetano y aromáticos como Tolueno, Xileno y Benceno, conforman las soluciones orgánicas que se usan con frecuencia. Las sales básicas contenidas en la fase acuosa pueden ser de diferentes aniones dependiendo el tipo de reacción que se acompañe, como sucede por ejemplo en el caso de las sustituciones nucleofílicas. Aunque para el caso de las bases alcalinas, comúnmente en PTC clásica las soluciones acuosas compuestas por NaOH resulta ser suficiente para realizar numerosas reacciones de síntesis.

El uso más común relacionado con la catálisis de transferencia de fase consiste en el desplazamiento de sustratos de haluros de alquilo RX miscibles en una fase orgánica por aniones inorgánicos, y solo con adicionar pequeñas cantidades de sal de amonio cuaternario además de agitación constante, las reacciones de sustitución proceden con facilidad. Tan simple técnica abarca extensa aplicabilidad inclusive si los aniones son intermediarios para la generación de otras especies reactivas como carbenos, nitrenos, reactivos organometálicos, etc.²⁶

Ciertamente, existen numerosos ejemplos de reacciones heterogéneas bifásicas, pero éstas incluso han podido realizarse gracias a la cualidad del reactivo de ser moderadamente o poco soluble en una o ambas fases de la reacción. Una modificación del método en el cual el solvente orgánico funciona a la vez como la molécula utilizada como sustrato RX suele emplearse también, llamado incluso por algunos autores como el método Makosza.²⁷ Por ejemplo, el Fenil-acetonitrilo puede ser hidrolizado por calentamiento en una mezcla heterogénea que contiene Hidróxido de Sodio al 10%.²⁵

A pesar de que las reacciones por transferencia de fase producen altos rendimientos, estos además son mucho más selectivos y limpios que las reacciones llevadas a cabo bajo las condiciones no catalíticas tradicionales. No existe protección especial contra la humedad del ambiente, por lo tanto, la necesidad de solventes anhidros es también evitada. En adición, en el momento de aislar el producto es suficiente con únicamente detener la agitación y separar

las fases. El empleo de agua como medio para la fase acuosa minimiza el impacto ambiental y reduce el peligro operacional. Debido al vasto repertorio de aplicaciones de esta metodología y las ventajas mencionadas, ofrece grandes posibilidades de aplicación en la industria,²⁵ importando principalmente los procesos de gasto económico, tiempo y ahorro de energía.

Así que, los beneficios y ventajas de la catálisis por transferencia puede ser resumida en 1) eliminación de solventes orgánicos, en caso de que el sustrato sea el propio solvente, 2) eliminación de peligrosos y costosos reactivos como NaH, NaNH₂, t-BuOK, R₂NLi, etc., que al ser altamente reactivos con la humedad, requieren ser empleados con mayor cuidado, 3) alta reactividad y selectividad, 4) alto rendimiento y pureza, 5) sencillez en el procedimiento, 6) bajo costo de inversión, 7) bajo consumo de energía, 8) reducción de desechos industriales.²⁶

1.5.1 El Catalizador en la Técnica de Catálisis por Transferencia de Fase

Asumiendo que la principal dificultad en una reacción heterogénea es que el reactivo nucleofílico es soluble en la fase acuosa mientras que el sustrato electrofílico está contenido en la fase orgánica, la solución se encontró con la adición de un cosolvente conocido como catalizador de transferencia. El catalizador de transferencia de fases se convirtió en el recurso clave e indispensable para el desarrollo de las reacciones heterogéneas durante prácticamente la segunda mitad del siglo XX y que sigue siendo de uso vigente en la actualidad destinado para el proceso de reacciones químicas en condiciones de heterogeneidad bifásica. De esa manera, se abrió paso a la llegada de nuevas formas de síntesis de diversos compuestos orgánicos y facilitó además las rutas de síntesis de otros productos con métodos más largos o complejos. Desde aquella época también, el catalizador de transferencia fue blanco de múltiples estudios, revelándose entonces el hallazgo de múltiples clases de compuestos que tienen función catalizadora en medios heterogéneos y bifásicos; unos mejores que otros, así como establecer las características particulares que posee un catalizador de transferencia.

Hasta el presente, se dispone de diversas incursiones en el estudio de las propiedades de los catalizadores de transferencia con el fin de establecer el ambiente óptimo para producir mayores rendimientos así como también el descubrimiento de nuevos catalizadores útiles a futuro que promuevan la mejora de los métodos clásicos junto con otros nuevos usos.

1.5.1.1 Tipos de Catalizadores

En química orgánica, los catalizadores más empleados para el desarrollo de diversas reacciones sintéticas abarcan compuestos de tipo sales cuaternarias, éteres, y entre otras clases de compuestos desarrollados en el transcurso del tiempo que tienen la capacidad de ser utilizados de igual forma en la técnica de catálisis por transferencia de fase como sus precursores.

1.5.1.1.1 Sales Cuaternarias

Los catalizadores que integran este grupo fueron los primeros compuestos en ser ampliamente utilizados en las reacciones de catálisis por transferencia de fase (catálisis heterogénea) generando buenos resultados y expectativas a futuro para la producción de posteriores generaciones de catalizadores. Las características y propiedades que definen este tipo de catalizadores son a su empleo totalmente dependiente en las operaciones llevadas a cabo bajo un mecanismo de catálisis por transferencia de fase. Entre el grupo de sales cuaternarias destaca el grupo clásico conformado por las sales de amonio. Como ya se ha visto en la práctica, los catalizadores de transferencia más comunes de este tipo son el cloruro de trietilbencilamonio (TEBAC), bromuro de tetrabutilamonio (TBAB), Adogen® 464 y Aliquat® 336 ; constituyen sólo algunos de los más usados y representativos en la actualidad, desde luego, considerando que la actividad catalítica de las sales de amonio fueron las primeras en ser patentadas³² y que están en mayor disponibilidad que las sales de arsonio y fosfonio; esta última clase de catalizadores proporcionan una fuente de cationes lipofílicos de manera similar a las sales de amonio pero su restricción es a causa de su frecuente inestabilidad

en medio básico como es el caso de las sales de fosfonio y su elevada toxicidad que corresponde al uso de las sales de arsonio.

1.5.1.1.2 Éteres Corona y Criptatos

La actividad catalítica de esta serie de compuestos proviene de su habilidad a formar complejos catiónicos que derivan en dos características principales: extracción selectiva de los cationes sodio y potasio y la activación del nucleófilo aniónico asociado.³³ Son capaces de solubilizar sales inorgánicas en solventes no polares siendo particularmente recomendados para reacciones con aniones desnudos (PTC líquido-sólido). Por las características semejantes de funcionamiento de los éteres corona con las sales de amonio, inicia una competencia dirigida al mayor número de aplicaciones que estas puedan proporcionar principalmente en la química orgánica heterocíclica. A causa del práctico uso y de los beneficios aunados al uso de los éteres corona, se convierten en una excelente opción para sustituir a los catalizadores convencionales.

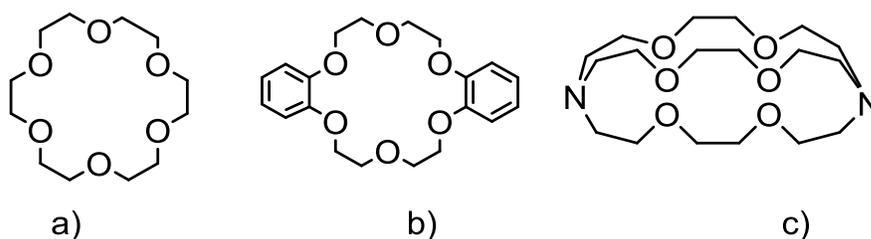


Figura 3: Ejemplos de éteres clásicos utilizados como agentes de transferencia; a) 18-corona-6, b) Dibenzo-18-corona-6, c) Criptato.

1.5.1.1.3 Otros Catalizadores

En la búsqueda de catalizadores alternativos de transferencia, en la actualidad se han alcanzado a desarrollar gran variedad de sustitutos válidos que apoyan a la síntesis de compuestos heterocíclicos bajo condiciones de catálisis de transferencia de fase. Cabe destacar que los productos obtenidos resultado de estos estudios, son precursores de los catalizadores básicos convencionales

como se muestran en las figuras 2 y 3, y deben su capacidad de transferencia al heteroátomo cuaternario que estos puedan incluir en su estructura.

Citando únicamente algunos ejemplos descritos en la literatura, se encuentra el aporte realizado por autores³⁴⁻³⁶ que introducen la aplicabilidad de nuevos agentes derivados de la sal de amonio como alternativos catalizadores de transferencia vistos en las figuras 4, 5 y 6. Habiendo sintetizado y caracterizado compuestos como Dibromuro de 2-benzilidina-*N, N, N, N', N', N'*-hexaetilpropano-1,3-diamonio (Dq-Br),³⁴ Dibromuro de 4, 4'-(1,4-fenilenebis(oxi))bis(*N,N,N*-trietilbutan-1-amonio), Dibromuro de 4, 4'-(1,4-fenilenebis(oxi))bis(*N,N,N*-trietilhexano-1-amonio)³⁵ que corresponden a sales de amonio bis-cuaternarios, así como la introducción de un átomo de azufre en la cadena de la sal de amonio.³⁶ Estos y junto a otros trabajos,^{37,38} apuntan a que el empleo de los mencionados catalizadores alternativos asemejan o brindan mayor actividad catalizadora que los compuestos convencionales como TEBAC, TBAB y éteres corona.

Otras fuentes relacionadas consideran que el uso de los líquidos iónicos puede ser eficientemente útil como catalizadores de transferencia, en especial para la alquilación de compuestos *N*-heterocíclicos,³⁹ ver esquema 1, y para otras múltiples aplicaciones insospechadas.⁴⁰ La técnica ofrece rendimientos aceptables en condiciones que asemejan a una reacción particularmente homogénea, también cataloga mayor actividad que los catalizadores convencionales al igual que la estabilidad, recuperación y capacidad de reuso del catalizador.

Un estudio similar a los líquidos iónicos fue descrito poco tiempo atrás, donde se establecía el uso de un polímero conocido como PSTTEACHPE, el cual poseía tres sitios activos con actividad catalizadora cada uno y puesto en evidencia como un efectivo catalizador de transferencia para la *N*-alquilación del pirrol como es representado en el esquema 2. La síntesis del catalizador PSTTEACHPE involucra la operación de cuatro rigurosos y delicados pasos, donde se pone de manifiesto el tiempo requerido para conseguir que la calidad de los materiales empleados sea absolutamente convenientes.⁴¹

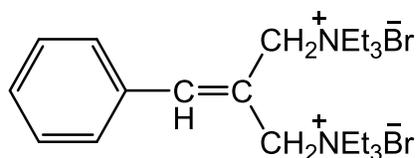
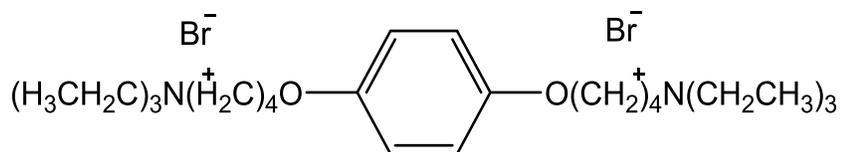
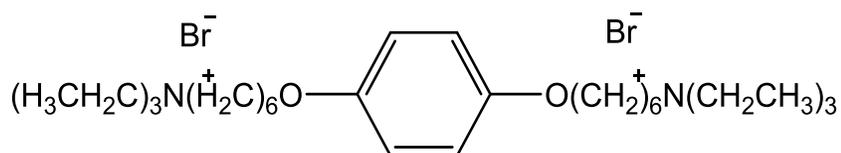


Figura 4: Catalizador Dq-Br desarrollado por Jayachandran y Wang³⁴



a)



b)

Figura 5: a) Dibromuro de 4, 4'-(1,4-fenilenebis (oxi)) bis(*N, N, N*-triethylbutan-1-amonio) b) Dibromuro de 4, 4'-(1,4-fenilenebis (oxi)) bis(*N, N, N*-triethylhexano-1-amonio) Desarrollado por el investigador Hanan³⁵

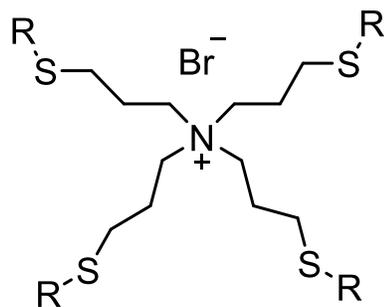
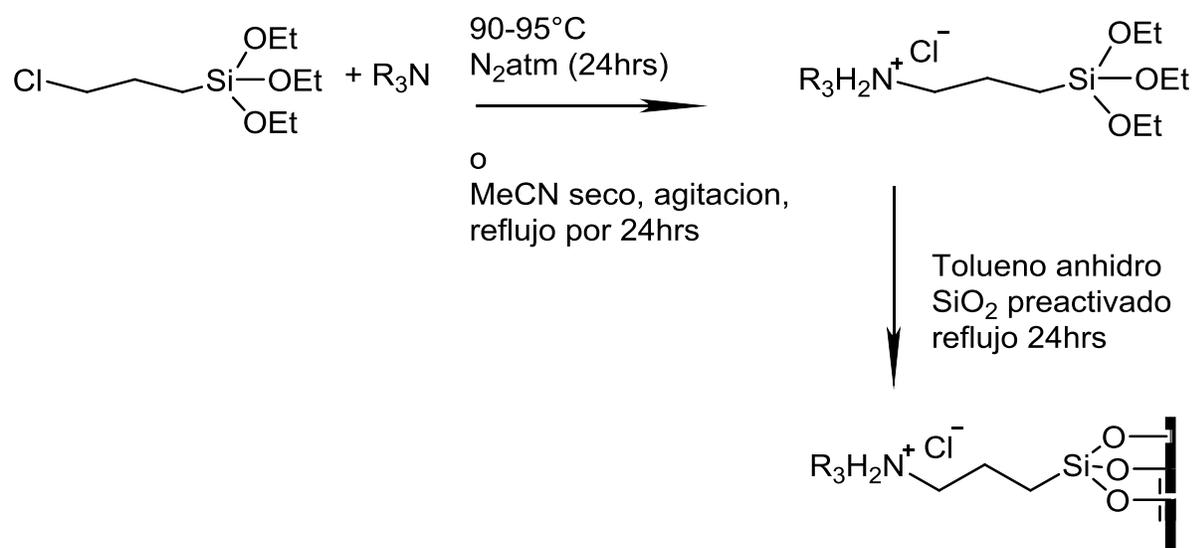
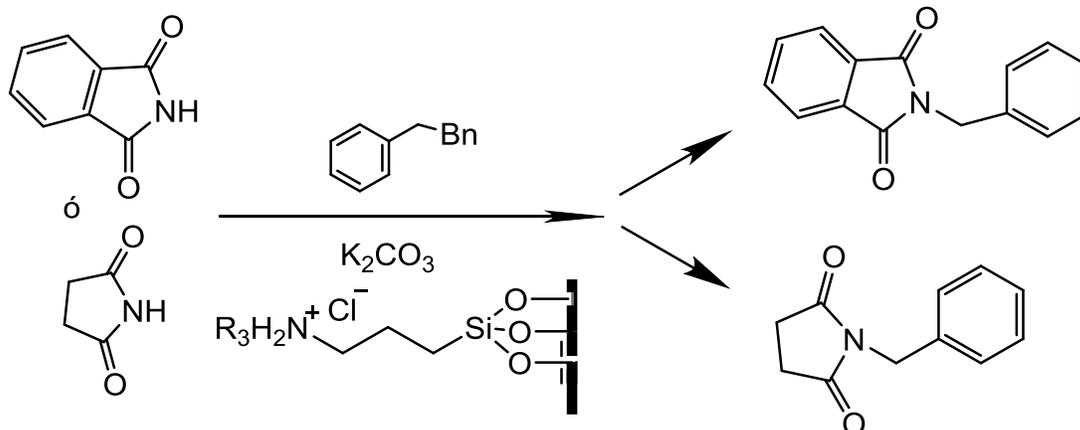


Figura 6: Catalizador de transferencia alternativo, elaborado por West y colaboradores³⁶

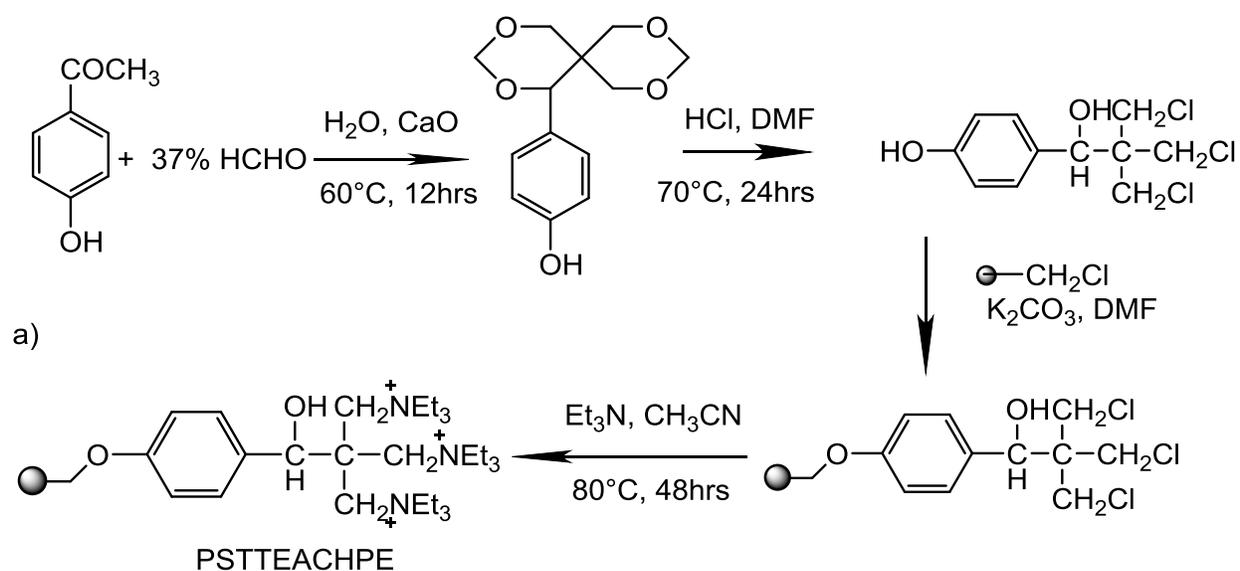


a)

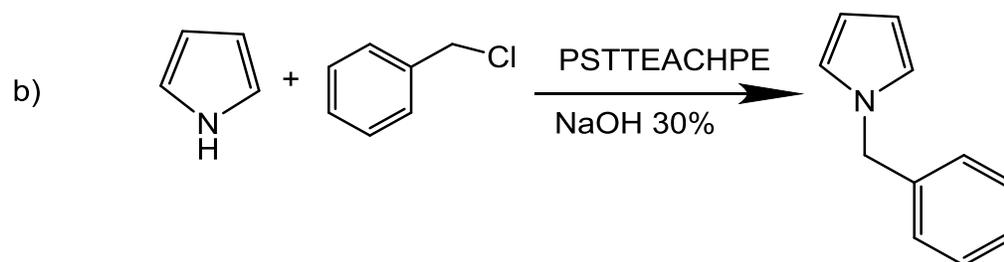


b)

Esquema 1: a) Síntesis de líquidos iónicos inmovilizados, b) *N*-bencilación de compuestos heterocíclicos utilizando líquidos iónicos inmovilizados como catalizadores de transferencia. Desarrollado por Dogra y colaboradores³⁹



$\text{Polystyrene support} - \text{CH}_2\text{Cl} = \text{Poliestireno insoluble}$



Esquema 2: a) Metodología de síntesis de catalizador polimérico multicomponente PSTTACHPE, b) Síntesis de *N*-bencilpirrol utilizando PSTTEACHPE como catalizador de transferencia de fase. Elaborado por Murugan y Gopinath⁴¹

1.5.1.2 Características Generales del Catalizador de Transferencia de Fase

Sin importar hasta qué grado de los estudios en la búsqueda de nuevos catalizadores de transferencia que incluyan una gran variedad de estructuras complejas y que apunten poseer mayor actividad catalítica etc., todos los catalizadores de transferencia conocidos tienen dos propiedades en común: 1) contienen grupos alquilo o arilo con características hidrofóbicas y 2) son

únicamente capaces de transferir reactivos aniónicos hacia los solventes orgánicos.

La habilidad del catalizador de transferencia de activar aniones es un paso crítico en los procesos de catálisis por transferencia de fase, de no ser posible la interacción intrínseca entre el reactivo nucleofílico y el sustrato, la reacción sería demasiado lenta y poco viable para ser práctico. En primer lugar, para que el catalizador pueda transferir el reactivo inorgánico en el sitio principal del proceso, depende de su propiedad lipofílica brindada por la parte del catalizador compuesta por cadenas de grupos alquilo. El catión de amonio cuaternario debe ser lo bastante lipofílico aparte de que su carga positiva sea capaz de aparearse con el respectivo anión, a partir de este punto, la función del catalizador comprende promover la solubilización, transporte y activación del agente aniónico proveniente de la fase acuosa a la orgánica, permitiendo que la reacción pueda tener lugar. Es así como el éxito de la técnica depende de la concentración de la sal cuaternaria dentro de la fase orgánica.³⁰

Pareciera entonces que es preciso contar con la mayor cantidad de moléculas del catalizador que contengan al anión dentro de la fase orgánica para que la operación que se realice se desarrolle con buen rendimiento. Existen dos factores que favorecen la eficiencia del catalizador respecto a su lipofilia: 1) el número de átomos de carbono del cual este provista la cadena que rodea al catalizador y 2) la disposición simétrica de las cadenas con el heteroátomo.²⁵

Con las características mencionadas anteriormente se justifica el uso de los catalizadores de sales de amonio cuaternarios más utilizados en PTC (Halogenuros de tetrabutilamonio, TEBAC, Aliquat® 336), ya que la lipofilia de éstos cationes dependen del número de átomos de carbono del grupo alquilo o arilo respectivamente.

En general, entre más a cubierto se encuentre la carga positiva del heteroátomo con cierta cantidad de átomos de carbono presentes en el catalizador, mayor es su efectividad, pero esto no es del todo cierto, ya que si el catalizador excede tanto en el número de átomos de carbono que componen una cadena como en la

cantidad de cadenas que rodearán al heteroátomo, su tendencia cambiará a presentar cualidades totalmente lipofílicas y por tanto las posibilidades de transferir reactivos aniónicos desde la fase acuosa resultara más desfavorecida.²⁹

Frecuentemente, los altos rendimientos obtenidos en la catálisis por transferencia de fase líquido-líquido, son favorecidos por el empleo de un catalizador de transferencia con características de comportamiento bifásico. Es decir, el catalizador es soluble tanto en solución acuosa como en el solvente orgánico. Por mencionar algunos ejemplos, sales típicas de éste tipo son el Benciltrietil amonio y dodecil trimetilamonio.

Existen otros factores que intervienen en la naturaleza de la actividad catalítica de los catalizadores de transferencia convencionales, suele interpretarse también que en el mecanismo con el que se lleva a cabo la catálisis por transferencia, los coeficientes de distribución de Q^+X^- y Q^+Y^- (Donde Q^+ representa el amonio cuaternario, X^- el halógeno y Y^- corresponde al anión inorgánico) dependen en gran medida del tamaño del anión X^- . En otras palabras, entre más grande sea X^- más soluble será Q^+X^- .³⁰

Debe tenerse en cuenta que al igual que se observa gran complejidad en los factores que intervienen en la catálisis de transferencia de fase por parte de los catalizadores son también sus múltiples aplicaciones que se obtienen tras la síntesis de compuestos particulares, dependiendo de los resultados que se desean conseguir, un catalizador de transferencia es ideal para la tarea pero un único catalizador no puede ser adecuado en todos los sentidos para todos los diferentes procesos de catálisis.⁴² A partir de este punto se hace referencia a la estricta exigencia de la elección de un buen catalizador que se ajuste a las condiciones de la reacción a desarrollar.

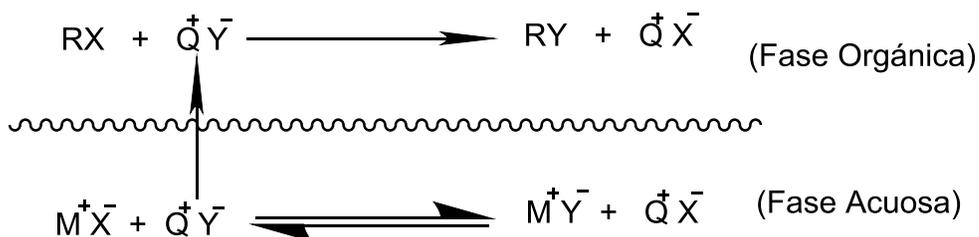
Otras características que influyen en la elección de un respectivo catalizador de transferencia son su costo, estabilidad, disponibilidad, capacidad de separación del producto, biodegradabilidad, etc., además de su influencia en reactividad, las características anteriores suponen gran interés desde el punto de vista industrial.

1.6 MECANISMO DE LA CATALISIS POR TRANSFERENCIA DE FASE LÍQUIDO-LÍQUIDO

1.6.1 Mecanismo Clásico

Aunque el mecanismo general por el cual se lleva a cabo la catálisis de transferencia de fase ya ha sido ilustrado a detalle por gran variedad de publicaciones en la literatura, vale la pena rescatar algunos aspectos importantes que aportan diversos puntos de vista acerca del desarrollo de PTC líquido-líquido principalmente.

El mecanismo clásico se ha establecido a partir del mismo descubrimiento de la técnica por medio de una variedad de ensayos a lo largo de la segunda mitad del siglo XX. De acuerdo a las aportaciones realizadas en el pasado, existe un mecanismo en común para el desarrollo de la catálisis por transferencia, éste primer mecanismo general fue propuesto por Starks, basado en un representativo estudio en condiciones de catálisis por transferencia de fase líquido-líquido.^{29, 38} Una primera característica en particular refiere a que la reacción principal de la técnica ocurría preferentemente en el espacio compuesto por la fase orgánica que bajo las condiciones acuosas o en la interfase²⁵ como es mostrado en el esquema 3.



Esquema 3: Mecanismo de catálisis por transferencia de fase clásico propuesto por Starks.²⁹

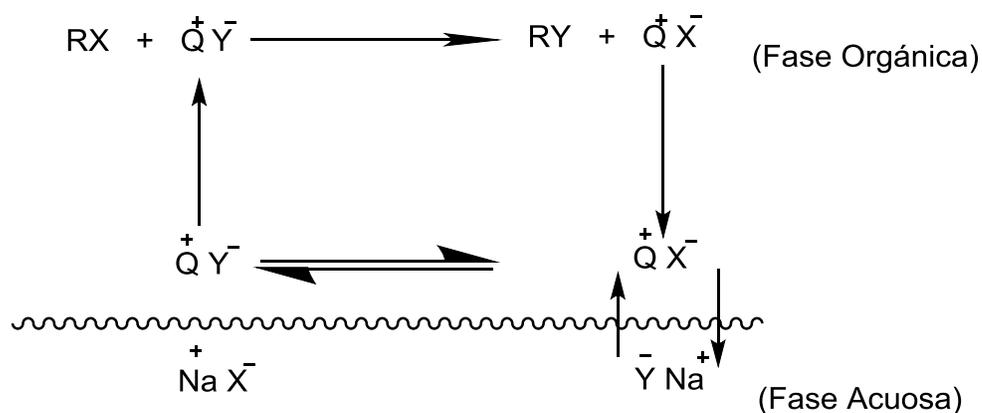
El esquema anterior muestra el mecanismo clásico de la catálisis por transferencia de fases líquido-líquido. Aquí podemos identificar las fases orgánica y acuosa, el anión inorgánico reactivo Y^- , el halógeno y el metal alcalino corresponden a X^- y M^+ respectivamente y el catión orgánico catalítico conocido como sal de amonio cuaternario; representado por Q^+ .

Una vez adicionada una cantidad catalítica de la sal de amonio, la reacción por transferencia de fases puede proceder. En primer lugar, dentro la fase acuosa ocurre un intercambio iónico entre el anión reactivo para tomar el lugar que ocupa el halógeno con la sal de amonio, favoreciendo de esa manera la formación de un par iónico muy lipofílico (Q^+Y^-). A continuación, el catalizador transfiere al anión inorgánico hacia la fase orgánica promovido por la agitación que hay en el sistema cumpliendo de esa manera una de sus funciones principales, hasta esta parte se compone a lo que en la literatura clásica se conoce como el “paso de transferencia”. El catalizador de amonio cuaternario hace disponible al anión inorgánico en una forma activada para que pueda interactuar ahora con el sustrato inmerso dentro de la fase orgánica, así que seguido por el desplazamiento realizado por Y^- hacia RX , ocurre el paso conocido como “reacción intrínseca”. Finalmente se produce el correspondiente producto RY , posteriormente el catalizador es regenerado para ingresar nuevamente en la fase acuosa e iniciar un nuevo ciclo.³²

Retomando el mecanismo clásico de la catálisis por transferencia de fase, se debe tomar en cuenta que para lograr desplazar el equilibrio a favor del par lipofílico Q^+Y^- intervienen factores tanto electrostáticos y estructurales del catalizador y el anión reactivo empleado. La fuerza de apareamiento iónico que existe entre el catión de la sal de amonio y el correspondiente halógeno debe ser superado propiamente por el anión inorgánico Y^- . Conviene en este caso, utilizar un catalizador de transferencia que permita el intercambio fácil y rápido de su contra-ion por otro cuya reactividad sea mayor, esto es posible por el uso de catalizadores que poseen aniones X^- hidrofílicos, los cuales en su mayoría están compuestos por halógenos como Cloro y Bromo. Luego, está el radio iónico electrostático que mantiene unidos a los iones de la sal cuaternaria, y

dependiendo de la longitud por las que se encuentren unidas, mayor será su fuerza de atracción. A consecuencia de lo anterior, una mayor energía es requerida para el intercambio iónico. Por ello se vuelve relevante el interés que hay por contar con catalizadores cuyos grupos alquilo posean cadenas que contengan cierta cantidad de átomos de carbono quizá no para enmascarar por completo la carga positiva del heteroátomo pero si lo suficiente para mantener un radio iónico estable donde el halógeno pueda ser desplazado fácilmente.

Siguiendo de cerca el mecanismo clásico propuesto por Starks, hay que destacar que las reacciones en condiciones de catálisis por transferencia de fase no ocurren exclusivamente bajo el mecanismo del esquema 3. De hecho, como se expuso anteriormente, la naturaleza del catalizador junto con el sistema multifase empleado, otros mecanismos fueron tomados en cuenta. Por ejemplo, se tiene reportado que fue Montanari y colaboradores quienes demostraron que bajo ciertas condiciones específicas de reacción por catálisis de transferencia, la eficiencia catalítica de las sales de amonio incrementaba por su mayor solubilidad en la fase orgánica. Basándose en esta observación, una revisión al mecanismo original de Starks fue propuesto y se muestra en el esquema 4.^{38, 43, 44}



Esquema 4: Mecanismo de catálisis por transferencia de fase mediante intercambio iónico. Propuesto mediante las aportaciones de Montanari⁴³ y Branstrom⁴⁴

El primer mecanismo observado en el esquema 3, se asume que la molécula entera de sal cuaternaria apareada con el anión inorgánico es extraída de la fase acuosa hacia el componente orgánico, mientras que en el segundo mecanismo la sal de amonio se presenta remanente en mayor proporción dentro de la fase orgánica con los aniones únicamente atravesando la interfase.^{26, 32}

Dicho anteriormente, una reacción de catálisis por transferencia de fase puede operar eficientemente cuando se emplea un catalizador bifásico, sin embargo el mecanismo del esquema 4 asemeja corresponder a catalizadores con alta tendencia lipofílica.

Por un lado, se hace énfasis en la selección de un catalizador adecuado para que éste permita un práctico y veloz intercambio de iones en lo que repercute en el interior de la fase acuosa o en la interfase, pero por otra parte, también hay repercusiones al momento de efectuar una reacción de catálisis de transferencia líquido-líquido en donde el anión inorgánico empleado Y^- se ve afectada su actividad por el grado de solvatación que pueda tener con la fase acuosa que lo contiene. El medio básico en una reacción de catálisis por transferencia tiene como base más representativa al grupo hidroxilo (OH^-) y tal como se verá en el siguiente apartado, el mecanismo clásico de catálisis por transferencia de fase no será suficiente para explicar la actividad que posee una base tan fuerte con propiedades altamente hidrofílicas.

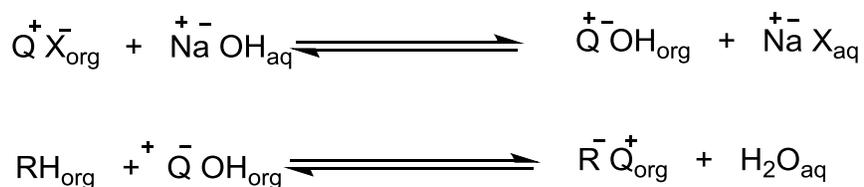
1.6.2 Mecanismo en Medio Básico

La catálisis por transferencia de fase es particularmente ventajosa en ensayos realizados en medio básico. Se ha abordado que el mecanismo clásico por el cual se lleva a cabo la catálisis por transferencia involucra la transferencia del anión reactivo Y^- hacia la fase orgánica, es válido para explicar el comportamiento de los reactivos inorgánicos contenidos en la fase acuosa que de cierta manera no se les impide el paso a través de la interfase para lograr llegar con un sustrato específico. Si se considera ahora el empleo de soluciones acuosas de NaOH al 50% de concentración, el mecanismo de reacción es muy diferente. En estas

condiciones casi nada puede entrar al medio alcalino y por tanto es lógico la adopción de un mecanismo distinto.

En estas reacciones, usualmente el ion hidróxido tiene la función de generar un nucleófilo en la fase orgánica por desprotonación de un material orgánico ácido. Posteriormente la reacción ocurre en un centro electrofílico de un sustrato orgánico también presente en la misma fase, tal como ocurre en el esquema 5.

El ion hidróxido en agua es altamente hidratado, y de soluciones acuosas concentradas es transferido en agregación con gran nivel de hidratación, el cual causa variación en la reactividad. Aunque esta capa de hidratación existe con otros aniones (SO_4^{-2} , F^- , HCO_3^- , Cl^- , NO_2^- , CN^- , Br^- , I^- , SCN^- , ClO_4^- , MnO_4^-) es especialmente importante con el ion hidróxido.³²



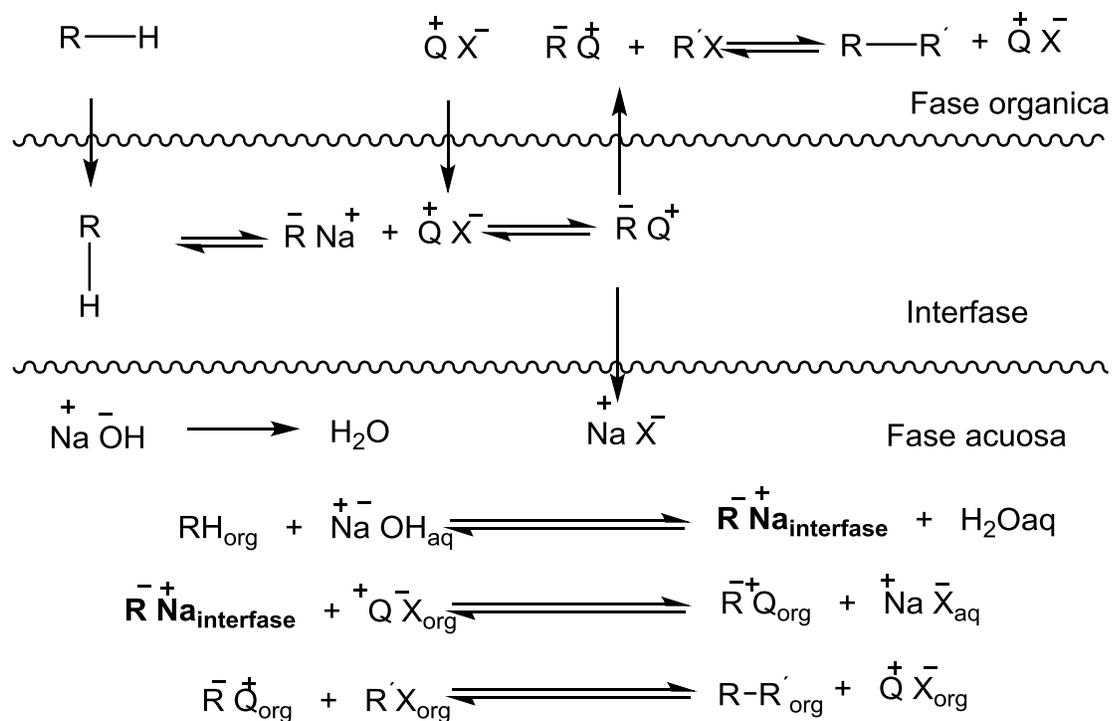
Esquema 5: Mecanismo de catálisis por transferencia de fase clásico en medio básico utilizando Hidróxido de Sódio, empleado por Makosza.²⁶

De acuerdo con el esquema anterior, una de las posibles vías establecidas para este proceso es un intercambio iónico inicial produciendo $\text{Q}^+ \text{OH}$, seguido por desprotonación de un precursor ácido contenido en la fase orgánica.

La desfavorable posición del equilibrio que representa el intercambio iónico a causa de la alta tendencia hidrofílica de los aniones hidróxido y varias otras características contradicen la vía anterior. Entonces, bajo estas condiciones, la fase orgánica, donde la reacción principal ocurre, no contiene la base usada para la generación de carbaniones u otros ácidos orgánicos.^{26, 45}

Los dos factores entonces que contribuyen al grado de interacción observado en los procesos de catálisis por transferencia de fase líquido-líquido son la longitud de separación que existe entre el par iónico ($Q^+ X^-$) y el nivel de solvatación de la fase acuosa.

Basado en parámetros cinéticos y termodinámicos, Makosa³³ sugirió que las reacciones que envuelven al ion hidróxido en la catálisis por transferencia de fase líquido-líquido ocurren en la "interfase" que en la fase orgánica, representado en el esquema 6.



Esquema 6: Mecanismo por interfase de la catálisis por transferencia de fase en medio básico, propuesto por Makosza.³³

De acuerdo a este mecanismo interfacial, en lugar de producir la formación de (Q^+OH) y se propague por la fase orgánica, la desprotonación ocurre en la región interfacial, siendo un diminuto espacio conformado por los límites de la fase acuosa y orgánica. En el presente, esta generalmente aceptado que la reacción catalítica en medio básico es una combinación de dos procesos principales: (1)

desprotonación de R-H en la interfase. El grado de desprotonación de R-H vía equilibrio acido-base en la interfase es función de su acidez. Hidrógenos ácidos con valor de pka igual o mayor a 24 pueden ser eficientemente convertidos a los correspondientes aniones. Los carbaniones formados de esta manera por ejemplo, son confinados en la región interfacial; estos no pueden entrar hacia la fase acuosa debido al fuerte efecto de salting-out por la concentración de NaOH en la fase acuosa ni tampoco los cationes de sodio pueden dirigirse al interior de la fase orgánica. Todavía en este estado el carbanión es inaccesible para interactuar con el sustrato electrofílico en la fase orgánica. (2) Intercambio iónico con el catalizador. Así que cuando el catalizador es adicionado y provee por sí mismo la fuente de cationes lipofílicos, el intercambio iónico ocurre en la interfase generando pares iónicos lipofílicos (R^-Q^+) que tiene la capacidad de adentrarse en la fase orgánica donde reacciones posteriores proceden, por ejemplo, la alquilación.^{25, 26, 33, 45}

La abstracción de un protón de C, O, S, N, etc., que pertenecen a principales átomos de moléculas orgánicas, resultan en la formación del correspondiente anión, con comportamiento como agente nucleofílico capaz de iniciar una variedad de reacciones con sustratos electrofílicos localizados en la misma fase. Se puede pensar fácilmente como el uso de la catálisis por transferencia de fase que incluye el uso de soluciones acuosas básicas permite la producción de enormes cantidades de síntesis incluso de compuestos orgánicos débilmente ácidos.

El hidróxido de sodio como agente alcalino en la fase acuosa, se convirtió en uno de los medios generalizados más utilizados en el laboratorio de química orgánica y dentro de las metodologías de la catálisis por transferencia de fase en las últimas décadas del siglo XX cuyas aplicaciones con el uso de este medio abarcan una cantidad superior al 90% de las síntesis orgánicas.⁴⁶ Al igual que otras soluciones básicas similares, la popularidad del uso de NaOH acuoso es también debida no solo a que es mucho menos costosa, sino que también es más segura y sencilla de emplear a comparación de NaH, $NaNH_2$, t-BuOK, BuLi etc., que implican un peligro de explosión en contacto con el agua, por ello se vuelven

inconvenientes de usar aunado a que grandes cantidades de solvente anhidro es estrictamente necesario para desarrollar reacciones con las bases anteriores.

1.7 APLICACIONES DE LA CATÁLISIS POR TRANSFERENCIA DE FASE

La catálisis por transferencia de fase es una de las técnicas más importantes en síntesis orgánica y ha tenido más de 700 aplicaciones industriales. Es de gran relevancia por simplificar el procedimiento, elimina costos inconvenientes así como peligrosos reactivos y solventes. De hecho, otra de las razones por la popularidad de la técnica es que es aplicable a una extensa variedad de reacciones en Química Orgánica y Organometálica, dentro de este aspecto se incluyen:

- Reacciones de sustitución nucleofílica
- Reacciones de eliminación
- Reacciones de oxidación
- Reacciones de reducción.

Casi todos estos avances fueron iniciados en laboratorios académicos y que pronto encontraron aplicación en la industria conforme crecían diversas patentes en la literatura.^{32, 37, 47}

1.7.1 Reacciones de Desplazamiento (Las reacciones de sustitución nucleofílica)

Estas reacciones, las cuales son altamente promovidas por aniones, es uno de los campos de mayor aplicación práctica para la técnica de catálisis por transferencia de fase. Este es uno de los sectores donde también la técnica de PTC bajo condiciones clásicas de homogeneidad se puede llevar a cabo, tanto en solventes próticos polares como en solventes apróticos dipolares. Las reacciones pueden desarrollarse en sistemas líquido-líquido o líquido-sólido, aniones nucleofílicos como haluros, alcoxidos, fenoxidos, tiofenoxidos e incluso aniones

de baja reactividad encuentran aplicación bajo condiciones de transferencia de fase.

La PTC es un sistema eficiente para la generación y reacción de carbaniones con múltiples sustratos electrofílicos. Uno de los procesos más importantes en este ámbito son las reacciones de carbaniones con haluros de alquilo RX o agentes de alquilación similares, permitiendo la formación de un nuevo enlace C-C. Es uno de los más eficientes y comunes marcos de referencia en la construcción de compuestos con el átomo de carbono. Fue también la primera reacción donde la catálisis por transferencia de fase fue aplicada eficientemente.⁴⁵

A partir de los trabajos de Makosza con la síntesis de ciclopropanos^{46, 48a, 48b, 49} y alquilación de fenil acetonitrilo, la técnica de catálisis por transferencia de fase hallaba sus primeras aplicaciones. La alquilación de compuestos derivados de fenilacetnitrilo debía gran interés en la industria farmacéutica, ya que muchos fármacos contienen en su estructura a esta particular estructura.⁵⁰ El catalizador de transferencia TEAC era popularizado al mismo tiempo conforme se reportaba su uso en las decenas de reacciones elaboradas bajo condiciones bifásicas halladas en la literatura.^{26, 33, 45}

La catálisis por transferencia de fase ha repercutido en gran medida al desarrollo de la química heterocíclica, pues la mayoría de las aplicaciones hechas con reacciones de cadenas alifáticas es realizada de igual forma a los compuestos heterocíclicos. Todo lo que fue mencionado acerca de la alquilación de carbaniones con la técnica de catálisis de transferencia es aplicable también a la alquilación con nucleófilos (OH, SH, NH). Varios tipos de reacciones han sido desarrollados bajo condiciones heterogéneas para formar moléculas heterocíclicas. Estas heterociclizaciones son usualmente una extensión de la reacción intermolecular equivalente, pero los rendimientos dependen en su mayoría del tamaño y sustitución del heterociclo preparado.⁴⁵

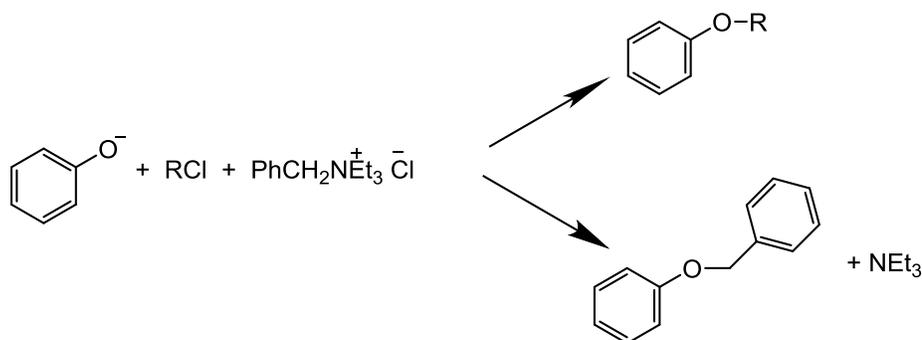
Basándose en la aplicabilidad de los estudios anteriores, para la mayoría de las reacciones llevadas a cabo en la actualidad, recurren totalmente o en algún punto de sus operaciones a la catálisis por transferencia de fase. Es útil como punto de

partida para la práctica elaboración de compuestos sintéticos con formación de nuevos enlaces utilizando derivados de halogenuro de alquilo como principales agentes alquilantes y sales de amonio cuaternarias como catalizadores de transferencia.⁵¹⁻⁵⁹

1.7.1.1 El Uso de los Catalizadores de Transferencia de Fase como Agentes Alquilantes

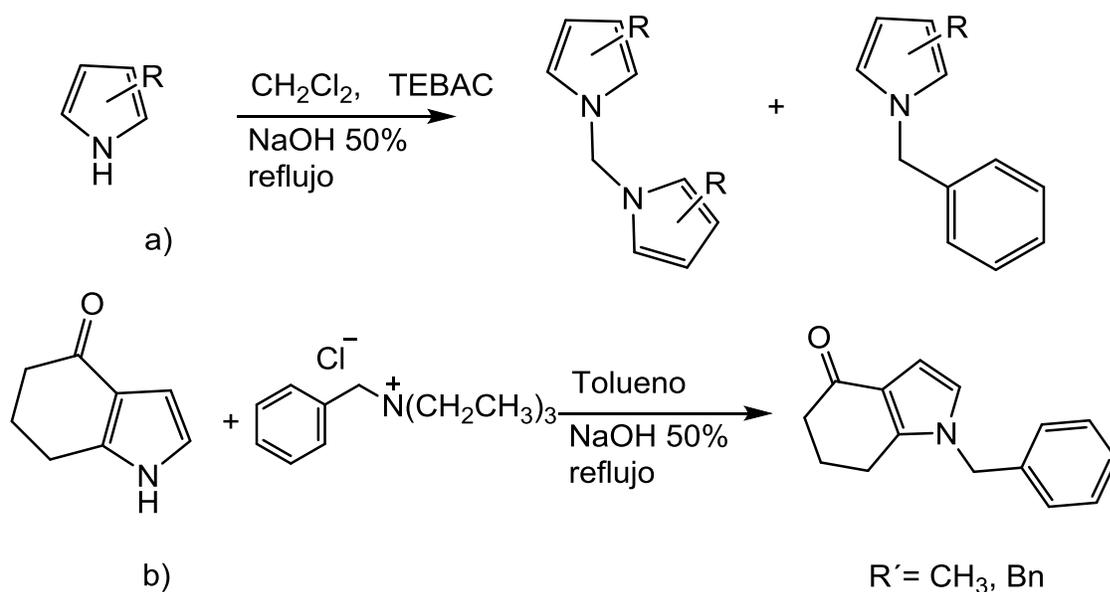
Relacionado como una aplicación adicional de las reacciones por desplazamiento dentro de la catálisis por transferencia de fase, se encuentra una característica que poseen los catalizadores de transferencia de amonio cuaternario más allá de solo servir de transporte de reactivos hacia la fase orgánica. Realizando una búsqueda en la literatura, se encuentran pocos estudios que revelan la participación del catalizador como agente de alquilación principal dentro de las reacciones bajo condiciones de catálisis por transferencia de fase.^{33, 60, 61}

Los estudios relacionados a este comportamiento y estabilidad del catalizador, han hallado que la sal de amonio tiene cierta reactividad por el nucleófilo, revelando entonces que los catalizadores de transferencia más comunes tales como Adogen® 464, TEBAC y halogenuros de tetrabutilamonio, tienen la capacidad de reaccionar directamente con los reactivos nucleofílicos bajo específicas condiciones de reacción, que dependen principalmente de la naturaleza del anión y la estructura del catalizador de transferencia utilizado como se muestra en los esquemas 7 y 8.



Esquema 7: Reacción secundaria del catalizador de transferencia TEBAC con el agente reactivo nucleofílico propuesto por M. Dou y colaboradores.^{33, 60}

Los ensayos que utilizaron a las sales de amonio cuaternario como principal sustrato en la reacción tiene como resultado el desplazamiento de una amina terciaria como grupo saliente. Además, de acuerdo con los estudios de éste equipo de trabajo, en los casos en que el Adogen® 464 y TEBAC actuaron como agentes alquilantes, se obtuvieron compuestos *N*-sustituidos en la posición 1 por grupos metilo y bencilo respectivamente. También se asegura que la competencia entre reacciones ocurre cuando son utilizados sustratos de baja reactividad con los cuales se pretende alquilar al reactivo nucleofílico, o simplemente debido a ausencia del agente alquilante.



Esquema 8: a) Reacción secundaria en la síntesis de derivados de 1, 1'-metilenebis-1H-pirrol utilizando TEBAC como catalizador de transferencia de fase, b) Reacción de catálisis de transferencia de fase en ausencia de agente alquilante, desarrollado por el investigador Carlos Gonzalez.^{5,61}

Como parte de este presente estudio, se pretende fomentar las ventajas de la capacidad que tienen los catalizadores de transferencia derivados de sales de amonio cuaternario como una novedosa aplicación de la catálisis por transferencia de fase para producir compuestos heterocíclicos alquilados a gran

escala incluyendo los beneficios que conseguiría en la industria con el empleo de esta técnica; que involucra el desuso de halogenuros de alquilo como agentes alquilantes, condiciones anhidras; que con ello se evitaría el uso de solventes costosos y compuestos básicos peligrosos.

JUSTIFICACION

La mayoría de los métodos tradicionales destinados a procesos de síntesis orgánica como la alquilación de compuestos heterocíclicos, requieren condiciones de reacción altamente costosas. La principal causa radica en que su metodología exige la necesaria disposición de solventes anhidros, atmósfera totalmente inerte, con bases altamente reactivas con la humedad del medio y de sustratos halogenuro de alquilo que son imprescindibles. En adición, por la toxicidad y el riesgo que involucra el manejo de estos materiales con posible actividad cancerígena, el desarrollo de una técnica capaz de asegurar la eficiencia y la seguridad en el manejo de los componentes de la reacción, constituye una importante aportación. Se ha comparado que entre la técnica clásica de alquilación homogénea con la técnica de catálisis por transferencia de fase se obtienen resultados similares, sin embargo, ésta última abarca un amplio margen de beneficios, principalmente por evitar el uso de soluciones anhidras que merecen minuciosos cuidados, que en general, es visto como una desventaja con repercusiones en grandes costos de inversión en la industria desde el punto de vista económico. El precio que se reporta en el mercado por solventes anhidros superan los un mil pesos por cada 100 mL de solución, esto es, setecientos pesos por encima de solventes orgánicos más económicos que pueden ser utilizados en sistemas bifásicos acuosos, como lo son, el tolueno y xileno.³¹ Las ventajas son aún mayores si para la técnica de alquilación por catálisis de transferencia no es necesaria la adquisición de un agente alquilante; los daños a la salud que implica el uso de halogenuros de alquilo sería prácticamente reducida. En este proyecto, se implementa el uso del cloruro de trietilbencilamonio (TEBAC) que además de ser un catalizador de transferencia, tiene la cualidad de utilizarse a la vez como agente alquilante, utilizar esta característica del catalizador TEBAC también brinda la particularidad de poder desarrollar en el laboratorio de Química Orgánica reacciones de bencilación factibles y sencillas de manejar, favorece el desecho de residuos tóxicos al igual que simplifica la metodología de síntesis al no ser necesaria la recuperación del catalizador de transferencia al final de la reacción ya que en éste procedimiento se le utiliza estequiometricamente al actuar como el

agente alquilante. Esta tendencia de utilizar a un catalizador de transferencia de sales de amonio ha sido poco estudiada y se tienen pocos reportes al respecto, lo que implica un punto de estudio exhaustivo para la evaluación de los catalizadores de transferencia de fase como efectivos agentes alquilantes.

HIPÓTESIS

En las reacciones de alquilación de compuestos heterocíclicos derivados de indol y pirrol mediante la técnica de catálisis por transferencia de fase utilizando al cloruro de trietilbencilamonio como catalizador de transferencia y como agente alquilante funcionará como una técnica viable empleada para la obtención de compuestos heterocíclicos *N*-bencilados con altos rendimientos.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Demostrar que el catalizador de transferencia conocido como cloruro de trietilbencilamonio (TEBAC) es un agente alquilante efectivo.

Objetivos específicos:

Realizar y caracterizar rigurosamente varios ejemplos de compuestos heterocíclicos alquil-bencilados utilizando el cloruro de trietilbencilamonio como catalizador de transferencia de fase y como el agente alquilante.

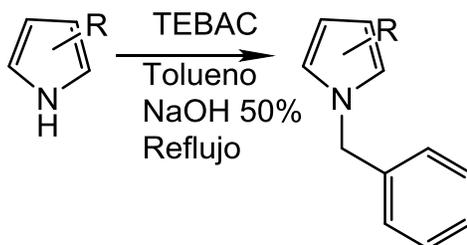
Establecer una técnica de reacción sintética cuyas condiciones de reacción sean más prácticas y factibles económicamente favoreciendo la obtención de productos heterocíclicos *N*-bencilados con mayor pureza y rendimiento.

CAPITULO 2: DISCUSIÓN DE **RESULTADOS**

CAPITULO II: DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La catálisis por transferencia de fase es considerado el procedimiento práctico más eficiente para llevar a cabo reacciones bifásicas; en términos de condiciones y rendimientos de reacción. La *N*-alquilación de compuestos heterocíclicos por esta estrategia es con probabilidad el método más conveniente para preparar derivados de moléculas heterocíclicas *N*-sustituidas, además, a través de éste procedimiento se evita el uso de bases organometálicas (altamente tóxicas) o condiciones anhídras.

En el presente trabajo se llevó a cabo la *N*-bencilación de heterociclos derivados de pirrol, indol, imidazol, carbazol entre otros; en condiciones de catálisis por transferencia de fase, utilizando como agente catalizador de transferencia de fase y agente bencilante al cloruro de trietilbencilamonio. La reacción general que representa el estudio de este trabajo es mostrado en el esquema 9.



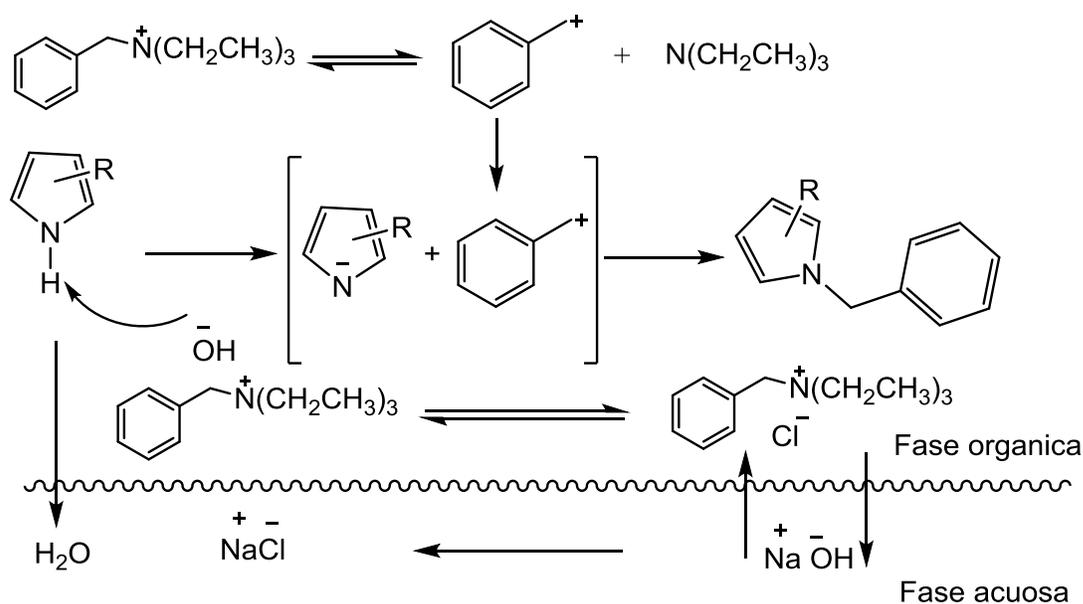
Esquema 9: Reacción general para *N*-bencilación de heterociclos derivados del pirrol en condiciones de catálisis por transferencia de fase.

2.1 Mecanismo de *N*-bencilación de derivados heterociclos nitrogenados utilizando TEBAC como agente alquilante

El mecanismo propuesto para la *N*-bencilación de los derivados herocíclicos bajo condiciones de catálisis de transferencia de fase, es por medio de un mecanismo S_N1 ya que involucra la formación del carbocatión bencilo como se muestra en el esquema 10.

Durante este proceso propuesto, el catalizador de transferencia TEBAC tiene varias funciones; inicialmente ocurre un intercambio iónico entre el halógeno del

catalizador y el ion hidroxilo de la base, de esa forma, el catalizador transporta a la base OH^- a la fase orgánica para que esta realice la extracción del nitrógeno ácido sobre el nitrógeno del heterociclo. Por otro lado, debido a que el catalizador de transferencia se encuentra en exceso en la reacción; otra cantidad de la sal de amonio cuaternario se descompone en trietilamina más el catión bencilo y a causa de la ausencia de un agente alquilante en el medio (R-X) se induce una actividad en el que el nucleófilo compuesto por el átomo de nitrógeno heterocíclico ataca directamente al carbocatión bencilico. Esta interacción es posible y resulta favorecida dado que el catalizador de cloruro de trietilbencilamonio (TEBAC) utiliza al grupo amino como grupo saliente principal. El resultado final es el producto heterocíclico *N*-sustituido con el grupo bencilo proveniente del catalizador de transferencia además de la formación de una amina terciaria.



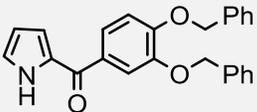
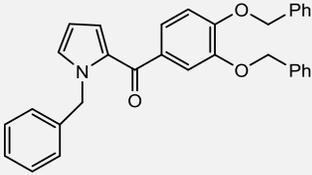
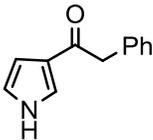
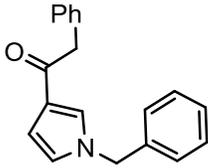
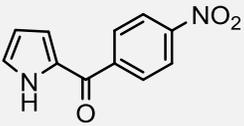
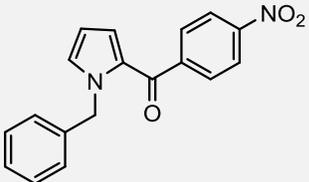
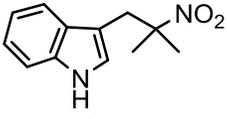
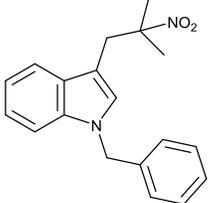
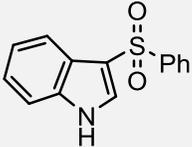
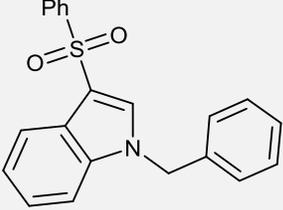
Esquema 10: Mecanismo de catálisis por transferencia de fase en medio básico utilizando cloruro de trietilbencilamonio como agente bencilante.

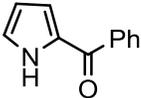
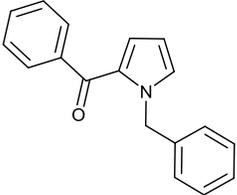
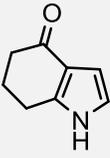
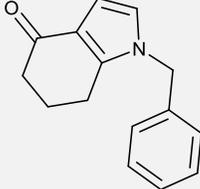
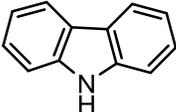
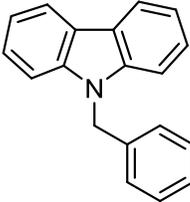
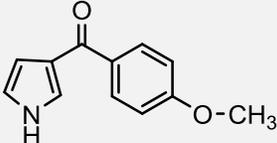
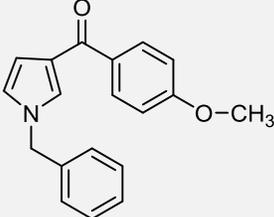
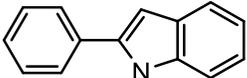
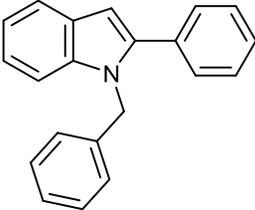
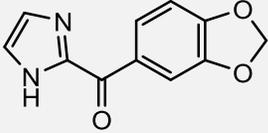
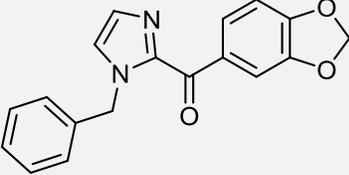
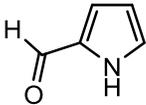
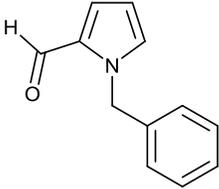
2.2 Resultados generales

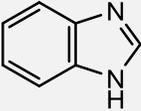
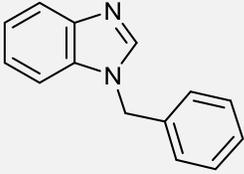
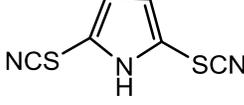
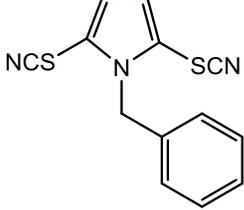
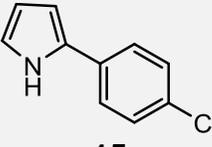
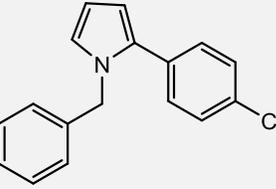
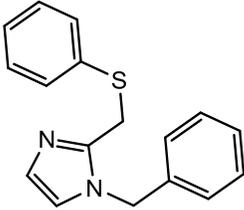
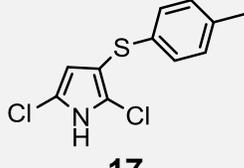
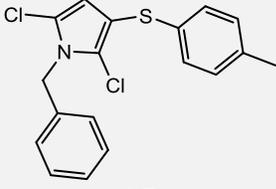
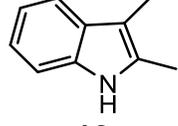
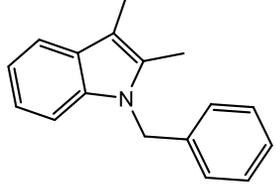
En la tabla 1 se informan los resultados de la reacción de *N*-bencilación de los diferentes derivados heterocíclicos de pirrol e indol con cloruro de

trietilbencilamonio. La reacción se llevó a cabo a temperatura a reflujo (110°C) utilizando como fase orgánica tolueno o xileno y fase acuosa una solución de NaOH al 50% de concentración peso/peso.

Tabla 1

MATERIA PRIMA	COMPUESTO BENCILADO	TIEMPO (H)	RENDIMIE NTO (%)
 <p>1</p>	 <p>19</p>	3	84
 <p>2</p>	 <p>20</p>	48	19
 <p>3</p>	 <p>21</p>	6	89
 <p>4</p>	 <p>22</p>	48	33
 <p>5</p>	 <p>23</p>	24	19

 6	 24	2	99
 7	 25	8	42
 8	 26	6	88
 9	 27	4	30
 10	 28	4	75
 11	 29	4	60
 12	 30	3	86

 <p>13</p>	 <p>31</p>	2	64
 <p>14</p>	 <p>32</p>	24	No reacciono
 <p>15</p>	 <p>33</p>	48	No reacciono
 <p>16</p>	 <p>34</p>	72	No reacciono
 <p>17</p>	 <p>35</p>	16	No reacciono
 <p>18</p>	 <p>36</p>	72	No reacciono

Los resultados de rendimiento y tiempo de reacción obtenidos tras llevar a cabo los ensayos con los distintos compuestos mostrados en la tabla 1 (**1-18**) pueden ser explicados en función a su estructura.

Como primer punto, se observa que los heterociclos que comparten la presencia de un grupo electroattractor en posición 2 encabezan los rendimientos más altos y tiempos de reacción más cortos. Los helos heterociclos **1, 3, 6, 11, y 12** poseen un grupo carbonilo en posición 2; muy próximo al átomo de nitrógeno causando que el átomo de hidrógeno del enlace N-H sea lo suficientemente ácido para ser extraído con mayor facilidad por la base y en menor tiempo.

De acuerdo con la tabla 1, los heterociclos **2, 5, 7 y 9** sustituidos por grupos electroattractores localizados a mayor distancia del enlace N-H (posición 3), se observa que los compuestos tienden a disminuir su reactividad y rendimiento. Sin embargo, son aún viables para llevar a cabo la sustitución en el átomo de nitrógeno.

Compuestos como **2 y 7**, tienen expuestos hidrógenos alfa al carbonilo que si bien son conocidos por expresar propiedades ácidas, por otro lado resultan una fuente alternativa importante de protones para la base empleada en la reacción, ocasionando competencia y dificultad para la extracción del hidrógeno del enlace N-H.

Cuando la carga negativa logra formarse en la estructura básica primaria, la resonancia se convierte en factor adicional al reducir la reactividad de los compuestos y desfavorezca la formación del producto principal al propagar la carga negativa por toda la estructura.

Los grupos funcionales hidrolizables son un impedimento adicional bajo las condiciones de catálisis en medio básico. En el caso de **15**, el grupo funcional de cianuro (CN) del tiocianato (-SCN) es altamente hidrolizable en medio básico, y por tanto la molécula tiende a formar productos de hidrólisis.

Por otra parte, el catalizador de transferencia TEBAC presenta influencia en la baja o nula reactividad de los compuestos heterocíclicos utilizados en este trabajo; esto es debido a que como parte del mecanismo S_N1 se produce la formación del carbocatión bencilo, éste pierde la función de agente de

transferencia y por tanto reduce la posibilidad de la base a abstraer el hidrógeno ácido del heterociclo, de la mismo modo el tiempo de reacción se ve aumentado.

De manera general, el catalizador de transferencia TEBAC reaccionó fácilmente con el átomo de nitrógeno de varios derivados del pirrol conformados por los heterociclos **1-13**. Una vez aislados los productos se procedió a la identificación de los mismos utilizando para ello técnicas espectroscópicas de IR y RMN y espectrométricas.

2.3 Análisis por espectroscopia de IR

Para el análisis por espectrometría de IR se tomó como ejemplo al compuesto (**27**) representado en la figura 7, el cual de manera ideal debería presentar claramente la desaparición de la banda correspondiente al enlace N-H en 3300 cm^{-1} aproximadamente, comprobándose de esta manera el probable enlace del átomo de nitrógeno heterocíclico con el grupo bencilo. Sin embargo esta prueba no es del todo confirmatoria para declarar el resto de los productos obtenidos como N-bencilados ya que sus espectros muestran interferencia por exceso de humedad, ver anexos.

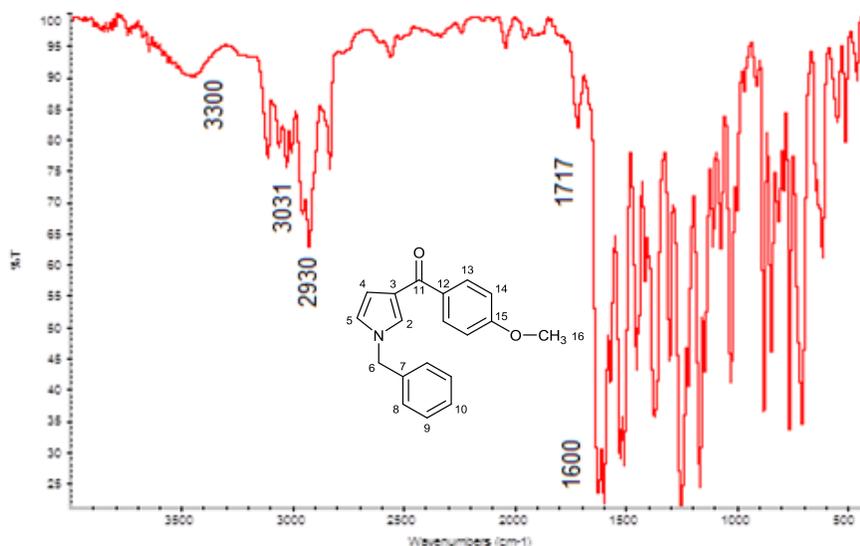


Figura 7: Espectro de IR del producto heterocíclico **27**.

2.4 Análisis por espectroscopia de RMN ^1H y ^{13}C

La tabla 2 muestra los resultados obtenidos por RMN de ^1H y ^{13}C donde se representa la localización de la señal del metileno en ppm de los compuestos heterocíclicos (19-31). La señal del grupo metilénico es la más importante y representa un resultado diferencial para la obtención de los productos heterocíclicos *N*-bencilados.

Tabla 2

COMPUESTO BENCILADO	LOCALIZACIÓN DEL METILENO EN EL ESPECTRO DE RMN H^1 (PPM)	LOCALIZACIÓN DEL METILENO EN EL ESPECTRO DE RMN C^{13} (PPM)
19	5.61	52.0
20	5.04	52.22
21	5.67	53.91
22	5.24	52.69
23	5.30	49.75
24	5.65	50.80
25	5.04	52.37
26	5.51	46.38
27	5.09	53.89
28	5.34	47.78
29	5.65	51.15
30	5.56	51.95
31	5.36	48.84

Los resultados de RMN ^1H muestran la posición del metilo entre 5.04 ppm y 5.67 ppm resultado de la variedad de compuestos utilizados para cada ensayo. En los espectros de los productos heterocíclicos obtenidos, se observa a los hidrógenos del metileno como una señal en campo alto (integración para dos hidrógenos) como un singulete. Por ejemplo, en la figura 8 se representa al espectro de RMN ^1H del compuesto heterocíclico (**19**) donde se aprecia la señal emitida por los hidrógenos metileno a campo alto de 5.61 ppm.

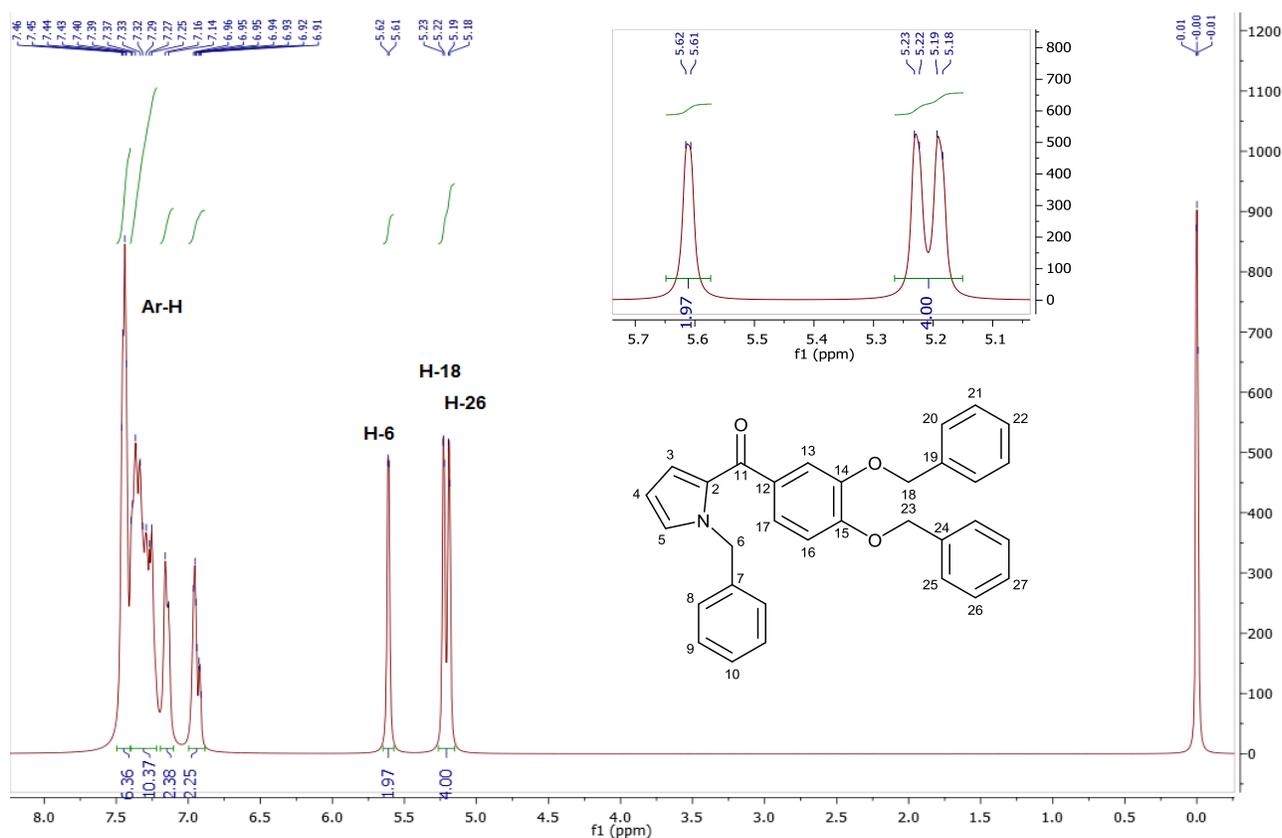


Figura 8: Espectro de RMN ^1H del producto heterocíclico (**19**) donde se identifica la señal de los hidrógenos del metileno en 5.61 ppm.

En los espectros de RMN ^{13}C se confirma la existencia de un átomo de carbono al que se le asignó al grupo metileno el cual oscila entre 46.38 ppm y 53.91 ppm de acuerdo con la tabla 2 dependiendo del heterociclo nitrogenado utilizado. En la figura 9 se presenta un ejemplo de señal emitida del metileno obtenida por RMN de ^{13}C .

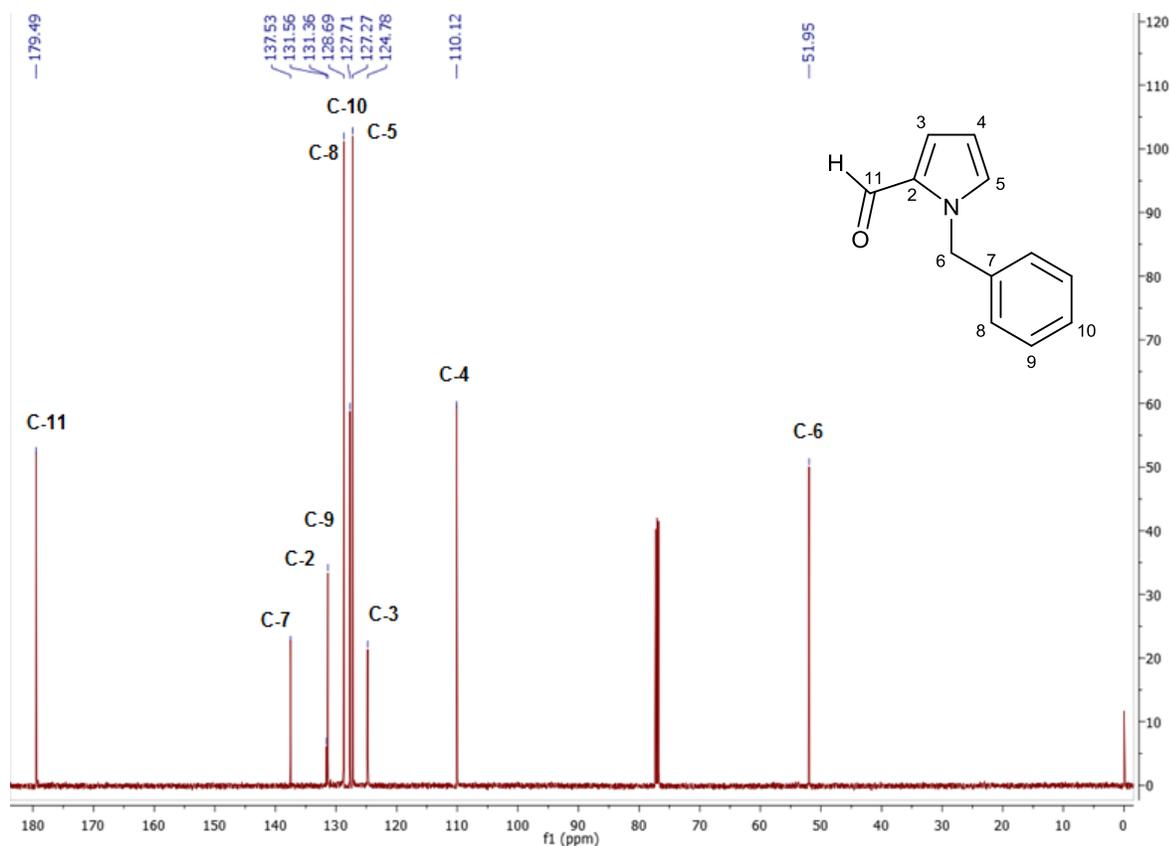


Figura 8: Espectro de RMN de C^{13} del producto heterocíclico **(30)** donde se identifica la señal del metileno en 51.95 ppm.

2.5 Análisis por espectroscopia de Masas

Por medio de la espectrometría de masas se confirmó la estructura de cada compuesto aislado al ser fragmentados de la forma esperada, ver anexos, por lo que se comprueba que los resultados obtenidos de los productos **(19-31)** corresponden a los productos heterocíclicos nitrogenados sustituidos con el grupo bencilo en posición 1. En la figura 9 se observa como ejemplo al espectro de 9-bencilcarbazol que corresponde al compuesto **(26)** cuyo peso molecular es de 257 g/mol que corresponde al ion molecular esperado.

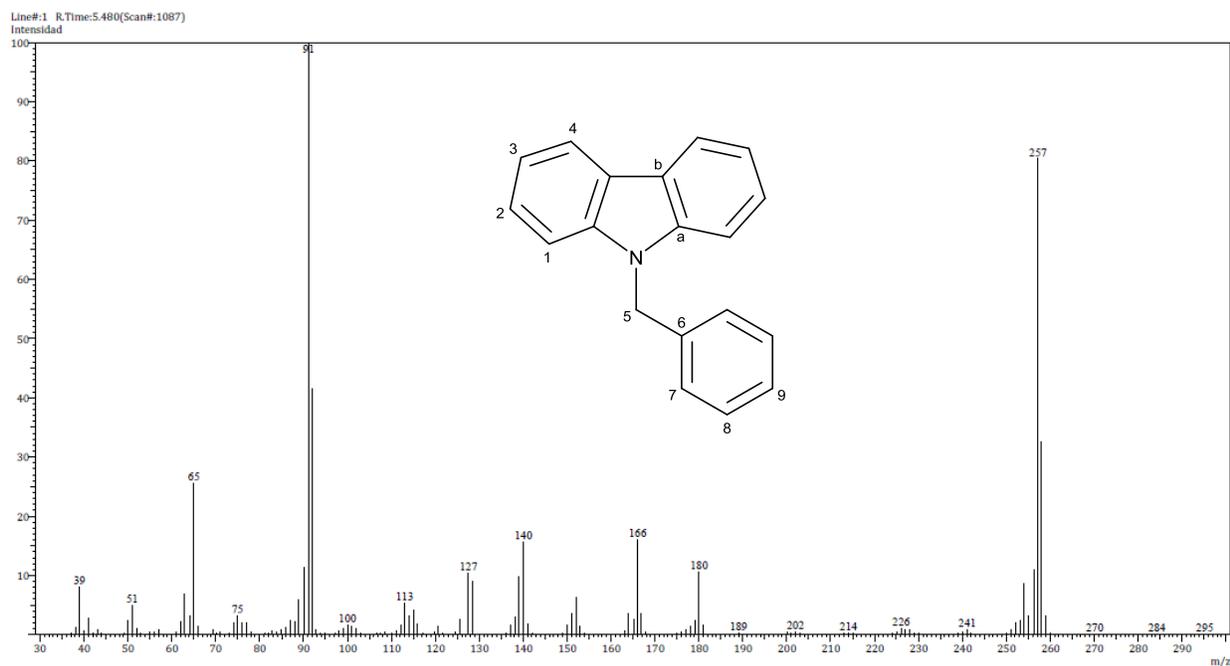


Figura 9: Espectro de masas del producto heterocíclico **(26)**.

En general, en todos los espectros de masas se aprecia el ion molecular, el ion tropilio en $m/z=91$, a C_6H_5 en $m/z=77$ y en general; al ion molecular menos 91 u.m.a.

CAPITULO 3

PARTE EXPERIMENTAL

CAPITULO III: PARTE EXPERIMENTAL

Las materias primas que corresponden a los heterociclos nitrogenados aromáticos de la figura 1, la base utilizada como el hidróxido de sodio, el catalizador de transferencia de fase TEBAC y los solventes orgánicos hexano, acetato de etilo, tolueno, xileno y diclorometano; fueron brindados por parte del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química y son de fácil adquisición por Sigma-Aldrich.

Los disolventes orgánicos usados en este trabajo son grado reactivo y así fueron utilizados.

El monitoreo de la reacciones químicas se siguió mediante cromatografía en capa fina, utilizando cromatofolios de aluminio impregnados con gel de sílice GF-254, tipo 60. Se empleó como revelador radiación ultravioleta proveniente de una lámpara UV GL-25 Mineralight.

La purificación de los compuestos fue llevada a cabo por cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria gel de sílice malla 230-400 ASTM y como sistemas eluentes hexano/acetato de etilo en diferentes proporciones para cada caso de reacción así como diclorometano. El punto de fusión de los compuestos (en grados Celsius) se determinó en un aparato Mel-Temp II Melting Point Apparatus y no están corregidos. Como la reacción no era necesaria llevarse a cabo en condiciones anhidras, el material de vidrio se secó con acetona a temperatura ambiente.

Los datos de espectrometría de los compuestos sintetizados fueron determinados en el Departamento Analítico de la Facultad de Química de la UAEM y en el Centro Conjunto UAEM-UNAM de Investigación en Química Sustentable (CCIQS).

Los espectros de infrarrojo fueron realizados en un espectrofotómetro Nicolet Avatar 360 FT-IR empleando pastillas de bromuro de potasio.

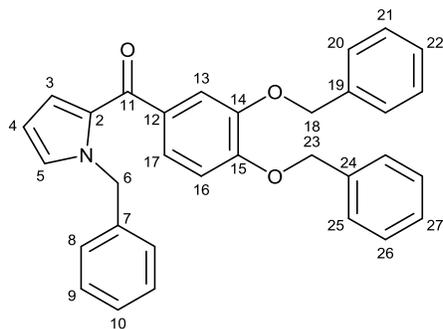
Los espectros de masas fueron determinados en un Cromatógrafo de Gases acoplado a un espectrómetro de masas Varian 3900, mediante la técnica de impacto electrónico.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN ^1H) fueron realizados en un equipo *Varian Unity* a 300 MHz. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13 (RMN ^{13}C) se obtuvieron en el mismo equipo trabajando a una frecuencia de 75 MHz, empleando cloroformo deuterado como disolvente. El desplazamiento químico está expresado en partes por millón (ppm), utilizando el parámetro δ y las constantes de acoplamiento (J) están en Hertz (Hz). Para identificar la multiplicidad de las señales en los espectros de hidrógeno, se utilizaron las abreviaturas siguientes: s= señal simple, d= señal doble, t= señal triple, c= señal cuádruple, m= señal múltiple, dd= señal doble de doble, dt= señal doble de triple, a= ancha.

3.1 Metodología General de Alquilación de Compuestos Heterocíclicos Nitrogenados

En un matraz redondo con junta de 24/40 de 100 mL se disuelve 1 equivalente de materia prima en 15 mL de tolueno o xileno, posteriormente se agrega de 1.1 a 1.5 equivalentes de catalizador TEBAC y enseguida 5 mL de una solución acuosa de NaOH al 50% de concentración peso/peso. El matraz es sumergido en un baño de arena o sal y equipado con un agitador magnético, a continuación se calienta a reflujo con agitación intensa y constante. Al término del tiempo necesario para que se agotase la materia prima, el contenido del matraz es vertido en 50 mL de agua y la fase orgánica se extrae con AcOEt donde se realizan cinco extracciones (5x 20 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró a través de algodón y se evaporó a sequedad. Finalmente el producto es purificado por cromatografía en columna utilizando un sistema eluyente de hexano/acetato en diferentes proporciones para cada caso de reacción.

Obtención de 1-bencil-2-(3,4-bis(benciloxi)benzoil)pirrol (19)



(19)

RF: 0.56, *Hex-AcOEt* 7:3

PM: 473.352 g/mol

FM: C₃₂H₂₇NO₃

pf : 53-55 °C

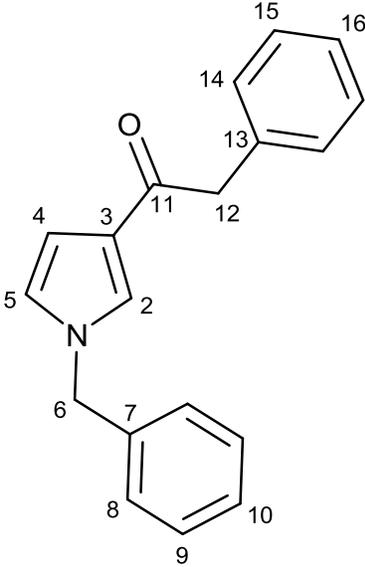
IR cm: 1622, 1723, 2854, 2923, 3028, 3061.

EM m/z (%): 473 (M⁺), 382 (11), 305 (7), 149 (11), 91 (100).

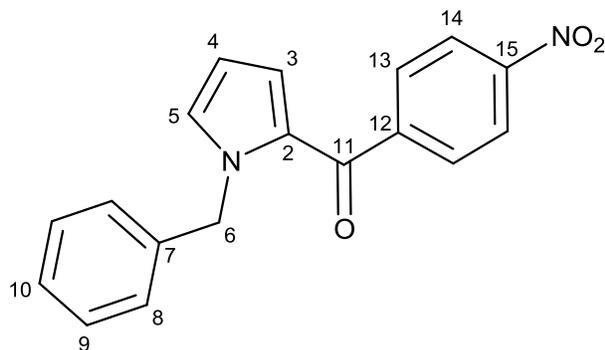
¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.59 – 7.04 (m, 19H), 6.94 (dd, *J*=11.2, 2.7 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.18 (s, 2H) ppm.

¹³C RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ = 184.63 (C-11); 151.83 (C-15); 147.87 (C-14); 138.13 (C-19); 136.72 (C-7); 136.51 (C-24); 132.65 (C-12); 130.11 (C-2); 129.92 (C-9); 128.38 (C-21); 128.35 (C-26); 128.31 (C-8); 127.72 (C-22); 127.63 (C-27); 127.21 (C-20); 127.13 (C-25); 126.92 (C-10); 123.84 (C-5); 122.38 (C-17); 115.45 (C-3); 112.80 (C-16); 108.25 (C-4); 70.87 (C-18); 70.70 (C-23); 52.00 (C-6) ppm.

En base a la metodología general, para la obtención de (19) se disolvió en un matraz redondo de 100 mL una cantidad de 0.2 g de 2-(3,4-bis(benciloxi)benzoil)pirrol, 0.130 g de TEBAC (1.1 eq) con 15 mL de Tolueno y 5mL de NaOH al 50% de concentración peso/peso. El tiempo de reacción fue de 3 hrs, el producto fue purificado por cromatografía en columna utilizando un sistema eluyente de hexano/acetato en proporción 7:3 respectivamente, obteniéndose un sólido amarillo que corresponde al producto deseado.

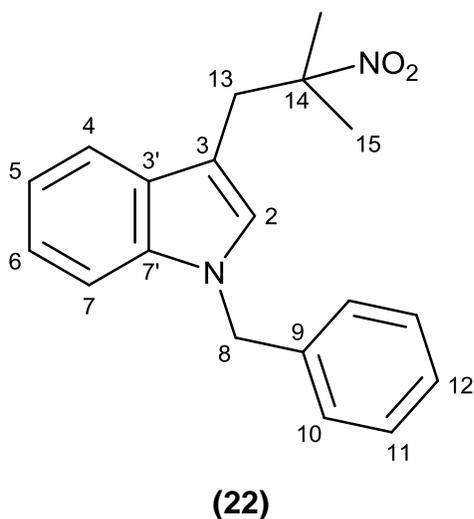
Obtención de 1-bencil-3-(2-feniletanona)pirrol (20)	
 <p style="text-align: center;">(20)</p>	RF: 0.5, <i>Hex-AcOEt</i> 7:3 PM: 275.209 g/mol FM: C ₁₉ H ₁₇ NO pf : 64°C IR cm: 1646, 1715, 2853, 2924, 3031, 3058, 3122. EM m/z (%): 275 (M ⁺), 248 (5), 185 (96), 90 (86), 65 (100), 39 (26). ¹H RMN: (300 MHz, CDCl ₃) δ = 7.40 – 7.18 (m, 11H), 7.18 – 7.08 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.01 (s, 2H) ppm. ¹³C RMN: (300 MHz, CDCl ₃) δ = 193.11 (C-11); 136.36 (C-7); 135.58 (C-13); 129.39 (C-14); 128.98 (C-9); 128.51 (C-15); 128.24 (C-10); 127.32 (C-8); 126.59 (C-16); 126.49 (C-5); 125.5 (C-3); 122.74 (C-2); 110.07 (C-4); 53.91 (C-6); 46.63 (C-12) ppm.

Siguiendo la metodología general, para la obtención de (**20**) se disolvió en un matraz redondo de 100 mL una cantidad de 0.2 g de 3-(2-feniletanona) pirrol, 0.270g de TEBAC (1.1 eq) con 15 mL de Tolueno y 5 mL de NaOH al 50% de concentración peso/peso. El tiempo de reacción fue de 48 hrs, el producto fue purificado por cromatografía en columna utilizando un sistema eluyente de hexano/acetato en proporción 7:3 respectivamente obteniéndose un sólido café-naranja que corresponde al producto deseado.

Obtención de 1-bencil-2-(p-nitrobenzoil)pirrol (21)**(21)****RF:** 0.76, *Hex-AcOEt* 7:3**PM:** 306.3770 g/mol**FM:** C₁₈H₁₄N₂O₃**pf :** 109 °C**IR cm:** 1624, 1701, 2925, 3030, 3074, 3112.**EM m/z (%):**306 (M⁺), 289 (28), 259 (14), 229 (4), 91 (100), 65 (17).**¹H RMN:** (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.44 – 6.99 (m, 6H), 6.73 (dd, *J* = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 4.1, 2.6 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H) ppm.**¹³C RMN:** (300 MHz, CDCl₃) δ = 183.65 (C-11); 149.31 (C-15); 145.34 (C-12); 137.76 (C-7); 132.22 (C-13); 129.90 (C-2); 129.41 (C-9); 128.75 (C-8); 127.74 (C-10); 127.19 (C-5); 124.36 (C-14); 123.30 (C-3); 109.38 (C-4); 52.69 (C-6) ppm.

Conforme a la metodología general, para la obtención de **(21)** se disolvió en un matraz redondo de 100 mL una cantidad de 0.2 g de 2-(p-nitrobenzoil)pirrol, 0.231g de TEAC (1.1 eq) con 15 mL de Tolueno y 5 mL de NaOH al 50% de concentración peso/peso. El tiempo de reacción fue de 6 hrs, el producto fue purificado por cromatografía en columna utilizando únicamente hexano como sistema eluyente obteniéndose un sólido amarillo correspondiente al producto deseado.

Obtención de 1-bencil-3-(2-metil-2-nitropropil)indol (22)



RF: 0.44, *Hex-AcOEt* 7:3

PM: 294.209 g/mol

FM: C₁₉H₂₀N₂O₂

IR cm: 1611, 1725, 2924, 2985, 3030, 3058.

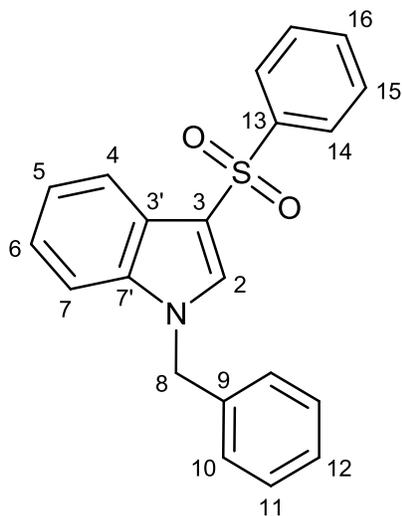
EM m/z (%): 308 (M⁺), 262 (25), 220 (59), 170 (7), 128 (8), 91 (100), 65 (12).

¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.67 – 7.44 (m, 1H), 7.39 – 6.97 (m, 8H), 6.91 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 1.61 (s, 6H) ppm.

¹³C RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ = 137.10 (C-7'); 136.04 (C-9); 128.54 (C-11); 128.48 (C-3'); 127.68 (C-10); 127.40 (C-12); 126.41 (C-2); 121.67 (C-5); 119.35 (C-4); 118.71 (C-6); 109.68 (C-3), 108.48 (C-7); 89.42 (C-14); 49.75 (C-8), 36.35 (C-13); 25.62 (C-15) ppm.

De acuerdo con la metodología general, para la obtención de **(22)** se disolvió en un matraz redondo de 100 mL una cantidad de 0.2 g de 3-(2-metil-2-nitropropil)indol, 0.313 g de TEBAC (1.5 eq) con 15 mL de Tolueno y 5mL de NaOH al 50% de concentración peso/peso. El tiempo de reacción fue de 48 hrs, el producto fue purificado por cromatografía en columna utilizando un sistema eluyente de hexano/acetato en proporción 7:3 respectivamente obteniéndose un aceite de apariencia rojiza como el producto esperado.

Obtención de 1-bencil-3-(fenilsulfonyl)indol (23)



(23)

RF: 0.53, Hex-AcOEt 7:3

PM: 347.311 g/mol

FM: C₂₁H₁₇NO₂S

pf : 192 °C

IR cm: 1604, 2853, 2924, 3098.

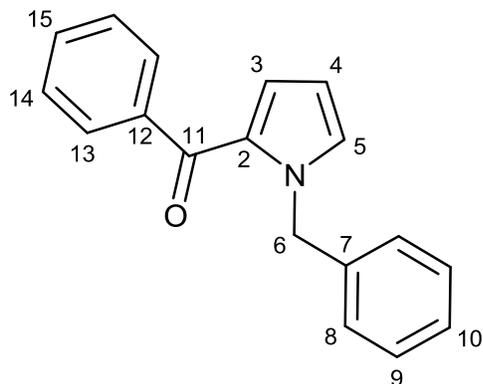
EM m/z (%): 347 (M⁺), 297 (19), 206 (12), 125 (12), 90 (23), 77 (19), 65 (27), 51 (15).

¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.08 – 7.98 (m, 2H), 7.98 – 7.89 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 – 7.38 (m, 3H), 7.38 – 7.20 (m, 6H), 7.19 – 7.08 (m, 2H), 5.30 (s, 2H) ppm.

¹³C RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ = 143.18 (C-13); 136.72 (C-9); 134.90 (C-7'); 132.84 (C-16); 132.28 (C-2); 128.92 (C-11); 128.82 (C-15); 128.22 (C-14); 127.03 (C-10); 126.51 (C-12); 124.28 (C-3'); 123.59 (C-6); 122.39 (C-5); 119.74 (C-4); 115.49 (C-3); 110.65 (C-7); 50.80 (C-8) ppm.

Siguiendo la metodología general, para la obtención de **(23)** se disolvió en un matraz redondo de 100 mL una cantidad de 0.2 g de 3-(fenilsulfonyl)indol, 0.194 g de TEBAC (1.1 eq) con 15 mL de Tolueno y 5 mL de NaOH al 50% de concentración peso/peso. El tiempo de reacción fue de 24 hrs, el producto fue purificado por cromatografía en columna utilizando un sistema eluente de hexano/acetato en proporción 7:3 respectivamente obteniéndose un sólido amarillo correspondiente al producto esperado.

Obtención de 1-bencil-2-benzoilpirrol (24)



(24)

RF: 0.61, *Hex-AcOEt* 8:2

PM: 261.198 g/mol

FM: C₁₈H₁₅NO

IR cm: 1628, 1716, 2873, 2930, 3031, 3062.

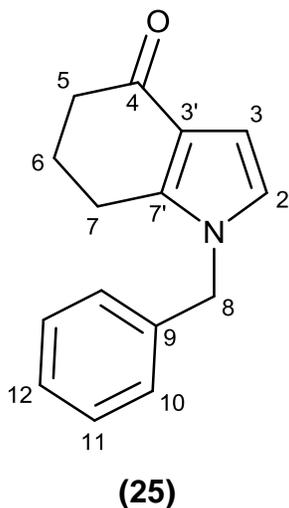
EM m/z (%): 261 (M⁺), 244 (15), 184 (23), 156 (88), 105 (25), 77 (47), 65 (50).

¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.81 – 7.68 (m, 2H), 7.53 – 7.34 (m, 3H), 7.34 – 7.10 (m, 5H), 7.00 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 4.1, 2.6 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H) ppm.

¹³C RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ = 186.20 (C-11); 139.83 (C-7); 138.28 (C-12); 131.46 (C-15); 131.06 (C-2); 130.04 (C-13); 129.24 (C-9); 128.62 (C-8); 128.0 (C-14); 127.48 (C-10); 127.16 (C-5); 123.70 (C-3); 108.73 (C-4); 52.37 (C-6) ppm.

En base a la metodología general, para la obtención de (24) se disolvió en un matraz redondo de 100mL una cantidad de 0.3 g de 2-benzoilpirrol, 0.598 g de TEBAC (1.5 eq) con 10 mL de Xileno y 5 mL de NaOH al 50% de concentración peso/peso. El tiempo de reacción fue de 2 hrs, el producto fue purificado por cromatografía en columna utilizando un primer sistema eluente de hexano (para eliminar xileno) y posteriormente se utilizó hexano/acetato en proporción 8:2 respectivamente obteniéndose un aceite amarillo transparente correspondiente al producto esperado.

Obtención de 1-bencil-5,6,7-trihidroindol-4-ona (25)



RF: 0.41, *Hex-AcOEt* 8:2

PM: 225.165 g/mol

FM: C₁₅H₁₅NO

IR cm: 1649, 1714, 2931, 3031.

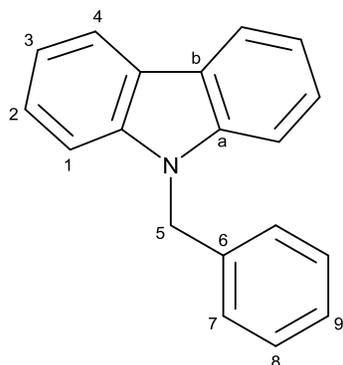
EM m/z (%): 225 (M⁺), 197 (68), 168 (41), 106 (38), 83 (38), 65 (50), 43 (58).

¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.46 – 7.25 (m, 3H), 7.11 – 6.97 (d, 2H), 6.67 – 6.52 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 2.65 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.46 (dd, *J* = 7.1, 5.6 Hz, 2H), 2.20 – 2.01 (m, 2H) ppm.

¹³C RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ = 144.73 (C-4); 135.07 (C-7'); 130.86 (C-9); 129.50 (C-11); 128.65 (C-10); 126.46 (C-12); 123.62 (C-2); 123.41 (C-3'); 113.58 (C-3); 54.71 (C-8); 43.58 (C-5); 33.77 (C-7); 21.65 (C-6) ppm.

Siguiendo la metodología general, para la obtención de **(25)** se disolvió en un matraz redondo de 100 mL una cantidad de 0.1 g de 5,6,7-trihidroindol-4-ona, 0.258 g de TEBAC (1.5 eq) con 10 mL de xileno y 5 mL de NaOH al 50% de concentración peso/peso. El tiempo de reacción fue de 8 hrs, el producto fue purificado por cromatografía en columna utilizando un sistema eluyente de hexano (para eliminar xileno), como segundo sistema, fue utilizado hexano/acetato en proporción 7:3 respectivamente obteniéndose un aceite café oscuro correspondiente al producto esperado.

Obtención de 9-bencilcarbazol (26)



RF: 0.75, Hex-AcOEt 8:2

PM: 257.209 g/mol

FM: C₁₉H₁₅N

pf : 113 °C

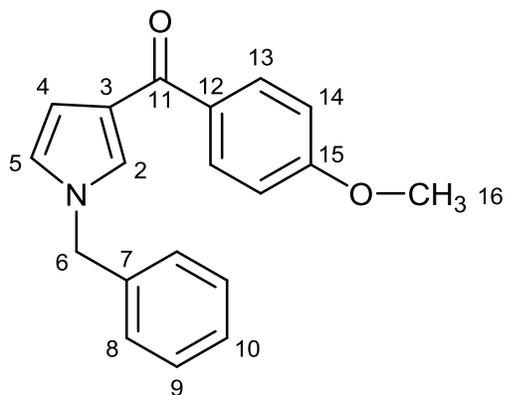
IR cm: 1625, 2852, 2922, 3028.

EM m/z (%): 257 (M⁺), 180 (10), 166 (17), 140 (17), 91 (100), 65 (26), 51 (5), 39 (8).

¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.13 (dd, *J* = 7.9, 2.8 Hz, 2H), 7.50 – 7.06 (m, 11H), 5.51 (s, 2H) ppm.

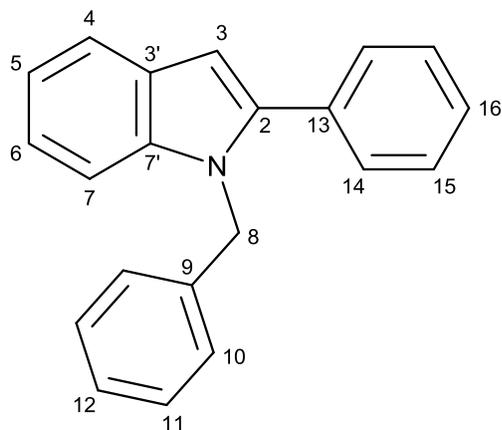
¹³C RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ = 140.49, (C-a); 137.00 (C-6); 128.58 (C-8); 127.25 (C-9); 126.22 (C-7); 125.65 (C-2); 122.85 (C-b); 120.20 (C-4); 119.02 (C-3); 108.70 (C-1); 46.38 (C-5) ppm.

Conforme a la metodología general, para la obtención de **(26)** se disolvió en un matraz redondo de 100 mL una cantidad de 0.2 g de carbazol, 0.326 g de TEBAC (1.2 eq) con 15 mL de xileno y 5 mL de NaOH al 50% de concentración peso/peso. El tiempo de reacción fue de 6 hrs, el producto fue purificado por cromatografía en columna utilizando hexano como primer sistema eluyente (para eliminar xileno), luego la separación fue reanudada utilizando hexano/acetato en proporción 8:2 respectivamente obteniéndose un sólido blanco que corresponde al producto esperado.

Obtención de 1-bencil-3-(p-metoxibenzoil)pirrol (27)**(27)****RF:** 0.39, *Hex-AcOEt* 7:3**PM:** 291.209 g/mol**FM:** C₁₉H₁₇NO₂**IR cm:** 1600, 1626, 1717, 2930, 3031, 3063, 3116.**EM m/z (%):** 292 (M⁺ +1), 200 (22), 185 (27), 149 (31), 135 (53), 92 (100), 77 (43), 65 (91), 43 (28).**¹H RMN:** (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.92 – 7.79 (m, 2H), 7.41 – 7.21 (m, 4H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.86 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H) ppm.**¹³C RMN:** (300 MHz, CDCl₃) δ = 189.40 (C-11); 162.33 (C-15); 136.60 (C-7); 132.59 (C-13); 131.14 (C-12); 128.94 (C-9); 128.16 (C-10); 127.68 (C-8); 127.23 (C-5); 124.90 (C-2); 122.40 (C-3); 113.38 (C-14); 111.38 (C-4); 55.39 (C-16); 53.89 (C-6) ppm.

Conforme a la metodología general, para la obtención de **(27)** se disolvió en un matraz redondo de 100 mL una cantidad de 0.2 g de 3-(p-metoxibenzoil)pirrol, 0.271 g de TEBAC (1.2 eq) con 15 mL de tolueno y 5 mL de NaOH al 50% de concentración peso/peso. El tiempo de reacción fue de 4 hrs, el producto fue purificado por cromatografía en columna utilizando diclorometano como único sistema eluyente obteniéndose un aceite café claro que correspondiente al producto.

Obtención de 1-bencil-2-fenilindol (28)



(28)

RF: 0.64, *Hex-AcOEt* 9:1

PM: 283.231 g/mol

FM: C₂₁H₁₇N

pf: 85-87 °C

IR cm: 1602, 2853, 2923.

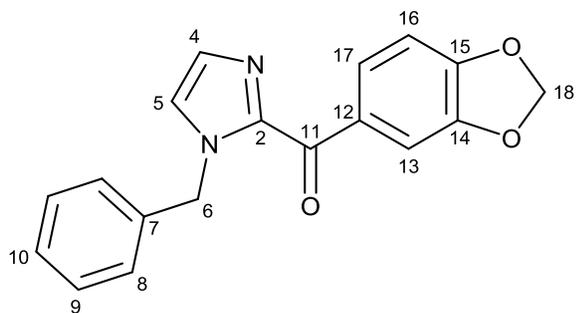
EM m/z (%): 282 (M⁺ -1), 206 (31), 192 (40), 165 (100), 90 (91), 65 (95).

¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.66 (dt, *J* = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 7.48 – 6.97 (m, 13H), 6.64 (s, 1H), 5.34 (s, 2H) ppm.

¹³C RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ = 141.88 (C-7'); 138.26 (C-2); 138.02 (C-9); 132.73 (C-13); 129.26 (C-15); 128.21 (C-11); 128.62 (C-16); 128.36 (C-12); 128.09 (C-10); 127.21 (C-14); 126.01 (C-3'); 121.97 (C-6); 120.62 (C-5); 120.23 (C-4); 110.63 (C-7); 102.38 (C-3); 47.78 (C-8) ppm.

Si siguiendo la metodología general, para la obtención de **(28)** se disolvió en un matraz redondo de 100 mL una cantidad de 0.2 g de 2-fenilindol, 0.282 g de TEBAC (1.2 eq) con 10 mL de Tolueno y 5 mL de NaOH al 50% de concentración peso/peso. El tiempo de reacción fue de 4 hrs, el producto fue purificado por cromatografía en columna utilizando hexano como único sistema eluyente obteniéndose un sólido blanco correspondiente al producto esperado.

Obtención de 1-bencil-2-(3,4-dioxolbenzoil)imidazol (**29**)



(29)

RF: 0.77, *Hex-AcOEt* 7:3

PM: 306.198g/mol

FM: C₁₈H₁₄N₂O₃

pf: 101-103 °C

IR cm: 1627, 1730, 2924, 2962, 3054, 3104.

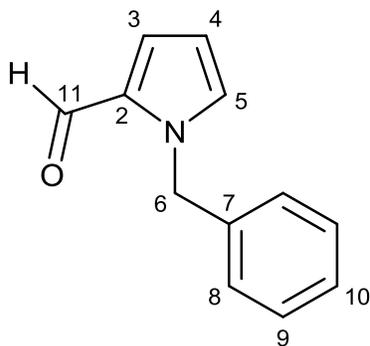
EM m/z (%): 306 (M⁺), 277 (33), 211 (100), 157 (8), 149 (56), 65 (74).

¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.02 (dt, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.80 – 7.76 (m, 1H), 7.38 – 7.09 (m, 8H), 6.88 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.03 (t, *J* = 1.1 Hz, 2H), 5.65 (s, 2H) ppm.

¹³C RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ = 181.56 (C-11); 151.01 (C-14); 146.87 (C-15); 142.19 (C-2); 135.93 (C-7); 130.98 (C-12); 128.61 (C-4); 128.14 (C-9); 127.30 (C-8); 127.14 (C-10); 126.82 (C-17); 124.66 (C-5); 109.96 (C-13); 107.05 (C-16); 100.98 (C-18); 51.15 (C-6) ppm.

En base a la metodología general, para la obtención de (**29**) se disolvió en un matraz redondo de 100 mL una cantidad de 0.2 g de 2-(3,4-dioxolbenzoil)imidazol, 0.252 g de TEBAC (1.2 eq) con 10 mL de Tolueno y 5 mL de NaOH al 50% de concentración peso/peso. El tiempo de reacción fue de 4 hrs, el producto fue purificado por cromatografía en columna utilizando hexano como primer eluente (para eliminar tolueno) y acetato de etilo como segundo eluente obteniéndose un sólido amarillo correspondiente al producto esperado.

Obtención de 1-bencil-2-formilpirrol (30)



(30)

RF: 0.69, Hex-AcOEt 7:3

PM: 185.132 g/mol

FM: C₁₂H₁₁NO

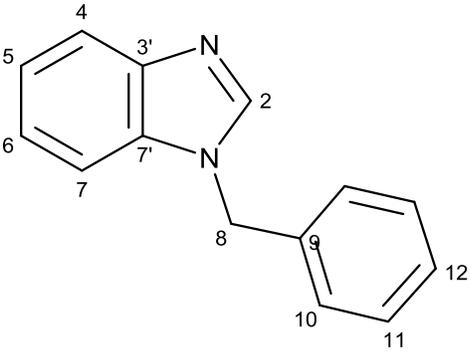
IR cm: 1528, 1662, 2720, 2962, 3031, 3063.

EM m/z (%): 184 (M⁺ -1), 168 (31), 156 (32), 128 (17), 107 (27), 90 (33), 65 (100), 51 (36), 39 (59).

¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.56 (s, 1H), 7.34 – 7.21 (m, 3H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 6.97 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 6.27 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H) ppm.

¹³C RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ = 179.49 (C-11); 137.53 (C-7); 131.56 (C-2); 131.36 (C-9); 128.69 (C-8); 127.71 (C-10); 127.27 (C-5); 124.78 (C-3); 110.12 (C-4); 51.95 (C-6) ppm.

Conforme a la metodología general, para la obtención de (30) se disolvió en un matraz redondo de 100 mL una cantidad de 0.2 g de 2-carbaldehidopirrol, 0.574 g de TEBAC (1.2 eq) con 10 mL de xileno y 5 mL de NaOH al 50% de concentración peso/peso. El tiempo de reacción fue de 3 hrs, el producto fue purificado por cromatografía en columna utilizando un sistema eluyente primario de hexano (para eliminar la solución de xileno) y como sistema eluyente secundario se utilizó hexano/acetato en proporción 7:3 respectivamente obteniéndose un aceite rojo ámbar correspondiente al producto esperado.

Obtención de 1-bencilbencimidazol (31)	
 <p>(31)</p>	<p>RF: 0.61, AcOEt</p> <p>PM: 208.154 g/mol</p> <p>FM: C₁₄H₁₂N₂</p> <p>pf: 104-105 °C</p> <p>IR cm: 1611, 2856, 2926, 3054.</p> <p>EM m/z (%): 209 (M⁺ +1), 149 (42), 118 (23), 103 (36), 90 (100), 77 (43), 63 (57), 51 (54), 39 (66).</p> <p>¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.95 (s, 1H), 7.88 – 7.78 (m, 1H), 7.41 – 7.22 (m, 6H), 7.27 – 7.14 (m, 2H), 5.36 (s, 2H) ppm.</p> <p>¹³C RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ = 143.99 (C-2); 143.19 (C-3'); 135.47 (C-7'); 130.86 (C-9); 129.03 (C-11); 128.26 (C-12); 127.08 (C-10); 123.07 (C-6); 122.26 (C-5); 120.45 (C-4); 109.99 (C-7); 48.84 (C-8) ppm.</p>

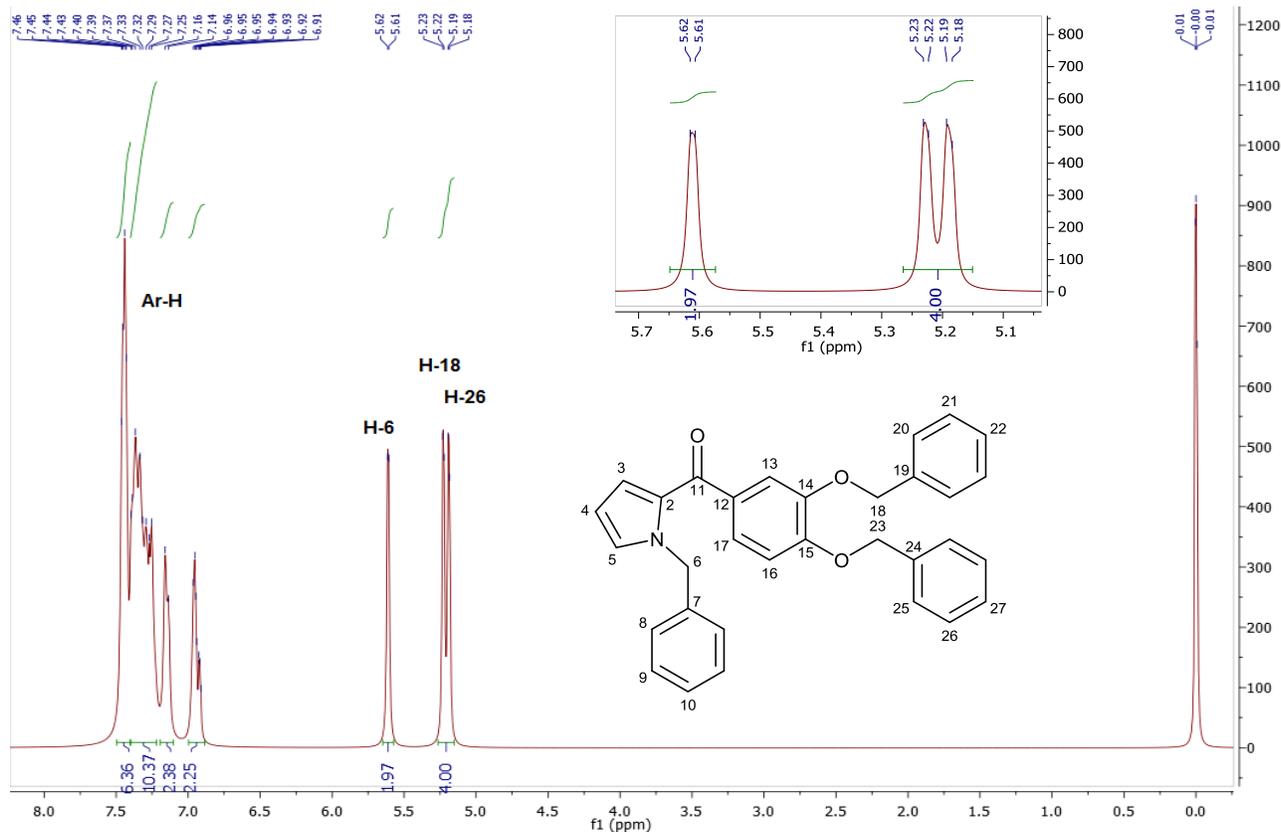
Conforme a la metodología general, para la obtención de **(31)** se disolvió en un matraz redondo de 100 mL una cantidad de 0.2 g de bencimidazol, 0.462 g de TEBAC (1.2 eq) con 10 mL de xileno y 5 mL de NaOH al 50% de concentración peso/peso. El tiempo de reacción fue de 2 hrs, el producto fue purificado por cromatografía en columna utilizando un sistema eluyente primario de hexano (para eliminar la solución de xileno) y como sistema eluyente secundario se utilizó acetato de etilo obteniéndose un sólido naranja correspondiente al producto esperado.

3.2 Conclusiones

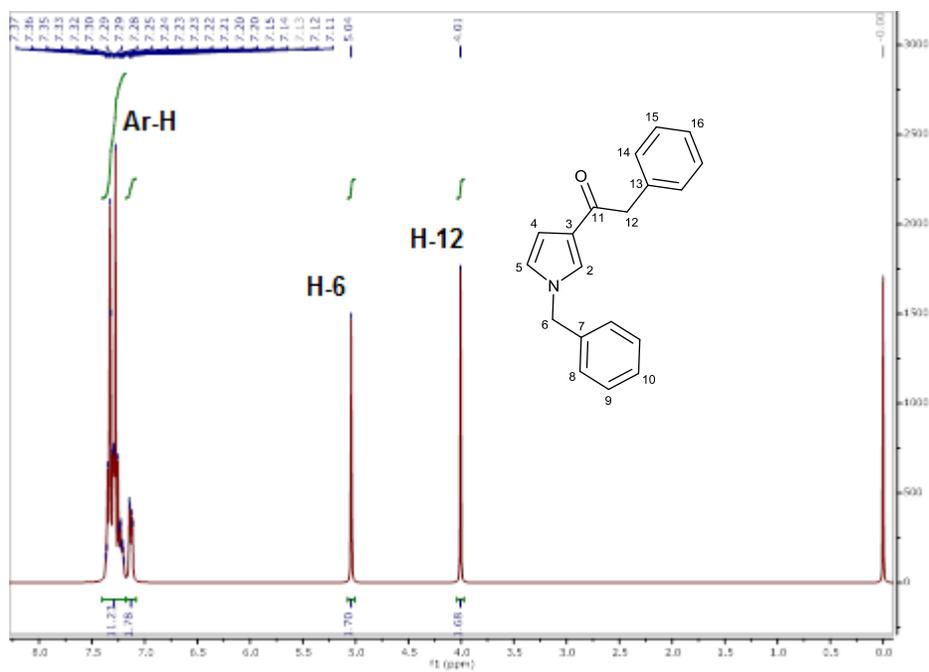
1. Se lograron los objetivos de sintetizar y caracterizar por técnicas espectroscópicas moléculas heterocíclicas *N*-sustituidas con el grupo bencilo derivadas del pirrol e indol utilizando el catalizador de transferencia de fase TEBAC como un eficiente y conveniente agente de alquilación del átomo de nitrógeno.
2. Los sustituyentes que forman parte de las moléculas heterocíclicas influyen en el rendimiento y tiempo de reacción de los productos; es así como los compuestos heterocíclicos con grupos hidrolizables en su estructura no podrán ser factibles a la metodología. Por otro lado, los grupos electroattractores como el grupo carbonilo favorecen la alquilación del producto con menores tiempos de reacción y son mejores aún si se encuentran en posiciones próximas al átomo de nitrógeno.
3. Los rendimientos de los productos obtenidos por ésta metodología son comparables a los obtenidos por métodos tradicionales, también los beneficios son mayores al ofrecer mejoras en la operatividad al evitar el empleo de compuestos venenosos, irritantes y altamente cancerígenos como los son los halogenuros de alquilo e hidruro de sodio; usados como principales agentes de alquilación y base en las técnicas clásicas de alquilación.

ANEXOS

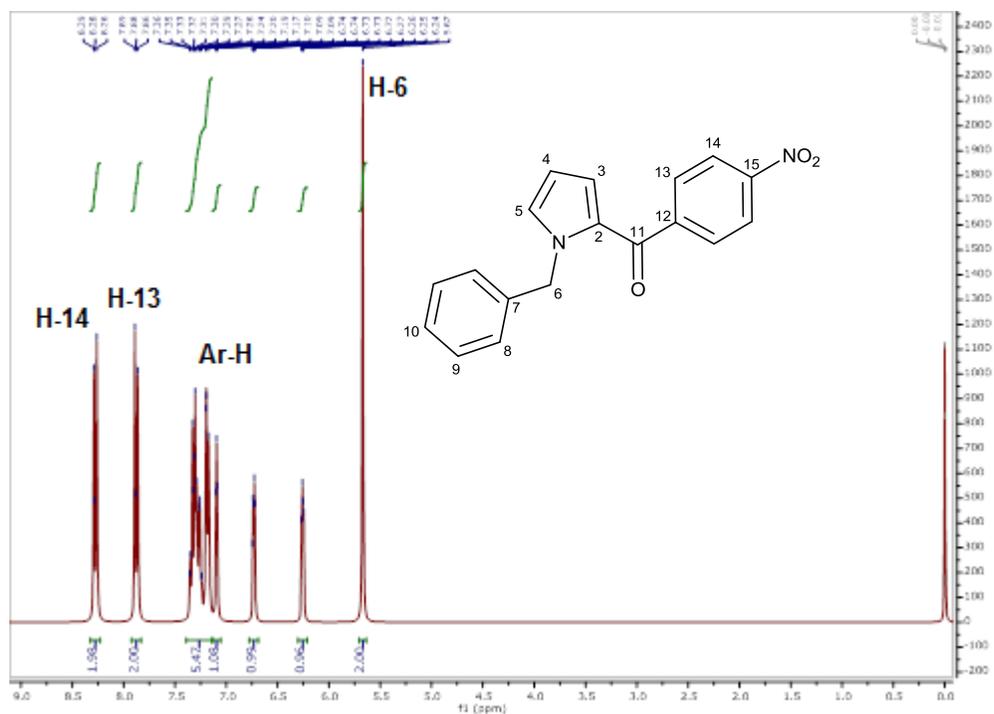
ESPECTROS DE RMN ¹H.



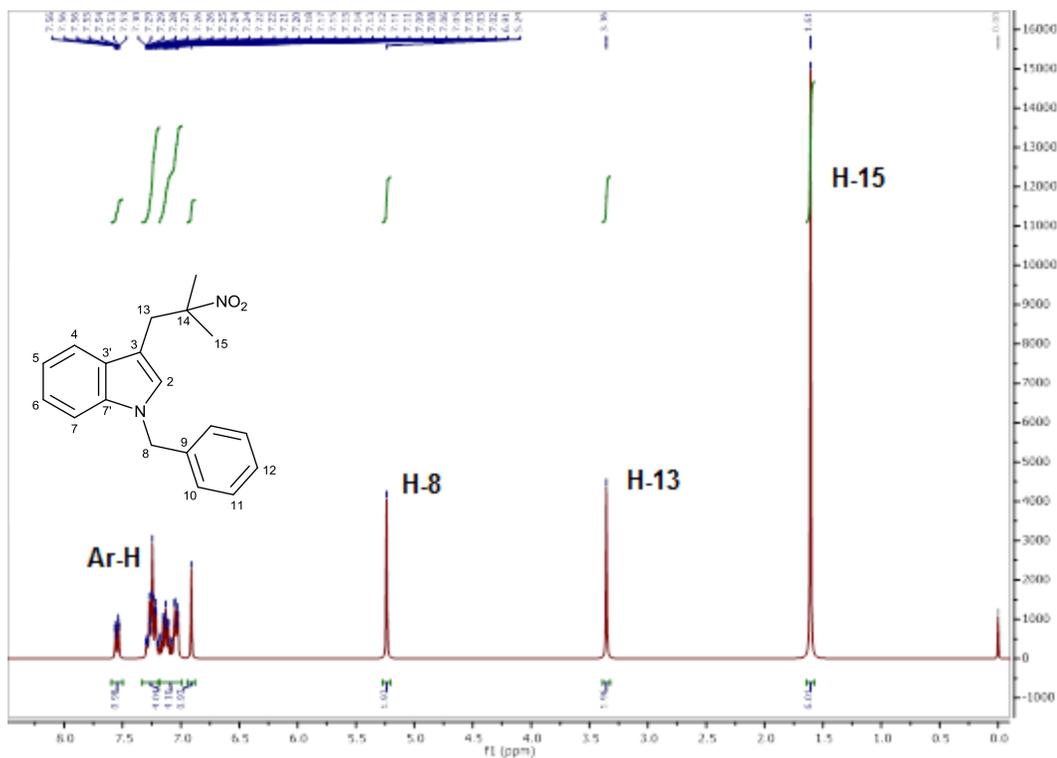
Anexo 1: Espectro de RMN ¹H del producto 1-bencil-2-(3,4-bis(benciloxi)benzoi)pirrol (**19**)



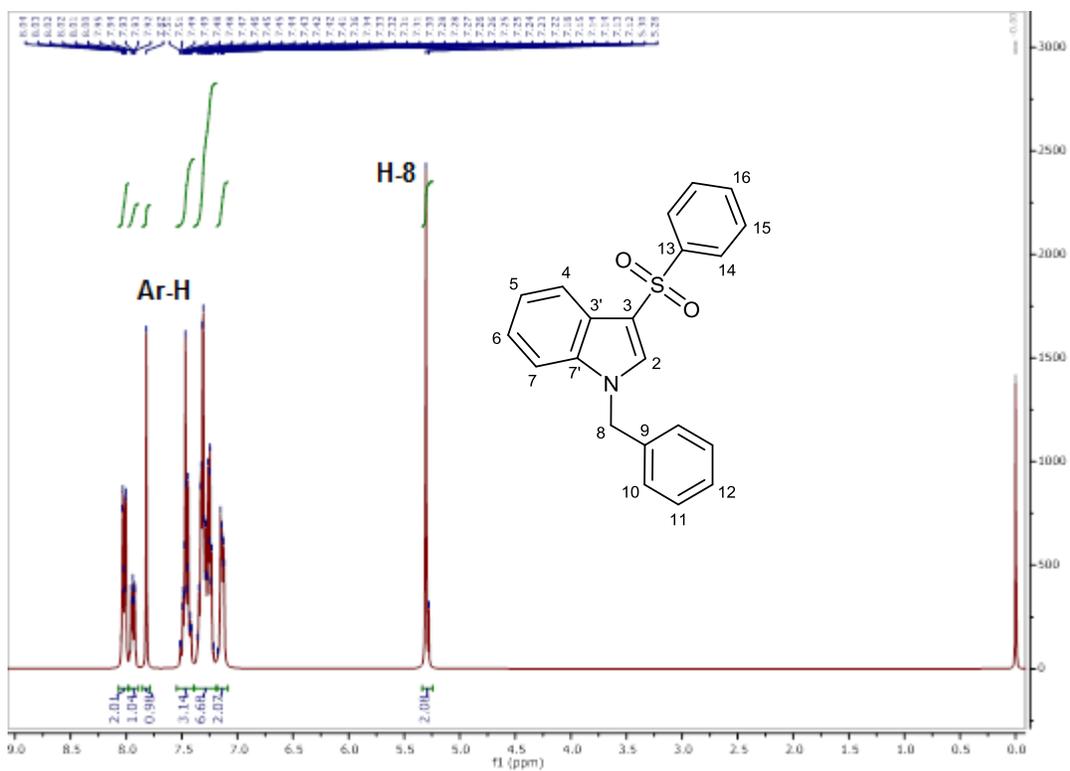
Anexo 2: Espectro de RMN ¹H del producto 1-bencil-3-(2-feniletanona)pirrol (**20**)



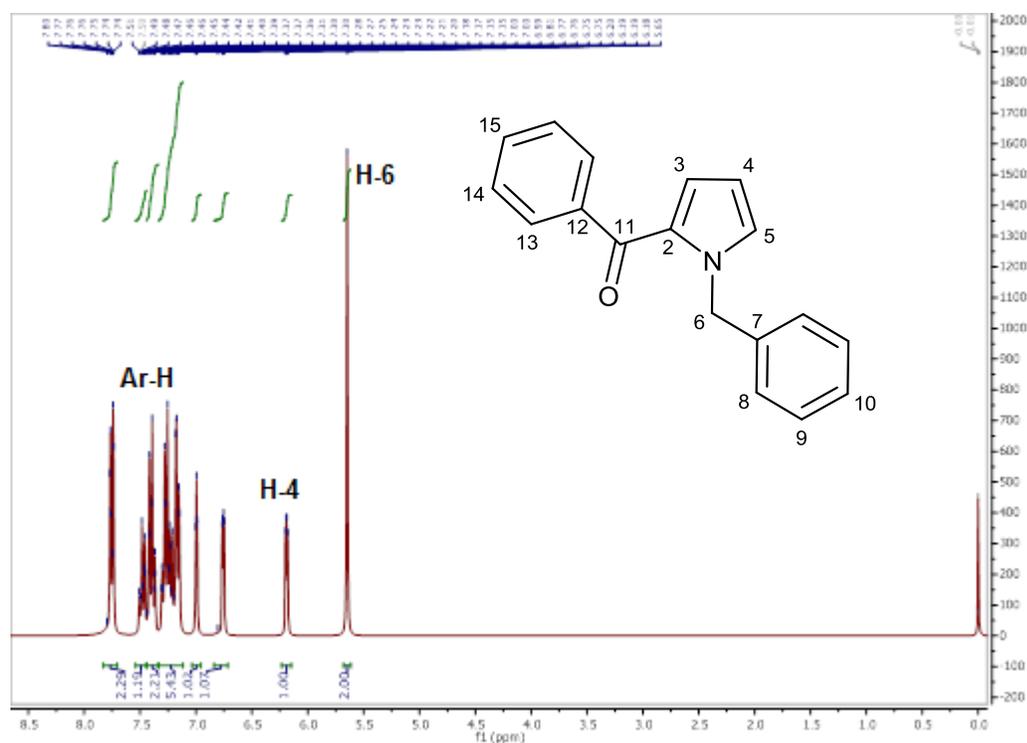
Anexo 3: Espectro de RMN ^1H del producto 1-bencil-2-(p-nitrobenzoil)pirrol (**21**)



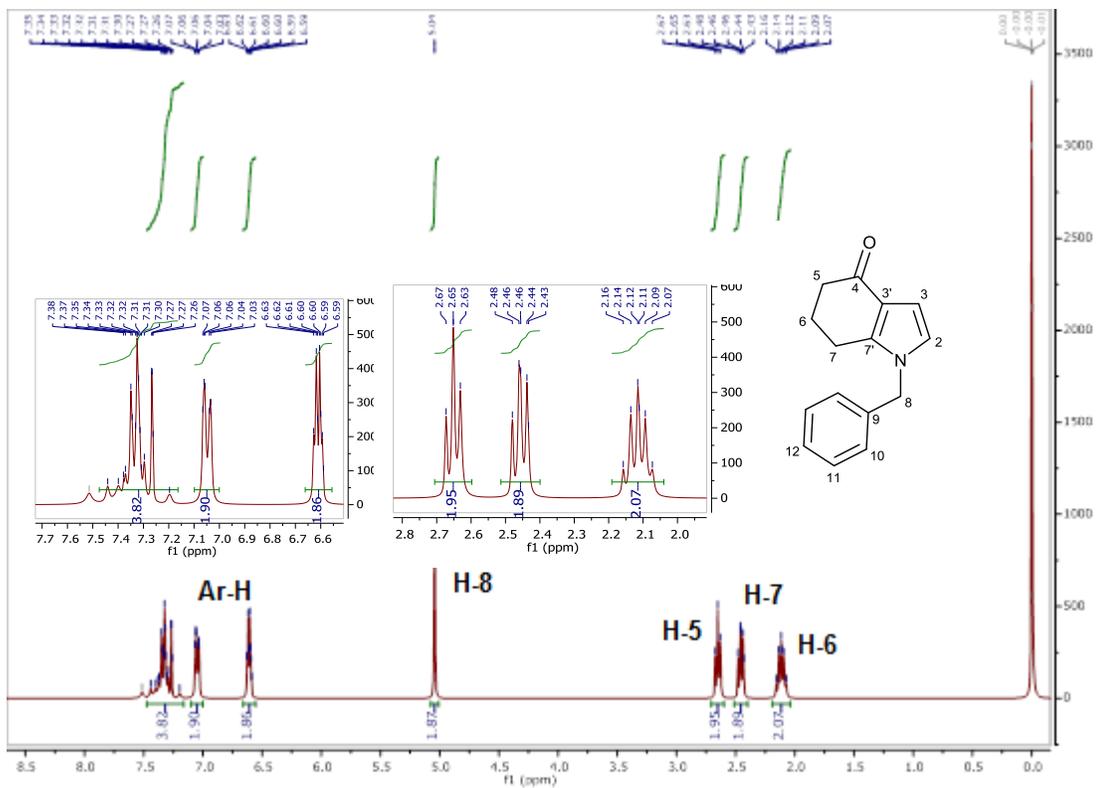
Anexo 4: Espectro de RMN ^1H del producto 1-bencil-3-(2-metil-2-nitropropil)indol (**22**)



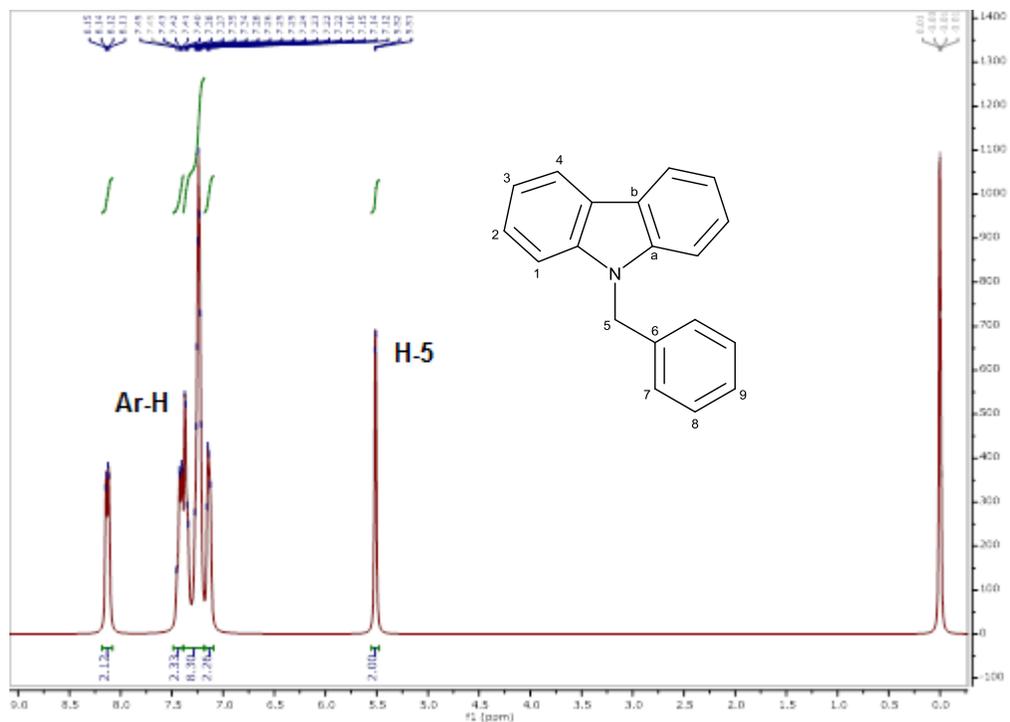
Anexo 5: Espectro de RMN ^1H del producto 1-bencil-3-(fenilsulfonil)indol (**23**)



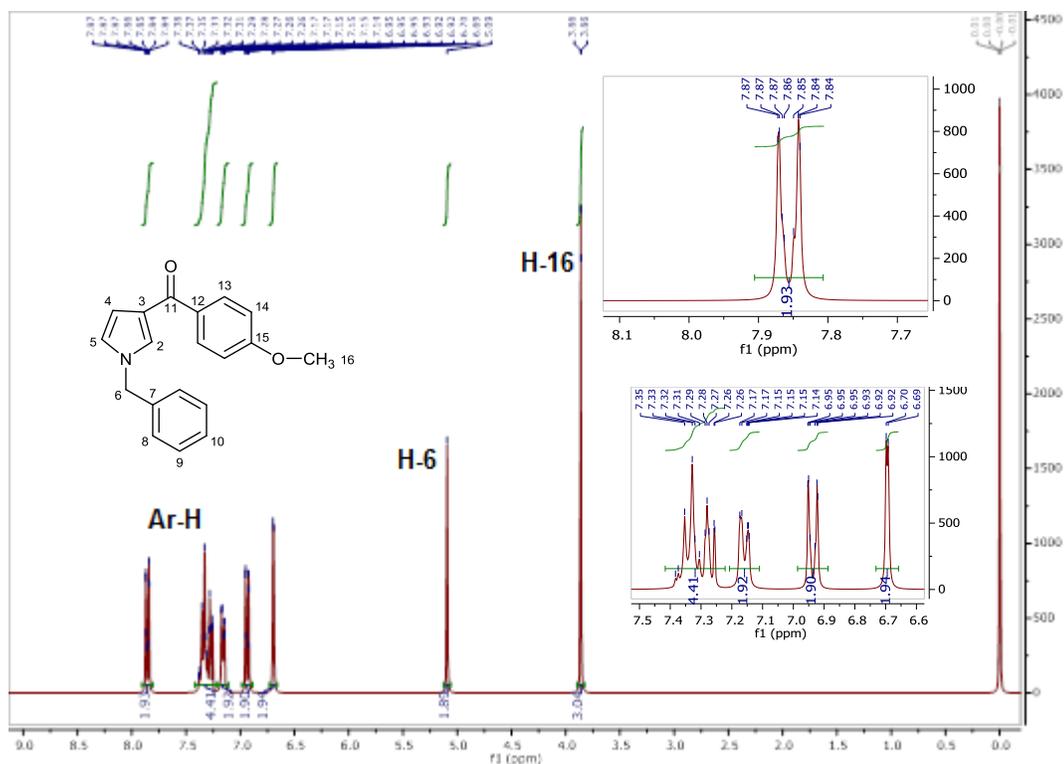
Anexo 6: Espectro de RMN ^1H del producto 1-bencil-2-benzoilpirrol (**24**)



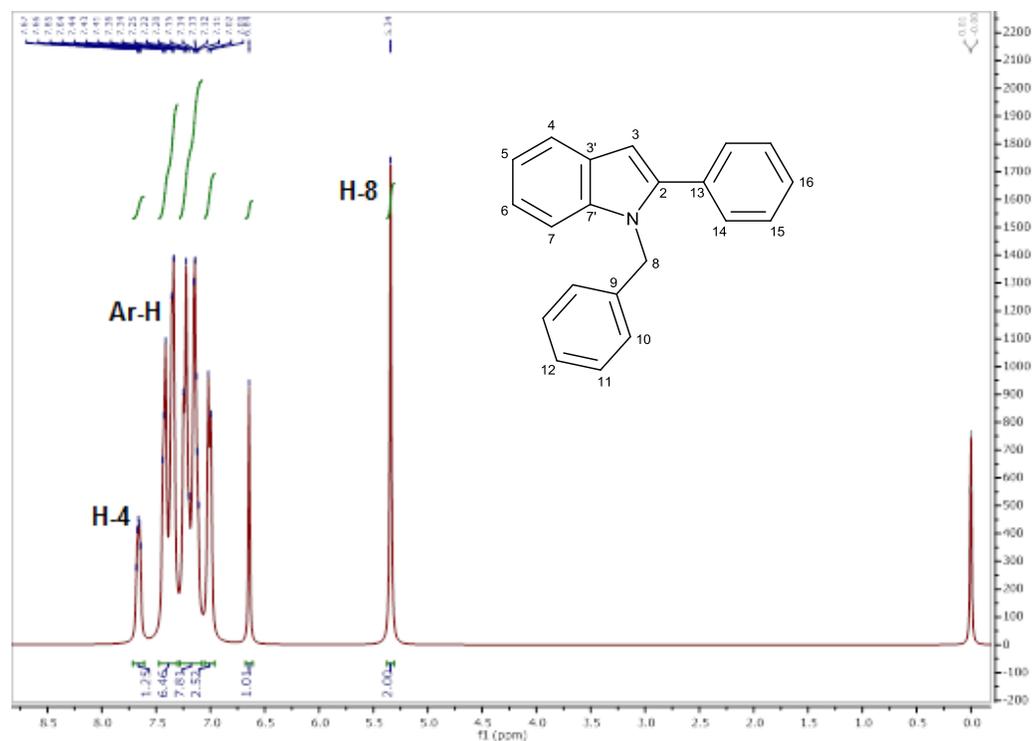
Anexo 7: Espectro de RMN ^1H del producto 1-bencil-5,6,7-trihidroindol-4-ona (**25**)



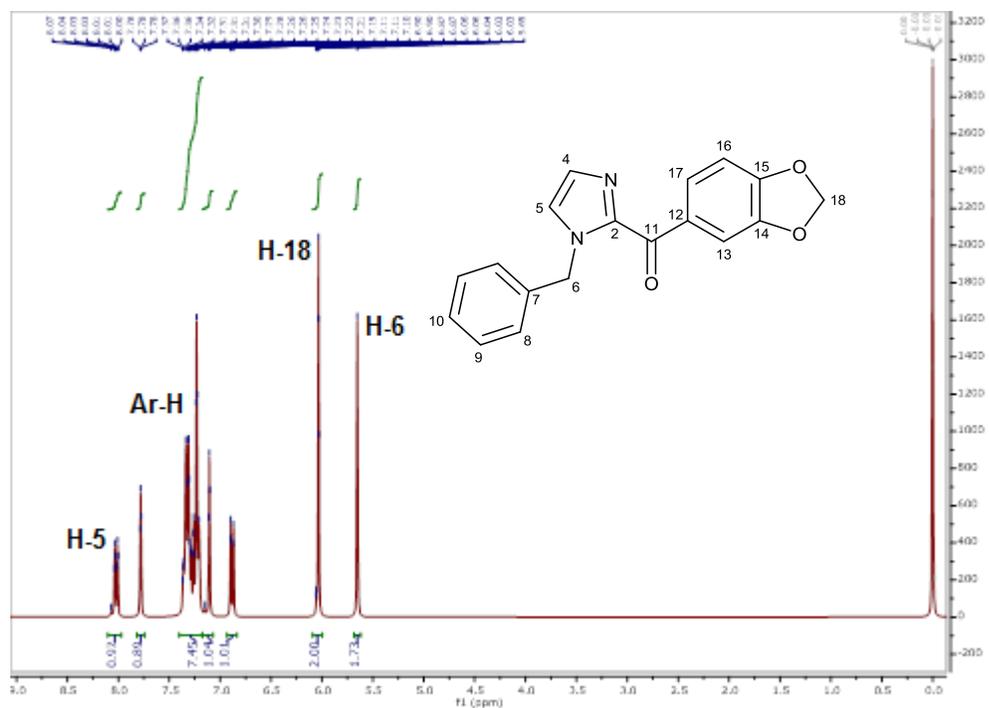
Anexo 8: Espectro de RMN ^1H del producto 9-bencilcarbazol (**26**)



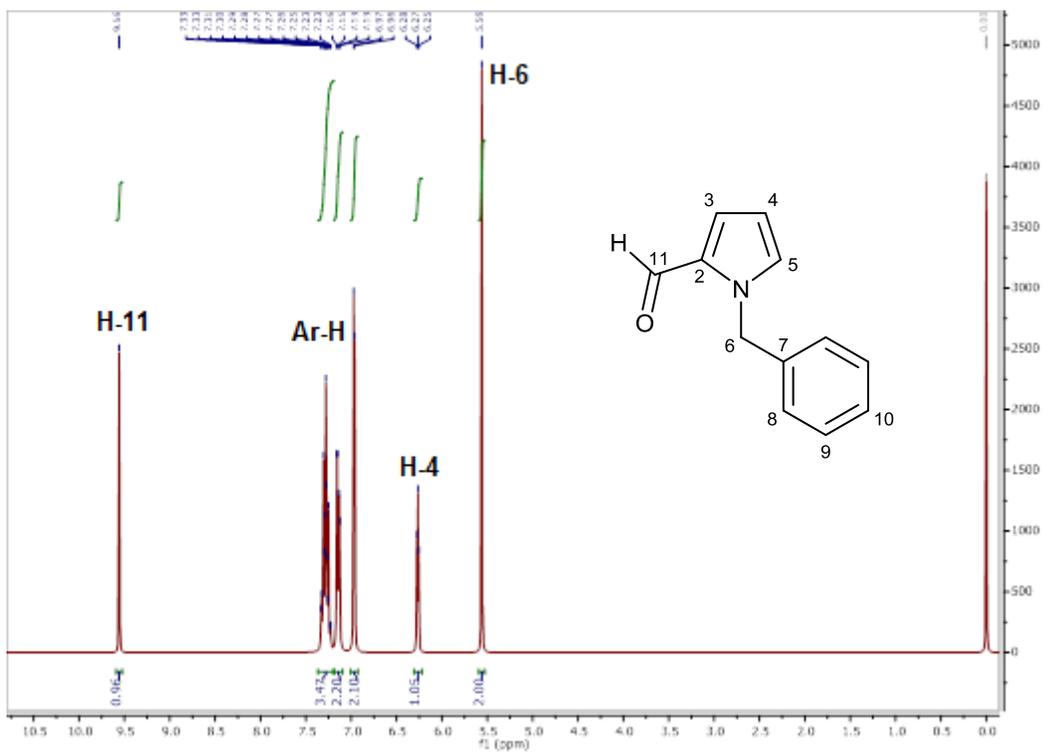
Anexo 9: Espectro de RMN ¹H del producto 1-bencil-3-(p-metoxibenzoil)pirrol (27)



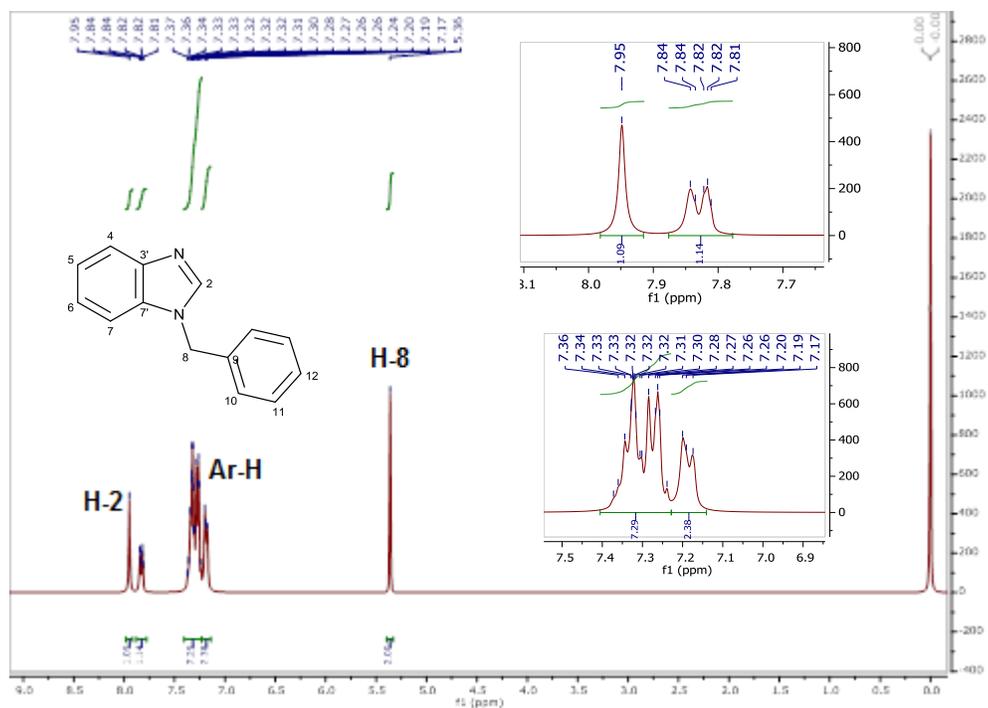
Anexo 10: Espectro de RMN ¹H del producto 1-bencil-2-fenilindol (28)



Anexo 11: Espectro de RMN ^1H del producto 1-bencil-2-(3,4-dioxolbenzoil)imidazol (**29**)

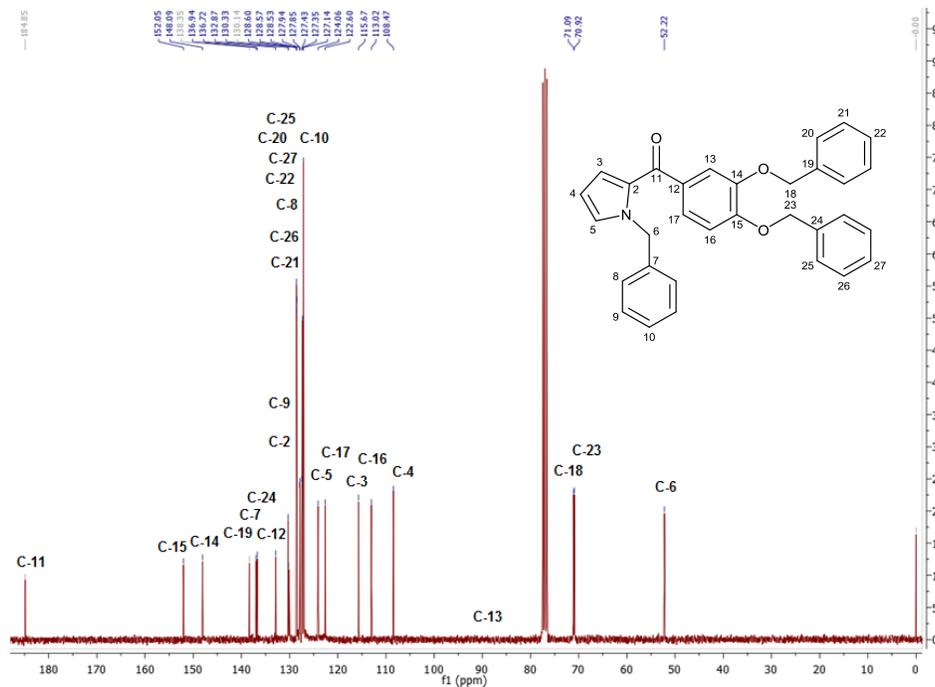


Anexo 12: Espectro de RMN ^1H del producto 1-bencil-2-formilpirrol (**30**)

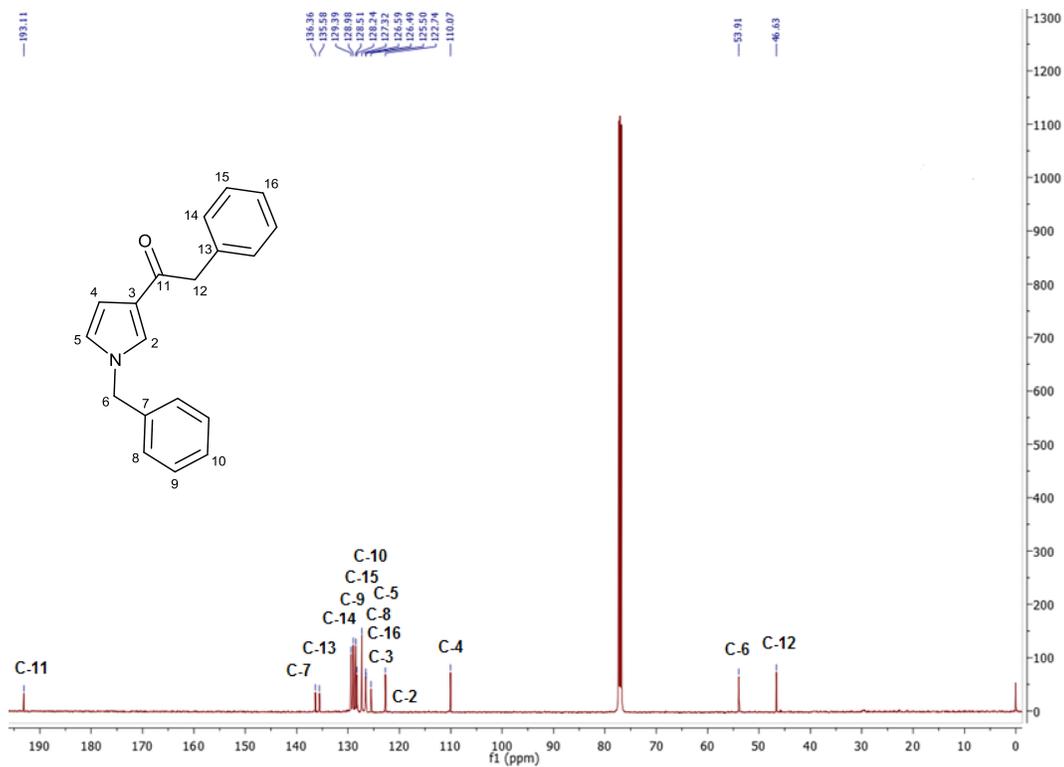


Anexo 13: Espectro de RMN ^1H del producto 1-bencilbenzimidazol (31)

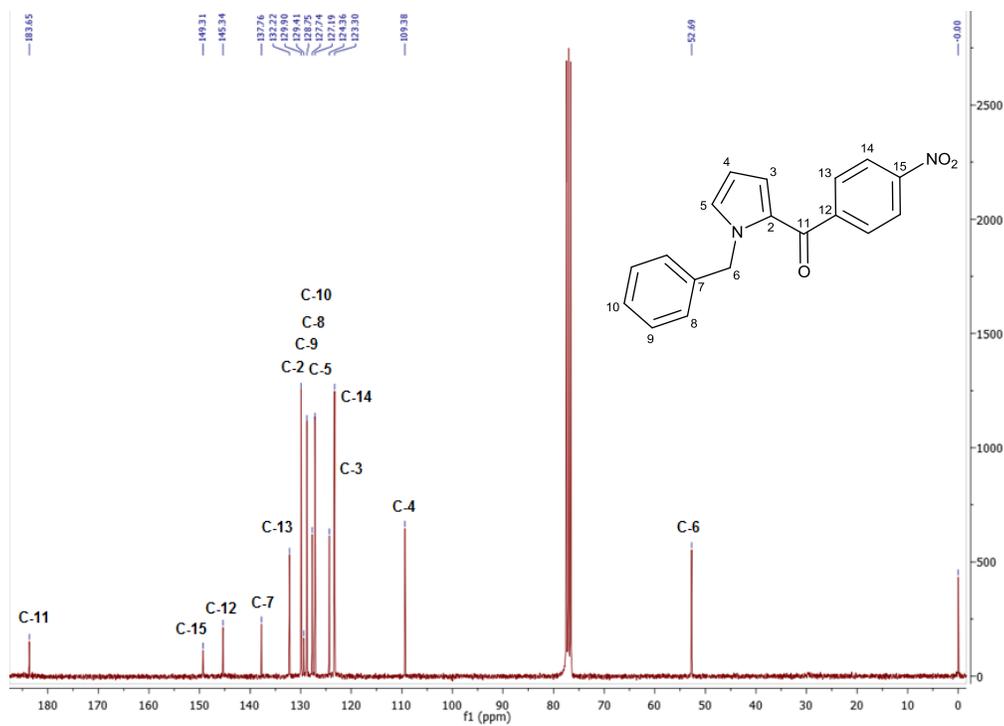
ESPECTROS DE RMN ^{13}C .



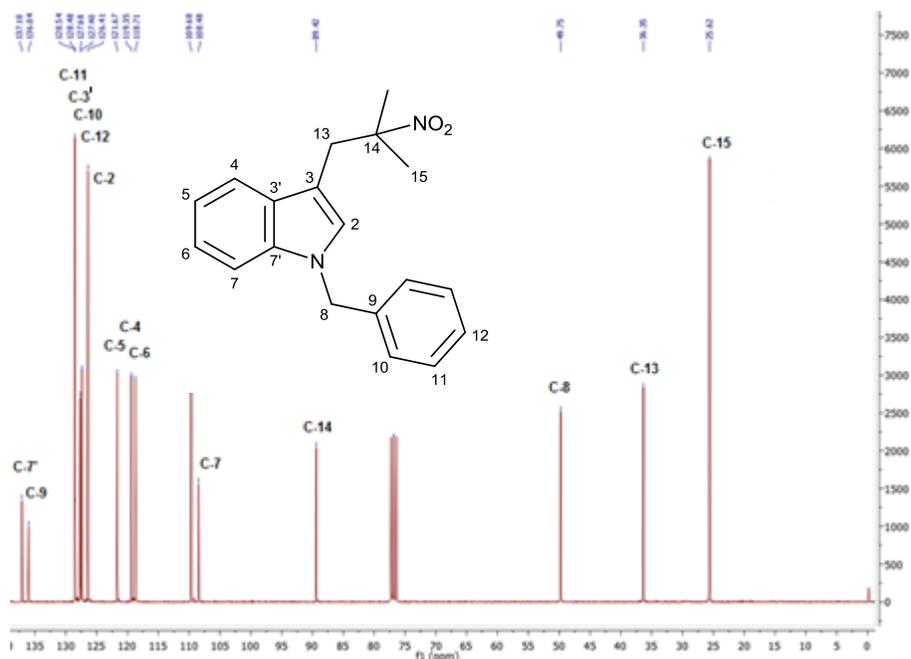
Anexo 14: Espectro de RMN ^{13}C del producto 1-bencil-2-(3,4-bis(benciloxi)benzoyl)pirrol (19)



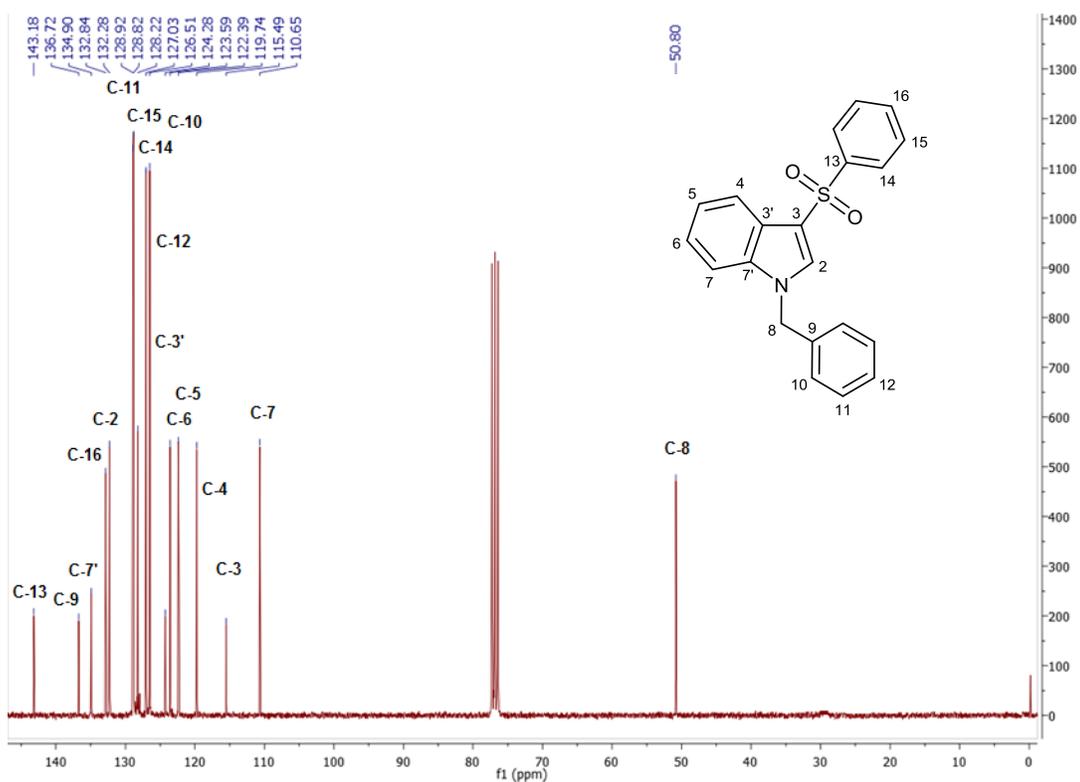
Anexo 15: Espectro de RMN ^{13}C del producto 1-bencil-3-(2-feniletanona)pirrol (20)



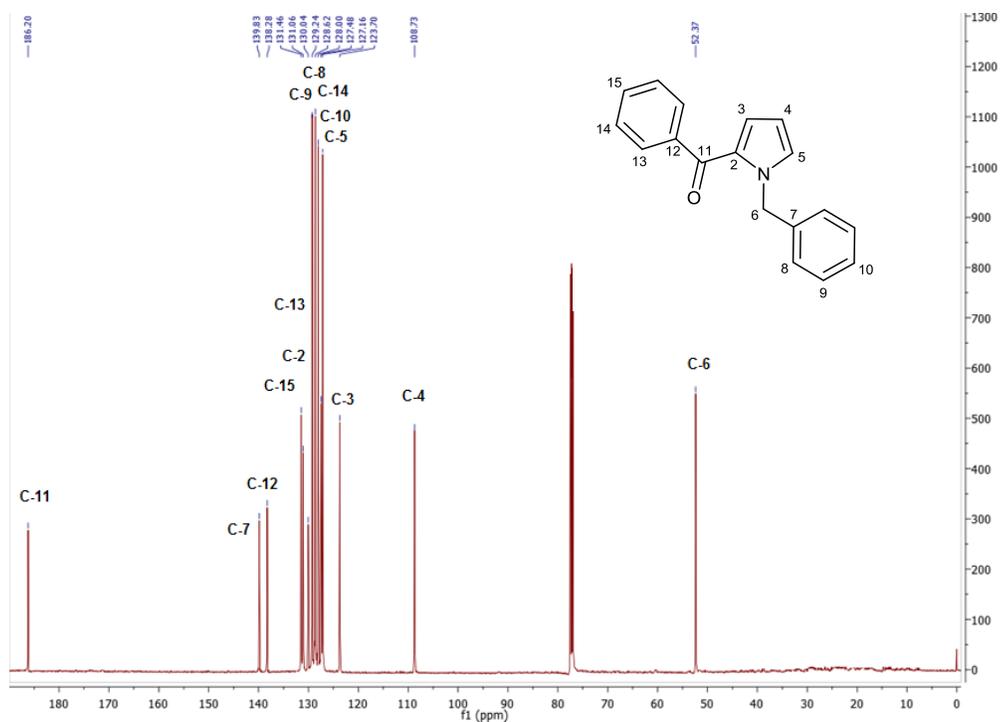
Anexo 16: Espectro de RMN ^{13}C del producto 1-bencil-2-(p-nitrobenzoil)pirrol (21)



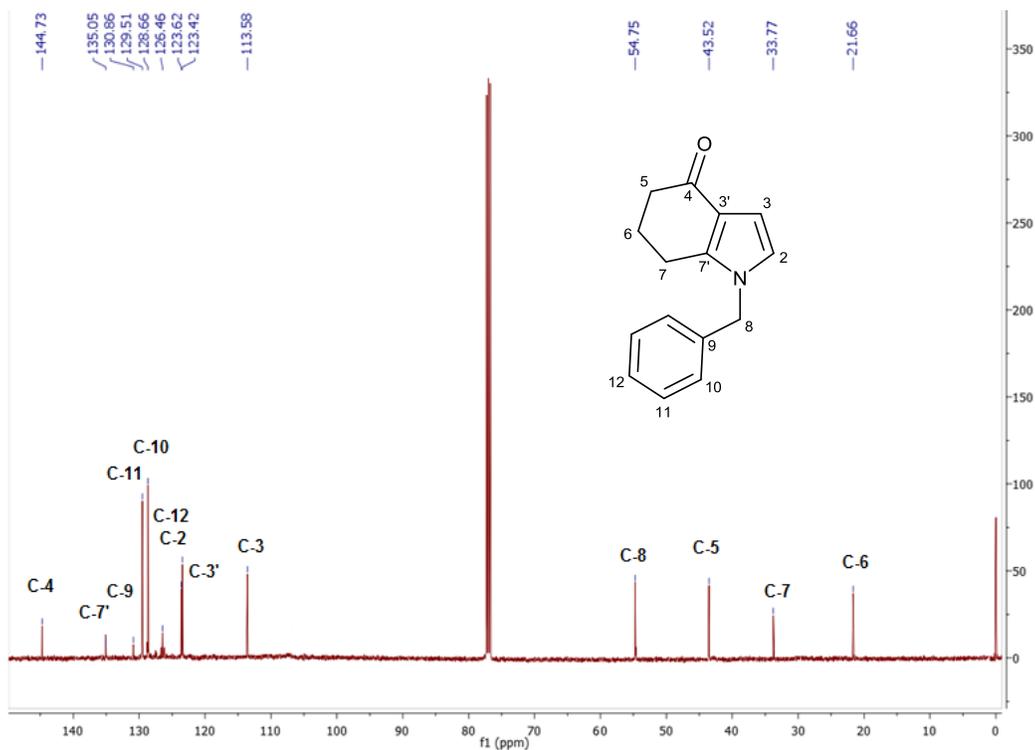
Anexo 17: Espectro de RMN ^{13}C del producto 1-bencil-3-(2-metil-2-nitropropil)indol (**22**)



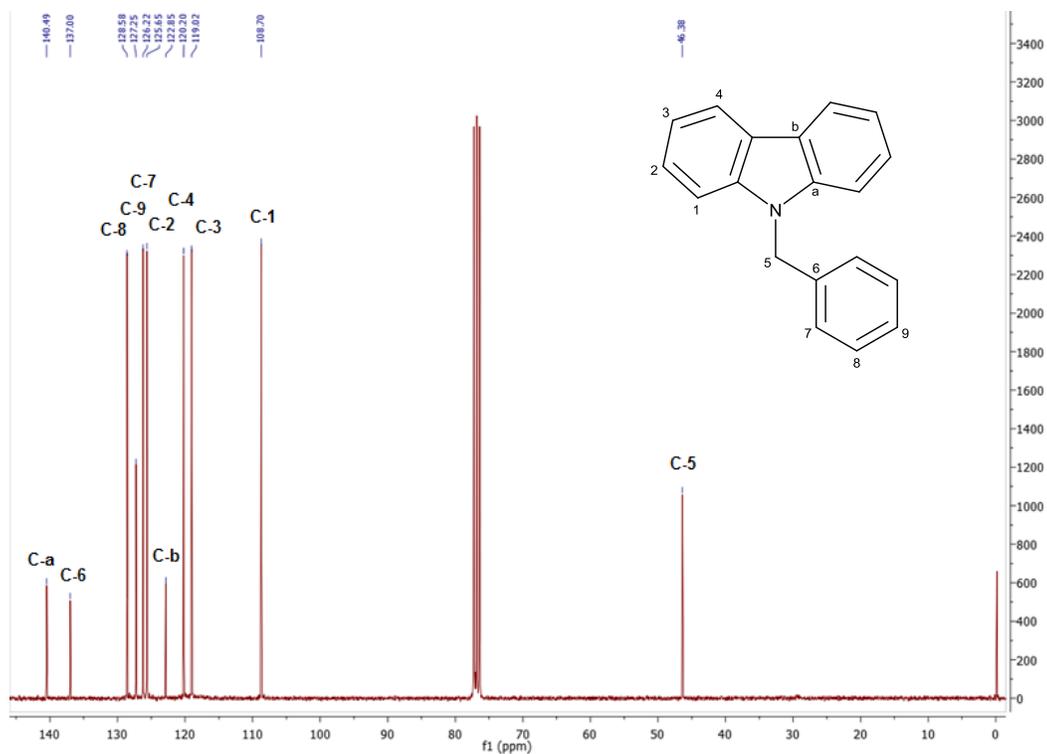
Anexo 18: Espectro de RMN ^{13}C del producto 1-bencil-3-(fenilsulfonil)indol (**23**)



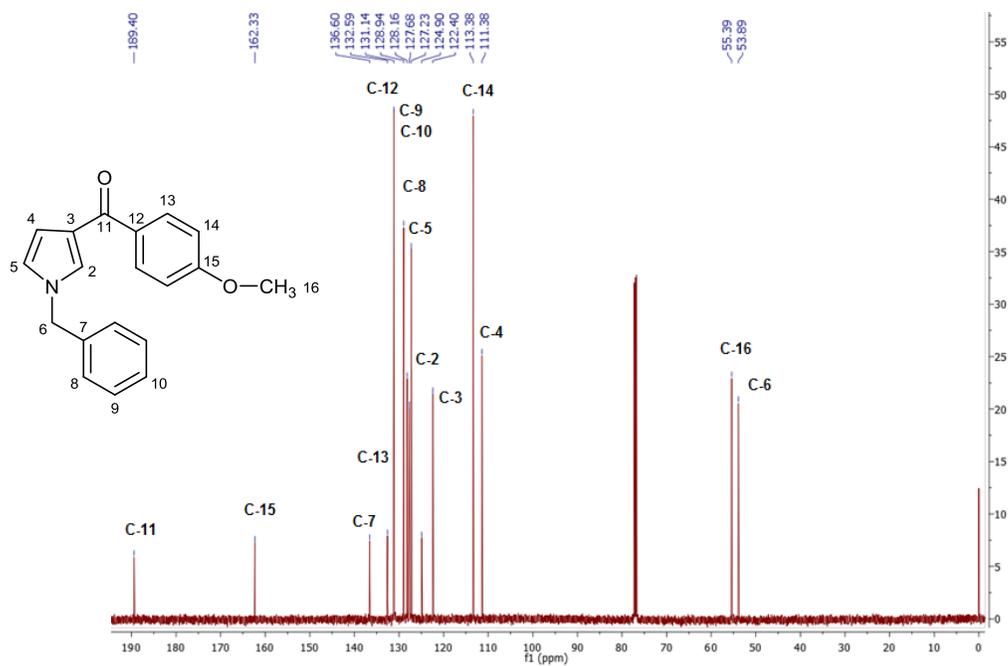
Anexo 19: Espectro de RMN ^{13}C del producto 1-bencil-2-benzoilpirrol (**24**)



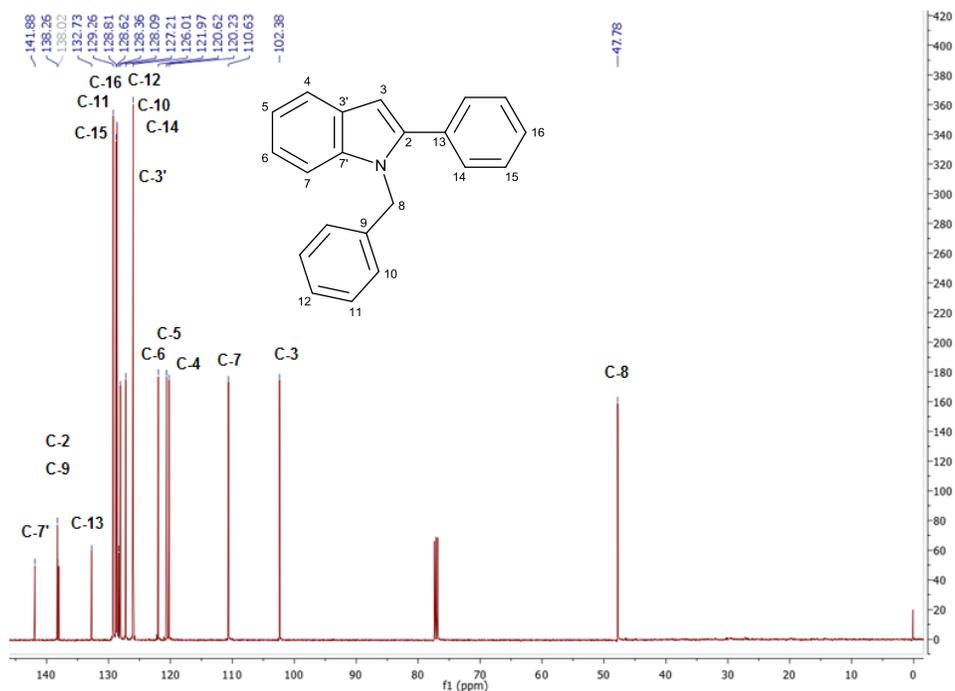
Anexo 20: Espectro de RMN ^{13}C del producto 1-bencil-5,6,7-trihidroindol-4-ona (**25**)



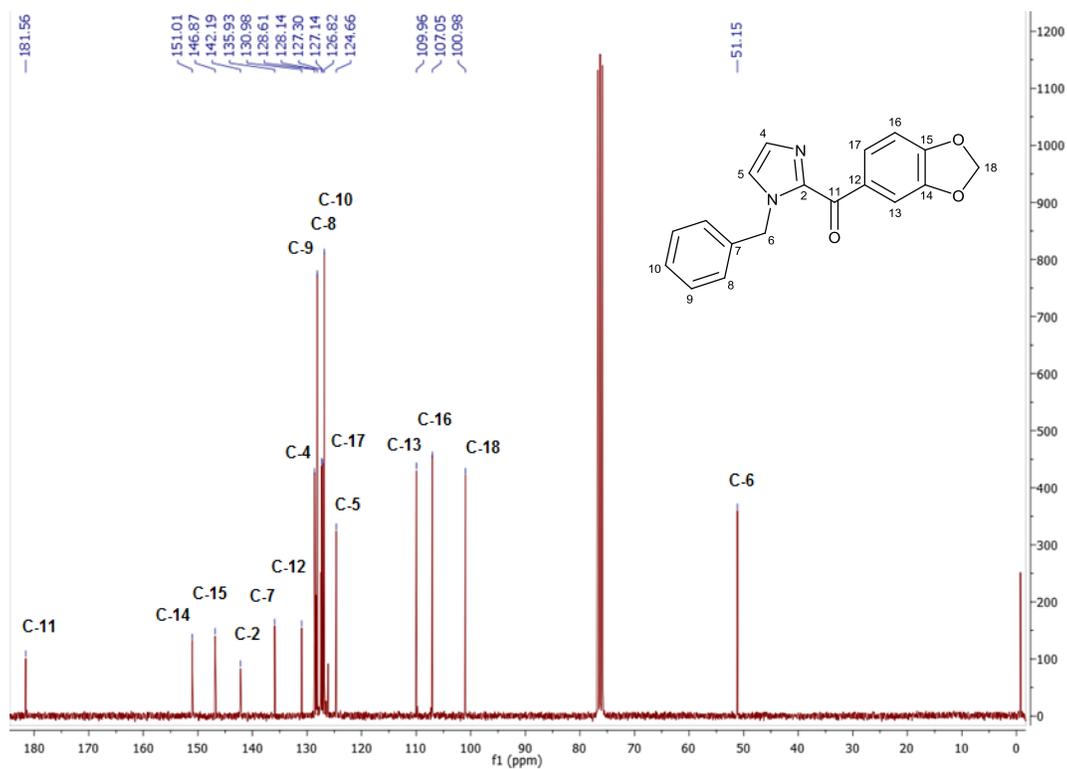
Anexo 21: Espectro de RMN ^{13}C del producto 9-bencilcarbazol (**26**)



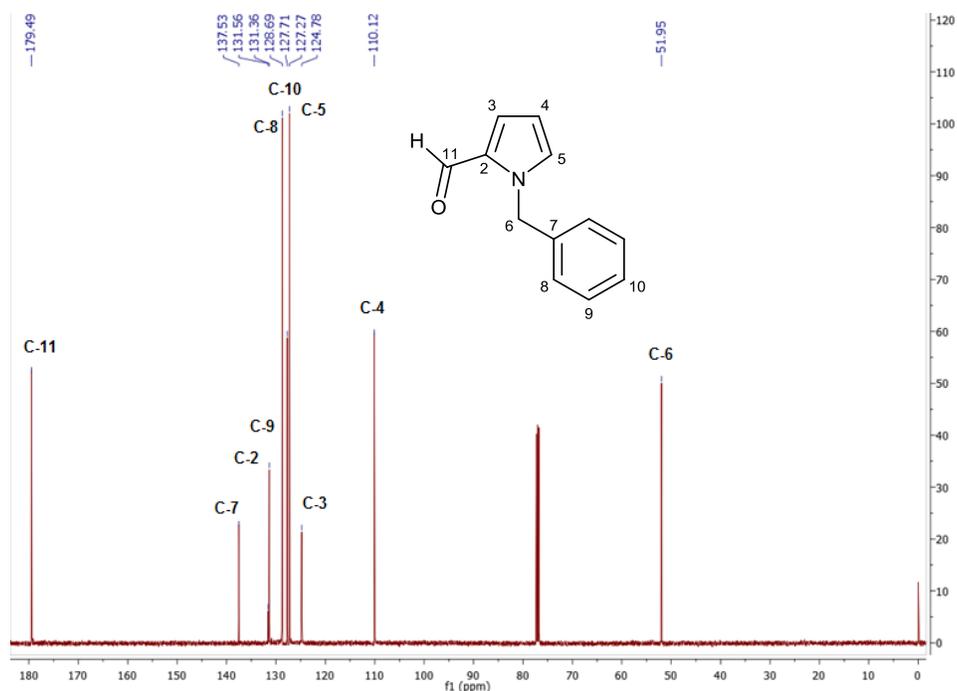
Anexo 22: Espectro de RMN ^{13}C del producto 1-bencil-3-(p-metoxibenzoil)pirrol (**27**)



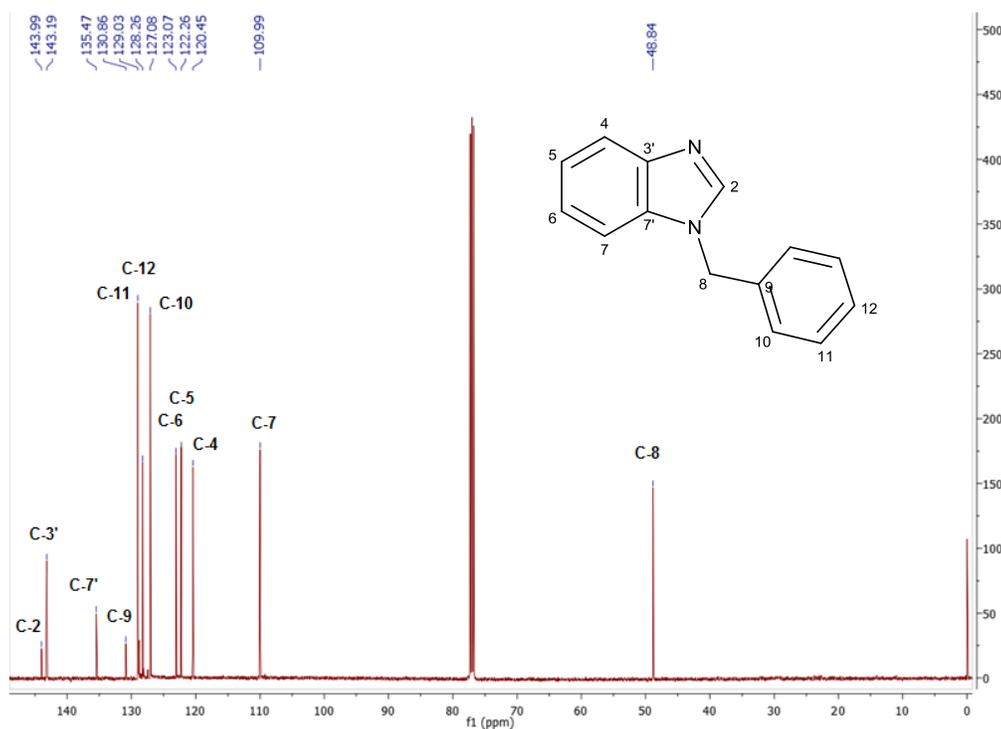
Anexo 23: Espectro de RMN ^{13}C del producto 1-bencil-2-fenilindol (**28**)



Anexo 24: Espectro de RMN ^{13}C del producto 1-bencil-2-(3,4-dioxolbenzoyl)imidazol (**29**)

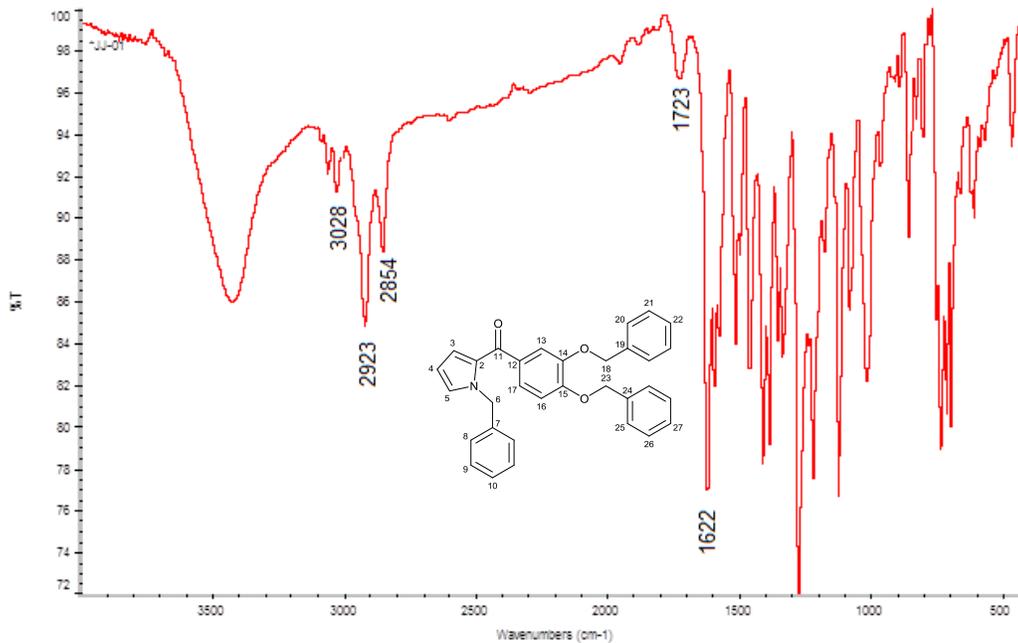


Anexo 25: Espectro de RMN de C^{13} del producto heterocíclico 1-bencil-2-formilpirrol (30)

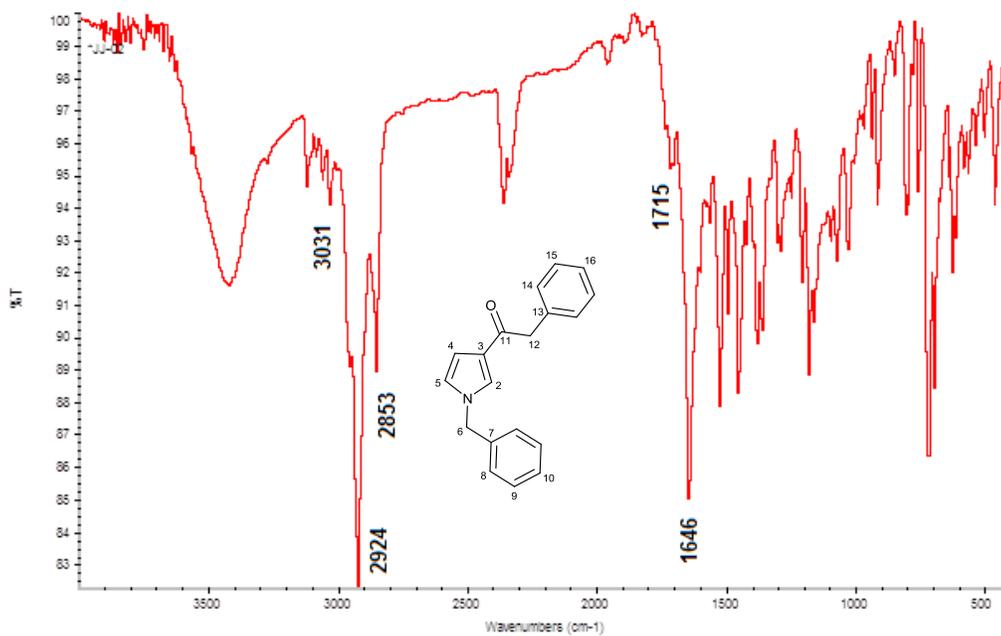


Anexo 26: Espectro de RMN de C^{13} del producto heterocíclico 1-bencilbenzimidazol (31)

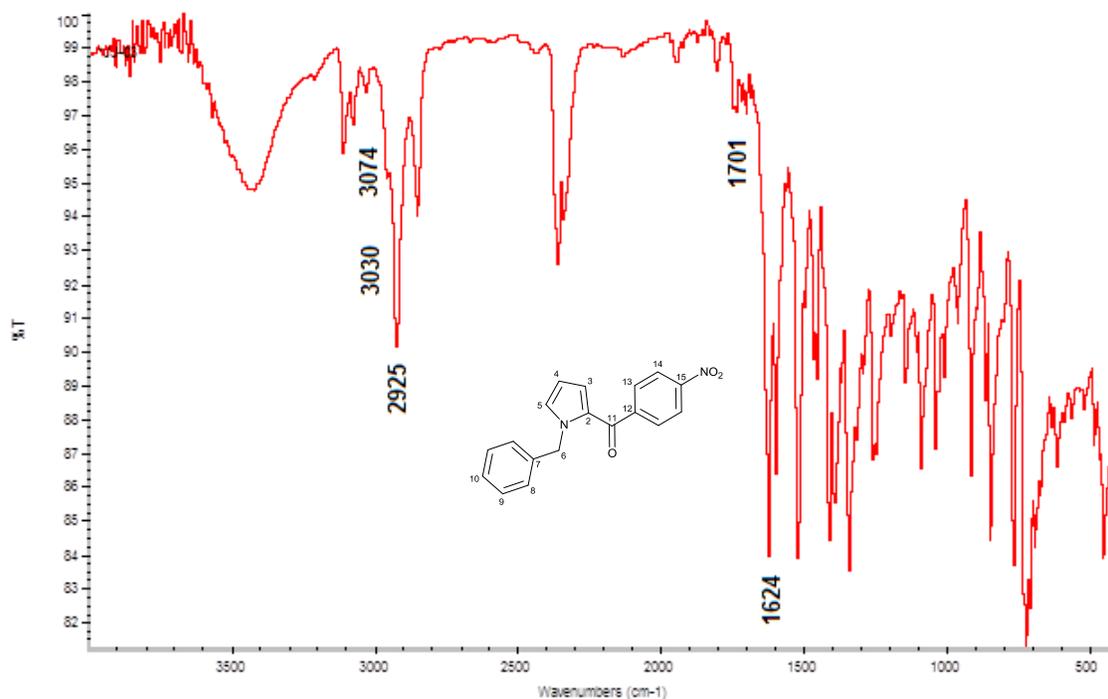
ESPECTROS DE IR.



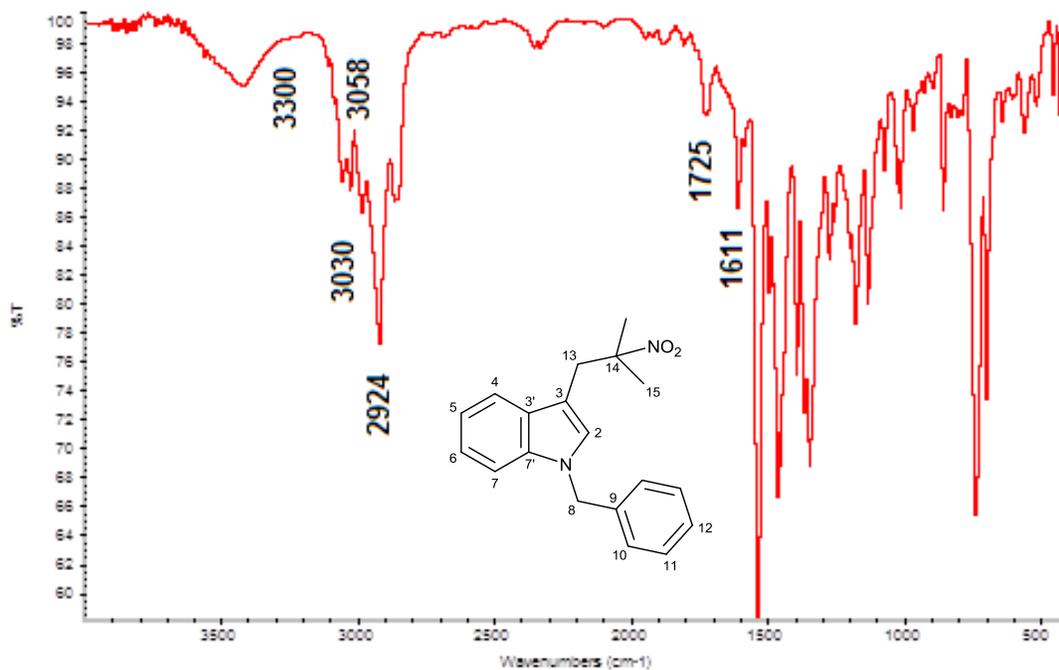
Anexo 27: Espectro de IR del producto 1-bencil-2-(3,4-bis(benciloxi)benzoyl)pirrol (19)



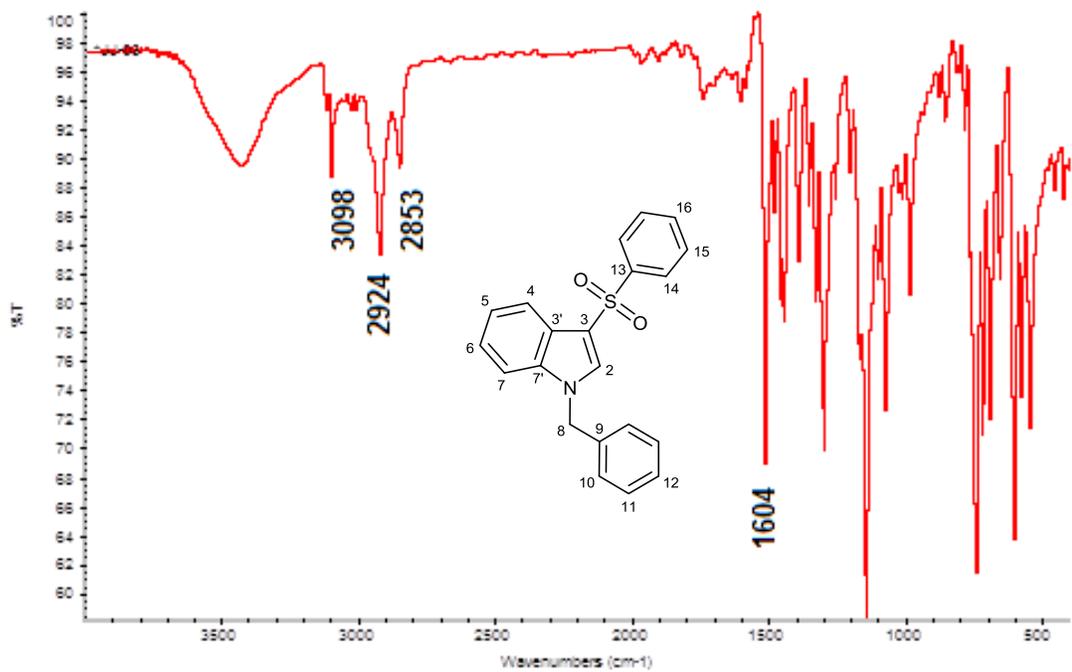
Anexo 28: Espectro de IR del producto 1-bencil-3-(2-feniletanona)pirrol (20)



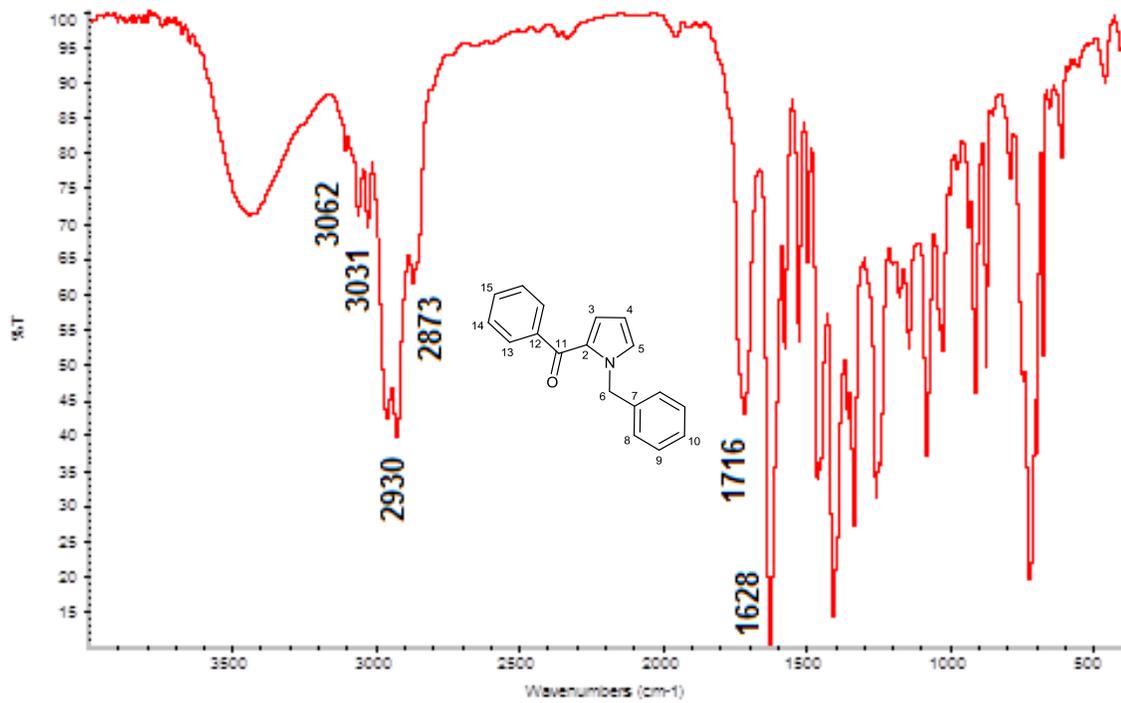
Anexo 29: Espectro de IR del producto 1-bencil-2-(p-nitrobenzoi)pirrol (**21**)



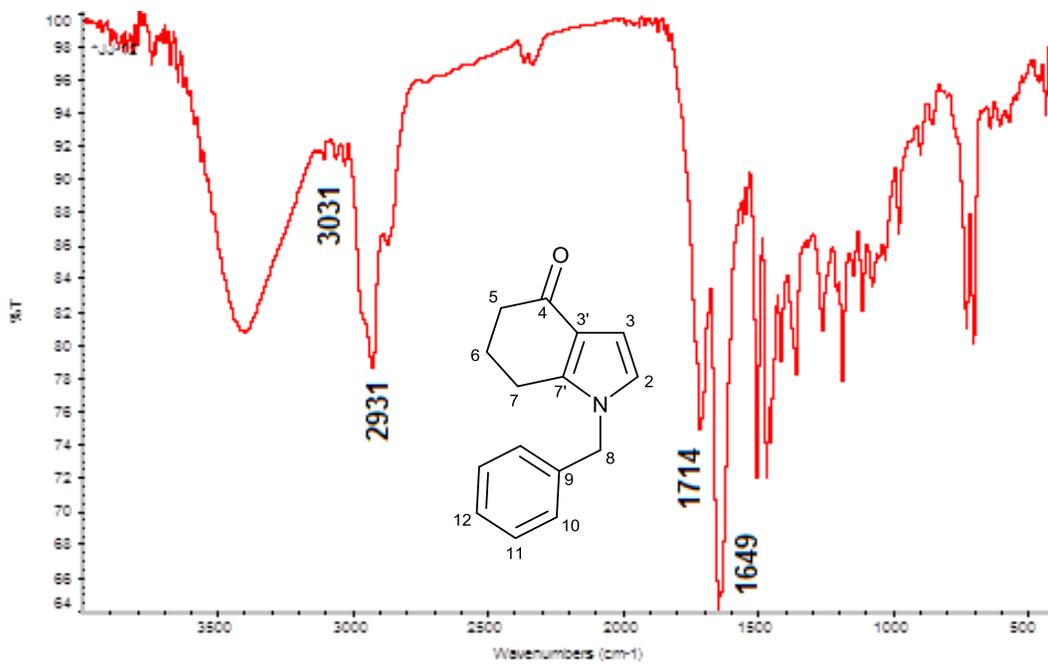
Anexo 30: Espectro de IR del producto 1-bencil-3-(2-metil-2-nitropropil)indol (**22**)



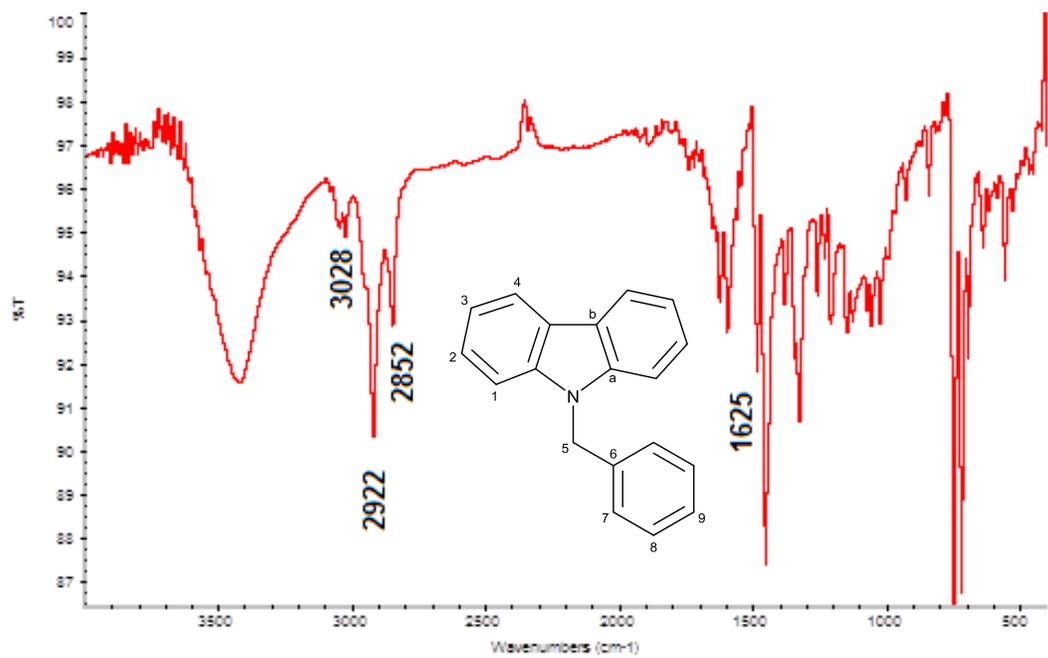
Anexo 31: Espectro de IR del producto 1-bencil-3-(fenilsulfonil)indol (**23**)



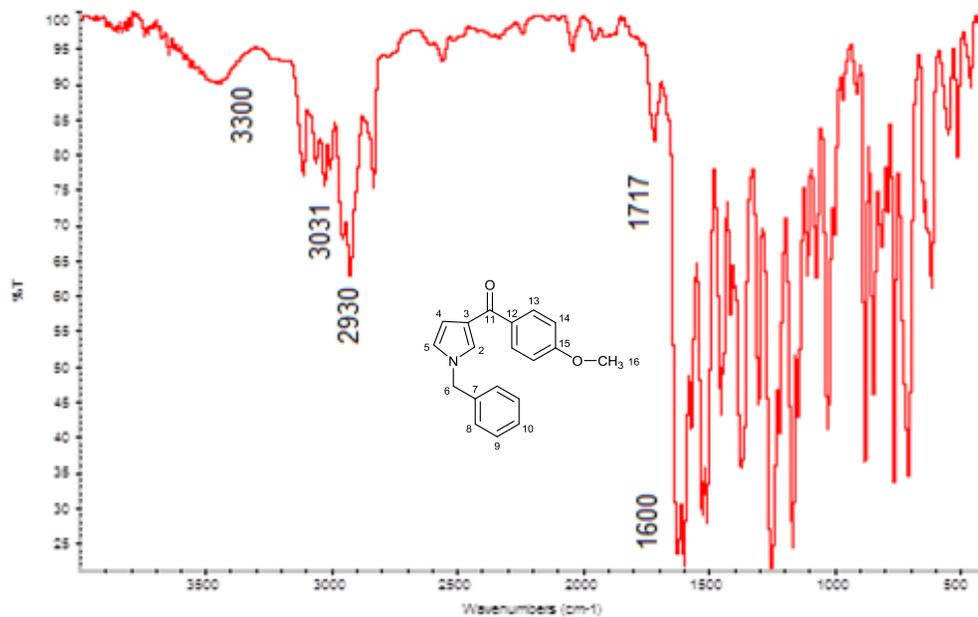
Anexo 32: Espectro de IR del producto 1-bencil-2-benzoilpirrol (**24**)



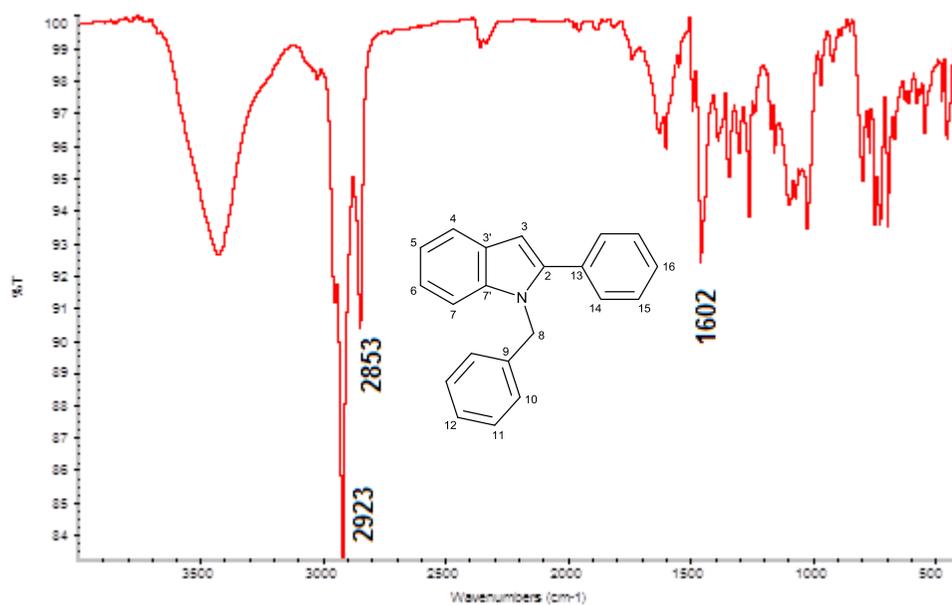
Anexo 33: Espectro de IR del producto 1-bencil-5,6,7-trihidroindol-4-ona (**25**)



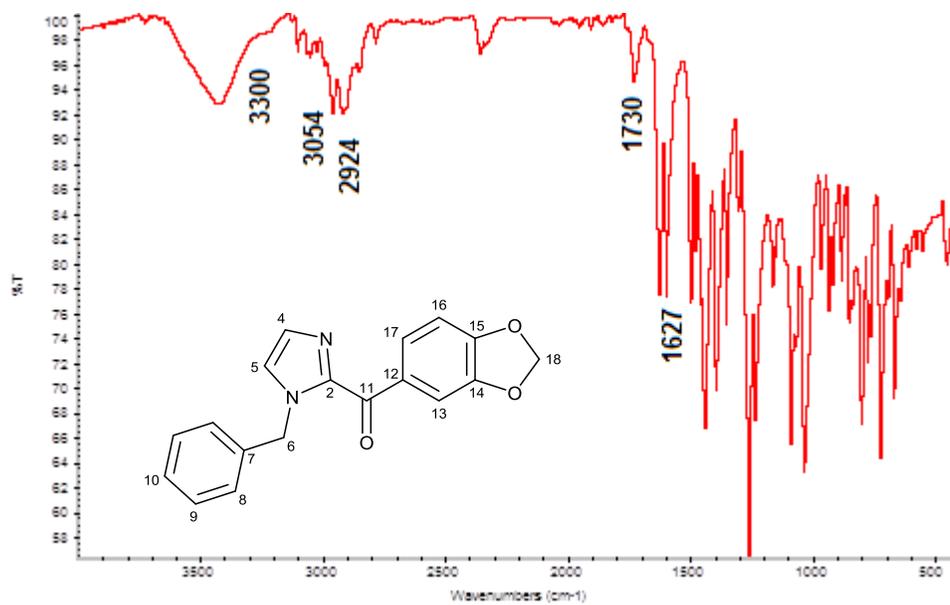
Anexo 34: Espectro de IR del producto 9-bencilcarbazol (**26**)



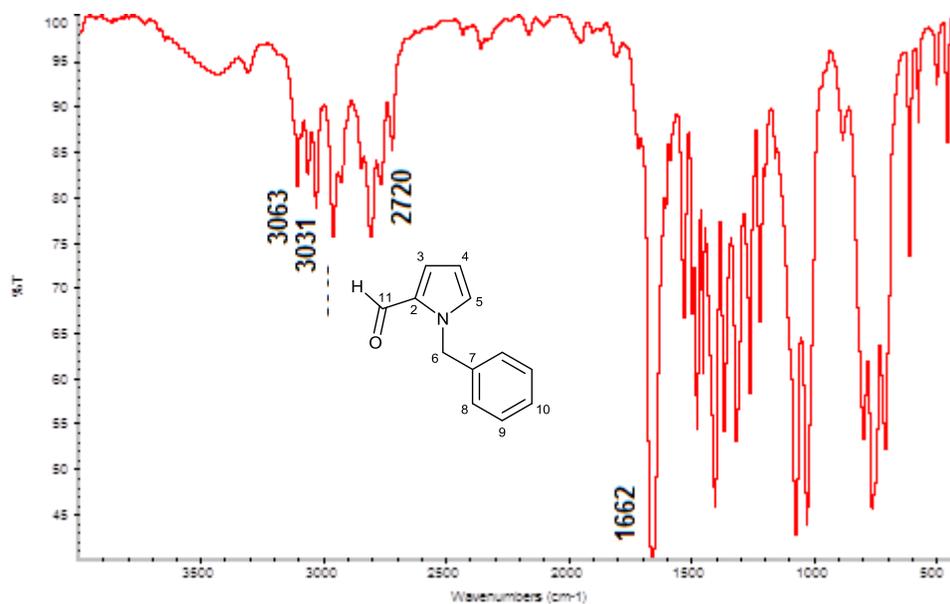
Anexo 35: Espectro de IR del producto 1-bencil-3-(p-metoxibenzoil)pirrol (**27**)



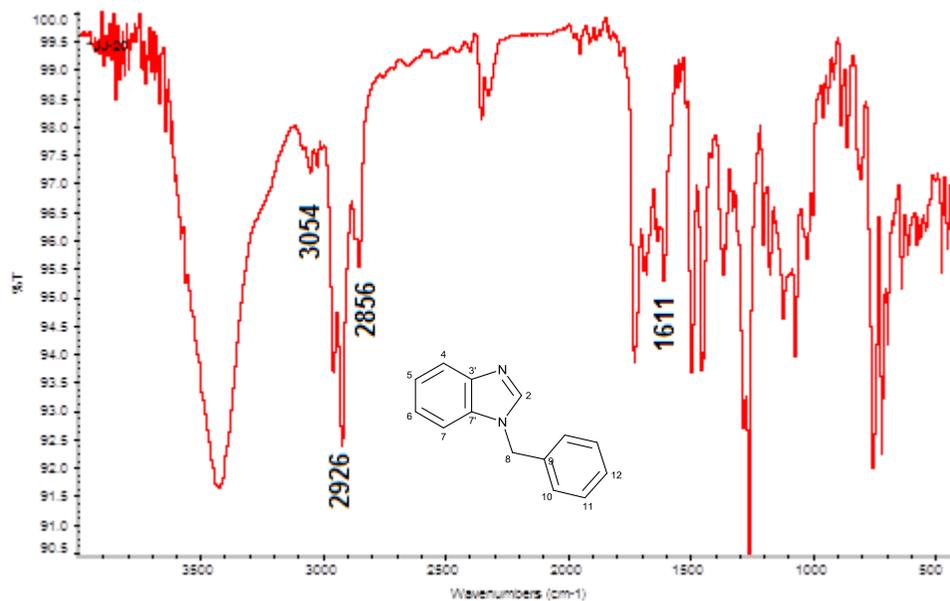
Anexo 36: Espectro de IR del producto 1-bencil-2-fenilindol (**28**)



Anexo 37: Espectro de IR del producto 1-bencil-2-(3,4-dioxolbenzoi)imidazol (**29**)

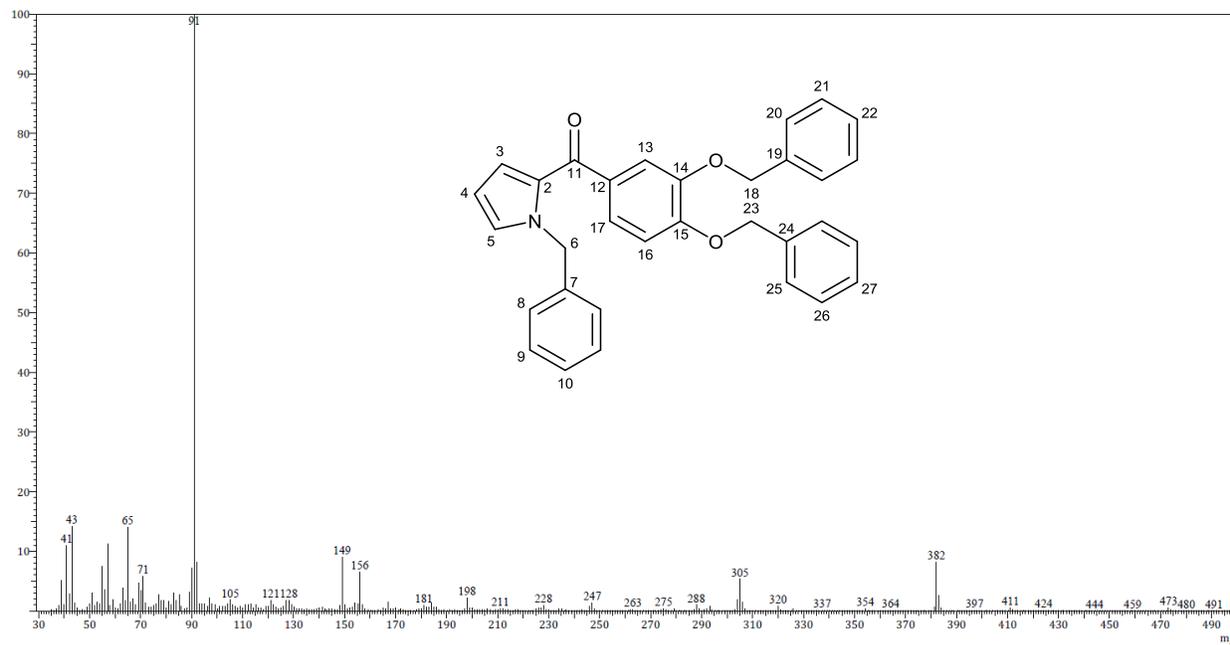


Anexo 38: Espectro de IR del producto 1-bencil-2-formilpirrol (**30**)

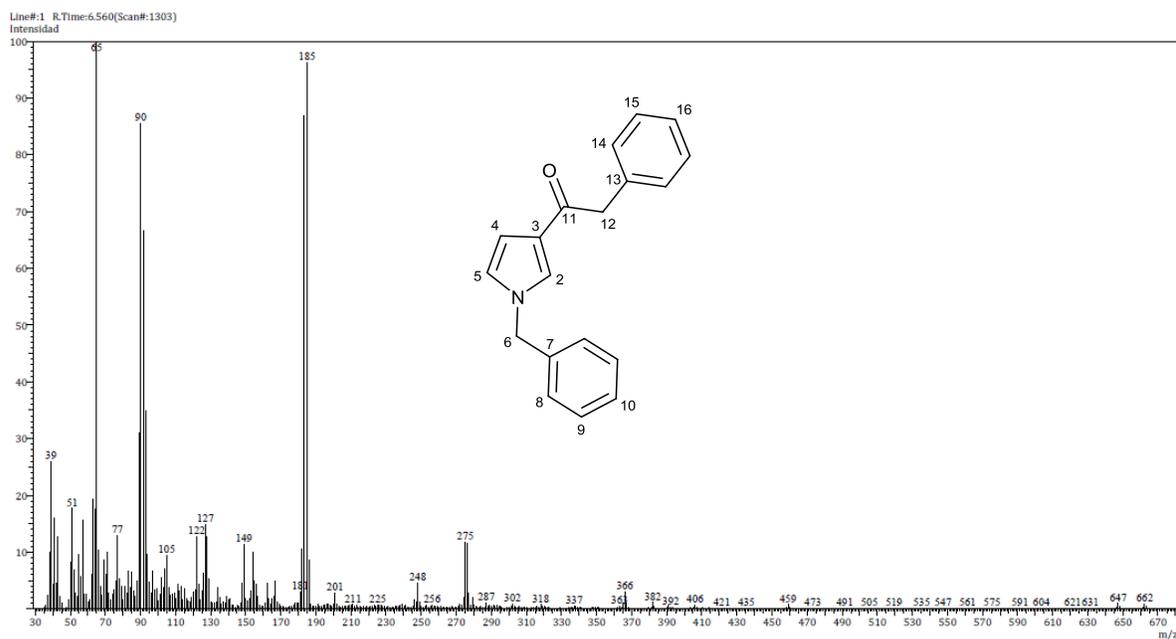


Anexo 39: Espectro de IR del producto 1-bencilbencimidazol (31)

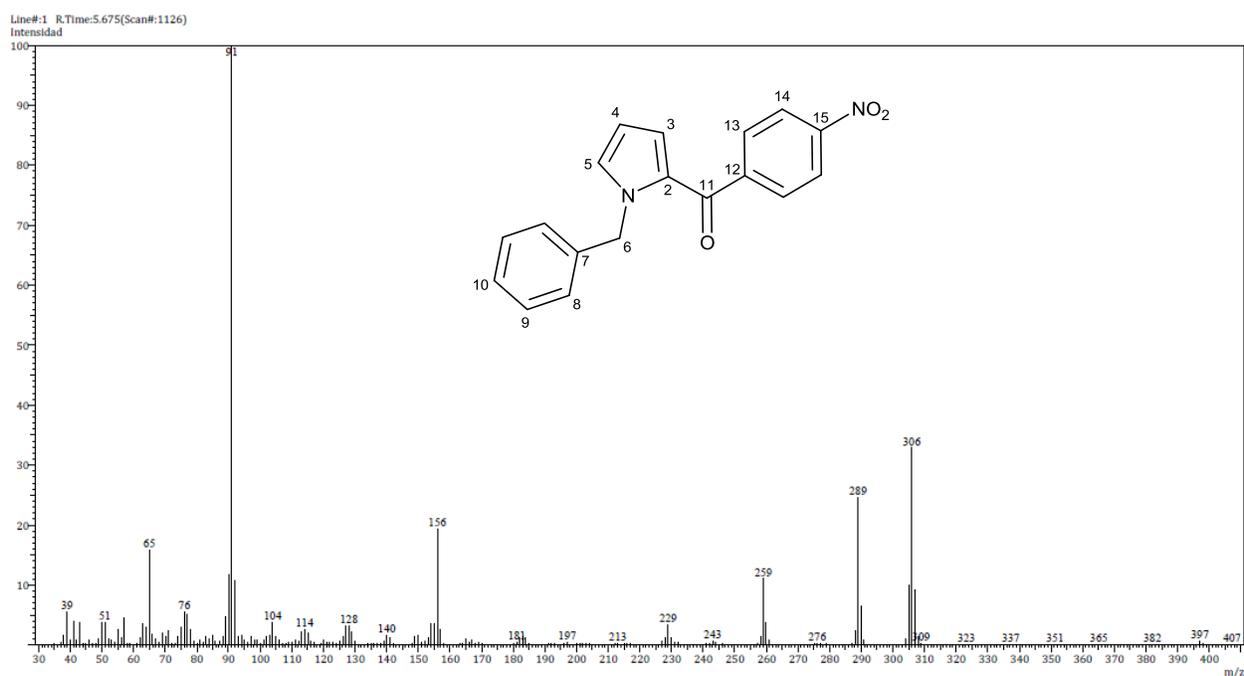
ESPECTROS DE MASAS.



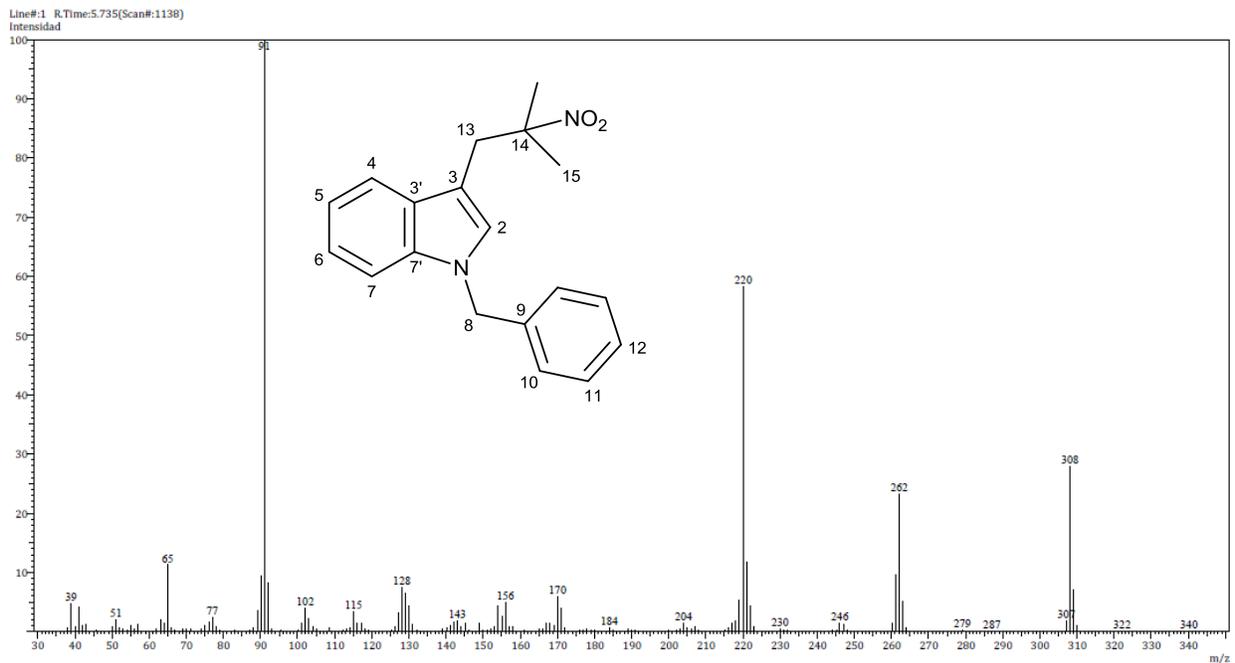
Anexo 40: Espectro de masas del producto 1-bencil-2-(3,4-bis(benciloxi)benzoil)pirrol (19)



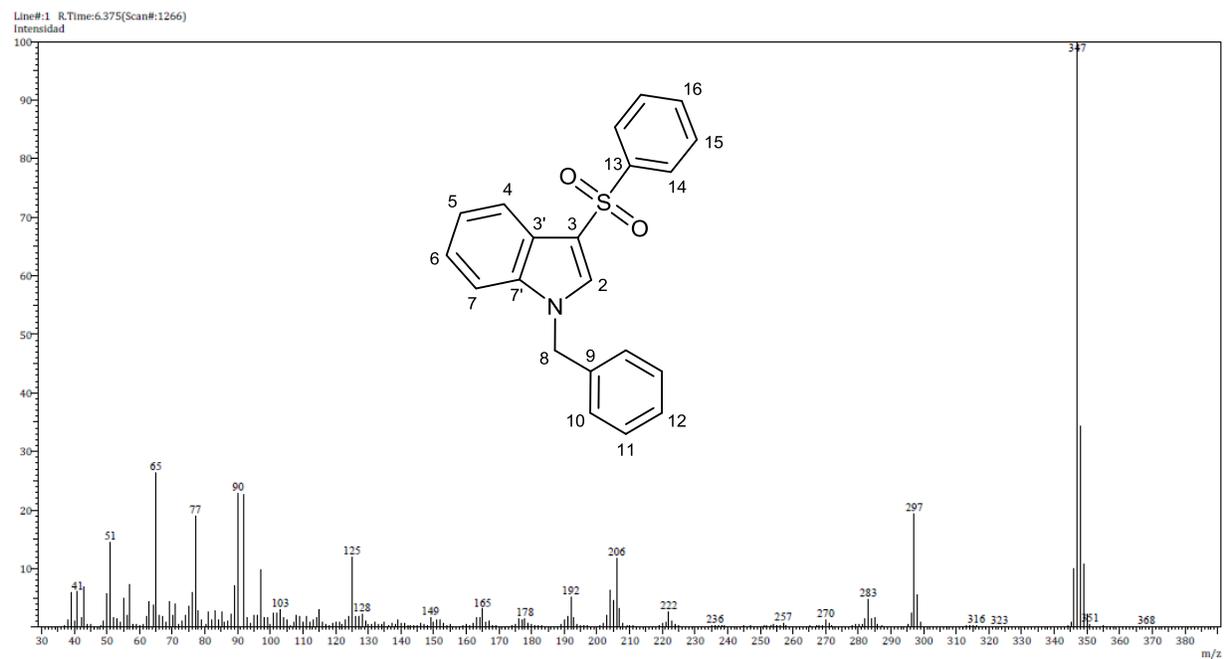
Anexo 41: Espectro de masas del producto 1-bencil-3-(2-feniletanona)pirrol (**20**)



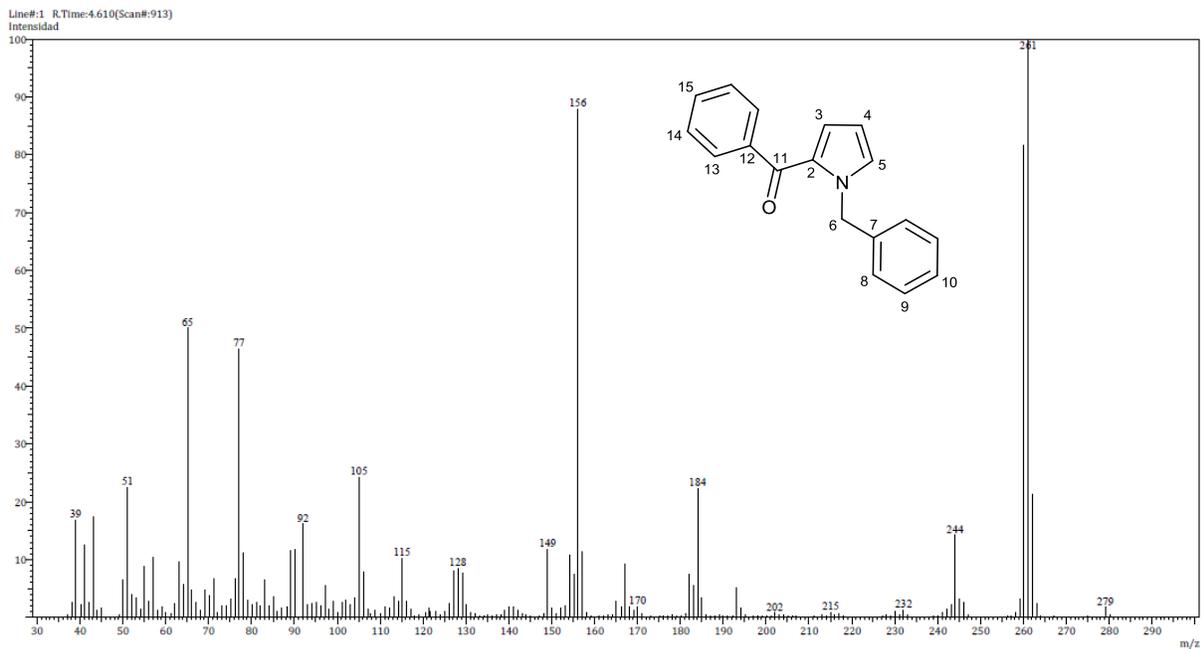
Anexo 42: Espectro de masas del producto 1-bencil-2-(p-nitrobenzoyl)pirrol (**21**)



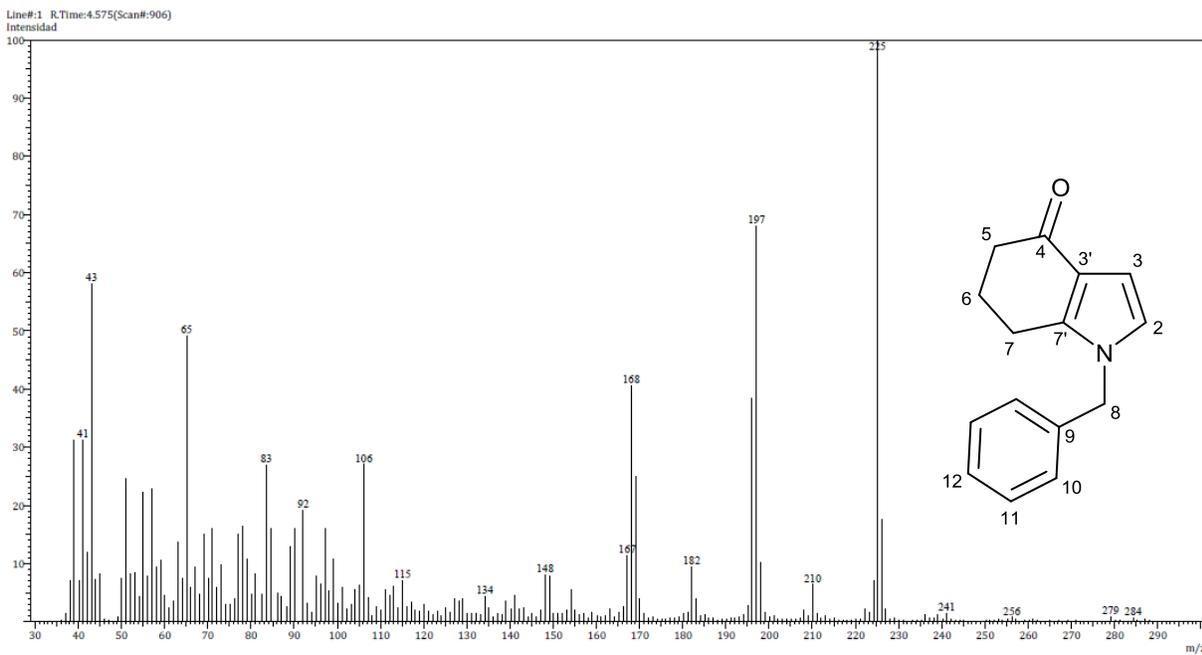
Anexo 43: Espectro de masas del producto 1-bencil-3-(2-metil-2-nitropropil)indol (22)



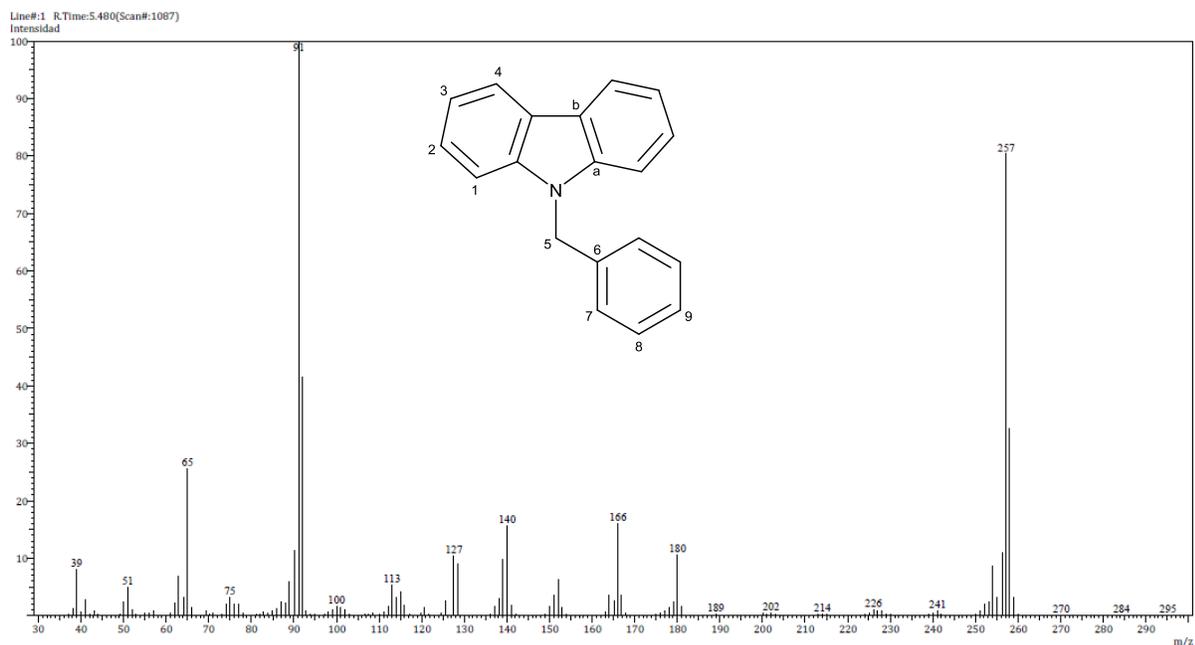
Anexo 44: Espectro de masas del producto 1-bencil-3-(fenilsulfonil)indol (23)



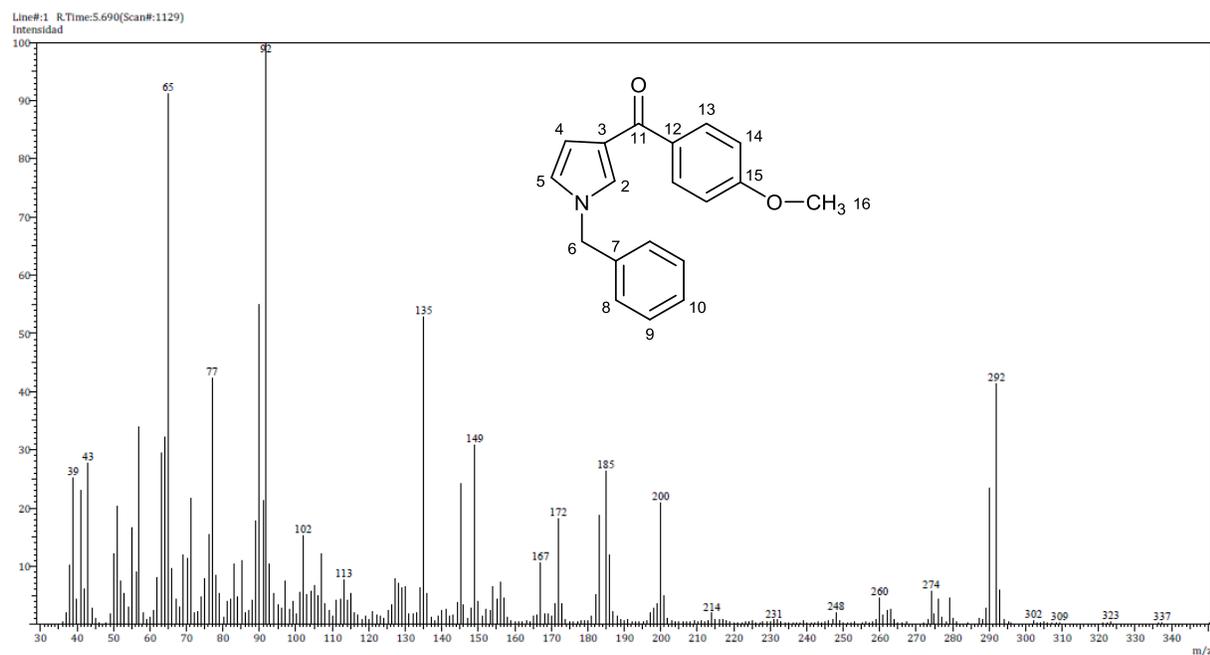
Anexo 45: Espectro de masas del producto 1-bencil-2-benzoilpirrol (**24**)



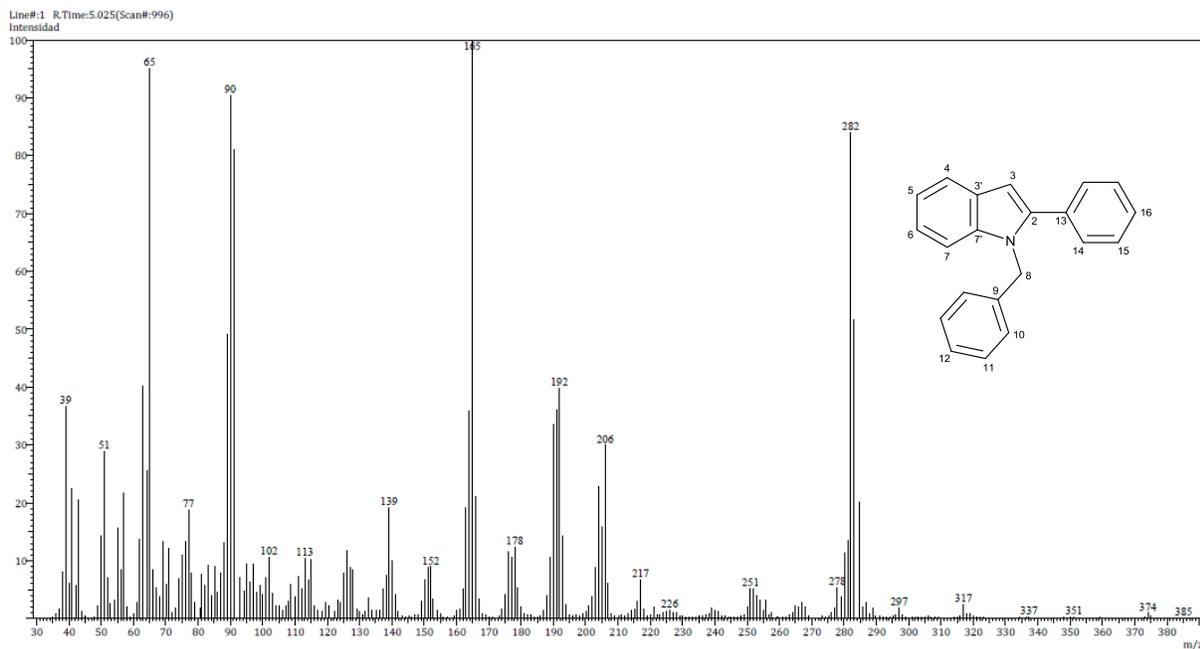
Anexo 46: Espectro de masas del producto 1-bencil-5,6,7-trihidroindol-4-ona (**25**)



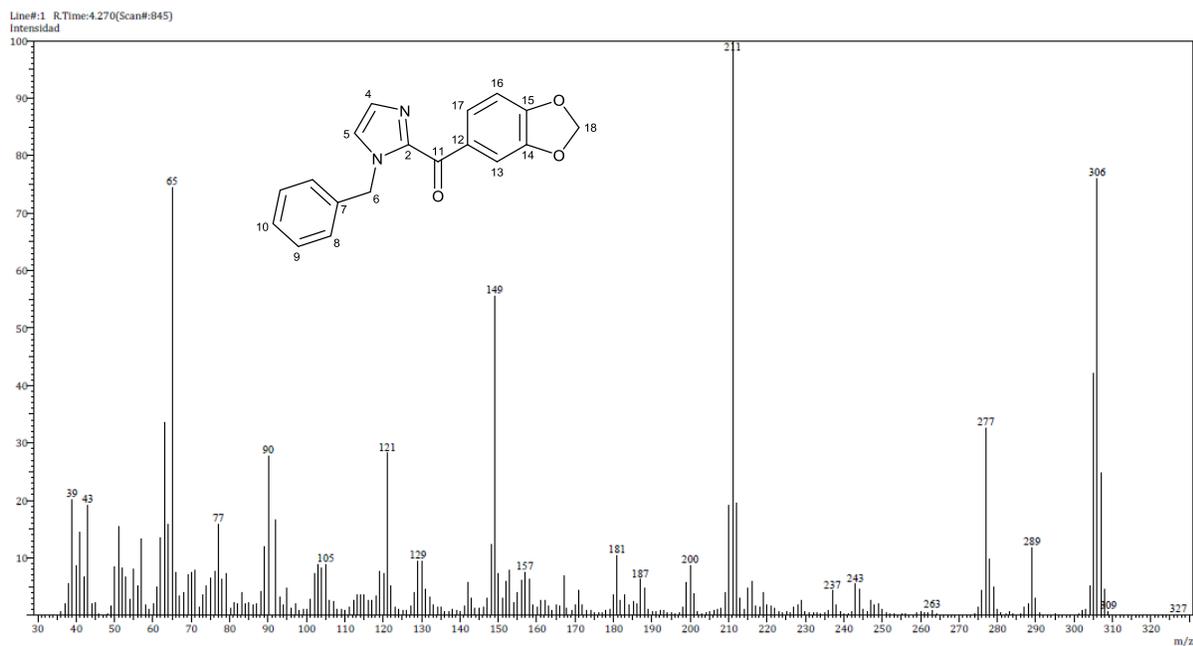
Anexo 47: Espectro de masas del producto 9-bencilcarbazol (26)



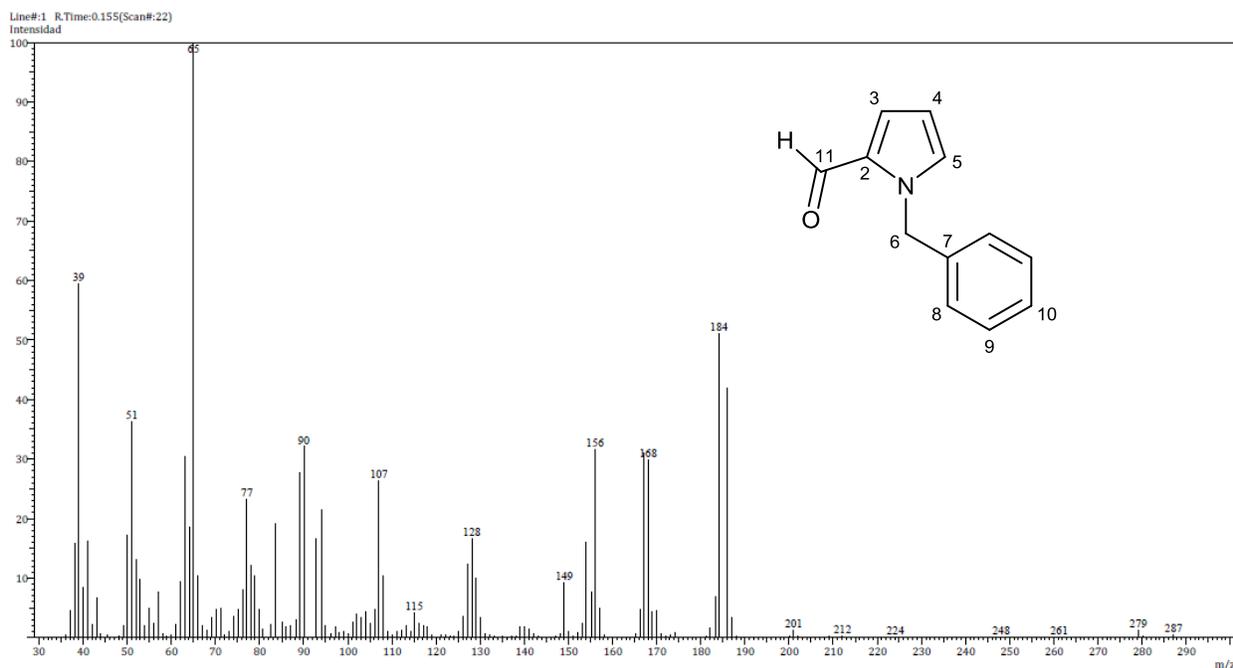
Anexo 48: Espectro de masas del producto 1-bencil-3-(p-metoxibenzoil)pirrol (27)



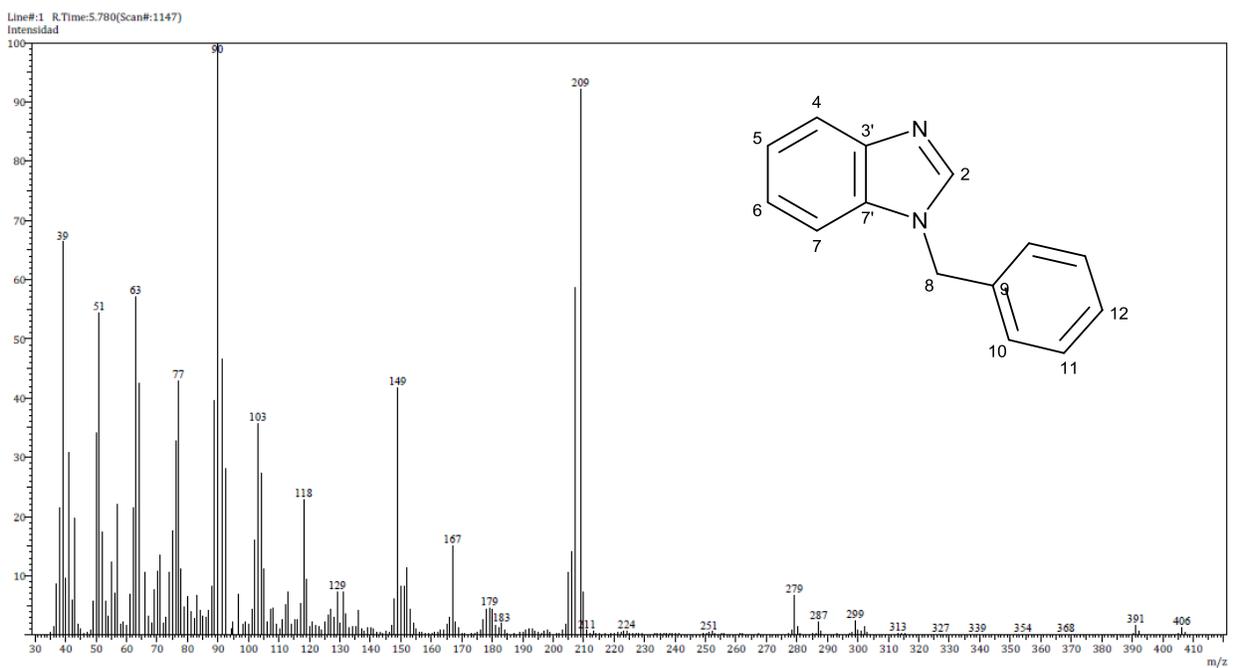
Anexo 49: Espectro de masas del producto 1-bencil-2-fenilindol (**28**)



Anexo 50: Espectro de masas del producto 1-bencil-2-(3,4-dioxolbenzoyl)imidazol (**29**)



Anexo 51: Espectro de masas del producto 1-bencil-2-formilpirrol (**30**)



Anexo 52: Espectro de masas del producto 1-bencilbenzimidazol (**31**)

BIBLIOGRAFIA

1. Armstrong D., Godat M., A novel phase transfer catalyst capable of facilitating acid-catalyzed and or electrophilic reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101* (9), pp 2489–2491
2. Keller W., Compendium of Phase-Transfer Reactions and Related Synthetic Methods, Fluka AG., **1979**, pp XI-XIII
3. Starks M., Phase-transfer catalysis. I. Heterogeneous reactions involving anion transfer by quaternary ammonium and phosphonium salts, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93* (1), pp 195–199
4. Lebel H., Morin S., Paquet V., Alkylation of phosphine boranes by phase transfer catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125* (13), pp 2347-2349
5. Zhao S., Kang J., Du Y., Kang J., Zhao X., Xu Y., Chen R., Wang Q., Shi X., An efficient ultrasound-assisted synthesis of *N*-alkyl derivatives of carbazole, indole, and phenothiazine, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2014**, *51*, pp 683-689
6. Gholap S., Pyrrole An emerging scaffold for construction of valuable therapeutic agents, *Tetrahedron Letters*, **2015**, *110*, pp 13-31
7. Graham T., Deprotection of *N*-benzylbenzimidazoles and *N*-benzylimidazoles with triethylsilane and Pd/C, *Tetrahedron Letters*, **2015**, *56*, (21) pp 2688-2690
8. González C., Greenhouse R., Efficient Synthesis of 1,1'-methylenebis-1H-pyrrole Derivatives, *Heterocycles*, **1985**, *23* (5), pp 1127-1130.
9. González C., Greenhouse R., Tallabs R., Protecting groups for the pyrrole nitrogen atom. The 2-chloroethyl, 2-phenylsulfonyl, and related moieties, *Can. J. Chem.*, **1982**, *61*, pp 1697-1702
10. Dehmlow E., Thieser R., The mechanism of *N*-alkylation of weak *N*-H acids by phase transfer catalysis, *Tetrahedron Letters*, **1985**, *26*, (3) pp 297-300
11. Soon E., Kyeu M., Hee B., Ultrasound promoted *N*-alkylation of pyrrole using potassium superoxide as base in crown ether, *Ultrasonics Sonochemistry*, **1997**, *4*, pp 95-98

12. Jafarpour F., Hazrati H., Darvishmolla M., Acylation of Pyrroles and their Free (N-H)-Derivatives via Palladium-Catalyzed Carbopalladation of Nitriles, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356, pp 1-6
13. Morimoto K., Ohnishi Y., Nakamura A., Sakamoto K., Dohi T., Kita Y., *N*-Selective Oxidative C-N Coupling of Azoles with Pyrroles Using a Hypervalent Iodine Reagent, *Asian J. Org. Chem.*, **2014**, 3, (4), pp 382-386
14. Tsuchimoto T., Selective Synthesis of β Alkylpyrroles, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, pp 4064-4075
15. Carafa M., Distaso M., Mele V., Trani F., Quaranta E., Superbase-promoted direct *N*-carbonylation of pyrrole with carbonic acid diesters, *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49, (22), pp 3691-3696
16. Mochona B., Le L., Gangapuram M., Mateeva N., Ardley T., Redda K., Synthesis of 2-(*N*-benzylpyrrolyl)- benzimidazoles using polyphosphoric acid prompted cyclocondensation, *J. Heterocyclic Chem.*, **2010**, 47, (6), pp 1367-1371
17. Greiner I., Daruny F., Grün A., Karsai E., Keglevich G., The role of phase transfer catalysis in the microwave-assisted *N*-benzylation of amides, imides and *N*-heterocycles, *Letters in Organic Chemistry*, **2009**, 6, (7), pp 529-534
18. Narayana S., Nageswar Y., *o*-Iodoxybenzoic acid (IBX): a versatile reagent for the synthesis of *N*-substituted pyrroles mediated by β -cyclodextrin in water, *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, pp 4481-4484
19. Gonzo E., Conceptos básicos sobre los fenómenos de transporte y transformación en catálisis heterogénea., Instituto de Investigaciones para la Industria Química (INIQUI)-CONICET-Universidad Nacional de Salta-Facultad de Ingeniería. **2011**, Buenos Aires, Argentina, (en línea), disponible en: <http://www.ing.unsa.edu.ar/varios/docs/librogonzo2011.pdf>
20. Rodríguez L., Fisicoquímica 2: catálisis., Universidad de Salamanca, **2014**, (en línea), disponible en: http://campus.usal.es/~licesio/1314Fq2/1314_FQ2_01_3.pdf
21. Giustra Z., Ishibashi J., Liu S., Homogeneous metal catalysis for conversion between aromatic and saturated compounds, *Tetrahedron Letters*, **2015**

22. Halpern M., Recent trends in industrial and academic phase transfer catalysis, *Journal of American Chemical Society*, **1997**, 659, pp 1-7
23. Zhu M., Integration of phase transfer catalysis into aqueous transfer hydrogenation, *Tetrahedron Letters*, **2014**, 479 (5), pp 45-48
24. Pesti J., Halpern M., Introduction and editorial to the phase-transfer catalysis special feature section, *Org. Process Res. Dev.*, **2008**, 12 (4), pp 678–678
25. Gokel W., Weber W., Phase transfer catalysis part I: General principles, *J. Chem. Education*, **1978**, 55, (6) pp 350-353
26. Makosza M., Fedorynski M., Encyclopedia of Catalysis; Phase transfer catalysis: introduction, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2010**, pp 1-59
27. Snipes S., Herriott A., Use of tetraphenylborate as a phase transfer agent for acid catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101 (21), pp 6441–6441
28. Gordon J., Kutina R., On the theory of phase transfer catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99 (12), pp 3903–3909
29. Starks M., Chapter 1, Phase transfer catalysis: an overview, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 326, pp 1-7
30. McIntosh J. M., Phase transfer catalysis using quaternary onium salts, *Journal of Chemical Education*, **1978**, 55 (4), pp 235-238
31. Sigma-Aldrich®, **2016**, (en línea) disponible en: <http://www.sigmaaldrich.com/technical-service-home/product-catalog.html>
32. Starks M., Chapter 2, Modern perspectives of the mechanisms of Phase-transfer catalysis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, pp 10-28
33. Gallo R., Dou H., Hassanaly P., Phase transfer catalysis in heterocyclic chemistry (a review), *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1981**, 90 (8), pp 849-879
34. Jayachandran J., Wang M., Cycloalkylation of phenylacetonitrile with 1,4-dibromobutane catalyzed by aqueous sodium hydroxide and a new phase transfer reagent, Dq-Br, *Tetrahedron Letters*, **2000**, 198, pp 127-137
35. Ali H., Cycloalkylation reactions of fatty amines with α, ω -dihaloalkanes: role of bis-quaternary ammonium salts as phase-transfer catalyst, *Tetrahedron Letters*, **2007**, 8, pp 855-860

36. West C., O'Brien R., Salter E., Hollingsworth B., Huynh T., Sweat R., Griffin N., Wierzbicki A., Davis J., Impact of sulfur heteroatoms on the activity of quaternary ammonium salts as phase transfer catalyst for nucleophilic displacement reactions, *Tetrahedron Letters*, **2015**, 398, pp 282-288
37. Zhao Q., Sun J., Liu B., He J., Anion exchange cycle of catalyst in liquid-liquid phase-transfer catalysis, *Tetrahedron Letters*, **2015**, 262, pp 756-765
38. Pozzi G., Quici S., Fish R., Fluorous phase transfer catalysts: From onium salts to crown ethers, *Tetrahedron Letters*, **2008**, 129, pp 920-929
39. Dogra S., Sharma M., Singh J., Comparative study of chemically immobilized and conventional homogeneous ionic liquids as phase-transfer catalysts for the *N*-alkylation of heterocyclic compounds, *Tetrahedron Letters*, **2015**, 18, (9) pp 945-953
40. Olivier-Bourbigou H., Magna L., Morvan D., Ionic liquids and catalysis: Recent progress from knowledge to applications, *Tetrahedron Letters*, **2010**, 373, pp 1-56
41. Murugan E., Gopinath P., Synthesis and characterization of novel bead-shaped insoluble polymer-supported tri-site phase transfer catalyst and its efficiency in *N*-alkylation of pyrrole, *Tetrahedron Letters*, **2007**, 319, pp 72-80
42. Dehmlow E., How to influence reaction paths by phase-transfer catalyst structure, *Journal of the American Chemical Society*, **1997**, 659, pp 108-122
43. Landini D., Maia A., Montanari F., Phase Transfer Catalysis. Nucleophilicity of anions in aqueous organic two-phase reactions catalyzed by onium salts. A comparison with homogeneous organic systems, *Journal of the American Chemical Society*, **1978**, 100 (9), pp 2796-2801
44. Brändström A., Principles of Phase Transfer Catalysis by quaternary ammonium salts, *Tetrahedron Letters*, **1978**, 15, pp 267-330
45. Makosza M., Fedorynski M., Handbook of phase transfer catalysis: chapter 4; Phase transfer catalyzed reactions under basic conditions, *Chapman and Hall*, **1997**, pp 13-167

46. Gokel W., Weber W., Phase transfer catalysis part II: synthetic applications, *J. Chem. Educ.*, **1978**, *55* (7), p 429-433
47. Gallo R., Makosza M., Dou H., *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 36, *Academic press Inc.*, **1984**, pp 175-234
48. a) Makosza M., Wawrzyniewicz M., Reaction of organic anions XXIV. Catalytic method for preparation of dichlorocyclopropane derivatives in aqueous medium, *Tetrahedron Letters*, **1969**, (53), pp 4659-4662, b) Makosza M., Fedorynski M., Phase transfer catalysis in dichlorocarbene chemistry: basic principles and specific features, *Russ. Chem. Bull*, **2011**, *60* (11), pp 2101-2106
49. Naeimi H., Rabiei K., Mild, convenient and efficient synthesis of novel 2,2-dichloro-1,3-diarylaziridines from schiff bases by phase transfer CTAB catalysis under low concentration alkaline conditions, *Chinese Chemical Letters*, **2011**, *22*, pp 1273-1276
50. Barbasiewicz M., Marciniak K., Fedorynski M., Phase transfer alkylation of arylacetonitriles revisited, *Tetrahedron Letters*, **2006**, *47*, pp 3871-3874,
51. Wang M., Lee Z., Reaction of 4-4'-bis(chloromethyl)-1,1'-biphenyl and phenol in two-phase medium via phase-transfer catalysis, *Journal of Molecular Catalysis*, **2007**, *264*, pp 119-127
52. Yadav G., Ceasar J., Novelities of cyanide displacement reaction in ibuprofen amide process by phase transfer catalysis: Solid-liquid versus solid-liquid (omega)-liquid systems, *Journal of Molecular Catalysis*, **2006**, *260*, pp 202-209
53. Lu H., Yin H., Wang A., Shen J., Yan X., Liu Y., Zhang C., O-alkylation of disodium salt of diethyl 3,4-dihydroxytiophene-2,5-dicarboxylate with 1,2-dichloroethane catalyzed by ionic type phase transfer catalyst and potassium iodide, *Korean J. Chem. Eng.*, **2014**, *31* (1), pp 45-49
54. Keglevich G., Bálint E., Karsai E., Grün A., Bálint M., Greiner I., Chemoselectivity in the microwave-assisted solvent-free solid-liquid phase benzylation of phenols: O- versus C-alkylation, *Tetrahedron Letters*, **2008**, *49*, pp 5039-5042

55. Wang H., Ma Y., Tian H., Yu A., Chang J., Wu Y., Tetrabutyl ammonium bromide-mediated benzylation of phenols in water under mild condition, *Tetrahedron Letters*, **2014**, 70, (16), pp 2669-2672
56. Majumdar K., Bandyopadhyay A., Synthesis of sulfur heterocycles by thio-claisen rearrangement, *Monatshefte für Chemie*, **2004**, 135, pp 581-587
57. Baltayan A. O., Rstakyan V. I., Antanosyan S. K., Alkylation of pyrazoles with ethylene chlorohydrin under phase transfer catalysis, *Russian Journal of General Chemistry*, **2009**, 79 (11), pp 2417-2419
58. Abele E., Abele R., KOH/Adogen 464/Proline system for highly effective Cu-catalyzed "on-water" N-H arylation of heteroaromatic compounds, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2013**, 49 (9), pp 1384-1386
59. Ling Wang M., Brahmayya M., Ming Y., The novel synthetic route of 3,5-dimethyl-1-(3-phenylpropyl)-1H-pyrazole under solid-liquid phase transfer catalysis conditions assisted by an ultrasound application-A study of some kinetic parameters, *Journal of the Taiwan institute of Chemical Engineers*, **2015**, 6 (45), pp 1-8
60. Dou H., Gallo R., Hassanaly P., Metzger J., Behavior and stability of catalysts in bi- and triphase transfer catalysis, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42 (26), pp 4275-4276
61. González R Carlos., Grupos protectores para el átomo de nitrógeno del pirrol, Tesis de Licenciatura, Universidad Autónoma del Estado de México, Escuela de Ciencias Químicas, **1985**.