



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

“Transformaciones químicas de la glucosamina para obtener intermediarios útiles en la síntesis de líquidos iónicos quirales”

TESIS

Para obtener el título de

Químico Farmacéutico Biólogo

PRESENTA

Victor Ariel Avalos Herrera

Director: Dr. Bernardo Antonio Frontana Uribe

Asesor. M. en C. Esdrey Rodríguez Cárdenas

Toluca de Lerdo, Estado de México





Tercer Oficio E. P./847/2013

Toluca, México, 22 de noviembre de 2013

**PQFB. VÍCTOR ARIEL AVALOS HERRERA**  
FACULTAD DE QUÍMICA, UAEM  
P R E S E N T E

La Dirección de la Facultad de Química de la UAEM, comunica a Usted que el Jurado de su Evaluación Profesional, en la modalidad **TESIS**, estará formado por:

**QUÍM. FRAZZI GÓMEZ MARTÍNEZ**  
**PRESIDENTE**

**Dr. ERICK CUEVAS YAÑEZ**  
**VOCAL**


**Dr. BERNARDO ANTONIO FRONTANA URIBE**  
**SECRETARIO**

**Dr. DAVID CORONA BECERRIL**  
**SUPLENTE**

  
\_\_\_\_\_  
  
\_\_\_\_\_  
  
\_\_\_\_\_  
  
\_\_\_\_\_

Sin más por el momento le envío un respetuoso saludo.

ATENTAMENTE  
PATRIA, CIENCIA Y TRABAJO  
"2013, 50 Aniversario Luctuoso del Poeta Heriberto Enriquez"

  
M. en A. P. GUADALUPE OFELIA SANTAMARÍA GONZÁLEZ  
DIRECTORA



C.c.p. Archivo

## AGRADECIMIENTOS

A mi padre Luis Avalos López y a mi madre Cruz Herrera García que gracias a su trabajo, esfuerzo y dedicación me permitieron vencer cuanto obstáculo se me presentó; contando siempre con su apoyo y palabras de aliento, ya sea aconsejándome o llamando mi atención cuando era requerido. Por no permitir que me faltara nada a lo largo de mi vida, por brindarme la oportunidad de siempre crecer y sobre todo por el gran amor con que han guiado mi camino.

A mi hermano Daniel Avalos Herrera quien siempre ha estado a mi lado, que me ha acompañado en las buenas, en las malas y en las peores ayudándome a sobresalir, a dar solución a mis problemas y que siempre me ha brindado su cariño de hermano mayor.

A mi cuñada Erika Arellano Franco que ha tenido la paciencia de escucharme, aconsejarme, por ayudarme en toda petición que le eh hecho. Y a mi sobrino Kaleb Avalos Arellano quien siempre me recibe con una sonrisa y un cálido abrazo, que con su alegría y felicidad ha iluminado nuestro hogar.

Al Dr. Bernardo Frontana Uribe quien me abrió las puertas de su laboratorio y me dio las armas necesarias para lograr cada uno de mis objetivos, que creyera en mí hasta el último momento y que siempre tuviera tiempo para resolver cada una de mis dudas.

A mi asesora M. en C. Esdrey Rodríguez Cárdenas por aconsejarme y apoyarme durante la elaboración de mi tesis, brindándome todo el material necesario para guiarme en mi trabajo.

Al Dr. Erick Cuevas Yáñez y la Quím. Frazzi Gómez Martínez por sus valiosas sugerencias durante la revisión del presente trabajo y por el tiempo dedicado al mismo.

A la Dra. Lourdes Isabel Cabrera por su apoyo y paciencia para acoplarse a mis horarios siempre que era posible.

A la M. en C. Nieves Zavala Segovia, por su atención ofrecida en el laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear.

A la M. en C. Lizbeth Triana Cruz y a la M. en C. Alejandra Núñez Pineda, por su atención ofrecida en el laboratorio de infrarrojo.

Al Dr. David Corona Becerril, por su apoyo en la interpretación de los espectros de RMN y de Infrarrojo.

A mis compañeros Ecuatorianos M. en C. Pablo Andrés Cisneros y al M. en C. Patricio Espinoza, quienes me recibieron de gran manera desde mi llegada al laboratorio y que me acompañaran durante todo mi proceso.

A la vida, que me dio la oportunidad de hacerme de grandes amistades durante toda mi formación, con quienes eh compartido grandes momentos de felicidad, de lucha y de entrega a todo aquello que amamos y que nos apasiona.

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Electroquímica del Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM, bajo la dirección del Dr. Bernardo Antonio Frontana Uribe, con apoyo financiero del PAPIIT-UNAM proyecto IN202011

Contenido

Abreviaturas.....	1
1.0 Resumen.....	3
2.0 Introducción.....	4
3.0 Antecedentes.....	7
3.1 Química verde.....	7
3.2 Líquidos iónicos.....	9
3.2.1 Definición e historia de los líquidos iónicos.....	9
3.2.2 Clasificación.....	10
3.2.3 Estructura.....	11
3.2.4 Propiedades de los líquidos iónicos.....	12
3.3 Líquidos iónicos quirales.....	21
3.3.1 Estereoquímica.....	21
3.4 Electrosíntesis orgánica.....	23
3.5 Preparación de líquidos iónicos a partir de azúcares.....	25
3.6 Uso de los líquidos iónicos en síntesis orgánica.....	29
4.0 Objetivos.....	30
5.0 Hipótesis.....	31
6.0 Justificación.....	32
7.0 Resultados y Discusión.....	34
8.0 Conclusiones.....	59
9.0 Parte Experimental.....	60
10.0 Referencias.....	68
11.0 Anexos.....	71

## Abreviaturas

AcOEt	Acetato de etilo
Me	Metilo
d	Señal doble
dd	Señal doble de doble
Et	Etilo
MeOH	Metanol
g	Gramos
°C	Grados centígrados
h	Horas
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento (Hz)
M	Molar
m	Señal múltiple
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
s	Señal simple
t	Señal triple
δ	Desplazamiento químico (ppm)

Pi Piridina  
DEPT Distortionless Enhancement Polarization Transfer

Cationes

[MIM]<sup>+</sup> 1-metil-3-metilimidazolio  
[EMIM]<sup>+</sup> 1-etil-3-metilimidazolio  
[PIM]<sup>+</sup> 1-propil-3-metilimidazolio  
[BMIM]<sup>+</sup> 1-butil-3-metilimidazolio  
[HexMIM]<sup>+</sup> 1-hexil-3-metilimidazolio  
[OctMIM]<sup>+</sup> 1-octil-3-metilimidazolio  
[Et<sub>2</sub>N]<sup>+</sup> N-dietilamonio  
[BMPyrr]<sup>+</sup> 1-butil-3-metilpirrolidio  
[MOEMPyrr]<sup>+</sup> 1-metoxietil-3-metilpirrolidonio  
[BMPyr]<sup>+</sup> 1-butil-3-metilpiridonio  
[BPyr]<sup>+</sup> 1-1-butilpiridonio  
[PPyr]<sup>+</sup> 1-propilpiridonio

Aniones

[BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> Tetrafluoroborato  
[PF<sub>6</sub>]<sup>-</sup> Hexafluorofosfato  
[NTf<sub>2</sub>]<sup>-</sup> Bis(trifluorometanosulfonil)imida  
[MeSO<sub>4</sub>]<sup>-</sup> Metilsulfato  
[EtSO<sub>4</sub>]<sup>-</sup> Etilsulfato  
[Br]<sup>-</sup> Bromuro  
[Cl]<sup>-</sup> Cloruro  
[NO<sub>3</sub>]<sup>-</sup> Nitrato  
[EtNO<sub>3</sub>]<sup>-</sup> Etilnitrato

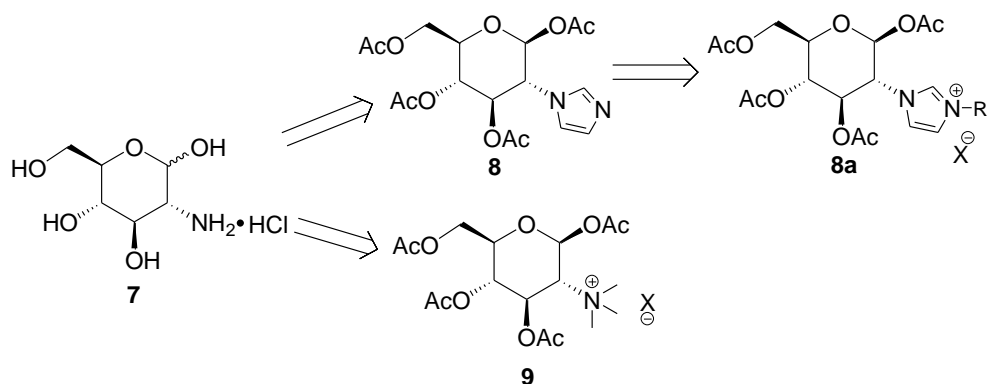
## 1.0. RESUMEN

El estudio de los líquidos iónicos quirales CILs (Chiral Ionic Liquids por sus siglas en ingles) se ha desarrollado exponencialmente durante los últimos cinco años, mostrando que ya sea un anión o un catión quiral, puede generar el ambiente asimétrico para posibles aplicaciones en reacciones asimétricas. Pero a pesar del avance sustancial en síntesis de líquidos iónicos quirales, existen pocos reportes sobre su síntesis a partir de materias primas como los carbohidratos.

El presente trabajo pretende explorar el uso de la D-glucosamina, un amino azúcar quiral, que después de la glucosa es el monosacárido más abundante en la naturaleza, como materia prima quiral para la síntesis de intermediarios útiles en la preparación de líquidos iónicos quirales, para su uso como medio asimétrico en reacciones de electrosíntesis orgánica.

En este sentido, se comenzó por preparar el compuesto 2-amino-2-desoxi-1,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranosas(**30**). Donde fue necesario modificar la ruta de síntesis, con el fin de evitar el uso de reactivos tóxicos como la piridina, para obtenerlo en forma de sulfonato, haciendo la metodología mucho más eficiente y limpia. Se continuó con la exploración de reacciones para la síntesis del imidazol, donde fueron utilizadas las condiciones de Bao<sup>37</sup> y un sistema bifásico. Así mismo, se exploró la ruta sintética para la sal de amonio cuaternaria mediante el uso de diazometano y yoduro de metilo como agentes metilantes.

Sin embargo, los resultados no fueron los esperados donde del imidazol se obtuvo un 33.17% y de la sal de amonio cuaternaria un 41.20% como mejores rendimientos, y dado que se desea sintetizar en grandes cantidades para usarse como disolvente, la metodología propuesta resultó ser muy poco atractiva para nuestro objetivo final.



**Figura 2.** Propuesta de la síntesis de la sal de amonio cuaternaria y del imidazol o de líquidos iónicos a partir de la D-glucosamina.



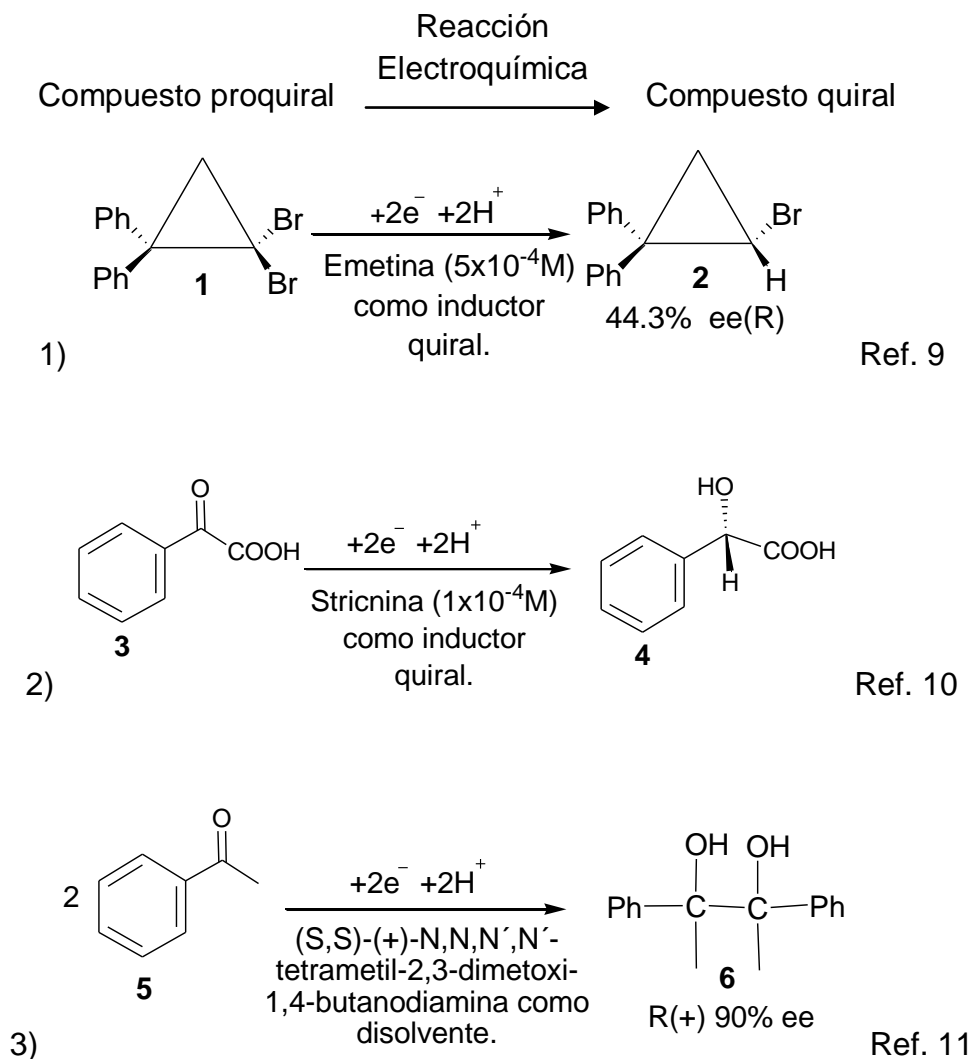
## 2.0. INTRODUCCIÓN

En la última década, ha ido incrementando el interés y las actividades de investigación en la química verde. Muchos de los esfuerzos se han enfocado en remplazar el abundante uso de disolventes orgánicos volátiles por disolventes alternos que faciliten la transformación química con el mínimo de residuos generados y de contaminación ambiental. Así se han desarrollado metodologías alternas basadas en reacciones usando como medio, agua,<sup>1</sup> líquidos iónicos,<sup>1</sup> microondas, etc.<sup>1</sup>

Los líquidos iónicos a temperatura ambiente o RTIL por sus siglas en inglés (Room Temperature Ionic Liquids) como su nombre lo indica son sales (generalmente orgánicas) líquidas a temperatura ambiente, por lo que sus propiedades fisicoquímicas difieren totalmente de las de disoluciones que contienen iones solvatados, ya que los líquidos iónicos presentan conductividad iónica intrínseca.<sup>16</sup> Siendo así, estas sales líquidas son fuertes prospectos para ser los disolventes verdes del futuro.<sup>16</sup>

La exploración de los líquidos iónicos quirales o CILs por sus siglas en inglés (Chiral Ionic Liquids) se ha desarrollado exponencialmente durante los últimos cinco años, mostrando que ya sea un anión o un catión quiral, puede generar el ambiente asimétrico para investigar sus posibles aplicaciones.<sup>5</sup>

En particular, el uso de un medio quiral para realizar electrosíntesis asimétrica ha sido poco usado, y solo se ha modificado el ambiente quiral de la reacción electroquímica con cantidades catalíticas de inductores quirales como los alcaloides Emetina,<sup>9</sup> y Stricnina<sup>10</sup> (**Esquema 1, reacción 1 y 2**) o bien usando un medio totalmente quiral usando como disolvente (S,S)-(+)-N,N,N',N'-tetrametil-2,3-dimetoxi-1,4-butandiamina<sup>11</sup> (**Esquema 1, reacción 3**). El costo de estos sistemas y el bajo exceso enantiomérico limitó durante muchos años este enfoque. Hoy en día existe una gran variedad de líquidos iónicos quirales que pueden ayudar a superar los inconvenientes que se han reportado en este tipo de reacciones y mejorar el desempeño de las reacciones electrosintéticas en la preparación de moléculas quirales.

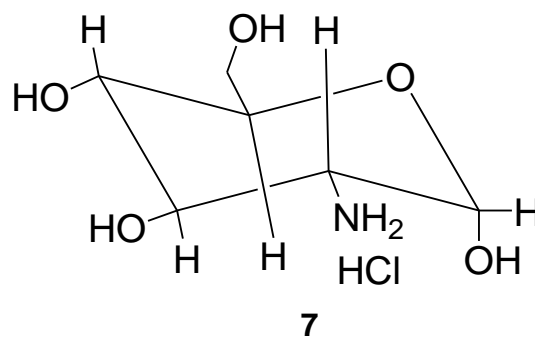


### Esquema 1. Ejemplos de reacciones asimétricas en electrosíntesis orgánica

A pesar del avance sustancial en síntesis de líquidos iónicos quirales, existen pocos reportes sobre su síntesis a partir de materias primas como los carbohidratos. Siendo estos la fuente más abundante en la naturaleza de material quiral de bajo costo, lo que hace su producción y uso más costeable. Además, su manipulación ha sido ampliamente desarrollada durante más de un siglo, a través de reacciones estándares aplicadas ampliamente.<sup>5</sup>

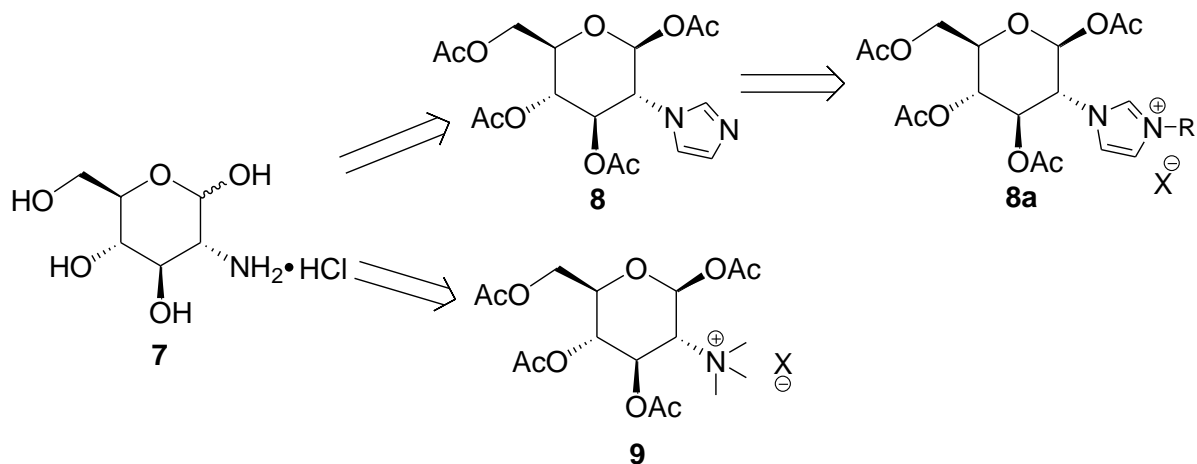
Dentro de estos carbohidratos cabe destacar la D-Glucosamina (**Compuesto 7, Figura 1**) un amino azúcar quiral que actúa como precursor en la glicosilación de proteínas y de lípidos. Este amino azúcar se encuentra en forma polimérica en la quitina principalmente en el exoesqueleto de los crustáceos y otros artrópodos, en hongos y en otros muchos organismos, siendo el monosacárido más abundante después de la glucosa.<sup>27</sup>

Su obtención comercial se realiza mediante la hidrólisis de los exoesqueletos de crustáceos, lo que asegura una amplia disponibilidad y bajo costo. Este compuesto representa una fuente importante de quiralidad y de bajo costo. Por tales motivos, este amino azúcar es de nuestro interés para emplearlo en la síntesis de líquidos iónicos de tipo quiral.



**Figura 1.** Estructura de la glucosamina

En este trabajo, se propuso usar a la D-glucosamina como material de partida para obtener el ciclo del imidazol o bien la sal de amonio cuaternaria, ambos compuestos potencialmente útiles en el área de líquidos iónicos (**figura 2**).



**Figura 2.** Propuesta de la síntesis de la sal de amonio cuaternaria y del imidazol o de líquidos iónicos a partir de la D-glucosamina.

### 3.0. ANTECEDENTES

#### 3.1. Química verde

En la actualidad existe un enorme deterioro del medio ambiente que ha generado la necesidad de buscar alternativas que conduzcan a la sostenibilidad ambiental. Una de estas herramientas es la “Química verde”, concepto que contempla el diseño de productos y procesos que reduzcan la generación de sustancias peligrosas y optimizar la eficiencia en la utilización de recursos, materiales y energéticos.<sup>8</sup> Para ello hay que tener en cuenta tres aspectos fundamentales: el ambiente, la economía y la sociedad, por ser estos, las bases de la sostenibilidad y aplicabilidad de los principio de la química verde.

Los principios de la química verde fueron propuestos originalmente por Paul Anastas y John Warner en su libro “Green Chemistry, theory and practice” en 1998, y constituyen el pilar de la química verde. La aplicación de estas propuestas en la implementación de procesos químicos innovadores, contribuirá a la sostenibilidad del planeta en la sociedad, la economía y el ambiente.<sup>8</sup>

Según la US Environmental Protection Agency (EPA), la química verde es el “uso de la química para la prevención de la contaminación, y el diseño de productos químicos y procesos benéficos para el ambiente.” Donde son planteados 12 principios para conseguir sus objetivos.<sup>8</sup>

1. Prevenir la generación de residuos.
2. Maximizar la economía atómica.
3. Realizar síntesis química menos peligrosa.
4. Diseñar productos y compuestos menos peligrosos.
5. Utilizar disolventes y condiciones seguras de reacción.
6. Diseñar para la eficiencia energética.
7. Utilizar materias primas renovables.
8. Evitar derivados químicos.
9. Utilizar catalizadores.
10. Diseñar productos fácilmente degradables al final de su vida útil.
11. Monitorear los procesos químicos en tiempo real para evitar contaminación.
12. Prevenir los accidentes.

Uno de los procesos que puede implementarse con base en la química verde es la síntesis química, porque puede ser optimizada mediante cambios en las condiciones reduciendo así, los requerimientos energéticos e incrementando la eficiencia de los procesos, junto con la catálisis y el diseño de sustancias químicas más seguras.<sup>8</sup>

Estos procesos químicos también pueden mejorarse al aplicar los principios de la química verde que fueron mencionados con anterioridad, donde es propuesto el uso de disolventes benignos, que no sean inflamables ni tóxicos, que no produzcan emisiones de compuestos orgánicos volátiles derivados de su uso y que sean potencialmente reutilizables. Esto debido a que la industria química y farmacéutica utiliza disolventes en grandes cantidades como medio de reacción; por ejemplo, más del 50% de los materiales usados en procesos farmacéuticos, corresponden a disolventes orgánicos, algunos de los cuales son recuperados y reutilizados. Sin embargo, la mayoría son incinerados como método de disposición final, lo cual causa un gran impacto en términos económicos y ambientales. Por tal motivo, al emplear disolventes benignos y reciclables se da la pauta para minimizar la producción de contaminantes y se rentabiliza el proceso.<sup>8</sup>

Los líquidos iónicos (LIs) son empleados como catalizadores y disolventes en síntesis orgánica pudiendo remplazar a otros disolventes tradicionales como el diclorometano, porque no son volátiles, ni inflamables, eliminan los peligros asociados con solventes orgánicos volátiles, reducen el uso de energía y minimizan las emisiones. Los LIs pueden ser también materiales cuasi-sólidos iónicos que se pueden usar para la fabricación de diferentes dispositivos. También se está estudiando su aplicación como medio de reacción en síntesis de nanomateriales. Además, la baja presión de vapor de estas sustancias permite la fabricación de dispositivos que trabajan en condiciones ambientales y de vacío, como la espectroscopia fotoelectrónica de rayos X (XPS) para el análisis de líquidos, microscopía electrónica de líquidos, introducción física de vapor en líquidos, etc.<sup>2</sup> Con todo esto se observa la alta versatilidad de estas sustancias en las aplicaciones científicas e industriales.<sup>2</sup>

## 3.2. Líquidos Iónicos

### 3.2.1. Definición e Historia de los líquidos iónicos

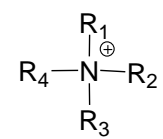
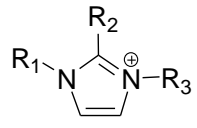
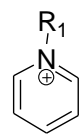
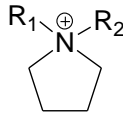
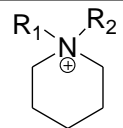
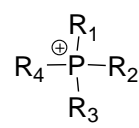
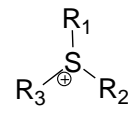
Los líquidos iónicos han sido conocidos por casi un siglo. En 1914, Paul Walden describió la síntesis y propiedades del primer líquido iónico, nitrato de etilamonio. Esta sal muestra un bajo punto de fusión (12°C) y se preparó principalmente para mediciones de conductividad eléctrica. Paul Walden define un líquido iónico como, materiales compuestos de cationes y aniones, que tienen un punto de fusión entre 100°C o menor como límite de temperatura arbitrario; definición que sigue siendo usada hoy en día. Esta definición identifica la diferencia entre una sal fundida (sales inorgánicas con p.f. altos) y el líquido iónico. A pesar de este temprano descubrimiento, le fue dedicada muy poca atención a los líquidos iónicos, donde la química de las sales inorgánicas y eutécticas fue significativamente más desarrollada.<sup>4</sup>

Los líquidos iónicos inorgánicos requieren trabajarse a altas temperaturas (150-1000°C) y su naturaleza corrosiva a menudo suele ser un efecto deteriorante tanto en las reacciones como en los equipos. De modo que la investigación de la actividad de los líquidos iónicos a temperatura ambiente reanuda con el descubrimiento de las sales alquilpiridina o del 1,3-dialquilimidazolio haluminato por grupos en la Universidad del Estado de Colorado y en la Academia de Fuerza Aérea a mediados de 1970. Dichas sales fueron formadas por la mezcla de haluros de aluminio con el correspondiente imidazol o piridina. El primer estudio electroquímico sobre este nuevo líquido [EtP]<sup>+</sup> [Br]<sup>-</sup> [AlCl<sub>3</sub>]<sup>-</sup> fue reportado en 1975. Desafortunadamente estos líquidos iónicos haloaluminados sufren de una alta sensibilidad a la humedad atmosférica y requieren estrictas condiciones anhidras para evitar su hidrólisis.<sup>4</sup>

En 1990 fueron incorporadas a las sales imidazolio los aniones tetrafluoroborato y hexafluorofosfato. Diferentes a sus semejantes análogos haloaluminados, esta nueva generación de líquidos iónicos a temperatura ambiente pudieron ser preparados, almacenados y manejados fuera de la caja de guantes. Mediante una cuidadosa selección de la combinación de estos cationes y aniones, se pueden preparar una gran variedad de líquidos iónicos.<sup>4</sup> Muchos de los RTILs están compuestos de cationes que contienen nitrógenos sustituidos asimétricamente (por ejemplo imidazol, pirrolidina, piridina) con aniones inorgánicos (por ejemplo Cl<sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>).<sup>28</sup> Actualmente, aproximadamente 300 LIs están comercialmente disponibles y más de 1000 LIs han sido reportados en la literatura.

## 3.2.2. Clasificación

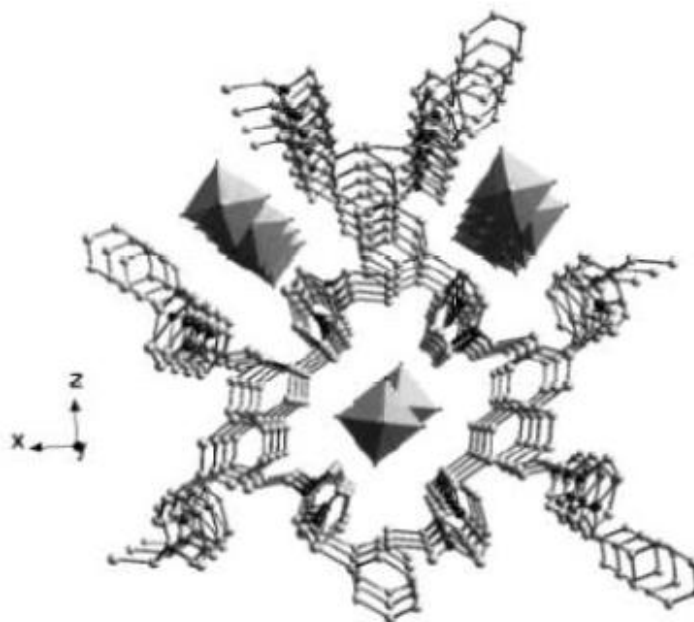
Teniendo en cuenta su estructura catiónica, los líquidos iónicos se pueden clasificar en siete familias, como se observa en la **tabla 1.**

Familia	Nombre del catión	Símbolo
1	Tetraalquilamonio $R_1R_2R_3R_4N^+$	
2	Trialkylimidazolio $R_1R_2R_3Im^+$	
3	Alquilpiridinio $R_1Py^+$	
4	Dialquilpirrolidinio $R_1R_2Pyr^+$	
5	Dialquilpiperidinio $R_1R_2Pip^+$	
6	Tetraalquillfosfonio $R_1R_2R_3R_4P^+$	
7	Trialkilsulfonio $R_1R_2R_3S^+$	
Cadenas laterales comunes	CH <sub>3</sub> (Me), C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (Et), n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (Pr), n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> (Bu), n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> (Hex), n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> (Oct), n-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> (Dec), n-C <sub>16</sub> H <sub>33</sub> (Hexde), CH <sub>2</sub> (OH)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (HydroPr), CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> (MeOme), CH <sub>3</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> (MeOEt).	
Aniones comunes	BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> , B(CN) <sub>4</sub> <sup>-</sup> , CH <sub>3</sub> BF <sub>3</sub> <sup>-</sup> , CH <sub>2</sub> CHBF <sub>3</sub> <sup>-</sup> , CF <sub>3</sub> BF <sub>3</sub> <sup>-</sup> , 2F <sub>5</sub> BF <sub>3</sub> <sup>-</sup> , n-C <sub>3</sub> F <sub>7</sub> BF <sub>3</sub> <sup>-</sup> , n-C <sub>4</sub> F <sub>9</sub> BF <sub>3</sub> <sup>-</sup> , (C <sub>2</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> PF <sub>3</sub> <sup>-</sup> , PF <sub>6</sub> <sup>-</sup> , PF <sub>3</sub> <sup>-</sup> (FAP <sup>-</sup> ), CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (TfO <sup>-</sup> ), N(SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>-</sup> (TfN <sup>-</sup> ), N(COCF <sub>3</sub> )(SO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ) <sup>-</sup> , N((SO <sub>2</sub> F) <sub>2</sub> ) <sup>-</sup> , EtOSO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , N(CN) <sub>2</sub> <sup>-</sup> , C(CN) <sub>3</sub> <sup>-</sup> , SCN <sup>-</sup> , SeCN <sup>-</sup> , CuCl <sub>2</sub> <sup>-</sup> , AlCl <sub>4</sub> <sup>-</sup> , ZnCl <sub>4</sub> <sup>-2</sup> , etc.	

**Tabla 1.** Cationes y aniones típicos utilizados para la preparación de líquidos iónicos.

### 3.2.3. Estructura

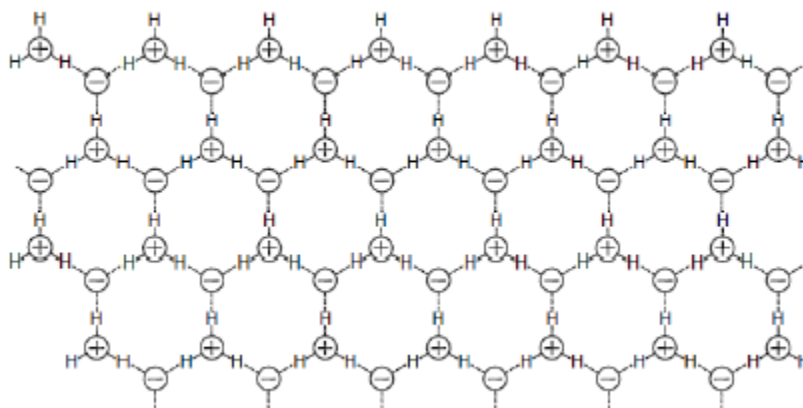
Se ha comprobado que los Líquidos Iónicos puros en estado sólido forman una red de cationes y aniones conectados por puentes de hidrógeno y el ordenamiento tridimensional se realiza de forma estratificada, con zonas diferenciadas de cationes y aniones (**figura 2**).<sup>2</sup>



**Figura 3.** Estructura cristalina del hexafluorofosfato de 1,3-dimetilbezilimidazolio (los octaedros representan los aniones de hexafluorofosfato).<sup>2</sup>

En fase líquida, se mantienen hasta cierto punto los patrones estructurales análogos a los comentados para el estado sólido. En la mayoría de los casos sólo se produce un aumento del 10-15% del volumen entre el estado cristalino y el estado líquido de los LIs, por lo que las distancias ión-ión o átomo-átomo son similares en ambos estados. Las similitudes entre la estructura de los LI en estados sólido y líquido se mantienen como consecuencia de las fuerzas coulombicas entre los cationes y aniones. Por este motivo, la estructura de los LI puros en estado líquido se puede asimilar también a una red supramolecular polimérica, en la que cada anión está rodeado de tres cationes y viceversa, conectados por puentes hidrógeno (**figura 3**).<sup>2</sup>





**Figura 4.** Estructura supramolecular polimérica en estado líquido.<sup>2</sup>

### 3.2.4. Propiedades de los Líquidos iónicos

El interés en los RTILs ha ido incrementando en la última década debido a muchas de las propiedades únicas y particulares para la mayoría de ellos. RTILs tienen una presión de vapor despreciable, son inflamables y no volátiles, disminuyendo en gran medida la posibilidad de pérdidas por evaporación. Muestran una gran estabilidad térmica, con temperaturas de descomposición entre 300-500°C. Son capaces de solubilizar una gran variedad de compuestos orgánicos e inorgánicos, ya sean polares o no polares.<sup>4</sup>

Generalmente son considerados como solventes polares no coordinados, muestran una buena conductividad intrínseca y tienen un inherente comportamiento redox.<sup>4</sup> Sin embargo, es importante destacar que las propiedades antes mencionadas no son propiedades generales de todos los RTILs; en términos generales, las propiedades de los líquidos iónicos dependerán en gran medida de la combinación anión-cation, y entre las diferentes familias pueden mostrar propiedades claramente distintas.<sup>4</sup>

También se han utilizado LIs “hechos a la medida”, los cuales aprovechan la facilidad de modificar su estructura, de modo que las propiedades físico-químicas se adapten a las condiciones deseadas, para aplicaciones concretas, como es su uso como lubricantes en aplicaciones industriales en condiciones físico-químicas extremas.<sup>2</sup>

Es por ello que antes de hacer uso de algún líquido iónico debemos de tomar en cuenta sus propiedades y cuál de ellos es el que mejor se adapta a nuestras necesidades.

A continuación se muestra un resumen de sus propiedades.<sup>2</sup>

- Baja presión de vapor
- Bajo punto de fusión (<100°C)
- Estabilidad química y térmica ( $T_d \sim 300^\circ\text{C}$ )
- No-inflamabilidad
- Alta conductividad iónica y eléctrica (por encima de 100  $\mu\text{S}/\text{cm}$ )
- Alta capacidad calorífica
- Alta conductividad térmica
- Buena mojabilidad (mejor en metales nobles y superficies cerámicas que en metales no nobles)
- Buenas propiedades electroquímicas, entre la que destacan su amplia ventana de potencial electroquímico (por encima de 5.8V) y su gran estabilidad a la oxidación/reducción, resistiendo un amplio rango de potenciales.
- Solvatan un amplio número de especies, tanto orgánicas, inorgánicas, como compuestos organometálicos y gases como el  $\text{H}_2$ ,  $\text{CO}_2$  y  $\text{O}_2$ .
- Densidad superior a la del agua. Los valores de densidad varían entre 1.12 g/mL y 2.24 g/mL.
- Viscosidades mayores que la de los disolventes moleculares convencionales, comprendidas entre 10-500 cP.

De las cuales algunas de ellas tienen una mayor relación en su comportamiento electroquímico, como se presenta a continuación.

#### VISCOSIDAD.

La viscosidad es una propiedad a considerar en los líquidos iónicos probablemente debido a su gran inconveniente para la electroquímica. RTILs son líquidos viscosos, su viscosidad puede ser entre 1-3 veces más alta que los solventes convencionales. Esta propiedad es importante en los estudios de electroquímica porque puede ejercer un gran efecto en el radio de transporte de masa entre la solución y en la conductividad de la sal.<sup>4</sup>

Para un catión dado, la viscosidad del RTIL es fuertemente determinada por la naturaleza del anión. La viscosidad es baja para RTILs que contengan aniones largos [ $\text{NTf}_2$ ] y alta para RTILs que contengan aniones simétricos no planos (**Tabla 2**). Los líquidos iónicos con mayor viscosidad son aquellos que incluyen al [ $\text{PF}_6$ ] en su estructura.<sup>4</sup>

Se ha sugerido que el tamaño, la forma y la masa molar del anión contribuyen a la viscosidad; con un anión más pequeño, ligero y simétrico conducen a una mayor viscosidad del RTILs. Sin embargo, no todos los RTILs presentan este comportamiento, por lo que otros factores deben de ser tomados en cuenta, como la basicidad de los aniones y su habilidad para formar puentes de hidrógeno o para permitir atracciones de Van der Waals, ya que tienen un gran efecto en la viscosidad.<sup>4</sup>

Los aniones fluorados tales como  $[BF_4]$  ó  $[PF_6]$  forman líquidos iónicos viscosos debido a la formación de puentes de hidrógeno o al incremento en las fuerzas de Van der Waals. Los aniones básicamente débiles  $[NTf_2]$  exhiben una extensa carga deslocalizada entre los enlaces S-N-S, lo que disminuye las interacciones de estas sales, lo que genera su baja viscosidad.<sup>4</sup>

RTIL	Viscosity (mPa s) <sup>a</sup>
$[EMIm][NTf_2]$	32-34
$[EMIm][BF_4]$	37-66.5
$[BMIm][NTf_2]$	52
$[HexP][NTf_2]$	54
$[Pyr_3][NTf_2]$	63
$[Pyr_4][NTf_2]$	85
$[HexMIm][NTf_2]$	87
$[BMIm][OTf]$	90
$[BMMIm][NTf_2]$	105 <sup>d</sup>
$[OctMIm][NTf_2]^b$	119
$[OctP][NTf_2]$	134
$[OctMIm][BF_4]$	135
$[DecMIm][NTf_2]^c$	152
$[BMIm][BF_4]$	154
$[Et_3Hex][NTf_2]$	220
$[BMMIm][BF_4]$	269 <sup>d</sup>
$[BMIm][PF_6]$	308
$[HexMIm][BF_4]$	314
$[HexMIm][PF_6]$	690
$[OctMIm][PF_6]^b$	866-857

**Tabla 2.** Viscosidades de algunos RTILs representativos.<sup>4</sup>

Los cationes también influyen en la viscosidad de los RTILs. Para cualquier tipo de catión, el aumento en la longitud de la cadena alquilo sustituyente resulta en un incremento en la viscosidad debido a que las fuerzas de interacción de Van der Waals son más fuertes entre cationes grandes.<sup>4</sup>

Como una conclusión general, podemos decir que las interacciones electrostáticas dominan las propiedades fisicoquímicas características de los RTILs y los distinguen de los disolventes orgánicos comunes. Pero, considerando las estructuras similares de los RTILs, la influencia en la viscosidad esta principalmente dada por la formación de puentes de hidrógeno y por las interacciones Van der Waals.<sup>4</sup>

## CONDUCTIVIDAD

Para cualquier proceso electroquímico, la conductividad es una propiedad de suma importancia y la conductividad de los RTILs ha sido revisada en varias ocasiones. Exhibiendo conductividades con rangos entre 0.1-20 $\mu$ S/cm. Donde algunas conductividades altas, del orden de 10 $\mu$ S/cm pueden observarse en la familia de los imidazoles. Los líquidos iónicos con sales de amonio cuaternarias son siempre característicos por sus bajas conductividades, siendo 2 $\mu$ S/cm la conductividad más alta encontrada para esta familia perteneciente a la sal N,N-dialquil-pyrrolidinium [NTf<sub>2</sub>].<sup>4</sup>

La alta viscosidad de los RTILs tiene un mayor impacto en las conductividades porque la conductividad es inversamente proporcional a la viscosidad. Aunque una correlación entre viscosidad y conductividad es generalmente observada, la viscosidad por sí sola no puede dar cuenta del comportamiento de la conductividad. Por ejemplo, [EMIm][OTF] y [BMIm][NTf<sub>2</sub>] muestran viscosidades y densidades similares, pero sus conductividades varían por un factor de 2. Muchos otros factores contribuyen a la conductividad, como el efecto causado por el tamaño del ión, la carga aniónica deslocalizada, y de la densidad del RTILs, además, el movimiento de agregación y movilidad iónica también deben de ser tomados en cuenta.<sup>4</sup>

La dilución de los líquidos iónicos ordenados en líquidos moleculares o, en algunos casos, la adición de pequeños cationes (Li<sup>+</sup>), brindan, un incremento en la conductividad, adecuada para su aplicación en baterías o capacitores de doble-capa. Sin embargo, a temperatura ambiente, la conductividad de los líquidos iónicos es suficientemente alta para experimentos electroquímicos, pudiendo sustituir exitosamente este medio a un electrolito convencional orgánico (disolvente orgánico molecular con sales de soporte). Los líquidos iónicos toman ventaja de esta propiedad intrínseca. Ellos pueden jugar el papel de ambos, solvente y sales de soporte sin la necesidad de adicionar otra sal al medio para mejorar el experimento electroquímico.<sup>4</sup> Lo anterior es muy importante sobre todo en experimentos de electrosíntesis donde se requiere una gran cantidad de electrolito y el costo de un medio convencional con sal de soporte dificulta la aplicación de esta técnica.

## POLARIDAD

La polaridad de los RTILs depende del tamaño del anión, y del catión en la naturaleza del grupo sustituyente, así como de la longitud de la cadena alquilo. Los cationes y aniones pequeños darán lugar a un líquido iónico altamente polar. Donde la escala de Reichardt's  $E_T^N$  ayuda a determinar la polaridad de los disolventes en donde los líquidos iónicos son considerados como moderadamente polares con valores cercanos a los encontrados para cadenas cortas de alcoholes como metanol y etanol (**Tabla 3**).<sup>6</sup>

Entendiendo que la escala de Reichardt's  $E_T^N$  es una escala adimensional basado en el desplazamiento de la posición de la banda de absorción de transferencia de carga de una sonda dentro del espectro visible en presencia de un disolvente. Donde el agua tiene un valor de 1 ( $E_T^N = 1$ ), mientras que él trimetilsilano presenta un valor de 0 ( $E_T^N = 0$ ).

Se observa que el agua es quien presenta una mayor polaridad lo que le confiere la capacidad de disolver una gran cantidad de substratos, por otro lado sabemos que disolventes apolares son incapaces de disolver substratos polares; de ahí radica la importancia de que los líquido iónicos muestren buena polaridad para otorgarles la capacidad de disolver una gran cantidad de substratos que le permitan llevar a cabo diferente tipo de reacciones, pero que a su vez no sean tan agresivos, como por ejemplo el DMSO o el DMF quienes a pesar de ser buenos disolventes no pueden ser empleados en biocatalisis ya que desnaturalizan las enzimas, mismas que requieren de una alta polaridad para ser disueltas.

Familia	Líquido Iónico	Temperatura (°C)	$E_T^N$
Imidazolio	[EMim][BF <sub>4</sub> ]	RT	0.710
	[EMim][Tf <sub>2</sub> N]	RT	0.690
	[BMim][BF <sub>4</sub> ]	RT	0.680
	[BMim][PF <sub>6</sub> ]	RT	0.676
	[BMim][TFO]	25	0.667
	[BMim][NTf <sub>2</sub> ]	RT	0.645
	[BMim][Cl]	25	0.614
	[BMim][NO <sub>3</sub> ]	RT	0.651
	[HexMim][BF <sub>4</sub> ]	25	0.707
	[HexMim][PF <sub>6</sub> ]	25	0.657
	[HexMim][NTf <sub>2</sub> ]	RT	0.654
	[HexMim][Cl]	25	0.562
	[OctMim][BF <sub>4</sub> ]	25	0.670
	[OctMim][PF <sub>6</sub> ]	RT	0.636
	[OctMim][NTf <sub>2</sub> ]	RT	0.630
Piridinio	[PPyr][BF <sub>4</sub> ]	RT	0.661
	[BPyrr][BF <sub>4</sub> ]	RT	0.639
	[PMPyr][BF <sub>4</sub> ]	RT	0.670
	[BMPyr][BF <sub>4</sub> ]	RT	0.630
	[EtN][NO <sub>3</sub> ]	RT	0.954
	[PrN][NO <sub>3</sub> ]	RT	0.923
Amonio	[(Me) <sub>2</sub> N][Cl]	130	0.914
	[(Et) <sub>2</sub> N][NO <sub>3</sub> ]	RT	1.074
	[(BU) <sub>3</sub> N][NO <sub>3</sub> ]	RT	0.803
	[(Bu) <sub>4</sub> N][Br]	105-130	0.389
	[(Oct) <sub>4</sub> MeN][Cl]	125	0.414
Pirrolidonio	[BMPyrr][NTf <sub>2</sub> ]	25	0.544
	[MOEMPyrr][NO <sub>3</sub> ]	RT	0.840
	[MOEMPyrr][Ac]	RT	0.519
	[MOMEMPyrr][TFO]	RT	0.911
Disolventes orgánicos	THF	25	0.2
	Acetona	25	0.35
	DMF	25	0.4
	DMSO	25	0.45
	Etanol	25	0.65
	Metanol	25	0.75
	Etilenglicol	25	0.8

**Tabla 3.** Valores  $E_T^N$  de varios Líquidos iónicos y solventes orgánicos a una temperatura dada (18°C). <sup>34, 35, 36</sup>

## EFFECTO DE LAS IMPUREZAS.

Los líquidos iónicos son descritos como estables al aire y a la humedad. Sin embargo, muchas de las sales de imidazolio y amonio son altamente higroscópicas y algunas veces los RTILs hidrofóbicos son capaces de absorber agua de la atmósfera. Esto depende en gran medida al uso que se le está dando al líquido iónico y a los solutos usados que pudieran ser sensibles al agua.<sup>4</sup>

Electroquímicamente hablando, las impurezas de agua han mostrado la disminución de la viscosidad, el incremento de la conductividad, y a reducir significativamente la ventana electroquímica. La adición de más de 3% del peso en agua a [BMiM][BF<sub>4</sub>] y [BMiM][PF<sub>6</sub>] causa una disminución considerable en la ventana electroquímica. Las trazas de agua además, modifican la velocidad de difusión de especies disueltas en los líquidos iónicos pudiendo ser esto considerablemente mayor. El coeficiente de difusión de N,N,N',N'-tetrametilparafenildiamina (TMPD) se duplica, mientras un fuerte incremento fue observado para los coeficientes de difusión de metilviologen (al ser analizados en líquidos iónicos húmedos).<sup>4</sup>

Aunque el agua es la mayor impureza que afecta a los RTILs, puede existir también problema con el oxígeno que puede ser fácilmente disuelto en los RTIL's; y debido a que es una molécula electroactiva, su remoción es requerida antes de una medición electroquímica, esto puede ser logrado con un extensivo burbujeo de argón o nitrógeno. Así mismo, las impurezas de haluros son la principal preocupación cuando se interpretan las respuestas voltamperométricas. Estas impurezas son generalmente introducidas durante la preparación del líquido iónico que generalmente involucra un haluro como precursor, principalmente una sal de bromuro o cloruro.<sup>4</sup>

Seddon et al.<sup>16</sup> mostraron que la presencia de cloruros permite un substancial incremento de la viscosidad, aun a bajas concentraciones. Además, los cloruros y los bromuros pueden ser fácilmente oxidados a potenciales más bajos e interfieren con el proceso electroquímico en investigación.

Entonces la determinación electroquímica del contenido de impurezas de cloruros puede ser lograda exactamente, mientras la electrolisis puede ser usada para eliminarlos del líquido iónico.<sup>4</sup>

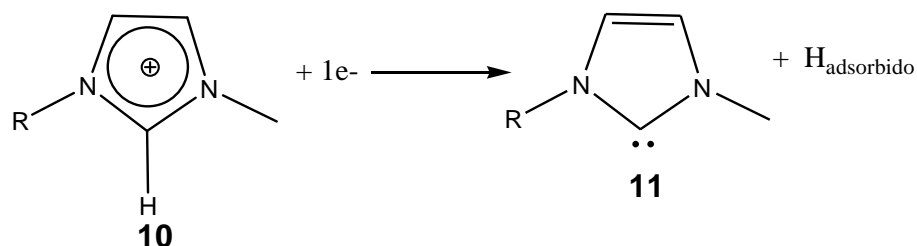
## VENTANA ELECTROQUÍMICA.

Un fenómeno común, general de los RTILs es su inherente comportamiento redox, debido al comportamiento redox de los cationes y los aniones empleados para su preparación. Los líquidos iónicos generalmente exhiben una amplia ventana de potencial, que es una propiedad deseable para la aplicación de líquidos iónicos como disolventes electroquímicos. Las ventanas típicas de 4.5-5 V han sido reportadas para los RTILs y una ventana electroquímica, excepcionalmente amplia de alrededor de 7 V, fue encontrada por Gonçalves et. al. para el [BMIm][BF<sub>4</sub>] y el [BMIm][PF<sub>6</sub>]. En general, este intervalo de ventana de potencial es igual o ligeramente mayor que la observada en electrolitos orgánicos convencionales, pero supera en gran medida a los electrolitos acuosos.<sup>4</sup>

Se ha mostrado que la oxidación de los aniones y la reducción de los cationes, respectivamente, son responsables de los límites anódicos y catódicos observados en los líquidos iónicos. Los potenciales a los que esos procesos inician determinan la ventana electroquímica. Sin embargo, una adecuada comparación de varias ventanas de potencial reportada a través de datos en la literatura es difícil. Primero, la pureza del líquido iónico tiene una amplia influencia sobre la amplitud de la ventana electroquímica. Segundo, la naturaleza del material que es usado para el electrodo de trabajo modifica los potenciales de descomposición del electrolito. Entonces la ventana electroquímica del 1-butil-3-metilimidazolio trifluoroacetato [BMIm][CF<sub>3</sub>COO] es más corta en el electrodo de platino que en carbón vítreo probablemente debido a la actividad catalítica del metal de platino. Tercero, los valores potenciales son algunas veces referidos contra diferentes electrodos de cuasireferencia, y consecuentemente los datos no pueden ser comparados directamente y de manera confiable.<sup>4</sup>

Por otra parte, las sales de amonio cuaternario y de pirrolidonio son reportadas como sales estables para la reducción que las sales de imidazolio correspondientes, debido a la estabilidad catódica de los cationes de amonio y pirrolidinio. La reducción de los cationes de imidazolio es relacionada a la “alta” acidez del protón del C<sub>2</sub>-H (**figura 5**), donde la reducción del catión 1,3 dialquilimidazolio permite la formación de un carbeno.<sup>4</sup>

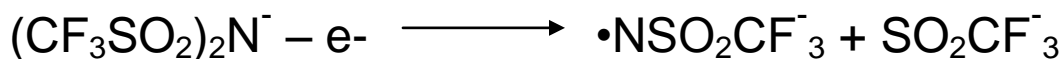




**Figura 5.** Reducción electroquímica del catión de imidazolio.<sup>4</sup>

Así pues, el 1,3-dialquil-2-metilimidazolio exhibe una ligera acidez, y tiene su barrera catódica a potenciales de reducción más negativos. Johnson y Xiao mostraron que el [BMIm] experimenta reacciones de dimerización y de alquilación en el cátodo después de la reducción al carbeno. En comparación con las sales de [NTf<sub>2</sub>] MacFarlane et. al. notificaron que las sales de pirrolidinio extienden su límite catódico 0.5V más, con respecto a las sales de amonio correspondientes. Siendo esta ventana electroquímica una de las más amplias reportadas para los RTIL's.<sup>4</sup>

En el lado oxidativo, los líquidos iónicos toman ventaja de los muy estables aniones fluorados, tales como PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, NTf<sub>2</sub><sup>-</sup>. Sin embargo, el BF<sub>4</sub><sup>-</sup> en el [BMIm][BF<sub>4</sub>] puede descomponerse a BF<sub>3</sub> y fluorocarbonos en el ánodo.<sup>4</sup> En adición, los aniones [PF<sub>6</sub>]<sup>-</sup> y [BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> son susceptibles a la hidrólisis, que quizá libera fluoruro de hidrogeno que es tóxico, tal como se reporta con el [BMIm][BF<sub>4</sub>]. En este contexto, [NTF<sub>2</sub>]<sup>-</sup> es colocado como un anión robusto y por ello ha llegado a ser ampliamente usado hoy en día. Pero un trabajo reciente sugiere que el anión [NTF<sub>2</sub>]<sup>-</sup> entabla una serie de reacciones de reducción comenzando en aproximadamente -2V vs Fc/Fc<sup>+</sup> antes del límite catódico reportado. Este proceso es mostrado en la ecuación de abajo donde se observa la ruptura de enlace S-N en el anión (**figura 6**).<sup>4</sup>



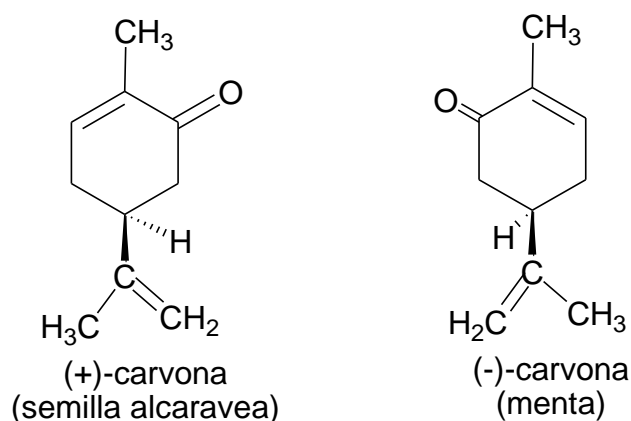
**Figura 6.** Ruptura reductiva del ión NTF<sub>2</sub> propuesta por Hapiot P. y Lagrost C. 2008.<sup>4</sup>

### 3.3. Líquidos Iónicos Quirales

#### 3.3.1. Estereoquímica

La estereoquímica se ocupa del estudio de las moléculas en tres dimensiones. No se puede entender la química orgánica, la bioquímica o la biología sin hacer uso de la estereoquímica. Los sistemas biológicos son muy selectivos y a menudo discriminan moléculas con diferencias estereoquímicas muy pequeñas.<sup>29</sup>

Estos últimos son capaces de distinguir entre los enantiómeros de muchos compuestos quirales diferentes. En general, sólo uno de los enantiómeros produce el efecto característico; el otro o bien no produce ningún efecto o tienen efecto diferente. Incluso la nariz es capaz de distinguir entre algunos enantiómeros. Por ejemplo, la (-)-carvona es la sustancia responsable de la fragancia asociada al aceite esencial de la menta, mientras que la (+)-carvona tiene el olor fuerte de la semilla de la alcaravea, por lo que, los receptores olfatorios que son quirales distinguen esta sutil diferencia, igual que el sitio activo de la mayoría de las proteínas enzimáticas que son sensibles a la quiralidad. En general, los enantiómeros no interaccionan de la misma forma con otras moléculas quirales, independientemente de que su origen sea biológico o no.



**Figura 7.** Enantiómeros de la carvona.

La quiralidad es la razón por la que ciertos medicamentos tratan malestares tempranos durante el embarazo de una mujer y no causan serios defectos al feto. Por ejemplo, en la industria farmacéutica es necesaria la separación de los enantiómeros ya que sólo así se asegura que no hay efectos terapéuticos opuestos o con efectos dañinos a la salud.

Una de las más grandes inquietudes de los químicos orgánicos sintéticos es la creación de centros asimétricos o quiralidad en las moléculas. Es bien conocida la importancia de los centros quirales en las propiedades farmacológicas y biológicas de los compuestos orgánicos.<sup>30</sup> Esta propiedad no se crea en sí misma y se tiene que obtener empleado quiralidad en la reacción.

A pesar de los avances recientes en estos enfoques, se puede considerar que la electrosíntesis asimétrica es todavía inmadura cuando se compara con los excelentes métodos de síntesis disponibles para un químico sintético.

Estudios recientes han demostrado que los líquidos iónicos pueden mejorar la selectividad para compuestos quirales. Por lo tanto, se han sintetizado varios líquidos iónicos quirales (CILs), donde en uno de los dos iones del líquido iónico posee la quiralidad. Dándole así, una selectividad molecular global.

Cuando una molécula quiral es disuelta en un líquido iónico quiral con su respectivo estereoisómero, el líquido iónico sólo interactuará con una de ellas, donde la interacción molecular sea mayor. Usando esta propiedad, se puede usar a los CILs como catalizadores o como disolventes selectivos en las reacciones quirales.

Los líquidos iónicos quirales han sido diseñados para actuar como disolventes estereoselectivos en síntesis asimétricas, como en una fase quiral en la cromatografía de gases, como un cambio en reactivos y selectores quirales en la determinación de componentes enantioméricos de productos farmacéuticos. Muchos de los líquidos iónicos quirales aprovechan la asimetría ya presente en las moléculas quirales, especialmente en aminoácidos naturales o en los  $\alpha$ -hidróxi-ácidos.

### 3.4. Electrosíntesis orgánica

Por otro lado, se han estudiado mucho las propiedades de los Líquidos iónicos como electrolito para su aplicación en electroquímica, como se mencionó anteriormente. La aplicación de la tecnología electroquímica en los procesos de síntesis orgánica está recibiendo hoy en día gran atención por parte de centros de investigación e industria, no sólo por el hecho de realizar transformaciones químicas difícilmente realizables por los procesos tradicionales, sino principalmente por contribuir a la disminución de la contaminación producida por reactivos involucrados en los procesos.<sup>12</sup>

Existen varias características que hacen que la obtención de compuestos orgánicos por ruta electroquímica sea menos contaminante que por el método químico clásico,<sup>13</sup> por ejemplo: los electrones pueden ser considerados como un reactivo redox en una reacción orgánica de síntesis, siendo posible sustituir oxidantes y/o reductores peligrosos y contaminantes ( $\text{OsO}_4$ ,  $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{NaH}$ ,  $\text{Na}^0$ , etc.) Además, ya que la energía de los electrones se controla mediante el voltaje aplicado, la mayoría de las reacciones de electrosíntesis tienen lugar a temperatura ambiente; más aún, los electrodos se pueden considerar como catalizadores nulos heterogéneos de fácil separación al término de la reacción. El uso de catalizadores redox homogéneos durante la electrólisis permite disminuir la concentración de los reactivos que se emplean en química orgánica tradicional, conservando la selectividad de la reacción. Estos se pueden recuperar, regenerar o fijar en el electrodo, con lo que se disminuye la contaminación por el catalizador y los costos. También cuando disolventes desarrollados por la química verde como los líquidos iónicos y las microemulsiones son usados en electrosíntesis, hacen más ecológicos los procesos de transformación. La posibilidad de realizar electrólisis directas, indirectas o apareadas mejora la economía atómica y la eficacia energética de las reacciones.<sup>14</sup>

Los RTILs como disolventes muestran una presión de vapor despreciable, estabilidad térmica y alta polaridad, siendo sus propiedades fisicoquímicas fácilmente modificables dependiendo de la naturaleza de los iones involucrados, haciendo de esto un sustituto conveniente a los disolventes orgánicos volátiles y un medio adecuado para uso de catalizadores. Estas características les confieren un gran número de aplicaciones en síntesis orgánica, principalmente en catálisis. El IL que contiene el catalizador podría ser fácilmente reutilizado sin pérdida significativa de la actividad catalítica, hecho especialmente interesante para catálisis asimétrica, debido al gran valor añadido de los catalizadores quirales.<sup>32</sup>

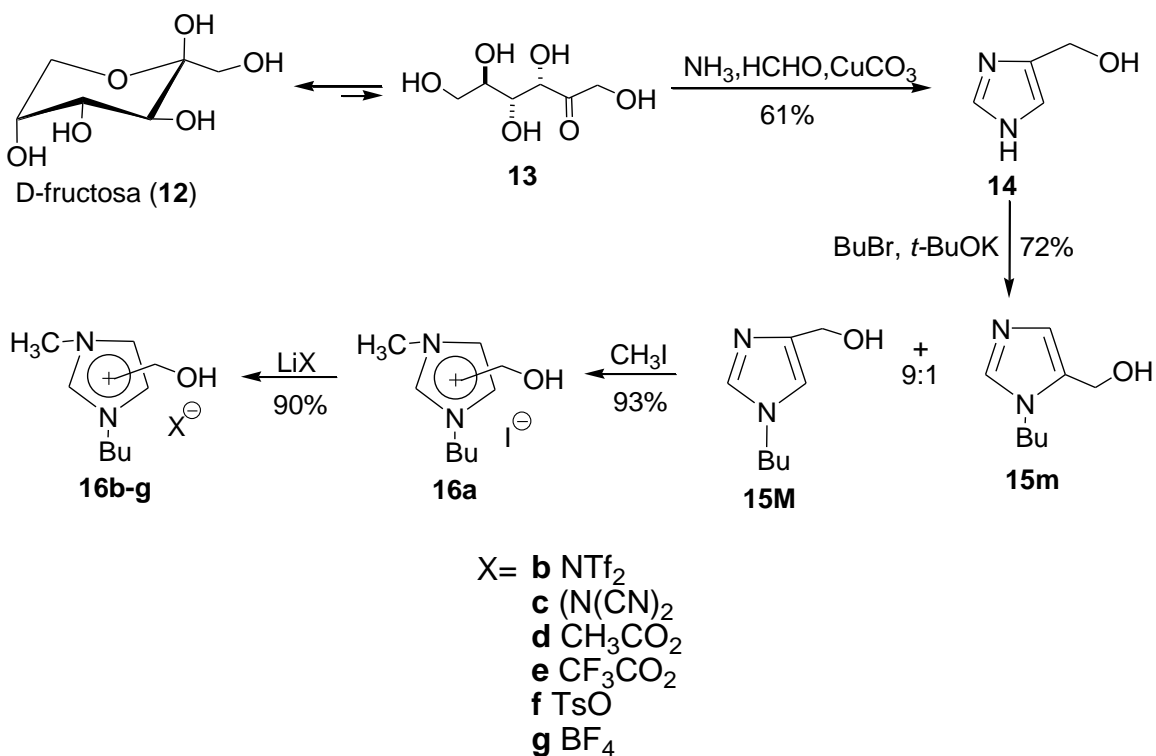
Entre los distintos abordajes empleados para aportar quiralidad a moléculas orgánicas destacan.<sup>31</sup>

- a) Electrosíntesis partiendo de compuestos quirales, la quiralidad ya se encuentra en la molécula de partida.
- b) Electrosíntesis con electrodos quirales, la asimetría se tiene en la interfase donde ocurre la reacción electroquímica.
- c) Electrosíntesis con electrolitos quirales, la quiralidad está en el medio, donde la reacción electroquímica y sus pasos posteriores tienen lugar.
- d) Uso de un disolvente quiral, al igual que la anterior la asimetría está en el medio de reacción.
- e) Inducción asimétrica intermolecular, se adiciona una molécula quiral inerte a la reacción para generar un medio quiral.
- f) Electrosíntesis electroenzimáticas, la transferencia electrónica es mediada por una enzima cuyo cofactor se regenera electroquímicamente.

### 3.5. PREPARACIÓN DE LÍQUIDOS IÓNICOS QUIRALES A PARTIR DE AZÚCARES.

A pesar de la gran cantidad de líquidos iónicos reportados hoy en día, un número limitado de los mismos han sido preparados a partir de recursos renovables. Por ejemplo, algunos aniones han sido sintetizados naturalmente como ocurre con los hidroxí-ácidos, y algunos cationes se han obtenido de amino alcoholes, hidroxí-ácidos, aminoácidos y terpenos. Pero, en este sentido los carbohidratos representan el material más viable y barato en la síntesis de nuevos o ya conocidos líquidos iónicos.<sup>33</sup>

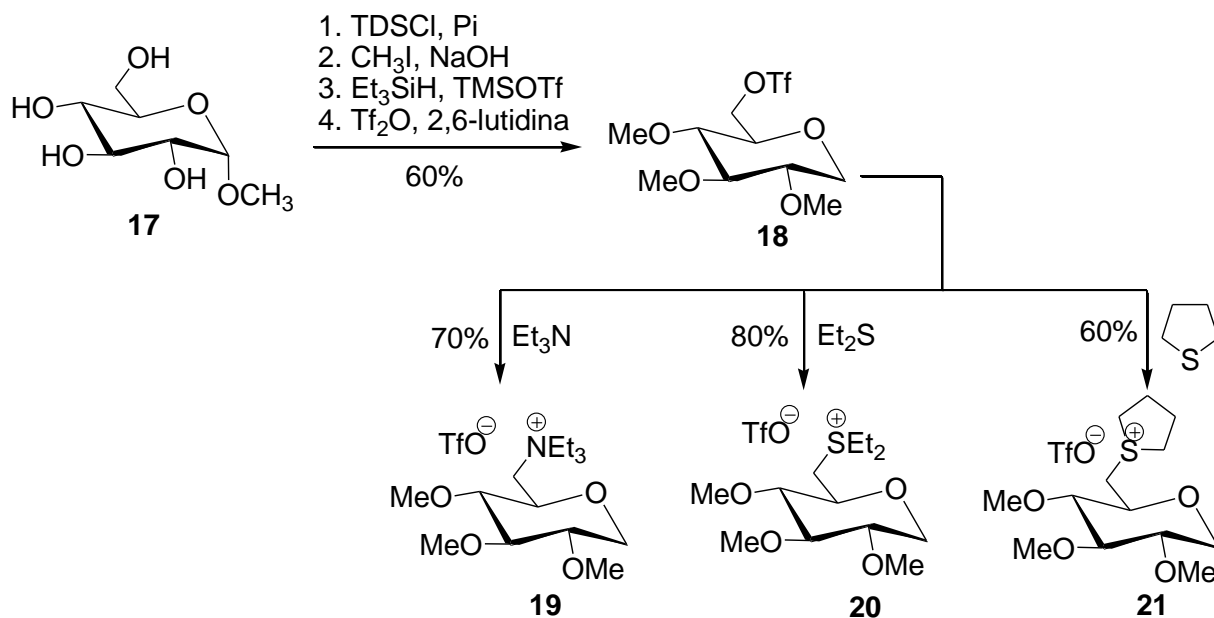
En 2003 Handy y colaboradores describieron la primera síntesis de un líquido iónico a partir de un azúcar natural. Ellos aprovecharon la transformación de la D-fructuosa en un imidazol monosustituido, para preparar **14** (**Esquema 2**) con un rendimiento del 61%. Los autores hicieron algunas modificaciones al procedimiento original, para la obtención de líquidos iónicos (**16a-g**, **esquema 2**), donde el líquido iónico **16b** fue usado como disolvente en reacciones de Heck. En el mismo año Handy reportó el uso de **16b** para la preparación en serie de aductos empleados en reacciones de Diels-Alder.<sup>33</sup> Sin embargo en la síntesis descrita, la quiralidad mostrada por el monosacárido de inicio no es retenida en los productos obtenidos posteriormente, por lo que se obtienen LIs no quirales.



**Esquema 2.** Síntesis de líquidos iónicos a partir de la D-fructuosa.<sup>33</sup>

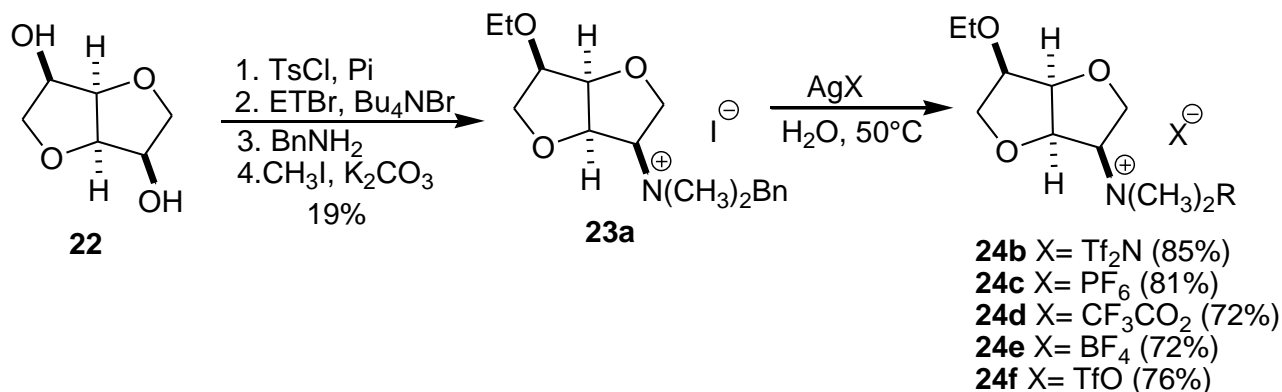
El primer líquido iónico quiral derivado de azúcares fue descrito por Poletti y colaboradores.<sup>5</sup> Ellos desarrollaron la preparación de este tipo de líquidos iónicos debido a que estos compuestos pueden actuar como disolventes en síntesis asimétricas, como fase quiral en cromatografía de gases, y como reactivos de desplazamiento en RMN para la determinación de la composición enantiomérica de los activos en productos farmacéuticos. Además, el uso de carbohidratos como material de partida permite una protección adecuada para líquidos iónicos polioxigenados generando una alta capacidad de coordinación, particularmente usado como catalizador en reacciones órgano-metálicas.<sup>33</sup>

El intermediario clave **18** (Esquema 3), un derivado del tetrahidropirano tetrasustituido, fue obtenido a partir de la D-glucopiranososa metilada, por una secuencia de 4 reacciones. Este fue tratado posteriormente con una sustitución nucleofílica para la obtención de la sal tetraalquilamonio **19**, y las sales sulfonio **20** y **21** (Esquema 3).<sup>33</sup>



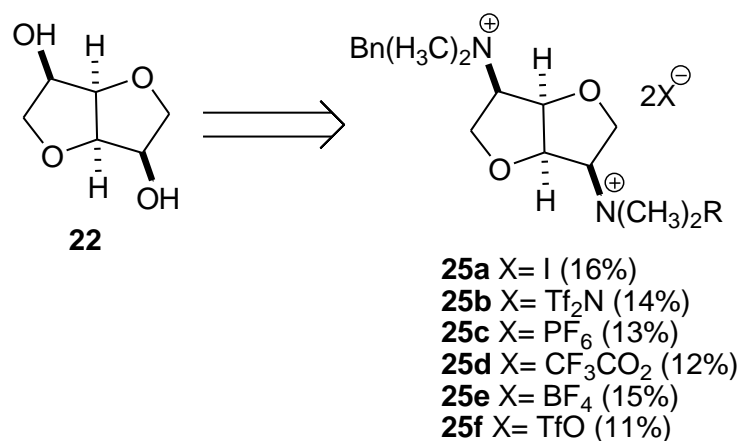
**Esquema 3.** Obtención de sales de sulfonio y tetraalquilamonio a partir de la D-glucopiranososa metilada.<sup>33</sup>

Más tarde Parmar, Malhotra y colaboradores prepararon una familia de líquidos iónicos quirales basados en el tetraalquilamonio, partiendo de 1,4:3,6-dianhydro-D-mannitol denominado *isomannide* **22** (Esquema 4), preparado en gran escala por la catálisis ácida que provoca doble deshidratación de D-mannitol.<sup>33</sup>



**Esquema 4.** Familia de líquidos iónicos quirales tetraalquilamonio a partir del isomannide<sup>33</sup>.

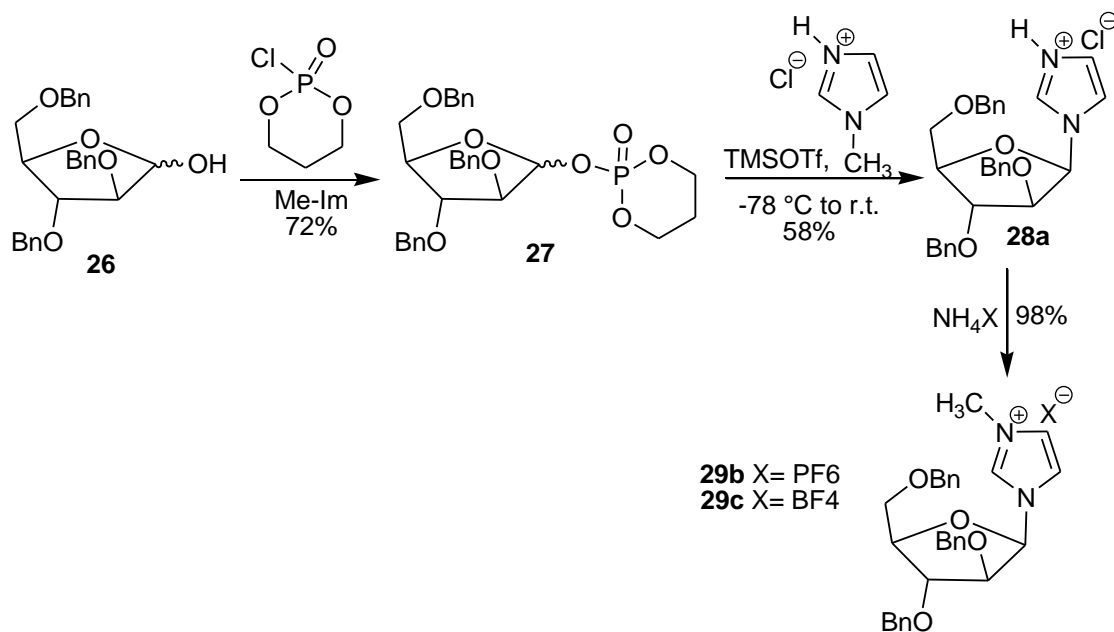
Ellos también descubrieron la preparación de líquidos iónicos bis-tetraalquilamonio **25a-f** (**Esquema 5**) partiendo del mismo compuesto.<sup>33</sup>



**Esquema 5.** Líquidos iónicos quirales bis-tetraalquilamonio a partir de isomannide.<sup>33</sup>

En 2008, el grupo de investigación de Singh reportó la síntesis de líquidos iónicos basados en sales de imidazolio donde la 2,3,5-tri-O-benzyl-D-arabinofuranosa **26** (**Esquema 6**), es fácilmente preparada a partir de la comercial D-arabinosa.<sup>33</sup>





**Esquema 6.** Líquidos iónicos quirales basados en sales de imidazolio a partir de la D-arabinosa.<sup>33</sup>

### 3.6. USO DE LÍQUIDOS IÓNICOS QUIRLAES EN SÍNTESIS ORGÁNICA.

El trabajo pionero en este campo fue publicado por Chauvin y colaboradores en 1995, acerca del uso de N,N'-dialquilimidazolio, isomerización e hidrogenación asimétrica, demostrando la viabilidad para recuperar el catalizador. Sin embargo, los primeros trabajos usando ILs aparecieron más tarde, en el año 2000, cuando el equipo de Song's reportó que los derivados del N,N'-dialquilimidazolio pueden ser disolventes apropiados para mejorar la enantioselectividad en la epoxidación de alquenos y la apertura de anillos de los epóxidos.<sup>32</sup>

Aunque muchas aplicaciones en la catálisis organometálica han sido reportadas en las últimas dos décadas, existen pocas publicaciones acerca de la epoxidación de olefinas catalizadas por complejos de oxomolibdeno usando líquido iónico como medio, siendo éste último un líquido iónico basado en el imidazolio (Im-ILs) el disolvente de elección para la mayoría de los estudios. El primer artículo fue publicado en 2004 por Valente y colaboradores donde el ciclooctano epóxido fue obtenido en un medio de líquido iónico basado en iones imidazolio usando complejos de dioxomolibdeno (VI) como precursores catalíticos, obteniéndose un mejor reciclaje del catalizador.<sup>32</sup>

## 4.0. OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo general

Explorar el uso de la D-glucosamina como materia prima quiral para la síntesis de intermediarios útiles en la preparación de líquidos iónicos quirales, para su uso como medio asimétrico en reacciones de electrosíntesis orgánicas.

### 4.2. Objetivos específicos

4.2.1. Preparar el compuesto Clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-D-glucopiranososa (**30**).

4.2.2. Verificar la reacción de síntesis del imidazol, a partir del compuesto Clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-D-glucopiranososa (**30**).

4.2.3. Realizar la reacción de formación de la sal cuaternaria del Clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-D-glucopiranososa (**30**).

## 5.0. HIPÓTESIS

La D-glucosamina puede ser utilizada como materia prima quiral en la síntesis de intermediarios útiles en la preparación de líquidos iónicos quirales.

## 6.0. JUSTIFICACIÓN

Un gran inconveniente de las reacciones de electrosíntesis es la necesidad de trabajar en disolventes de alta constante dieléctrica que permitan una adecuada disociación de sales que hagan conductora la disolución de trabajo. Las disoluciones acuosas que contienen iones bien disociados son las mezclas electrolíticas más accesibles, baratas y prácticas; desafortunadamente este medio es poco utilizado en el caso de la electrosíntesis orgánica, ya que la mayoría de las sustancias orgánicas no son solubles en agua. La necesidad de usar disolventes adecuados que ayuden a tener en una concentración adecuada la molécula orgánica por transformar es imperativa en esta técnica de síntesis. Por ello, la selección de disolvente y electrolito son uno de los puntos más importantes a tomar en cuenta al diseñar una reacción de electrosíntesis.

En la actualidad, para generar un medio conductor que cumpla con las necesidades de conductividad y poder disociante se recurre al uso de mezclas de agua-alcoholes o disolventes orgánicos polares, en compañía de electrolitos solubles en ellos, generalmente costosas sales cuaternarias de amonio en alta concentración (0.05 a 0.5 M). En muchas ocasiones no se puede eliminar el uso de un disolvente orgánico de baja volatilidad y difícil recuperación, por lo que su reciclaje es poco frecuente. El uso de líquidos iónicos representa una alternativa de gran interés para resolver los inconvenientes mostrados anteriormente.

Los líquidos iónicos, por ser sales (generalmente orgánicas) líquidas a temperatura ambiente, presentan propiedades fisicoquímicas que difieren en su totalidad a las disoluciones que contienen iones solvatados, y por tanto pueden subsanar las limitaciones de los disolventes y electrolitos comunes. Por ello son ideales para trabajar en electrosíntesis orgánica estos pueden ser fácilmente reciclables, su uso representa una gran ventaja al sustituir el electrolito soporte de alto costo y el ahorrar tiempo al evitar su separación después de la electrólisis. La mayor parte de moléculas orgánicas son solubles en los líquidos iónicos y la sustitución de los disolventes orgánicos volátiles no repercute en la cantidad de materia que se puede transformar durante la electrólisis, ya que se mantienen una alta solubilidad durante la electrólisis.

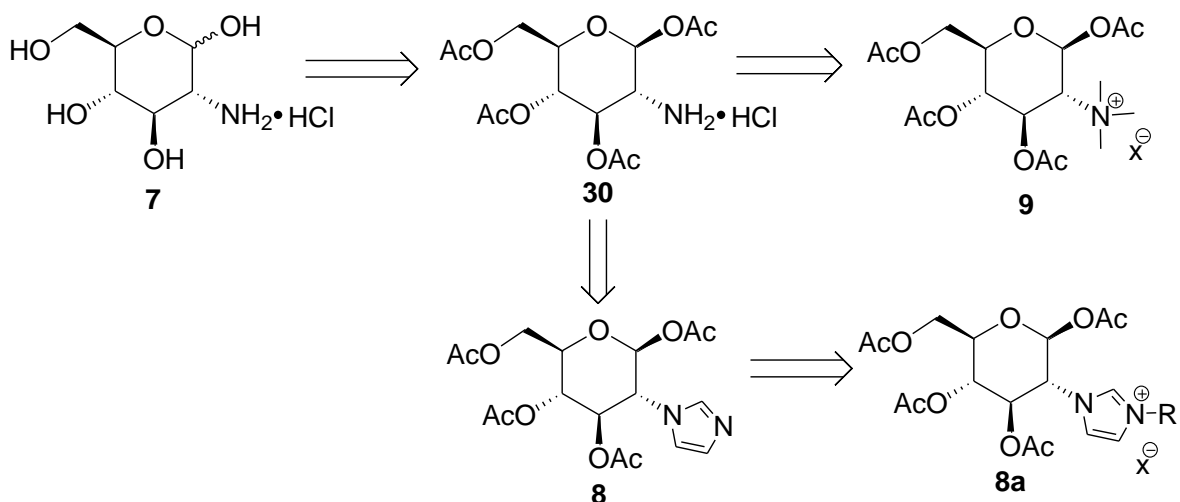
La gran expansión en la investigación de líquidos iónicos tanto en su síntesis como en sus aplicaciones se refleja en la gran cantidad de artículos, patentes y reportes (17,398 de 2007-2010) que versan sobre el tema en los últimos años. Entre estos, 2655 procesos patentados involucran líquidos iónicos como parte fundamental del proceso, haciéndolo más ventajoso en términos económicos y ecológicos. Dentro de estos, los procesos de síntesis asimétrica con líquidos iónicos son de gran interés, surgiendo patentes para realizar asimétricamente hidrogenaciones catalíticas, resoluciones quirales, bio-reducciones, reducciones de enaminas, reacciones de esterificación. Varios de estos procesos emplean líquidos iónicos quirales para tener un medio asimétrico que asegure un alto rendimiento enantiomérico. La síntesis de los líquidos iónicos quirales plantea la modificación de los aniones o cationes clásicos con una unidad ópticamente activa. Para ello se han empleado compuestos de origen natural, lo que asegura un bajo costo por la biodisponibilidad y por su alta pureza enantiomérica. Con todo esto se observa la alta versatilidad de estas sustancias en las aplicaciones industriales.<sup>2</sup>

Por lo anterior, se aplicará una metodología sintética a nivel laboratorio, para hacer uso de la D-glucosamina como materia prima quiral en la obtención de intermediarios para la síntesis de líquidos iónicos quirales y para obtener un disolvente y como electrolito en reacciones de electrosíntesis orgánicas asimétricas.

## 7.0. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

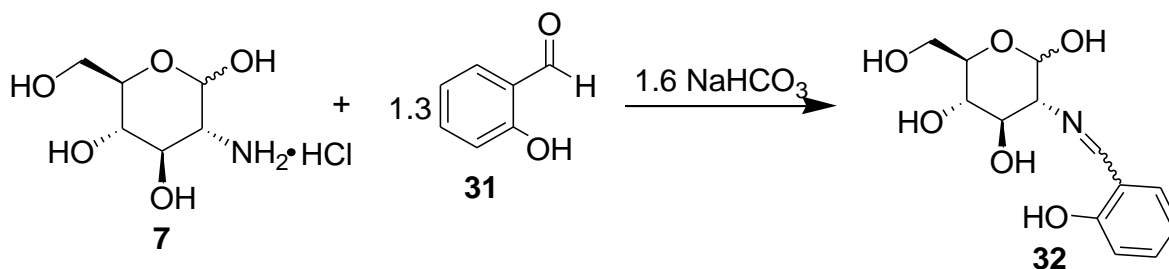
Como se ha mencionado anteriormente, a pesar de la gran cantidad de líquidos iónicos reportados hoy en día, un número limitado de los mismos han sido preparados a partir de recursos renovables; en este sentido los carbohidratos representan el material más viable y barato en la síntesis de nuevos líquidos iónicos.<sup>33</sup>

Fue por ello que surgió el interés por la D-glucosamina (**7**) quien por su economía y por ser un recurso abundante de quiralidad, además de su amplia disponibilidad en forma pura y bajo costo, representa un recurso de partida interesante para la preparación de líquidos iónicos quirales. Donde una vez planteados los objetivos se propone la siguiente ruta de síntesis (**Esquema 7**) para la obtención del ciclo del imidazol y de la sal de amonio cuaternaria, ambos compuestos potencialmente útiles en el área de líquidos iónicos.



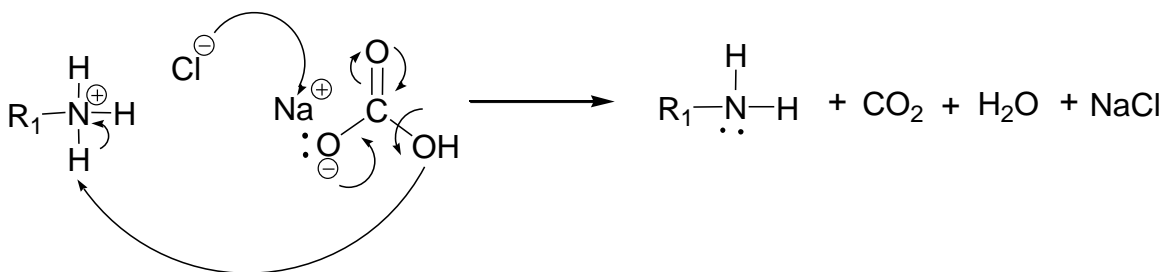
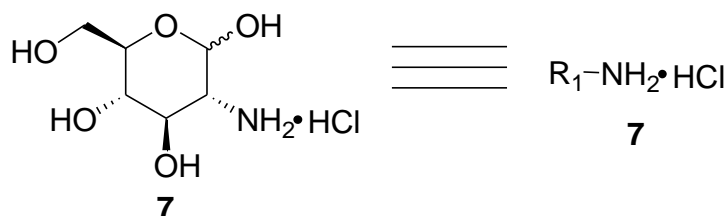
**Esquema 7.** Estrategia sintética para la obtención del ciclo del imidazol y el ion imidazolium, así como la sal de amonio cuaternaria.

Con esta idea, la reacción inicial para la obtención del intermediario de interés, es la protección del grupo amino de la D-glucosamina (**7**), con salicilaldehído en una solución acuosa de bicarbonato de sodio, obteniendo una mezcla isomérica (E/Z) con un rendimiento del 90.93% (**Esquema 8**).

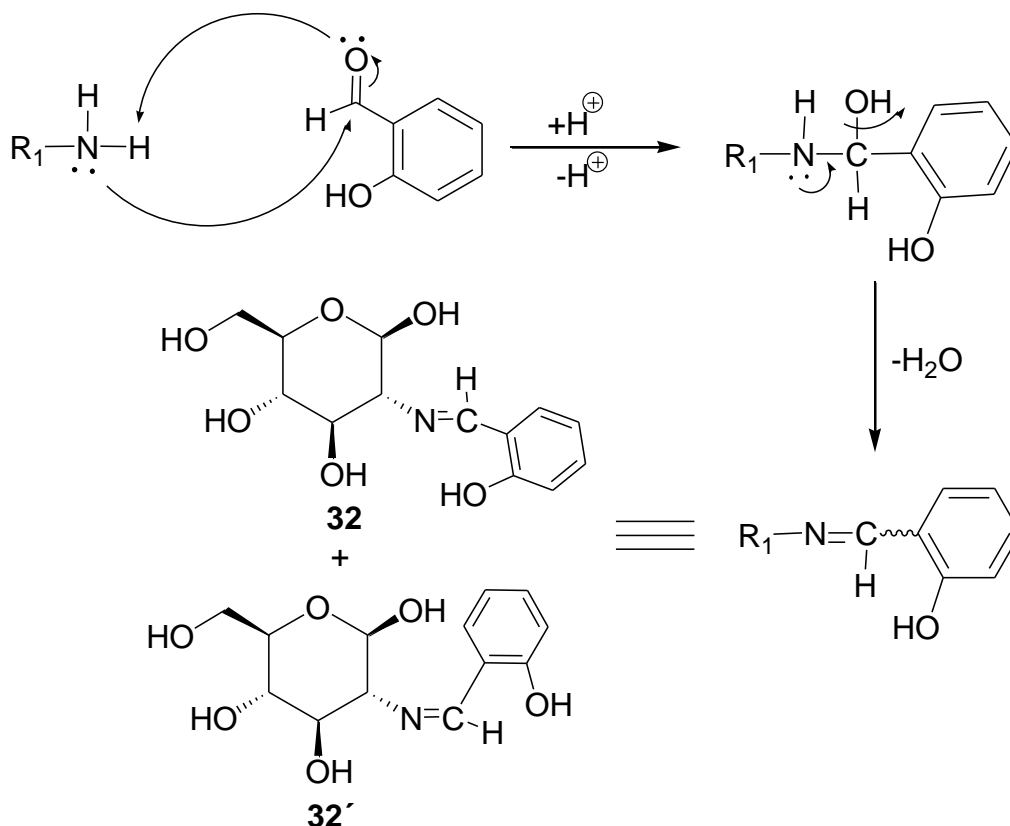


**Esquema 8.** Protección del grupo amino de la D-glucosamina (**32**).

De modo que para llevar a cabo la reacción es propuesto el siguiente mecanismo para llevar a cabo la protección del grupo amino (**Esquema 9**).



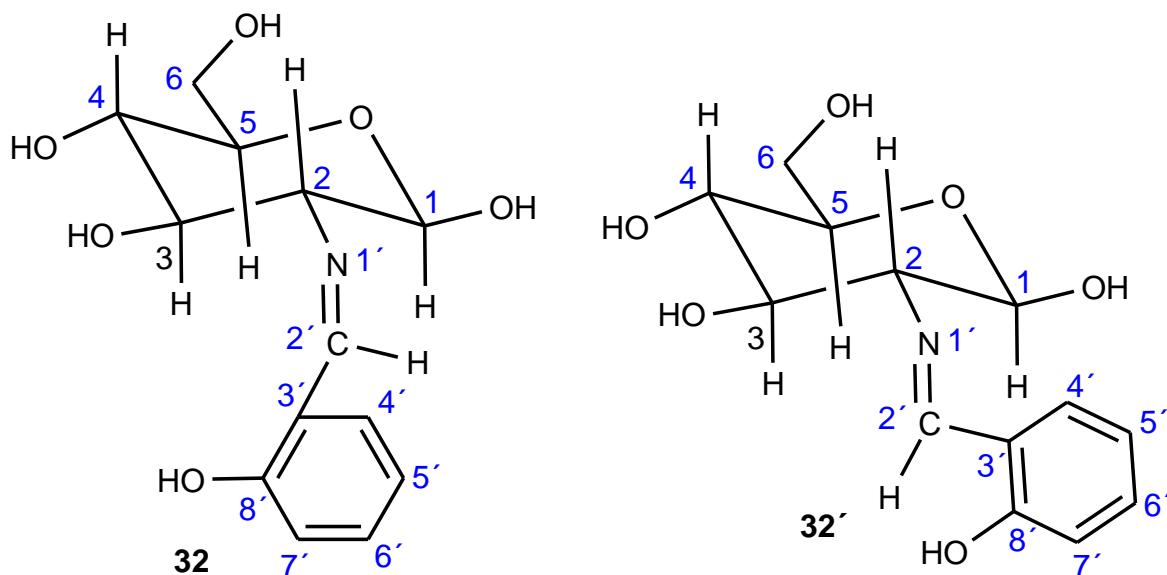




**Esquema 9.** Mecanismo de reacción para la protección del grupo amino.

A pesar de tratarse de una reacción sencilla, la agitación toma un papel importante en la reacción ya que de no ser la adecuada el rendimiento se ve afectado de manera negativa; debido a que conforme la reacción se va llevando a cabo el producto comienza a precipitar, y al tratarse de un compuesto sólido éste puede saturar el sistema por lo que la agitación y por ende la interacción intramolecular se torna más complicada; es por ello que la agitación se debe mantener constante durante todo el proceso.

Como no hay control de la estereoquímica de la reacción de formación de la imina, se obtiene una mezcla de isómeros (**Figura 8**). Esto se observa claramente en el espectro de RMN  $^1H$  (ver anexo **Espectro 1**) ya que las señales características del producto **32** aparecen dobleteadas. Entre las señales dobles más evidentes que se observan son, dos señales simples anchas a 14.05 ppm y 13.35 ppm asignadas a los protones fenólicos del menor y del mayor isómero respectivamente. Además hay dos señales de simples en 8.47 ppm y 8.39 ppm que integran para un hidrógeno del menor y del mayor isómero respectivamente, que corresponden al hidrógeno 2', que forma parte del carbono que está formando la imina.



**Figura 8.** Isómeros E/Z del producto **32**.

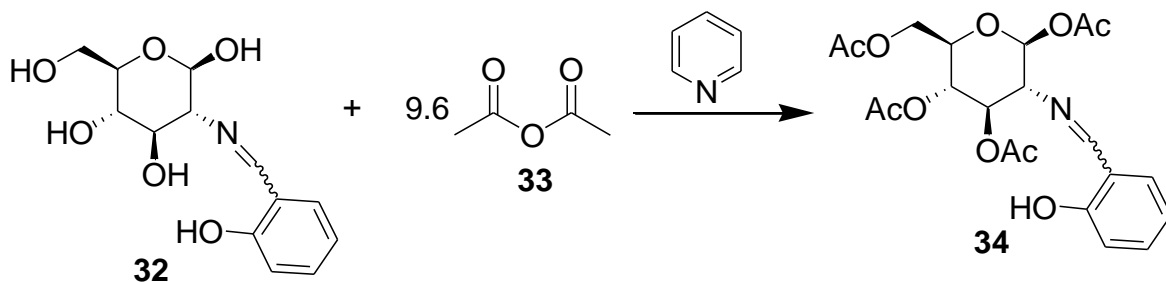
De modo que las señales que corresponden al isómero mayoritario comienzan en 13.35 ppm donde se observa una señal simple que corresponde a los protones fenólicos. En 8.39 ppm se observa una señal simple que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno de la posición 2', que pertenece al carbono que está formando la imina. En 7.46 ppm se observa una señal doble de doble que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno de la posición 4'. En seguida en 7.32 ppm se observa una señal múltiple que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno de la posición 6'. En 6.90 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos, que corresponde a los hidrógenos de las posiciones 5' y 7'. A continuación en 6.75 ppm se observa una señal ancha que integra para un hidrógeno, que corresponde al grupo hidroxilo. A campos más altos 4.98 ppm se observa una señal doble que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno de la posición 1 denominado anomérico y que es un protón hemicetalico. A continuación en 3.72 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos, que corresponden a uno de los hidrógenos de la posición 6, tanto del isómero mayor como del isómero menor. En 3.49 ppm se observa una señal doble que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno de la posición 4 del mayor isómero. Mientras que en 3.27 ppm se observa una señal doble que integra para un hidrógeno, que corresponde al otro hidrógeno de la posición 6. Finalmente en 2.86 ppm se observa una señal doble de doble que integra para dos hidrógenos, que corresponden a los hidrógenos de la posición 2, tanto del mayor isómero como del menor isómero.

De la misma manera las señales que corresponde al isómero minoritario comienzan en 14.05 ppm donde se observa una señal simple que corresponde a los protones fenólicos. En 8.47 ppm se observa una señal simple que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno de la posición 2', que pertenece al carbono que está formando la imina. En 7.40 ppm se observa una señal doble de doble que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno de la posición 4'. En 7.29 ppm se observa una señal múltiple que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno de la posición 6'. En 6.85 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos, que corresponde a los hidrógenos de la posición 5' y 7'. A continuación en 6.55 ppm se observa una señal doble ancha, que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno del grupo hidroxilo. En campos más altos 4.71 ppm se observa una señal doble que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno de la posición 1. A continuación en 3.72 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos que corresponden a uno de los hidrógenos de la posición 6, tanto del isómero mayor como del isómero menor. En 3.55 ppm se observa una señal doble que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno de la posición 4. En seguida en 3.29 ppm se observa una señal doble que integra para un hidrógeno que corresponde al otro hidrógeno de la posición 6. Finalmente en 2.86 ppm se observa una señal doble de doble que integra para dos hidrógenos, que corresponden a los hidrógenos de la posición 2, tanto del mayor isómero como del menor isómero.

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (ver anexo **Espectro 2**) se observa la señal en 131.7 ppm se observa la señal que corresponde al carbono de la posición 8' que está unido al grupo hidroxilo. En campos más altos en 92.0 ppm se observa la señal que corresponde al carbono 2' que está formando la imina. En 70.6 ppm se observa la señal que corresponde al carbono de la posición 2. Finalmente en 61.1 ppm se observa la señal que corresponde al carbono de la posición 6, que es el único  $\text{CH}_2$  que aparece en nuestra molécula.

Este proceso transcurre de manera eficiente, por lo que el producto obtenido es un sólido amarillo con P.f. 183-186°C siendo lo suficientemente puro para no hacer necesario un método de purificación, por lo que el producto **32** se trató en su forma cruda para la siguiente reacción.

Una vez obtenido **32** se procedió con la acetilación de los grupos hidroxilo del amino azúcar, usando anhídrido acético como agente de acetilación y piridina como base para la obtención de **34** (**Esquema 10**).



**Esquema 10.** Acetilación de los grupos hidroxilo.

En un principio el rendimiento obtenido de esta reacción fue del 11.97%, donde un exceso de agua durante el lavado del producto pudo hidrolizar el mismo formando un aceite color amarillo, de modo, que éste tuvo que ser tratado en una columna de sílice (1cm) con 60mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , secado en rotavapor y congelado durante 1 semana, logrando recuperar un sólido color pálido con P.f. 134-136°C.

Con la problemática mencionada anteriormente se tomaron algunas precauciones para reacciones posteriores, donde el material usado fue previamente secado en estufa a 120°C, se destiló tanto el anhídrido acético como la piridina antes de usarse, además de trabajar en una atmósfera inerte. Así mismo, la cantidad de agua usada en la reacción para el lavado del producto debe de ser la adecuada, en una proporción de 100mL por cada 10g de **32** aproximadamente. Con estas precauciones se logró obtener un sólido cristalino color blanco, con aroma dulce, en un rendimiento del 65.77%, y un P.f. 134-136°C.

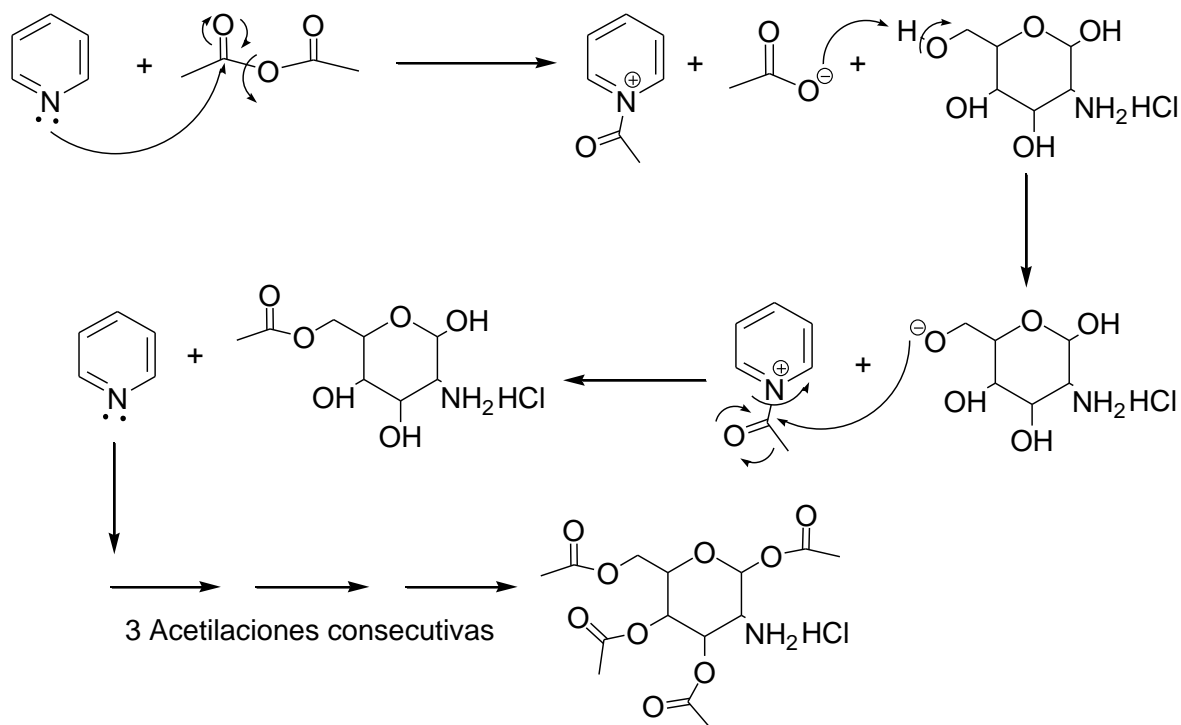
El análisis de RMN  $^1\text{H}$  (ver anexo **Espectro 4**), para este producto **34** muestra una pequeña señal en 11.98 ppm que corresponde al grupo hidroxilo del fenol. A continuación en 8.33 ppm observamos una señal simple que integra para un hidrógeno, que corresponde al carbono que está formando la imina. En seguida en 7.36 ppm observamos una señal doble de dobles de dobles que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno de la posición 6'. A continuación se observa una señal doble de doble en 7.28 ppm que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno en posición 4'. En seguida se observa una señal doble 6.98 ppm que integra para un hidrógeno que corresponde al hidrógeno en la posición 7'. Mientras que en 6.90 ppm se observa una señal doble de dobles de dobles que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno de la posición 5'. En campos un poco más altos se comenzó a ver los hidrógenos correspondientes al ciclo de la azúcar, donde en 5.91 ppm observamos una señal doble que corresponde al hidrógeno en posición 1. En seguida se observan dos señales triples, una en 5.45 ppm que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno de la posición 3, mientras que la otra señal se observa en 5.15 ppm que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno de la posición 4.

A continuación en 4.39 ppm se observa una señal doble de doble que integra para uno de los hidrógenos, que corresponde al carbono de la posición 6. Mientras que en 4.15 ppm se observa una señal doble de doble que integra para el otro hidrógeno, que corresponde al carbono de la posición 6. En seguida en 4.00-3.95 ppm se observa una señal múltiple que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno en la posición 5. Después en 3.49 ppm se observa una señal doble de doble que integra para un hidrógeno que corresponde al hidrógeno en la posición 2. Finalmente se observan cuatro señales simples en 2.10 ppm, 2.045 ppm, 2.043 ppm y 1.92 ppm donde cada señal integra para 3 hidrógenos, que corresponden a los cuatro grupos acetilo.

El análisis de IR (ver anexo **Espectro 5**) muestra una banda ancha en  $3466.3\text{cm}^{-1}$  que corresponde a la vibración C-H del grupo aromático, así como la banda en  $2935.8\text{cm}^{-1}$  que corresponde a las vibraciones N-H de la amina y es esqueleto de la glucosamina. También se observa la banda fina en  $1749.2\text{cm}^{-1}$  que corresponde a los C=O de los acetilos, mientras que en  $1628.8\text{cm}^{-1}$  se observa una banda fina que corresponde a las vibraciones C=C de grupo aromático. En  $1490\text{cm}^{-1}$  se observa una banda fina que corresponde a las vibraciones C=N que forman la imina. En  $1367.8\text{cm}^{-1}$  se observa una banda fina que corresponde a las vibraciones -CH<sub>3</sub> que corresponden a los acetilos. En  $1276.8\text{cm}^{-1}$  se observa una banda fina que corresponde a las vibraciones C-O de los grupos acetilo. En seguida en  $1214.7\text{cm}^{-1}$  se observa una banda ancha que pertenece a la vibración -OH del grupo fenilo. Finalmente de  $899.4\text{-}600.2\text{cm}^{-1}$  se observan las bandas finas que corresponden a la presencia del ciclo de la azúcar.

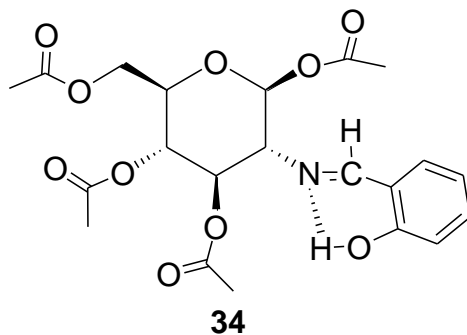
Este producto se logró obtener sin impurezas por lo que el proceso transcurre de manera eficiente. De modo que **34** también fue usado en su forma cruda para la siguiente reacción.

Para la acetilación de los grupos hidroxilo se propone el siguiente mecanismo de reacción (**Esquema 11**).



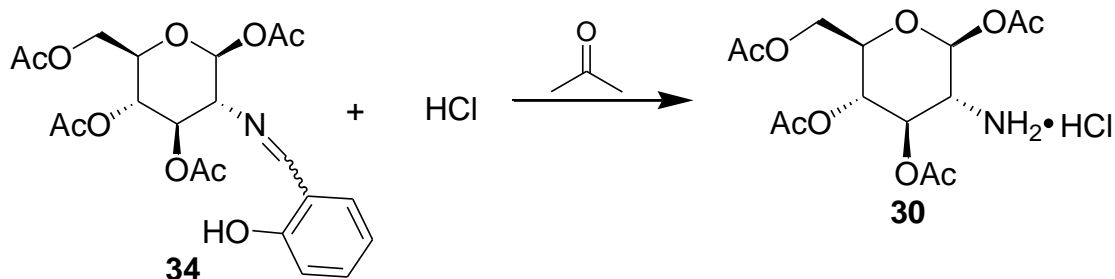
**Esquema 11.** Mecanismo de la acetilación de los grupos hidroxilo.

Sin embargo, es importante señalar que dicho producto (**34**), es un producto muy sensible a la humedad del ambiente, descomponiéndose en un tiempo relativamente corto, por lo que este debe de ser almacenado en condiciones inertes o hacer uso del mismo lo más rápido posible. Se asume que esta inestabilidad se debe al protón fenólico aunque es más ácido que los hidroxilos alifáticos no se acetila, ya que en el espectro de RMN sólo se observan 4 acetilos y el protón fenólico se observa en campos bajos como un singulete ancho. Lo anterior sugiere que el protón se encuentra interaccionando con el par de electrones del nitrógeno de la imina lo que lo convierte poco reactivo. Otro punto de inestabilidad puede ser el enlace imina que puede ser hidrolizado por la humedad y trazas de piridina en la muestra.



**Figura 9.** Protón fenólico formando puente de hidrógeno con el Nitrógeno.

Una vez acetilados los grupos hidroxilo, se procedió a la desprotección de la imina mediante hidrolisis ácida con ácido clorhídrico y acetona (**Esquema 12**) para obtener compuesto **30** que ofrece un grupo amino libre, y que es de nuestro interés para la formación de la sal de amonio cuaternaria o en la formación del imidazol.



**Esquema 12.** Desprotección del grupo imino.

En la primera reacción se logró obtener un rendimiento del 21.6% como un sólido color blanco con P.f. 210-215°C, haciendo uso de ácido clorhídrico 0.5N, este bajo rendimiento puede deberse a la calidad del reactivo, ya que el ácido clorhídrico empleado tiene bastante tiempo almacenado, lo que disminuye su pureza, recordando que el cloruro de hidrógeno el cual es un gas se disuelve en agua para formar el ácido clorhídrico con una concentración del 37.5%. Pero al estar tanto tiempo expuesto al ambiente, la concentración del agua contenida en el ácido pudo aumentar disminuyendo la pureza del reactivo. Fue por ello que se decidió reemplazar el uso del ácido clorhídrico 0.5N por ácido clorhídrico concentrado, aumentando nuestro rendimiento a 51.93%, de igual manera se obtuvo un sólido color blanco con P.f. 210-215°C.

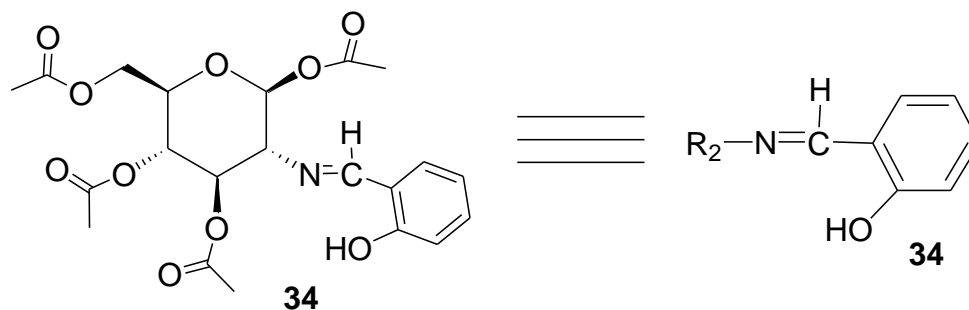
En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (ver anexo **Espectro 6**), para este producto **30** ya no se observan señales de los hidrógenos aromáticos por lo que no hay restos de materia prima. Por otra parte, en 7.84 ppm se observa una señal simple que corresponde a la amina. En 5.86 ppm muestra una señal doble de doble que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno en posición 1 que es el protón anomérico. En seguida se observan dos señales de triplete, una en 5.33 ppm que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno en posición 3, y la otra señal se observa en 4.88 ppm que integra para un hidrógeno, que corresponde la hidrógeno en posición 4. En campos más altos observamos dos señales dobles de dobles, una en 4.17 ppm que integra para un hidrógeno y otra en 3.97 ppm que integra para un hidrógeno, ambas señales corresponden a los hidrógenos ubicados en la posición 6. Mientras que en 3.90 ppm se observa una señal doble de doble que integra para un hidrógeno, que corresponde la hidrógeno de la posición 5.

En seguida se observa una señal doble de doble en 3.37 ppm que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno en posición 2. Finalmente se observan cuatro señales simples en 2.11 ppm, 1.99 ppm, 1.94 ppm y 1.92 ppm, donde cada una de ellas integra para tres hidrógenos, que corresponden a los cuatro grupos acetilo.

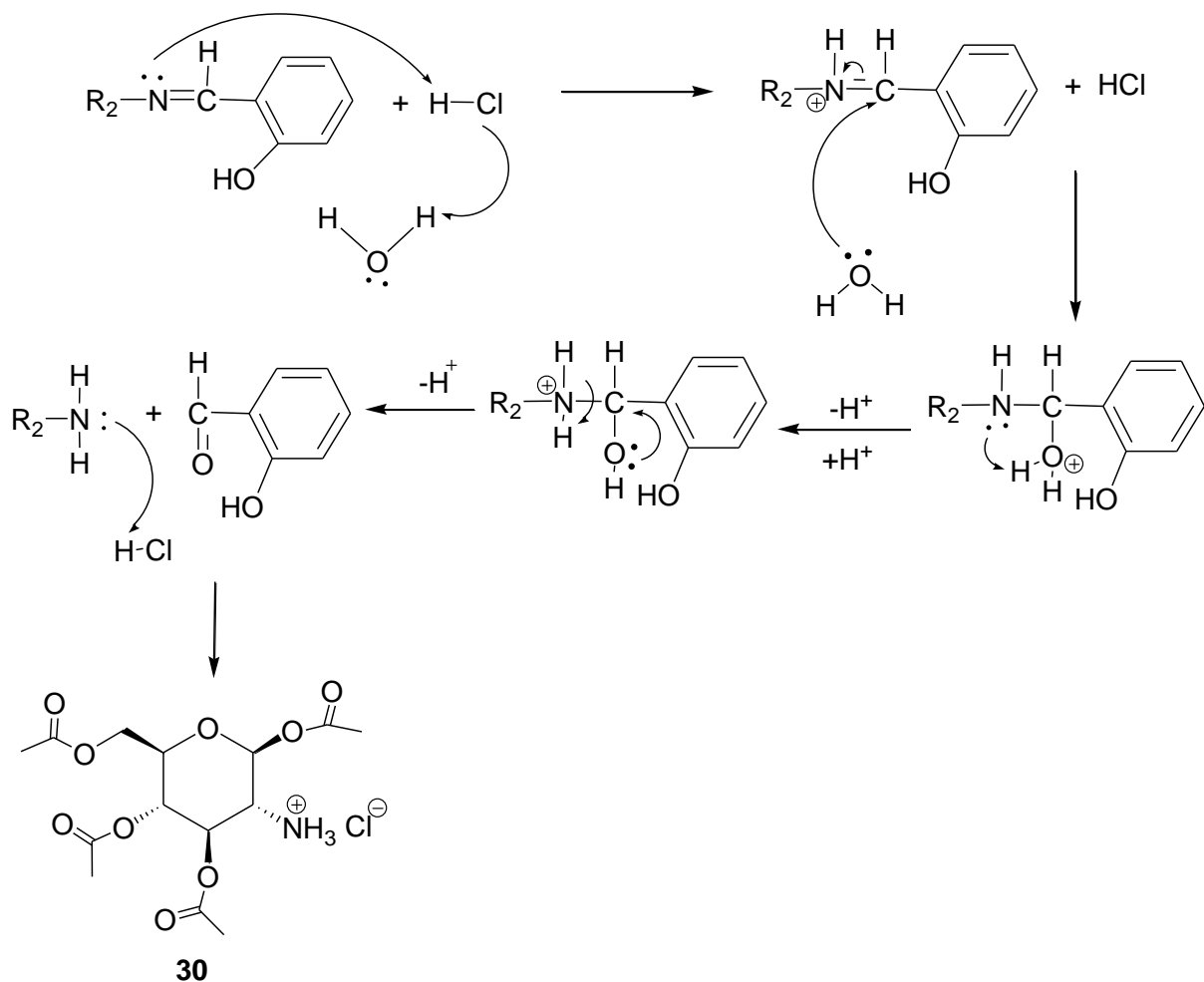
El análisis de IR (ver anexo **Espectro 7**) muestra una banda ancha en  $2923.5\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a la vibración  $-\text{NH}_2$  de la amina. En  $1757.4\text{ cm}^{-1}$  se observa una banda fina que corresponden a las vibraciones  $\text{C}=\text{O}$  de los acetilos. En seguida en  $1365.5\text{ cm}^{-1}$  se observa la banda que corresponde a la vibración  $-\text{CH}_3$  de los acetilos. En  $1204.9\text{ cm}^{-1}$  se observa una banda fina que corresponde a las vibraciones  $\text{C}-\text{O}$ . Finalmente en  $1037.8\text{-}600.1\text{ cm}^{-1}$  se observa una serie de bandas finas que corresponden a las vibraciones  $\text{C}-\text{C}$  del ciclo de la azúcar.

Se concluye que la reacción se lleva a cabo de manera limpia, ya que no existen restos de materia prima ni señales de impurezas en los espectros y sólo se observan las señales características del compuesto **30**. Sin embargo, el único inconveniente de la reacción es que al usar  $\text{HCl}$  concentrado se obtiene un sólido colorido, lo que hace necesaria su purificación por recristalización pero el producto es recuperado en su totalidad, a diferencia de la amina protegida (**34**) el compuesto desprotegido (**30**) es estable al ambiente.

Para esta reacción es propuesto el siguiente mecanismo de reacción (**Esquema 13**).



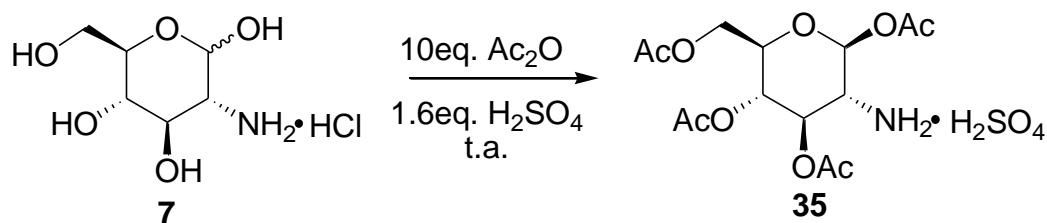




**Esquema 13.** Mecanismo de reacción para la desprotección del grupo amino.

Sin embargo, con el fin de hacer más eficiente el proceso de acetilación de la glucosamina, se buscó eliminar el uso de reactivos altamente tóxicos como lo son la piridina y el ácido clorhídrico que fácilmente pierde concentración, además de disminuir los pasos de reacción para la obtención del compuesto **35**, logrando una química más verde y más amigable con el medio ambiente.

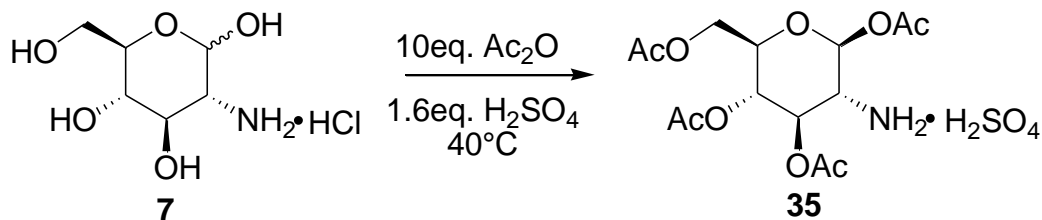
Para este fin fueron aplicadas las condiciones descritas por Wang donde emplea el anhídrido acético y el ácido sulfúrico para la obtención de la glucosamina acetilada cambiando el ión  $Cl^-$  por el ión  $HSO_4^-$  (**Esquema 14**).



**Esquema 14.** Acetilación de la glucosamina a temperatura ambiente.

Así, las mejores condiciones descritas por Wang son el uso de 1 equivalente del clorhidrato de glucosamina (**7**), 10 equivalentes de anhídrido acético y 1.6 de ácido sulfúrico, en agitación constante durante 20 horas, a temperatura ambiente. Además de hacer la adición gota a gota ya que se trata de una reacción exotérmica. Se adicionó etanol en frío y gota a gota para precipitar el producto y se recrystalizó con acetato de etilo. El rendimiento de dicha reacción fue de 94.92%, obteniendo un sólido color blanco con P.f. 162-169°C.

Del mismo modo, se emplearon las mismas condiciones de reacción pero en esta ocasión se cambió la agitación a temperatura ambiente por agitación a una temperatura de 40 °C, para disminuir el tiempo de reacción a 6 horas. De este proceso se obtiene un sólido color blanco con P.f. 162-169°C, con un rendimiento de 65.66%. Lo que hace más conveniente realizarlo por un periodo prolongado.



**Esquema 15.** Acetilación de la glucosamina con calentamiento.

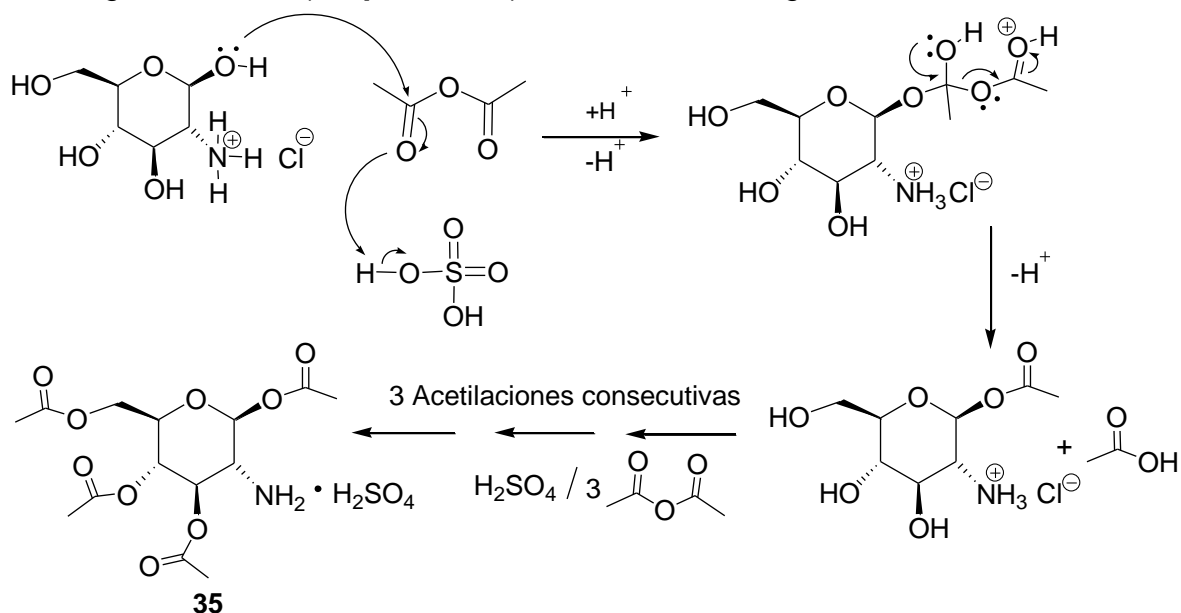
El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (ver anexo **Espectro 8**), para este producto **35** muestra una señal ancha en 8.45 ppm que integra para tres hidrógenos, que corresponden a los hidrógenos de la amina. No se observan las señales de los grupos hidroxilo de la materia prima, pero si se observa una señal doble en 6.16 ppm que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno de la posición 1 que es el protón anomérico. En seguida se observan dos señales dobles de dobles, una en 5.24 ppm que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno de la posición 3, y otra en 4.99 ppm que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno de la posición 4. En campos un poco más altos 4.16 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos, que corresponden a los hidrógenos en la posición 6. A continuación se observa una señal doble de doble en 3.97 ppm que integra para un hidrógeno,

que corresponde al hidrógeno de la posición 5. En seguida en 3.52 ppm se observa una señal doble de doble que integra para un hidrógeno, que corresponde al hidrógeno de la posición 2. Finalmente se observan cuatro señales simples en 2.18ppm, 2.03ppm, 1.986ppm y 1.982ppm, que integra cada una para tres hidrógenos que pertenecen a los grupos metilo de los cuatro grupos acetilo que integran nuestra molécula.

El análisis de IR (ver anexo **Espectro 9**) muestra una banda ancha en  $3532.7\text{cm}^{-1}$  que corresponde a la vibración N-H de la amina. En  $2919.7\text{cm}^{-1}$  se observan varias bandas que corresponden a las vibraciones C-H del ciclo de la azúcar. Mientras que en  $1739.4\text{cm}^{-1}$  se observa una banda fina que corresponde a las vibraciones C=O de los acetilo. En  $1364.1\text{cm}^{-1}$  se observa una banda fina que corresponde a las vibraciones  $-\text{CH}_3$  de los metilos. En  $1206.5\text{cm}^{-1}$  se observa una banda fina que corresponde a las vibraciones C-O. Finalmente en  $585.2\text{cm}^{-1}$  se observa una serie de bandas que corresponden a las vibraciones C-C del ciclo de la azúcar.

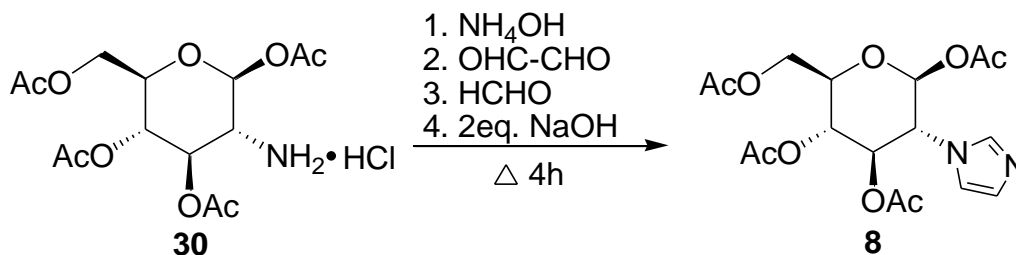
Aunque el primer proceso con agitación a temperatura ambiente requiere una mayor cantidad de tiempo, resulta ser más eficiente y limpio que el segundo proceso con agitación a  $40^\circ\text{C}$ , es por ello que se trabajó con dicha metodología.

En este sentido, se propone la siguiente ruta de reacción para la acetilación de la glucosamina (**Esquema 16**) con la metodología anteriormente descrita.



**Esquema 16.** Mecanismo de reacción para la acetilación de la glucosamina.

Una vez obtenido el producto deseado para la síntesis propuesta se buscó obtener la formación del imidazol (**8**) a partir del clorhidrato tetraacetilado **30** (**Esquema 17**).

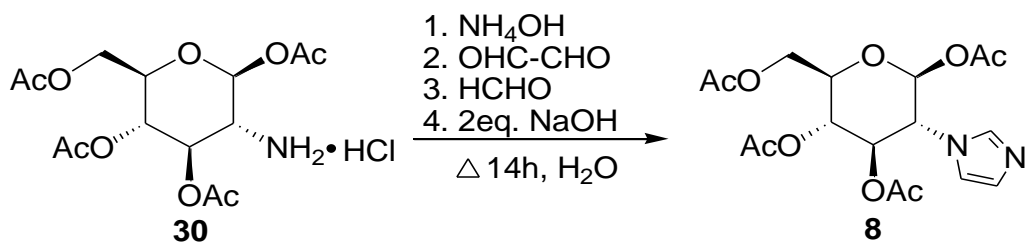


**Esquema 17.** Formación del Imidazol a partir de **30**.

Para este proceso se buscó seguir la metodología descrita por Bao<sup>37</sup>, empleando glioxal, formaldehído, hidróxido de amonio e hidróxido de sodio para la formación del imidazol, agitando la mezcla durante 4 horas y con calentamiento de 50°C. Para un primer intento se usaron únicamente 250mg de **30**, por lo que las cantidades de los reactivos antes mencionados son muy pequeñas del orden de microlitros, ya que son usados en un relación 1:1. Del crudo de reacción y una vez tratado con extracciones de acetato de etilo, se obtuvieron 61.6mg (23.59%) de un aceite color ámbar.

El espectro de RMN <sup>1</sup>H (ver anexo **Espectro 12**), para este producto **8** muestra una señal simple en 7.80ppm que corresponde la amina. Además de las señales que conforman la azúcar. Del mismo modo el análisis de IR (ver anexo **Espectro 13**) se observan las señales características de la amina, los acetilos y el ciclo de la azúcar. Por lo la mayor parte del producto obtenido se trata de materia prima.

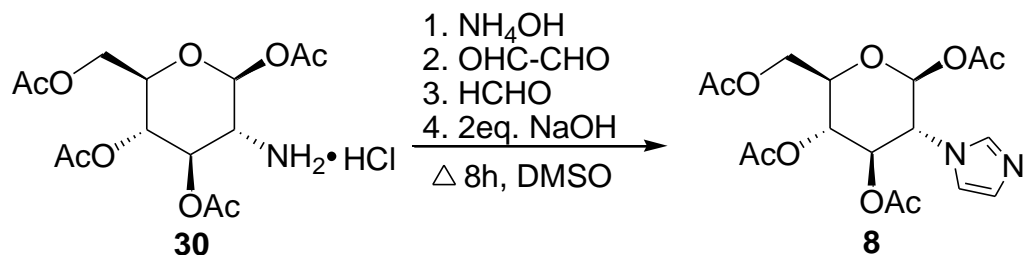
Nuevamente se llevó a cabo la reacción, pero se utilizó agua para solubilizar la glucosamina acetilada (**30**) y se incrementó el tiempo de reacción a 14 horas (**Esquema 18**). Del crudo de reacción se obtuvo un aceite color ámbar que corresponde al 43.88% (114.8mg).



**Esquema 18.** Formación del Imidazol a partir del grupo amino de **30**.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (ver anexo **Espectro 14**), para este producto **8** muestra una señal simple en 7.39 ppm que corresponde al cloroformo. Además de todas las señales correspondientes a la materia prima. Pero en 4.79ppm se observa una señal ancha que pudiera corresponder a la amina libre que se quedó sin reaccionar o bien el agua que se utilizó como disolvente y que no se quitó en su totalidad. El análisis de IR (ver anexo **Espectro 15**) muestra una banda ancha en  $3398.2\text{-}3272.1\text{cm}^{-1}$  que pudiera corresponder a la formación de algún derivado como una amina alifática. Sin embargo, las señales mayoritarias corresponden al azúcar inicial; por lo que nuevamente la reacción no se llevo a cabo y se recuperó materia prima.

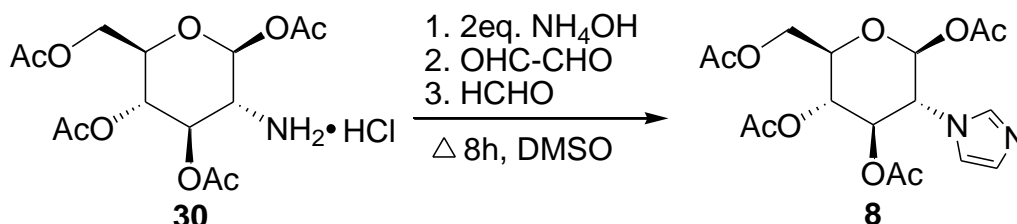
Se realizó un tercer experimento cambiando el disolvente y el tiempo de reacción; siendo estos DMSO y 8 horas de agitación a  $50^\circ\text{C}$  (**Esquema 19**). Del crudo de reacción se obtuvo 105.3mg como un aceite color ámbar que es el 40.54% de rendimiento.



**Esquema 19.** Formación del Imidazol a partir del grupo amino de **30**.

El análisis de RMN  $^1\text{H}$  (anexo **Espectro 16**), permite observar que hay formación del imidazol por la señal simple que se encuentran en 8.07ppm, además de las señales múltiples en 7.71ppm y 7.54ppm que integran para un hidrógeno cada una. Sin embargo, las señales no son tan claras y tampoco se observan de manera mayoritaria. Por lo que existe una mezcla entre el producto, la materia prima, la imina, o incluso algún producto proveniente del cierre inconcluso del anillo del imidazol. Debemos recordar que se busca una reacción que cierre de manera eficiente el imidazol, ya que como se desea obtener un líquido iónico para usarlo como disolvente, el rendimiento debe de ser alto para sintetizar una gran

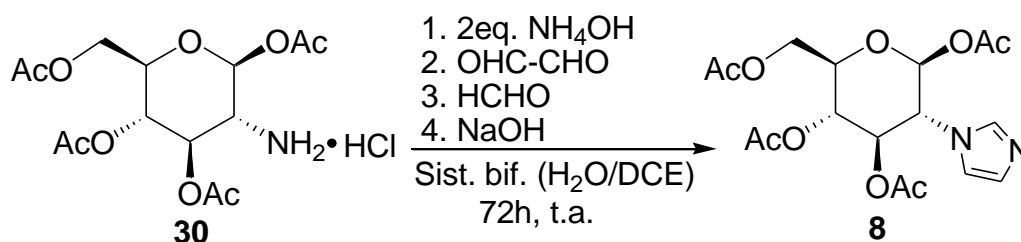
cantidad. De modo que para evitar la posible descomposición de la materia prima y la formación de productos secundarios se decidió usar dos equivalentes de  $\text{NH}_4\text{OH}$  para evitar el uso de hidróxido de sodio como base; pero se mantendrán las demás condiciones empleadas para el tercer intento (**Esquema 20**).



**Esquema 20.** Formación del Imidazol a partir del grupo amino de **30**.

Para este proceso se reemplazó también el acetato de etilo por cloroformo donde se obtuvieron 26.83mg (10.20%) de un aceite color ámbar. El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (anexo **Espectro 17**), para este producto no muestra ninguna señal del imidazol, por lo que se concluye que la reacción no fue llevada a cabo, y se observa una mezcla de productos.

Con los experimentos realizados se observó que la metodología empleada no fue la adecuada. Haciendo una búsqueda en la literatura se encontró la alternativa de emplear un sistema bifásico para la formación de pirroles<sup>38</sup> a partir de una molécula muy similar a nuestro intermediario por lo que ofrece una amplia posibilidad de favorecer la formación del imidazol que se busca (**Esquema 21**).



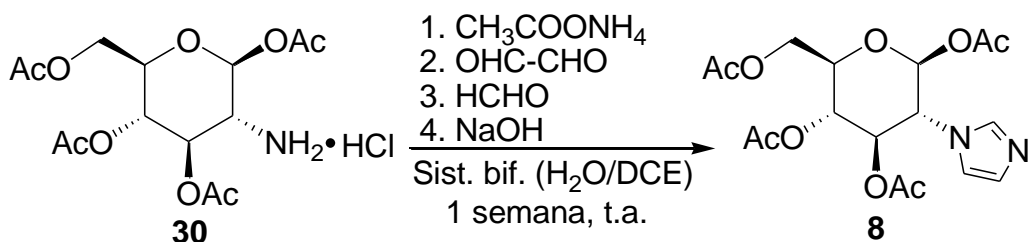
**Esquema 21.** Formación del Imidazol a partir del grupo amino de **30** por sistema bifásico.

De modo que en primera instancia la reacción se efectuó mezclando todos los reactivos en 5mL de agua destilada y 5mL de dicloroetano, con agitación muy fuerte para generar una emulsión a temperatura ambiente durante 72 horas. Posteriormente ambas fases fueron separadas. A la fase acuosa se le realizaron extracciones con acetato de etilo, para después concentrar tanto la extracción de la fase acuosa como la fase orgánica que no tuvo tratamiento previ6 obteniendo como crudo de reacción 101.3mg (38.61%) de un aceite color 6mbar para la fase acuosa y 67.3mg (25.65%) de un aceite color amarillo, a los cuales se les realiz6 un estudio de RMN de  $^1\text{H}$  (ver anexo **Espectro 18 y 19** respectivamente).

Para el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la fase acuosa (ver anexo **Espectro 18**), se observa una se6al doble en 7.85 ppm que podr6a corresponder a la formaci6n de iminas, sin embargo, las se6ales de la az6car no se logran apreciar tan claramente y en algunas se observa mucha multiplicidad, por lo que nuevamente podr6a existir una mezcla entre derivados secundarios de apertura del az6car y la formaci6n de la imina.

Mientras que el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la fase org6nica, 6nicamente muestra las se6ales de la materia prima, pero no se observa se6al alguna de la formaci6n de imina o del ciclo del imidazol, y al parecer solamente se recuper6 materia prima sin reaccionar.

En un segundo intento con sistema bif6sico, se remplaz6 el hidr6xido de amonio por acetato de amonio, para suavizar un poco las condiciones de reacci6n, las dem6s condiciones de reacci6n fueron las mismas que para la anterior, pero se dej6 en agitaci6n durante una semana.



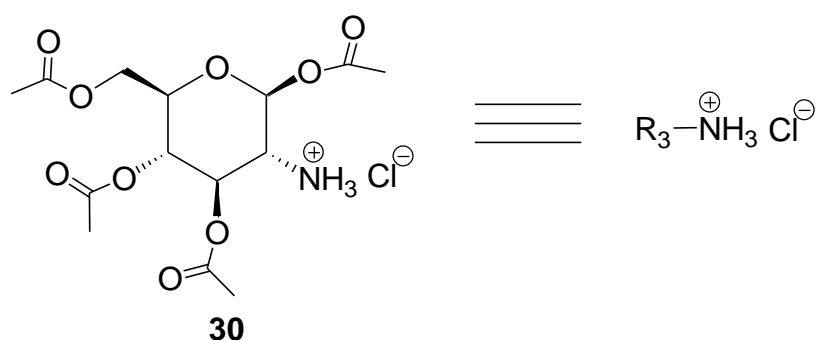
**Esquema 22.** Formaci6n del Imidazol a partir del grupo amino de **30** por sistema bif6sico.

De igual manera las fases fueron separadas y se le dio el tratamiento correspondiente. El producto obtenido de la fase acuosa fue un aceite color 6mbar con un peso de 70mg (26.68%) y de la fase org6nica se obtuvo un aceite color 6mbar con un peso de 88.6mg (33.77%). A ambos productos se les realiz6 un estudio de RMN de  $^1\text{H}$  (ver anexo **Espectro 20 y 21** respectivamente).

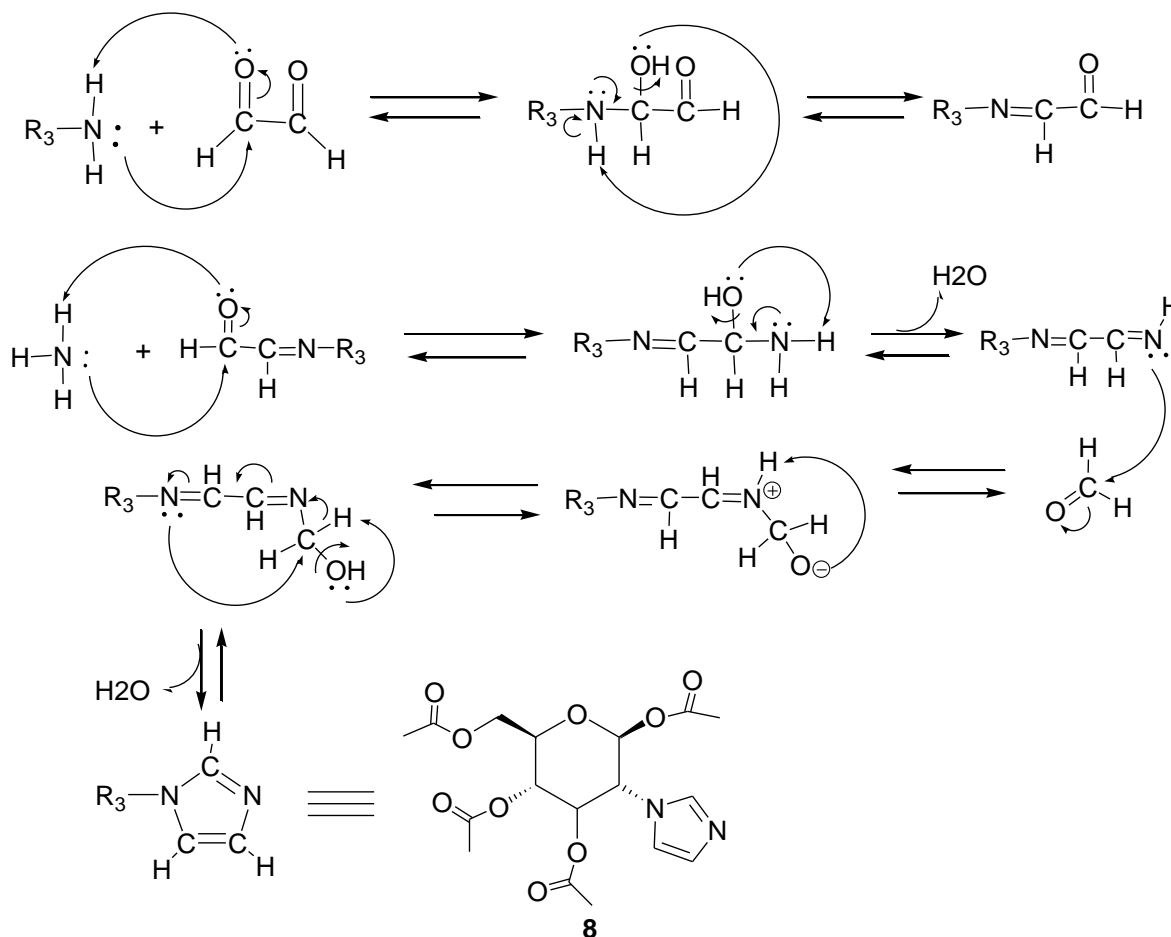
El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (ver anexo **Espectro 21**) para la fase orgánica, muestra que hubo formación del imidazol por las señales simples que se observan en 7.72 ppm, 7.08 ppm y 6.99 ppm que integran para un hidrógeno cada una. Así como las señales de la glucosamina acetilada.

A pesar de que en esta ocasión las señales del ciclo del imidazol se observan de manera clara, las señales de la azúcar no se observan como producto mayoritario, por lo que se evidencia la mezcla del producto con otros derivados, lo que hace necesario algún método de purificación para el producto. Sin embargo, al haber obtenido tan bajo rendimiento y el requerir procesos de purificación la metodología resulta ser muy poco atractivo para nuestro objetivo.

Dado que no se obtuvo estrictamente el producto deseado, se propone que la mezcla obtenida es una mezcla de los intermediarios no ciclizados de este. A continuación se muestra el esquema de reacción (**Esquema 23**) por el cual podría llevarse a cabo la formación del imidazol.





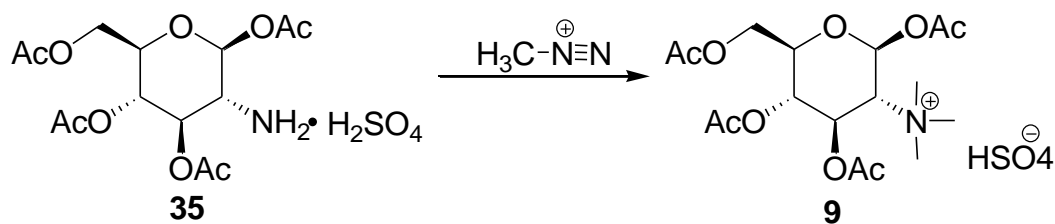


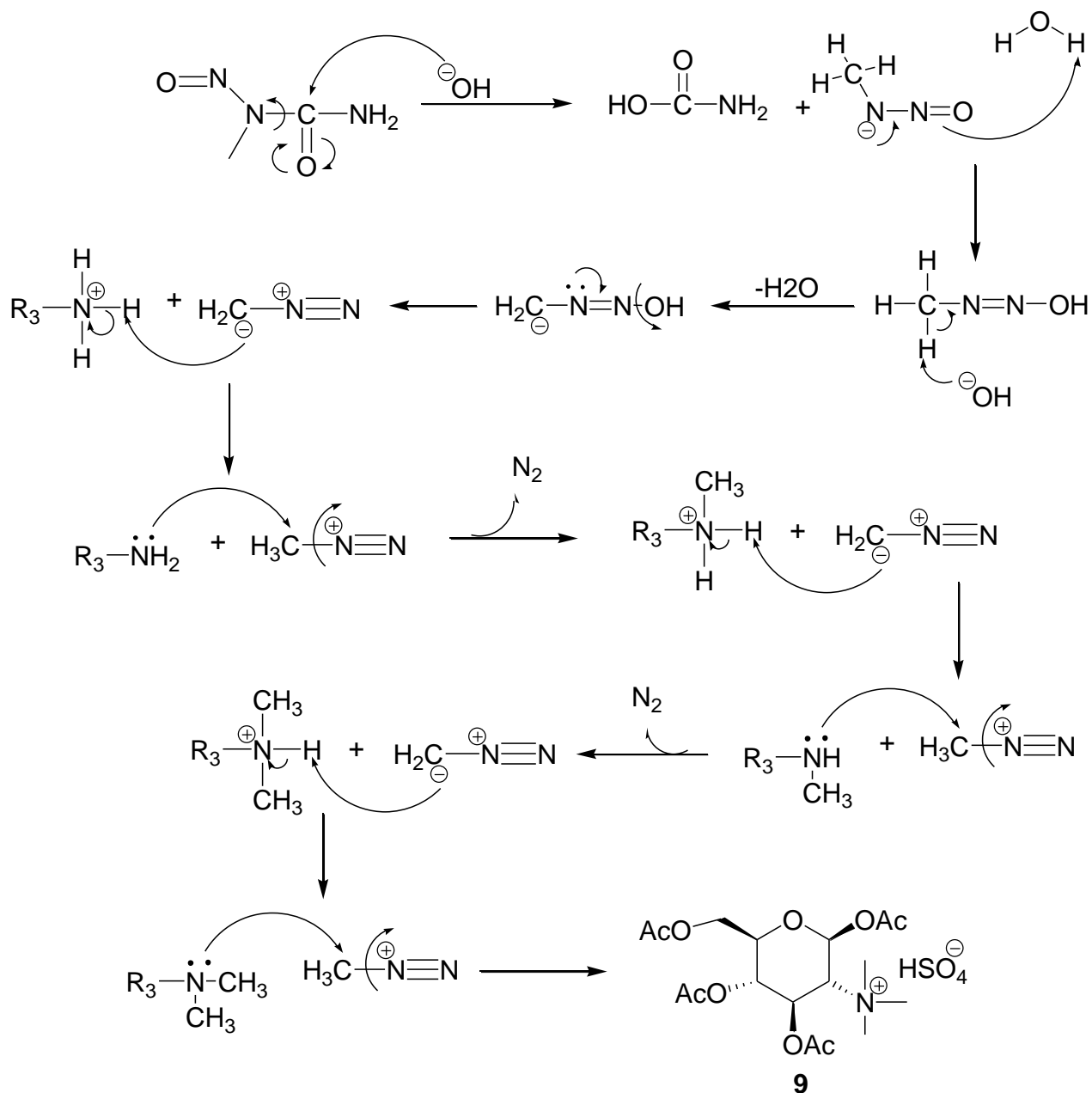
**Esquema 23.** Mecanismo de reacción para la formación del imidazol.

De acuerdo al mecanismo sugerido y a los diferentes resultados obtenidos, cerrar el ciclo del imidazol de manera efectiva y limpia resulta muy complicado, de modo que en algunas reacciones llevadas a cabo el producto solo muestra la formación de iminas, en otras más se muestra la materia prima sin reaccionar o descompuesta en algunas otras. Mientras que en la reacción donde se logra observar la formación del imidazol, es en muy baja proporción, de modo que podría existir una reversibilidad en la reacción que podría estar ocasionando la presencia de materia prima o la presencia de las iminas, lo que no permite que la reacción sea selectiva y limpia como se desea. Lamentablemente las materias primas se encuentran en solución acuosa y al no poder remover agua del sistema, el equilibrio hacia el producto final no se favorece.

Es por ello que al no obtener una buena selectividad durante la reacción, así como productos limpios, la obtención y purificación de uno de los líquidos iónicos se torna bastante complicada, además de no contribuir a los principios de la química verde, como la economía de átomo, evitar derivados o la prevención de residuos. Tras no contribuir con la química verde como era el objetivo, se decidió continuar con la obtención del otro líquido iónico, dejando atrás la obtención del imidazol.

Se intentó obtener el líquido iónico tetraalquilamonio derivado de la metilación exhaustiva de la glucosamina. De esta manera, partiendo de la sal sulfonato de glucopiranososa acetilada (**35**), se realizó el proceso de metilación utilizando al diazometano como agente metilante, el cual fue formado *in situ* a partir de la N-nitroso-N-metilurea en un medio básico con hidróxido de potasio al 40% (**Esquema 24**)<sup>41</sup>.





**Esquema 24.** Metilación de **5** con diazometano.

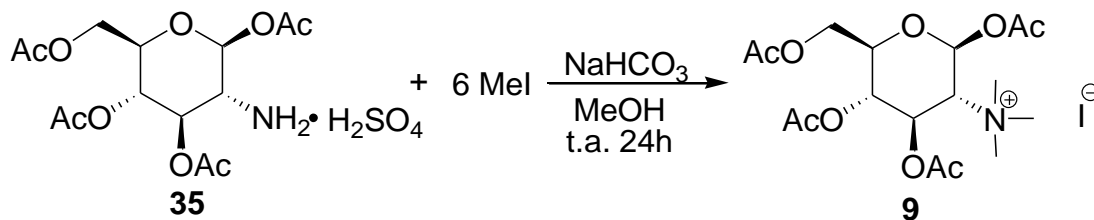
Como se observa en el esquema anterior, durante la reacción es liberado nitrógeno, por lo que las condiciones de trabajo deben ser adecuadas evitando en todo momento el contacto con puntas o con alguna fisura dentro del material de vidrio, ya que podría ocasionar alguna reacción explosiva con el nitrógeno liberado.

La reacción se dejó en agitación durante cuatro horas y posterior a eso se realizaron tres extracciones con acetato de etilo, el cual fue concentrado para obtener como crudo de reacción 122.8mg (27.79%) de un aceite amarillo.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  (ver anexo **Espectro 22**) para este producto **9** muestra una señal simple en 3.45ppm que integra para 9 hidrógenos, que corresponden a los metilos sustituyentes de la amina. Además en 2.14 ppm, 2.11 ppm, 2.09 ppm y 2.07 ppm se observan cuatro señales simples, donde cada una integra para tres hidrógenos que corresponden a los metilos de los grupos acetilo del azúcar.

De acuerdo a este espectro se puede observar que no se obtiene como producto único la sal de amonio cuaternaria; ya que se observan otras señales que denotan la formación de derivados formados con ayuda del diazometano o bien por la acción de la alta concentración del KOH para generar el diazometano.

De modo que la reacción es muy poco selectiva y como se requiere aplicarla en grandes cantidades, además de que el diazometano resulta riesgoso en grandes cantidades se optó por cambiar las condiciones de reacción, usando yoduro de metilo como agente metilante en medio básico con bicarbonato de sodio a partir de **35** (**Esquema 25**).

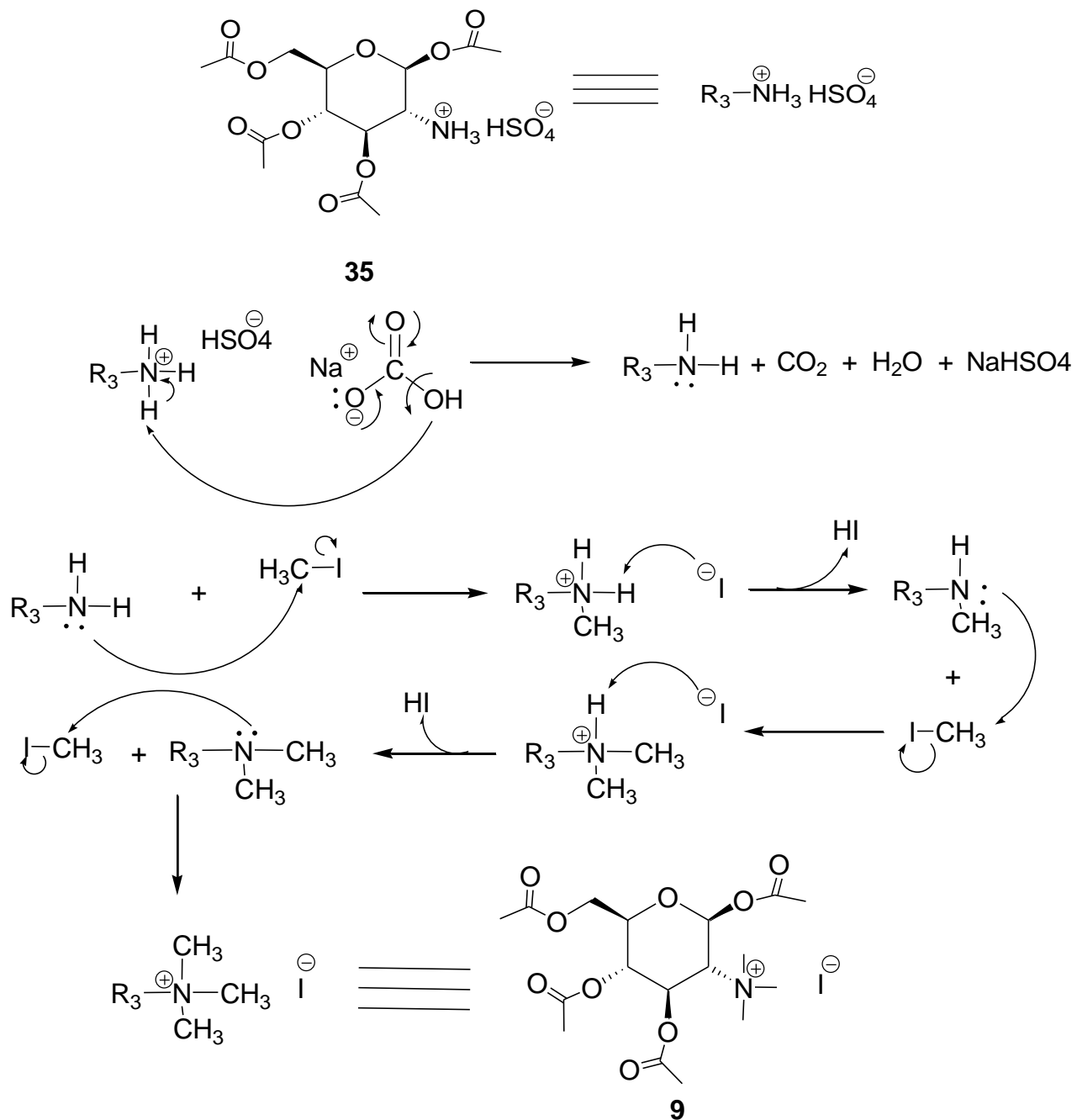


**Esquema 25.** Metilación de **35** con yoduro de metilo.

La reacción se dejó en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente, del crudo de reacción se extrajo con acetato de etilo y se obtuvo 184.1mg (41.20%) de un aceite color ámbar.

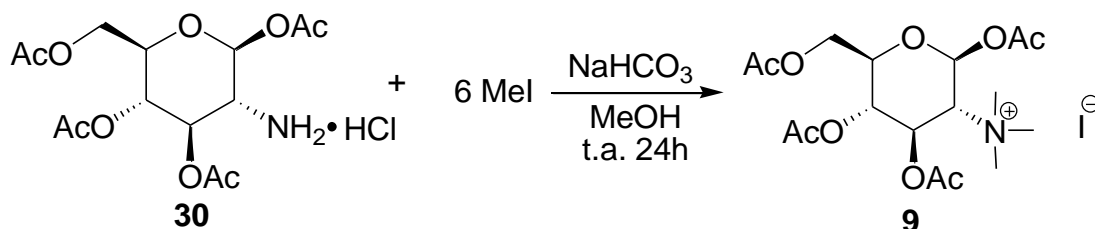
El análisis por RMN  $^1\text{H}$  (ver anexo **Espectro 24**) para este producto **9** muestra que si se llevó a cabo la cuaternización del grupo amino por la señal que se observa en 3.37ppm como señal simple y que integra para 9 hidrógenos, los cuales pertenecen a los 3 grupos metilo. Sin embargo, aún queda materia prima sin reaccionar por la señal ancha que se observa en 3.37ppm, que pertenece a la amina sin reaccionar. Estas condiciones fueron más limpias que la anterior reacción de metilación, pero la reacción es demasiado lenta y no resultó práctica para nuestros intereses.

En este sentido se propone el siguiente esquema de reacción para llevar a cabo la metilación para la obtención de la sal de amonio cuaternaria (**Esquema 26**).



**Esquema 26.** Mecanismo de reacción para metilar **35** con MeI.

La reacción es mucho más limpia que con la primera metodología de modo que se decidió trabajar con las mismas condiciones pero en esta ocasión sustituimos **35** por **30** para observar si existe algún comportamiento diferente que pudiese favorecer la reacción (**Esquema 27**).



**Esquema 27.** Metilación de **4** con Yoduro de metilo.

Se emplearon las mismas condiciones que para la reacción con el compuesto **35**. En esta ocasión del crudo de reacción se obtuvo 75.8mg (14.67%) de un aceite color café.

Con el análisis de RMN  $^1\text{H}$  (ver anexo **Espectro 26**) para este producto **9** observamos que a campos bajos se encuentran tres señales simples. La señal que está en 3.75ppm corresponde a la sal de amonio y las que están en 3.38ppm corresponden a la amina monosustituida y la disustituida. De igual manera se observan las señales de la glucosa acetilida pero las señales de las mismas no son claras. Se confirma el comportamiento lento en la reacción de metilación, y se concluye que éste no es debido al contraíón de la amina.

Otras condiciones experimentales resumidas en la **tabla 4** tuvieron resultados similares por lo que se concluye que la polialquilación del nitrógeno en la glucosamina tetraacetilada es poco favorecida. Esto probablemente ocurre por el gran efecto estérico que presenta el átomo de nitrógeno ya que se encuentra en posición acuatorial que es donde se encuentran también los grupos acetilo.

Condiciones	Resultado	Conclusión
Mismas condiciones que para el <b>Esquema 27</b> .	50mg (9.66%) de un aceite color café.	No se efectúa la reacción y posiblemente hubo descomposición de la materia prima.
Mismas condiciones que para el <b>Esquema 27</b> .	113.3mg (22%) de un aceite color café.	El exceso de disolvente no permite apreciar alguna señal de la azúcar o de la metilación.
Mismas condiciones que para el <b>Esquema 25</b> .	166.8mg (37.78%) de un aceite color ámbar.	Sólo se recupero materia prima sin reaccionar.

**Tabla 4.** Otros intentos para la polialquilación de la glucosamina tetraacetilada.

## 8.0. CONCLUSIONES

- Se logró la síntesis del intermediario **30** y **35** que fueron usados para la preparación de los compuestos imidazolio **8** y trimetil amonio **9**.
- La síntesis del intermediario de interés (**30**) mediante la metodología de cuatro pasos, se vio afectada por la pureza de los reactivos empleados durante las diferentes etapas del proceso.
- Se logró hacer más eficiente el proceso de obtención del intermediario **35**, mediante una metodología más sencilla de un solo paso, además de eliminar el uso de reactivos tóxicos como lo es la piridina.
- La síntesis del imidazol mediante la metodología de Bao, no funcionó a partir del intermediario **30** y **31**, con la producción de muchos derivados, probablemente iminas intermediarias, donde el agua forma parte importante de la reacción, y al no poder ser eliminada de la reacción no favorece la ciclación del imidazol.
- El uso de un sistema bifásico para la obtención del imidazol, mejora de manera significativa el proceso, además de hacerlo más limpio, sin embargo, seguimos sin obtener los resultados esperados.
- Por otra parte, la obtención de la sal de amonio cuaternaria con diazometano ofrece muchos derivados y subproductos, por lo que la reacción no es muy eficiente.
- Mientras que la metilación con Yoduro de metilo, resulta una reacción mucho más limpia, sin embargo, existe una mezcla con la amina, el mono y el dimetilado, siendo la sal de amonio cuaternaria el producto minoritario.
- En este sentido las reacciones son muy poco eficientes, además de que sugiere el uso de más reactivos para un proceso de purificación, por lo que no sigue los principios de la química verde como es deseado.
- De esta manera, se sugiere buscar rutas alternas para la obtención de ambos productos que favorezcan su selectividad y que ofrezcan un mayor rendimiento, además de una mayor pureza de los mismos.



## 9.0. PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de hidrogeno (RMN- $^1\text{H}$ ) y de carbono 13 (RMN- $^{13}\text{C}$ ) se determinaron en el laboratorio de RMN del CCIQS que cuenta con dos equipos, un Varian de 500MHz modelo NMRSystem y un Bruker de 300MHz modelo Avance con magnetos blindados de 11.74 T y 7.04 T respectivamente, ambos cuentan con sondas de detección directa Broad Band para análisis de una variedad de núcleos, por ejemplo:  $^{19}\text{F}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{77}\text{Se}$ ,  $^{29}\text{Si}$  etc, y experimentos Mono y Bidimensional (1D y 2D) como: 1H, 13C, Dept, Cosy, Noesy, Hetcor, Flock, Coloc, Noe etc.

El equipo de 500MHz adicionalmente cuenta con un módulo para experimentos con temperatura variable, y una sonda de detección inversa con módulo de gradientes útil en la detección de experimentos 2D con gradientes.

El desplazamiento químico ( $\delta$ ) está dado en ppm y las constantes de acoplamiento (J) están dados en Hertz (Hz). El disolvente empleado fue cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) y en algunos se adicionó una gota de DMSO- $d_6$  para favorecer la disolución. La terminología empleada para describir la multiplicidad de las señales es la siguiente:

s= señal simple  
d= señal doble  
dd= señal doble de doble  
m= señal multiple

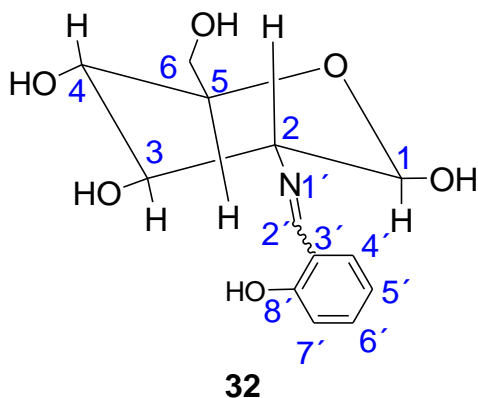
Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrómetro de Infrarrojo modelo: Tensor 27, marca: Bruker, fuente: Infrarrojo medio (MID-IR) con rango espectral:  $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ , detector: Sulfato de triglicina deuterada (DTGS). Además se empleó un ATR como accesorio, modelo: Platinum ATR, marca: Bruker, Cristal: Diamante.

El curso de las reacciones se observaron por cromatografía en capa fina (ccf) usando como adsorbente gel de sílice tipo 60 y como reveladores radiación ultravioleta y/o yodo.

Los disolventes utilizados en las diferentes reacciones, fueron destilados previamente.

### 2-Desoxi-2-[[2-hidroxifenil]metileno]amino]-D-glucopiranososa (mezcla de isómeros E/Z) (32).

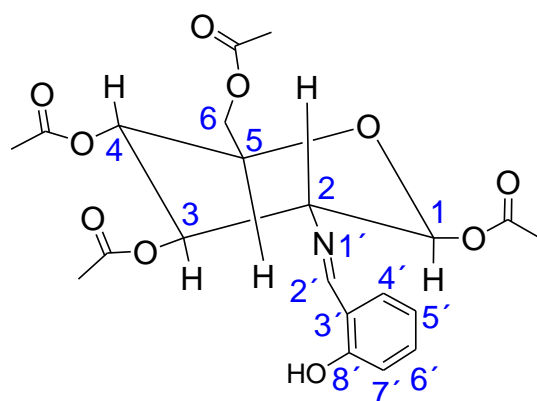
En un matraz se pesaron 18.9mL (120mmol) de salicilaldehído, 30g (139.2mmol) de clorhidrato de D-(+)-glucosamina (**7**) y 18.90g (225mmol) de bicarbonato de sodio, se añadieron 225mL de agua destilada y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Transcurrido el tiempo, se filtra el sólido a presión reducida, se lava con agua fría hasta pH neutro y se seca. El rendimiento de la reacción es del 90.93% (35.83g). Se recristalizó con MeOH dando un polvo amarillo con punto de fusión 183-186°C.



$^1\text{H}$  RMN (500 MHz) DMSO- $\text{D}_6$ ,  $\delta$  ppm J=Hz: 14.05 (s, 1H, menor isómero), 13.35 (s, 1H, mayor isómero), 8.47 (s, 1H, menor isómero), 8.39 (s, 1H, mayor isómero), 7.46 (dd, 1H, J= 2.0, H-4', mayor isómero), 7.40 (dd, 1H, J= 2.0, H-4', menor isómero) 7.32 (m, 1H, H-6', mayor isómero), 7.29 (m, 1H, menor isómero), 6.90 (d, 1H, J= 1.0, H-5', mayor isómero), 6.85 (d, 1H, J= 1.0, H-5', menor isómero), 6.75 (d, 1H, -OH, mayor isómero), 6.55 (d, 1H, -OH, menor isómero), 4.98 (d, 1H, H-1, mayor isómero), 4.71 (d, 1H, J= 3.5, H-1, menor isómero), 3.72 (m, 2H, H-6, mayor y menor isómero), 3.55 (d, 1H, J= 5.0, H-4, menor isómero), 2.49 (d, 1H, J= 6.0, H-4, mayor isómero), 3.29 (d, 1H, J= 2.0, H-6, menor isómero), 3.27 (d, 1H, J=1.5, H-6, mayor isómero), 2.86 (dd, 2H, J=8.0, H-2, mayor y menor isómero).  $^{13}\text{C}$  RMN DMSO- $\text{D}_6$  (500 MHz)  $\delta$  ppm: 166.7, 160.5, 132.3, 132.2, 131.6, 118.8, 118.5, 117.8, 116.9, 116.3, 95.2, 92.0, 76.8, 76.4, 74.6, 72.3, 70.9, 70.6, 70.1, 61.1.

**2-Desoxi-2-[[[(2-hidroxifenil)metil]amino]-1, 3, 4, 6-tetraacetato-D-glucopiranososa (34).**

Se colocan 9.3g (32.8mmol) de **32** en un matraz seco, se añaden 50mL de Piridina recién destilada y finalmente se agregan 30mL (300mmol) de anhídrido acético lentamente y con agitación. La reacción es moderadamente exotérmica. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas con agitación magnética, transcurrido el tiempo se añaden 100mL de agua fría y se agita durante 30 minutos más. Se forma un precipitado de color blanco, que se filtra y se lava con ácido cítrico (1.0 M) hasta que desaparezca el olor a piridina. El rendimiento de esta reacción es de 65.77% (9.81g). Se recrystaliza con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc, obteniéndose cristales blancos con punto de fusión 134-136°C.



**34**

IR (KBr)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 3466, 2935, 1749, 1628, 1367, 1276, 1214, 1035, 899, 759. <sup>1</sup>H RMN CDCl<sub>3</sub> (300 MHz)  $\delta$  ppm J= Hz: 12.00 (1H, intercambio con D<sub>2</sub>O, HO-Ph), 8.34 (1H, s, N=CH), 7.36 (1H, td, J= 8.5, 1.5, H-4'), 7.28 (1H, dd, J= 7.5, 1.5, H-6'), 6.69 (1H, d, J= 8.5, H-3'), 6.91 (1H, td, J= 7.5, 0.6, H-5'), 5.91 (1H, d, J= 8.4, H-1), 5.45 (1H, t, J= 9.6, H-3), 5.18 (t, 1H, J= 9.6, H-4), 4.39 (1H, dd, J= 12, 4.1, H-6), 4.16 (d, 1H, J= 12, 1.6, H-6), 3.98 (m, 1H, H-5), 3.51 (dd, 1H, J= 6.1, 6, H-2), 2.1 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2.04 (s, 6H, 2- CH<sub>3</sub>CO), 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO).

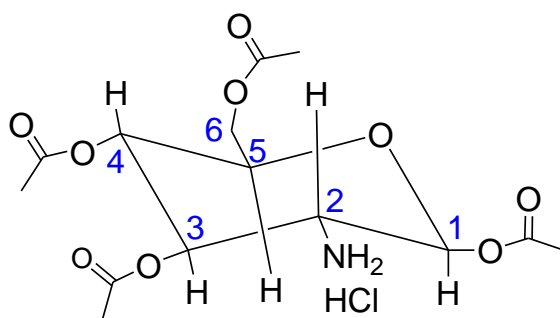
**Clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-D-glucopiranososa (30).**

Se disuelven 10g (22.1mmol) de **34** en acetona (100mL) y se calienta, se le adicionan 2mL de HCl 0.5 N y el producto se precipita. La mezcla se refluxa durante 30 minutos, se enfría y se filtra, el filtrado se lava con acetona fría hasta eliminar acidez. Se recrystaliza con EtOAc/MeOH obteniéndose cristales blancos. Rendimiento 36.44% (3.10g) con punto de fusión 225-230 °C.

En esta reacción podemos observar un rendimiento muy por debajo del reportado en la literatura que es del 85%, por lo que se decidió seguir la misma metodología pero cambiando el HCl 0.5N por HCl concentrado; esto debido a que el ácido empleado a esta mucho tiempo almacenado lo que disminuye su pureza.

### Clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-D-glucopiranososa (30).

Se disuelven 4.35g (9.61mmol) de **34** en acetona (45 mL) y se calienta, se le adicionan 1mL de HCl concentrado y el producto se precipita. La mezcla se refluxa durante 30 minutos, se enfría y se filtra, el filtrado se lava con acetona fría hasta eliminar acidez. Se recristaliza con EtOAc/MeOH obteniéndose cristales blancos. Rendimiento 51.93% (1.92g) con punto de fusión 210-215 °C.



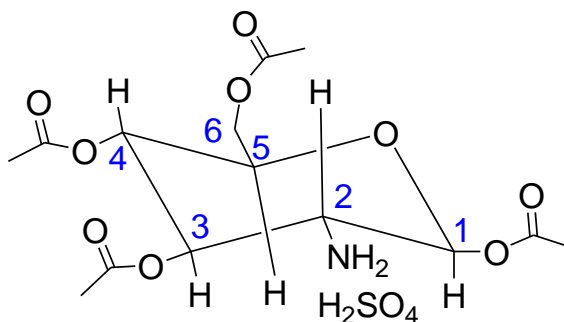
**30**

IR (KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 2972-2546 banda ancha, 1757, 1746, 1596, 1510, 1434, 1365, 1245, 1204, 1037, 897, 600, 580, 557.  $^1\text{H}$  RMN DMSO (300 MHz)  $\delta$  ppm J= Hz: 5.86 (1H, d, J= 8.7, H1), 5.33 (1H, dd, J= 9.3, 10.2, H-3), 4.88 (1H, dd, J= 9.3, 9.9, H-4), 4.17 (1H, dd, J= 4.5, H-6), 3.97 (1H, dd, J= 2.1, 2.4, H-6), 3.90 (1H, dd, J= 2.4, H-5), 3.37 (1H, dd, J= 8.7, 9, H-2), 2.11 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.99 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.94 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.92 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

### Sulfonato de 2-amino-2-desoxi-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-D-glucopiranososa (35).

En un matraz puesto en baño de hielo se adicionan 2.2mL (22mmol) de anhídrido acético, se pone en agitación durante 5 minutos y se adicionan 0.52g (2.41mmol) de glucosamina (**7**), continuando con la agitación durante 15 minutos más, donde se observa una solución de color blanco. Posteriormente se adicionan 0.2mL de ácido sulfúrico gota a gota (la reacción es exotérmica). Terminada la adición se retira el baño de hielo y se deja en agitación por 24 horas a temperatura ambiente. Se vuelve a colocar una baño de hielo y se adiciona 1mL de Etanol, formándose un precipitado blanco (precaución, existe liberación de gases). El compuesto es filtrado y lavado con Acetato de etilo, el cual es evaporado en el

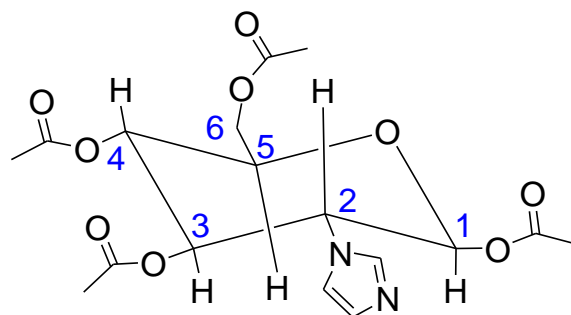
rotavapor, la reacción tiene un rendimiento de 94.92% (0.9796g), además de un punto de fusión de 165-168°C.

**35**

IR (KBr)  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3432, 3083-2919 banda ancha, 1739, 1620, 1530, 1364, 1206, 1006, 779, 585.  $^1\text{H}$  RMN DMSO (300 MHz)  $\delta$  ppm J= Hz: 8.45 (3H, s,  $\text{NH}_3$ ), 6.16 (1H, d, J= 3.6, H-1), 5.24 (1H, dd, J= 9.6, 10.5, H-3), 4.99 (1H, dd, J= 9.6, 9.9, H-4), 4.16 (2H, m, H-6), 3.97 (1H, dd, J= 8.7, 10.2, H-5), 3.52 (1H, dd, J= 5.1, 3.6, H-2), 2.18 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.03 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.01 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.98 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN DMSO- $\text{D}_6$  (300 MHz)  $\delta$  ppm: 87.7, 68.4, 68.2, 67, 60.4, 50.7, 20.2, 20.1, 19.8, 19.6.

### **2-desoxi-2-imidazolio-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-D-glucopiranososa (8).**

Se mezclan 250mg (0.6546 mmol) de **30** con 42 $\mu\text{L}$  (0.6546mmol) de hidróxido de amonio y 0.54 $\mu\text{L}$  (0.6546mmol) de hidróxido de sodio al 10%. La mezcla se adiciona a un matraz seco, el cual contiene 75 $\mu\text{L}$  (0.6546mmol) de Glioxal y 48 $\mu\text{L}$  (0.6546mmol) de formaldehido que previamente se calentaron a 50°C, con agitación durante 30 minutos. Se adicionan 3mL de DMSO, se continúa con el calentamiento y la agitación magnética durante 8 horas más. Se adicionan 15mL de agua destilada y se realizan tres extracciones con Acetato de etilo de 15mL cada una, se juntan cada una de las extracciones y se concentran con ayuda de un rotavapor, obteniéndose 280.1mg (40.54%) de un aceite color café oscuro.

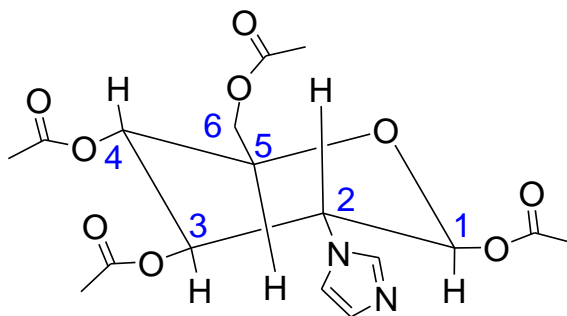


8

$^1\text{H}$  RMN DMSO (300MHz)  $\delta$  ppm J= Hz: 8.07 (1H, s, C=N), 7.71 (1H, m, C-N), 7.52 (1H, m, C-N), 6.29 (1H, dd, J= 9.6, 8.4, H-1), 5.32 (1H, m, H-3), 5.10 (1H, m, H-4), 4.24 (2H, m, H-6), 4.12 (1H, d, J= 7.2, H-5), 4.08 (1H, s, H-2), 2.02 (12H, m, 4- $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

### 2-desoxi-2-imidazolio-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-D-glucopiranososa (8).

En un matraz kitazato se adicionaron 75 $\mu\text{L}$  (0.6546mmol) de Glioxal, 48 $\mu\text{L}$  (0.6546mmol) de Formaldehido, 58.6mg (0.6546mmol) de acetato de amonio, 250mg (0.6546mmol) de **30**, 5mL de agua destilada y 5mL de dicloroetano. La mezcla se deja en agitación magnética tres días. Transcurrido el tiempo se adicionan 5mL más de dicloroetano y con ayuda de un embudo de separación las fases son separadas. La fase acuosa es tratada con tres extracciones de acetato de etilo con 15mL cada una, para posteriormente concentrarse en un rotavapor donde se obtiene 70mg (26.68%) de un aceite color ámbar. Por otra parte el dicloroetano también se concentra en un rotavapor donde se obtiene 88.6mg (33.77%) de un aceite color café.

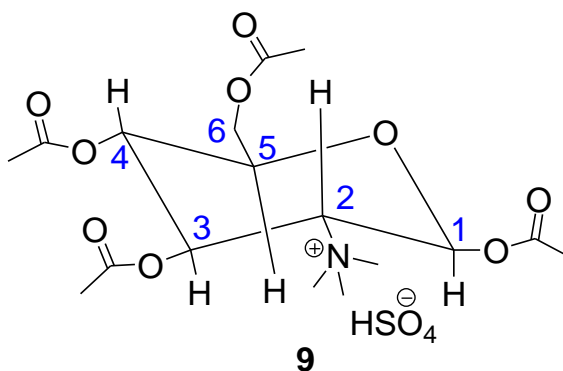


8

$^1\text{H}$  RMN  $\text{CDCl}_3$  (300 MHz)  $\delta$  ppm J= Hz: 7.72 (1H, s, C=N), 7.08 (1H, s, C-N), 6.99 (1H, s, C-N), 6.07 (1H, m, H-1), 5.86-5.57 (2H, m, H-3, H-3), 5.34-5.11 (2H, m, H-6), 4.39-4.13 (1H, m, H-5), 3.96 (1H, dd, J= 3.3, 3.0, H-2), 2.10 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.09 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.05 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.02 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

**2-desoxi-2-amino-2-trimetil-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-D-glucopiranososa (9).**

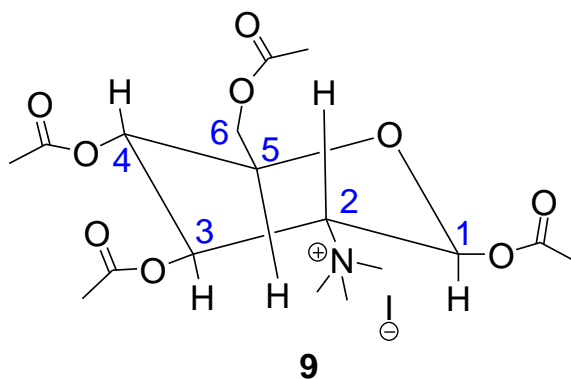
En una solución de hidróxido de potasio al 40% y éter (1:1) en baño de hielo se adicionan lentamente 1.0010g (9.71mmol) de N-nitroso-N-metilúrea para propiciar la formación del diazometano (la fase etérea se pinta de amarillo). Haciendo uso de un embudo en las mejores condiciones posibles, es decir, que no presente ningún rasguño o puntas rotas (debido a que existe la liberación de nitrógeno), se separan la fase acuosa de la fase orgánica. Esta última es adicionada a una mezcla de 503.9mg (1.1315mmol) de **35** disuelto en una solución de éter/metanol (1:1), gota a gota y con agitación magnética en un baño de hielo, terminada la adición se retira el baño de hielo y se continua con la agitación durante cuatro horas más. Se adicionan 15mL de agua destilada y se realizan tres extracciones de 15mL cada una con acetato de etilo, para finalmente juntar y concentrar en un rotavapor, obteniéndose 122.8mg (27.79%) de un aceite de color amarillo.



$^1\text{H}$  RMN  $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  (300 MHz)  $\delta$  ppm J= Hz: 7.89 (1H, d, J= 9.3, H-1), 5.18 (1H, dd, J= 11.1, 3.3, H-3), 4.89 (1H, m, H-4), 4.23-4.16 (2H, m, H-6), 4.11-4.02 (1H, m, H-5, H-2), 3.45 (9H, s, 3. $\text{CH}_3$ ), 2.14 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.11 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.09 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.07 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).

**2-desoxi-2-amino-2-trimetil-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-D-glucopiranososa (9).**

Se colocan 509.6mg (1.1442mmol) de **35** en un matraz seco, se añaden 285.1mg (3.39mmol) de bicarbonato de sodio, junto con 5mL de metanol, la mezcla es agitada hasta disolución y se adicionan 0.31mL (4.98mmol) de MeI, se continúa con la agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Se adicionan 15mL de agua destilada y se realizan tres extracciones de 15mL cada una con acetato de etilo, se juntan y se concentran en un rotavapor obteniéndose un aceite de color amarillo, con un rendimiento de 41.20% (184.1mg).



$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CH}_3)_2\text{CO}$  (300 MHz)  $\delta$  ppm J= Hz: 5.8 (1H, d, H-1), 5.24-5.10 (1H, m, H-3), 5.09-4.89 (1H, m, H-4), 4.17-4.09 (2H, m, H-6), 4.02-3.95 (2H, m, H-5, H-2), 3.37 (9H, s, 3- $\text{CH}_3$ ), 2.00 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.98 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.97, (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1.95 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).



---

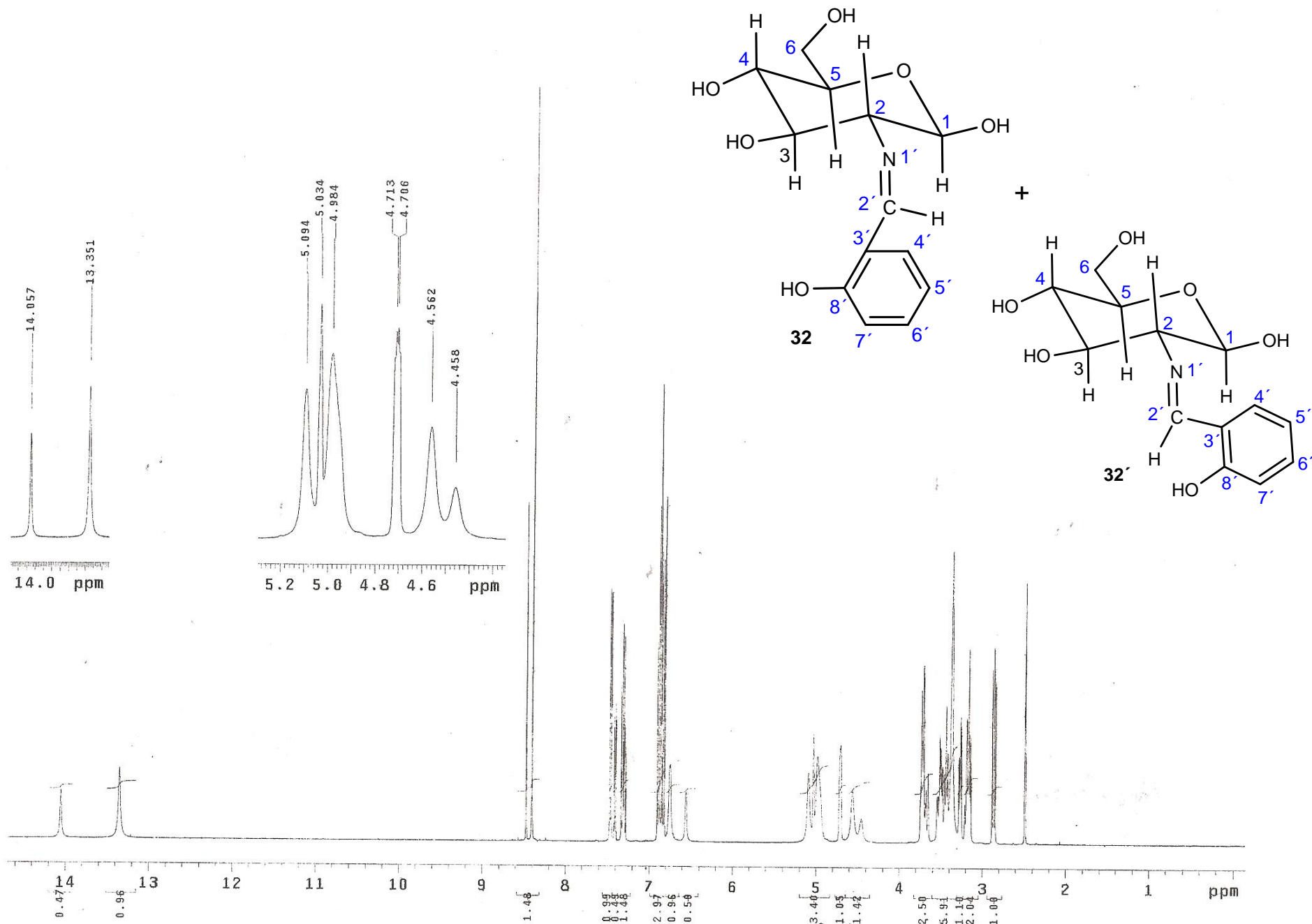
## 10. REFERENCIAS

1. Singh G., Kumar A. "Ionic liquids: Physico-chemical, solvent properties and their applications in chemical processes" *Indian J. Chem.* **2008**, 47A, 495-503.
2. Espinosa R. T. "Estudio del comportamiento tribológico y de las interacciones de superficie de nuevos nanofluidos iónicos" Universidad Politécnica de Cartagena. **2011**, Tesis Doctoral, 15-22.
3. Schäfer H. J. "Contributions of organic electrosynthesis to green chemistry" *C. R. Chimie.* **2011**, 14, 745-765.
4. Hapiot P., Lagrost C. "Electrochemical Reactivity in Room-Temperature Ionic" *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2238-2264.
5. Poletti L., Chiappe C., Lay L., Pieraccini D., Polito L., Russo G. "Glucose-derived ionic liquids: exploring low-cost sources for novel chiral solvents" *Green Chem.* **2007**, 9, 337-341.
6. Galonde N., Nott K., Debuigne A., Deleu M., Jérôme C., Paquot M., Wathélet J. P. "Use of ionic liquids for biocatalytic synthesis of sugar derivates" *J. Chem. Technol Biotechnol.* **2012**. Wileyonlinelibrary.com. DOI 10.1002/jctb.3745.
7. Juárez L. J. "Síntesis y caracterización electroquímica de polipirroles obtenidos a partir de 4-fenilpirroles sustituidos; uso de glucosamina como inductor quiral" UNAM. **2008**, Tesis de Maestría, 36-39.
8. Nerlis P., Castro P. "Química verde: Un nuevo reto". *Ciencia e Ingeniería Neogranadina.* **2011**, 21-2, 169-182.
9. Hazard R., Jaouannet S., Tallec A., *Tetrahedron Lett.* **1982**, 38, 93.
10. Jubault M. "Effect of alkaloid concentration in asymmetric electrosynthesis" *Chem. Comm.* **1980**, 20, 953-4.
11. Seebach D., Oei H. A. "Mechanism of electrochemical pinacolization. First asymmetric electrosynthesis in a chiral medium" *Angewandte Chemie.* **1975**, 87, 629-30.
12. Weinberg N. L. "Industrial organic electrosynthesis" *Electrochemistry Encyclopedia*, <http://electrochem.cwru.edu/encycl/art-o01-org-ind-htm>, **2010**.
13. Steckhan E., Arns T., Heineman W. R., Hilt G., Hoormann D., Jörissen J., Kröner L., Lewall B., Putter H. "Environmental protection and economization of resources by electroorganic and electroenzymatic syntheses" *Chemosphere.* **2001**, 43, 63-73.
14. Matlack A. S. "Introduction to Green Chemistry" Marcel Dekker Inc. New York, 2001.

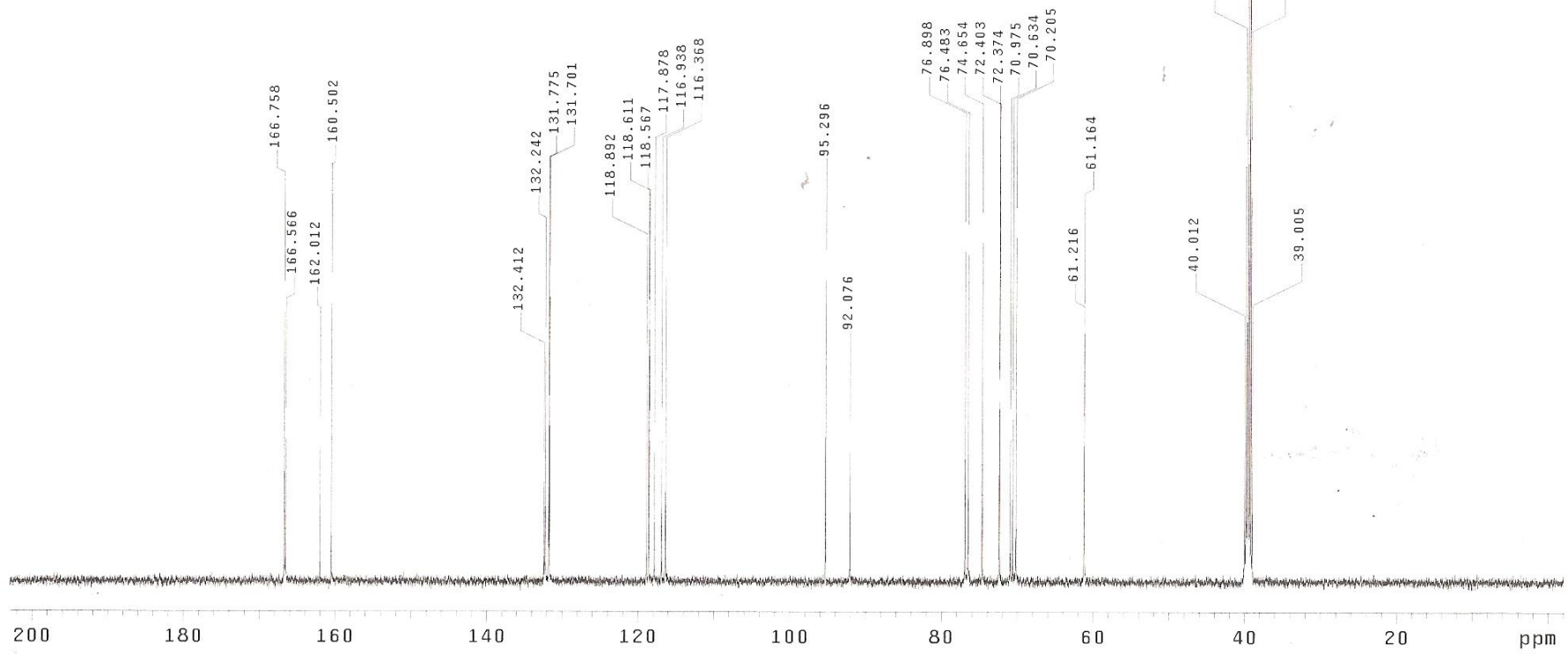
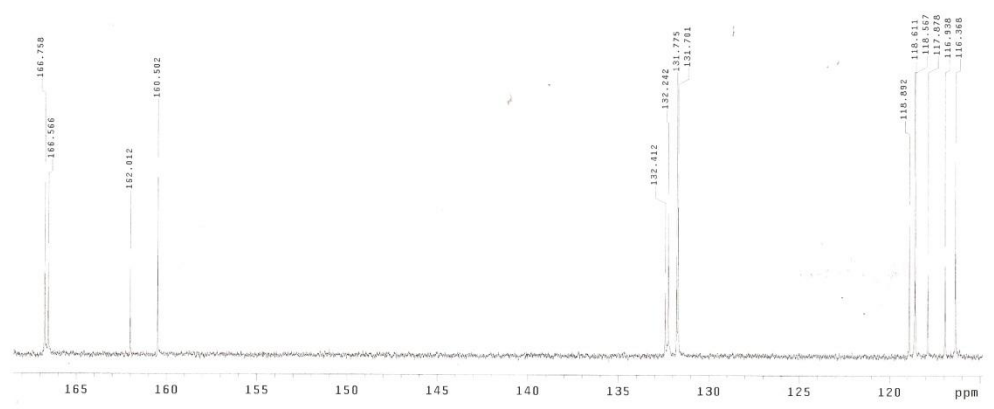
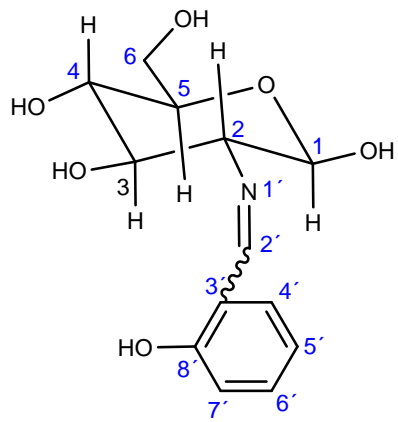
15. Frontana-Urbe B. A., Little R. D., Ibanez J. G., Palma A., Vásquez-Medrano R. "Organic electrosynthesis: a promising green methodology in organic chemistry" *Green Chemistry*. **2010**, In press.
16. Rogers R. D., Seddon K. R. "Ionic liquids as Green Solvents: Progress and Prospects" American Chemical Society. **2003**.
17. Wasserscheid P., Welton T. "Ionic Liquids in Synthesis" Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
18. Matsumoto H., Ohno H. "Electrochemical aspects of ionic liquids" John Wiley & Sons, **2005**, capt. 4, 35-54.
19. Baudequin C., Bregeon D., Levillain J., Guillen F., Plaquevent J. C., "Chiral ionic liquids, a renewal for the chemistry of chiral solvents". *Tetrahedron: Asymmetry*. **2005**, 16, 3921-3945.
20. Headley A. D., Ni B. "Chiral Imidazolium Ionic Liquids: Their Synthesis and Influence on the Outcome of Organic Reactions". *Aldrichimica acta*. **2007**, 40, 107.
21. Gathergood N., Morrissey S., Pegot B., Beadham I., Gurbisz M., Ghavre M. D. "Preparation of N-alkylimidazolium or N-alkylpyridinium compounds as ionic liquid solvents for enantioselective hydrogenation". *Eur. Pat. Appl.* **2010**, 50pp. CODEN: EPXXDW EP 2223915 A1 20100901.
22. Fan Q., Li Z., Zhou H., He Y., Xu L., Wang Z., Chen X., Gu L. "Method for asymmetric catalytic hydrogenation of quinoline derivatives". *Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu*. **2009**, 16pp. CODEN CNXXEV CN 101585808 A 20091125.
23. Gree R., Das S., Yadav J., Srivari C., Pabbaraja S., Alla V. "Process for enzymatic resolution of racemic monosubstituted cis-2-cycloalkene-1,4-diols in ionic liquids". *Indian Pat. Appl.* **2009**, 18pp. CODEN: INXXBQ IN 2007CH01530 A 20090911.
24. Sun Z., Ni Y., Zheng P., Zhang F., Ju N., Zhu B., Lin W. "Method for asymmetrically reducing carbonyl compound via biological catalyst in water/ionic liquid double-phase system". *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu*. **2008**, 13pp. CODEN: CNXXEV CN 101319236 A 20081210.
25. Kalck P., Urrutigoien M., Bachelier A., Preti M., Riviere P. "Process of asymmetric hydrogenation of an enamine, device for the implementation of the process and the chiral amine obtained". *PCT Int. Appl.* **2008**, 29pp. CODEN: PIXXD2 WO 2008096075 A2 20080814.
26. Ujagare, Ashish, D. A. Kochrekar, Uzagare, Mathew C. "A green chemistry process for the enantioselective preparation of pregnadiene esters". (*Arch*

27. Pharmalab Ltd. (India). PCT Int. Appl. **2007**, 20pp. CODEN:PIXXD2 WO 2007054974 A2 20070518.
28. Derek H., Wander J. D. "The Carbohydrates". New York: Academic Press. **1980**, Vol IB, 727-728.
29. Anderson J. L., Armstrong D. W., Wei G-T. "Ionic Liquids in Analytical Chemistry". American Chemical Society. **2006**, Analytical Chemistry, 2893-2902.
30. Wade L. G. Jr. "Química Orgánica". Pearson. Prentice Hall. **2010**, 5° Ed. 167-171.
31. Eliel E., Wilen S. H., Mander L. N. "Stereochemistry of Organic Compounds". Wiley interscience, **1995**.
32. Nonaka T. "Organic Electrochemistry". Ed. H. Lund, M. M. Baizer, Marcel Dekker Inc., New York, **1991**, 1131-1198.
33. Brito J. A., Ladeira S., Teuma E., Royo B., Gómez M. "Dioxomolybdenum (VI) complexes containing chiral oxazolines applied in alkenes epoxidation in ionic liquids: A highly diastereoselective catalyst". Applied Catalysis A: General. **2011**, 398, 88-95.
34. Marra A. Chiappe C., Mele A. "Sugar-derived Ionic Liquids". *Chimia*. **2011**, 65, 76-80.
35. Park S. y Kazlauskas RJ, "Biocatalysis in ionic liquids-advantages beyond green technology". *Curr. Opin. Biotechnol.* **2001**, 14, 432-437.
36. Mutschler J., Rausis T., Bourgeois J.M., Bastian C., Zufferey D., Mohrenz IV, et. al. "Ionic liquid-coated immobilized lipase for the synthesis of methylglucose fatty acid esters". *Green Chem.* **2009**, 11, 1793-1800.
37. Reichardt C. "Polarity of ionic liquids determined empirically by means of solvatochromic pyridinium N-phenolate betaine dyes". *Green Chem.* **2005**, 7, 339-351.
38. Bao W., Wang Z., Li Y. "Synthesis of Chiral Ionic Liquids from Natural Amino Acids". *J, Org. Chem.* **2003**, 68, 591-593.
39. Frontan B., Escárcega M., Juárez J., Toscano R., García G., Salmón M. "Synthesis of New Optically Active D-Glucosamine-Pyrrole Derivates". *Synthesis* **2009**, 6, 980-984.
40. Fa Wang L., Qiang L., Fan L. Cheng D. "Facile synthesis of chiral N-glycosylated amino acids". *Res. Chem. Intermed* **2010**, 36, 237-243.
41. Seedon et. al. "Ionic Liquids as Green Solvents, Progress And Prospectos". ACS Symposium Series 856; American Chemical Society: Washington, DC, **2003**.
42. Arndt F., "Organic Synthesis, Nitrisimethulurea", Coll. Vol. 2, **1943**, 15, 46

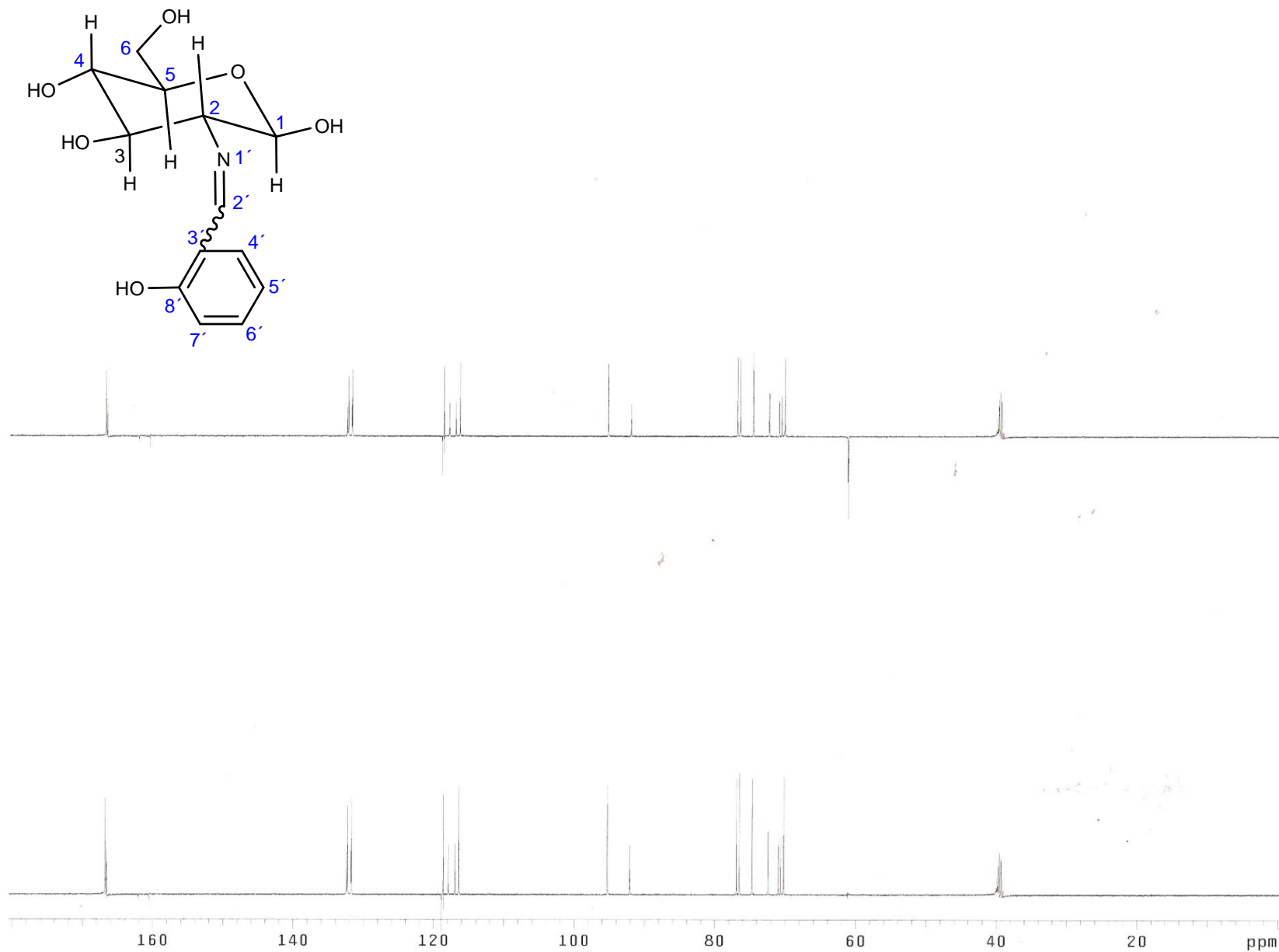
## 11. ANEXOS



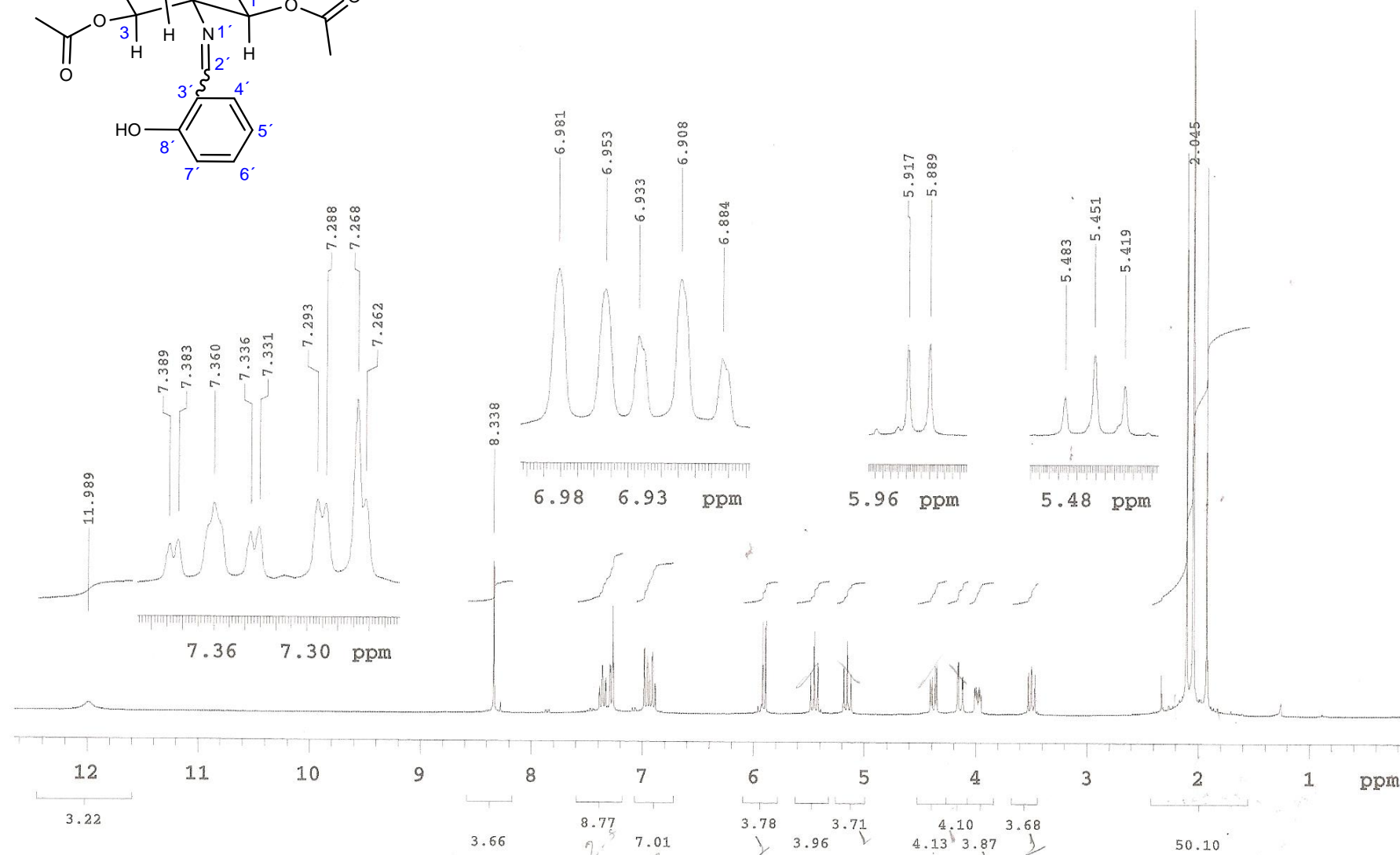
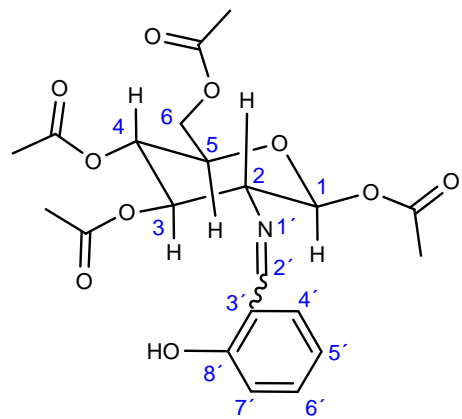
**ESPECTRO 1.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H para 2-Desoxi-2-[(2-hidroxifenil)metilen]amino]-D-glucopiranosu en DMSO a 500MHz.



**EPECTRO 2.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C para 2-Desoxi-2-[[2-hidroxifenil]metil]amino]-D-glucopiranososa en DMSO a 500MHz.

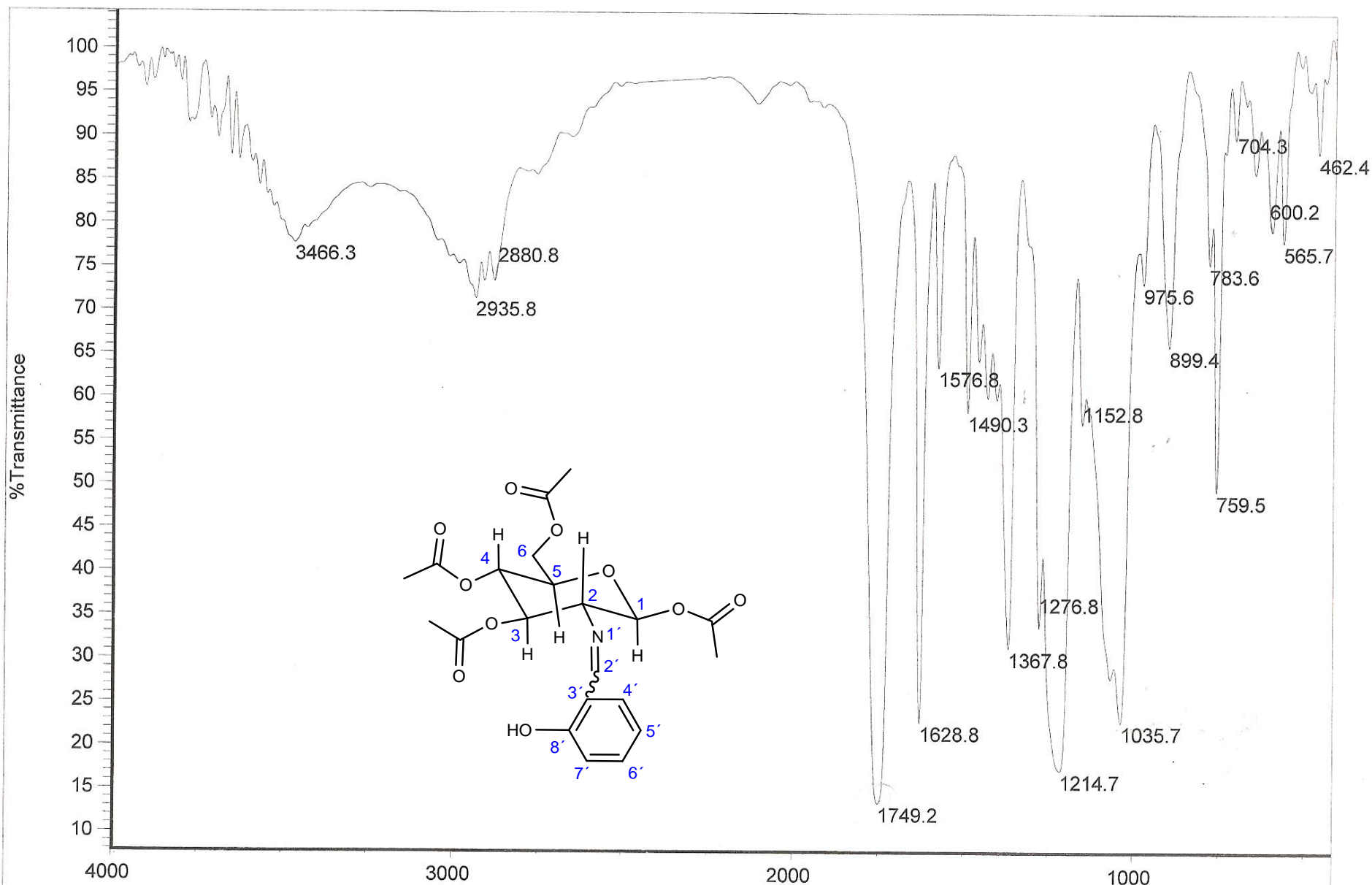


**ESPECTRO 3.** Espectro RMN DEPT para 2-Desoxi-2-[[2-hidroxifenil]metilen]amino]-D-glucopiranososa en DMSO a 500MHz.

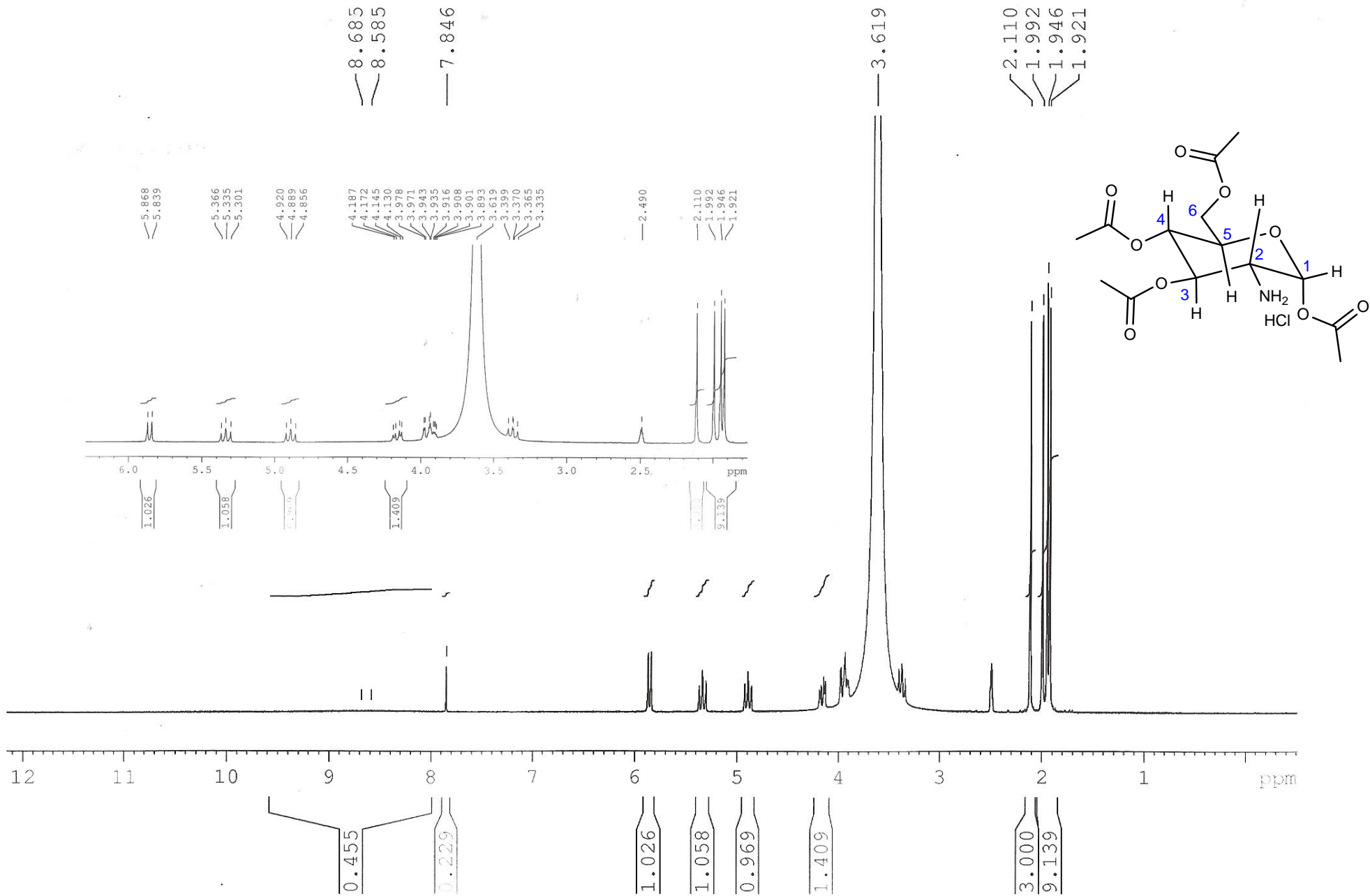


**ESPECTRO 4.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para 2-Desoxi-2-[[2-hidroxifenil]metilen]amino]-1, 3, 4, 6-tetraacetato-D-glucopiranosas en cloroformo a 300MHz.

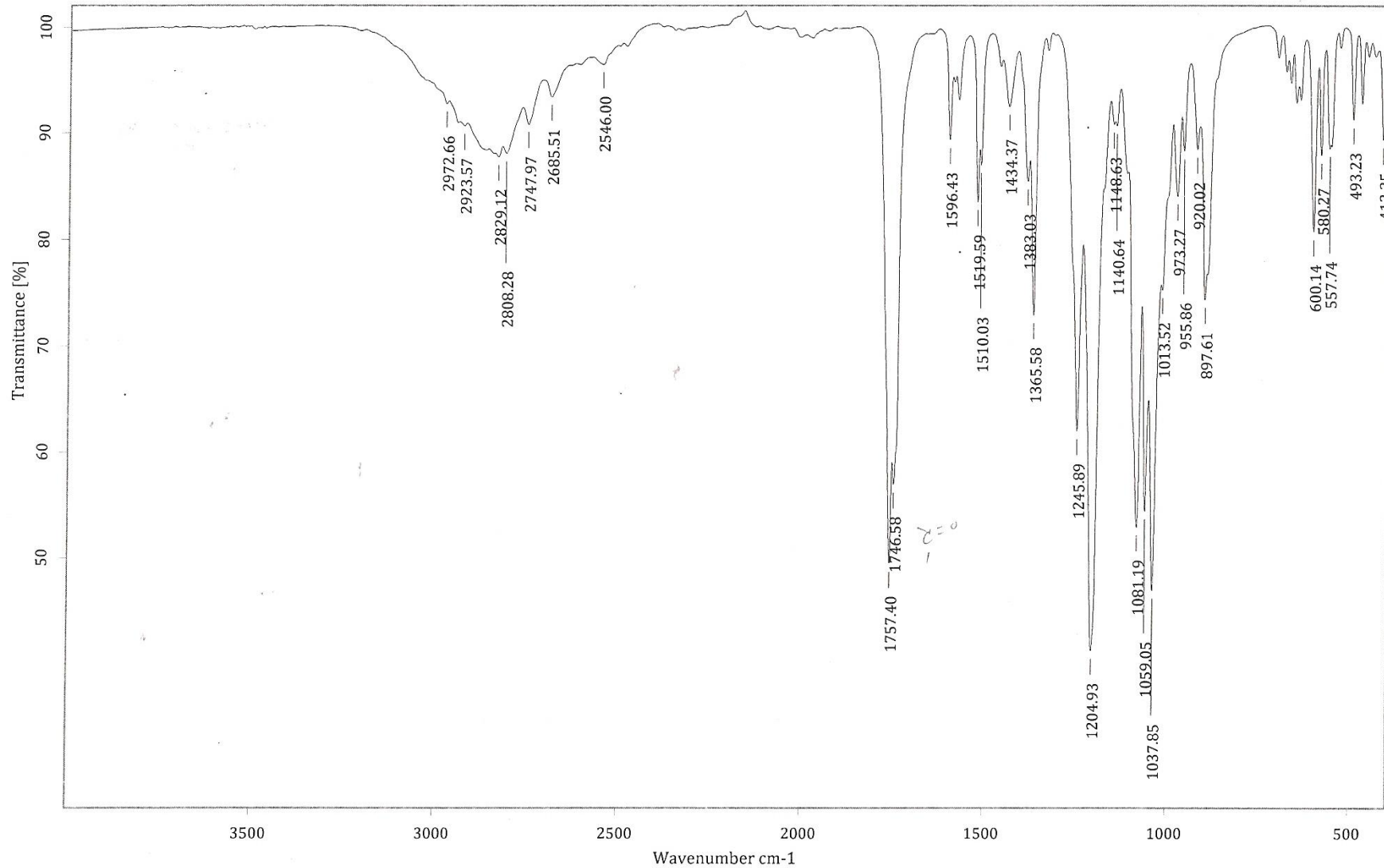




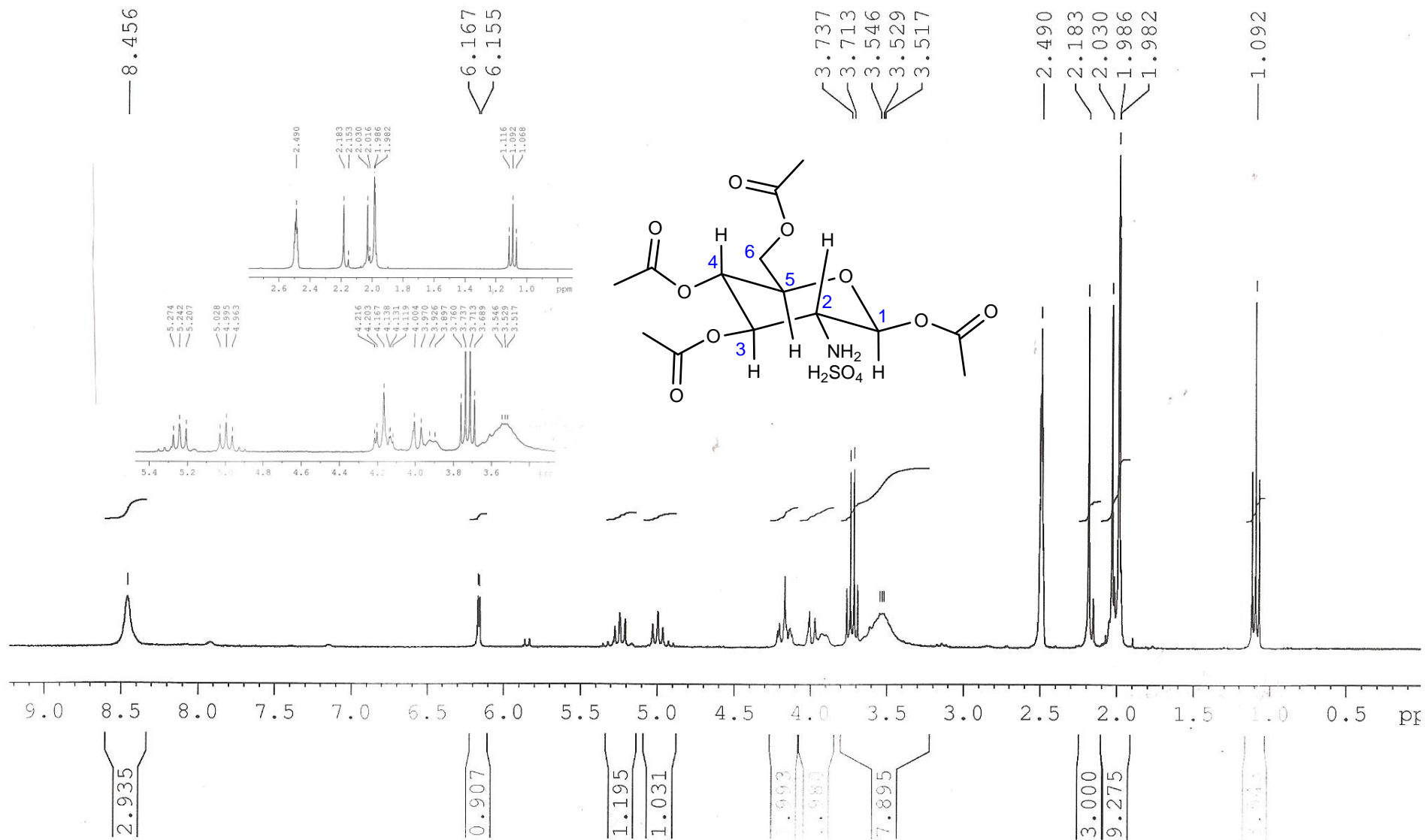
**ESPECTRO 5.** Espectro IR para 2-Desoxi-2-[(2-hidroxifenil)metilen]amino]-1, 3, 4, 6-tetraacetato-D-glucopiranosas.



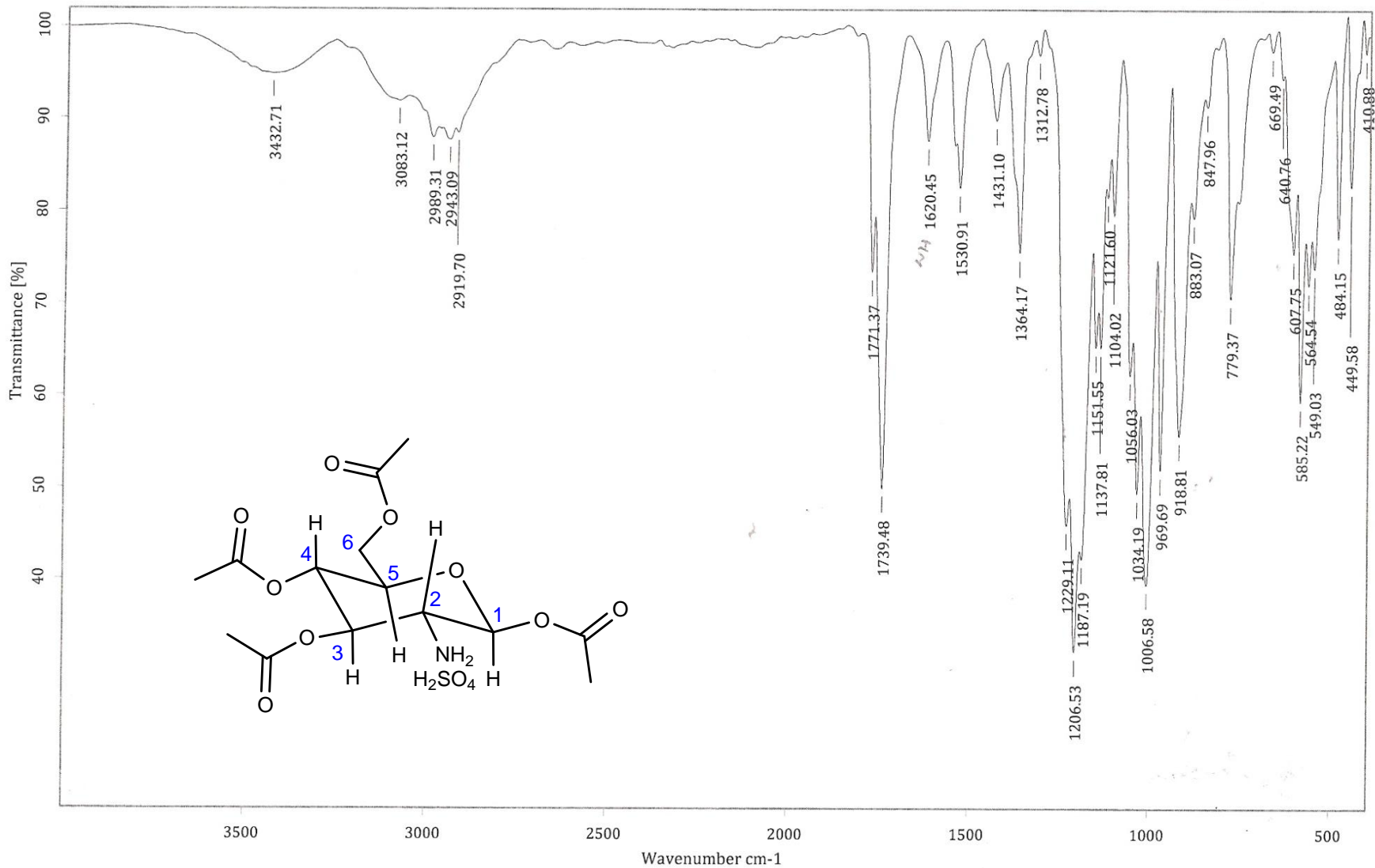
ESPECTRO 6. Espectro RMN  $^1\text{H}$  para Clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-D-glucopiranosas en DMSO a



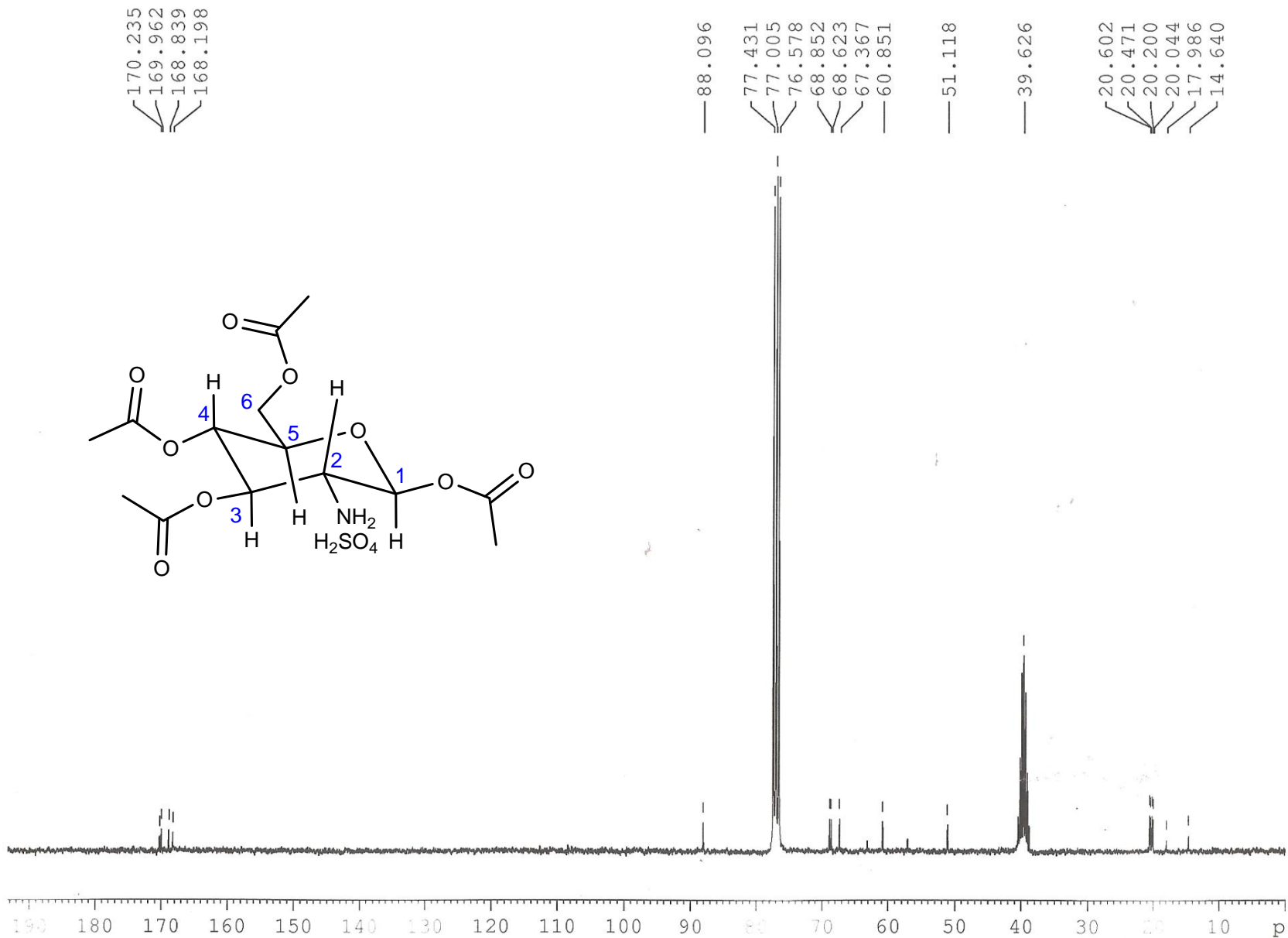
ESPECTRO 7. Espectro IR para Clorhidrato de 2-amino-2-desoxi-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos.



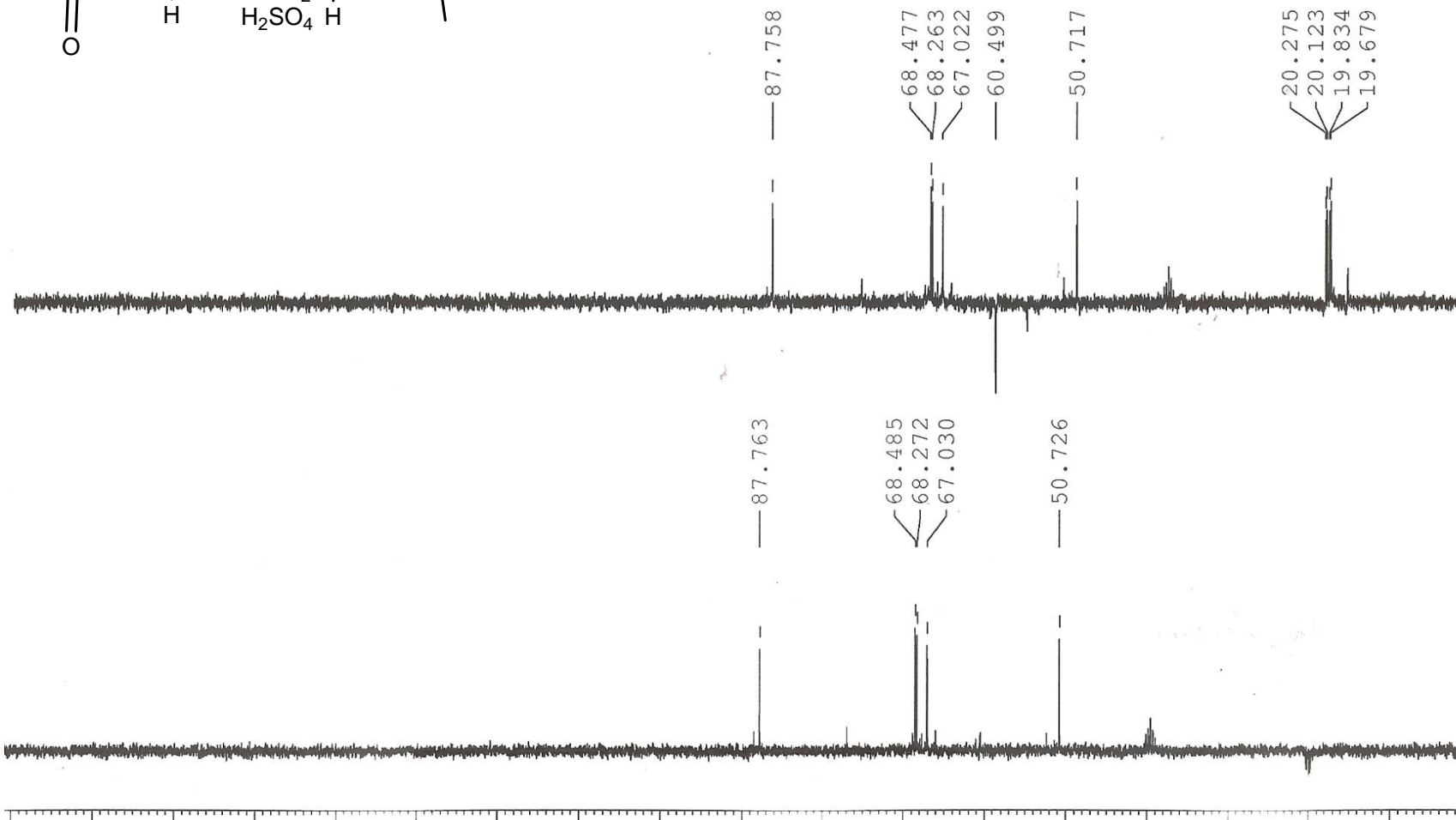
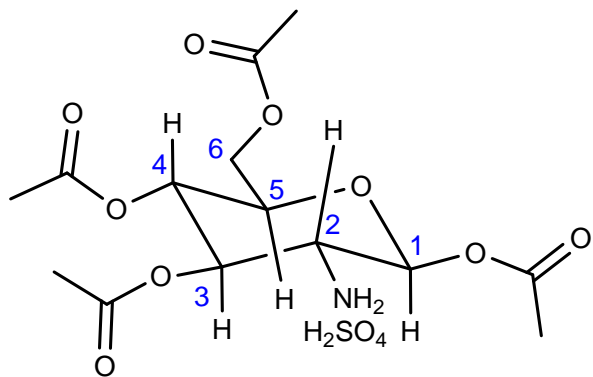
**ESPECTRO 8.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para Sulfonato de 2-amino-2-desoxi-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos en DMSO a 300MHz.



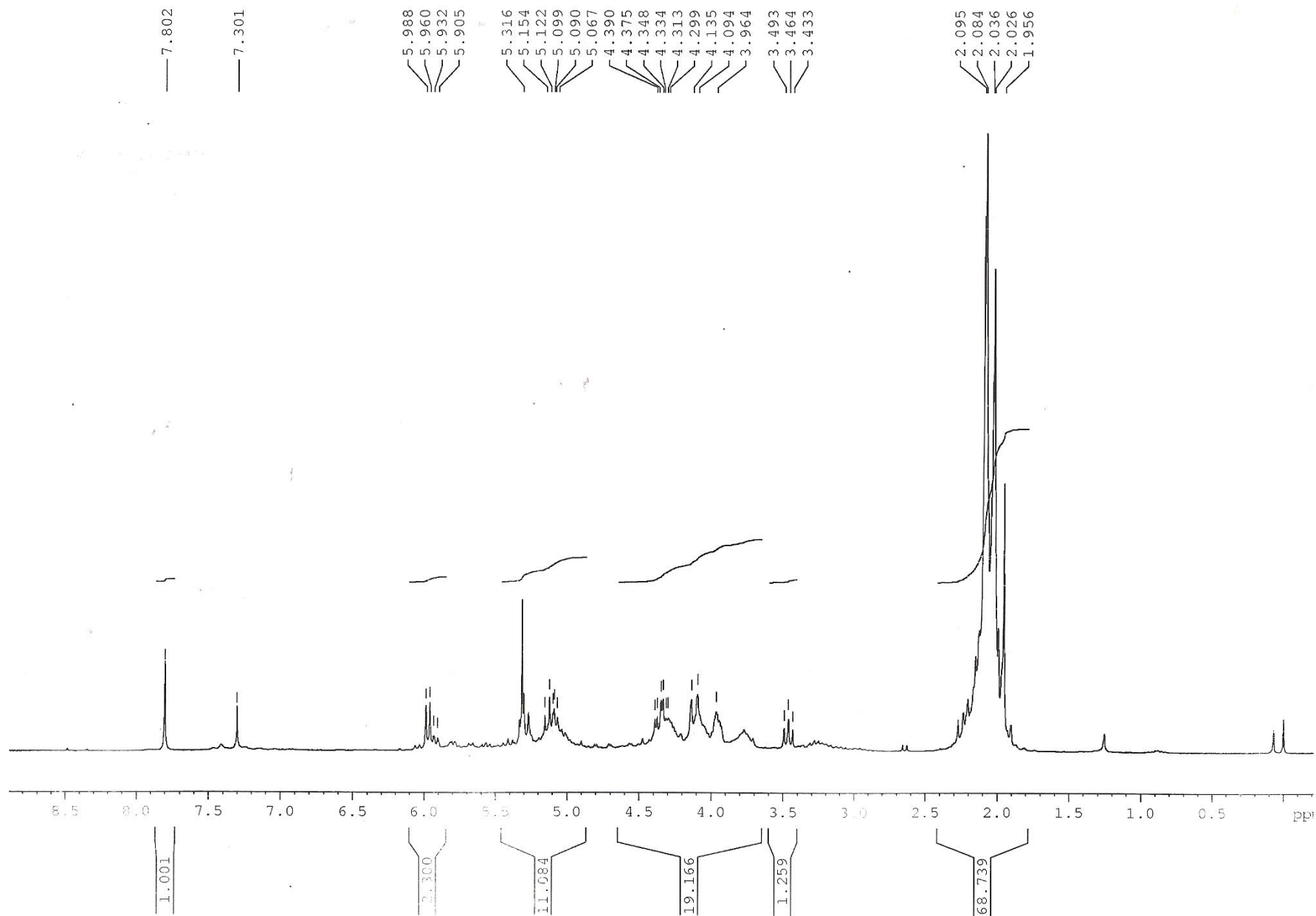
**ESPECTRO 9.** Espectro IR para Sulfonato de 2-amino-2-desoxi-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos.



**ESPECTRO 10.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  IR para Sulfonato de 2-amino-2-desoxi-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-D-glucopiranos en  $\text{CDCl}_3$  y DMSO a 300MHz.

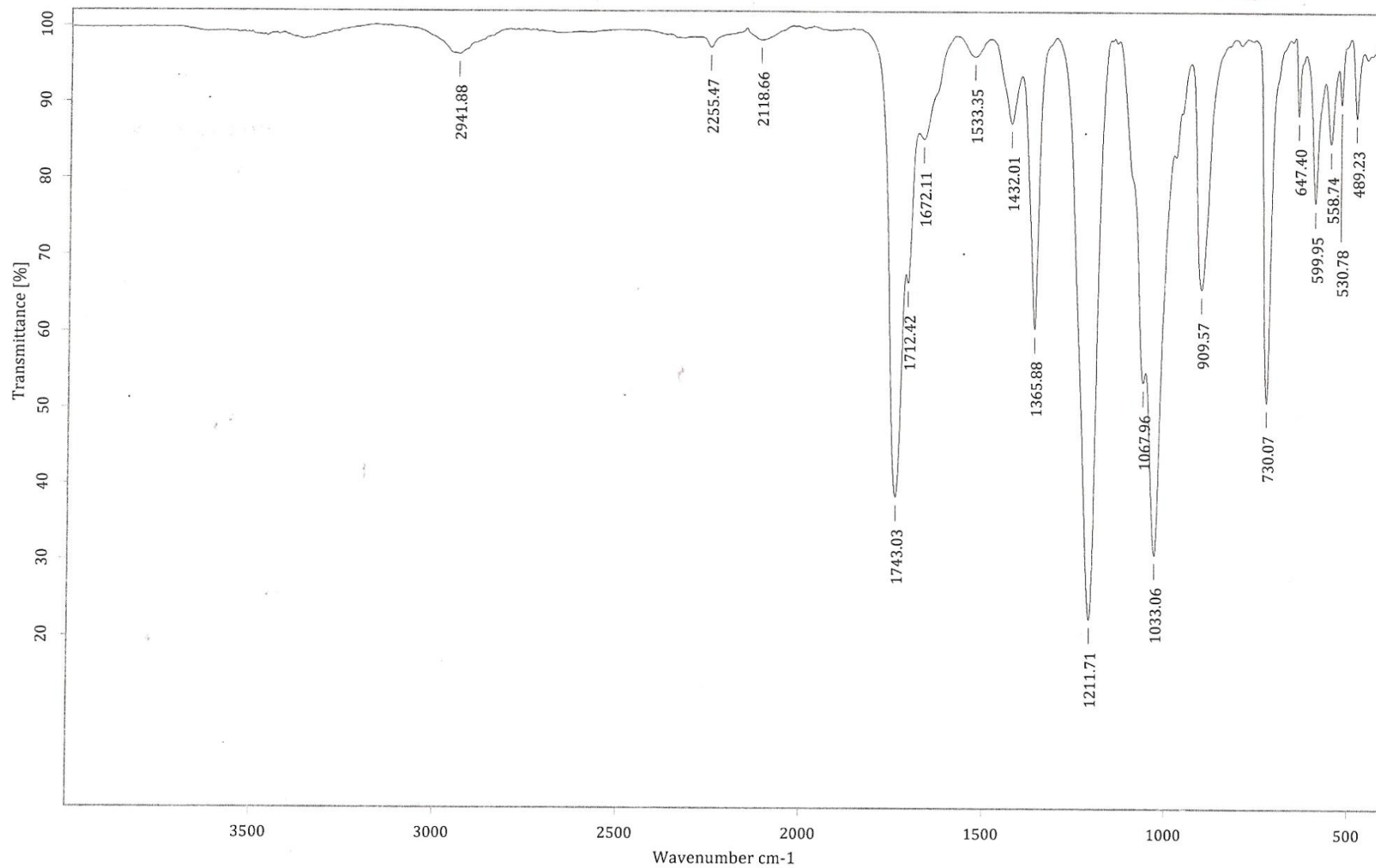


**ESPECTRO 11.** Espectro RMN DEPT para Sulfonato de 2-amino-2-desoxi-1, 3, 4, 6-tetra-O-acetil-D-glucopiranososa en  $\text{CDCl}_3$  a 300MHz.

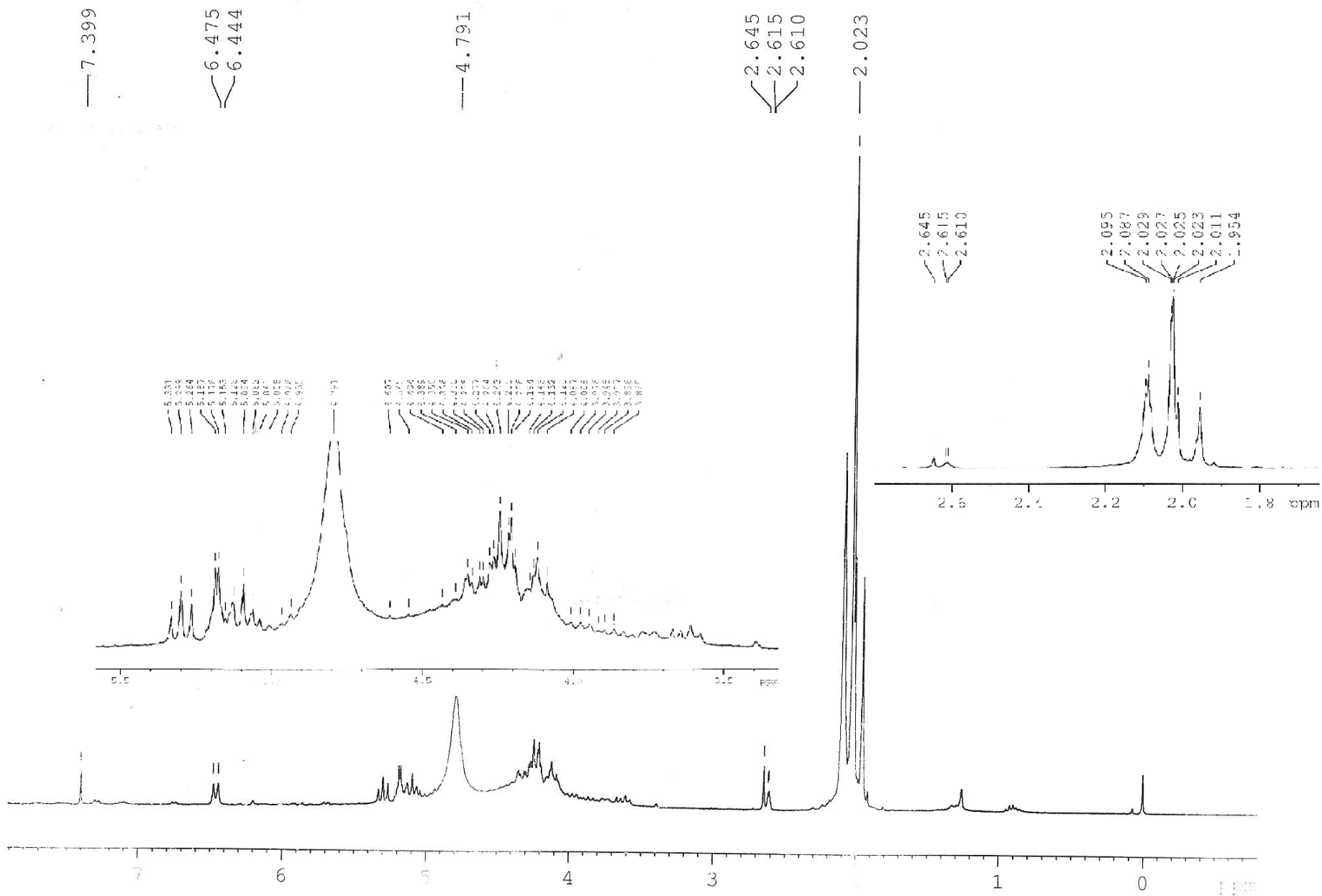


**ESPECTRO 12.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  para crudo de la reacción del esquema 17.

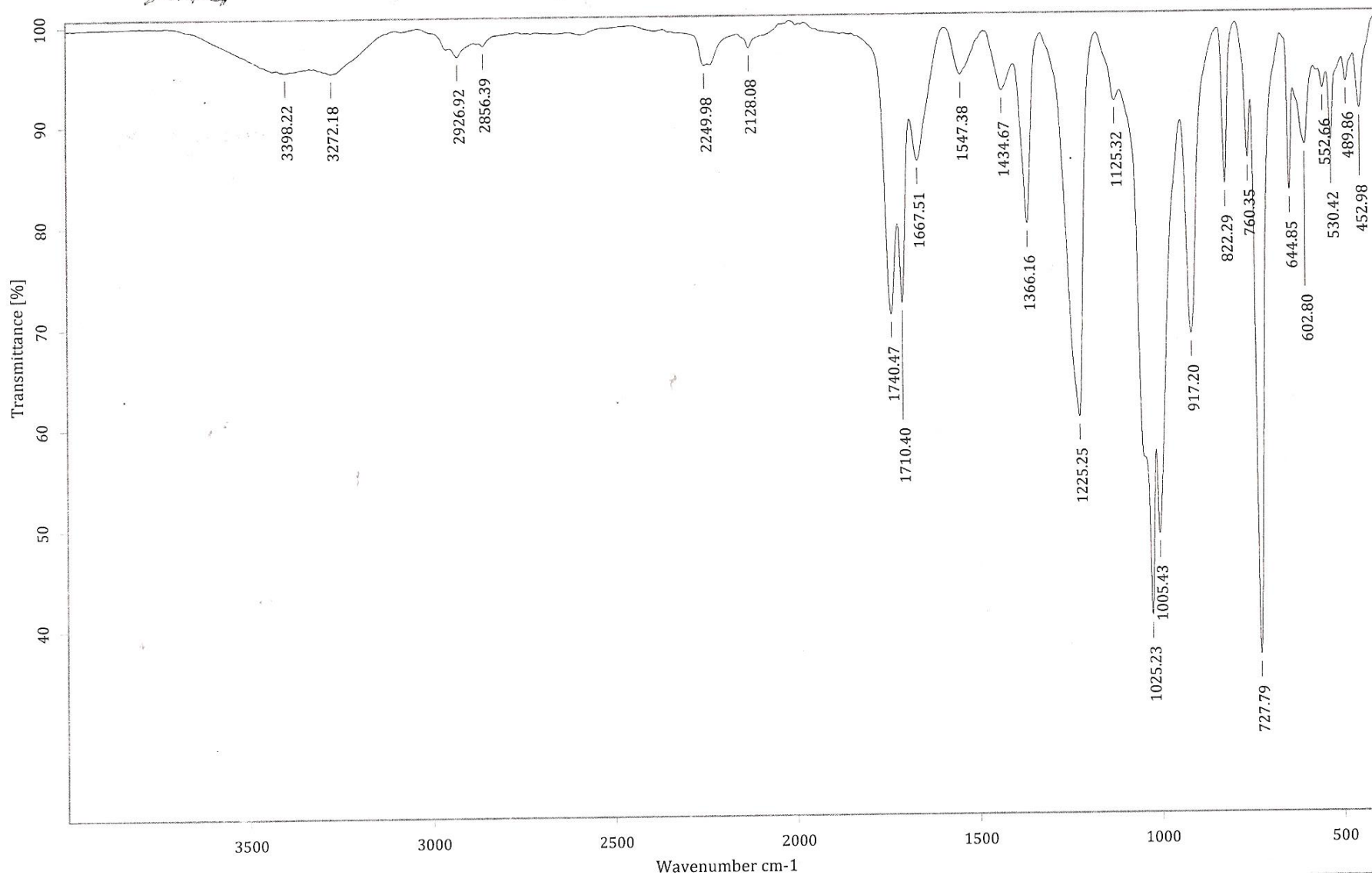




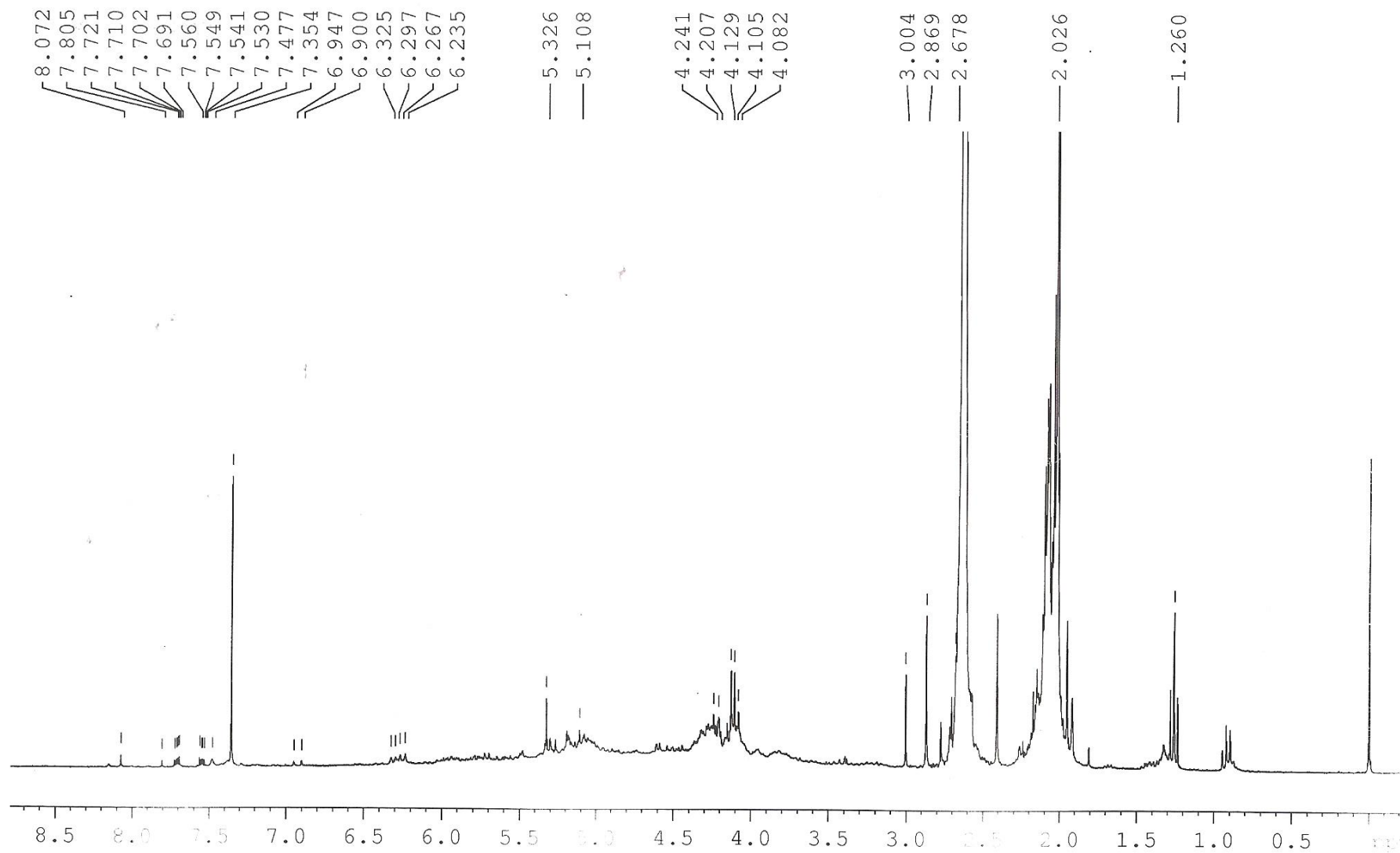
**ESPECTRO 13.** Espectro IR para el crudo de la reacción del esquema 17.



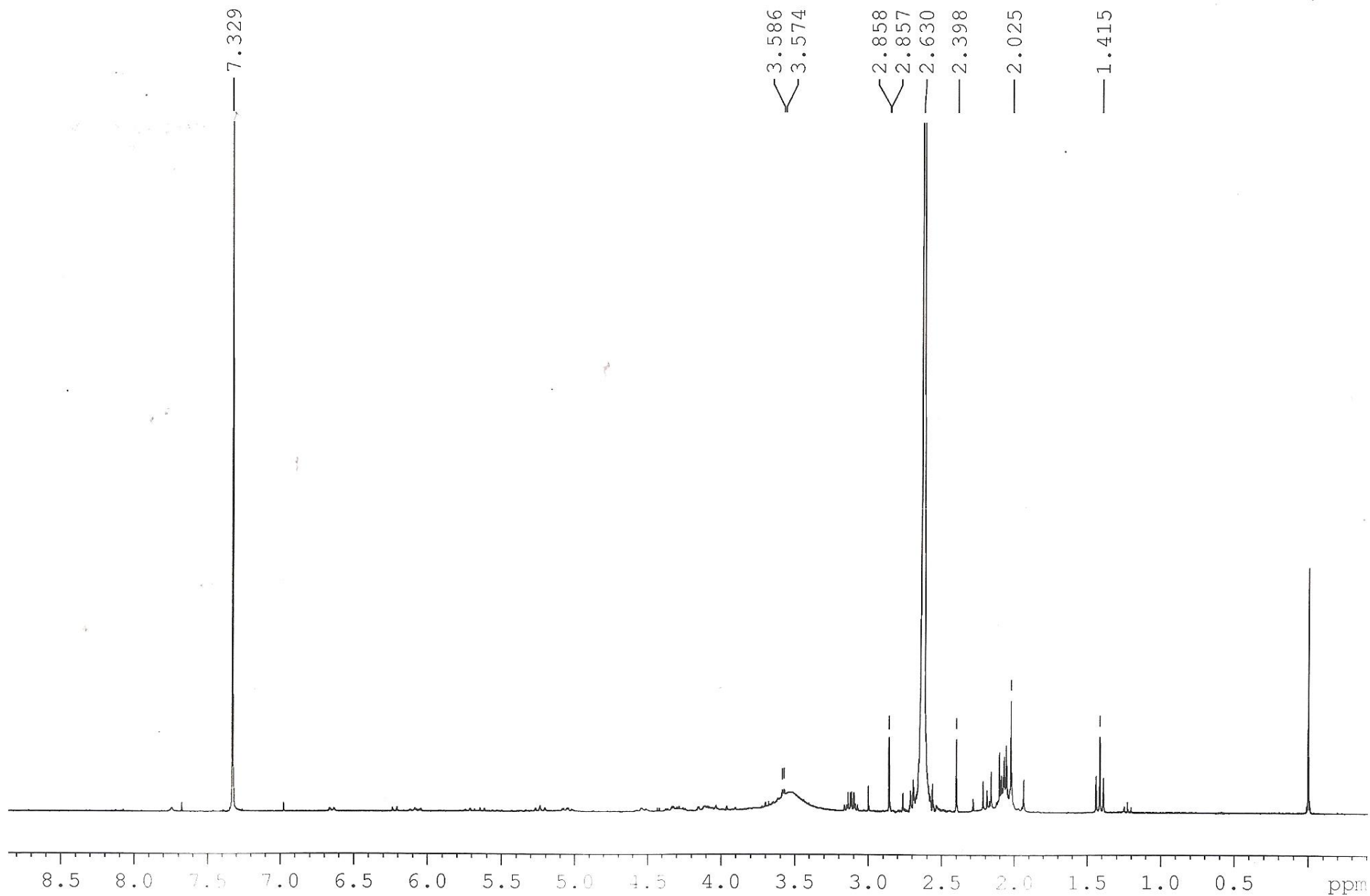
**ESPECTRO 14.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  del crudo de reacción del esquema 18 realizado en agua.



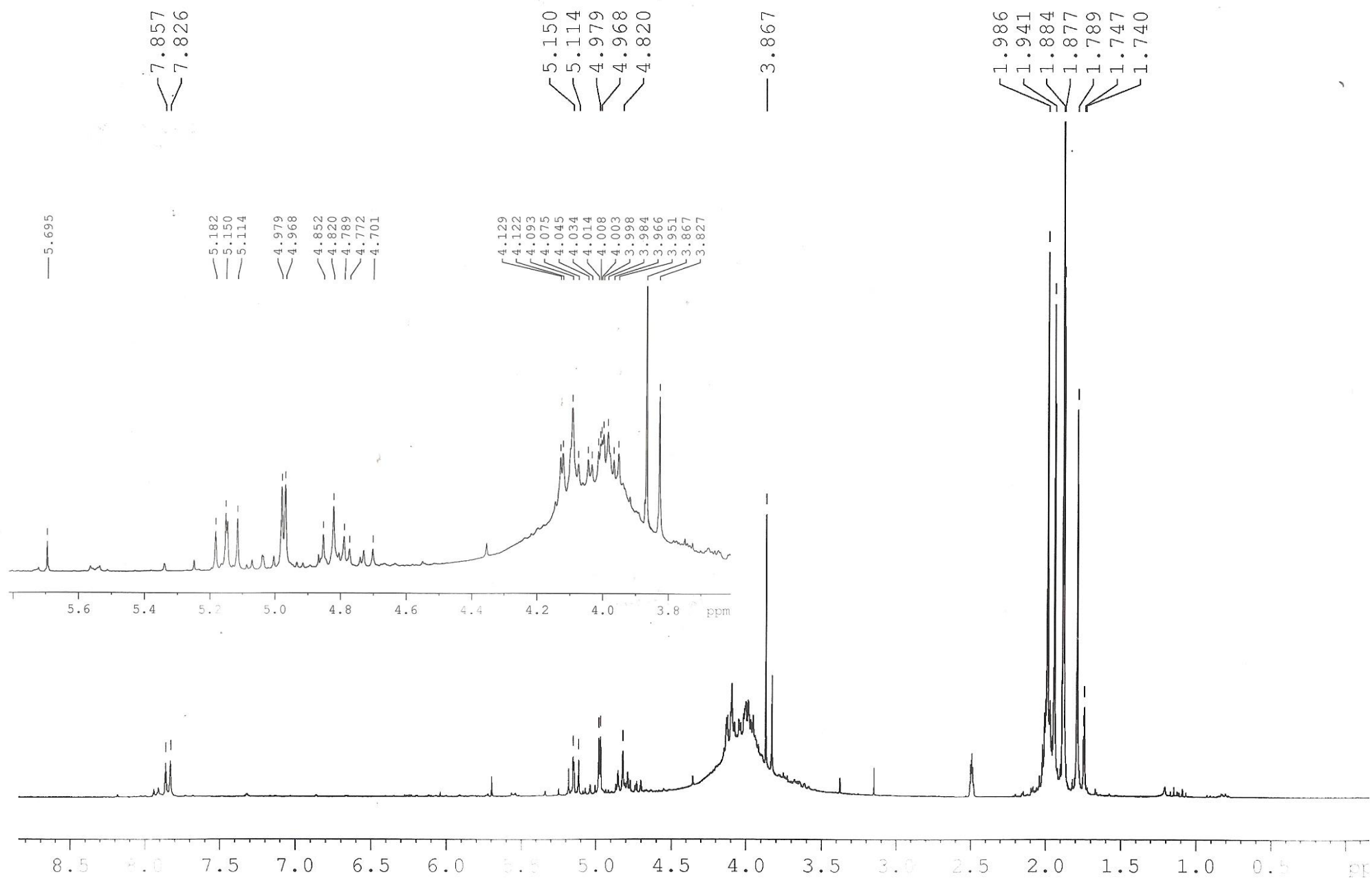
**ESPECTRO 15.** Espectro IR para el crudo de la reacción del esquema 18 realizado con agua.



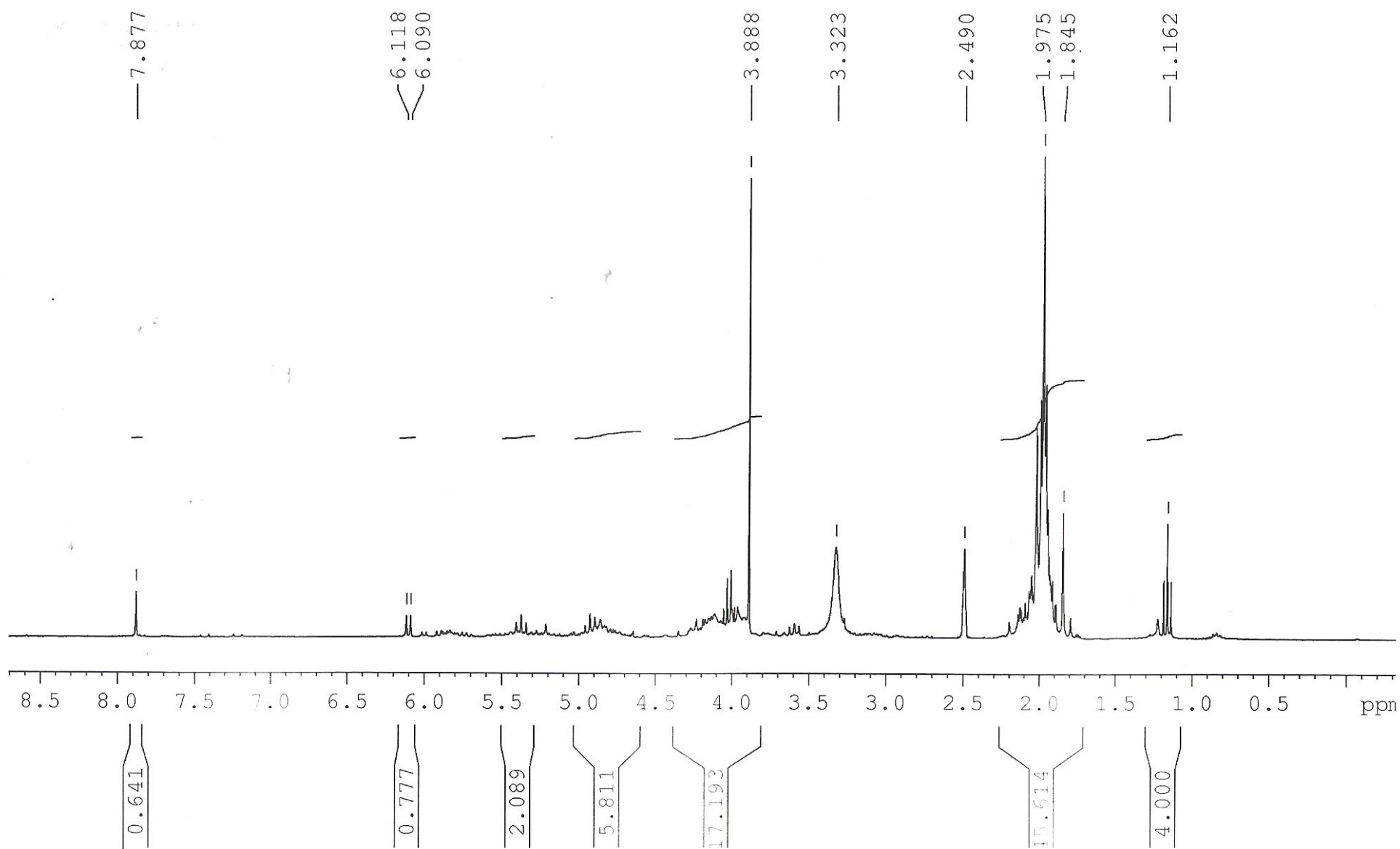
**ESPECTRO 16.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  para el crudo de la reacción del esquema 19.



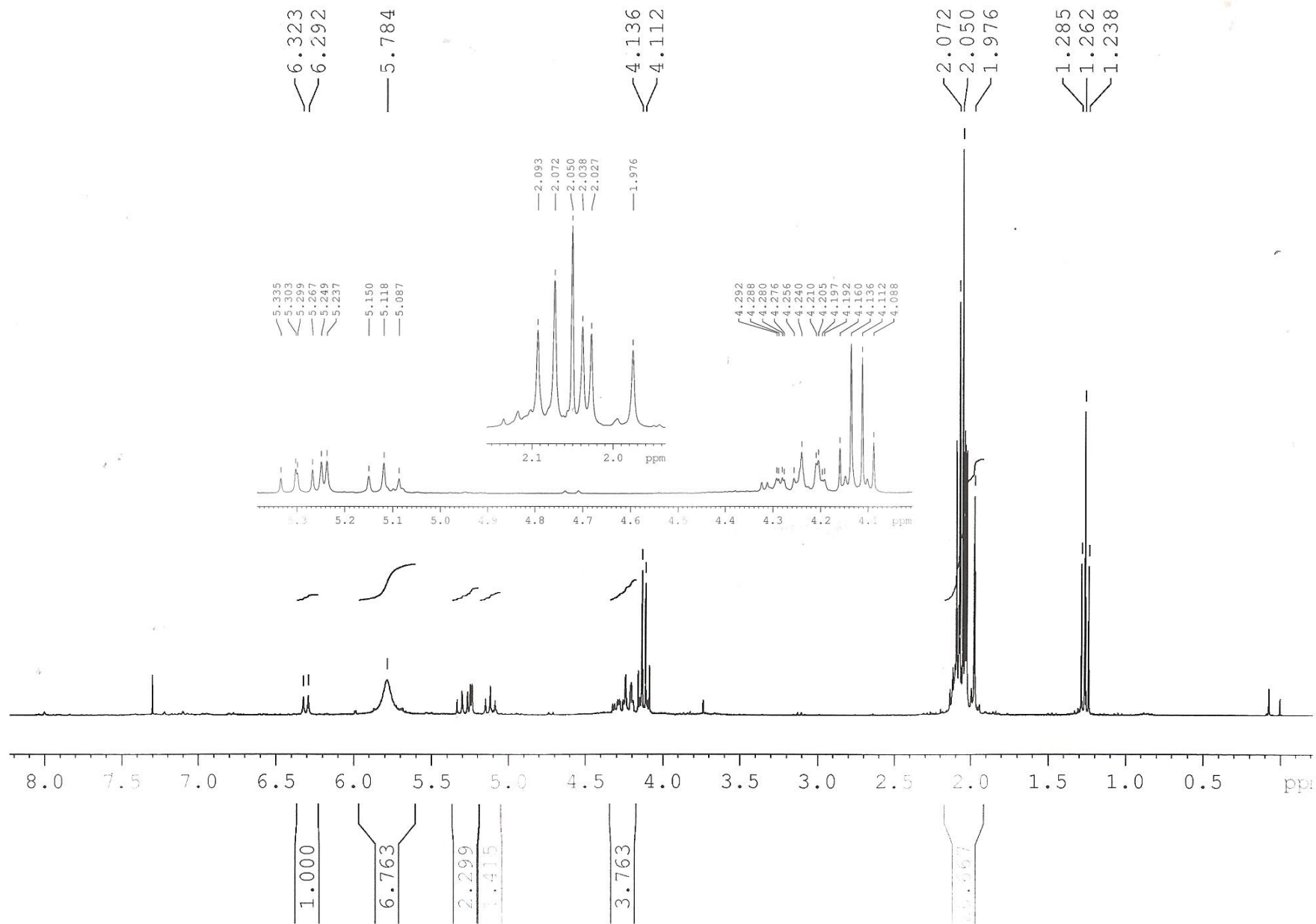
**ESPECTRO 17.** Espectro RMN <sup>1</sup>H para la reacción del esquema 20.



**ESPECTRO 18.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  para el crudo de la reacción del esquema 21, extracción de la fase acuosa.

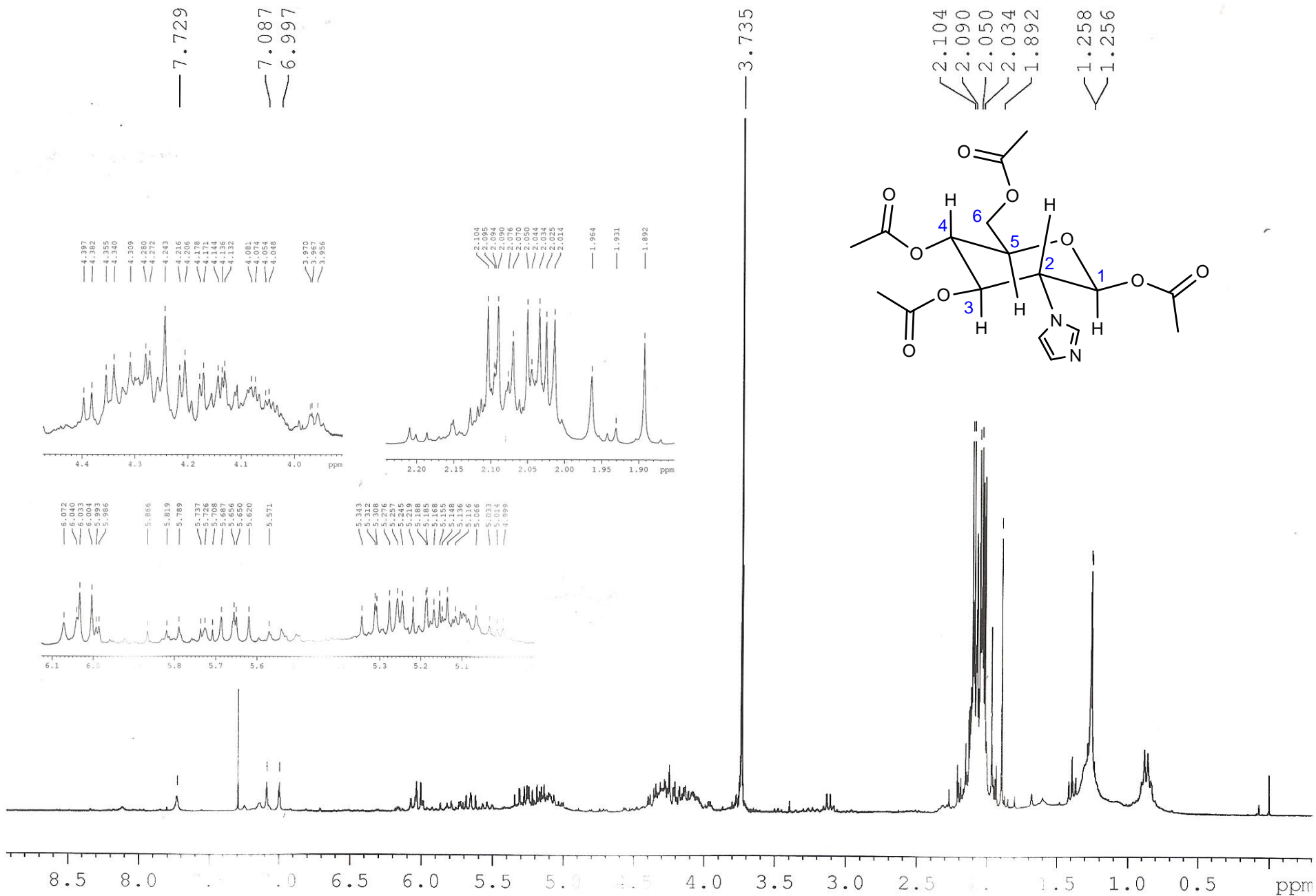


**ESPECTRO 19.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  para el crudo de reacción del esquema 21, fase orgánica.

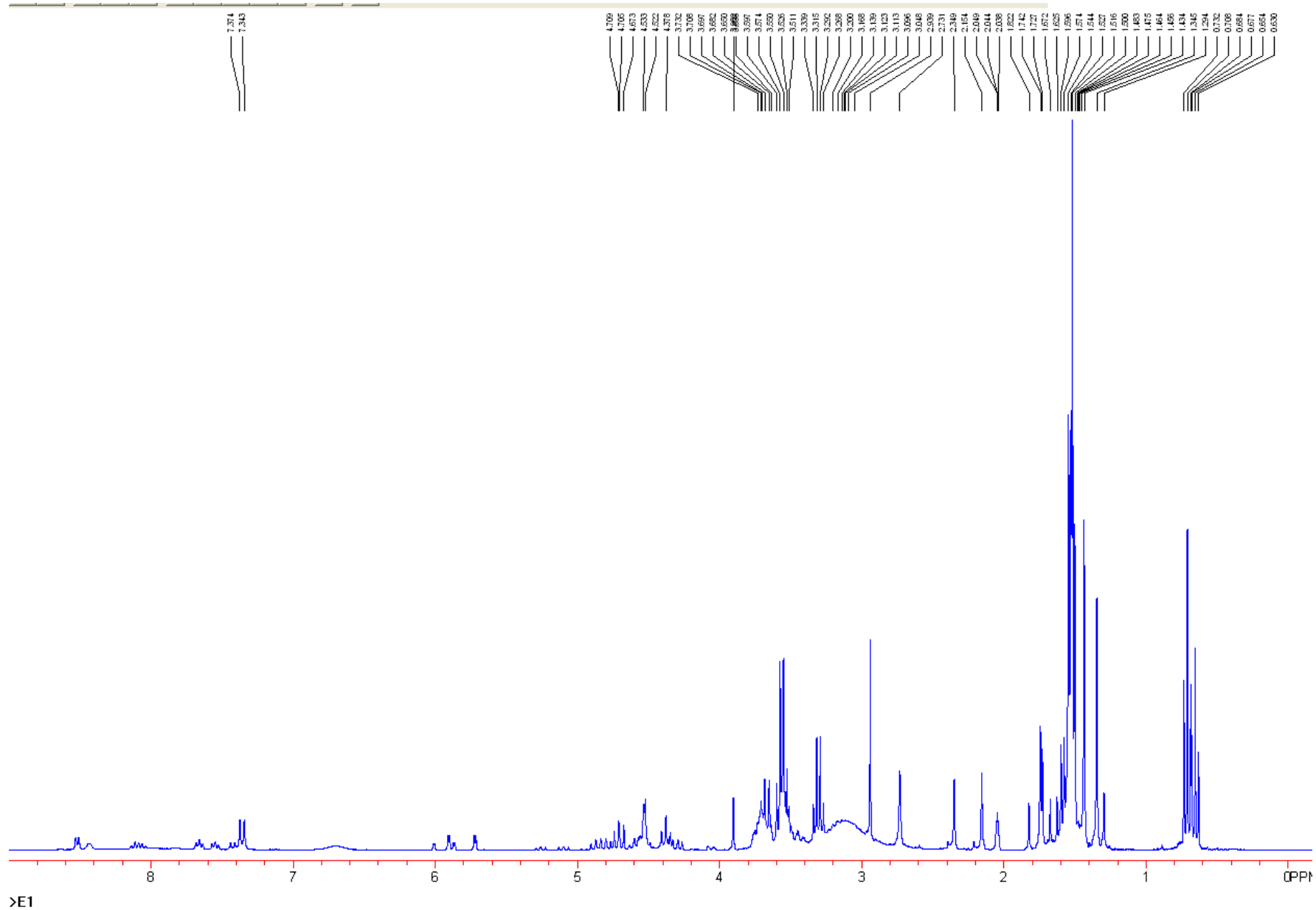


**ESPECTRO 20.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  para el crudo de la reacción del esquema 22, extracción fase acuosa.

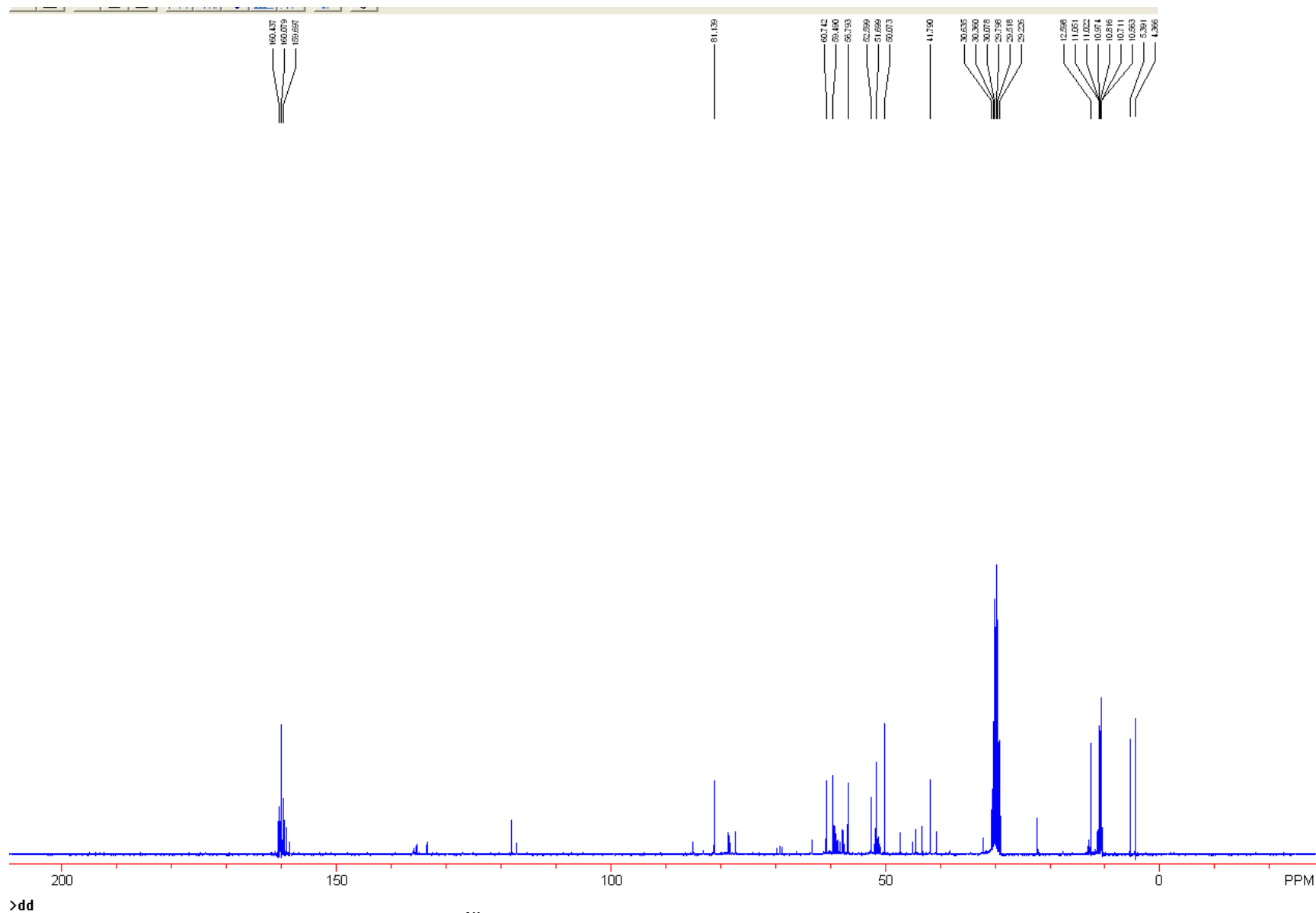




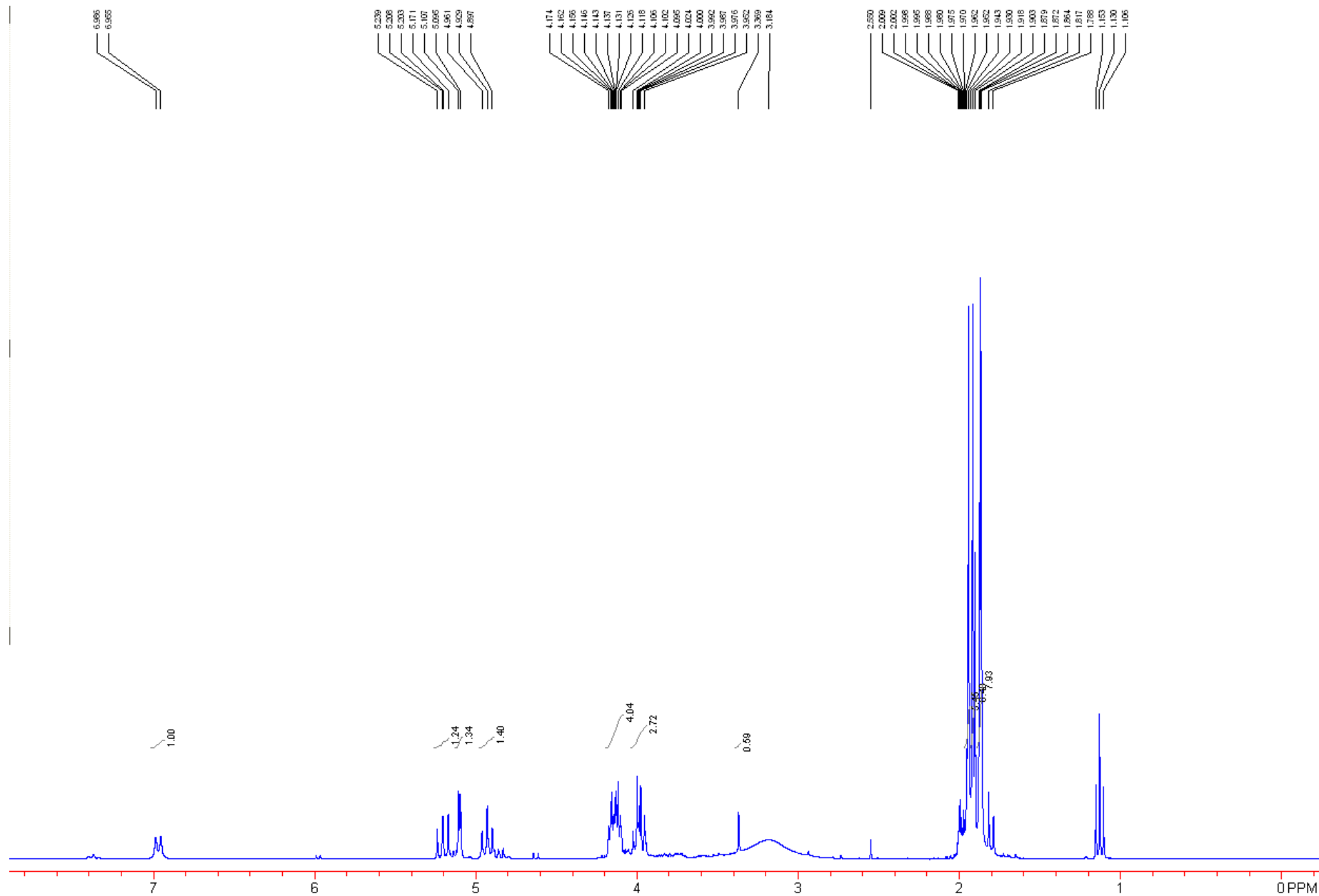
ESPECTRO 21. Espectro RMN  $^1\text{H}$  del crudo de reacción del esquema 22, fase orgánica.



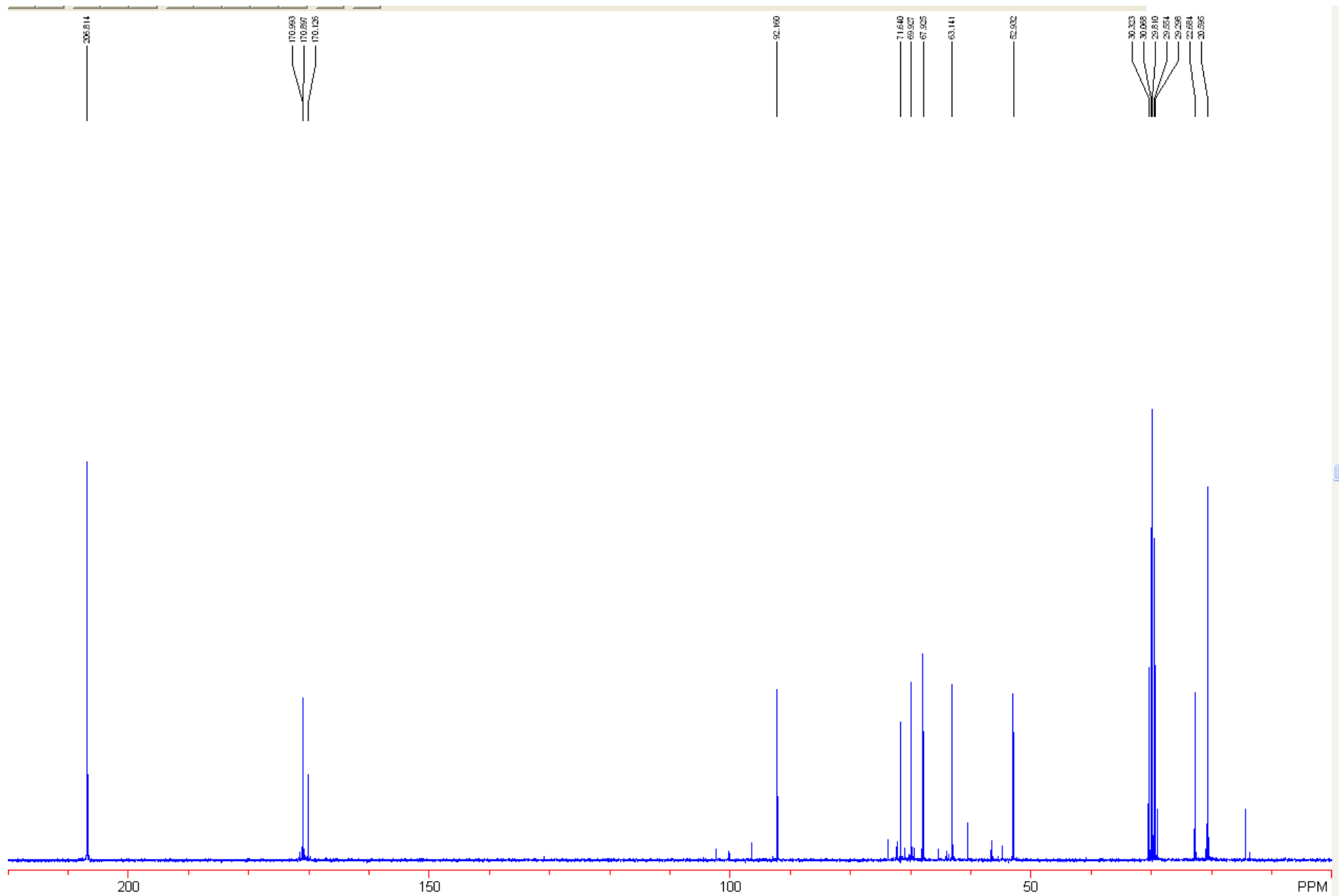
**ESPECTRO 22.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  para el crudo de reacción del esquema 24 con diazometano.



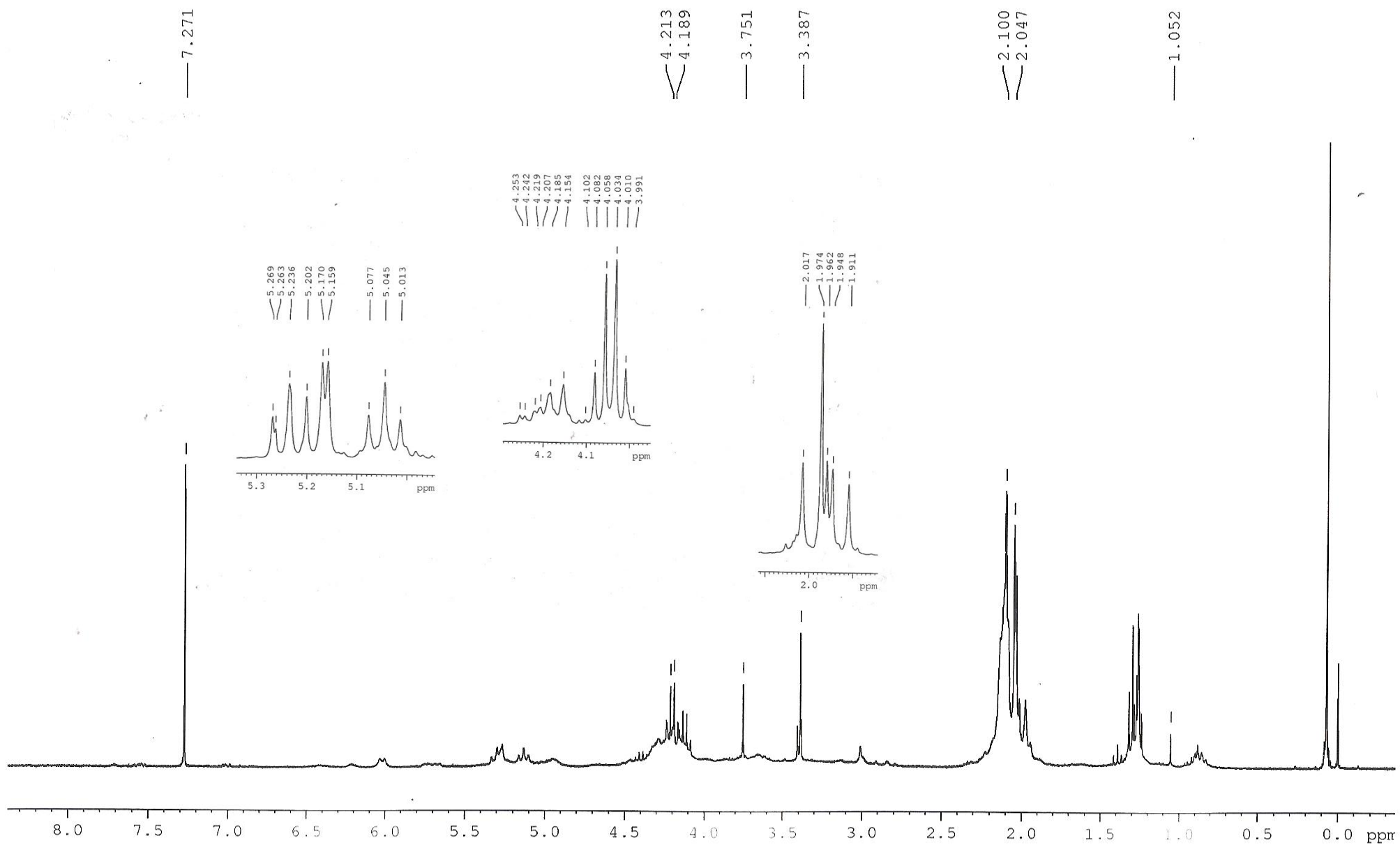
ESPECTRO 23. Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  para para el crudo de reacción del esquema 24 con diazometano.



**ESPECTRO 24.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  para el crudo de reacción del esquema 25 con MeI.



**ESPECTRO 25.** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  para el crudo de reacción del esquema 25 con Mel.



**ESPECTRO 26.** Espectro  $^1\text{H}$  del crudo de reacción del esquema 27.

