



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

TESIS DE DOCTOR EN QUÍMICA

Síntesis de nuevos materiales iónicos, a partir de tiofeno, asistida por ultrasonido/microondas. Aplicación analítica en métodos de preconcentración y extracción en sistemas sólido-líquido.

Lic. María Ayelén Schiel

BAHIA BLANCA

ARGENTINA

2019

Esta Tesis se presenta como parte de los requisitos para optar al grado Académico de Dr. en Química, de la Universidad Nacional del Sur y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta Universidad u otra. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el ámbito del Departamento de Química durante el período comprendido entre el 1 de julio de 2014 y el 11 de febrero de 2019, bajo la dirección del Dr. Gustavo F. Silbestri y la Dra. Claudia E. Domini.

Schiel, María Ayelén



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

Secretaría General de Posgrado y Educación Continua

La presente tesis ha sido aprobada el/...../..... ,
mereciendo la calificación de(.....)

RESUMEN

El principio de “desarrollo sustentable” ha promovido grandes cambios en el avance de la química. El esfuerzo por encontrar alternativas a los solventes orgánicos convencionales y el desarrollo de metodologías para optimizar el uso de los recursos son sólo algunas de ellos. La síntesis de nuevos materiales iónicos y su aplicación en procesos extractivos, empleando fuentes de energía alternativas, es un claro ejemplo de esta búsqueda. Por lo mencionado, los resultados presentados en esta memoria constituyen un aporte muy significativo tanto a la química orgánica como a la analítica.

La presente Tesis está organizada en cuatro capítulos y versa sobre la síntesis, caracterización y estudio teórico de nuevos materiales iónicos provenientes de la S-alquilación de tiofenos y su empleo en métodos de extracción sólido-líquido de analitos de interés ambiental, utilizando en cada caso energía de ultrasonidos o microondas para llevar a cabo el objetivo.

En el capítulo 1 se describe la síntesis promovida por ultrasonido del bromuro de S-butiltiofenio en medio acuoso. Si bien el compuesto no pudo ser aislado debido a su inestabilidad fuera de disolución acuosa, el mismo fue obtenido con muy buenos rendimientos y se lo ha caracterizado por RMN. Además, se llevó a cabo una polimerización química de tiofeno empleando energía de ultrasonidos, no pudiendo lograrse satisfactoriamente la cuaternización del politiofeno obtenido.

El capítulo 2 detalla la síntesis, asistida por microondas, de 17 líquidos iónicos que implican la S-alquilación de diferentes tiofenos con sales de plata como fuente de aniones. Todos los productos aislados se han caracterizado completamente por RMN y DSC, y todos los productos se han cuantificado mediante espectroscopia UV-vis. Las condiciones de reacción optimizadas mediante diseño de experimentos permitieron alcanzar rendimientos del 96%.

Por otro lado, mediante el uso de herramientas computacionales (DFT, NBO, QTAIM), se llevó a cabo un estudio teórico sobre la S-alquilación de tiofenos con yodoalcanos, en presencia de sales de plata. En el capítulo 3, se analiza la función del anión en el mecanismo de reacción, así como el efecto de los sustituyentes en el anillo de tiofeno y de la longitud de la cadena alquílica. Además, se examina la estabilidad de las sales frente a la solvólisis en distintos medios. Este trabajo fue realizado en el marco de una estancia predoctoral en

colaboración con el Dr. Juan García de la Concepción, bajo la supervisión del Prof. Pedro Cintas Moreno (UEx, España).

Finalmente, el capítulo 4 se divide en dos secciones. En la primera, se describe el empleo del bromuro de *S*-butilitofenio en la extracción, asistida por ultrasonidos, de hidrocarburos aromáticos policíclicos en sedimentos; mientras que, en la segunda, se describe la síntesis de líquidos iónicos estables de cadena larga, provenientes de la *S*-alquilación de benzotiofeno y su empleo en la extracción de cadmio en sedimentos, asistida por ultrasonidos.

En el transcurso de esta Tesis se ha publicado un capítulo de libro y dos artículos en revistas internacionales, contando con otros dos en etapa de redacción. Además, los resultados obtenidos han sido presentados en tres reuniones científicas.

ABSTRACT

The "sustainable development" principle has promoted major changes in the progress of chemistry, such the effort to find alternatives to conventional organic solvents and the development of methodologies to optimize the use of resources. The synthesis of new ionic materials and their use in extractive processes, employing alternative sources of energy is a clear example of this search. This Thesis is a very significant contribution to both organic and analytical chemistry.

The present Thesis is organized in four chapters, and deals with the synthesis, characterization and theoretical study of new ionic materials coming from the *S*-alkylation of thiophenes and their use in solid-liquid extraction methods for analytes of environmental interest, employing in each case ultrasound or microwave source of energy to carry out the objective.

Chapter 1 describes the ultrasound promoted synthesis of *S*-butylthiophenium bromide in an aqueous medium. Even though this compound could not be isolated due to its instability, it was obtained with great yields and characterized through NMR. Additionally, a chemical polymerization of thiophene was carried out using ultrasound energy. Quaternization reaction of polythiophene was not achieved satisfactorily.

Chapter 2 details the microwave assisted synthesis of 17 ionic liquids, involving *S*-alkylation of different thiophenes, using silver salts as anion sources. All isolated products have been completely characterized through NMR and DSC. All products have been quantified through UV-Vis spectroscopy. The reaction conditions were optimized by experimental design, which lead to better yields (96%).

A theoretical study on the *S*-alkylation of thiophenes with iodoalkanes and silver salts was carried out by means of computational tools (DFT, NBO, QTAIM). In chapter 3, the function of the anion in the reaction mechanism is analyzed, as well as the effect of the substituents on the thiophene ring and the alkyl chain length. In addition, the stability of the salts against solvolysis in different media is examined. This work was carried out within a predoctoral research visit in collaboration with Dr. Juan Garcia de la Concepcion, under supervision of Prof. Pedro Cintas Moreno (UEx, Spain).

Finally, chapter 4 is divided into two sections. The first one discusses the use of *S*-butylthiophenium bromide in ultrasound assisted extraction of polycyclic aromatic hydrocarbons from sediments. The second one deals with the synthesis of stable, long chain ionic liquids coming from *S*-alkylation of benzo[*b*]thiophenes and their employment in cadmium extraction from sediments.

In the course of this Thesis, the chapter of a book and two journal articles (along with two more at writing stage), have been published. Moreover, the result of the present Thesis have been presented in three scientific meetings.

ABREVIATURAS

1,2,5-tmt	1,2,5-trimetiltiofenio
1,2-dmbt	1,2-dimetilbenzo[b]tiofenio
1,3-dmt	1,3-dimetiltiofenio
¹³ C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
1b2-mbt	1-butil-2metilbenzo[b]tiofenio
1-BTBr	Bromuro de 1-butiltiofenio o Bromuro de S-butilitiofenio
1e2-mbt	1-etil-2-metilbenzo[b]tiofenio
¹ H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
1-mbt	1-metilbenzo[b]tiofenio
2b1-mbt	2-butil-1-metilbenzotiofenio
2d1-mbt	2-dodecil-1-metilbenzotiofenio
2e1-mt	2-etil-1-metitiofenio
ASE	Extracción Acelerada con Solvente / Accelerated Solvent Extraction
AgNTf ₂	Bistrifluormetansulfonilimida de plata / Silver bis(trifluoromethanesulfonyl)imide
AgOTs	<i>p</i> -toluensulfonato de Plata / Silver <i>p</i> -toluenesulfonate
AM1	Modelo de Austin 1 / Austin Model 1
BCP	Punto Crítico de Enlace / Bond Critical Point
BMIm	1-Butil-3-metilimidazolio
BuLi	Butillitio / Butyllithium
CC	Grupo Acoplado / Coupled Cluster
CCD	Diseño Central Compuesto / Central Composite Design
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DE	Diseño de Experimentos
DEG	Dietilenglicol
DFT	Teoría del Funcional de la Densidad / Density Functional Theory
DMSO	Dimetilsulfóxido
DSC	Calorimetría Diferencial de Barrido / Differential Scanning Calorimetry
EA	Energía de Activación
EPA	Agencia de Protección del Medio Ambiente / Environmental Protection Agency
Et	Etilo
GC	Cromatografía Gaseosa / Gas Chromatography
GGA	Aproximación de Gradiente Generalizada / Generalized Gradient Approximation
GTO	Orbitales Tipo Gaussianas / Gaussian Type Orbital
HF	Hartree-Fock
HOMA	Modelo de Aromaticidad del Oscilador Armónico / Harmonic Oscillator Model of Aromaticity
ILs	Líquidos Iónicos / Ionic Liquids
IRC	Coordenada Intrínseca de Reacción / Intrinsic Reaction Coordinate

KS	Kohn-Sham
LDA	Aproximación de la Densidad Local / Local Density Approximation
MALDI	Desorción/Ionización Láser Asistida por Matriz / Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization
Me	Metilo
MeOH	Metanol / Methanol
MIPs	Polímeros Moleculares Impresos / Molecular Imprinted Polymers
MP	Møller-Plesset
MSPD	Dispersión de la Matriz en la Fase Sólida / Matrix Solid Phase Dispersion
MW	Microondas / Microwave
NBO	Orbitales naturales de enlace / Natural Bond Orbital
n-Bu	n-Butilo
NICS	Desplazamientos Químicos Independientes del Núcleo / Nucleus Independent Chemical Shift
PAHs	Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos / Polycyclic Aromatic Hydrocarbons
PB	Plackett-Burman
PILs	Líquidos Iónicos Poliméricos / Polymeric Ionic Liquids
PM3	Modelo Parametrizado 3 / Parameterized Model 3
PM7	Modelo Parametrizado 7 / Parameterized Model 7
QTAIM	Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas / Quantum Theory of Atoms in Molecules
RCP	Punto Crítico de Anillo / Ring Critical Point
SCF	Campo Autoconsistente / Self Consistent Field
SMD	Modelo de Solvatación Basado en la Densidad / Solvation Model based on Density
S _N 1	Sustitución Nucleofílica Unimolecular
S _N 2	Sustitución Nucleofílica Bimolecular
S _N 3	Sustitución Nucleofílica Trimolecular
SPME	Microextracción en Fase Sólida / Solid Phase Microextraction
STO	Orbitales de Tipo Slater / Slater Type Orbitals
THF	Tetrahidrofurano / Tetrahydrofuran
TLC	Cromatografía en Capa Fina / Thin Layer Chromatography
UAF	Unidades Arbitrarias de Fluorescencia
UV	Ultravioleta / Ultraviolet
UV-Vis	Ultravioleta-visible / Ultraviolet-visible

ÍNDICE

1 CUATERNIZACIÓN DE TIOFENO ASISTIDA POR ULTRASONIDOS	15
1.1 INTRODUCCIÓN.....	17
1.1.1 Líquidos iónicos.....	17
1.1.1.1 Síntesis de líquidos iónicos	18
1.1.1.1.1 Cuaternización	18
1.1.1.1.2 Intercambio de anión	20
1.1.1.1.2.1 Tratamiento con ácidos de Lewis	20
1.1.1.1.2.2 Metátesis	21
1.1.2 Líquidos iónicos poliméricos	22
1.1.3 Ultrasonidos	24
1.1.3.1 Cavitación.....	25
1.1.3.2 Parámetros que afectan a la cavitación.....	27
1.1.3.3 Instrumentación.....	27
1.1.4 Síntesis de líquidos iónicos asistida por ultrasonidos.....	29
1.2 OBJETIVOS	31
1.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	33
1.3.1 Síntesis y caracterización de Bromuro de S-butiltiofenio	33
1.3.2 Síntesis y cuaternización de Politiofenio asistida por ultrasonidos	38
1.4 CONCLUSIONES.....	43
1.5 PARTE EXPERIMENTAL	45
1.5.1 Materiales y métodos.....	45
1.5.1.1 Métodos generales.....	45
1.5.1.2 Procedimiento general para la síntesis de la sal de S-butiltiofenio.....	45
1.5.1.3 Procedimiento general para la síntesis de politiofenio.....	46
2 SÍNTESIS DE LÍQUIDOS IÓNICOS BASADOS EN TIOFENO ASISTIDA POR MICROONDAS: DISEÑO ESTRUCTURAL Y OPTIMIZACIÓN.....	47
2.1 INTRODUCCIÓN.....	49
2.1.1 Microondas.....	49

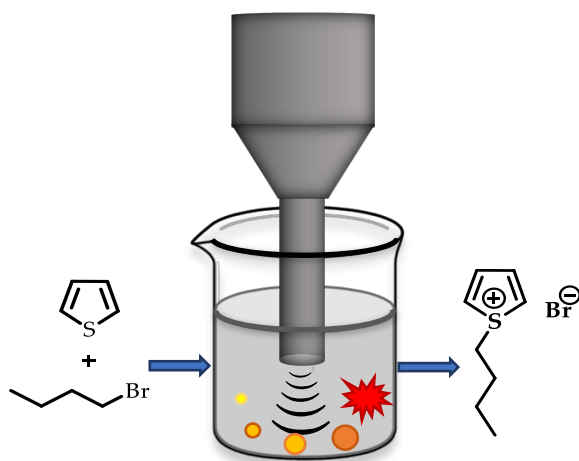
2.1.1.1	Interacción de las microondas con la materia.....	51
2.1.1.1.1	Conducción iónica	51
2.1.1.1.2	Pérdida dieléctrica	51
2.1.1.2	Efectos térmicos	53
2.1.1.2.1	Sobrecalentamiento	54
2.1.1.2.2	Inhomogeneidades (hot spots).....	54
2.1.1.2.3	Calentamiento selectivo.....	54
2.1.1.3	Efectos no térmicos.....	56
2.1.2	Síntesis de líquidos iónicos asistida por microondas	56
2.1.3	Cuaternización y aislamiento de anillos de tiofeno.....	58
2.2	OBJETIVOS	61
2.3	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	63
2.3.1	Ensayos preliminares	63
2.3.2	Síntesis asistida por microondas y optimización.....	64
2.3.3	Alcance de la reacción.....	67
2.3.3.1	Efecto del sustituyente en el anillo.....	70
2.3.3.2	Efecto del anión.....	72
2.3.3.3	Efecto del anión en el aislamiento	72
2.3.3.4	Efecto de la longitud de cadena en la S-alquilación.....	73
2.3.4	Estudio térmico.....	74
2.4	CONCLUSIONES.....	77
2.5	PARTE EXPERIMENTAL.....	79
2.5.1	Métodos generales.....	79
2.5.2	Preparación de productos de partida	80
2.5.2.1	Sales de plata.....	80
2.5.2.1.1	Bis-(trifluorometan)-sulfonilimida de plata	80
2.5.2.1.2	Tetrafluorborato de plata.....	80
2.5.2.1.3	Hexafluorofosfato de plata.....	80
2.5.2.2	Halogenuros de alquilo	81
2.5.2.2.1	Yoduro de metilo	81
2.5.2.2.2	Yoduro de etilo	81
2.5.2.3	N-butillitio	81
2.5.2.3.1	A partir de 1-clorobutano en hexano.....	81

2.5.2.3.2	<i>A partir de 1-bromobutano en éter etílico</i>	82
2.5.2.4	2-metiltiofeno	82
2.5.3	Procedimientos generales de síntesis de sales de tiofeno.....	83
2.5.3.1	Síntesis térmica	83
2.5.3.1.1	<i>Hexafluoroantimoniato de 1,2,5-trimetiltiofeno</i>	83
2.5.3.1.2	<i>Hexafluoroantimoniato de 1-metilbenzo[b]tiofeno</i>	84
2.5.3.2	Síntesis asistida por microondas	84
2.5.3.2.1	<i>Hexafluoroantimoniato de 1,2,5-trimetiltiofeno</i>	84
2.5.3.2.2	<i>Tetrafluoroborato de 1,2,5-trimetiltiofeno</i>	84
2.5.3.2.3	<i>Hexafluorofosfato de 1,2,5-trimetiltiofeno</i>	85
2.5.3.2.4	<i>Tetrafluoroborato de 1,3-dimetiltiofeno</i>	85
2.5.3.2.5	<i>Hexafluoroantimoniato de 1,3-dimetiltiofeno</i>	85
2.5.3.2.6	<i>Hexafluorofosfato de 1,3-dimetiltiofeno</i>	85
2.5.3.2.7	<i>Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metiltiofeno</i>	85
2.5.3.2.8	<i>Hexafluoroantimoniato de 2-etil-1-metiltiofeno</i>	85
2.5.3.2.9	<i>Hexafluorofosfato de 2-etil-1-metiltiofeno</i>	85
2.5.3.2.10	<i>Tetrafluoroborato de 1-metilbenzo[b]tiofeno</i>	86
2.5.3.2.11	<i>Hexafluorofosfato de 1-metilbenzo[b]tiofeno</i>	86
2.5.3.2.12	<i>Hexafluoroantimoniato de 1,2-dimetilbenzo[b]tiofeno</i>	86
2.5.3.2.13	<i>Tetrafluoroborato de 1,2-dimetilbenzo[b]tiofeno</i>	86
2.5.3.2.14	<i>Hexafluorofosfato de 1,2-dimetilbenzo[b]tiofeno</i>	86
2.5.3.2.15	<i>Tetrafluoroborato de 1-etil-2-metil-dimetilbenzo[b]tiofeno</i>	87
2.5.3.2.16	<i>Tetrafluoroborato de 1-butil-2-metilbenzo[b]tiofeno</i>	87
3	SÍNTESIS Y ESTABILIDAD DE SALES DE TIOFENIO. ESTUDIO TEÓRICO.....	89
3.1	INTRODUCCIÓN	91
3.1.1	Modelos teóricos.....	91
3.1.1.1	Dinámica molecular	91
3.1.1.2	Mecánica molecular.....	92
3.1.1.3	Métodos ab initio	92
3.1.1.4	Cálculos semiempíricos	94
3.1.1.5	Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).....	94
3.1.2	Conjuntos de base.....	96
3.1.2.1	Conjuntos de base mínima	97

3.1.2.2	Conjuntos de base de valencia	97
3.1.2.3	Conjuntos de base extendida	97
3.1.2.3.1	Conjuntos de base de valencia desdoblada (<i>split valence</i>)	97
3.1.2.3.2	Funciones de polarización	97
3.1.2.3.3	Funciones difusas	98
3.1.3	Superficies de energía potencial y optimización geométrica	98
3.2	OBJETIVOS	101
3.3	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	103
3.3.1	Optimización de la geometría.....	103
3.3.2	Mecanismo de reacción.....	105
3.3.3	Estabilidad de las sales de tiofenio	111
3.3.4	Estudio de la topología de los cationes	114
3.3.5	Estudio de aromaticidad	116
3.3.5.1	Criterios de evaluación	116
3.3.5.1.1	Criterios magnéticos.....	117
3.3.5.1.2	Criterios geométricos.....	118
3.3.5.1.3	Criterios topológicos.....	119
3.3.5.2	Comparación de índices de aromaticidad.....	119
3.4	CONCLUSIONES	123
4	SALES DE TIOFENIO. APLICACIÓN ANALÍTICA EN MÉTODOS DE EXTRACCIÓN Y PRECONCENTRACIÓN	125
4.1	INTRODUCCIÓN.....	127
4.1.1	Líquidos iónicos aplicados en tratamiento de muestras.....	127
4.2	OBJETIVOS	131
4.3	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	133
4.3.1	Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) como contaminantes de sedimentos.....	133
4.3.1.1	Extracción de PAHs de sedimento utilizando bromuro de S-butilitiofenio.....	134
4.3.1.2	Optimización de la capacidad extractante de la sal de tiofenio	135
4.3.1.3	Aplicación en muestras de sedimentos	136
4.3.2	Aplicación de ILs derivados de benzotiofenio a la determinación de cadmio	137

4.3.2.1	Síntesis y caracterización de líquidos iónicos de cadeba larga.....	139
4.3.2.2	Síntesis y Extracción de cadmio empleando sales de S-metilbenzotiofenio sustituidos con cadenas laterales de longitud variable.....	143
4.3.2.2.1	<i>Optimización del proceso de extracción</i>	143
4.3.2.2.2	<i>Extracción de Cd en un sedimento de referencia BCR 701</i>	147
4.4	CONCLUSIONES.....	149
4.5	PARTE EXPERIMENTAL	151
4.5.1	Extracción de hidrocarburos aromáticos policíclicos	151
4.5.1.1	Curva de calibrado	151
4.5.1.2	Sistema modelo.....	151
4.5.1.3	Sistema real.....	151
4.5.2	Extracción de cadmio en sedimentos.....	151
4.5.2.1	Curva de calibrado	151
4.5.2.2	Preparación de sedimento modelo.....	152
4.5.2.3	Extracción	152
4.5.3	Síntesis de los dos nuevos líquidos iónicos	152
4.5.3.1	Acilación de Friedel y Kraft (método general)	152
4.5.3.2	Reducción de Wolff-Kishner de los acilbenzotiofenos	152
4.5.3.3	Preparación de 2-butilbenzotiofenio.....	153
4.5.3.4	Preparación de 2-dodecilbenzotiofenio	154
4.5.3.5	Procedimiento general de síntesis de las sales de tiofenio.....	154
4.5.3.5.1	<i>Tetrafluorborato de 2-butil-1-metilbenzotiofenio</i>	154
4.5.3.5.2	<i>Tetrafluorborato de 2-dodecil-1-metilbenzo[b]tiofenio</i>	155
5.	ANEXO	157
	ESPECTROS DE RMN, UV-VIS, CURVAS DE CALIBRADO	157

1 Cuaternización de Tiofeno Asistida por Ultrasonidos



En este capítulo se discute la síntesis y caracterización de la sal bromuro de *S*-butiltiofenio promovida por ultrasonidos. Si bien el compuesto no pudo ser aislado debido a su inestabilidad fuera de disolución acuosa, fue caracterizado por resonancia magnética nuclear y su rendimiento (90%) fue calculado por cromatografía gaseosa. Las condiciones óptimas de reacción fueron 60 minutos de sonicación (en cuatro etapas de 15 minutos) dentro de un baño de hielo, a 185 Watts de potencia con ciclos de sonicación del 20%.

Por otro lado, y con la intención de cuaternizar los átomos de azufre disponibles, se llevó a cabo la polimerización química, asistida por ultrasonidos, del tiofeno. Si bien la polimerización pudo lograrse satisfactoriamente, la cuaternización no pudo realizarse.

“Synthesis and assessment of a novel ionic material for removing polycyclic aromatic hydrocarbons with ultrasound”. Schiel, M.A.; Domini, C.E.*; Chopa, A.B.; Silbestri, G.F*. *Arabian J. Chem.* **2016** DOI: 10.1016/j.arabjc.2016.11.002. Elsevier. ISSN: 1878-5352.

1.1 Introducción

El principio de “desarrollo sustentable”^{1,2} ha promovido grandes cambios en el avance de la química. La búsqueda de alternativas a solventes orgánicos convencionales y el desarrollo de metodologías para optimizar el uso de recursos son algunos de ellas.³ En los últimos años, los trabajos relacionados con la síntesis de compuestos iónicos (líquidos iónicos) y su empleo como solventes⁴ o como extractantes^{5,6,7,8} en aplicaciones analíticas ha crecido notablemente.

1.1.1 Líquidos iónicos

Los líquidos iónicos (ILs por sus siglas en inglés), como lo indica su nombre, son electrolitos líquidos que están constituidos entera o casi enteramente por iones. Esta definición incluiría a las tradicionalmente conocidas sales fundidas, que tienen puntos de fusión altos, son viscosas y muy corrosivas. Para poder distinguirlos, se establece un criterio que tiene que ver con su punto de fusión: se considera líquido iónico a las sales que funden a una temperatura menor al punto de ebullición del agua (100 °C). Este límite tiene que ver con el gran aumento en el rango de aplicaciones que se les puede dar a estas sales fundidas. A pesar de que existen ejemplos donde se han empleado exitosamente medios de reacción que funden a mayores temperaturas en aplicaciones sintéticas,^{9,10} solo un rango líquido por debajo de 100 °C permite utilizarlos para sustituir los solventes orgánicos convencionales. Entre sus características principales se puede mencionar su estabilidad térmica y en algunos casos química, una presión de vapor despreciable (son sales), lo que trae aparejado una baja inflamabilidad¹¹ y alta conductividad eléctrica¹². Si a esto se le suma la capacidad de solvatar

¹ B. Hopwood, M. Mellor, G. O'Brien, *Sustain. Dev.* **2005**, *13*, 38–52

² M. Eissen, J. O. Metzger, E. Schmidt, U. Schneidewind, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, *41*, 414–36

³ P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301–12

⁴ M. A. P. Martins, C. P. Frizzo, D. N. Moreira, N. Zanatta, H. G. Bonacorso, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2015–50

⁵ K. D. Clark, M. N. Emaus, M. Varona, A. N. Bowers, J. L. Anderson, *J. Sep. Sci.* **2018**, *41*, 209–35

⁶ C. A. Hawkins, M. A. Momen, M. L. Dietz, *Sep. Sci. Technol.* **2017**, *6395*, 1–14

⁷ J. Nawała, B. Dawidziuk, D. Dziedzic, D. Gordon, S. Popiel, *TrAC - Trends Anal. Chem.* **2018**, *105*, 18–36

⁸ L. Vidal, E. Psillakis, C. E. Domini, N. Grané, F. Marken, A. Canals, *Anal. Chim. Acta* **2007**, *584*, 189–95

⁹ R. V. Volkov, *Chem. Soc. Rev.* **1990**, *19*, 21

¹⁰ W. Sundermeyer, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1965**, *4*, 222–38

¹¹ D. M. Fox, J. W. Gilman, A. B. Morgan, J. R. Shields, P. H. Maupin, R. E. Lyon, H. C. De Long, P. C. Trulove, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008**, *47*, 6327–32

¹² M. Galiński, A. Lewandowski, I. Stepniak, *Electrochim. Acta* **2006**, *51*, 5567–80

una gran variedad de sustancias,¹³ pueden transformarse en excelentes solventes para todo tipo de aplicaciones químicas.

1.1.1.1 Síntesis de líquidos iónicos

El comienzo del desarrollo de los ILs data de 1914, tras la síntesis de nitrato de etilamonio¹⁴ una sal que es líquida a temperatura ambiente y se sintetiza por adición de ácido nítrico concentrado sobre la amina. A pesar de que la protonación de aminas o fosfinas es el método más sencillo para la preparación de ILs, su rango de aplicaciones es limitado debido a la posibilidad de descomposición *via* desprotonación. Es así que, la mayoría de los ILs están formados por un catión orgánico muy asimétrico que no proviene de una protonación del nucleófilo. En la Figura 1.1 se muestran algunos de los cationes más difundidos.

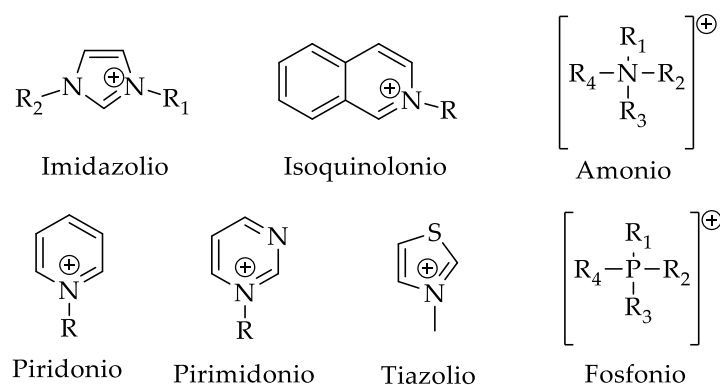


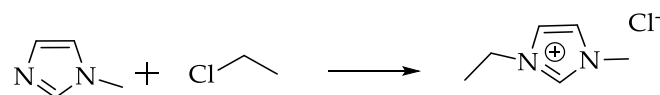
Figura 1.1 Cationes más comunes en líquidos iónicos.

1.1.1.1.1 Cuaternización

Como se observa en la Figura 1.1, estos cationes, en general provienen de la cuaternización de aminas, fosfinas o heterociclos con átomos nucleofílicos. Entre los agentes alquilantes más habituales se encuentran los haluros de alquilo (Esquema 1.1).

¹³ J. L. Anderson, J. Ding, T. Welton, D. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14247–54

¹⁴ P. Walden, *Bull. l'Academie Imp. des Sci. St.-petersbg.* **1914**, *8*, VI seri, 405–22



Esquema 1.1 Reacción de cuaternización de Metilimidazol empleando cloroetano como agente alquilante.

Las principales ventajas de utilizar haloalcanos (el empleo de dialquilsulfatos no ha sido muy difundido) son que: i) existe una gran variedad de haluros de alquilo accesibles económicamente, y ii) las reacciones de sustitución, en general, transcurren bien a temperatura razonable. Aunque solo se discutirá el empleo de cadenas simples, pueden generarse sales cuaternizadas con cadenas laterales mucho más complejas y funcionalizadas.¹⁵

En general, la reacción puede ser llevada a cabo utilizando cloro-, bromo o yodoalcanos, con el orden relativo de reactividad $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$, como es de esperar para las sustituciones nucleofílicas. La velocidad de reacción también decrece con el aumento de la longitud de la cadena.

En principio, el procedimiento para obtener la sal es realmente sencillo: basta mezclar la amina o fosfina con el haluro indicado, agitar y calentar la mezcla. En el Esquema 1.1 se ejemplifica la síntesis de cloruro de etil-metilimidazolio. La reacción se lleva a cabo en un balón provisto de un refrigerante a reflujo y, de ser necesario, en atmósfera inerte para evitar la entrada de agua u oxígeno al sistema ya que los productos suelen ser muy higroscópicos y el oxígeno puede provocar una coloración no deseada.¹⁶

Muchas de las reacciones pueden ser llevadas a cabo sin solvente (*solvent free*),¹⁷ ya que los reactivos suelen ser líquidos y el producto es inmisible en los materiales de partida. Sin embargo, puede emplearse solvente para facilitar la agitación. Algunos ejemplos son el haluro de alquilo en sí mismo, 1,1,1 tricloroetano¹⁸ acetonitrilo¹⁹ y diclorometano,²⁰ entre otros, aunque no parece haber ventajas particulares con ninguno específico. El factor

¹⁵ J. H. Davis, Jr., *Chem. Lett.* **2004**, 33, 1072–77

¹⁶ P. Bonhôte, A.-P. Dias, N. Papageorgiou, K. Kalyanasundaram, M. Grätzel, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1168–78

¹⁷ H. Luo, S. Dai, P. V. Bonnesen, *Anal. Chem.* **2004**, 76, 2773–79

¹⁸ P. Bonhôte, A.-P. Dias, N. Papageorgiou, K. Kalyanasundaram, M. Grätzel, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1168–78

¹⁹ M. Loor, G. Bendt, U. Hagemann, C. Wölper, W. Assenmacher, S. Schulz, *Dalt. Trans.* **2016**, 45, 15326–35

²⁰ S. Huang, X. Qi, T. Liu, K. Wang, W. Zhang, J. Li, Q. Zhang, *Chem. - A Eur. J.* **2016**, 22, 10187–93

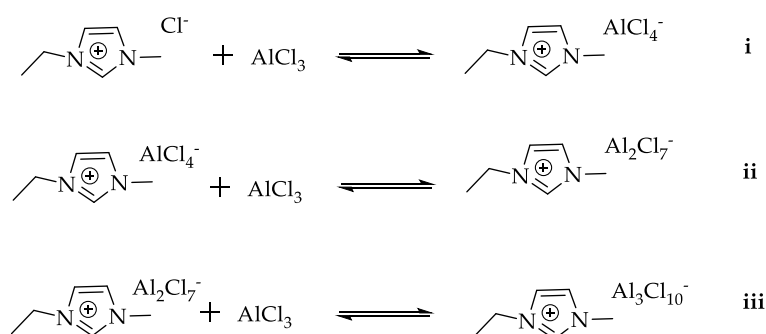
unificante entre todos estos es que son inmiscibles con la sal de haluro resultante, que en consecuencia va a formar una nueva fase.

1.1.1.1.2 Intercambio de anión

Para dar diversidad química y física al IL, se puede proceder a un segundo paso que involucra el intercambio de anión; el mismo puede llevarse a cabo mediante dos principios distintos, obteniéndose productos con características diferentes.

1.1.1.1.2.1 Tratamiento con ácidos de Lewis

Consiste en la adición lenta de un ácido de Lewis sobre la sal de haluro. En el Esquema 1.2 se ejemplifica con los equilibrios que ocurren cuando se adiciona tricloruro de aluminio. El anión cloruro va a reaccionar con el ácido de Lewis para formar el nuevo anión tetracloroaluminato (Esquema 1.2. ecuación i). Si la cantidad de ácido adicionada supera la estequiométrica pueden ocurrir distintos equilibrios, y obtenerse una mezcla de diferentes aniones. En este caso, se hacen también relevantes los equilibrios ii y iii.



Esquema 1.2 Equilibrios entre cloruro de metil-etil imidazolio y tricloruro de aluminio.

Así como el AlCl_3 no es el único ácido de Lewis en existencia, los cloroaluminatos tampoco son los únicos líquidos iónicos que pueden prepararse por este método. Algunos de los ácidos de Lewis empleados son AlEtCl_2 ,²¹ BCl_3 ,²² SnCl_2 ,²³ y FeCl_3 .²⁴

²¹ Y. Chauvin, S. Einloft, H. Olivier, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1995**, *34*, 1149–55

Si bien estos productos se suelen obtener con buenos rendimientos y pureza, y tienen buena estabilidad térmica, son extremadamente sensibles a la humedad y se recomienda no almacenarlos durante largos periodos.

1.1.1.1.2.2 Metátesis

Los primeros líquidos iónicos estables al aire y la humedad basados en dialquilimidazolio involucraban la metátesis del halogenuro en metanol por el contraíón de varias sales de plata (AgNO_3 , AgNO_2 , AgBF_4 , $\text{Ag}[\text{CO}_2\text{CH}_3]$ y Ag_2SO_4) en disolución metanólica²⁵. Como los haluros de plata que se obtienen como subproducto son muy insolubles en casi cualquier medio, los ILs obtenidos por este método son de muy alta pureza. Sin embargo, esta ruta sintética, genera gran cantidad de residuos sólidos y no es accesible económicamente debido al elevado costo de las sales de plata.

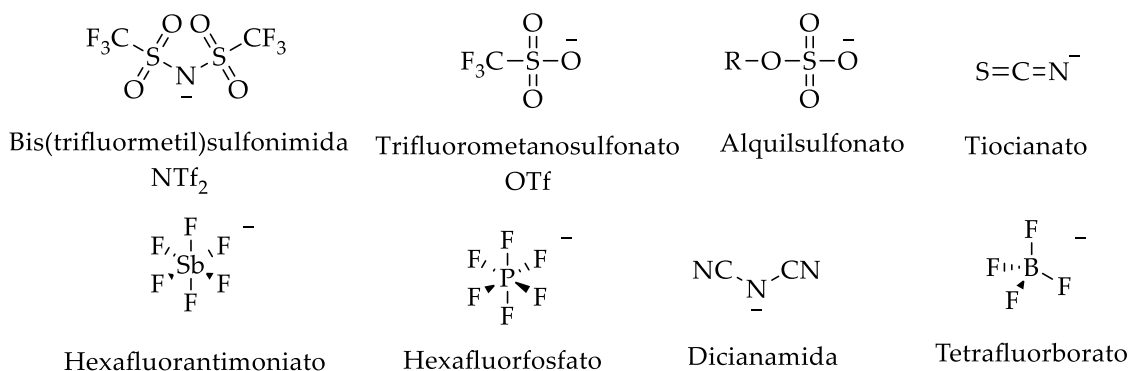


Figura 1.2 Aniones comunes para metátesis

Las sales insolubles en agua también pueden prepararse utilizando otras fuentes de diversos aniones (Figura 1.2). Por ejemplo, pueden emplearse los ácidos de Brønsted del anión deseado²⁶, separando luego la fase acuosa y lavando la del líquido iónico hasta que el

²² S. D. Williams, J. P. Schoebrechts, J. C. Selkirk, G. Mamantov, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2218–19

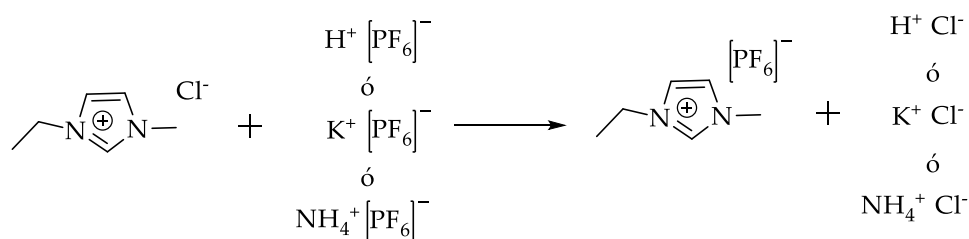
²³ G. W. Parshall, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8716–19

²⁴ M. S. Sitze, E. R. Schreiter, E. V. Patterson, R. G. Freeman, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 2298–2304

²⁵ J. S. Wilkes, M. J. Zaworotko, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 965–967

²⁶ J. G. Huddleston, H. D. Willauer, R. P. Swatloski, A. E. Visser, R. D. Rogers, *Chem. Commun.* **1998**, 1765–66

agua sea neutra. Puede utilizarse también la sal de amonio o del metal alcalino del anión.²⁷ En este caso, también la metátesis se lleva a cabo en disolución acuosa, separándose en una segunda fase el líquido iónico buscado. Dado que muchas veces los haluros quedan parcialmente disueltos en el líquido iónico, el lavado del producto final debe hacerse muy meticulosamente. El Esquema 1.3 muestra estas tres posibilidades de metátesis para el cloruro de etil-metilimidazolio.



Esquema 1.3 Metátesis del cloruro de metil-etilimidazolio empleando el ácido de bronsted o las sales alcalinas o de amonio del anión hexafluorofosfato.

Cuando el producto deseado es soluble en medio acuoso, esta metátesis se lleva a cabo en disolventes orgánicos,²⁸ filtrando y lavando luego con agua para retirar el haluro, y llevando a sequedad la fase orgánica.

Por todo lo expuesto, es evidente que las posibilidades de combinación entre nucleófilo, cadena alquilante y anión son inmensas, por lo que sintetizar un líquido iónico nuevo es relativamente fácil, sin embargo, conocer sus propiedades y su utilidad requiere un esfuerzo algo mayor.

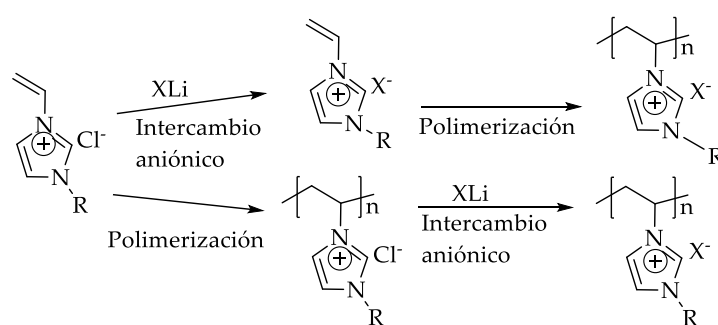
1.1.2 Líquidos iónicos poliméricos

Dentro de la gran variedad de líquidos iónicos que se pueden preparar, se encuentran los líquidos iónicos poliméricos (PILs por sus siglas en inglés), que son una nueva clase de materiales que combina características de polímeros con líquidos iónicos, sumándole a las propiedades antes mencionadas mayor estabilidad mecánica, mejor procesabilidad,

²⁷ J. Fuller, *J. Electrochem. Soc.* **1997**, *144*, 3881

²⁸ L. Cammarata, S. G. Kazarian, P. A. Salter, T. Welton, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3*, 5192–5200

durabilidad y manipulabilidad. No existe una definición formal para los PILs, pero para la mayoría, su síntesis implica la polimerización directa de ILs monoméricos que contienen cadenas laterales insaturadas, ya sea solos o con otros monómeros para formar copolímeros.²⁹ Hasta el momento se conocen dos estrategias generales de síntesis de estos materiales: i) la primera consiste en llevar a cabo la metátesis de aniones de los ILs para conseguir un monómero hidrofóbico y luego polimerizarlo; ii) en la segunda vía sintética, se lleva a cabo la polimerización del haluro, y luego se intercambian los aniones para obtener un polímero hidrofóbico (Esquema 1.4).



Esquema 1.4 Síntesis de polialquilviniimidazolio.

El esqueleto polimérico usualmente proviene de monómeros de líquidos iónicos cuaternizados con vinilos,³⁰ estirenos,³¹ metacrilatos, metacrilamidas,³² etc. La mayoría de estos polímeros se han sintetizado por polimerización radicalaria, aunque existen ejemplos donde se utilizan otro tipo de acoplamientos.^{33,34,35}

Entre sus usos más relevantes, se puede mencionar su empleo en baterías de litio,³⁶ surfactantes,³⁷ celdas solares,³⁸ en recubrimientos para microextracción en fase sólida para la

²⁹ J. Yuan, D. Mecerreyes, M. Antonietti, *Prog. Polym. Sci.* **2013**, *38*, 1009–36

³⁰ M. Hirao, K. Ito, H. Ohno, *Electrochim. Acta* **2000**, *45*, 1291–94

³¹ J. Kadokawa, M. Murakami, Y. Kaneko, *Compos. Sci. Technol.* **2008**, *68*, 493–98

³² B. Yu, F. Zhou, H. Hu, C. Wang, W. Liu, *Electrochim. Acta* **2007**, *53*, 487–94

³³ M. Lee, U. H. Choi, D. Salas-de la Cruz, A. Mittal, K. I. Winey, R. H. Colby, H. W. Gibson, *Adv. Funct. Mater.* **2011**, *21*, 708–17

³⁴ B. P. Mudraboyina, M. M. Obadia, I. Allaoua, R. Sood, A. Serghei, E. Drockenmuller, *Chem. Mater.* **2014**, *26*, 1720–26

³⁵ B. Liu, S. Wang, G. C. Bazan, A. Mikhailovsky, *J. AM. CHEM. SOC* **2003**, *125*, 13306–7

³⁶ A.-L. Pont, R. Marcilla, I. De Meatza, H. Grande, D. Mecerreyes, *J. Power Sources* **2009**, *188*, 558–63

³⁷ R. Marcilla, E. Ochoteco, C. Pozo-Gonzalo, H. Grande, J. A. Pomposo, D. Mecerreyes, *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, *26*, 1122–26

determinación de drogas farmacéuticas, insecticidas,³⁹ disruptores endocrinos,⁴⁰ en la preparación de polímeros moleculares impresos (MIPs) con el objetivo de extraer flavonoides de alto valor de plantas,⁴¹ entre otros. Sin embargo, al ser tan novedosos estos materiales aún no han sido tan ampliamente utilizados en química.

1.1.3 Ultrasonidos

El sonido se define como una vibración mecánica que se propaga a través de medios compresibles (líquidos, gases) en forma de ondas longitudinales en ciclos de compresión y expansión: el movimiento de oscilación de las partículas y el de propagación de las ondas tienen la misma dirección (Figura 1.3).

Como toda onda, el sonido puede representarse como la combinación lineal de distintas ondas sinusoides, cada una de ellas con sus características específicas:

- Amplitud (γ): es la variación máxima del desplazamiento desde el punto de equilibrio.
- Longitud de onda (λ): es la distancia existente entre dos pulsos consecutivos.
- Período (inversa de la frecuencia): tiempo que tarda en ocurrir una oscilación completa.

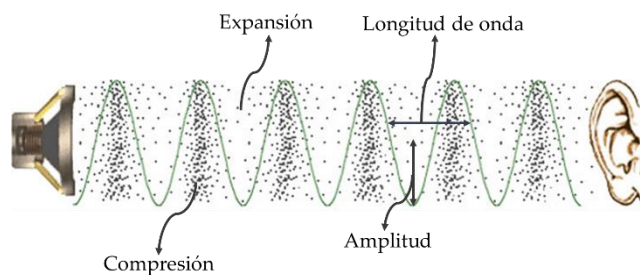


Figura 1.3 Características de una onda longitudinal.

Coloquialmente se denomina sonido a “todo aquello que percibe el oído”, pero el oído humano solo puede registrar las ondas sonoras que varían aproximadamente entre los 20 Hz y los 20 kHz de frecuencia. Por debajo del umbral de frecuencia se encuentran los

³⁸ M. Wang, Y. Lin, X. Zhou, X. Xiao, L. Yang, S. Feng, X. Li, *Mater. Chem. Phys.* **2008**, *107*, 61–66

³⁹ C. Zhang, J. L. Anderson, *J. Chromatogr. A* **2014**, DOI 10.1016/j.chroma.2014.04.013

⁴⁰ J. Feng, M. Sun, Y. Bu, C. Luo, *Anal. Bioanal. Chem.* **2015**, *407*, 7025–35

⁴¹ W. Bi, M. Tian, K. H. Row, *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* **2013**, *913–914*, 61–68

infrasonidos y por encima de esa región, las ondas sonoras se denominan ultrasonidos. Más específicamente, los ultrasonidos comprenden la región de frecuencias entre 20 KHz y 10 MHz. (Figura 1.4)

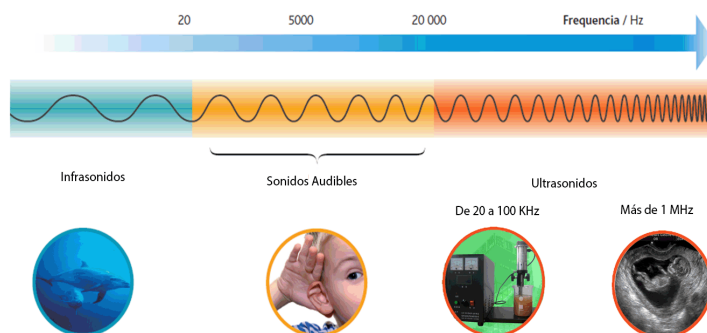


Figura 1.4 Espectro sonoro.

Se pueden distinguir dos intervalos de ultrasonidos; la zona denominada de alta frecuencia, entre 1 y 10 MHz, usada para realizar medidas físicas^{42,43} y en aplicaciones médicas,⁴⁴ y la zona denominada de baja frecuencia que abarca la región de frecuencias comprendida entre 20 y 100 kHz, destinada a aumentar o variar la reactividad de un sistema, mediante un fenómeno denominado cavitación (Figura 1.4).⁴⁵

1.1.3.1 Cavitación

Una onda de suficiente energía puede modificar irreversiblemente el medio, ya sea por generar un estrés mecánico intenso o un calentamiento local alto, ambos derivados de un fenómeno denominado cavitación.

Durante los sucesivos ciclos de compresión y descompresión, una onda sonora que se transmite a través de un líquido provoca la oscilación de las moléculas que lo conforman alrededor de su punto de equilibrio. Cuando la presión que se produce durante el ciclo de descompresión es suficientemente grande, la distancia entre las moléculas puede

⁴² A. K. Shrivastava, A. Verma, S. P. Singh, *Int. J. Comput. Theory Eng.* **2009**, 64–68

⁴³ T. Chotard, N. Gimet-Breart, A. Smith, D. Fargeot, J. . Bonnet, C. Gault, *Cem. Concr. Res.* **2001**, 31, 405–12

⁴⁴ C. Y. Tan, B. Statham, R. Marks, P. A. Payne, *Br. J. Dermatol.* **1982**, 106, 657–67

⁴⁵ M. A. Schiel, A. B. Chopra, G. F. Silbestri, M. B. Alvarez, A. G. Lista, C. E. Domini, *Green Synth. Approaches Biol. Relev. Heterocycles* **2015**, 571–601

alcanzar una distancia crítica, situación bajo la cual las fuerzas que mantienen unidas las moléculas del líquido (fuerzas intermoleculares) son superadas rompiéndose el líquido. Se forman entonces las burbujas de cavitación, que están sujetas a las presiones inducidas por las ondas sonoras emitidas. En los sucesivos ciclos, las burbujas de cavitación tenderán a crecer durante el proceso de descompresión y a contraerse en el ciclo de compresión. Durante la compresión estas microburbujas podrían colapsar provocando una implosión que libera una gran cantidad de energía (Figura 1.5), llegándose a alcanzar dentro de las burbujas colapsadas temperaturas de 5000 °C y presiones de 2000 atm.⁴⁶

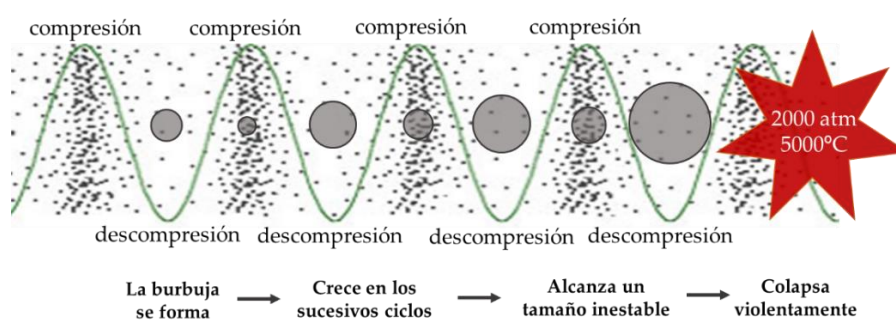


Figura 1.5 Formación, crecimiento y colapso de una burbuja.

Debido a las condiciones tan drásticas producidas por las implosiones, los gases que puedan quedar retenidos en el interior de las burbujas que sufren los colapsos, se encuentran encima de su punto crítico. Este aspecto conduce a una serie de reacciones dentro de la burbuja que provocarán la creación de especies de alta energía, muy reactivas. Estas especies entran luego en la fase líquida para producir los efectos químicos en ella.⁴⁷

Estas especies son, junto con las condiciones extremas de presión y temperatura alcanzadas durante las implosiones de las burbujas de cavitación, las responsables de provocar un aumento en la velocidad de reacción del sistema. Las reacciones químicas que emplean este método de activación forman parte de la sonoquímica.⁴⁸

⁴⁶ T. J. Mason, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 26, 443–51

⁴⁷ K. Makino, M. M. Mossoba, P. Riesz, *J. Phys. Chem.* **1983**, 87, 1369–77

⁴⁸ G. Cravotto, P. Cintas, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 180–96

1.1.3.2 Parámetros que afectan a la cavitación⁴⁹

Los procesos que tienen lugar durante la cavitación, como el crecimiento de las burbujas y su posterior colapso, pueden verse afectados por distintos parámetros experimentales.

- Frecuencia de irradiación: las microburbujas requieren un tiempo finito para formarse, por tanto, cuando los ciclos de descompresión involucran un tiempo menor a éste, la cavitación se dificulta, y se necesita mayor potencia para provocar la cavitación. Esta es la razón por la que generalmente se emplean frecuencias comprendidas entre 20 y 40 KHz. Cuando se alcanza la región de frecuencias de ultrasonidos del orden de los MHz la cavitación se dificulta considerablemente.⁵⁰
- Viscosidad y tensión superficial: dado que, para que se produzca cavitación, se necesita una presión de descompresión que supere las fuerzas cohesivas de forma que fragmente el líquido, si la viscosidad o la tensión superficial aumentan, se necesitará mayor cantidad de energía para producir la burbuja.⁵¹
- Temperatura: de forma general, un aumento en la temperatura disminuye el nivel de energía necesario para producir la cavitación. Esto se debe a una disminución en la viscosidad y/o tensión superficial, así como un aumento en la presión de vapor. Sin embargo, al acercarse al punto de ebullición del sistema se forma un gran número de burbujas que no son producto de la cavitación, las cuales actúan como una barrera para la transmisión del sonido y amortiguan los efectos de la onda incidente.⁵²

1.1.3.3 Instrumentación

Para llevar a cabo cualquier proceso sonoquímico es necesaria una fuente de ultrasonidos, y sea cual sea el equipamiento utilizado, la energía va a ser generada por un transductor ultrasónico, que es un dispositivo que convierte energía mecánica o eléctrica en energía sonora.

⁴⁹ T. Mason, D. Peters, *Practical Sonochemistry: Power Ultrasound Uses and Applications*, 2002

⁵⁰ G. Cum, R. Gallo, A. Spadaro, G. Galli, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1988, 0, 375

⁵¹ T. G. Leighton, *The Acoustic Bubble*, Academic Press, 1997

⁵² J. C. de Souza-Barboza, C. Petrier, J.-L. Luche, *Ultrasound in Organic Synthesis. 13.1 Some Fundamental Aspects of the Sonochemical Barbier Reaction*, 1988

Existen varios tipos de transductores, como los basados en líquidos⁵³ y los magnetrostrictivos,⁵⁴ pero la mayoría del equipamiento actual empleado en los laboratorios utiliza transductores contruidos con cerámicos piezoeléctricos. Estos materiales se caracterizan por experimentar una expansión y contracción de su volumen cuando se aplica un campo eléctrico oscilante en cada cara del piezoeléctrico, generándose entonces ondas sonoras. Éstos materiales son frágiles, por lo tanto, es normal que estén sujetos entre bloques de metal para protegerlos (sandwich piezoeléctrico⁵⁵). Usualmente dos o más elementos cerámicos son combinados, así su efecto final es aditivo. Los transductores piezoeléctricos son muy eficientes y, dependiendo de sus dimensiones, pueden construirse para que operen en cualquier parte del rango ultrasónico.⁴⁹

Existen también varios montajes experimentales de sistemas de ultrasonidos que pueden utilizarse en el laboratorio. Uno de los más comunes es el baño de ultrasonidos (Figura 1.6 a). En este sistema el transductor se ubica debajo del tanque de acero que constituye el baño. Cualquier recipiente de reacción estándar se puede colocar dentro del baño, y se pueden adaptar sistemas de vacío, atmósfera inerte, presión, etc. Un inconveniente con este montaje es que el efecto de las ondas de ultrasonido varía de acuerdo a la posición en que se encuentre el recipiente de reacción dentro del baño. Por otra parte, en estos sistemas debe trabajarse con potencias muy altas para que las ondas alcancen el seno de la reacción.

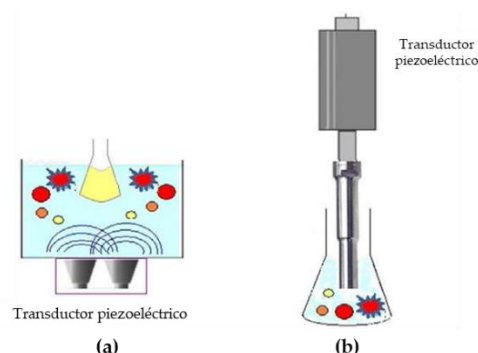


Figura 1.6 Dos tipos de montaje experimental para ultrasonidos a. baño. b. sonda.

⁵³ D. J. Ryan, M. R. Baker, A. J. Kowalski, M. J. H. Simmons, *Chem. Eng. Sci.* **2018**, *189*, 369–79

⁵⁴ R. L. Hunicke, *Ultrasonics* **1990**, *28*, 291–94

⁵⁵ S. Lin, *Appl. Acoust.* **1995**, *44*, 249–57

Con la finalidad de aumentar la eficacia de irradiación, se puede introducir la energía directamente en el medio de reacción. Este es el objetivo de los sistemas de sondas (sonotrodo, Figura 1.6 b). Estos permiten irradiar unas 100 veces más el medio de reacción que usando un baño ultrasónico, lo que favorece los efectos sonoquímicos. Este sistema de irradiación presenta una serie de ventajas, por ejemplo, la potencia transferida al sistema de reacción está directamente relacionada con la vibración de la punta, con lo que se puede regular con mayor precisión. Otra ventaja es el hecho de que estos sistemas trabajan emitiendo en forma de pulsos o ciclos pudiéndose seleccionar el tiempo de irradiación por segundo, dándole al sistema tiempo suficiente para enfriarse.

1.1.4 Síntesis de líquidos iónicos asistida por ultrasonidos.

La energía de ultrasonido no solo calienta los materiales de partida e inicia la reacción, sino que además proporciona una mezcla eficiente que es efectiva en sistemas heterogéneos y supera la alta viscosidad de los líquidos iónicos. Por ejemplo, cuando se mezcla 1-metilimidazol y bromo- o clorobutano resulta un sistema homogéneo. Sin embargo, cuando el líquido iónico empieza a formarse se separa en una segunda fase.⁵⁶ Por su alta viscosidad, el sistema resultante no se mezcla eficientemente con los métodos de agitación convencional, lo que da cuenta de los tiempos de reacción prolongados que resultan de este tipo de montaje.

La tecnología de ultrasonidos no ha sido aplicada extensamente en las reacciones de cuaternización. Varma y colaboradores⁵⁷ lograron sintetizar una serie de compuestos derivados del 1-metilimidazol con haluros de alquilo y dihaluros terminales en reacciones sin solvente.

Para establecer generalidades en la reacción, se prepararon una serie de líquidos *via* sonicación y se compararon con la síntesis tradicional calentando térmicamente. La mayoría de las reacciones alcanzaron buenos rendimientos. Se encontró que la tendencia en la

⁵⁶ R. S. Varma, V. V. Namboodiri, *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 1309–13

⁵⁷ V. V. Namboodiri, R. S. Varma, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3161–63

reactividad de los haluros es en el orden $I > Br > Cl$, lo que se condice con las tendencias más generales de reactividad.

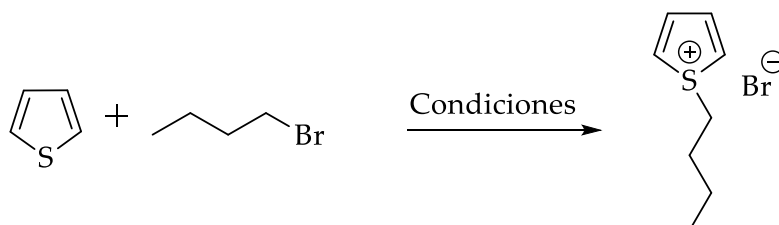
1.2 Objetivos

Las sales cuaternizadas, por sus propiedades físicas y químicas, han sido un foco de gran interés académico en los últimos años. Su capacidad de solvatar tanto sustancias orgánicas como inorgánicas, su rango líquido muy amplio y su baja presión de vapor los convierten en buenos solventes, ya sea para llevar a cabo reacciones en ellos, como para procesos extractivos. Estos compuestos son, en principio, fáciles de sintetizar, y pueden hallarse en la literatura gran variedad de los mismos. Sin embargo, los heterociclos de partida son casi siempre nitrogenados. Este capítulo se enfoca en:

- Hallar y optimizar condiciones de reacción que promuevan la cuaternización (S-alquilación) de tiofeno con bromo butano. Detectar y caracterizar el producto de reacción.
- En una siguiente instancia, la misma tecnología se utilizará para generar micropartículas de politiofeno, un polímero con variadas aplicaciones en el campo de la electrónica y de los materiales. Como innovación se intentará la S-alquilación del mismo para generar cargas positivas en el esqueleto carbonado, generando una estructura similar a la de los líquidos iónicos poliméricos.

1.3 Discusión de resultados

1.3.1 Síntesis y caracterización de Bromuro de S-butiltiofenio



Esquema 1.5 Ecuación general de síntesis de Bromuro de S-butiltiofenio.

Se recomienda que, para llevar a cabo una síntesis o extracción asistidas por ultrasonidos, se conozcan previamente las condiciones térmicas en las que el proceso puede llevarse a cabo para poder extrapolarlas y comparar los resultados.⁵⁸ Es por esto que inicialmente, la síntesis de bromuro de S-butiltiofenio (1-BTBr) se intentó llevar a cabo de forma térmica (Esquema 1.5). En un primer experimento, tiofeno y bromobutano en una relación 1:1,1, respectivamente, se agitaron a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 24 horas, solo para encontrar que el sistema se había evaporado completamente. Una repetición del experimento dio idénticos resultados (Tabla 1.1, entrada 1). Para evitar este inconveniente, se agregó solvente (CH₂Cl₂), obteniéndose idénticos resultados. La reacción se llevó a cabo también a temperatura ambiente, agitando durante 7 días (entrada 2). En este caso, tras no observarse reacción por cromatografía en capa fina (TLC por sus siglas en inglés), se agregó un equivalente de KPF₆ para intentar una metátesis *in situ*,⁵⁹ esperando la aparición de un precipitado de KBr. Sin embargo, otra vez, solo se recuperaron los reactivos. Frente a estos resultados negativos, y asumiendo que la síntesis térmica es, si no imposible, altamente improbable bajo estas condiciones, se decidió acudir directamente al empleo de ultrasonidos. Los resultados se resumen en la Tabla 1.1.

⁵⁸ R. B. N. Baig, R. S. Varma, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1559–84

⁵⁹ G. Cravotto, E. C. Gaudino, L. Boffa, J. M. Lévêque, J. Estager, W. Bonrath, *Molecules* **2008**, *13*, 149–56

Tabla 1.1 Síntesis de Bromuro de S-butiltiofeno^a

Entrada	Potencia (W)	Ciclos	Tiempo (min)	Solvente	Aditivos	Rendimiento
1	-	-	24 h	-	-	0
2	-	-	7 días	-	-	0
3	300	80	2	-	-	0 ^b
4	300	20	30	-	-	0 ^b
5	300	80	4	Hexano	-	0 ^b
6	300	20	30	Hexano	-	0 ^b
7	300	80	80	-	-	0
8	300	80	20	Hexano	-	0
9	300	80	30	Tolueno	-	0
10	300	80	30	Tolueno	ZnCl ₂	0
11	300	40	5	Hexano	ZnCl ₂	0
12	148	40	42	Hexano	KPF ₆	0

^a tiofeno 1 mL, bromobutano 1,5 mL 0 °C, atmósfera de nitrógeno; ^b temperatura ambiente.

La primera reacción fue llevada a cabo con la misma relación de reactivos, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. La potencia y los ciclos de trabajo elegidos fueron altos (300 W y 80%, respectivamente), observándose una rápida evaporación y una pérdida de eficiencia en la cavitación promovida por la ebullición del líquido, por lo que pudo sonicarse tan solo por 2 minutos (entrada 3). Para sortear este obstáculo, se bajaron los ciclos de sonicación a un 20% (entrada 4). En este caso, el tiempo de reacción pudo extenderse considerablemente, hasta 30 minutos, pero los resultados continuaron siendo negativos. Para estas condiciones (ciclos altos y bajos), se evaluó la adición de solvente (2 mL de hexano), para aumentar el volumen de reacción y absorber parte del calor generado por la cavitación (entradas 5 y 6). Se puede notar que no solo la reacción dio resultado negativo, sino que además el tiempo de sonicación no pudo aumentarse de forma considerable. Se decidió entonces llevar a cabo la reacción en un baño a 0°C (agua/ hielo) para intentar extender lo máximo posible el tiempo de reacción (entradas 7 en adelante). Se experimentó con solvente (entradas 8 y 9) y sin solvente (entrada 7), recuperándose en cada caso los sustratos de partida.

Con el objeto de desplazar el equilibrio hacia la formación de la sal de tiofeno, a través de su precipitación, se adicionó un equivalente de un ácido de Lewis (ZnCl₂) con la intención de formar el anión ZnBrCl₂⁻ (entradas 10 y 11) y de KPF₆ para promover la

metátesis del anión Br^- por PF_6^- (entrada 12). El análisis por TLC y por RMN, tampoco mostró resultados positivos.

Hipotetizando que el producto podría estar formándose, pero que fuera inestable en estas condiciones, se consideró que la sal de tiofeno podría solvatarse, y por ende estabilizarse, en agua. Para comprobarlo, se llevó a cabo una reacción en 3 mL de agua como solvente, con la misma relación de reactivos utilizada anteriormente (1:1,1), sonicando en condiciones medias (ciclos de trabajo del 60% y 222 W de potencia), durante 120 minutos, en un baño a 0 °C. Inmediatamente se formó una emulsión blanca que no se rompe con facilidad. Después de su desarrollo en una mezcla bastante polar, hexano: éter etílico (30:70), el análisis por TLC muestra una mancha que queda completamente retenida en el punto de siembra, sugiriendo que se está formando un compuesto iónico o altamente polar (Tabla 1.2 entrada 1). Para aislar la sal se intentó precipitarla por varios métodos; desde el intercambio de anión empleando un ácido de Lewis o KPF_6 , o disminuir la polaridad del sistema agregando distintos solventes, todos sin resultados positivos. Se intentó además, la evaporación del solvente por liofilización, *speed-vac* o alto vacío. En todos los casos se recuperó una escasa cantidad de residuo oleoso que resultó no ser el producto deseado. Como la sal resultó no ser aislable, para la cuantificación se empleó un método indirecto: una vez finalizada la reacción se extrajeron los componentes sin reaccionar con CH_2Cl_2 y se cuantificó el tiofeno restante a través de cromatografía gaseosa.

Con la finalidad de identificar el producto sin necesidad de aislarlo, la síntesis se llevó a cabo en agua deuterada (D_2O) para poder adquirir los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) directamente de la mezcla de reacción y así monitorear la evolución del sistema. Se probaron varias combinaciones de ciclos de trabajo y potencia de sonicación, registrando el espectro de ^1H -RMN cada 15 minutos para cada condición. En todas ellas apareció, con distinta intensidad, un nuevo conjunto de señales que no pertenece a los reactivos, pero que ajusta muy bien al compuesto deseado.

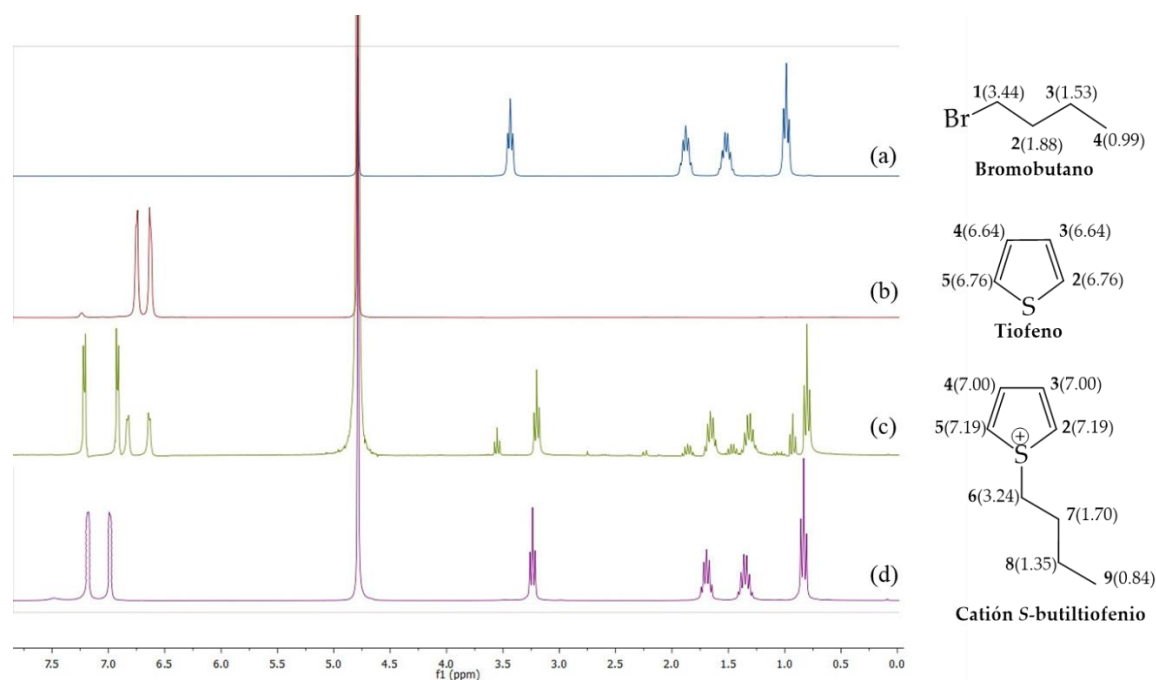


Figura 1.7 Secuencia de espectros de ^1H -RMN (D₂O). (a) bromobutano; (b) tiofeno; (c) progreso de reacción a 30 minutos; (d) Sal de S-butiltiofeno (60 minutos de reacción).

Se encontró que en la zona aromática los hidrógenos correspondientes a los carbonos **2** y **5** se mueven de 6,76 a 7,19 y los que están en **3** y **4** van de 6,64 a 7,00 para el tiofeno y el butiltiofeno, respectivamente. Por otra parte, los ^1H de la cadena alquílica se desplazan hacia campos más altos respecto al bromobutano. Es así que el metileno **1** se mueve de 3,44 en el bromobutano a 3,24 en la sal de tiofeno (posición **6**); 1,88 (**2**) a 1,70 (**7**) y 1,53 (**3**) a 1,35 (**8**), y 0,99 (**4**) a 0,84 (**9**) para el metilo final.

A pesar de que las señales correspondientes al compuesto eran claramente discernibles, las pertenecientes a los reactivos de partida eran mucho más altas, su intensidad relativa no cambiaba con el tiempo y los rendimientos obtenidos eran bajos (32%, Tabla 1.2, entrada 1). Esto hizo suponer que el compuesto efectivamente estaba formándose, pero el agua tendría una capacidad limitada para solubilizar la sal, por lo que, al saturarse, impediría que la reacción siga avanzando. Es por esto que se disminuyó la cantidad de reactivos en el sistema, hasta la cantidad que las relaciones de área por RMN sugiere que pueden solubilizarse (aproximadamente hasta 1/5 de la cantidad inicial), y se suavizaron las condiciones de reacción para evitar la evaporación de los reactivos y la formación de subproductos (ver sección 1.3.2 de este capítulo, página 38).

Tabla 1.2 Condiciones experimentales de síntesis de bromuro de S-butiltiofenio en agua. Optimización

Entrada N ^o	Potencia (W)	Ciclos (%)	Tiempo (min)	Agua (mL)	Tiofeno (mmol)	Bromobutano (mmol)	Relación de reactivos	Rendimiento (%) ^a
1	222	60	120	3	12.5	13.8	1:1.1	32
2	187	20	60	4	3	4.5	1:1.5	45
3	187	20	90	4	3	4.5	1:1.5	56
4	187	20	60	4	1	1.5	1:1.5	90
5	187	20	90	4	1	1.5	1:1.5	92
6	187	20	30	4	1	1.5	1:1.5	81
7	187	20	60	4	1	1.2	1:1.2	82

^a Cuantificado por GC

Las condiciones encontradas como óptimas por RMN (187 Watts, 20% de ciclos de trabajo) no mostraron una mejora marcada de los rendimientos (entrada 2) incluso un incremento en el tiempo de reacción tampoco mejoró los resultados significativamente (entrada 3).

Nuevamente, y teniendo en cuenta que el agua puede tener una capacidad limitada para solvatar y estabilizar la sal de tiofenio, la cantidad de reactivos en la mezcla de reacción se redujo una vez más. En estas condiciones se observó un notorio incremento del rendimiento (90%, entrada 4). Un incremento en el tiempo de sonicación a 90 minutos, no mejoró marcadamente la formación del producto (92%, entrada 5), pero una reducción de 30 minutos, hizo caer notablemente el rendimiento (81%, entrada 6). Finalmente, se evaluó una disminución en el exceso de bromobutano, dando rendimientos algo menores que los anteriores (81%, entrada 7).

Adicionalmente, y para confirmar que el nuevo conjunto de señales que aparecen en los espectros de ¹H-RMN pertenecen efectivamente a la sal de tiofenio y no a algún subproducto proveniente de la degradación promovida por ultrasonidos de los reactivos,⁶⁰ los mismos fueron sometidos al procedimiento de sonicación en agua deuterada. En el caso del bromobutano, no se identificaron subproductos de degradación, mientras que, para el tiofeno, se observó un desplazamiento de las señales hacia campos menores: de 6,76 y 6,64

⁶⁰ Z. Wu, B. Ondruschka, *Ultrason. Sonochem.* **2006**, *13*, 86–91

ppm a 7,53, y 7,24 ppm. Estas señales aparecieron luego de 15 minutos de sonicación y aumentaron su intensidad hasta los 60 minutos (Figura 1.8).

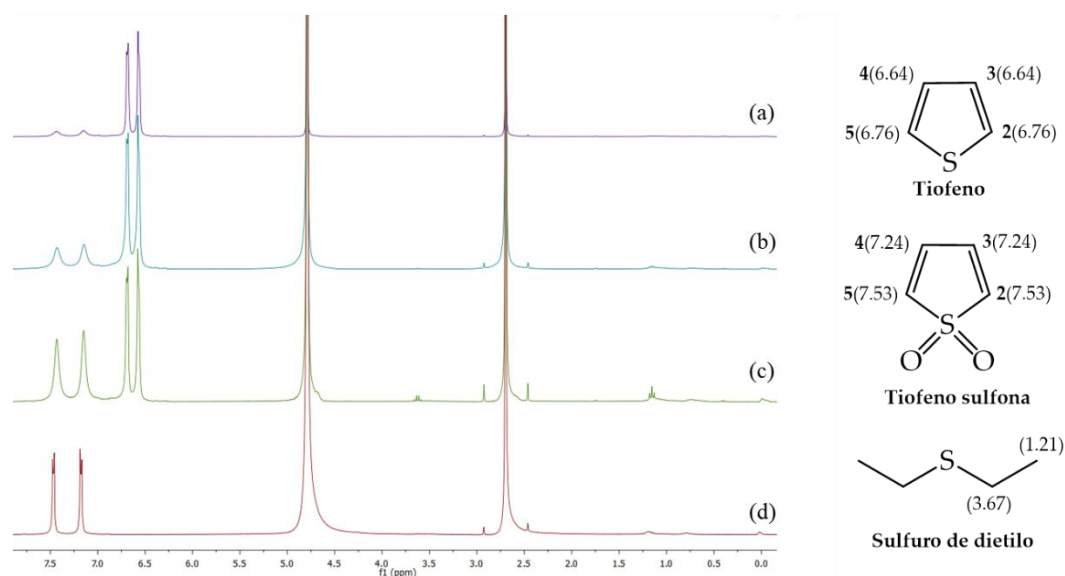


Figura 1.8 Degradación de tiofeno (187 W y ciclos de trabajo del 20%): **(a)** 15 minutos, **(b)** 30 minutos **(c)** 45 minutos, **(d)** 60 minutos. Se utilizó DMSO como estándar interno.

Para racionalizar estas observaciones, se debe tener en cuenta que, bajo sonicación, en sistemas acuosos pueden formarse radicales hidroxilo y peróxido de hidrógeno,⁴⁷ especies altamente oxidantes. Está demostrado que en estas condiciones los tiofenos se oxidan para dar sulfonas.⁶¹ La ausencia de estas señales provenientes de la sulfona durante la síntesis de la sal de tiofenio parece indicar que los mecanismos no son competitivos.

1.3.2 Síntesis y cuaternización de Politiofeno asistida por ultrasonidos

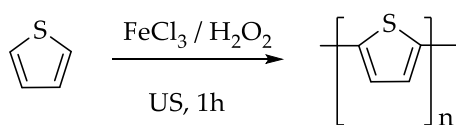
Un problema recurrente durante la síntesis de bromuro de *S*-butiltiofenio, sobre todo cuando se llevaban a cabo bajo condiciones severas (potencia y ciclos de trabajo altos), era la aparición de una pequeña cantidad de un residuo sólido negro e insoluble, tanto en agua como en solventes orgánicos. Una búsqueda bibliográfica, llevó a pensar que estas condiciones podrían ser propicias para la polimerización de tiofeno. Las características del sólido obtenido (espectros de infrarrojo, UV-visible, fluorescencia) son coincidentes con las del politiofeno.

⁶¹ Z. Wu, B. Ondruschka, *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 1027–32

Los politiofenos están entre los polímeros y oligómeros conjugados más investigados debido a la combinación de propiedades electrónicas y ópticas que posee, junto con sus características plásticas, propias de polímeros convencionales.⁶² En la literatura se han descrito tres técnicas de síntesis diferentes:⁶³ i) electropolimerización; ii) reacciones de acoplamiento catalizado por metales y iii) polimerización por oxidación química. Este último método es el que generalmente resulta más adecuado por su simplicidad y por los buenos rendimientos que se obtienen. Recientemente, se ha reportado la síntesis llevada a cabo en disolución acuosa catalizada por Fe^{3+} ^{64,65} y por Cu^{2+} .⁶⁶ Estas síntesis en general requieren entre uno y tres días de reacción. En 2013, Barkade *et al*⁶⁷ prepararon exitosamente nanopartículas de SnO_2 recubiertas de politiofeno en 40 minutos empleando ultrasonidos. Previamente, Nicho *et al*⁶⁸, habían logrado la síntesis de poli(3-hexiltiofeno) promovida por microondas por oxidación directa con FeCl_3 en 1 hora. El polímero obtenido es de características similares a aquellos obtenidos por métodos tradicionales, solo que con un peso molecular y una polidispersidad algo menor.

Se pensó entonces en utilizar politiofenos sintetizados en fase acuosa y empleando ultrasonidos como método de activación, como sustrato para cuaternización.

La síntesis asistida por ultrasonidos fue implementada por el método de oxidación química, empleando Fe^{3+} como oxidante, pero en cantidades catalíticas, utilizando un exceso de peróxido de hidrógeno para re-oxidar al hierro (Esquema 1.6).



Esquema 1.6 Síntesis de politiofeno asistida por ultrasonidos.

⁶² D. Fichou, *Handbook of Oligo- and Polythiophenes*, Wiley-VCH, 1999

⁶³ R. Liu, Z. Liu, *Chinese Sci. Bull.* **2009**, 54, 2028–32

⁶⁴ Y. J. Jung, J. M. Lee, I. W. Cheong, J. H. Kim, *Macromol. Symp.* **2007**, 249–250, 265–69

⁶⁵ J. M. Lee, S. J. Lee, Y. J. Jung, J. H. Kim, *Curr. Appl. Phys.* **2008**, 8, 659–63

⁶⁶ Z. Wang, Y. Wang, D. Xu, E. S. W. Kong, Y. Zhang, *Synth. Met.* **2010**, 160, 921–26

⁶⁷ S. S. Barkade, D. V. Pinjari, U. T. Nakate, A. K. Singh, P. R. Gogate, J. B. Naik, S. H. Sonawane, A. B. Pandit, *Chem. Eng. Process. Process Intensif.* **2013**, 74, 115–23

⁶⁸ M. E. Nicho, C. H. García-Escobar, D. Hernández-Martínez, I. Linzaga-Elizalde, G. Cadenas-Pliego, *Mater. Sci. Eng. B Solid-State Mater. Adv. Technol.* **2012**, 177, 1441–45

Inicialmente, la reacción de síntesis se llevó a cabo sonicando 3 mmol de tiofeno en agua (3 ml) hasta formar una emulsión. Luego se agrega el cloruro férrico (2,4 μmol) y el peróxido de hidrógeno (17 mmol), y se continuó sonicando durante 10 minutos en un baño de hielo/agua para que no aumente la temperatura y se evapore el tiofeno. El propósito de formar la emulsión de tiofeno inicialmente, es de generar microgotas del sustrato suspendidas en el solvente, para que, de esta forma, cada una de ellas pueda actuar como un mini reactor cuando comienza la polimerización. De este modo, el tamaño de las partículas poliméricas sería homogéneo y se evita la aglomeración de las mismas. Se obtuvo una emulsión con una tonalidad amarronada, que luego de decantar y secar, resultó ser una escasa cantidad de sólido. Con un 10% aproximado de conversión, se intentó registrar un espectro de RMN, para confirmar la identidad y la regioquímica de la reacción. En este punto, se encontró que el polímero no se disuelve en absoluto en los solventes deuterados disponibles (CDCl_3 y $\text{DMSO-}d_6$) si no que se forma una suspensión muy estable, pero en los espectros solamente se ve el agua que quedó ocluida en el polímero. Está reportado que el producto de nitración del polímero es relativamente soluble en DMSO,⁶⁹ por lo que se procedió a la nitración del mismo empleando HNO_3 en H_2SO_4 y agitando durante dos horas a 40 °C. El producto obtenido, se lavó y secó en vacío y se registró un espectro de ^1H -RMN (Figura 1.9). En este caso se observó, además del DMSO, otra vez una señal de agua muy alta, pero en la zona aromática se hicieron evidentes tres señales muy pequeñas correspondientes a los hidrógenos de tiofeno.

⁶⁹ T. Yamamoto, M. Abe, B. Wu, B. K. Choi, Y. Harada, Y. Takahashi, K. Kawata, S. Sasaki, K. Kubota, *Macromolecules* **2007**, *40*, 5504–12

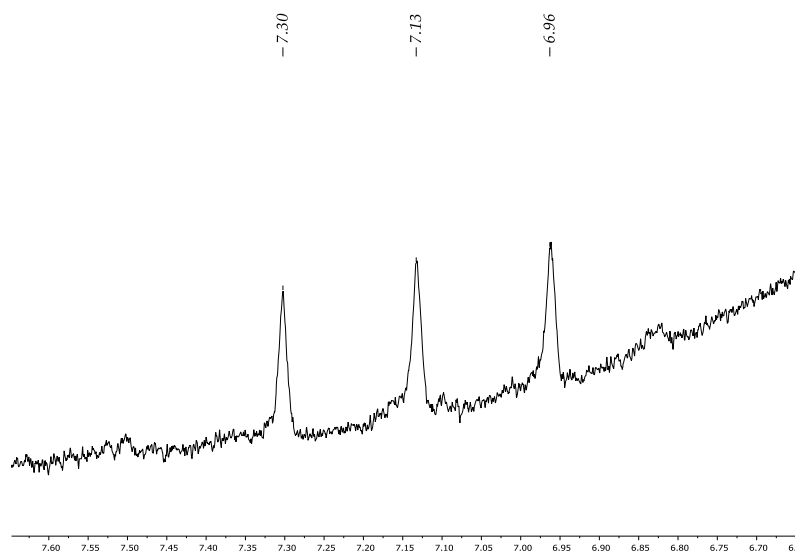
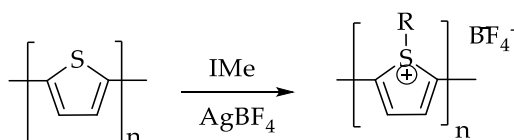


Figura 1.9 Zona aromática de ^1H -RMN de politiofeno nitrado en $\text{DMSO-}d_6$.

Una vez confirmada la formación del polímero, se intentó la cuaternización, esta vez de forma térmica, mediante la agitación de 20 mg del polímero (aproximadamente 0,25 mmol de anillos de tiofeno teórico) en tetrahidrofurano (un solvente bastante inerte donde se suspende de manera eficiente), 0,4 mmol de ICH_3 y 0,25 mmol de AgBF_4 para promover la precipitación de AgI , y así activar el metilo alquilante (Esquema 1.7).



Esquema 1.7 Cuaternización de politiofeno con yoduro de metilo y tetrafluoroborato de plata.

Los resultados obtenidos de este ensayo no mostraron conversión alguna: los espectros de fluorescencia e infrarrojo tienen iguales características que el producto de partida, y el espectro de RMN no muestra rastros del producto deseado.

1.4 Conclusiones

Mediante la asistencia de ultrasonidos (187 Watts, ciclos del 20%, 60 minutos) y en disolución acuosa se logró la obtención, con excelentes rendimientos (92%), de bromuro de S-butiltiofeno, una sal reportada por primera vez durante el desarrollo de esta tesis

La polimerización asistida por ultrasonidos de tiofeno dio buenos resultados, sin embargo, la cuaternización no fue posible.

1.5 Parte experimental

1.5.1 Materiales y métodos

1.5.1.1 Métodos generales

Los reactivos fueron obtenidos de fuentes comerciales y utilizados directamente. Los solventes orgánicos fueron destilados previos a su uso. El agua desionizada calidad tipo II fue obtenida con un sistema de purificación de agua Millipore Elix 10 UV. Las cromatografías en capa fina fueron llevadas a cabo con placas comerciales de silica-gel con indicador fluorescente. Se visualizaron bajo luz UV y se revelaron con ácido fosfomolibdico al 5% en etanol. Los espectros de ^1H -RMN fueron adquiridos con un Bruker ARX (300 MHz para ^1H) usando D_2O como solvente. Las fases orgánicas fueron analizadas por cromatografía gaseosa (GC) en un instrumento equipado con un detector por ionización en llama y una columna capilar HP5 (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm). Programa: 36 °C por 2 min, aumentando 2 °C/min hasta 28 °C. Las reacciones asistidas por ultrasonidos fueron llevadas a cabo usando un homogeneizador ultrasónico Cole Parmer 4710, operando a 20 kHz (375 Watts). La punta de titanio de la sonda (9,5 mm de diámetro) se sumergió en la mezcla de reacción.

1.5.1.2 Procedimiento general para la síntesis de la sal de S-butiltiofenio

A una emulsión de 1,0 mmol de tiofeno en 4,0 ml de agua, se agrega 1,5 mmol de bromobutano y la mezcla se expone a la irradiación ultrasónica a 0 °C (baño de agua/hielo) por 60 minutos (la reacción se monitorea por ^1H -RMN), obteniéndose una emulsión blanca (Figura 1.10). Luego se lava con pentano o diclorometano (1 x 4 ml) para finalmente almacenarse a -18 °C. La fase orgánica que contenía el tiofeno sin reaccionar, se analiza por GC para determinar, indirectamente, el rendimiento de la reacción.

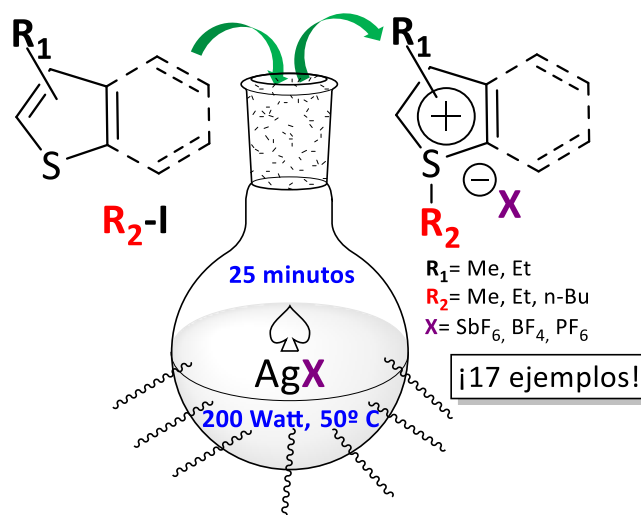


Figura 1.10 Emulsión de bromuro de S-butiltiofenio.

1.5.1.3 Procedimiento general para la síntesis de politiofeno

A una emulsión de 1,0 mmol de tiofeno (84 mg) en 2,0 ml de agua, 2,0 ml de peróxido de hidrógeno al 30% y 0,5 mmol de dodecilsulfato de sodio, se le agrega 0,01 mmol de FeCl₃. La emulsión se continúa sonicando durante una hora en baño de hielo/agua. Al finalizar la reacción, el sólido se filtra, se lava con agua y se seca a alto vacío (50 C°) obteniéndose 20 mg de un sólido pardo.

2 Síntesis de líquidos iónicos basados en tiofeno asistida por microondas: diseño estructural y optimización.



En este capítulo se discuten los resultados obtenidos en la síntesis -asistida por microondas- de nuevos materiales iónicos que implican la S-alkilación de tiofeno. Todos los productos aislados se han caracterizado completamente por RMN y todos los productos se han cuantificado mediante espectroscopia UV-Vis. Las condiciones de reacción óptimas (25 minutos, 200 Watts, 50 °C), obtenidas por diseño experimental, permitieron alcanzar rendimientos del 96%. Es importante mencionar que la reacción térmica convencional requiere tiempos prolongados (24-48 horas) para obtener resultados similares.

“Microwave-assisted syntheses of thiophene-based ionic liquids: Structural design and optimization” Schiel, M.A.; Domini, C.E.*; Chopa, A.B.; Silbestri, G.F.* *Synthesis* **2018**, 50(24), 4846-4854. DOI: 10.1055/s-0037-1609934. Georg Thieme Verlag Stuttgart. ISSN: 0039-7881.

2.1 Introducción

2.1.1 Microondas

En los últimos años, la energía de microondas (MW) ha dejado de ser un método no convencional de activación para convertirse en una técnica de rutina en los laboratorios de química orgánica,⁷⁰ puesto que disminuye drásticamente los tiempos de reacción respecto al calentamiento convencional,⁷¹ y en algunos casos, tienen lugar transformaciones que de otra forma no ocurrirían.^{72,73,74} Aunque no es fácil explicar en unos pocos párrafos la teoría de microondas y las enormes aplicaciones que presenta este tipo de radiación en síntesis -existen miles de publicaciones desde comienzos de los 90, con un crecimiento casi exponencial- (Figura 2.1) se intentará describir brevemente el fundamento físico y como se genera la activación molecular.⁷⁵

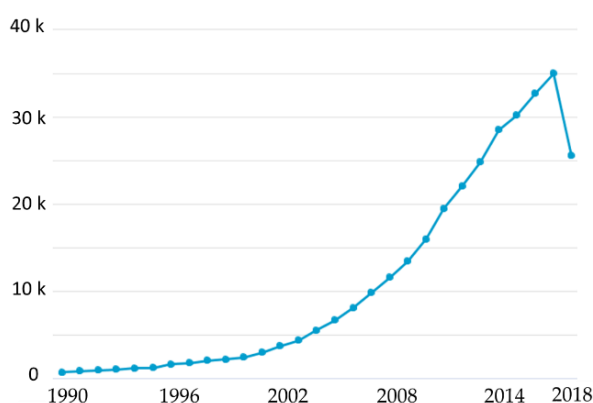


Figura 2.1 Publicaciones anuales para síntesis asistida por microondas. Fuente: Scopus, accedido en agosto de 2018, palabras clave: microwave and synthesis.

En el espectro electromagnético, la radiación de microondas se encuentra en la región comprendida entre el infrarrojo y las radiofrecuencias (Figura 2.2).

⁷⁰ L. Rinaldi, D. Carnaroglio, L. Rotolo, G. Cravotto, *J. Chem.* **2015**, *2015*, 1–8

⁷¹ R. N. Gedye, F. E. Smith, K. C. Westaway, *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 17–26

⁷² M. B. Alvarez, C. E. Domini, G. F. Silbestri, *Open Access J. Org. Biomol. Chem. J. Website* **2015**, *03*, 44–79

⁷³ J. R. Jones, S. Y. Lu, *Microwaves Org. Synth. Second Ed.* **2008**, *2*, 820–59

⁷⁴ N.-F. K. Kaiser, U. Bremberg, M. Larhed, C. Moberg, A. Hallberg, *Angew. Chemie* **2000**, *39*, 3595–98

⁷⁵ R. Luque, A. M. Balu, D. J. Macquarrie, *Microwaves in Organic Synthesis*, **2012**

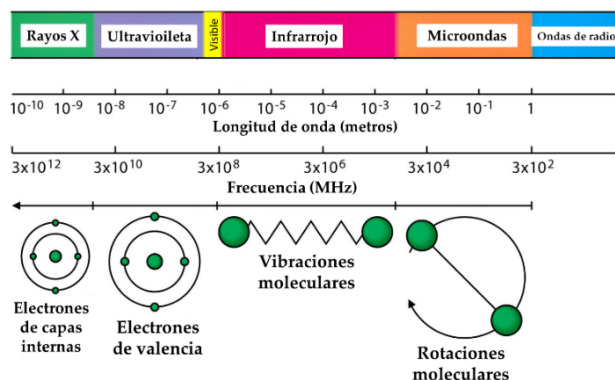


Figura 2.2 Espectro electromagnético y algunas de sus interacciones con la materia.

Con objeto de evitar interferencias con los sistemas de telecomunicaciones, tanto los hornos domésticos como los reactores específicamente diseñados para síntesis, operan a unas pocas frecuencias determinadas, siendo la más usual $\nu = 2,45$ GHz (que corresponde a una longitud de onda $\lambda = 12,2$ cm). Cuando se le aplica la ley de Plank ($E = hc/\lambda$) a un fotón de esa longitud de onda, la energía resultante (alrededor de 1 J/mol) es varios órdenes de magnitud menor que cualquier energía de enlace (Tabla 2.1), e incluso menor que la del movimiento Browniano,⁷⁶ por lo que la radiación en sí misma no es capaz de inducir una reacción química por ruptura de enlaces.

Tabla 2.1 energía de enlaces químico comparada con microondas⁷⁷

Tipo de enlace	Energía kJ/mol
C-C	347
C=C	613
C-O	361
C=O	744
C-H	413
O-H	463
Puente de H	4-42
MW 2,45 GHz	0,00096 \approx 1 J/mol

La activación por MW tiene que darse entonces mediante otros mecanismos.

⁷⁶ T. A. A. Broadbent, A. Einstein, H. Hertz, H. L. Dryden, F. P. Murnaghan, H. Bateman, *Math. Gaz.* **1957**, 41, 231

⁷⁷ M. Nüchter, B. Ondruschka, W. Bonrath, A. Gum, *Green Chem.* **2004**, 6, 128-41

2.1.1.1 Interacción de las microondas con la materia

Para que la radiación de MW pueda acelerar una reacción, se requiere un acoplamiento efectivo entre los componentes del material irradiado y el campo eléctrico oscilante de la microonda. Este acoplamiento tiene lugar mediante dos mecanismos:

2.1.1.1.1 Conducción iónica

Cuando iones en disolución son sometidos al campo oscilante de las MW, la componente eléctrica de la radiación induce un movimiento de vaivén entre los aniones y cationes, provocando choques entre las partículas, lo que genera calor.⁷⁸

2.1.1.1.2 Pérdida dieléctrica

Las moléculas polares también interactúan bajo el campo electromagnético de las microondas. Cuando se aplica un campo eléctrico a un sistema dieléctrico, los dipolos de las partículas se van a alinear con el mismo. Si este campo es oscilante, los dipolos intentan reordenarse acordeamente y, en este proceso, existe una pérdida de energía en forma de calor mediante fricción molecular y pérdida dieléctrica (Figura 2.3).⁷⁹

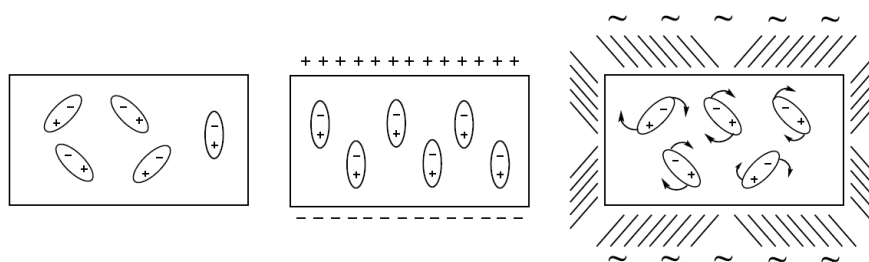


Figura 2.3 a) dipolos ordenados al azar; b) dipolos bajo la influencia de un campo eléctrico; c) dipolos rotando bajo la influencia de un campo eléctrico oscilante.

La cantidad de calor generado es proporcional a la capacidad que tienen las moléculas del material para alinearse con la frecuencia del campo aplicado. Si el dipolo no tiene tiempo suficiente para alinearse, o se reorienta demasiado rápidamente con el

⁷⁸ A. Rauf, N. N. Farshori, *Microwave-Induced Synthesis of Aromatic Heterocycles*, Springer Netherlands, Dordrecht, **2012**

⁷⁹ L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199–9223

campo, no se producirá calentamiento. La capacidad de un material para calentarse bajo microondas depende de sus propiedades dieléctricas, y puede expresarse por el llamado factor de pérdida o de disipación: $\tan \delta$, que será constante para una determinada frecuencia y temperatura. El valor de $\tan \delta$ se define como el cociente ϵ''/ϵ' , donde ϵ'' es la pérdida dieléctrica (eficacia con la que la radiación electromagnética se convierte en calor) y ϵ' es la constante dieléctrica, que describe la capacidad de las moléculas para polarizarse en un campo eléctrico. Para un calentamiento rápido se requiere un medio con un alto valor de $\tan \delta$, lo que determina una absorción eficaz. En general, disolventes con valores de $\tan \delta > 0,5$ absorben eficazmente energía de microondas, mientras que otros con valores medios, o bajos ($\tan \delta < 0,1$) lo harán pobremente (tabla 2.3).

Tabla 2.2 Tangente de pérdida dieléctrica de algunos solventes utilizados frecuentemente en microondas (2,45 GHz, 20 °C)⁸⁰

Solvente	Tan δ	Solvente	Tan δ
Etilenglicol	1,350	1,2-dicloroetano	0,127
Etanol	0,941	Agua	0,123
Dimetil sulfóxido	0,825	Cloroformo	0,091
Metanol	0,659	Acetonitrilo	0,062
1,2-diclorobenceno	0,280	Tetrahidrofurano	0,047
N-metil-2-pirrolidona	0,275	Diclorometano	0,042
Ácido acético	0,174	Tolueno	0,040
dimetilformamida	0,161	Hexano	0,020

Disolventes sin momento dipolar permanente (CCl_4 , benceno, o dioxano) serán prácticamente transparentes a la radiación. Esta consideración no evita el poder utilizar un solvente con bajo valor de $\tan \delta$ o incluso apolar, ya que las moléculas del sustrato o catalizador pueden ser polares y permitirán el calentamiento dieléctrico.^{81,82} Por otra parte, el empleo de un solvente no siempre es necesario para el transporte de calor.

⁸⁰ M. B. Gawande, S. N. Shelke, R. Zboril, R. S. Varma, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1338–48

⁸¹ J. Berlan, P. Giboreau, S. Lefeuvre, C. Marchand, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2363–66

⁸² P. Nilsson, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8217–25

Muchas reacciones pueden ser llevadas a cabo en ausencia de solvente de manera muy eficiente, y en condiciones amigables con el medioambiente.^{83,84}

2.1.1.2 Efectos térmicos

Los efectos térmicos provienen de las diferencias en los mecanismos de interacción con la materia entre el calentamiento dieléctrico de las microondas y los procesos de conducción y convección del calentamiento convencional. La magnitud del calentamiento depende de las propiedades dieléctricas de las moléculas (lo que también contrasta con el calentamiento convencional). Estas características indican que la absorción de radiación y calentamiento pueden llevarse a cabo selectivamente. Mientras que la irradiación con microondas es rápida (Figura 2.4.a.), con todo el material siendo calentado simultáneamente y desde el interior; el calentamiento convencional es lento y se introduce en la muestra desde la superficie (Figura 2.4.b).⁸⁵ Los efectos térmicos observados bajo la irradiación de microondas son consecuencia de esta transferencia de calor inversa (desde el seno del material hacia las paredes), las inhomogeneidades del campo de microondas dentro de la muestra, y la absorción de radiación selectiva por parte de compuestos polares. Estos efectos pueden ser utilizados para mejorar procesos, modificar selectividades o incluso para llevar a cabo transformaciones que no ocurren bajo condiciones clásicas.

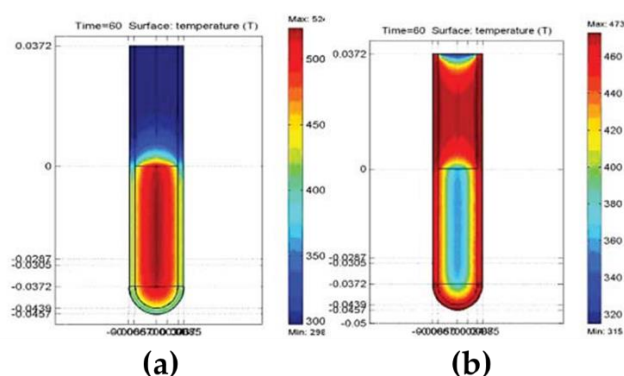


Figura 2.4 a) Perfil de calentamiento luego de 1 min de irradiación con microondas. b) Perfil de calentamiento en un baño de aceite.⁸⁶

⁸³ R. S. Varma, *Green Chem.* **1999**, *1*, 43–55

⁸⁴ A. Y. Usyatinsky, Y. L. Khmel'nitsky, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5031–34

⁸⁵ J.-S. Schanche, *Mol. Divers.* **2003**, *7*, 291–98

⁸⁶ D. R. Baghurst, D. M. P. Mingos, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, *0*, 674–77

2.1.1.2.1 Sobrecalentamiento

Se ha detectado que cuando un solvente polar se irradia sin agitación en un sistema abierto, éste puede calentarse por encima de su punto normal de ebullición (entre 13 y 26 °C para solventes próticos).⁸⁶ Este efecto puede explicarse por el mecanismo de calentamiento inverso, ya que los núcleos de ebullición se forman en los bordes del líquido. Este efecto térmico, que no es reproducible mediante calentamiento convencional, puede ser utilizado para mejorar el rendimiento y la eficiencia de algunos procesos.^{87,88,89}

2.1.1.2.2 Inhomogeneidades (*hot spots*)

Los *hot spots* son pequeñas zonas dentro de la muestra (de unos 100 µm de diámetro) que alcanzan una temperatura mucho mayor que el sistema macroscópico. Éstos pueden ser creados por diferencias en las propiedades dieléctricas del sistema, una distribución inhomogénea de la fuerza del campo electromagnético, o ser consecuencia del calentamiento inverso (desde el seno del sistema hacia el exterior) que se produce bajo condiciones de microondas. Se estima que estas inhomogeneidades alcanzan temperaturas mayores al promedio del sistema (entre 100 y 200 °C), y, aunque no son representativas de las condiciones de reacción como un todo, pueden ser las responsables del aceleramiento de muchas reacciones.⁹⁰

2.1.1.2.3 Calentamiento selectivo

Está claro que, por sus características, el calentamiento por microondas se puede aplicar selectivamente a las sustancias polares de la mezcla de reacción.

Si se utilizan solventes polares, ya sean próticos o apróticos, la interacción más preponderante va a ser entre las MW y las moléculas polares del solvente. La transferencia de energía va a darse desde el solvente (en gran exceso) hacia los reactivos y se esperaría que cualquier efecto específico de las MW sobre los reactantes

⁸⁷ F. Chemat, E. Esveld, *Chem. Eng. Technol.* **2001**, *24*, 735–44

⁸⁸ A. Steinreiber, A. Stadler, S. F. Mayer, K. Faber, C. O. Kappe, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6283–86

⁸⁹ S. Rault, A.-C. Gillard, M.-P. Foloppe, M. Robba, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6673–74

⁹⁰ X. Zhang, D. O. Hayward, D. M. P. Mingos, *Chem. Commun.* **1999**, *0*, 975–76

se vea enmascarado por la absorción del solvente. De esta manera, la velocidad de reacción debería ser muy similar a la llevada a cabo en forma convencional (térmica) a la misma temperatura.^{91,92,93}

Cuando se utilizan solventes “transparentes” a la radiación de MW (xilenos, tolueno, hidrocarburos), éstos no van a absorber radiación, por lo tanto, van a permitir un calentamiento selectivo sobre los reactivos o catalizadores. Si éstos son polares, la transferencia de energía va a transcurrir desde los reactantes al solvente y el resultado podría llegar a ser distinto a cuando se utiliza una fuente de calor externa. Sin embargo, este efecto es controvertido, ya que parece ser dependiente del tipo de reacción. Por ejemplo, mientras algunos estudios parecen refutar este efecto en reacciones de Diels-Alder⁹⁴ o reacciones eno,⁹⁵ donde no se observan cambios significativos en la cinética de la reacción comparado con el calentamiento convencional, otros trabajos muestran que existen efectos específicos de microondas, sobre todo cuando las reacciones se llevan a cabo en solventes poco polares.⁹⁶

En los casos donde ni el solvente, ni los reactivos de la reacción absorben microondas, puede utilizarse un “susceptor”, que es un compuesto inerte para la reacción, que absorbe eficientemente la radiación de MW y que transfiere la energía térmica a otro compuesto que es transparente a las MW. Por ejemplo, si un catalizador absorbe la radiación, su superficie va a calentarse selectivamente, que es donde la reacción tiene lugar. De esta forma puede evitarse la descomposición térmica de compuestos sensibles a la temperatura.⁹⁷ Entre otros *susceptores* que se han utilizado se puede mencionar al grafito⁹⁸ o a los líquidos iónicos.^{99,100}

⁹¹ A. Stadler, C. O. Kappe, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 0, 1363–68

⁹² S. D. Pollington, G. Bond, R. B. Moyes, D. A. Whan, J. P. Candling, J. R. Jennings, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1313–14

⁹³ K. D. Raner, C. R. Strauss, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6231–34

⁹⁴ K. D. Raner, C. R. Strauss, F. Vyskoc, L. Mokbel, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 950–53

⁹⁵ V. Tognetti, L. Joubert, **2014**, 14539–50

⁹⁶ A. Chandra Sheker Reddy, P. Shanthan Rao, R. V Venkataratnam, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2845–48

⁹⁷ D. Bogdal, M. Lukasiewicz, J. Pielichowski, A. Miciak, S. Bednarz, *Tetrahedron* **2003**, 59, 649–53

⁹⁸ B. Garrigues, R. Laurent, C. Laporte, A. Laporterie, J. Dubac, *Liebigs Ann.* **2006**, 1996, 743–44

⁹⁹ S. V. Ley, A. G. Leach, R. I. Storer, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **2001**, 0, 358–61

¹⁰⁰ N. E. Leadbeater, H. M. Torenius, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3145–48

2.1.1.3 Efectos no térmicos

En años recientes ha surgido una controversia acerca de la naturaleza de los efectos causados por la radiación de microondas, sugiriendo la posibilidad de efectos no térmicos. Sin embargo, los experimentos llevados a cabo con una monitorización rigurosa de los perfiles de temperatura, indican que existen efectivamente efectos específicos de la radiación de microondas (responsables de las dramáticas aceleraciones observadas, entre otros), pero que son esencialmente térmicos, es decir, consecuencia de las altas temperaturas que pueden conseguirse rápidamente cuando un material polar se irradia en un campo de microondas.^{101,102} Si bien un efecto no térmico de microondas sería muy atractivo desde el punto de vista químico, tendría también consecuencias muy relevantes en la industria alimenticia. Si se demostrara que los procesos químicos bajo irradiación de MW son diferentes que los que ocurren en condiciones convencionales, entonces se cuestionaría la utilización de hornos de microondas en el hogar. Es por esto que la investigación de los efectos en las reacciones promovidas por microondas es esencial.

El hecho de que la radiación de microondas sea una radiación de muy baja energía y por tanto relativamente segura para los usuarios, junto con la posibilidad de realizar reacciones en ausencia de disolvente y las enormes aceleraciones que suelen evitar reacciones secundarias, y la formación productos no deseados, convierten a esta radiación en una de las tecnologías verdes de la química moderna.

2.1.2 Síntesis de líquidos iónicos asistida por microondas

Si bien la síntesis de líquidos iónicos asistida por microondas no ha sido un área de estudio muy difundida, los reportes encontrados muestran que esta técnica no solo es muy eficiente, sino que además resulta muy práctica.

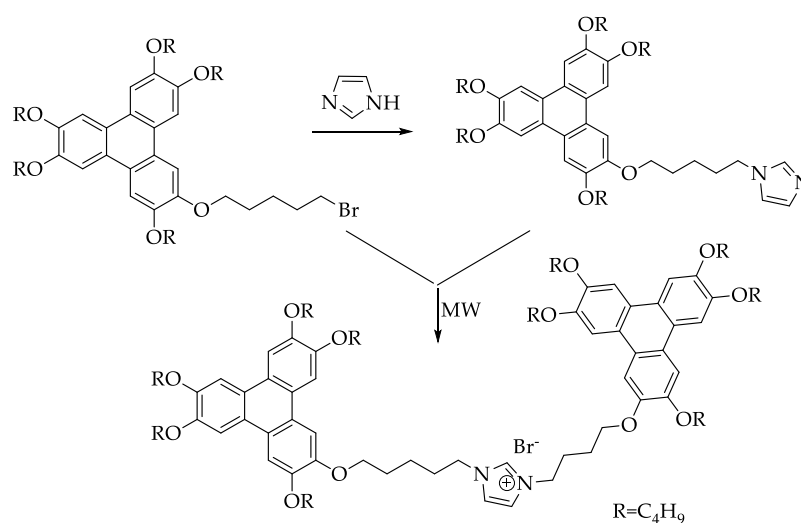
En el 2001, Varma y Namboodiri,⁵⁶ reportaron el empleo de un microondas hogareño para llevar a cabo la reacción de cuaternización entre metilimidazol y cloro- o bromoalcanos, obteniéndose conversiones casi cuantitativas.

¹⁰¹ D. Stuerger, K. Gonon, M. Lallemand, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6229–34

¹⁰² D. Stuerger, P. Gaillard, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5505–10

Unos meses más tarde, Khadilkar y colaboradores¹⁰³ llevaron a cabo la síntesis en un sistema cerrado. La ventaja de este diseño es que se impide la evaporación de los reactivos más volátiles y, además, se evita el ingreso de humedad al sistema. Es importante recordar que los líquidos iónicos con haluros como contraión son altamente higroscópicos, y si se humedecieran se podría dificultar su uso posterior.

En 2006, Pal y Kumar, hicieron posible la preparación de nuevos cristales líquidos iónicos, empleando esta energía, cuya síntesis había fallado de manera térmica (esquema 2.1).¹⁰⁴



Esquema 2.1 Síntesis de cristales líquidos iónicos empleando microondas como fuente de energía.

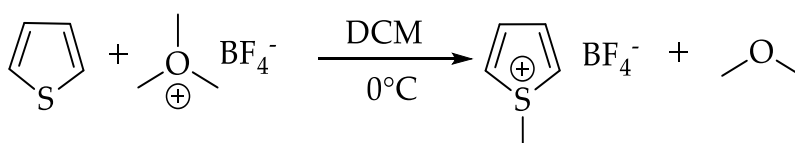
Además, las microondas han sido empleadas en la preparación de líquidos iónicos de segunda generación (no higroscópicos), mediante la cuaternización y metátesis "one pot" de los productos de partida,⁵⁹ obteniéndose productos con muy altos rendimientos y pureza. La peculiaridad que posee este *setup*, es que en conjunto con la irradiación de microondas se emplean ultrasonidos para la homogeneización del sistema y como fuente de energía extra.

¹⁰³ B. M. Khadilkar, G. L. Rebeiro, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 826–28

¹⁰⁴ S. K. Pal, S. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8993–97

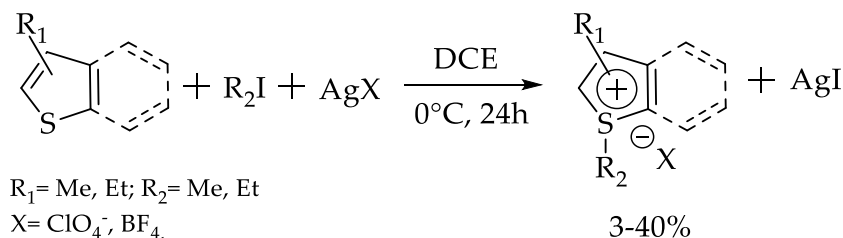
2.1.3 Cuaternización y aislamiento de anillos de tiofeno

Existen muy pocos reportes bibliográficos que versan sobre la S-alquilación de tiofeno y son en general muy antiguos. El primero data de 1964,¹⁰⁵ donde Brumlik y colaboradores obtuvieron estos productos por reacción entre tiofeno y tetrafluoroborato de trimetiloxonio (Esquema 2.2).



Esquema 2.2 Síntesis de tetrafluoroborato de S-metiltiofenio a partir de tiofeno y tetrafluoroborato de trimetiloxonio.¹⁰⁵

Una década más tarde, Acheson y Harrison¹⁰⁶ obtuvieron estas sales por tratamiento del correspondiente tiofeno con yoduros de alquilo en presencia de diferentes sales de plata (Esquema 2.3). En general obtuvieron muy bajos rendimientos de cuaternización (3-40%) en períodos de reacción muy largos (alrededor de 24 horas).



Esquema 2.3 Síntesis de sales de tiofenio por S-alquilación de una variedad de tiofenos de partida, promovida por sales de plata.¹⁰⁶

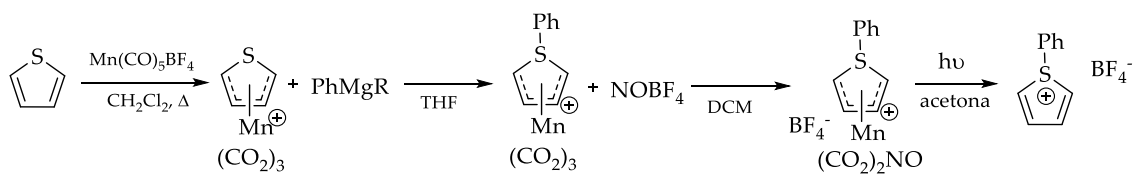
No fue hasta 1997 que Lee y colaboradores¹⁰⁷ estudiaron la preparación de tales sales, mediante el tratamiento con reactivos de Grignard de complejos de tiofenil-

¹⁰⁵ G. C. Brumlik, A. I. Kosak, R. Pitcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5360–61

¹⁰⁶ R. M. Acheson, D. R. Harrison, *J. Chem. Soc. C Org.* **1970**, *0*, 1764–84

¹⁰⁷ S. S. Lee, T. Y. Lee, D. S. Choi, J. S. Lee, Y. K. Chung, S. W. Lee, M. S. Lah, *Organometallics* **1997**, *16*, 1749–56

tricarbonilmanganeso y posterior fotólisis. Los rendimientos obtenidos de S-feniltiofenios en este caso fueron altos (90 %).

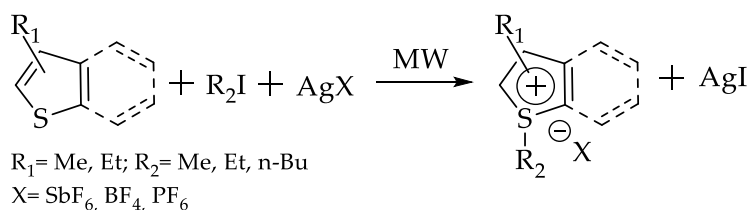


Esquema 2.4 Síntesis de sal de tiofeno por reacción nucleofílica entre un complejo de tiofenilmanganeso y un reactivo de Grignard.¹⁰⁷

2.2 Objetivos

Los líquidos iónicos basados en azufre han sido muy poco estudiados estructuralmente así como su empleo en diversos procesos; por lo tanto, puede considerarse que estos compuestos tienen un potencial de aplicación amplio y poco explorado. Sin embargo, la *S*-alquilación de tiofenos y posterior aislamiento de sus sales ha mostrado ser un proceso poco eficiente o muy laborioso. Es aquí donde surge el empleo de la energía de microondas como una herramienta alternativa para poder sortear estos obstáculos. Los objetivos de este capítulo son:

- Sintetizar nuevos líquidos iónicos provenientes de la *S*-alquilación de tiofeno mediante una reacción *one-pot* asistida por microondas (Esquema 2.5).
- Optimizar dicha síntesis mediante el empleo de diseño de experimentos.
- Caracterizar los compuestos obtenidos espectroscópicamente y térmicamente.



Esquema 2.5 Síntesis de sales de *S*-alquiltiofenio llevadas a cabo en éste capítulo.

2.3 Discusión de resultados

2.3.1 Ensayos preliminares

Inicialmente, se estudió la síntesis asistida por microondas sin el agregado de aditivo. De esta manera, varias combinaciones de tiofenos (tiofeno, 2-etiltiofeno, 3-metiltiofeno, 2,5-dimetiltiofeno, tionafteno (benzo[b]tiofeno)), agentes alquilantes (1-bromobutano, 1-yodobutano, yodometano, sulfato de dimetilo, cloruro de bencilo, cloruro de *tert*-butilo, bromuro de alilo) y solventes (agua, etanol, acetonitrilo, dicloroetano, hexano, heptano, dimetilsulfóxido, *o*-diclorobenceno) fueron irradiadas en diferentes condiciones de reacción (tiempo, potencia de microondas y temperatura). Desafortunadamente, en todas las reacciones estudiadas solo se recobraron los sustratos de partida junto con algunos subproductos de degradación poliméricos. Teniendo en cuenta estos resultados negativos, se decidió llevar a cabo la reacción en presencia de diferentes sales de plata.

Primero, con el objetivo de aislar y caracterizar algunos de los productos, se empleó una modificación del método de Acheson y Harrison.¹⁰⁹ De esta manera se logró aislar al hexafluoroantimoniato de 1-metilbenzo[b]tiofenio (1-mbt SbF₆) con un rendimiento del 63%, mediante la agitación de los reactivos de partida (benzo[b]tiofeno, yoduro de metilo y hexafluoroantimoniato de plata) en dicloroetano, a temperatura ambiente, durante toda la noche. Una vez finalizada la reacción, la elaboración tuvo lugar como se detalla en la bibliografía ya citada. Un método similar de cuaternización se empleó para tiofeno, 2,5-dimetiltiofeno, 3-metiltiofeno y 2-etiltiofeno; sin embargo, la técnica de aislamiento tuvo que ser modificada, extrayendo los productos en vez de separarlos por precipitación (ver parte experimental, sección 2.5.3.1.1, página 83). Además, para cada tiofeno, la reacción fue llevada a cabo con diferentes sales de plata, como hexafluoroantimoniato de plata (AgSbF₆), *p*-toluensulfonato de plata (AgOTs), tiocianato de plata (AgSCN) y bistrifluormetansulfonilimida de plata (AgNTf₂). En estas condiciones experimentales el único producto de cuaternización que se pudo obtener, aislar y caracterizar por este método fue el hexafluoroantimoniato de 1,2,5-trimetiltiofenio (1,2,5-tmt SbF₆), en un rendimiento del 10%. La síntesis de esta

sal fue la elegida para llevar a cabo el diseño de experimentos. El resto de las sales no pudieron ser aisladas debido a su rápida descomposición. Vale destacar que el sobrenadante adquiría una coloración que variaba desde amarillo pálido a un violeta oscuro, pasando por rojo y verde. En términos generales, la coloración, de más claro a más oscuro para todas las cuaternizaciones, depende de la sal utilizada: $\text{AgSCN} < \text{AgOTs} < \text{AgNTf}_2 < \text{AgSbF}_6$. En base a datos reportados en la literatura,^{108,109,110} y algunas microfotografías de transmisión electrónica (TEM, Figura 2.1), se pudo confirmar la presencia de plata coloidal, probablemente promovida por la oxidación del solvente o los tiofenos.

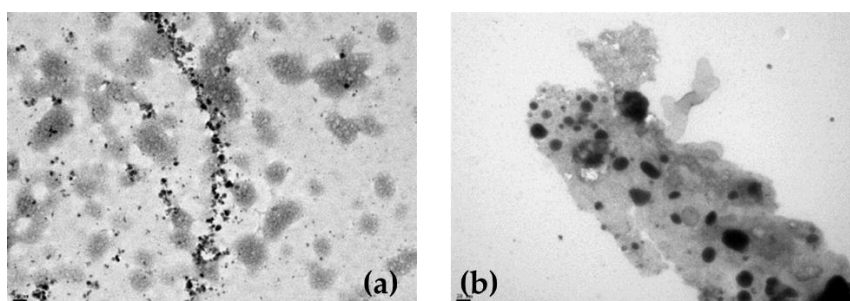


Figura 2.5 Microfotografías TEM de plata coloidal obtenida como subproducto en la S-alquilación de tiofenos suspendidas en DCE (a) y etanol (b).

2.3.2 Síntesis asistida por microondas y optimización

El resultado de un Diseño de Experimentos (DE) es una regresión polinómica que describe como diferentes variables (a través de sus coeficientes) afecta el resultado de un sistema determinado, ya sea independientemente o interaccionando unas con las otras. Los modelos empíricos más comunes que se ajustan a datos experimentales son ecuaciones lineales o cuadráticas.¹¹¹ La ecuación 2.1 es una ecuación general de segundo orden que describe un sistema de tres variables (x_1, x_2, x_3), con una respuesta

¹⁰⁸ A. Pal, S. Shah, S. Devi, *Mater. Chem. Phys.* **2009**, *114*, 530–32

¹⁰⁹ T. Huang, X.-H. N. Xu, *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 9867

¹¹⁰ M. N. Nadagouda, T. F. Speth, R. S. Varma, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 469–78

¹¹¹ A. Dean, M. Morris, J. Stufken, D. Bingham, *Handbook of Design and Analysis of Experiments*, New York, **2015e**

y. β_0 es el origen de coordenadas; $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ son los coeficientes de primer orden; $\beta_{11}, \beta_{22}, \beta_{33}$, son coeficientes cuadráticos y $\beta_{12}, \beta_{13}, \beta_{23}$, son los coeficientes de interacción.

$$y = \beta_0 + \beta_1X_1 + \beta_2X_2 + \beta_3X_3 + \beta_{11}X_1^2 + \beta_{22}X_2^2 + \beta_{33}X_3^2 + \beta_{12}X_1X_2 + \beta_{13}X_1X_3 + \beta_{23}X_2X_3 \quad \text{Ecuación 2.1}$$

Existen diferentes diseños de experimento que pueden proveer este tipo de ajuste. Uno de los más empleados es el diseño central compuesto (CCD por sus siglas en inglés), que permite predecir los coeficientes de primer y segundo orden, haciendo posible además la estimación de una superficie de respuesta y las interacciones entre las variables.^{112,113,114}

Para la reacción de síntesis bajo estudio, se optimizaron tres variables: tiempo de irradiación (factor A), potencia de irradiación (factor B) y temperatura (factor C). Cada parámetro fue estudiado en dos niveles, alto (+1) y bajo (-1), arreglados en una matriz factorial completa. Como se observa en la Figura 2.6, las distintas combinaciones de condiciones experimentales pueden representarse en un sistema de coordenadas cartesianas de tres dimensiones. El diseño está formado por un cubo cuyos vértices (●) representan un diseño factorial completo. Además, contiene un punto central (▲) y seis puntos estrella por afuera del cubo (■), con valores codificados a una distancia de $\pm 1,68 (\pm\alpha)$ del centro para una de las variables, mientras las demás se mantienen en los mismos valores que el punto central (nivel 0).

La Tabla 2.3 muestra los niveles evaluados para cada factor con sus condiciones codificadas y experimentales reales. Todas las reacciones fueron llevadas a cabo con cantidades equimolares de 2,5-dimetiltiofeno y hexafluoroantimoniato de plata, y un exceso de 1,5 veces de yoduro de metilo en dicloroetano como solventes. El número de experimento de la Tabla 2.3 se corresponde con los del cubo.

¹¹² M. Luong, C. E. Domini, G. F. Silbestri, A. B. Chopa, *J. Organomet. Chem.* **2013**, 723, 43–48

¹¹³ F. D. Avila Orozco, A. C. Sousa, C. E. Domini, M. C. Ugulino Araujo, B. S. Fernández Band, *Ultrason. Sonochem.* **2013**, 20, 820–25

¹¹⁴ M. Ahmadi, F. Vahabzadeh, B. Bonakdarpour, E. Mofarrah, M. Mehranian, *J. Hazard. Mater.* **2005**, 123, 187–95

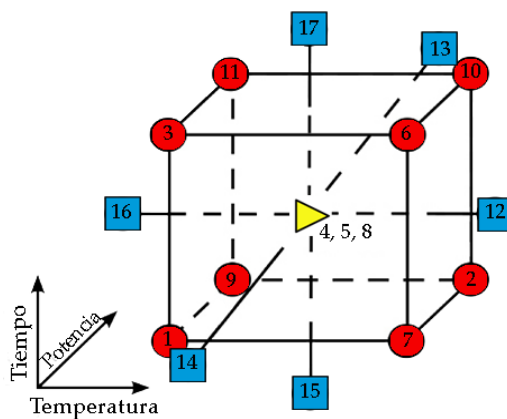


Figura 2.6 Dominio experimental para una optimización de tres variables mediante un CCD.

Tabla 2.3 Niveles de las variables experimentales y sus valores respuesta correspondiente.

Experimento	Variables independientes						Rendimiento (%)
	Factor A		Factor B		Factor C		
	Tiempo (min)		Potencia (Watt)		Temperatura (°C)		
	Nivel codificado	Nivel real	Nivel codificado	Nivel real	Nivel codificado	Nivel real	
1	-1	15	-1	200	-1	50	79,9
2	-1	15	1	270	1	70	90,0
3	1	25	-1	200	-1	50	97,6
4	0	20	0	235	0	60	76,6
5	0	20	0	235	0	60	81,2
6	1	25	-1	200	1	70	66,7
7	-1	15	-1	200	1	70	63,9
8	0	20	0	235	0	60	66,0
9	-1	15	1	270	-1	50	57,0
10	1	25	1	270	1	70	69,7
11	1	25	1	270	-1	50	81,2
12	0	20	0	235	1,69	77	68,1
13	0	20	1,69	293	0	60	95,4
14	0	20	-1,69	170	0	60	80,5
15	-1,69	12	0	235	0	60	30,1
16	0	20	0	235	-1,69	43	91,6
17	1,69	28	0	235	0	60	97,1

Estos datos se ajustaron mediante regresión polinómica a una ecuación de segundo orden (ecuación 2.2), con un coeficiente de regresión que resultó ser de 0,73.

$$\begin{aligned} \text{Rendimiento de hexafluoroantimoniato de 1,2,5-trimetitiofenio (\%)} = & 79,73 + \\ & 9,95*\text{FactorA} + 1,07*\text{FactorB} - 4,77*\text{FactorC} - 5,98*\text{FactorA}^2 + \\ & 2,63*\text{FactorB}^2 - 0,234*\text{FactorC}^2 - 2,10*\text{FactorAB} - 7,45*\text{FactorAC} + \\ & 8,40*\text{FactorBC} \end{aligned} \quad \text{Ecuación 2.2}$$

De esta ecuación, las condiciones que predicen el máximo de rendimiento son: 25 minutos de irradiación a 200 Watts de potencia a una temperatura de 50 °C. Estas condiciones concuerdan con la del experimento número 3 de la Tabla 2.3. Este experimento llevado a cabo por triplicado dio un rendimiento promedio del 96%.

El gráfico de Pareto (Gráfico 2.1) de efectos normalizados de estos factores, muestra que el factor A (tiempo) resulta ser la única variable que afecta significativamente al resultado.

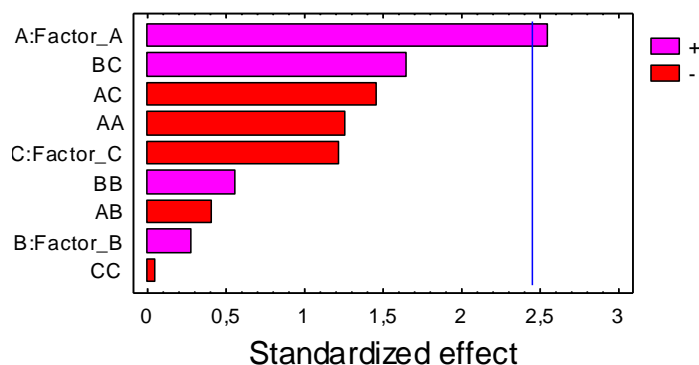


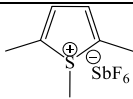
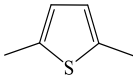
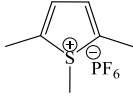
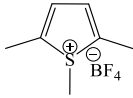
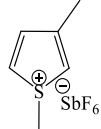

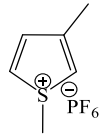
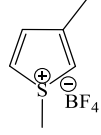
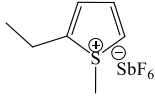
Gráfico 2.1 Gráfico de Pareto estandarizado para las variables optimizadas. Factor A: tiempo de irradiación; factor B: potencia de irradiación; factor C: temperatura. La línea vertical que cruza el diagrama indica el límite de significación de las variables respecto a la respuesta.

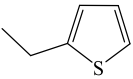
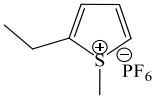
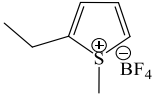
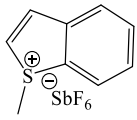
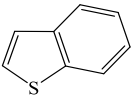
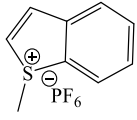
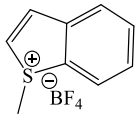
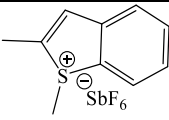
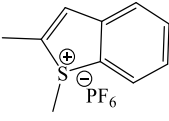
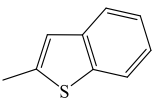
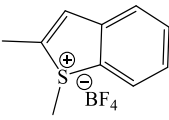
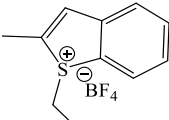
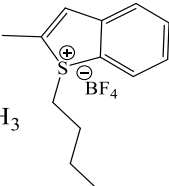
2.3.3 Alcance de la reacción

Las condiciones óptimas de reacción fueron empleadas en la preparación de diferentes sales de tiofeno, derivadas de 2,5-dimetilitiofeno, 2-etiltiofeno, 3-metiltiofeno, benzo[b]tiofeno, 2-metilbenzo[b]tiofeno), estudiando el efecto del anión

(SbF₆⁻, BF₄⁻ y PF₆⁻) y del agente alquilante (yoduro de metilo, etilo y butilo, cloruro de bencilo y terbutilo, y bromuro de alilo). Es importante mencionar que cuando se utilizó yoduro de metilo como alquilante, todas las sales esperadas pudieron ser detectadas; mientras que, cuando se empleó yoduro de etilo o butilo, el número de productos de cuaternización obtenido decreció hasta unas pocas sales, y con los demás haluros no se detectaron productos de reacción.

Tabla 2.4 S-alquilación de diferentes tiofenos en condiciones óptimas.^a

Entrada	Tiofeno	X ⁻	R ₂	Producto	Rendimiento %
	$ \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ \text{---} \text{---} \\ \quad \backslash \\ \text{S} \quad \text{---} \\ \text{---} \text{---} \\ \text{---} \text{---} \end{array} + \text{R}_2\text{I} + \text{AgX} \xrightarrow[\text{DCE}]{\text{MW}} \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ \text{---} \text{---} \\ \quad \backslash \\ \text{S}^+ \quad \text{---} \\ \quad \ominus \\ \text{R}_2 \quad \text{X} \end{array} + \text{AgI} $				
1		SbF ₆ ⁻	-CH ₃		96 (74) ^b
2		PF ₆ ⁻	-CH ₃		84
3		BF ₄ ⁻	-CH ₃		66 (36) ^b
4		SbF ₆ ⁻	-CH ₃		21
5		PF ₆ ⁻	-CH ₃		14
6		BF ₄ ⁻	-CH ₃		8
7		SbF ₆ ⁻	-CH ₃		10

8		PF ₆	-CH ₃		8
9		BF ₄	-CH ₃		6
10		SbF ₆	-CH ₃		39 (47) ^c
11		PF ₆	-CH ₃		40 (20) ^c
12		BF ₄	-CH ₃		38 (29) ^c
13		SbF ₆	-CH ₃		13 (69) ^c
14		PF ₆	-CH ₃		32 (24) ^c
15		BF ₄	-CH ₃		46 (24) ^c
16		BF ₄	-CH ₂ CH ₃		30
17		BF ₄	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		9

^a 200 Watts, 50 °C y 25 minutos; ^b rendimiento aislado luego de centrifugación/evaporación o liofilización; ^c rendimiento aislado por precipitación con éter etílico.

Como se muestra la Tabla 2.4, no todos los compuestos pudieron ser aislados y caracterizados completamente, debido a diferentes peculiaridades de cada sal (sustitución del anillo, anión, longitud de cadena). De todas formas, la *S*-alquilación pudo ser observada, y seguida, a través de espectroscopía UV-Visible (ver parte experimental, sección 2.5.3.1.1, página 84, 85) ya que los espectros de las sales son diferentes a los tiofenos de partida (Tabla 2.5), observándose que las longitudes de onda de absorción se mueven desde 230 nm a alrededor de 270 nm. En el caso de los benzo[b]tiofenos, las absorciones en longitudes de onda larga desaparecen, quedando solamente tres bandas anchas alrededor de 220, 270 y 300 nm. Es interesante mencionar que ni el grupo *S*-alquilo, ni el anión modifican estas absorciones, mientras que, se puede observar un pequeño cambio debido a los sustituyentes del anillo.

Tabla 2.5 Espectros UV-Visible de los tiofenos en etanol y sus sales *S*-metiladas de tetrafluoroborato en agua ($\lambda_{\text{máx}}$ in nm).

	Absorciones UV-Vis (nm)	
	Tiofeno	Sal de tiofeno
2,5-dimetiltiofeno	236	285*
2-etiltiofeno	233	230, 267*
3-metiltiofeno	230	237, 271*
Benzo[b]tiofeno	201, 226, 256, 288, 296	220, 266, 297*
2-metilbenzo[b]tiofeno	201, 227, 258, 287, 297	261, 297*

* Longitud de onda utilizada para la cuantificación de las sales de tiofeno por UV-Visible.

2.3.3.1 Efecto del sustituyente en el anillo

La sustitución en los carbonos en α al azufre parece ser de suma importancia, ya que los dos sustratos disustituídos dan los rendimientos más altos. Es notable que el tiofeno que posee el anillo aromático fusionado (Tabla 2.4, entrada 13, 13%) haya dado menores rendimientos que el dialquilsustituído (entrada 1, 96%). Como se muestra en el Gráfico 2.2, el rendimiento de los distintos tetrafluoroboratos de *S*-metiltiofenos

varían de acuerdo con la sustitución en el heterociclo. Esto puede ser causado por algún impedimento estérico o condiciones de reacción no del todo adecuadas, ya que éstas fueron optimizadas para 1,2,5-tmt SbF₆. Por otra parte, los anillos aromáticos fusionados aparentemente aportan una estabilidad extra a estos compuestos. Es así que, las sales de 1-mbt (entradas 10 a 12) pueden ser almacenadas como sólidos o en disolución acuosa a -18 °C hasta 4 meses, sin mostrar signos de descomposición. Lo mismo se observó para el tetrafluoroborato de 1,2-dimetilbenzo[b]tiofenio (1,2-dmbt BF₄), (entrada 15, 46%). Sin embargo, no sucedió lo mismo con las sales de 1,2,5-tmt (entradas 1 a 3), que se descomponen en menos de una semana estando sólidas y progresivamente a lo largo de tres meses en solución acuosa congelada.

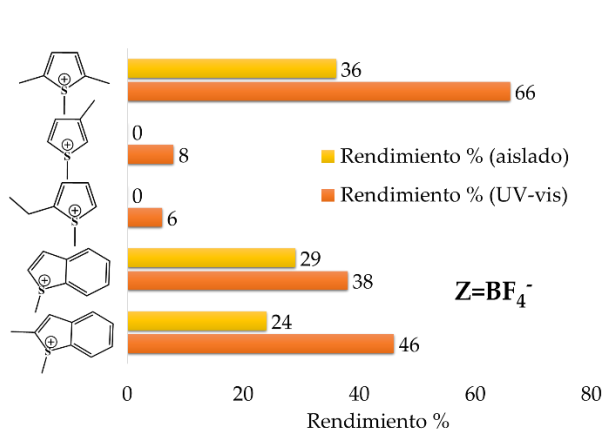


Gráfico 2.2 . Efecto del sustituyente en el anillo para todos los 5-metil tetrafluoroboratos sintetizados.

Es más, el tetrafluoroborato de 1,3-dimetiltiofeno (1,3-dmt BF₄, entrada 6, 8%) y el tetrafluoroborato de 2-etil-1-metiltiofeno (2e1-mt BF₄, entrada 9, 6%) solamente pudieron ser identificados, en disolución, a través de espectros de ¹H- y ¹³C-RMN. Cuando se intentó aislarlos, solamente se pudieron recuperar subproductos de degradación. Para cuantificar las sales derivadas de 3-metil y 2-etiltiofeno (entradas 4-6 y 7-9, respectivamente), tuvo que emplearse un abordaje alternativo. Estas sales se solvolizan rápidamente en alcoholes, para dar el tiofeno de partida.¹⁰⁹ Teniendo en cuenta esta característica, las soluciones acuosas de las sales fueron diluidas con un exceso de etanol y de esta manera se cuantificó el tiofeno producto de la solvolisis.

2.3.3.2 Efecto del anión

De acuerdo a la literatura disponible,¹¹⁵ un aumento en el volumen de los aniones, genera una disminución en el carácter nucleofílico (el anión podría romper el enlace S-alkilo). Esto explicaría por qué el anión SbF_6^- , siendo el menos coordinante de los tres ensayados, da los rendimientos de cuaternización más altos (Gráfico 2.3), así como los productos más estables. Para el anión más pequeño (BF_4^-), los rendimientos son en general los menores, y las sales de PF_6^- , cuyo volumen es intermedio, da rendimientos que se encuentran entre los de las otras dos sales. Las sales de SbF_6^- se obtuvieron con un rendimiento entre 20 y 40% mayor que las de PF_6^- , que a su vez dieron rendimientos entre un 12 y 30% mejor que las de BF_4^- .

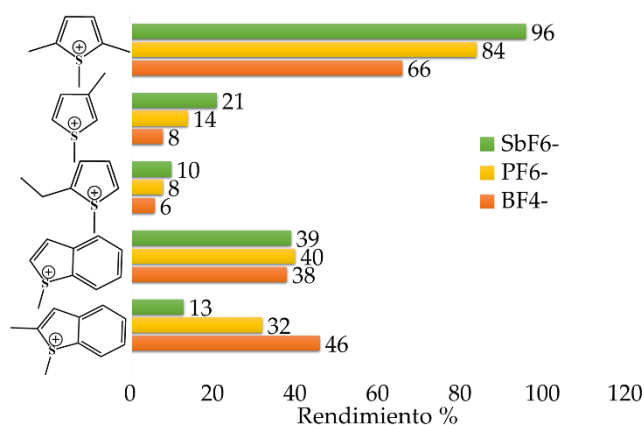


Gráfico 2.3 Rendimiento de las sales de S-metilo para todos los aniones (cuantificadas por UV-Visible).

2.3.3.3 Efecto del anión en el aislamiento

La solubilidad en medio acuoso de las diferentes sales de 1-mbt se estimó por la adición de pequeñas cantidades medidas de agua a una cantidad determinada de sal. De esta forma, la solubilidad encontrada para la sal de SbF_6^- fue de 5,5 mmol/l, de 9,7 mmol/l para el BF_4^- y de 9,4 mmol/l para el PF_6^- . Estas variaciones podrían explicar las diferencias en los rendimientos obtenidos, ya sean aislados o cuantificados por UV-Visible (Gráfico 2.4). Mientras la sal de SbF_6^- es demasiado hidrofóbica para ser extraída eficientemente desde la disolución en dicloroetano (tabla 2, entrada 10), la sal

¹¹⁵ I. Krossing, I. Raabe, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, *43*, 2066–90

de PF_6^- parece ser demasiado soluble para precipitar, incluso en dietiléter (Tabla 2.4, entrada 11), dejando a la sal de BF_4^- como término medio (Tabla 2.4, entrada 12).

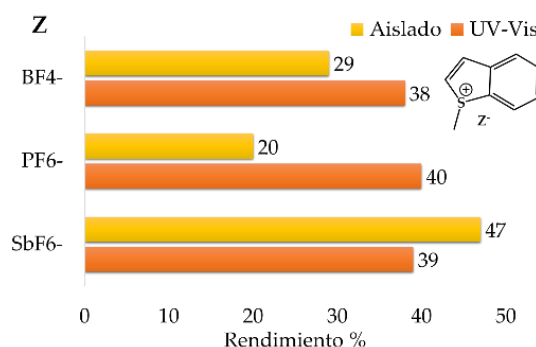


Gráfico 2.4 Rendimiento aislado (precipitado en dietil éter) y cuantificado por UV-Visible para los aniones de las sales de S-metilbenz[b]tiofeno.

2.3.3.4 Efecto de la longitud de cadena en la S-alkilación

El Gráfico 2.5 muestra los rendimientos obtenidos para la S-alkilación de 2-metilbenzo[b]tiofeno empleando AgBF_4 como fuente de aniones. Los resultados indican que cuanto más corta es la cadena alquílica, los rendimientos obtenidos son mayores; así la metilación (Tabla 2.4, entrada 15) es 36% más efectiva que la etilación (Tabla 2.4, entrada 16), que a su vez da rendimientos 70% mayores que la butilación (Tabla 2.4, entrada 17). Además de estas diferencias, existen contrastes muy importantes con respecto a la estabilidad de los compuestos. El tetrafluoroborato de 1,2-dimetilbenzo[b]tiofeno puede aislarse fácilmente por precipitación o evaporación del solvente y puede ser almacenado en estado sólido por meses, y en solución acuosa es estable mientras está congelado. Al contrario, el tetrafluoroborato de 1-etil-2-metilbenzo[b]tiofeno ($1e2\text{-mbt BF}_4$) no pudo ser aislado por precipitación y muestra signos de degradación cuando se intenta aislar por evaporación del solvente. Como en el caso anterior, esta sal también puede ser almacenada en disolución acuosa mientras esté congelada, pero se hidroliza completamente en menos de una semana a temperatura ambiente. Finalmente, el tetrafluoroborato de 1-butil-2metilbenzo[b]tiofeno ($1b2\text{-mbt BF}_4$) no pudo ser aislado de ninguna forma, ya que se descompone totalmente durante la remoción del solvente. En disolución acuosa puede mantenerse solo durante unas 24 horas a

temperatura ambiente, y alrededor de dos semanas congelado, antes de que se degrade completamente.

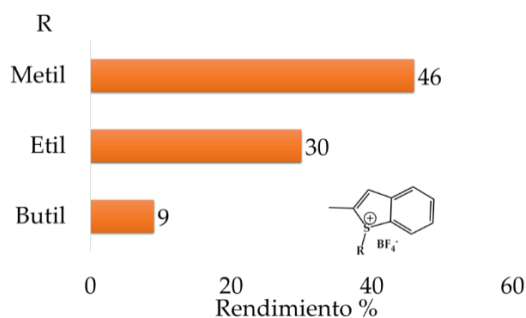


Gráfico 2.5 Rendimiento para los tetrafluoroborato de S-alkil-2-metilbenzo[b]tiofenio conteniendo cadenas de diferente longitud.

2.3.4 Estudio térmico

Finalmente, con las sales más estables y que pueden obtenerse con buenos rendimientos de forma aislada [hexafluoroantimoniato de 1- metilbenzo[b]tiofenio (1-mbt SbF₆); hexafluoroantimoniato de 1,2-dimetilbenzo[b]tiofenio (1,2-dmbt SbF₆) y tetrafluoroborato de 1,2-dimetilbenzo[b]tiofenio (1,2-dmbt BF₄)] se llevó a cabo un estudio por calorimetría diferencial de barrido (DSC por sus siglas en inglés).

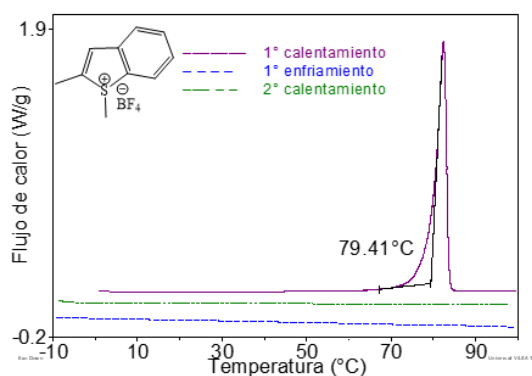


Figura 2.7 Barrido DSC para 1,2-dmbt BF₄. Velocidad de calentamiento/enfriamiento 5 °C/min. Las transiciones endotérmicas se corresponden con flujo de calor positivo.

El 1,2-dmbt BF₄ mostró un comportamiento clásico para los líquidos iónicos (Figura 2.7).¹¹⁶ Los cristales comenzaron a fundir a 79 °C con una transición

¹¹⁶ J. D. Holbrey, K. R. Seddon, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 2133–40

endotérmica de 16,8 kJ/mol, y luego, durante la etapa de enfriamiento no solidificó en todo el rango estudiado. Un segundo calentamiento tampoco mostró transiciones de fase.

La sal del mismo catión, pero distinto anión (1,2-dmbt SbF₆) tuvo un comportamiento similar (Figura 2.8). Comenzó a fundir a los 93 °C con una entalpía de 24.6 kJ/mol. Durante el enfriamiento no se observaron transiciones de fase, pero en la segunda etapa de calentamiento apareció una transición exotérmica ensanchada que corresponde a la recristalización del compuesto a alrededor de los 32 °C, seguida de una fusión a 67 °C, indicando que esta sal recristalizó con una estructura diferente a la inicial.

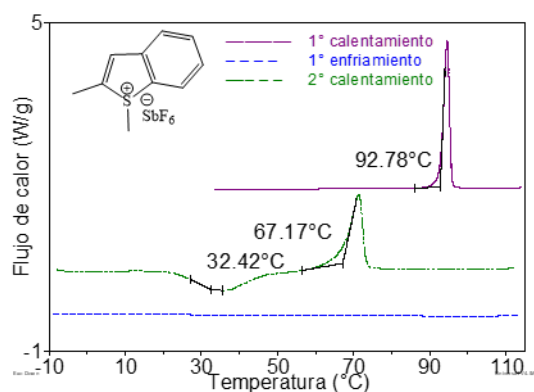


Figura 2.8 Barrido DSC para 1,2-dmbt SbF₆. Velocidad de calentamiento/enfriamiento 5 °C/min. Las transiciones endotérmicas se corresponden con flujo de calor positivo.

Finalmente, el 1-mbt SbF₆ tuvo un comportamiento diferente a las otras dos sales (Figura 2.9). En el primer ciclo de calentamiento, mostró dos transiciones endotérmicas. A 64 °C, una primera transición de fase con una entalpía de 12,4 kJ/mol y la fusión final ocurrió a 111 °C con una entalpía pequeña de 6 kJ/mol. Esto parece indicar que entre estas dos temperaturas existe una región de mesofase, y que probablemente sea un cristal líquido.^{117,118} Durante el ciclo de enfriamiento apareció solamente una transición aguda a los 80 °C con una entalpía de -5 kJ/mol, que es la transición reversa de la fusión a 111 °C. La sal no se resolidificó en este rango. El

¹¹⁷ M. Yang, B. Mallick, A. V. Mudring, *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 1561–71

¹¹⁸ M. Yang, B. Mallick, A. V. Mudring, *Cryst. Growth Des.* **2013**, *13*, 3068–77

segundo ciclo de calentamiento solamente mostró una pequeña transición ensanchada comenzando a 103 °C.

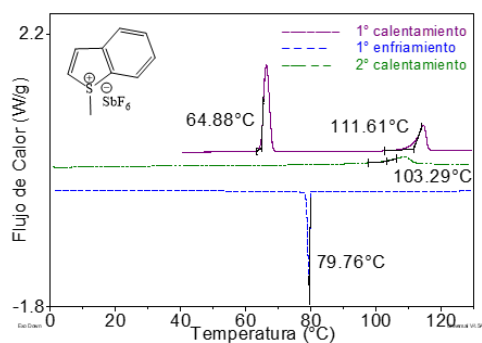


Figura 2.9 Barrido DSC para 1MBTSbF6. Velocidad de calentamiento/enfriamiento 5 °C/min. Las transiciones endotérmicas se corresponden con flujo de calor positivo.

Todos estos datos están en concordancia con el comportamiento típico que suelen presentar los líquidos iónicos: punto de fusión menor a 100 °C y una región de superenfriamiento extensa.

2.4 Conclusiones

Se puede concluir que la energía de microondas en conjunto con un agente alquilante generan las condiciones adecuadas para la cuaternización del átomo de azufre en diferentes anillos de tiofeno, para dar la correspondiente sal de tiofenio en un tiempo de reacción corto (25 minutos), siendo ésta variable la única significativa en el diseño de experimentos.

Es importante mencionar que los tiofenos con sustituyentes alquilo en α al azufre proporcionan rendimientos de S-alkilación más altos. Además, la longitud de la cadena alquilante tiene un rol de suma importancia tanto en el rendimiento como en la estabilidad de las sales obtenidas. Cuanto más corta sea esta cadena, mejores son los rendimientos y los productos son más estables.

Además, el papel que juega el anión es doble: por una parte, contribuye marcadamente en el mecanismo de reacción y por lo tanto se observan rendimientos mayores, y por el otro, modifica la solubilidad de la sal en el medio, lo que afecta a la eficiencia en el aislamiento. El orden observado tanto para los rendimientos como para la facilidad de aislamiento es $\text{SbF}_6^- > \text{PF}_6^- > \text{BF}_4^-$.

Finalmente, un estudio por calorimetría de barrido diferencial para las sales más estables mostró que estos compuestos son efectivamente líquidos iónicos, con puntos de fusión menores que 100°C y con capacidad de superenfriamiento, permitiendo mantenerlos como líquido a temperatura ambiente, transformándolos en materiales de valor para distinto tipo de estudios.

2.5 Parte Experimental

2.5.1 Métodos generales

Los solventes orgánicos fueron destilados y secados de acuerdo a procedimientos estándar previo a su uso.¹¹⁹

Los espectros de ¹H- y ¹³C-RMN fueron adquiridos en un Buker ARX 300 (300,1 MHz para ¹H y 75,5 MHz para ¹³C) usando D₂O o CDCl₃ como solventes. Los espectros UV-Visibles se adquirieron empleando un espectrofotómetro Carey 60 versión 2.0; empleando una celda de 5 ml de cuarzo para realizar las medidas.

Las medias de DSC se hicieron en un TA Instrument Q20 V23, con nitrógeno como gas de protección. Se colocaron aproximadamente 3 mg de muestra en capsulas de aluminio estándar para su análisis. Los barridos fueron llevados a cabo con una velocidad de calentamiento y enfriamiento de 5 °C/min, y los datos fueron representados de forma que las transiciones exotérmicas ocurren a un flujo de calor negativo. Las temperaturas de transición indicadas corresponden a aquella en la que comienza dicha transición.

Las reacciones asistidas por microondas se hicieron en un CEM Discover Benchmate programable hasta 300 Watts de potencia, regulable en incrementos de 1W. Los recipientes seleccionados fueron viales cerrados de 10 ml de capacidad. La temperatura del equipo es monitoreada y controlada por un sensor infrarrojo (programable entre 25 y 250 °C).

¹¹⁹ A. P. G. Kieboom, *Recl. des Trav. Chim. des Pays-Bas* **1988**, 107, 685

2.5.2 Preparación de productos de partida

2.5.2.1 Sales de plata

2.5.2.1.1 Bis-(trifluorometan)-sulfonilimida de plata¹²⁰

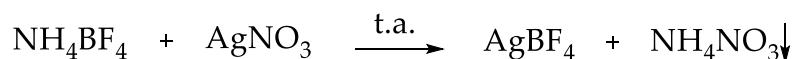


En un balón de 10 ml purgado con N₂ se colocan 2 ml de H₂SO₄ y 0,7 mmol (206 mg) de LiNTf₂. La mezcla se calienta a 90 °C durante 2 horas, y luego se destila a 2 torr y 90 °C.



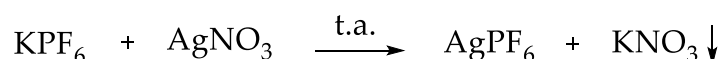
El sólido obtenido se disuelve en 5 ml de agua, se agregan 0,7 mmol (188 mg) de óxido de plata y se agita durante 8 horas a 60 °C. Finalmente se filtra y evapora el sobrenadante obteniendo la sal de plata con un rendimiento global del 85%.

2.5.2.1.2 Tetrafluoroborato de plata¹²¹



En un balón de 100 ml y en atmosfera de argón, se disuelven 3 mmol (0,518 g) de AgNO₃ en 25 ml de acetonitrilo seco. A esta disolución se le agregan 3 mmol (0,312 g) de NH₄BF₄ en 25 ml de acetonitrilo seco y bajo atmósfera inerte. Luego de 1 hora de agitación, se concentra en rotaevaporador hasta unos 10 ml. Finalmente se filtra y el sobrenadante se evapora hasta sequedad obteniendo la sal de plata con un 95 % de rendimiento.

2.5.2.1.3 Hexafluorofosfato de plata



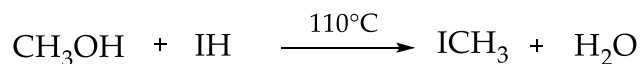
¹²⁰ F. Agel, F. Pitsch, F. F. Krull, P. Schulz, M. Wessling, T. Melin, P. Wasserscheid, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 725–31

¹²¹ D. K. Padma, *Synth. React. Inorg. Met. Chem.* **1988**, *18*, 401–4

El procedimiento es el descrito que para el tetrafluoroborato de plata (2.5.2.1.2). Rendimiento 85%.

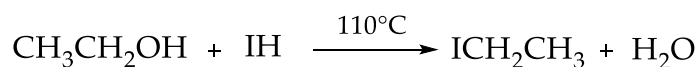
2.5.2.2 Halogenuros de alquilo¹²²

2.5.2.2.1 Yoduro de metilo



En un balón de dos bocas, provisto de una columna fraccionadora y un destilador refrigerado con agua muy fría, se colocan 51 ml de ácido yodhídrico (0,19 mol) y se calienta hasta 110 °C. Luego se agregan muy lentamente 7,5 ml (0,18 mmol) de metanol, con un ritmo igual al de destilación del producto (35-40 °C). En caso de observarse coloración en el destilado, debe lavarse con una solución al 5% de tiosulfato de sodio, antes de secarse con Na₂SO₄. El rendimiento de la reacción es del 60 %.

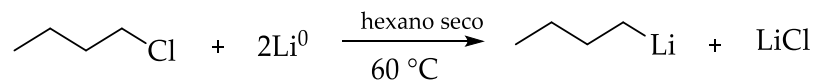
2.5.2.2.2 Yoduro de etilo



Procedimiento similar al del IMe (2.5.2.2.1) sólo que la adición de etanol se hace mediante una jeringa de forma que el mismo llegue directamente al seno de la mezcla de reacción.

2.5.2.3 *N*-butillitio

2.5.2.3.1 A partir de 1-clorobutano en hexano¹²³



En un tubo de Schlenk de 50 ml equipado con una ampolla igualadora y en atmósfera de argón, se colocan 23 ml de hexano seco y 0,58 g (83 mmol) de Li⁰. A 50 °C

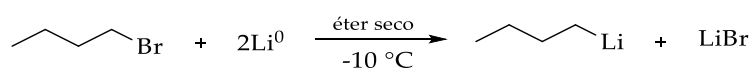
¹²² A. I. Vogel, *J. Chem. Soc.* **1943**, 0, 636

¹²³ D. Bryce-Smith, E. E. Turner, *J. Chem. Soc.* **1953**, 0, 861

y a través de la ampolla se agregaron 4,3 ml (41 mmol) de cloruro de butilo en el término de 1,5 horas.

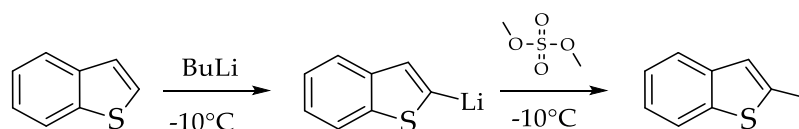
Finalizado el agregado, se agita durante 1 hora a 60 °C. Se deja enfriar y decantar durante al menos 7 horas. Se valora por doble titulación empleando el método de Gilman: 1 ml de la solución de n-butillitio se agrega sobre agua y se titula con ácido clorhídrico 0,1 M. Otra alícuota se trata con 1,2-dibromoetano en 2 ml de hexano seco en atmósfera inerte y con agitación; luego se hidroliza con agua y se titula con HCl 0,1 M. La diferencia entre las dos titulaciones es la concentración de BuLi en la solución. La concentración obtenida de butillitio es de 1,3 M (86%).

2.5.2.3.2 A partir de 1-bromobutano en éter etílico¹²⁴



En un tubo de Schlenk de 25 mL equipado con una ampolla igualadora y bajo atmósfera de argón, se colocan 11 ml de éter etílico seco y 488 mg (70 mmol) de Li⁰ finamente dividido. Se enfría en un baño de hielo/agua/NaCl a -10 °C y se agregan lentamente a través de la ampolla 3,89 g (28 mmol) de bromobutano en 5 mL de éter seco. Se deja en agitación durante 3 horas a una temperatura de entre 0 y 10 °C. Luego de transcurrido ese tiempo, se deja decantar y se titula por doble titulación de Gilman, resultando una concentración de 1,5 M.

2.5.2.4 2-metiltiofeno¹²⁵



¹²⁴ H. Gilman, J. A. Beel, C. G. Brannen, M. W. Bullock, G. E. Dunn, L. S. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1499–1500

¹²⁵ D. A. Shirley, M. D. Cameron, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 664–65

Se trasvasan 6 ml (9,4 mmol) de butil litio preparado en dietil éter a un tubo de schlenk de 50 mL purgado con argón, y se enfría a -10 °C. Seguidamente, se adiciona una disolución de 0,83 g (6,2 mmol) de tionafteno en 3 ml de éter, y se agita durante 3 horas. Luego se adiciona lentamente 1,19 g (9,5 mmol) de sulfato de dimetilo en 3 ml de éter. La temperatura durante la adición no debe superar los -5 °C. Se agita durante 10 horas, y luego se corta volcándola sobre hielo. Se extrae tres veces con agua y se seca con MgSO₄. Se filtra y evapora a presión reducida. El producto obtenido en un 78 % de rendimiento no requiere purificación.

2.5.3 Procedimientos generales de síntesis de sales de tiofeno

2.5.3.1 Síntesis térmica

2.5.3.1.1 Hexafluoroantimoniato de 1,2,5-trimetiltiofeno

Se agitan 0,6 mmol (67,0 mg) de 2,5-dimetiltiofeno junto con 0,5 mmol de sal de plata (AgOTs, AgSbF₆, AgSCN, AgNTf₂) en 1 mL de 1,2-dicloroetano (DCE) seco a 0 °C. Luego se agrega 1,8 mmol de yodometano (255 mg). El matraz de reacción se cierra y se agita magnéticamente en la oscuridad durante 24 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, el precipitado formado (AgI) se filtra y lava con DCE. El sobrenadante se extrae con D₂O para analizar el extracto por RMN. La extracción se completa con agua miliQ (3x1 ml). Esta disolución acuosa de la sal de tiofeno se evapora y seca tanto por liofilización o empleando concentrador de vacío centrífugo (*speed-vac*) a temperatura ambiente. La sal obtenida es un sólido blanco (18,0 mg, 0,0515 mmol, 10%); p.f. 45-55 °C (descomposición). ¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ 6,97 (s, 2H); 3,19 (s, 3H); 2,39 (s, 6H); ¹³C-RMN (75 MHz, D₂O): δ 141,3; 136,7; 25,9; 12,8; UV-Vis λ_{max}: 285 nm. Para construir una curva de calibrado, el sólido se disolvió en agua destilada. Se obtuvo un rango lineal 0,064 mg/ml a 0,32 mg/ml, pendiente 5,735, coordenada al origen 0,03 y coeficiente de correlación 0,99995. Esta curva fue empleada para cuantificar las reacciones del diseño experimental.

2.5.3.1.2 Hexafluoroantimoniato de 1-metilbenzo[b]tiofenio

La reacción se lleva a cabo como para el hexafluoroantimoniato de 1,2,5-trimetiltiofenio, pero el producto se aísla de forma diferente: luego de la separación entre el sobrenadante y el AgI generado como subproducto, se agrega un exceso de éter etílico y se raspa el fondo del recipiente hasta que aparece una opalescencia. El sistema se enfría a -18 °C durante toda la noche hasta que no aparece más precipitado. Se remueve el sobrenadante, el sólido se lava con éter etílico y se seca bajo vacío. La sal cristaliza forma de agujas blancas (121 mg, 0,31 mmol, 63%); pf: 64-65 °C. Solubilidad en agua 5,5 mmolL⁻¹ (2,13 gL⁻¹) ¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ 8,15 (d, ³J_{H-H} = 7,6 Hz, 1H); 7,95 (t, ³J_{H-H} = 7,2 Hz, 2H); 7,83 (t, ³J_{H-H} = 7,6 Hz, 1H); 7,73 (t, ³J_{H-H} = 7,8 Hz, 1H); 7,39 (d, ³J_{H-H} = 5,7 Hz, 1H); 3,27 (s, 3H); ¹³C-RMN (75 MHz, D₂O): δ 142,2; 135,1; 133,3; 130,5; 127,5; 127,4; 126,3; 123,3; 30,6; UV-Vis (H₂O) λ_{max}(nm): 220, 266, 297.

2.5.3.2 Síntesis asistida por microondas

2.5.3.2.1 Hexafluoroantimoniato de 1,2,5-trimetiltiofenio

En un vial de 10 ml para sistema cerrado, en DCE como solvente y bajo luz infrarroja para minimizar la humedad, se colocan 0,1 mmol de 2,5-dimetiltiofenio (11,2 mg), 0,15 mmol de yoduro de metilo (21,5 mg) y 0,1 mmol de hexafluoroantimoniato de plata (34,4 mg). El vial se cierra y la reacción asistida por microondas se lleva a cabo con las siguientes condiciones: modo sps; Δ temperatura, 1 °C; agitación, alta; max. power, off. La temperatura de reacción se mantuvo a 50 °C y se irradió a 200 Watts de potencia durante 25 minutos. Una vez finalizada la reacción, la elaboración fue igual que en la síntesis térmica para este compuesto, rendimiento 74% (26,0 mg, 0,074 mmol). La fase acuosa se llevó a volumen para su cuantificación. Algunas réplicas fueron también evaporadas por *speed-vac* para aislar el producto y evaluar su estabilidad.

2.5.3.2.2 Tetrafluoroborato de 1,2,5-trimetiltiofenio

Sólido blanco (7,7 mg, 0,036 mmol, 36%); p.f.: 39-42 °C. ¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ 6,99 (s, 2H); 3,21 (s, 3H); 2,41 (s, 6H); ¹³C-RMN (75 MHz, D₂O): δ 140,5; 135,9; 48,0; 12,0; UV-Vis λ_{max}: 285 nm.

2.5.3.2.3 Hexafluorofosfato de 1,2,5-trimetiltiofeno

(Cuantificado por UV-Vis, 84%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, D_2O): δ 6,97 (s, 1H); 3,19 (s, 1H); 2,39 (s, 3H); UV-Vis λ_{max} : 285 nm.

2.5.3.2.4 Tetrafluoroborato de 1,3-dimetiltiofeno

(Cuantificado por UV-Vis, 8%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, D_2O): δ 7,51 (δ , $^3J_{\text{H-H}} = 2.6$ Hz, 1H); 7,43 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, 1H); 7,12 (s, 1H); 3,18 (s, 3H); 2,31 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, D_2O): δ 144,8; 128,5; 120,4; 48,9; 16,0; UV-Vis λ_{max} : 237, 271 nm.

2.5.3.2.5 Hexafluoroantimoniato de 1,3-dimetiltiofeno

(Cuantificado por UV-Vis, 21%)

2.5.3.2.6 Hexafluorofosfato de 1,3-dimetiltiofeno

(Cuantificado por UV-Vis, 14%)

2.5.3.2.7 Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metiltiofeno

(Cuantificado por UV-Vis, 6%) $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, D_2O): δ 7,45 (dd, $^3J_{\text{H-H}} = 5,7$, 3,2 Hz, 1H); 7,39 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 5,6$ Hz, 1H); 7,15 (s, 1H); 3,21 (s, 3H); 2,97-2,63 (m, 2H); 1,30 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7,4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): d 142,7; 134,0; 126,1; 48,9; 21,0; 12,6; UV-Vis λ_{max} : 261, 297 nm.

2.5.3.2.8 Hexafluoroantimoniato de 2-etil-1-metiltiofeno

(Cuantificado por UV-Vis, 10%)

2.5.3.2.9 Hexafluorofosfato de 2-etil-1-metiltiofeno

(Cuantificado por UV-Vis, 8%)

2.5.3.2.10 Tetrafluoroborato de 1-metilbenzo[b]tiofenio

Escamas blancas (6,9 mg, 0.029 mmol, 29%), p.f.: 65-66 °C; solubilidad en agua 25 °C: 9.3 mmol mL⁻¹ (2,2 g L⁻¹). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,47 (d, ³J_{H-H} = 8,3 Hz, 1H); 7,86 (d, ³J_{H-H} = 7.1 Hz, 1H); 7,83-7,64 (m, 4H); 3,46 (s, 3H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 141,1; 140,7; 133,6; 133,0; 131,2; 128,0; 127,1; 125,5; 31,9; UV-Vis λ_{max}: 220, 266, 297 nm.

2.5.3.2.11 Hexafluorofosfato de 1-metilbenzo[b]tiofenio

Sólido ligeramente amarillento (1,76 mg, 0.006 mmol, 20%); p.f.: 66-68 °C; solubilidad en agua a 25 °C: 9,9 mmol L⁻¹ (2,85g L⁻¹). ¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ 8,18 (d, ³J_{H-H} = 7,9 Hz, 1H); 7,96 (t, ³J_{H-H} = 7,3 Hz, 2H); 7,87 (t, ³J_{H-H} = 7,5 Hz, 1H); 7,74 (t, ³J_{H-H} = 7,7 Hz, 1H); 7,41 (d, ³J_{H-H} = 5,7 Hz, 1H); 3,28 (s, 3H); UV-Vis λ_{max}: 220, 265, 297 nm.

2.5.3.2.12 Hexafluoroantimoniato de 1,2-dimetilbenzo[b]tiofenio

Sólido blanco (26,7 mg, 0,067 mmol, 69%); p.f.: 93-94 °C. ¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ 8,08 (d, ³J_{H-H} = 8,01 Hz, 1H); 7,87-7,740 (m, 2H); 7,64 (t, ³J_{H-H} = 7,6 Hz, 1H); 7,50 (s, 1H); 3,27 (s, 3H); 2,51 (s, 3H); ¹³C-RMN (75 MHz, D₂O): δ 141,9; 137,8; 136,3; 133,4; 129,4; 126,4; 126,3; 29,4; 13,1; UV-Vis λ_{max}: 261, 298 nm.

2.5.3.2.13 Tetrafluoroborato de 1,2-dimetilbenzo[b]tiofenio

Sólido blanco (6,0 mg, 0,024 mmol, 24%); p.f.: 79-81 °C. ¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ 8,11 (d, ³J_{H-H} = 7,9 Hz, 1H); 7,85-7,80 (m, 2H); 7,64 (t, ³J_{H-H} = 7,6 Hz, 1H); 7,52 (s, 1H); 3,30 (s, 3H); 2,54 (s, 3H); ¹³C-RMN (75 MHz, D₂O): δ 141,9; 137,9; 136,3; 133,5; 132,4; 129,4; 126,4; 126,3; 29,4; 13,1; UV-Vis λ_{max}: 261, 297 nm.

2.5.3.2.14 Hexafluorofosfato de 1,2-dimetilbenzo[b]tiofenio

Sólido amarillento (7,4 mg, 0,024 mmol, 24%); p.f.: 98-101 °C. ¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ 8,10 (d, ³J_{H-H} = 8,8 Hz, 1H); 7,80 (c, ³J_{H-H} = 8,8 Hz, 2H); 7,65 (t, ³J_{H-H} = 7,6 Hz,

1H); 7,51 (s, 1H); 3,28 (s, 3H); 2,53 (s, 3H); ¹³C-RMN (75 MHz, D₂O): δ 141,9; 137,9; 136,3; 133,5; 132,4; 129,4; 126,4; 126,3; 29,4; 13,1; UV-Vis λ_{max}: 261, 297 nm.

2.5.3.2.15 Tetrafluoroborato de 1-etil-2-metil-dimetilbenzo[b]tiofeno

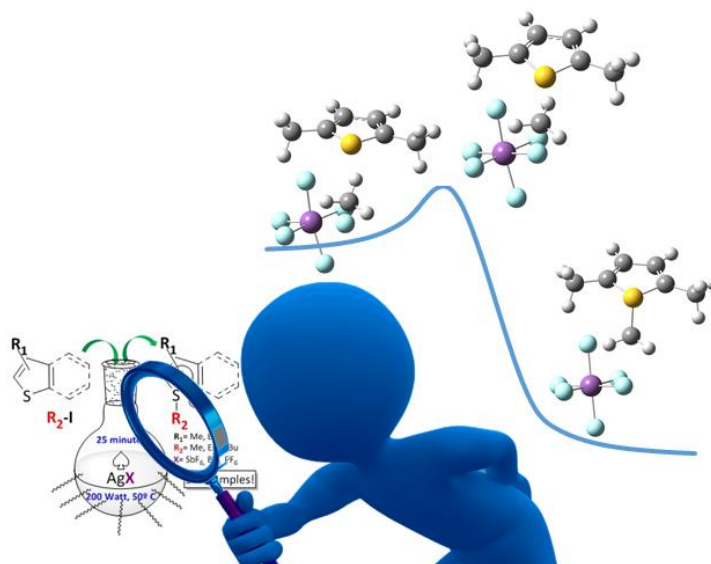
(Cuantificado por UV-Vis, 30%); ¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ 8,04 (d, ³J_{H-H} = 8,0 Hz, 1H); 7,79 (m, ³J_{H-H} = 7,6 Hz, 2H); 7,64 (t, ³J_{H-H} = 7,4 Hz, 1H); 7,57 (s, 1H); 4,02 (dc, ³J_{H-H} = 14,3, 7,2 Hz, 1H); 3,83 (dc, ³J_{H-H} = 14,2, 7,1 Hz, 1H); 2,47 (s, 3H); 0,92 (t, ³J_{H-H} = 7,0 Hz, 3H); ¹³C-RMN (75 MHz, D₂O): δ 143,3; 138,2; 133,5; 133,4; 129,3; 128,3; 126,9; 126,1; 39,8; 13,4; 5,7; UV-Vis λ_{max}: 261, 297 nm.

2.5.3.2.16 Tetrafluoroborato de 1-butil-2-metilbenzo[b]tiofeno

(Cuantificado por UV-Vis 9%). ¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ 8,06 (d, ³J_{H-H} = 8,0 Hz, 1H); 7,94-7,74 (m, 2H); 7,65 (t, ³J_{H-H} = 7,4 Hz, 1H); 7,57 (s, 1H); 3,59 (t, ³J_{H-H} = 6,6 Hz, 1H); 2,50 (s, 3H); 1,57-1,46 (m, 2H); 1,40-1,28 (m, 2H); 0,89 (t, ³J_{H-H} = 7,4 Hz, 3H); UV-Vis λ_{max}: 260, 297 nm.

3 Síntesis y estabilidad de sales de tiofeno.

Estudio teórico



Mediante el uso de herramientas computacionales (DFT, NBO, QTAIM), se discuten los aspectos teóricos sobre la *S*-alquilación de tiofenos con yodoalcanos, en presencia de sales de plata. En concordancia con los resultados experimentales se encontró que la aromaticidad del anillo se pierde, y que la geometría del átomo de azufre pasa de plana a tetraédrica en las sales. Por otra parte, los aniones fluorados y polarizables son los únicos capaces de dar resultados positivos para la *S*-alquilación, y los anillos con las posiciones α al átomo de S sustituidas son más estables. Además se determinó que algunos de los cationes son mucho más estables en disolución acuosa neutra que en otro tipo de medios.

3.1 Introducción

La simulación teórica de procesos químicos es una buena herramienta para encontrar información, explicar y comprender fenómenos que muchas veces no son asequibles experimentalmente. El gran incremento en la potencia computacional y el desarrollo de códigos teóricos eficaces, está convirtiendo a la denominada “Química Computacional” en un área de importancia en aumento en síntesis orgánica.^{126,127} Los diferentes modelos teóricos permiten explicar la naturaleza y fortaleza de los distintos tipos de enlace en las moléculas¹²⁸ y calcular superficies de energía potencial,¹²⁹ frecuencias de vibración,¹³⁰ caminos de reacción,¹³¹ barreras energéticas,¹³² y otras propiedades interesantes.

3.1.1 Métodos teóricos

En términos muy generales, la química computacional puede dividirse en cinco grandes clases:

3.1.1.1 Dinámica molecular

La dinámica molecular¹³³ emplea las leyes clásicas de movimiento a conjuntos de partículas. A los átomos y moléculas del sistema se les permite interactuar por un período de tiempo fijo, mostrando la evolución dinámica del sistema. Las trayectorias de átomos y moléculas se determinan resolviendo las ecuaciones de Newton para un sistema de partículas interactuantes, donde las fuerzas entre las partículas y sus energías potenciales se calculan utilizando potenciales interatómicos¹³⁴ o por mecánica molecular.

¹²⁶ G. J. Cheng, X. Zhang, L. W. Chung, L. Xu, Y. D. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1706–25

¹²⁷ L. R. Domingo, *Molecules* **2016**, *21*, 1–15

¹²⁸ G. Frison, G. Ohanessian, *J. Comput. Chem.* **2008**, *29*, 416–33

¹²⁹ L. Vereecken, K. Pierloot, J. Peeters, *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 1068

¹³⁰ M. Karabacak, D. Karagöz, M. Kurt, *J. Mol. Struct.* **2008**, *892*, 25–31

¹³¹ A. Moyano, M. A. Pericàs, E. Valentí, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 573–582

¹³² P. Matczak, M. Domagała, S. Domagała, *Struct. Chem.* **2016**, *27*, 855–69

¹³³ G. Ciccotti, *Molecular Dynamics Simulation*, **2009**

¹³⁴ R. LeSar, *Introduction to Computational Materials Science*, Cambridge University Press, Cambridge, **2013**

3.1.1.2 Mecánica molecular

La mecánica molecular¹³⁵ está basada en un modelo que toma a la molécula como un conjunto de bolitas (átomos) unidas por resortes (enlaces). Si se conoce las longitudes normales de los resortes, los ángulos entre ellos y la energía necesaria para deformarlos, puede calcularse la energía total de una molécula. Cambiando su geometría hasta encontrar el mínimo permite optimizar la geometría de una dada molécula de una forma muy rápida y con bajo costo computacional.¹³⁶

3.1.1.3 Métodos *ab initio*

Los cálculos *ab initio*¹³⁷ se basan en la resolución de la ecuación de Schrödinger, para dar como resultado una energía y una función de onda (orbitales). Generalmente, la función de onda para sistemas de dos o más electrones es demasiado compleja para ser encontrada directamente, pero puede aproximarse mediante una función más simple. Esto permite que la ecuación de Schrödinger sea resuelta numéricamente. El método de Hartree-Fock (HF) o del campo autoconsistente (SCF)^{138,139} es un método iterativo que implica elegir un Hamiltoniano aproximado, resolver la ecuación de Schrödinger para obtener un conjunto de orbitales más preciso, y luego volver a resolver la ecuación utilizando estos orbitales hasta que la función respuesta es igual a la ingresada inicialmente; a esto se lo denomina convergencia. La aproximación primaria que se hace para resolver las ecuaciones de Hartree-Fock se denomina aproximación del campo central: las repulsiones Coulómbicas electrón-electrón no son tenidas en cuenta específicamente, sino que su efecto se incluye en el cálculo como un promedio.

La segunda aproximación se debe a que una función de onda es descrita por una función matemática, que es conocida exactamente solo para sistemas monoeléctricos. Por lo que deben utilizarse funciones más sencillas (o combinaciones

¹³⁵ K. Vanommeslaeghe, O. Guvench, A. D. MacKerell, Jr., *Curr. Pharm. Des.* **2014**, *20*, 3281–92

¹³⁶ P. A. Kollman, I. Massova, C. Reyes, B. Kuhn, S. Huo, L. Chong, M. Lee, T. Lee, Y. Duan, W. Wang, O. Donini, P. Cieplak, J. Srinivasan, D. A. Case, T. E. Cheatham, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 889–97

¹³⁷ P. Čársky, M. Urban, *Ab Initio Calculations*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **1980**

¹³⁸ D. R. Hartree, *Math. Proc. Cambridge Philos. Soc.* **1928**, *24*, 426

¹³⁹ J. C. Slater, *Phys. Rev.* **1951**, *81*, 385–90

lineales de las mismas), denominadas funciones de base, para describir el sistema. Para obtener las simetrías s , p , d , etc. de los orbitales, las funciones de base se multiplican por una función angular. Estos orbitales son luego combinados en un determinante (determinante de Slater¹⁴⁰) para satisfacer dos requerimientos de la mecánica cuántica: que los electrones sean indistinguibles, y que las funciones de onda sean antisimétricas.

Como el método de HF es un método variacional, y, por las aproximaciones que se aplican, las energías que se obtienen son siempre mayores a la energía real y tienden a un valor límite denominado límite de Hartree-Fock.¹⁴¹ Posteriormente, surgieron otros métodos que introducen modificaciones al operador para que las interacciones electrón-electrón (correlación electrónica) sea tomada en cuenta. Dos de los métodos *post Hartree-Fock* más conocidos son el modelo de Møller-Plesset¹⁴² (MP) y el de *Coupled-Cluster*¹⁴³ (CC), que emplean un método perturbacional para incluir la correlación electrónica. Cuanto menos groseras sean las aproximaciones, los valores obtenidos van a estar más cercanos a los reales y se dice que el nivel de cálculo es más “alto”.¹⁴⁴

De la función de onda obtenida puede calcularse la distribución electrónica de la molécula y con esta información puede estimarse, por ejemplo, su polaridad, cargas, potenciales electrostáticos, órdenes de enlace, qué zonas van a ser atacadas por electrófilos y cuales por nucleófilos, etc.^{145,146} Los cálculos *ab initio* son relativamente lentos y caros computacionalmente, aumentando casi exponencialmente con el nivel de cálculo.^{147,148}

¹⁴⁰ P. Atkins, R. Friedman, *Oxford Univ. Press New York* **2005**, 588

¹⁴¹ D. Young, *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*, Wiley, **2001**

¹⁴² C. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618–22

¹⁴³ J. Čížek, *J. Chem. Phys.* **1966**, *45*, 4256–66

¹⁴⁴ E. G. Lewars, *Computational Chemistry*, Springer Netherlands, Dordrecht, **2011**

¹⁴⁵ R. Balawender, L. Komorowski, *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 5203

¹⁴⁶ T. Veszprémi, M. Fehér, *Quantum Chemistry*, Springer US, Boston, MA, **1999**

¹⁴⁷ R. A. Friesner, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2005**, *102*, 6648–53

¹⁴⁸ M. Motta, S. Zhang, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2018**, *8*, e1364

3.1.1.4 Cálculos semiempíricos

Los cálculos semiempíricos^{149,150} están configurados con la misma estructura general que los cálculos HF, en el sentido de que se utiliza un Hamiltoniano y una función de onda, pero a diferencia de los cálculos *ab initio*, algunas de las integrales más complejas son aproximadas o completamente omitidas. Usualmente, los electrones internos no se incluyen en el cálculo y solamente se utiliza una base mínima para los de valencia, y algunas de las integrales de dos electrones son omitidas. Para corregir los errores introducidos por estas aproximaciones, el método es parametrizado. Los parámetros para estimar los valores no calculados se obtienen ajustando los resultados a datos experimentales o a cálculos *ab initio*. Los cálculos semiempíricos son más rápidos que los métodos *ab initio*, pero los resultados obtenidos a veces pueden ser erráticos y son menos las propiedades que pueden ser predichas de forma fidedigna. Entre los métodos más empleados y que mejores resultados dan en química orgánica, se puede mencionar el modelo de Austin^{151,152} (AM1) y a los Modelos Parametrizados 3 y 7 (PM3^{153,154} y PM7¹⁵⁵).

3.1.1.5 Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)

El DFT¹⁵⁶ trata de abordar tanto la inexactitud del método HF, como la alta demanda computacional de los métodos *post-HF*, reemplazando la función de onda multielectrónica por la densidad electrónica. Mientras la función de onda de N electrones depende de 3N variables (tres variables espaciales para cada electrón), la densidad es función solo de tres variables, que además es una cantidad más simple de lidiar tanto conceptual como prácticamente, en tanto la correlación electrónica se puede incluir de forma indirecta desde el comienzo.¹⁵⁷ El DFT se basa en dos teoremas de

¹⁴⁹ J. J. P. Stewart, *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 1173–1213

¹⁵⁰ J. W. McIver, A. Komornicki, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2625–33

¹⁵¹ M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902–9

¹⁵² M. J. S. Dewar, M. L. McKee, H. S. Rzepa, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3607

¹⁵³ J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 209–20

¹⁵⁴ J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **1989**, *10*, 221–64

¹⁵⁵ J. J. P. Stewart, *J. Mol. Model.* **2013**, *19*, 1–32

¹⁵⁶ W. Koch, M. C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, FRG, **2001**

¹⁵⁷ M. Orío, D. A. Pantazis, F. Neese, *Photosynth. Res.* **2009**, *102*, 443–53

Hohenberg y Kohn.¹⁵⁸ El primero enuncia que la densidad electrónica del estado basal determina de forma única la función de onda, y, por lo tanto, todas las propiedades del estado basal electrónico de un sistema. El segundo teorema establece que la energía de la distribución electrónica del sistema puede ser descrita como un funcional de la densidad electrónica, y que este funcional es un mínimo para la densidad del estado fundamental. De esta forma, el problema de resolver la ecuación de Schrödinger multielectrónica se pasa por alto, y ahora el objetivo pasa a ser minimizar un funcional de densidad. Debe notarse que el teorema no especifica cuál es la forma del funcional a minimizar. En la práctica, la forma más aplicada a DFT es a través del enfoque de Kohn-Sham¹⁵⁹ (KS). El método de KS es operacionalmente una variante del de HF, es decir, que se resuelve las ecuaciones basados en un sistema no interactuante. Estos sistemas son relativamente fáciles de resolver mediante un determinante de Slater de orbitales (en DFT generalmente se lo denomina determinante de Kohn-Sham). La forma del funcional de la energía cinética del sistema se conoce exactamente, y el único término desconocido es el funcional de intercambio-correlación. La aproximación más simple a este problema es la aproximación de densidad local (LDA),¹⁶⁰ que está basada en el supuesto de que, a cada punto en la molécula, la densidad de energía (energía de intercambio y correlación por electrón) tiene el valor que daría un gas homogéneo de electrones con la misma densidad electrónica en ese punto.¹⁴⁴

Este funcional cayó fuera de uso tras la creación de los funcionales que pertenecen a la llamada aproximación de gradiente generalizada (GGA),^{161,162} que incorpora una dependencia no solo en la densidad electrónica, sino también en su gradiente, de forma que la naturaleza inhomogénea de la densidad electrónica puede describirse mejor. El siguiente paso en el desarrollo del DFT fue la introducción de funcionales híbridos, que mezclan GGA con intercambio de HF. Los funcionales de este tipo son los más utilizados en este momento, siendo el más popular el B3LYP,^{163,164}

¹⁵⁸ P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864–71

¹⁵⁹ W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev.* **1965**, *137*, A1697–1705

¹⁶⁰ W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133–38

¹⁶¹ A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098–3100

¹⁶² J. P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865–68

¹⁶³ A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–52

aunque en los últimos años ha surgido la familia de funcionales M06,¹⁶⁵ y especialmente el M06-2X ha mostrado un mejor rendimiento.^{166,167,168}

Por la forma de abordar el problema, los cálculos de DFT son en general más lentos que los semiempíricos, pero más rápidos que los *ab initio*. El método DFT se ha popularizado en estos últimos años para el estudio de sistemas de tamaño considerable, no sólo en moléculas orgánicas,¹⁶⁹ sino también complejos de metales de transición^{170,171} y superficies.¹⁷²

3.1.2 Conjuntos de base

Para los métodos *ab initio* y DFT antes de comenzar el cálculo debe especificarse las funciones de base (descripción matemática de los orbitales en un sistema molecular) que van a utilizarse. Estas funciones o conjunto de base son una combinación lineal de funciones cuyos coeficientes son los que deben determinarse. Las funciones más utilizadas para representar los orbitales moleculares son las funciones de tipo Slater (STO) y las funciones tipo Gaussianas (GTF), que varían con $\exp(-\alpha r)$ y $\exp(-\alpha r^2)$, respectivamente. Si bien las funciones STO describen mejor las funciones orbitales, las GTO son más fáciles de tratar matemáticamente, lo que se traduce en un menor tiempo de cálculo. Es por esto que en la actualidad se prefiere la utilización de combinaciones lineales de GTO para representar los orbitales moleculares.¹⁵³ Cuanto más grande sea el conjunto de base, las restricciones que se ponen sobre la localización de los electrones en el espacio son menores, y, por tanto, más exacta va a ser la aproximación al espacio real. El inconveniente de un conjunto de base muy grande, es el costo computacional que una función matemática tan grande acarrea.

Los tipos de funciones de base que existen pueden dividirse en:

¹⁶⁴ C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–89

¹⁶⁵ Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–41

¹⁶⁶ N. Mardirossian, M. Head-Gordon, *J. Chem. Theory Comput.* **2016**, *12*, 4303–25

¹⁶⁷ Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157–67

¹⁶⁸ N. Öztürk, T. Özdemir, Y. B. Alpaslan, H. Gokce, G. Alpaslan, *Bilge Int. J. Sci. Technol. Res.* **2018**, *2*, 56–73

¹⁶⁹ J. G. de la Concepción, M. Ávalos, P. Cintas, J. L. Jiménez, *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24*, 7507–12

¹⁷⁰ G. A. Fernández, V. Dorn, A. B. Chopa, G. F. Silbestri, *J. Organomet. Chem.* **2017**, *852*, 20–26

¹⁷¹ T. Sperger, I. A. Sanhueza, I. Kalvet, F. Schoenebeck, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9532–86

¹⁷² L. F. Fortunato, C. E. Zubieta, S. A. Fuente, P. G. Beelli, R. M. Ferullo, *Appl. Surf. Sci.* **2016**, *387*, 894–901

3.1.2.1 Conjuntos de base mínima¹⁷³

Comprende el número mínimo de funciones de base para cada átomo. Solo se incluye los orbitales internos y de valencia. Usualmente este conjunto de base es inadecuado, ya que no permite que los electrones internos se acerquen lo suficiente al núcleo y que los de valencia se deslocalicen.

3.1.2.2 Conjuntos de base de valencia¹⁷⁴

Sólo se describen los electrones de valencia. Los de las capas más internas son tomados como un pseudopotencial constante.

3.1.2.3 Conjuntos de base extendida

Toma en cuenta los orbitales internos, los de valencia y además un conjunto de orbitales no ocupados denominados virtuales.

Entre los conjuntos base de tipo extendido, se pueden mencionar:

3.1.2.3.1 Conjuntos de base de valencia desdoblada (*split valence*)¹⁷⁵

Aumenta el número de funciones que describen cada orbital de valencia. Cuando se forma un enlace molecular, son principalmente los electrones de valencia los que participan en la interacción. Es por esto que es común representar a los orbitales de valencia utilizando más de una función para cada uno (cada una de ellas es una combinación lineal de varias funciones primitivas Gaussianas). Los conjuntos de base que poseen múltiples funciones de base correspondientes a cada orbital atómico de valencia son llamados de doble zeta, triple zeta, cuádruple zeta, etc. Como las distintas funciones de cada orbital, su combinación permite que la densidad electrónica se ajuste a la extensión apropiada a un entorno molecular particular.

3.1.2.3.2 Funciones de polarización¹⁷⁶

Añade orbitales con un momento angular mayor que el requerido para la descripción de cada átomo, por ejemplo, una base polarizada añade una función *d* a un

¹⁷³ W. J. Hehre, R. F. Stewart, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1969**, *51*, 2657–64

¹⁷⁴ T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007–23

¹⁷⁵ R. Ditchfield, W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724–28

¹⁷⁶ F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297

carbono o una función f a un metal de transición, y en algunos casos, añade una función p al átomo de hidrógeno.

3.1.2.3.3 Funciones difusas¹⁷⁷

Hacen que la función orbital decaiga mucho más suavemente, y para esto se agregan contribuciones espaciales al orbital. Las funciones difusas son muy importantes para sistemas donde los electrones están relativamente lejos del núcleo como moléculas cargadas, sistemas en estado excitado, sistemas con bajos potenciales de ionización, descripción de acidez absoluta, etc.

En síntesis, se puede decir que el conjunto de bases elegido influye en la calidad de las suposiciones iniciales, mientras el modelo teórico influye en el tipo de cálculos a los que se va a someter al conjunto de bases.

3.1.3 Superficies de energía potencial y optimización geométrica

La optimización geométrica de las moléculas es un punto clave en la mayor parte de los estudios de química computacional que concierne a la estructura y/o la reactividad de las moléculas.¹⁷⁸ La estructura de una molécula puede ser descripta especificando la localización de los átomos en el espacio. Para una estructura y un estado electrónico determinados, una molécula tiene una energía específica. Una superficie de energía potencial describe como la energía de la molécula en un estado particular (basal, excitado, etc.) varía en función de la estructura de la misma. La noción de estructura molecular y superficies de energía potencial son resultado de la aproximación de Born-Oppenheimer, que permite separar el movimiento de los electrones del de los núcleos. Ya que estos últimos son mucho más pesados y se mueven más lentamente que los electrones, la energía de una molécula se obtiene describiendo la distribución electrónica para un conjunto de posiciones nucleares fijas. Como este proceso puede repetirse para cualquier conjunto de posiciones nucleares, la

¹⁷⁷ T. Clark, J. Chandrasekhar, G. W. Spitznagel, P. V. R. Schleyer, *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 294–301

¹⁷⁸ H. B. Schlegel, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 790–809

energía de una molécula puede describirse como una función paramétrica de la posición de los núcleos, generando una superficie de energía potencial.

A modo de ejemplo, en la Figura 3.1 se muestra la isomerización de ozono mediante una representación sencilla de una superficie de energía potencial,¹⁴⁴ donde la energía (coordenada vertical) es función del ángulo de enlace y la distancia de enlace (se asume que ambos enlaces O-O son equivalentes). De particular interés resultan los puntos estacionarios (puntos críticos) de la superficie de potencial. Los mínimos de la superficie de potencial representan a las estructuras en equilibrio (reactivos, intermediarios y productos de reacción). La curva de mínima energía que une las posiciones de reactivos con productos es el camino de reacción, y el punto más alto de esta curva (un punto silla de primer orden) representa el estado de transición de la reacción. A partir la distribución electrónica de estas geometrías, y mediante las constantes de fuerza, pueden calcularse las frecuencias de vibración y con las correcciones térmicas necesarias pueden obtenerse las entalpías y energías libres de reacción y de activación.

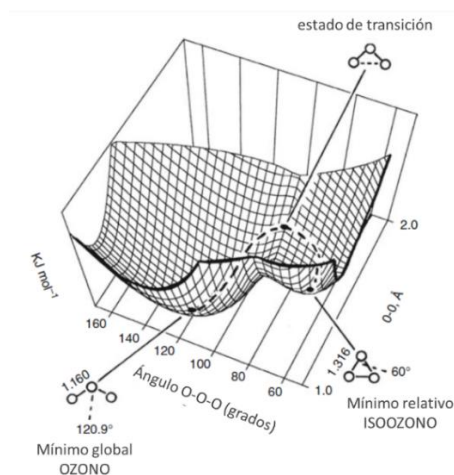


Figura 3.1 Superficie de energía potencial para la conversión de ozono en isoozono, calculada a nivel AM1. La línea punteada del diagrama es la coordenada de reacción.¹⁴⁴

Las optimizaciones geométricas se llevan a cabo comenzando con una geometría de entrada que se estima que es la más cercana al punto estacionario buscado, y sometiendo esa posible estructura al algoritmo computacional que cambia sistemáticamente la geometría hasta que haya encontrado un punto estacionario.

3.2 Objetivos

Como se discutió a lo largo del capítulo 2, las sales de tiofenio se pueden obtener a partir de la cuaternización (*S*-alquilación) de tiofenio con haluros de alquilo en presencia de sales de plata de aniones fluorados (BF_4^- , PF_6^- , SbF_6^-). Experimentalmente se observa que, dependiendo de la posición y grado de sustitución del anillo, de la longitud de la cadena alquilante y del anión, estas sales son obtenidas con rendimientos que varían de excelentes a muy bajos y poseen mayor o menor estabilidad. En términos generales, se observa que los compuestos provenientes de tiofenos sustituidos en posiciones 2 y 5, se obtienen en mayores rendimientos, además de ser los más estables. Por otra parte, el anión también tiene una importancia relevante en el rendimiento de la reacción, pero no así, en la estabilidad de la sal. Por último, cuanto más larga es la cadena alquilante, más inestable es el compuesto y se obtiene con menores rendimientos. Este comportamiento tan heterogéneo es el motivo para realizar un estudio teórico, tanto del mecanismo de síntesis como de los productos de reacción.

Los objetivos principales de este capítulo son, mediante el uso de herramientas computacionales (DFT, QTAIM, NBO), comprender y explicar los resultados experimentales mencionados. Específicamente:

- Analizar la función del anión en el mecanismo de reacción.
- Estudiar cómo influye en el rendimiento la longitud de la cadena alquilante y el grado y tipo de sustitución en el anillo.
- Establecer generalidades en cuanto a la estabilidad relativa de los cationes en diferentes disolventes.
- Identificar si existe alguna correlación entre la aromaticidad (o pérdida de la misma) con la estabilidad de los cationes.

3.3 Discusión de resultados

Las optimizaciones geométricas, junto con los cálculos de frecuencias de vibración y propiedades termodinámicas de todos los productos de partida, intermediarios, estados de transición y productos finales fueron llevados a cabo utilizando el programa Gaussian 09¹⁷⁹ y los resultados visualizados con GaussView 5.0¹⁸⁰

3.3.1 Optimización de la geometría

Se comenzó el estudio teórico con la optimización geométrica de los cationes, el cálculo de sus correspondientes modos normales de vibración (frecuencias de infrarrojo) y propiedades termodinámicas probando distintos métodos de cálculo y conjuntos de funciones de base.

Para comprobar la disposición espacial de los átomos y comparar sus energías, se propusieron dos geometrías iniciales para cada catión. Una donde la geometría del azufre no cambia y la molécula se mantiene plana, y otra con un azufre tetraédrico, donde el grupo *S*-alquilo queda fuera del plano del anillo. Independientemente del método empleado (MP2,^{181,182} AM1,^{183,184} M06-2X^{185,186}) y del conjunto de base utilizado (6-311G,^{187,188} 6-311+G(d),^{189,190} 6-311++g(d,p),^{191,192} def2-TZVP,¹⁹³ lanl2dz¹⁹⁴.) se encontró que la única geometría a la que convergía el cálculo era aquella con el azufre tetraédrico (Figura 3.2).

¹⁷⁹ M.J. Frisch, *et al.*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, USA, 2009

¹⁸⁰ GaussView 5.0.9, Roy D. Dennington, Todd A. Keith and John M. Millam, Semichem, Inc., 2009

¹⁸¹ C. Møller, M. S. Plesset, *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618–22

¹⁸² S. Grimme, *J. Chem. Phys.* **2003**, *118*, 9095–9102

¹⁸³ M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902–9

¹⁸⁴ M. J. S. Dewar, Y. C. Yuan, *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 3881–90

¹⁸⁵ Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 194101

¹⁸⁶ Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–41

¹⁸⁷ A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639–48

¹⁸⁸ L. A. Curtiss, M. P. McGrath, J. P. Blaudeau, N. E. Davis, R. C. Binning, L. Radom, *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 6104–13

¹⁸⁹ A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639–48

¹⁹⁰ R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650–54

¹⁹¹ M. J. Frisch, J. A. Pople, J. S. Binkley, *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 3265–69

¹⁹² T. Clark, J. Chandrasekhar, G. W. Spitznagel, P. V. R. Schleyer, *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 294–301

¹⁹³ F. Weigend, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 1057

¹⁹⁴ D. E. Woon, T. H. Dunning, T. H. Dunning, *Cit. J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1358

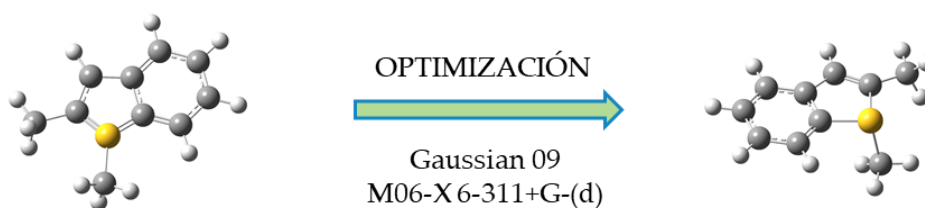


Figura 3.2 Esquema de optimización de la geometría de los cationes con el modelo teórico y conjunto de bases finalmente empleado.

Haciendo un balance entre el costo computacional y la exactitud de los resultados buscados, se escogió el funcional M06-2X y 6-311+G(d) como conjunto de base general para los átomos más livianos (hasta azufre) y lanl2dz para los pesados (Sb, Ag, I). Se confirmó que todas estas estructuras encontradas sean mínimos en la superficie de energía potencial, comprobando que todas sus frecuencias normales de vibración fueran reales.

Los resultados indicaron que la geometría del azufre cambia de plana a tetraédrica, mientras que el anillo se mantiene plano. Los enlaces entre el azufre y los carbonos alfa aumentan su longitud entre un 2 y 3 % (hasta una distancia intermedia entre Ssp^2-Csp^2 y Ssp^3-Csp^3), con ángulos de enlace para el azufre de entre 101° y 103° . La distancia de enlace S-metilo es prácticamente igual a la de un azufre con hibridación sp^3 (tetrahidrotiofeno). La Figura 3.3 muestra la geometría optimizada para todos los cationes bajo estudio y sus correspondientes tiofenos de partidas. Con motivos comparativos se optimizó la geometría del tetrahidrotiofeno.

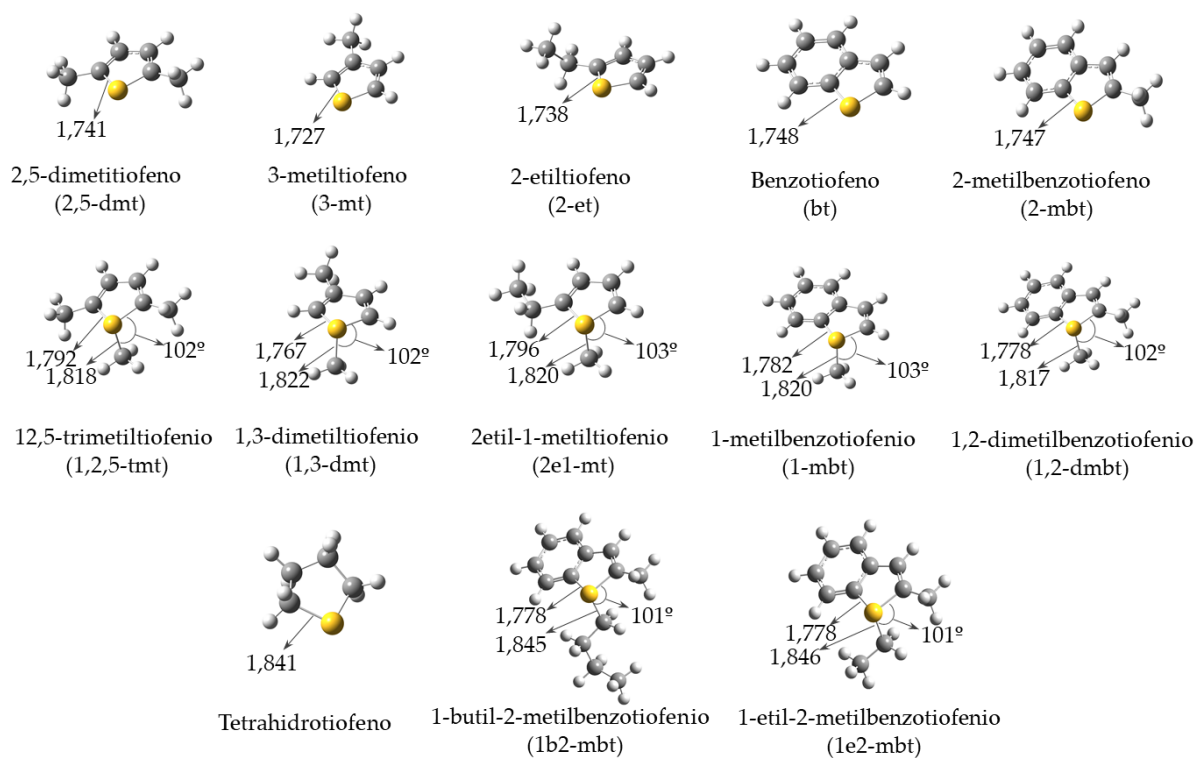


Figura 3.3 Geometrías optimizadas de tiofenos y cationes tiofeno bajo estudio a nivel M06-2X/6-311+G(d) en dicloroetano (SMD).

3.3.2 Mecanismo de reacción

Como los rendimientos y las velocidades de reacción dependen tanto del anión, como del grado y tipo de sustitución del anillo de tiofeno y de la cadena alquílica, se espera que la geometría del paso determinante de la velocidad (máximo de energía en el camino de reacción) involucre de alguna manera a estos tres reactivos.

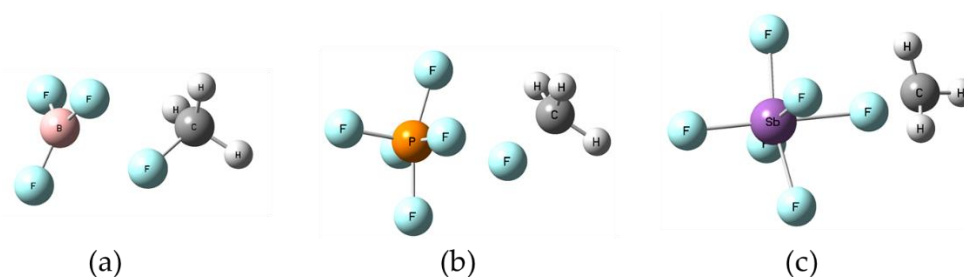


Figura 3.4 Complejos intermedios entre: a) metilo y tetrafluoroborato; b) metilo y hexafluorofosfato; c) metilo y hexafluoroantimoniato, optimizados a nivel M06-2X/6-311+G(d) y M06-2x/LANL2DZ para el átomo de Sb todos en dicloroetano (SMD).

En este sentido, se halló que el anión fluorado forma un complejo intermediario con la cadena alquílica (Figura 3.4), que luego es transferida al azufre del heterociclo, para dar como producto los *S*-alquiltiofenos buscados. Es importante mencionar que todos los estados de transición fueron caracterizados comprobando que posean una sola frecuencia de vibración imaginaria que corresponda con el camino de reacción esperado. A partir de este estado de transición se calculó también la coordenada intrínseca de reacción (IRC)¹⁹⁵ para constatar que el estado de transición hallado es realmente el que conduce desde los reactivos hasta los productos (Figura 3.5).

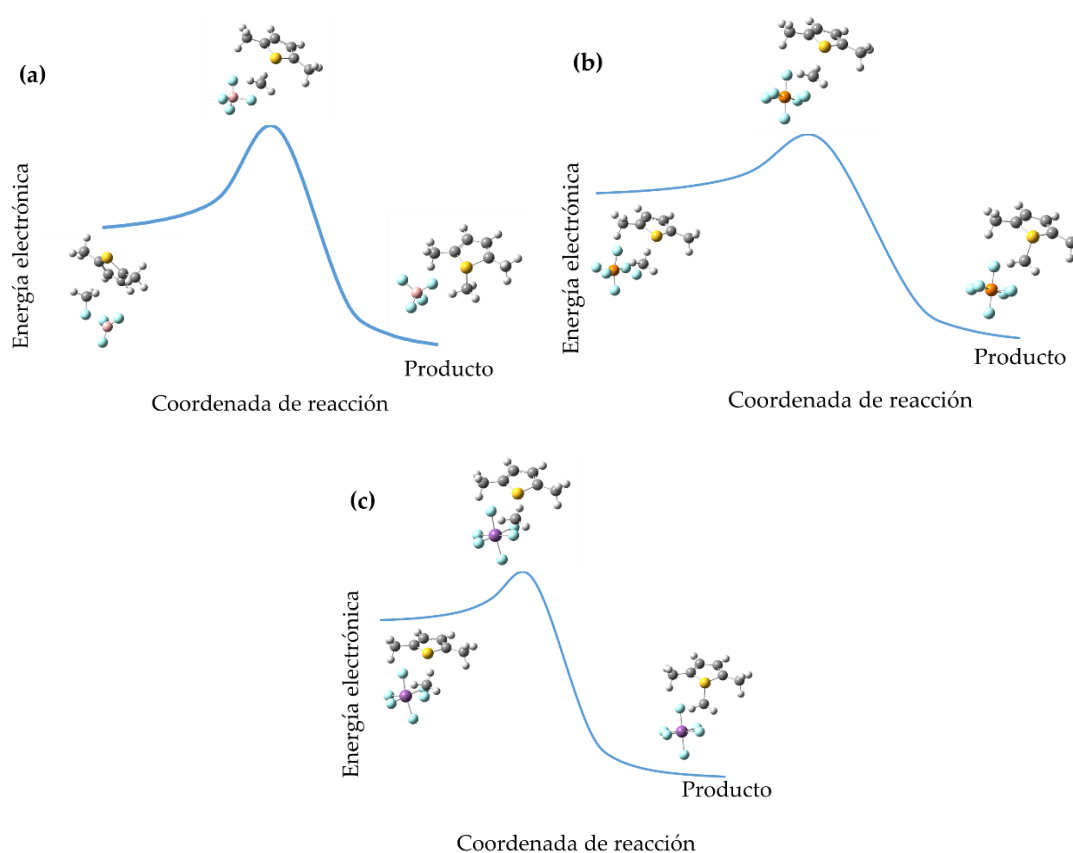


Figura 3.5 Coordenada intrínseca de reacción que conecta los diferentes intermediarios y 2,5-dmt con a) 1,2,5-tmt BF_4^- , b) 1,3,5-tmt PF_6^- , y c) 1,2,5-tmt SbF_6^- .

A partir de los datos termodinámicos obtenidos con el cálculo de la frecuencia de los puntos estacionarios, se observa que, para los aniones más grandes, PF_6^- y especialmente SbF_6^- , la energía libre de activación (EA) es menor que para el más

¹⁹⁵ C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523–27

pequeño BF_4^- (Gráfico 3.1). Es así que la EA para la formación de las sales de BF_4^- es un 4,3 y 3,2 kcal/mol mayor que para las de PF_6^- disminuyendo en el sentido 1,3-dmt, 2e1-mt, 1,2,5-tmt, 1-mbt, 1,2-dmbt mientras las sales provenientes de PF_6^- tienen una barrera de energía entre un 3,8 y 5,2 kcal/mol mayor que para SbF_6^- aumentando en el sentido inverso.

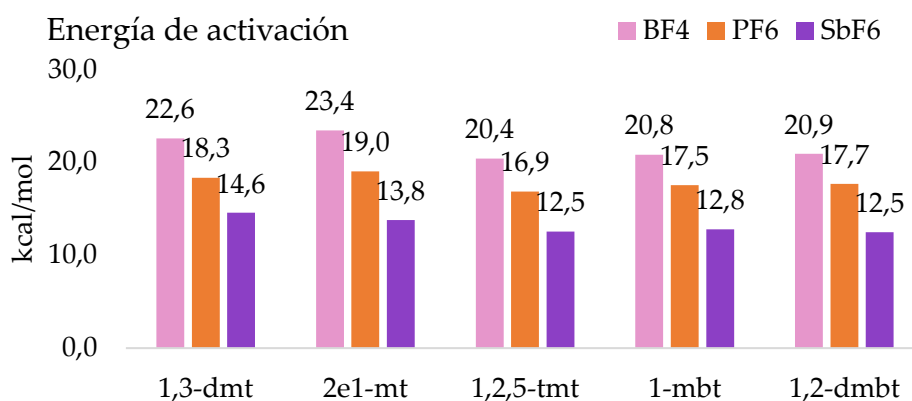


Gráfico 3.1 Energías libre de activación para la S-metilación de tiofenos empleando BF_4^- , PF_6^- y SbF_6^- como aniones, calculados a nivel M06-2X/6-311+G(d) y M06-2x/LANL2DZ para el átomo de Sb, todos en dicloroetano (SMD).

Además, el cambio de energía libre (ΔG°) de reacción sigue la misma tendencia, siendo más favorable para el anión más voluminoso que para el más pequeño (Gráfico 3.2).

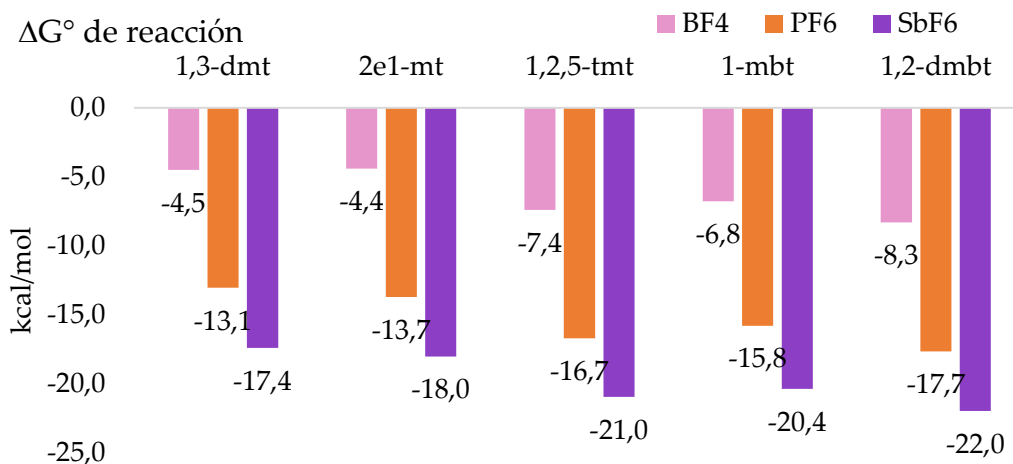


Gráfico 3.2 Cambio de energía libre de reacción para la S-metilación de tiofenos empleando BF_4^- , PF_6^- y SbF_6^- como aniones, calculados a nivel M06-2X/6-311+G(d) y M06-2x/LANL2DZ para el átomo de Sb, todos en dicloroetano (SMD).

Aquí la tendencia se mantiene, siendo entre 4,3 y 4,6 kcal/mol más favorable la formación de las sales de SbF_6^- que de PF_6^- , mientras que la diferencia entre los ΔG° de reacción para PF_6^- y BF_4^- son entre 8,6 y 9,4 kcal/mol más favorables para el primero.

Para racionalizar este efecto del anión, se empleó la teoría de los orbitales naturales de enlace (NBO), utilizando el programa NBO 6.0.¹⁹⁶ Esta teoría es una aproximación intermedia entre el enfoque de electrones completamente localizados de Lewis y el modelo de Schrödinger, donde los electrones se encuentran completamente delocalizados. Es una herramienta útil para describir la distribución de electrones en los orbitales atómicos y moleculares, y con esta información, obtener poblaciones y órdenes de enlace moleculares. La idea de este análisis es usar una matriz de densidad monoeléctrica para definir la forma de los orbitales atómicos en el entorno molecular y obtener información sobre los enlaces a partir de la densidad electrónica entre los átomos.^{197,198,199,200}

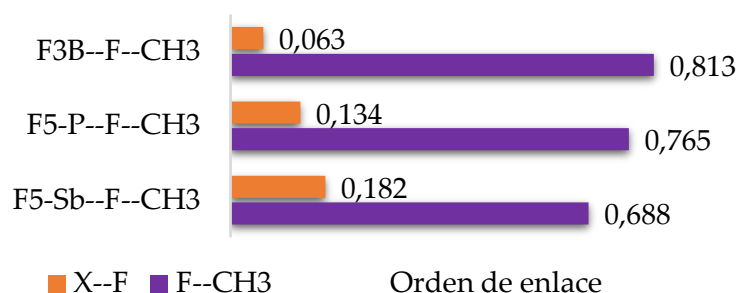


Gráfico 3.3 Orden de enlace alrededor del átomo de F puente para los intermediarios de los tres aniones estudiados.

Del análisis NBO de los intermediarios se pueden extraer los órdenes de enlace entre todos los átomos, y también pueden llegar a detectarse interacciones más débiles, que no llegan considerarse enlaces covalentes (que son de orden de enlace cercano a 1 para enlaces simples). De particular interés resultan las interacciones que rodean al átomo de flúor puente entre el metilo y el no metal (Gráfico 3.3). Si bien la comparación

¹⁹⁶ E. D. Glendening, C. R. Landis, F. Weinhold, *J. Comput. Chem.* **2013**, *34*, 1429–37

¹⁹⁷ J. P. Foster, F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7211–18

¹⁹⁸ A. E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 4066–73

¹⁹⁹ A. E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 1736–40

²⁰⁰ A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899–926

entre los órdenes de enlace F_nX-F ($X= B, P, Sb$) no es del todo correcta, ya que, en principio, no son comparables los órdenes de enlace con diferentes átomos, puede verse una tendencia en aumento desde el átomo más pequeño ($B-F= 0,063$), pasando por el intermedio ($P-F= 0,134$), hasta el anión de mayor tamaño ($Sb-F= 0,182$), que posee el enlace no metal-flúor más formado, indicando que es el anión más estable. En cambio, la interacción $F-CH_3$ sí es comparable cuantitativamente de una especie a la otra. En este caso se encuentra una tendencia completamente inversa, donde el enlace $F-CH_3$ está casi completamente formado para el intermediario de boro ($F-CH_3= 0,813$), el de fósforo otra vez queda en una situación intermedia ($F-CH_3= 0,765$) y para el complejo con antimonio el orden de enlace entre el metilo y flúor se aproxima a un orden de enlace de un medio ($F-CH_3= 0,688$). De aquí puede interpretarse que cuanto más grande es el anión, más débilmente unido se encuentra el metilo, y por lo tanto va a ser más favorable su transferencia hacia el nucleófilo (en este caso, el azufre de los tiofenos).

Por otra parte, respecto al grado y tipo de sustitución en el anillo, las diferencias en EA y ΔG° no son tan marcadas, pero tienen buena concordancia con los resultados experimentales. Por ejemplo, la energía de activación y el cambio en energía libre para obtener 1,3-dmt y 2e1-mt son muy similares entre sí, y son los menos favorables de todos. Estos datos están de acuerdo con los rendimientos experimentales (capítulo 2, páginas 68 y 69, Tabla 2.4, entradas 4 a 9). Por otra parte, 1,2,5-tmt tiene EA y ΔG° similares a 1-mbt y 1,2-dmbt, siendo los rendimientos también similares entre sí (capítulos 2, páginas 68 y 69, Tabla 2.4, entradas 1 a 3 y 10 a 15).

Cuando se evalúa el efecto de la longitud de la cadena alquilante (Gráfico 3.4) se observa que la energía de activación disminuye ligeramente en el sentido metilo \rightarrow etilo \rightarrow butilo; contrario a lo que sucede con el ΔG° de reacción, haciéndose más favorable para el compuesto metilado. Estos datos, principalmente las energías de activación, no se condicen completamente con los resultados experimentales (capítulo 2, página 69, Tabla 2.4, entradas 15, 16, 17), donde el rendimiento es mucho mayor para la sal de 1,2-dmbt que para las de 1e2-mbt y 1b2-mbt. Esto podría explicarse por la existencia de un mecanismo competitivo que derive en la aparición de subproductos en

el caso de la alquilación con etilo y butilo, pero hasta el momento no se ha podido determinar.

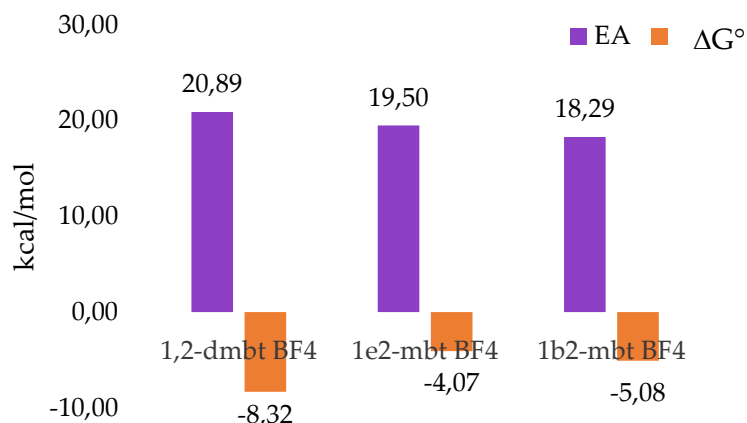


Gráfico 3.4 Evaluación de la energía de activación (EA) y cambio de energía libre (ΔG°) en la cuaternización de 2-mbt con cadenas alquílicas de metilo (1,2-dmbt BF₄), etilo (1e2-mbt BF₄) y butilo (1b2-mbt BF₄), calculado a nivel M06-2X/6-311+G(d) en dicloroetano (SMD).

Cabe aclarar que los resultados numéricos obtenidos no son absolutos ya que la reacción involucra la formación de un precipitado de AgI como subproducto que no se ha podido simular de forma fehaciente. Por lo tanto, a cada energía absoluta obtenida, habría que restarle la de formación del AgI; sin embargo, como este paso inicial es el mismo para todos los casos, los resultados son comparables entre sí.

Al comienzo del capítulo 2 (página 63) se mencionó que la síntesis de sales de tiofeno con aniones no fluorados había fallado. Una simulación del mecanismo de reacción empleando SCN⁻ como fuente de aniones mostró que el complejo intermediario con un catión metilo puede formarse, pero su transferencia al anillo de tiofeno no está favorecida.

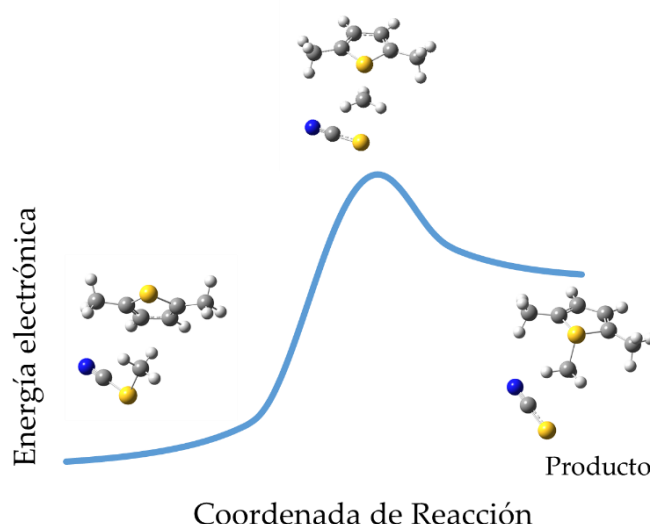
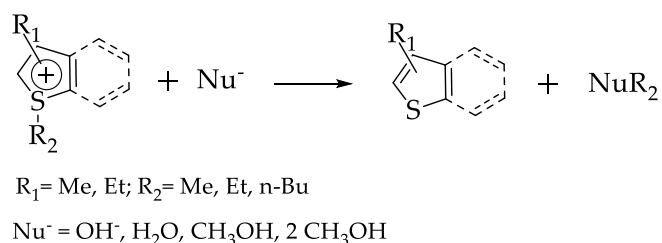


Figura 3.6 Coordenada intrínseca de reacción para la formación de 1,2,5-tmt SCN.

De hecho, la reacción tiene un ΔG° fuertemente positivo (+20,7 kcal/mol) y una EA mucho más alta que para los otros aniones (32,4 kcal/mol), por lo que no puede suceder espontáneamente. La coordenada intrínseca de reacción de la Figura 3.6 sigue la misma tendencia que los datos de energía libre.

3.3.3 Estabilidad de las sales de tiofenio

En cuanto a la estabilidad de las sales, se observó que en disolución depende de la cadena alquílica y de los sustituyentes del anillo, pero no hay injerencia del anión (capítulo 2, página 71). El estudio teórico se llevó a cabo simulando los distintos mecanismos (S_N1 , S_N2 , S_N3 ²⁰¹) posibles para la solvólisis del catión (Esquema 3.1)



Esquema 3.1 Reacciones de solvólisis para los cationes de tiofenio en estudio.

²⁰¹ S. Yamabe, G. Zeng, W. Guan, S. Sakaki, *J. Comput. Chem.* **2014**, 35, 1140–48

Los resultados iniciales muestran que la disociación del grupo metilo no puede llevarse a cabo a través de un mecanismo S_N1 , ya que implica la formación de un catión metilo, extremadamente inestable, cuyo estado de transición no se ha podido simular.

Para cada una de las combinaciones entre cationes y nucleofilos se halló los mínimos de reactivos y productos, los estados de transición y se calculó el camino intrínseco de reacción. A modo de ejemplo, en la Figura 3.7 se muestra los IRC para la solvólisis de 1,2,5-tmt con los cuatro nucleofilos estudiados.

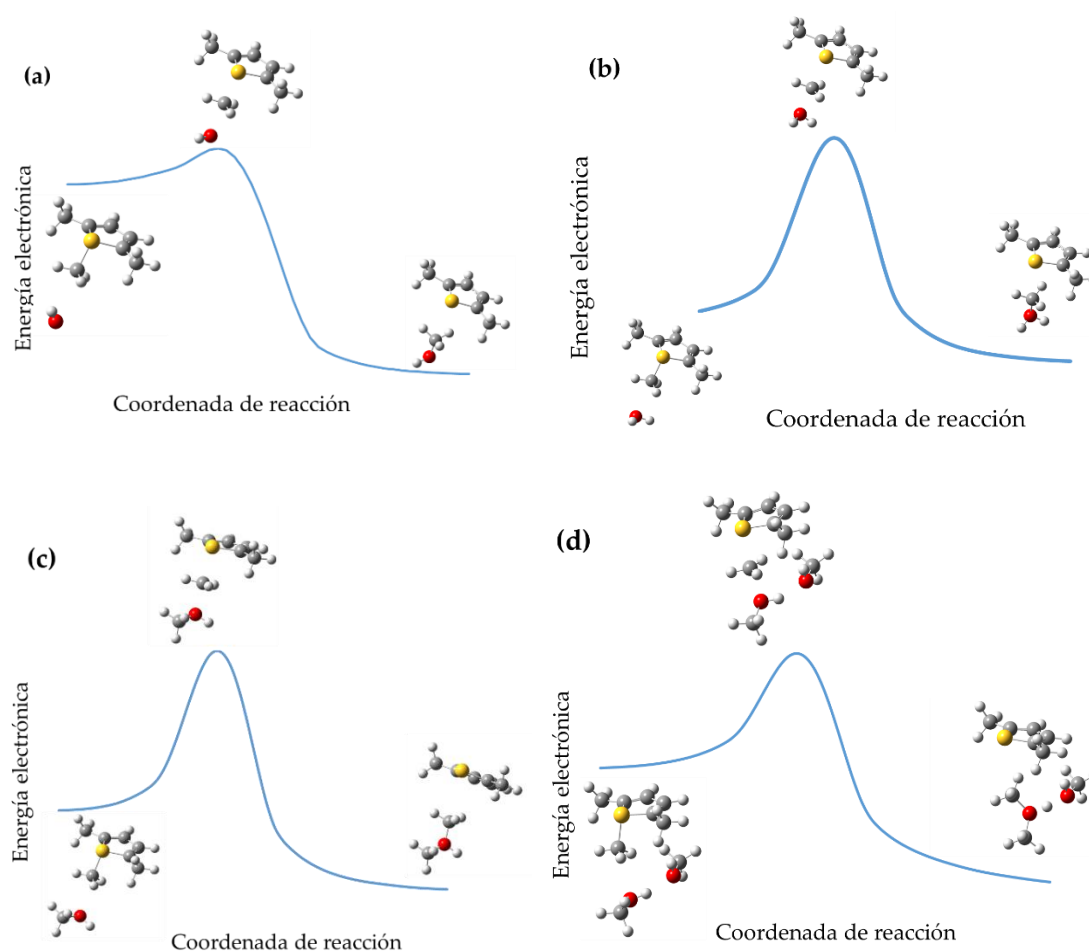


Figura 3.7 Coordenada intrínseca de reacción para la solvólisis del catión del 1,2,5-tmt con a) hidróxido, b) agua, c) metanol, d) metanol (S_N3).

El mecanismo de hidrólisis básica (S_N2) da resultados aceptables para las sales cuaternizadas con metilo (Tabla 3.1, entrada 1). Siendo los más inestables 2e1-mt y 1,3-dmt, seguidos por 1,2,5-tmt y 1-mbt y como catión más estable el 1,2-dmbt. Por otra

parte, para las sales que poseen un grupo *S*-etilo o *S*-butilo (columnas 1e2m-bt y 1b2m-bt), se esperarían energías de activación más altas (estos grupos alquílicos generarían mayor impedimento estérico); sin embargo, se encuentra que tanto la energía de activación como el ΔG° de reacción son más favorables a la hidrólisis que para el derivado metilado, probablemente se deba a la debilidad del enlace *S*-alquilo (ver sección 3.3.4, página 114). Los estudios realizados soportan los resultados experimentales encontrados en el capítulo 2 (sección 2.3.3.4, página 73): 1e2-mbt y 1b2-mbt son mucho más inestables y se hidrolizan completamente en una fracción del tiempo que las de *S*-metilo.

Como es de esperar, cuando la solvólisis se lleva a cabo con H_2O (un nucleófilo sin carga), las energías de activación para todos los cationes aumentan sensiblemente, y la reacción se hace mucho menos espontánea, aunque su ΔG° sigue siendo negativo. El orden de reactividad se mantiene con respecto a la hidrólisis básica (entrada 2).

Tabla 3.1 Energías de activación y ΔG° de reacción para la solvólisis de los cationes estudiados.

Nucleófilo		cación	2e1-mt	1,3-dmt	1,2,5-tmt	1-mbt	1,2-dmbt	1e2-mbt	1b2-mbt
1 ^a	OH⁻	EA	9,26	10,51	11,08	10,98	18,90	13,52	11,10
		ΔG°	-59,58	-58,02	-55,20	-56,23	-61,50	-60,82	-62,13
2 ^a	H₂O	EA	20,75	20,26	20,75	21,49	24,05	21,15	21,05
		ΔG°	-11,27	-11,20	-8,94	-8,73	-11,97	-15,12	-13,29
3 ^b	CH₃OH	EA	18,26	16,47	18,41	19,73	20,92	19,24	20,30
		ΔG°	-13,56	-15,31	-11,62	-10,77	-8,76	-14,16	-11,96
4 ^b	2 CH₃OH	EA	14,01	15,85	14,70	17,55	18,20	14,73	18,77
		ΔG°	-27,29	-27,44	-25,72	-23,03	-21,00	-25,34	-23,72

^a calculado a nivel M06-2X/6-311+G(d) en agua (SMD); ^b calculado a nivel M06-2X/6-311+G(d) en metanol (SMD).

Experimentalmente se ha observado que en medio alcohólico estas sales se solvolyzan mucho más rápido que en agua. Cuando el cálculo se lleva a cabo con una sola molécula de MeOH como nucleófilo, se obtienen energías que se mantienen prácticamente constantes con respecto al agua (entrada 3), mientras que, si hay una segunda molécula de metanol involucrada, ésta ayuda a estabilizar al éter protonado que queda como uno de los productos de reacción (S_N3), disminuyendo la barrera de energía en unas 6 kcal/mol con respecto al agua, y haciendo entre 15 y 18 kcal/mol más

favorable el cambio de energía libre (entrada 4). Analizando la sustitución en el anillo, se observa que la tendencia se mantiene respecto a solvólisis acuosa. 2e1-mt y 1,3-dmt son los cationes más inestables, mientras 1,2,5-tmt y 1-mbt tienen energías de activación y ΔG° de hidrólisis intermedia, y el 1,2-dmbt es el más estable. Si se analiza la tendencia a la solvólisis con respecto a la longitud de la cadena alquilante, es interesante observar que, mientras el enlace S-etilo parece debilitarse, la ruptura del S-butilo está menos favorecida, probablemente por factores estéricos.

3.3.4 Estudio de la topología de los cationes

La estabilidad relativa de los cationes puede analizarse también mediante un análisis topológico. Para llevar a cabo el análisis de densidad electrónica de este grupo de cationes, se empleó la teoría cuántica de átomos en moléculas de Bader²⁰² (QTAIM) empleando un software analizador multifuncional de función de onda (Multiwfn).²⁰³

Según la QTAIM, un enlace entre dos átomos se caracteriza por una línea de máxima densidad (paso de enlace) que une los respectivos núcleos e intersecta una superficie de densidad electrónica de flujo cero. Este punto de intersección se denomina punto crítico de enlace (BCP). Dos de las magnitudes más significativas que pueden extraerse del BCP son la densidad electrónica (ρ), el valor del laplaciano ($\nabla^2\rho$). En términos generales, un valor de ρ_{BCP} mayor a 0,1 indica la presencia de un enlace formal (covalente o iónico) y un signo negativo en $\nabla^2\rho_{\text{BCP}}$ indica que en ese punto crítico hay una acumulación de carga (interacción de capas cerradas), y por lo tanto el enlace va a ser de carácter covalente. Cuando el valor de $\nabla^2\rho_{\text{BCP}}$ es positivo quiere decir que hay una fuga de carga (de capa abierta) y la interacción va a ser más cercana a un enlace tipo iónico. Cuanto mayores sean estas magnitudes en valor absoluto, más fuerte va a ser el enlace, y por lo tanto más estable.

En la Figura 3.8 se muestran los grafos moleculares de los cationes de S-alquiltiofenio. La flecha azul pequeña indica el punto crítico en estudio (el enlace S-

²⁰² P. S. V. Kumar, V. Raghavendra, V. Subramanian, *2016*, *128*, 1527–36

²⁰³ T. Lu, F. Chen, *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 580–92

alquilo), y la longitud, densidad y valor del laplaciano en el punto crítico de cada uno se listan en la tabla.

Este análisis topológico mostró que el enlace entre el azufre y la cadena alquílica es efectivamente covalente (valores altos de ρ_{BCP} y negativos de $\nabla^2\rho_{BCP}$), y los parámetros estudiados tienen buena concordancia con la estabilidad relativa de los cationes. Respecto a la sustitución en el anillo (1,2-dmbt, 1-mbt, 1,2,5-tmt, 1,3-dmt, 2e1-mt), es evidente que, mientras el enlace se elonga, tanto ρ_{BCP} como $\nabla^2\rho_{BCP}$ se hacen más pequeños, mostrando un debilitamiento en el enlace.

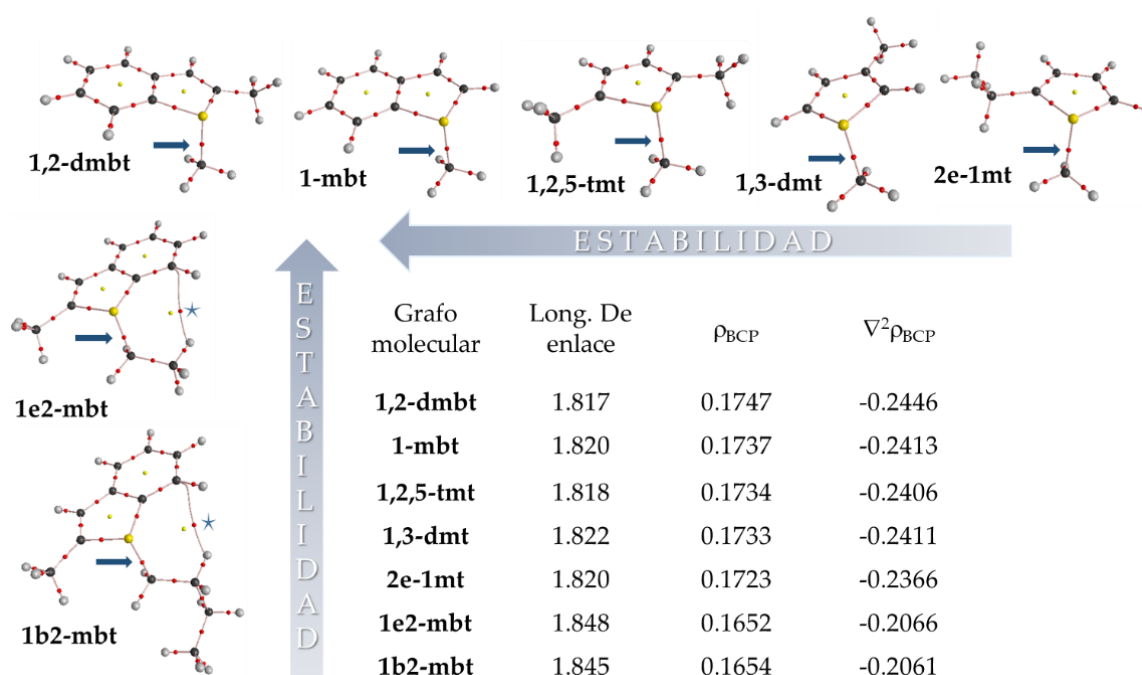


Figura 3.8 Grafos moleculares de los cationes con sus correspondientes puntos críticos de enlace (puntos rojos) calculados usando el enfoque de AIM. Para cada grafo, longitud de enlace-S-alquilo (Å), ρ_{BCP} y $\nabla^2\rho$ del punto crítico de interés, ambos en unidades atómicas.

Esto está de acuerdo con los resultados experimentales explicados en el capítulo anterior. Mientras las sales de 1-mbt, y especialmente las de 1,2-dmbt, pueden almacenarse como sólidos por semanas, las sales de 1,2,5-tmt solo puede ser guardada en disolución acuosa congelada, y ni los compuestos 1,3-dmt ni 2e1-mt son estables por más de unas horas.

En cuanto a la longitud de la cadena alquílica unida al azufre (tendencia vertical, grafos 1,2-dmbt, 1e2-mbt y 1b2-mbt), los resultados teóricos, y en concordancia con los

experimentales, mostraron que las sales metiladas son significativamente más estables que las cuaternizadas con etilo o butilo. En estos últimos dos casos, la estabilidad parecería ser similar, ya que ninguno de los dos pudo ser aislado, y en disolución acuosa ambos se hidrolizan completamente en menos de un día. En este sentido, vale mencionar que aparece una interacción adicional con estas dos últimas cadenas más largas. Hay un punto crítico nuevo entre el C-2 de la cadena alquílica y el C-7 del anillo de tionafteno (Figura 3.8, estrella). Con una ρ_{BCP} de 0,006157 para el 1-etil-2-metilbenzo[b]tiofenio y 0,006080 para 1-butil-2-metilbenzo[b]tiofenio, y una $\nabla^2\rho_{BCP}$ de 0,02009 y 0,01950, respectivamente, estos puntos críticos podrían ser considerados interacciones del tipo de Van der Waals, y a pesar de ser débiles, podrían ser la causa del debilitamiento del enlace S-alquilo. Adicionalmente, la no-equivalencia de los hidrógenos metilénicos unidos al azufre pudo ser observada por RMN (ver capítulo 2, página 85 y anexo, página 167 y 168).

3.3.5 Estudio de aromaticidad

Si se tiene en cuenta los desplazamientos de RMN de los átomos de los anillos de tiofenio (capítulo 2, sección 2.5.3, páginas 84-87), se observa que las señales se mueven a campos más bajos, con respecto a los tiofenos de partida. Esto indicaría que la aromaticidad del sistema, en principio, se mantiene. Sin embargo, la inestabilidad de las sales (evidenciada por su tendencia a la solvólisis) y el cambio de geometría del átomo de azufre (cambia de plana en los tiofenos a tetrahédrica en los tiofenios) sugieren una pérdida de aromaticidad en el sistema.

3.3.5.1 Criterios de evaluación

Como no existe ninguna propiedad que pueda medir de forma directa la aromaticidad, ésta tampoco puede ser definida de forma unívoca, sino que su existencia se puede inferir de forma indirecta por características fisicoquímicas de las moléculas (estructura, reactividad, estabilidad, propiedades magnéticas) que

manifiestan su carácter aromático,^{204,205,206,207} la caracterización teórica de esta propiedad se ha encarado empleando diferentes criterios (energéticos,²⁰⁸ magnéticos,²⁰⁹ electrónicos,²¹⁰ estructurales,²¹¹ de reactividad²¹²), dando resultados muchas veces inconcluyentes o contradictorios.^{213,214} Es por este motivo que muchos autores recomiendan utilizar un conjunto de índices de aromaticidad basados en diferentes propiedades del sistema para caracterizar las moléculas objetivo.^{215,216,217}

Para el estudio de la pérdida de aromaticidad se caracterizaron los anillos de tiofeno antes y después de la cuaternización mediante cinco índices basados en distintos criterios:

3.3.5.1.1 Criterios magnéticos

Se basa en que los electrones π deslocalizados, en presencia de un campo magnético externo, dan lugar a una corriente diamagnética relativamente alta. Esta corriente inducida provoca un campo magnético con la misma dirección y sentido opuesto al campo magnético externo.

El método de cálculo más popular es el NICS (Desplazamientos químicos independientes del núcleo),²¹⁸ que se define como el valor negativo del apantallamiento magnético en el centro del anillo (NICS(0)). Pero cuando el punto que se utiliza para

²⁰⁴ P. Von Ragué Schleyer, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1115–17

²⁰⁵ P. von R. Schleyer, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3433–35

²⁰⁶ A. T. Balaban, *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 1409–29

²⁰⁷ F. A. Carey, R. J. Sundberg, in *Adv. Org. Chem.*, Springer US, Boston, MA, **1990**, pp. 499–538

²⁰⁸ M. K. Cyrański, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3773–3811

²⁰⁹ H. Fallah-Bagher-Shaidaei, C. S. Wannere, C. Corminboeuf, R. Puchta, P. V. R. Schleyer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 863–66

²¹⁰ J. Poater, M. Duran, M. Solà, B. Silvi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3911–47

²¹¹ T. M. Krygowski, M. K. Cyranski, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1385–1419

²¹² M. K. Cyrański, P. von R. Schleyer, T. M. Krygowski, H. Jiao, G. Hohlneicher, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1657–65

²¹³ R. Islas, G. Martínez-Guajardo, J. O. C. Jiménez-Halla, M. Solà, G. Merino, *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 1131–35

²¹⁴ J. Poater, I. García-Cruz, F. Illas, M. Solà, in *Phys. Chem. Chem. Phys.*, The Royal Society Of Chemistry, **2004**, pp. 314–18

²¹⁵ Z. Chen, C. S. Wannere, C. Corminboeuf, R. Puchta, P. v. R. Schleyer, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3842

²¹⁶ J. Van Droogenbroeck, C. Van Alsenoy, F. Blockhuys, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 4847–51

²¹⁷ M. Solà, *Front. Chem.* **2017**, *5*, 22

²¹⁸ P. von R. Schleyer, C. Maerker, A. Dransfeld, H. Jiao, N. J. R. van Eikema Hommes, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6317–18

calcularlo está en el mismo plano de los enlaces σ (el plano del anillo) puede que esta densidad electrónica influya en el resultado. Para que el valor obtenido no tenga contaminaciones por corriente de electrones σ y solamente sea el apantallamiento π , se calcula el NICS a una distancia definida perpendicular al plano del anillo, por ejemplo NICS(1), significa que es el valor obtenido a 1 Å por encima del plano. En la Figura 3.9 se muestra a modo de ejemplo los puntos que se utilizaron para calcular el apantallamiento en el catión 1-mbt.

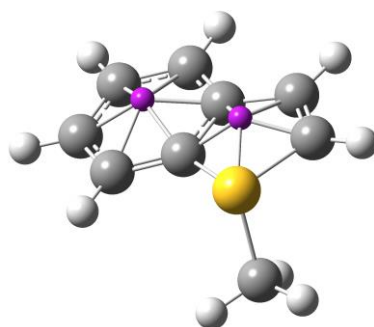


Figura 3.9 Cation 1-mbt y los puntos donde se calculó el valor de NICS(1)zz en color violeta.

Cuando el sistema aromático no es completamente plano, estos valores quedan fuera del centro, por lo que se define el NICS(1)_{zz},²¹⁹ donde el apantallamiento se calcula en la coordenada ortogonal al anillo. Independientemente del punto de referencia donde se calcule el apantallamiento, un valor negativo de NICS es un indicador importante de aromaticidad, mientras que cuando el valor es positivo, indica no aromaticidad.

3.3.5.1.2 Criterios geométricos

Están basados en la uniformidad de distancias de enlace que existen cuando un compuesto es aromático. Uno de los descriptores más usuales es HOMA (modelo de aromaticidad del oscilador armónico)^{220,221} donde, si todos los enlaces son

²¹⁹ N. S. Mills, K. B. Llagostera, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9163–69

²²⁰ J. Kruszewski, T. M. Krygowski, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3839–42

²²¹ T. M. Krygowski, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1993**, *33*, 70–78

completamente uniformes, el compuesto es completamente aromático y su índice es 1. Las ecuaciones se han parametrizado también para compuestos heterocíclicos.

Un indicador de aromaticidad no tan difundido, pero desarrollado específicamente para heterociclos es el índice de Bird.^{222,223,224} Este modelo emplea una distribución estadística de la densidad electrónica para estimar la uniformidad de los órdenes de enlace en la periferia del anillo.

3.3.5.1.3 Criterios topológicos

Estos índices se basan en las características de los puntos críticos del sistema. Por ejemplo, el índice de Shannon²²⁵ combina las entropías de Shannon²²⁶ de las densidades de carga de los puntos críticos de enlace entre los átomos que forman el anillo. Para sistemas aromáticos, los valores varían entre 0,003 y 0,005 como máximo. Índices mayores son indicadores de no aromaticidad o antiaromaticidad.

Otra característica para evaluar se encuentra en el punto crítico de anillo del sistema (RCP).²²⁷ Cuanto mayor sea la densidad electrónica en este punto, mayor va a ser la aromaticidad. Se encontró también que la curvatura de la densidad electrónica perpendicular al plano del anillo en el RCP (el autovalor λ_3 de la Hessiana) tiene una correlación más significativa con su aromaticidad. Cuanto más negativa sea la curvatura, mayor va a ser la aromaticidad.

3.3.5.2 Comparación de índices de aromaticidad

La Tabla 3.2 muestra los resultados numéricos de estos índices para los tiofenos de partida y los cuaternizados. Puede observarse claramente que todos los indicadores

²²² C. W. Bird, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1409–14

²²³ C. W. Bird, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 89–92

²²⁴ C. W. Bird, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 335–40

²²⁵ S. Noorizadeh, E. Shakerzadeh, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 4742–49

²²⁶ C. E. Shannon, *Bell Syst. Tech. J.* **1951**, *30*, 50–64

²²⁷ S. T. Howard, T. M. Krygowski, *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 1174–81

muestran, al menos de forma cualitativa, que la aromaticidad disminuye para los cationes, con respecto a su tiofeno de partida.

Tabla 3.2 Resultados numéricos de los cinco test de aromaticidad aplicados a las trece estructuras estudiadas.

Índice	NICS (1) _{zz}		HOMA		Bird		Shannon		curvatura de ρ_{RCP}	
Anillo	Anillo 5 ^a	Anillo 6 ^b	Anillo 5	Anillo 6	Anillo 5	Anillo 6	Anillo 5	Anillo 6	Anillo 5	Anillo 6
2,5-dmt	-11,83		0,677		51,66		0,00168		-0,0352	
1,2,5-tmt	5,66		-0,017		20,98		0,00474		-0,0335	
3-mt	-18,77		0,729		57,52		0,00159		-0,0364	
1,3-dmt	2,01		0,052		28,04		0,00528		-0,0341	
2-et	-17,15		0,723		55,15		0,00152		-0,0361	
1m2-et	0,77		0,044		24,42		0,00481		-0,0342	
bt	-12,16	-24,08	0,581	0,950	52,66	91,32	0,00199	0,00011	-0,0343	-0,0170
1-mbt	10,90	-21,24	0,136	0,988	31,26	95,58	0,00400	0,00001	-0,0334	-0,0176
2-mbt	-7,86	-23,36	0,553	0,957	50,62	92,28	0,00201	0,00011	-0,0343	-0,0169
1,2-dmbt	12,70	-21,17	0,080	0,988	28,22	95,71	0,00379	0,00001	-0,0325	-0,0175
1e2-mbt	11,37	-22,13	0,088	0,988	28,55	95,85	0,00379	0,00001	-0,0328	-0,0175
1b2-mbt	10,90	-21,24	0,078	0,988	28,06	95,81	0,00381	0,00001	-0,0328	-0,0175

^a Anillo de 5 miembros. ^b Anillo de seis miembros

Es así que, los índices NICS(1)_{zz}, HOMA y Bird muestran un cambio rotundo, pasando de anillos de tiofeno aromáticos a tiofenios completamente no aromáticos. Los valores de NICS para todos los tiofenos son negativos y relativamente grandes, mientras que, en los cationes, los valores pasan a ser positivos para los anillos de cinco miembros. El índice HOMA, pasa de valores mayores a 0,5 en los tiofenos a valores muy cercanos a 0 para los anillos S-metilados. Algo muy similar sucede con el indicador de Bird, solo que la escala en este caso varía entre 0 y 100. Por su parte, el índice de Shannon sigue la misma tendencia: los tiofenos de partida son claramente aromáticos, con índices cercanos a 0, mientras que luego de la S-alquilación, el índice aumenta pasando el límite de 0,003 para sistemas aromáticos. Al contrario de todo esto, el último índice (curvatura de densidad electrónica del punto crítico de anillo) sugiere que la aromaticidad no se pierde completamente luego de la cuaternización, sino que la

curvatura se mantiene negativa. Esta falla en el índice puede deberse a que fue desarrollado para anillos condensados de seis miembros y no para heterociclos.

Como es de esperar, en el caso de los benzotiofenos, la aromaticidad del anillo de seis miembros se mantiene prácticamente constante antes y después de la cuaternización. Esto sucede en mayor o menor medida para todos los índices empleados. Es probable que esta “no pérdida de aromaticidad” sea la responsable de la mayor estabilidad de las sales derivadas de benzotiofeno.

3.4 Conclusiones

Desde la optimización geométrica, pasando por la síntesis hasta la estabilidad relativa de todas las sales, se puede concluir que el cálculo teórico se ajusta razonablemente a los resultados hallados de forma experimental.

Se pudo demostrar que el anión tiene un efecto fundamental en la cuaternización de los tiofenos: forma un intermediario con el catión alquílico que luego es transferido al azufre del anillo. Se halló que cuanto más voluminoso es el anión, más lábil es la unión con la cadena alquílica, y más fácilmente se puede transferir.

Por otra parte, mediante los mecanismos de solvólisis, se corroboró que la sustitución en α al azufre aporta mayor estabilidad a la sal, y que la longitud de la cadena alquilante influye negativamente en su estabilidad. Estos datos también concuerdan con los hallados por el estudio topológicos, que muestran una acumulación de densidad electrónica mayor en el BCP para los enlaces S-alquilo para los cationes más estables (1,2,5-tmt, 1-mbt y 1,2-dmbt), y disminuye para los cationes menos estables (2e1-mt, 1,3-dmt, 1e2-mbt y 1b2-mbt). Esta magnitud, junto con el laplaciano de la densidad de carga en el BCP son indicadores importantes de fortaleza de enlace.

Finalmente, y como era esperable, el estudio de aromaticidad mostró que la aromaticidad del anillo de tiofeno se pierde luego de la S-alquilación. Pero, cuando se trata de benzo[b]tiofenios, el carácter aromático del anillo fusionado de seis miembros no se ve significativamente afectado. Ésta puede ser una de las causas de la mayor estabilidad de los 1-metilbenzo[b]tiofenios frente a los demás cationes.

4 Sales de tiofenio. Aplicación analítica en métodos de extracción y preconcentración



En este capítulo se discute la aplicabilidad analítica de los líquidos iónicos basados en tiofenio, en extracciones de diferentes analitos de sedimentos. Para una mejor organización se encuentra dividido en dos secciones.

En la primera, se detalla la utilización de bromuro de *S*-butilitiofenio en la extracción asistida por ultrasonido de hidrocarburos aromáticos policíclicos en sistemas modelo y en muestras de sedimentos. En estas condiciones se lograron recuperaciones que varían entre el 65 y 90%, en 15 minutos de sonicación.

En la segunda sección, se describe la síntesis y caracterización de dos nuevos líquidos iónicos de cadena larga, que luego son empleados en la extracción promovida por ultrasonidos de cadmio en sedimento de una muestra enriquecida y de un material de referencia certificado, obteniéndose recuperaciones del 91% de la fracción movilizable, en 9 minutos de sonicación.

4.1 Introducción

4.1.1 Líquidos iónicos aplicados en tratamiento de muestras

El empleo de líquidos iónicos (ILs) en la preparación de muestras ha crecido de forma exponencial en las últimas dos décadas (Gráfico 4.1). El primer trabajo en el que se utilizó un IL como extractante fue publicado en el año 1998, empleando hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio para extraer derivados del benceno de una matriz acuosa, obteniéndose recuperaciones satisfactorias.²²⁸ Desde entonces, su uso se ha diversificado considerablemente^{229,230} empleándose en matrices ambientales,^{231,232} en alimentos,^{233,234} cosméticos^{235,236,237} y en productos tecnológicos.^{238,239}

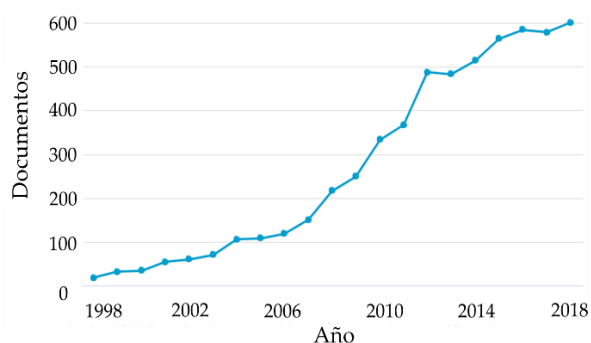


Gráfico 4.1 Publicaciones anuales para líquidos iónicos en extracciones. Palabras claves “*ionic liquids*” and “*extraction*”, limitadas a química. Fuente: Scopus, diciembre de 2018.

²²⁸ J. G. Huddleston, H. D. Willauer, R. P. Swatoski, A. E. Visser, R. D. Rogers, *Chem. Commun.* **1998**, 0, 1765–66

²²⁹ G. A. Baker, S. N. Baker, S. Pandey, F. V. Bright, *Analyst* **2005**, 130, 800

²³⁰ T. D. Ho, C. Zhang, L. W. Hantao, J. L. Anderson, *Anal. Chem.* **2014**, 86, 262–85

²³¹ L. Vidal, E. Psillakis, C. E. Domini, N. Grané, F. Marken, A. Canals, *Anal. Chim. Acta* **2007**, 584, 189–95

²³² J. F. Liu, G. Bin Jiang, Y. G. Chi, Y. Q. Cai, Q. X. Zhou, J. T. Hu, *Anal. Chem.* **2003**, 75, 5870–76

²³³ M. Yang, Y. Gu, X. Wu, X. Xi, X. Yang, W. Zhou, H. Zeng, S. Zhang, R. Lu, H. Gao, J. Li, *Food Chem.* **2018**, 239, 797–805

²³⁴ M. A. Farajzadeh, M. Bamorowat, M. R. A. Mogaddam, *Talanta* **2016**, 160, 211–16

²³⁵ I. Pacheco-Fernández, V. Pino, J. H. Ayala, A. M. Afonso, *J. Chromatogr. A* **2018**, 1559, 102–11

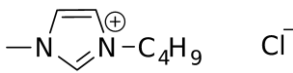
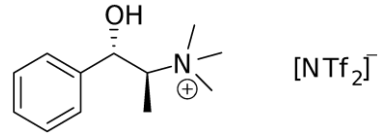
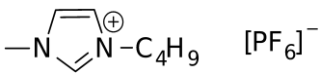
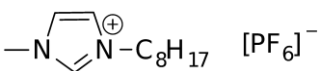
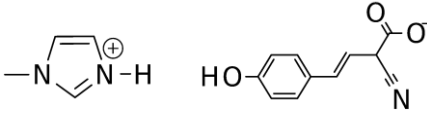
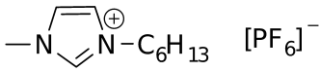
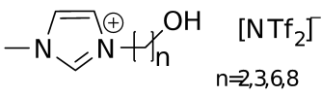
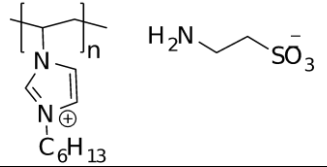
²³⁶ H. Wang, H. Zhang, S. Wei, Q. Jia, *J. Chromatogr. A* **2018**, 1566, 23–31

²³⁷ R. Liu, Y. Liu, C. Cheng, Y. Yang, *Chromatographia* **2017**, 80, 783–91

²³⁸ J. F. Liu, N. Li, G. Bin Jiang, J. M. Liu, J. Å. Jönsson, M. J. Wen, *J. Chromatogr. A* **2005**, 1066, 27–32

²³⁹ V. Zare-Shahabadi, P. Asaadi, F. Abbasitabar, A. Shirmardi, *Artic. J. Braz. Chem. Soc* **2017**, 28, 887–94

Tabla 4.1 Ejemplos de aplicaciones analíticas de distintos líquidos iónicos y las propiedades fisicoquímicas que los hace útiles para tal fin.

Estructura	Nombre	Propiedades utilizadas	Función	Ref.
	Cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio	Naturaleza dual en separaciones	Recubrimiento en columnas de GC	241
	Bis(trifluorometansulfonil)-imida de (1S,2R)-N,N,N-tirmetilefedrinio	Quiralidad en separaciones	Fase estacionaria quiral de columna de GC	242
	Hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio	Volatilidad despreciable	Medio extractante para el acoplamiento entre SDME y GC/MS	243
	Hexafluorofosfato de 1-octil-3-metilimidazolio	Volatilidad despreciable y viscosidad alta	Medio extractante en LPME y HFSLM	244
	α -ciano-4-hidroxicinamato de metilimidazolio	Volatilidad despreciable	Matrices para MALDI-MS	245
	Hexafluorofosfato de 1-hexil-3-metilimidazolio	Solubilidad en agua dependiente de la temperatura	Solvente de extracción en microextracción dispersiva en fase líquida	246
	Bis(trifluorometansulfonil)-imida de 1-hidroxiálquil-3-metilimidazolio n=2,3,6,8	Diseñabilidad	Solventes de extracción	247
	Taurato de poli-(1-hexil-3vinilimidazolio)	Estabilidad a largo plazo	Recubrimientos para SPME	248

Debido a sus propiedades fisicoquímicas, la principal aplicación de los ILs en química analítica ha sido en la separación de especies de interés, ya que poseen buena extractabilidad tanto de analitos orgánicos como inorgánicos²⁴⁰ (Tabla 4.1). Por ejemplo, se los ha empleado como recubrimiento en columnas de cromatografía gaseosa (GC) puesto que poseen un comportamiento dual, que permite separar analitos tanto polares, como apolares.²⁴¹ Incluso se pueden obtener excelentes separaciones de mezclas de enantiómeros si se los emplea como recubrimiento de la fase estacionaria de columnas quirales para GC.²⁴² Su volatilidad prácticamente nula ha sido aprovechada en microextracciones en gota y posterior determinación de los analitos por GC.²⁴³ La utilización de un IL viscoso²⁴⁴ permite la formación de una gota de mayor tamaño, que se puede mantener durante más tiempo tanto al realizar la inmersión directa como en el espacio de cabeza (*head space*), dando factores de enriquecimiento mucho mayores que los obtenidos con solventes tradicionales como el octanol. La escasa volatilidad y la capacidad de disolver una gran cantidad de analitos ha permitido que se utilice los ILs técnicas de ionización MALDI (desorción/ionización láser asistida por matriz) acoplada a espectroscopía de masas, otorgando tanto las ventajas de las matrices sólidas en cuanto a la estabilidad frente a la evaporación, como la homogeneidad de distribución del analito típica de las matrices líquidas.²⁴⁵

Algunos ILs poseen una solubilidad en agua variable con la temperatura, y esta propiedad puede ser explotada analíticamente. En particular, se los ha empleado en microextracciones dispersivas en fase líquida: a alta temperatura el IL y la matriz acuosa forman un sistema homogéneo, mientras que al enfriarse, se produce una separación de fases, extrayendo y preconcentrando los analitos en la fase rica en IL.²⁴⁶

Por otro lado, las propiedades del IL pueden modificarse drásticamente mediante la introducción de grupos funcionales en su cadena alquílica. Por ejemplo, se encontró que el

²⁴⁰ H. Zhao, S. Xia, P. Ma, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2005**, *80*, 1089–96

²⁴¹ Z. Q. Tan, J. F. Liu, L. Pang, *TrAC - Trends Anal. Chem.* **2012**, *39*, 218–27

²⁴² J. Ding, T. Welton, D. W. Armstrong, *Anal. Chem.* **2004**, *76*, 6819–22

²⁴³ E. Aguilera-Herrador, R. Lucena, S. Cárdenas, M. Valcárcel, *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 793–800

²⁴⁴ T. Welton, J. S. Wilkes, M. J. J. Zaworotko, A. G. Fadeev, M. M. Meagher, A. E. Visser, D. W. Armstrong, L. He, Y.-S. Liu, J. L. Anderson, J. Ding, L. C. Branco, J. G. Crespo, C. A. M. Afonso, *Chem. Soc., Chem. Commun* **1999**, *99*, 39

²⁴⁵ D. W. Armstrong, L. K. Zhang, L. He, M. L. Gross, *Anal. Chem.* **2001**, *73*, 3679–86

²⁴⁶ Q. Zhou, H. Bai, G. Xie, J. Xiao, *J. Chromatogr. A* **2008**, *1177*, 43–49

citocromo C (una proteína rica en lisina) puede ser extraída cuantitativamente hacia un líquido iónico hidrofóbico funcionalizado con grupos hidroxilo en presencia de un éter corona, aunque la misma extracción falla cuando el IL posee otros grupos funcionales, como éteres o carbonilos.²⁴⁷

La presencia de grupos funcionales capaces de polimerizar ha permitido que los ILs puedan utilizarse como un recubrimiento durable en fibras de microextracción en fase sólida (SPME), otorgando una alta reproducibilidad de resultados y la posibilidad de modular su selectividad con la elección del anión.²⁴⁸

²⁴⁷ K. Shimojo, N. Kamiya, F. Tani, H. Naganawa, Y. Naruta, M. Goto, *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 7735–42

²⁴⁸ Q. Zhao, J. C. Wajert, J. L. Anderson, *Anal. Chem.* **2010**, *82*, 707–13

4.2 Objetivos

Debido a sus propiedades fisicoquímicas únicas, los líquidos iónicos han mostrado ser extractantes altamente eficientes en la preparación de muestras. Por otra parte, tanto el cadmio, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) se encuentran presentes en sedimentos.

El objetivo de este capítulo es emplear líquidos iónicos basados en cationes derivados de tiofenio como agente extractante en la determinación de PAHs y metales pesados como cadmio en la fracción biodisponible de sedimentos. Además, se propone sintetizar ILs estables de cadena larga basados en benzotiofenio y analizar el efecto que tiene la longitud de la cadena en la extracción de cadmio.

4.3 Discusión de resultados

4.3.1 Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) como contaminantes de sedimentos

Los PAHs son una serie de compuestos formados por anillos aromáticos condensados. Estos contaminantes, frecuentemente introducidos al medio marino y costero, pueden provenir de fuentes naturales, como erupciones volcánicas, o antrópicas, como procesos de combustión incompleta de combustible, vertidos industriales o derrames de petróleo.²⁴⁹ Debido a su alta capacidad de adsorción sobre material particulado y su baja solubilidad en agua, los PAHs se acumulan en los sedimentos de grano fino, representando un riesgo para los ecosistemas acuáticos, dado que han sido definidos como tóxicos, mutagénicos y cancerígenos.^{250,251} Debido a esto es importante su monitorización en los ambientes marino costeros.

La determinación de estos compuestos orgánicos presentes en matrices sólidas depende de una adecuada técnica de extracción, lo que constituye una etapa crucial del proceso analítico.²⁵² Entre los métodos más frecuentemente usados podemos citar el Método EPA 3540 C, el cual utiliza la técnica de extracción Soxhlet que requiere mucho tiempo (entre 15 y 24 horas) y consume grandes volúmenes de solventes orgánicos convencionales (hexano, acetona, diclorometano, entre otros) que son volátiles y exhiben una toxicidad de moderada a alta.^{253,254} Además se emplea la extracción acelerada con solvente (ASE),²⁵⁵ que utiliza solventes a alta temperatura y presión; por otro lado, la dispersión de la matriz en la fase sólida (MSPD),^{256,257} que consiste en la separación de los analitos por dispersión de la

²⁴⁹ A. H. Arias, A. Vazquez-Botello, N. Tombesi, G. Ponce-Vélez, H. Freije, J. Marcovecchio, *Environ. Monit. Assess.* **2010**, *160*, 301–14

²⁵⁰ A. H. Arias, C. V. Spetter, R. H. Freije, J. E. Marcovecchio, *Estuar. Coast. Shelf Sci.* **2009**, *85*, 67–81

²⁵¹ T. Vo-Dinh, *Chemical Analysis of Polycyclic Aromatic Compounds*, Wiley, **1989**

²⁵² D. A. Dzombak, R. G. Luthy, *Soil Sci.* **1984**, *137*, 292–308

²⁵³ M. C. Kennicutt, T. J. McDonald, G. J. Denoux, S. J. McDonald, *Mar. Pollut. Bull.* **1992**, *24*, 499–506

²⁵⁴ T. F. Guerin, *J. Environ. Monit.* **1999**, *1*, 63–67

²⁵⁵ S. Net, D. Dumoulin, R. El-Osmani, V. Delcourt, M. Bigan, B. Ouddane, *Appl. Geochemistry* **2014**, *40*, 126–34

²⁵⁶ [29] M. T. Pena, M. C. Casais, M. C. Mejuto, R. Cela, *Anal. Chim. Acta* **2008**, *626*, 155–65

²⁵⁷ Y. Moliner-Martínez, R. A. González-Fuenzalida, R. Herráez-Hernández, P. Campíns-Falcó, J. Verdú-Andrés, *J. Chromatogr. A* **2012**, *1263*, 43–50

muestra en un soporte sólido, y posterior elución con un solvente; y otras técnicas como ultrasonidos,²⁵⁸ microondas²⁵⁹ y el uso de vortex.²⁶⁰

4.3.1.1 Extracción de PAHs de sedimento utilizando bromuro de S-butiltiofenio

En la última década se han empleado líquidos iónicos derivados de imidazoles (bromuro de 1-hexadecil-3-metilimidazolio) en la extracción y/o preconcentración de PAHs de sedimentos.^{261,262}

En este capítulo se describe un método de extracción para evaluar el contenido total de PAHs de una forma sencilla y fácil, utilizando la sal de butiltiofenio (sintetizada y descrita en el capítulo 1) como agente extractante, la asistencia de ultrasonidos como fuente de energía y la espectroscopía de fluorescencia como técnica de detección y cuantificación. Esta técnica fue seleccionada debido a la alta fluorescencia que presentan los PAHs. Los espectros de fluorescencia de una solución conteniendo criseno (empleado como estándar) y la sal de tiofenio ($\lambda_{exc}250/\lambda_{em}378$ nm) es consistente con la literatura reportada (Gráfico 4.2).²⁶³ El máximo de emisión del criseno disuelto en la solución de la sal exhibe un desplazamiento batocrómico respecto al máximo de emisión obtenido en hexano. Un efecto similar se observó para una solución de PAHs en líquido iónico (BMIm PF₆) comparado con el obtenido en acetonitrilo.²⁶⁴

²⁵⁸ L. Huang, S. M. Chernyak, S. A. Batterman, *Sci. Total Environ.* **2014**, 487, 173–86

²⁵⁹ P. Sibiya, L. Chimuka, E. Cukrowska, H. Tutu, *Environ. Monit. Assess.* **2013**, 185, 5537–50

²⁶⁰ G. Leng, G. Lui, Y. Chen, H. Yin, D. Dan, *J. Sep. Sci.* **2012**, 35, 2796–2804

²⁶¹ V. Pino, J. L. Anderson, J. H. Ayala, V. González, A. M. Afonso, *J. Chromatogr. A* **2008**, 1182, 145–52

²⁶² B. Delgado, V. Pino, J. L. Anderson, J. H. Ayala, A. M. Afonso, V. González, *Talanta* **2012**, 99, 972–83

²⁶³ J. L. Anderson, D. W. Armstrong, G.-T. Wei, *Anal. Chem.* **2006**, 78, 2892–2902

²⁶⁴ K. A. Fletcher, S. Pandey, I. K. Storey, A. E. Hendricks, S. Pandey, *Anal. Chim. Acta* **2002**, 453, 89–96

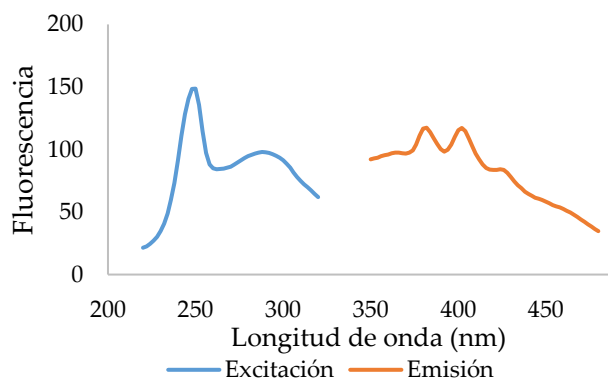


Gráfico 4.2 Espectros de fluorescencia de excitación y emisión de criseno en disolución de bromuro de S-butiltiofenio

4.3.1.2 Optimización de la capacidad extractante de la sal de tiofenio

Para evaluar la capacidad extractante de la solución acuosa de bromuro de S-butiltiofenio (1-BTBr) se llevó a cabo un test muy simple: una solución estándar de criseno en hexano se extrajo con una solución acuosa de la sal de tiofenio, empleando energía de ultrasonido (US, ver parte experimental). El primer paso fue optimizar las variables operacionales que influyen en el proceso de extracción: los ciclos de exposición al ultrasonido, el tiempo y la potencia de sonicación. El tiempo de sonicación se estudió entre 5 y 30 minutos, sin embargo, fueron suficientes 20 minutos para alcanzar altas recuperaciones del PAHs estudiado. La sonda de ultrasonidos, trabajando a una potencia de 90 Watts, permitió obtener recuperaciones cercanas al 90%. El empleo de potencias mayores, no mejoró la recuperación. Es importante destacar que la sonda fue operada en el modo de pulsos (10 segundos encendida, seguidos de 20 segundos apagada), ya que condiciones más severas provocan que el sistema entre en ebullición y el líquido se proyecte fuera del recipiente. Además, se observó que los PAHs pueden sufrir degradación bajo sonicación, y está demostrado que un aumento de potencia y de frecuencia promueven este fenómeno.²⁶⁵

A lo largo del tiempo de sonicación se observó una disminución de la señal en la fase orgánica (Gráfico 4.3.a) junto a un aumento en la fluorescencia de la fase acuosa (Gráfico 4.3.b).

²⁶⁵ E. Psillakis, G. Goula, N. Kalogerakis, D. Mantzavinos, *J. Hazard. Mater.* **2004**, *108*, 95–102

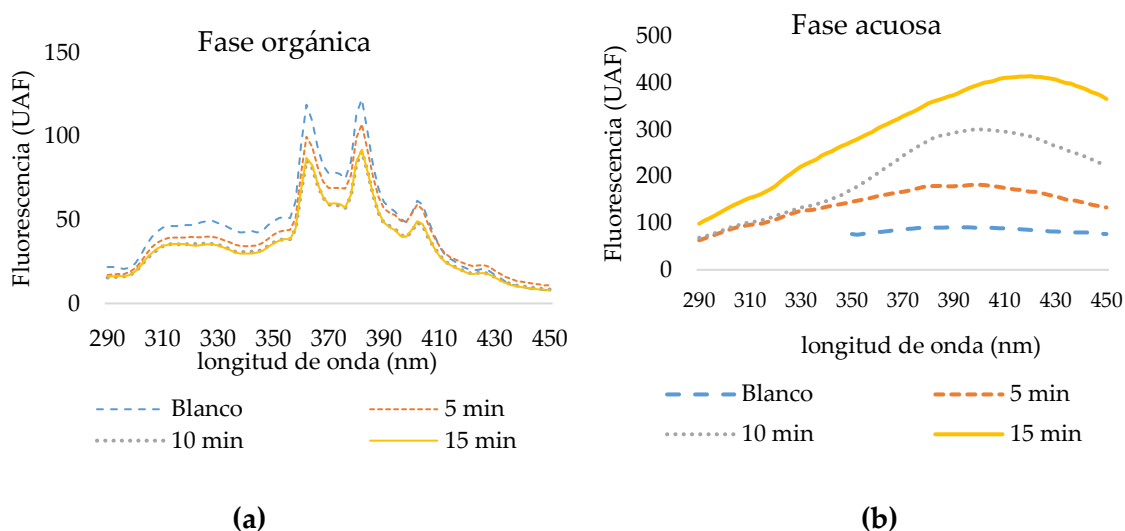


Gráfico 4.3 Prueba modelo de extracción de criseno en función del tiempo: a) fase orgánica; b) fase acuosa.

Es importante mencionar que, previo al empleo de la solución de sal en la extracción, es necesario hacer un lavado con CH_2Cl_2 , ya que la presencia de tiofeno sin reaccionar (aunque solamente sea en trazas), apaga la fluorescencia de los PAHs.

4.3.1.3 Aplicación en muestras de sedimentos

Con el objeto de evaluar la aplicabilidad del agente extractante 1-BTBr en sistemas reales, se estudió su empleo en muestras de sedimento con distinto nivel de concentración de PAHs (37, 700, 3300 y 20.000 ppb), evaluadas por métodos convencionales. Para determinar la capacidad extractiva del 1-BTBr, se sonicó aproximadamente 300 mg de sedimento en una disolución de 1-BTBr de una concentración 0,2 mM (Figura 4.1), registrando el espectro de fluorescencia del sobrenadante cada 5 minutos.



Figura 4.1 Sonicación de un sedimento contaminado con PAHs en 1-BTBr 0,2 mM.

El Gráfico 4.4 muestra claramente que la señal de fluorescencia aumentó hasta los 15 minutos de sonicación, indicando un efectivo proceso de extracción. A partir de ese momento, la señal fluorescente comenzó a disminuir hasta prácticamente desaparecer a los 30 minutos, sugiriendo que los PAHs son degradados en el proceso. Paralelamente, se realizó la misma extracción en agua deuterada. Los espectros de resonancia magnética nuclear tomados a lo largo del tiempo indicaron que también se produce la degradación de la sal de tiofenio. Como consecuencia, fue imposible reutilizar la sal en sucesivas extracciones. Los valores de recuperación se encuentran entre 65, 80, 70 y el 90% para niveles bajos y altos de PAHs, respectivamente.

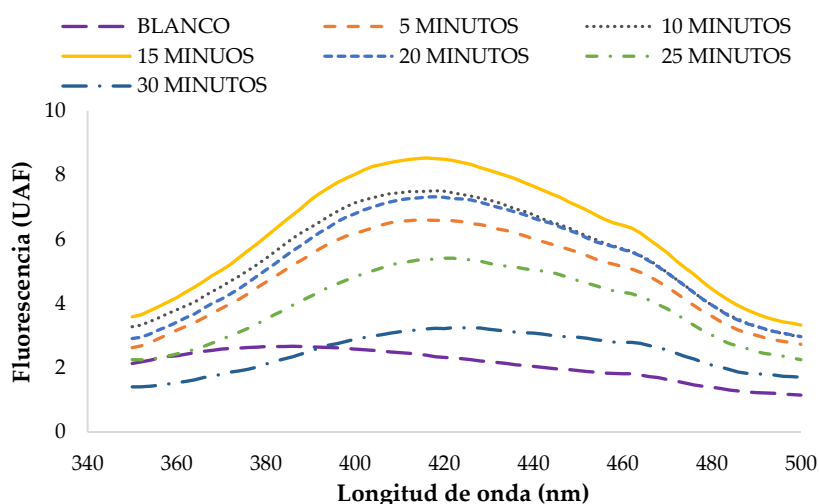


Gráfico 4.4 Espectros de fluorescencia de una muestra real en función del tiempo.

4.3.2 Aplicación de ILs derivados de benzotiofenio a la determinación de cadmio

En medios acuáticos, los metales pesados usualmente se unen al sedimento por adsorción, complejación y coprecipitación, resultando en una menor biodisponibilidad de los mismos.^{266,267,268} La biodisponibilidad de los metales influye en su toxicidad y en la posibilidad de que entren a la cadena alimenticia. Es importante mencionar que la

²⁶⁶ M. De Jonge, R. Blust, L. Bervoets, *Environ. Pollut.* **2010**, *158*, 1381–91

²⁶⁷ G. T. Ankley, E. N. Leonard, V. R. Mattson, *Water Res.* **1994**, *28*, 1071–76

²⁶⁸ P. Pengthamkeerati, N. Kornkanitnan, S. Sawangarreruks, N. Wanichacheva, C. Wainiphithapong, N. Sananwai, *J. Environ. Sci. Heal. Part A* **2013**, *48*, 1356–64

concentración total de metales en muestras ambientales no es un buen indicador de su biodisponibilidad, movilidad y toxicidad, ya que su comportamiento en el ambiente depende críticamente de su forma química.^{269,270} La actividad fisicoquímica (y biológica) de los metales en sedimentos está regida por las formas de enlace en que aparecen asociados a las diferentes fases geoquímicas, ya que no todas presentan igual impacto en el medio. En la actualidad, es ampliamente aceptado que el estudio de los metales en las diferentes fases se denomina especiación.²⁷¹

Existen dos aproximaciones diferentes a lo que normalmente se denomina especiación: la primera se basa en la identificación y cuantificación de especies químicas;²⁷² mientras que el segundo enfoque se basa en el fraccionamiento de los metales de la muestra, utilizando diferentes reactivos o extractantes (conocido como extracción secuencial).^{273,274} Sin embargo, sería más apropiado definirla como “especiación definida operacionalmente”, en lugar de solo especiación. En este caso, la fracción de metal individualizada va a depender de los extractantes y las condiciones operativas con las que se lleva a cabo la extracción.

Uno de los primeros protocolos de extracción secuencial fue desarrollado por Förstner y colaboradores.²⁷⁵ El proceso extractivo consiste en cinco etapas sucesivas, en las que se extrae primero la fracción intercambiable de los metales, luego la carbónica, después la fácilmente reducible, la moderadamente reducible y finalmente la oxidable. Otros procedimientos surgieron después de éste, con modificaciones operativas o distintos extractantes.^{276,277,278} Esta gran variedad de métodos, junto con la falta de materiales de referencia han dificultado la posibilidad de validar procedimientos y comparar los resultados a una escala mundial. Debido a lo mencionado, el Programa de Estándares, Mediciones y Testeo (antes conocido como BCR) estableció un esquema general de

²⁶⁹ Z. Mester, C. Cremisini, E. Ghiara, R. Morabito, *Anal. Chim. Acta* **1998**, 359, 133–42

²⁷⁰ W. J. Berry, D. J. Hansen, W. S. Boothman, J. D. Mahony, D. L. Robson, D. M. Di Toro, B. P. Shipley, B. Rogers, J. M. Corbin, *Environ. Toxicol. Chem.* **1996**, 15, 2067–79

²⁷¹ Ş. Tokalioğlu, Ş. Kartal, L. Elçi, *Anal. Chim. Acta* **2000**, 413, 33–40

²⁷² S. Caroli, *Element Speciation in Bioinorganic Chemistry*, Wiley, **1996**

²⁷³ H. Muntau, P. Quevauviller, B. Griepink, *Int. J. Environ. Anal. Chem.* **1993**, 51, 135–51

²⁷⁴ P. Quevauviller, *Fresenius J. Anal. Chem.* **1996**, 354, 515–20

²⁷⁵ U. Förstner, *Int. J. Environ. Anal. Chem.* **1993**, 51, 5–23

²⁷⁶ E. Helios-Ryhicka, *Environ. Technol. Lett.* **1983**, 4, 515–20

²⁷⁷ J. F. López-sánchez, R. Rubio, G. Rauret, *Int. J. Environ. Anal. Chem.* **1993**, 51, 113–21

²⁷⁸ G. Rauret, R. Rubio, J. F. López-Sánchez, *Int. J. Environ. Anal. Chem.* **1989**, 36, 69–83

procedimiento extractivo en tres etapas y produjo un material de referencia certificado (BCR 701) para Cd, Cr, Cu, Ni, Pb y Zn. Las fracciones de metales extraídas por este procedimiento de tres pasos son la fracción intercambiable/carbónica (se lleva a cabo con ácido acético 0,11 M), la fácilmente reducible (con clorhidrato de hidroxilamina 0,5 M) y la oxidable (tratamiento con peróxido de hidrógeno).²⁷⁹ Si bien esta técnica da buenos resultados, y es la que internacionalmente se utiliza en los estudios ambientales, resulta laboriosa y consume mucho tiempo (cada uno de los pasos lleva aproximadamente unas 16 horas). A pesar de esto, son escasos los trabajos que se enfocan en reducir los tiempos de extracción. Por ejemplo, Godlewska-Żyłkiewicz y colaboradores²⁸⁰ fueron capaces de determinar Cd, Pb y Ni movilizables en suelo, mediante una extracción asistida por una sonda ultrasónica en 27 minutos. Por otra parte, Baig y colaboradores²⁸¹ llevaron a cabo la especiación de Cd, Cu, Cr, Ni, Pb y Zn en sedimentos de lago, realizando la extracción con ultrasonidos (15-30 minutos) y también con microondas (1-2 minutos). En ambos casos, los resultados obtenidos fueron comparables con el método tradicional.

4.3.2.1 Síntesis y caracterización de líquidos iónicos de cadeba larga

Teniendo en cuenta que la S-alquilación de benzotiofeno con cadenas diferentes a metilo (Figura 4.2) dan rendimientos bajos y son muy inestables (capítulo 2, Tabla 2.4, página 69), se sintetizaron líquidos iónicos de cadena larga a través de la sustitución en el anillo.

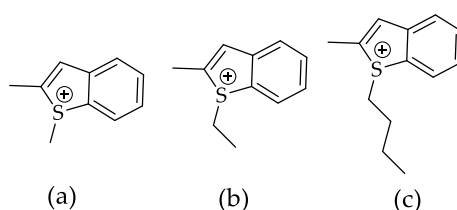


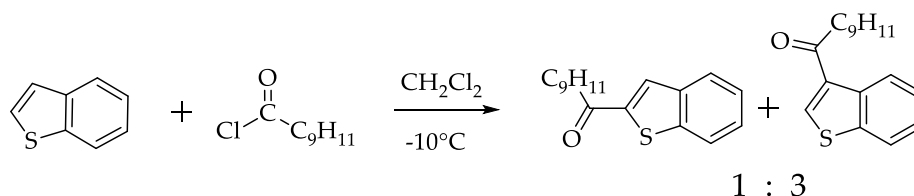
Figura 4.2 2-metilbenzotiofenos S-alquilados con cadena de longitud creciente: a) 1,2-dimetilbenzotiofenio; b) 1-etil-2-metilbenzotiofenio; c) 1-butil-2-metilbenzotiofenio.

²⁷⁹ R. A. Sutherland, *Anal. Chim. Acta* **2010**, 680, 10–20

²⁸⁰ B. Leśniewska, M. Krymska, E. Świerad, J. Wiater, B. Godlewska-Żyłkiewicz, *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2016**, 23, 25093–104

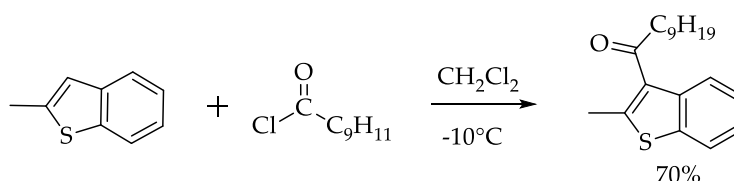
²⁸¹ M. B. Arain, T. G. Kazi, M. K. Jamali, N. Jalbani, H. I. Afridi, J. A. Baig, *J. Hazard. Mater.* **2008**, 154, 998–1006

Inicialmente, se llevó a cabo la reacción de acilación de Friedel-Craft sobre benzotiofeno utilizando cloruro de decanoilo como acilante y tricloruro de aluminio, a baja temperatura en diclorometano.^{282,283} La reacción dio como resultado una mezcla de regioisómeros α y β en una proporción 1:3, no pudiendo ser separados por cromatografía (Esquema 4.1).



Esquema 4.1 Acilación de benzotiofeno con cloruro de decanoilo.

Cuando se utilizó al 2-metilbenzotiofeno como sustrato de partida, se obtuvo un único producto de acilación, con un rendimiento del 70% (Esquema 4.2).



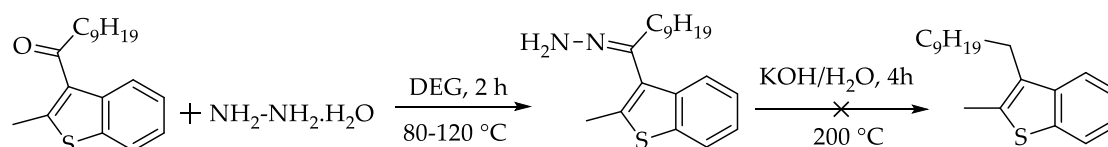
Esquema 4.2 Acilación de 2-metilbenzotiofeno con cloruro de decanoilo.

Para lograr obtener el aquilbenzotiofeno correspondiente, se intentó la reducción del carbonilo a metileno por el método de Wolff-Kishner,²⁸⁴ con resultados negativos en reiteradas oportunidades (Esquema 4.3).

²⁸² D. Dragas, H. Tanojo, J. Brussee, H. E. Junginger, H. E. Boddé, *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **1996**, 329, 465–67

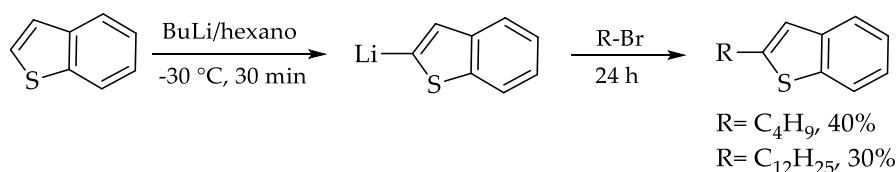
²⁸³ T. Okuyama, Y. Tani, K. Miyake, Y. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1634–38

²⁸⁴ J. G. Pomonis, C. L. Fatland, F. R. Taylor, *J. Chem. Eng. Data* **1976**, 21, 233–36



Esquema 4.3 Reducción de 1-(2-metilbenzo[b]tiofen-3-il)decan-1-ona mediante una reacción de Wolff-Kishner.

Debido a que la ruta sintética no dio los resultados esperados, se empleó una ruta similar a la preparación de 2-metilbenzotiofeno (Esquema 4.4). Así, a una disolución de benzotiofeno en THF seco, a -30°C y bajo atmósfera de argón se le agregó un exceso de BuLi en hexano. Sobre el 2-benzotiofenil litio generado, y a baja temperatura, se agregó lentamente el alquilante (bromuro de butilo o dodecilo), se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. Una vez finalizada la reacción, se agregó agua lentamente, y se extrajo con diclorometano.

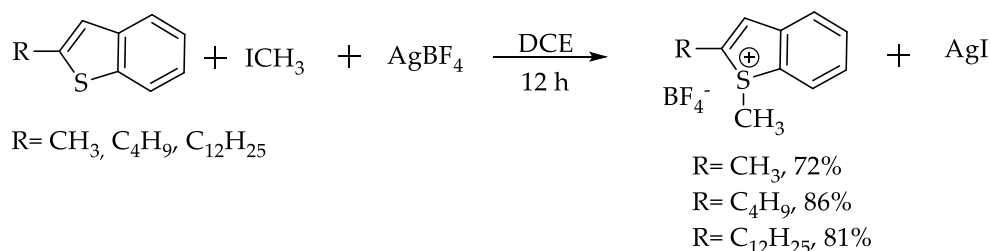


Esquema 4.4 Metalación de tiofeno y posterior α sustitución con un grupo butilo o dodecilo.

Una vez seca y evaporada la fase orgánica, se procedió a su purificación. En el caso del 2-butilbenzotiofeno, la impureza mayor es el benzotiofeno de partida que se elimina simplemente aplicando vacío a temperatura ambiente (este compuesto sublima con facilidad), el residuo se filtró a través de sílica. Para la purificación del 2-dodecilbenzotiofeno, primero se destiló a presión reducida el bromuro de dodecilo en exceso, y luego se filtró a través de sílica.

La cuaternización se llevó a cabo de forma térmica, agitando en dicloroetano durante 12 horas el tiofeno junto con el tetrafluoroborato de plata y yoduro de metilo en exceso (Esquema 4.5). A pesar de que esta sal de plata proporcionó los rendimientos más bajos, se

eligió al BF_4^- como anión por la mayor solubilidad en agua que este proporciona (capítulo 2, página 72) Para los dos compuestos nuevos se obtuvieron rendimientos superiores al 80%.



Esquema 4.5 S-alquilación de los benzotiofenos α sustituidos con yoduro de metilo y tetrafluoroborato de plata.

Con el objeto de confirmar que estas dos nuevas sales sean efectivamente líquidos iónicos, se llevó a cabo los estudios por DSC (para 1,2-dmbt BF_4^- se describe en el capítulo 2, página 74, sección 2.3.4). Para el tetrafluoroborato de 2-butil-1-metilbenzo[b]tiofenio (2b1-mbt BF_4^-) el ciclo se hace de forma inversa (Figura 4.3). Teniendo en cuenta que a temperatura ambiente el compuesto es líquido, se inicia el barrido con un enfriamiento de $5^\circ \text{C}/\text{min}$ hasta alcanzar los -50°C , sin observarse transiciones. Luego, durante el calentamiento, a -29°C se tuvo lugar una transición vítrea, con un cambio de capacidad calorífica (ΔC_p) de $0,17 \text{ J/g}^\circ\text{C}$. La inversa de esta transición no ocurrió en el segundo ciclo de enfriamiento. En el intervalo estudiado ($-50^\circ \text{C} - +20^\circ\text{C}$), el líquido iónico no solidifica en ningún momento.

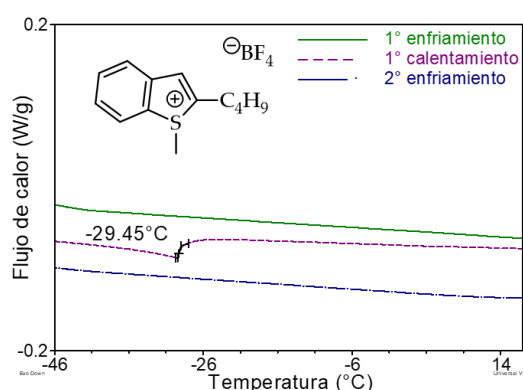


Figura 4.3 Barrido DSC para el tetrafluoroborato de 2-butil-1-metilbenzotiofenio

El tetrafluorborato de 2-dodecil-1-metilbenzotiofenio (2d1-mbt BF₄), que es sólido a temperatura ambiente, funde a 62 °C durante el primer ciclo de calentamiento (Figura 4.4), con un cambio entálpico de 32 kJ/mol y al enfriar no cristaliza, pero en un segundo ciclo de calentamiento, solidifica a -18° C ($\Delta H= 2,1$ kJ/mol), y vuelve a fundir a -10 °C ($\Delta H= 3,2$ kJ/mol).

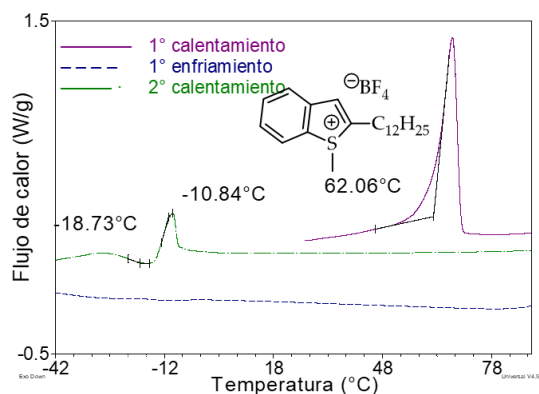


Figura 4.4 Barrido DSC para el tetrafluorborato de 2-butil-1-metilbenzotiofenio

4.3.2.2 Síntesis y Extracción de cadmio empleando sales de S-metilbenzotiofenio sustituidos con cadenas laterales de longitud variable

En esta sección, se describe la metodología para extraer la fracción biodisponible de cadmio de sedimentos, empleando líquidos iónicos basados en tiofenio como agente extractante y ultrasonidos como fuente de energía.

4.3.2.2.1 Optimización del proceso de extracción

Para llevar a cabo la optimización del proceso extractivo, se utilizó una muestra de sedimento (con niveles de cadmio menores al límite de detección), previamente tamizado y muflado, fortificado con una cantidad conocida de cadmio para lograr un nivel de 7,3 ppm de metal movilizable.

Según la literatura, la extracción y preconcentración de metales mediante líquidos iónicos²⁸⁵ se ve favorecida por la utilización de agentes quelantes^{286,287} medios ácidos²⁸⁸ y

²⁸⁵ A. Stojanovic, B. K. Keppler, *Sep. Sci. Technol.* **2012**, 47, 189–203

²⁸⁶ S. M. Álvarez, N. E. Llamas, A. G. Lista, M. B. Álvarez, C. E. Domini, *Ultrason. Sonochem.* **2017**, 34, 239–45

surfactantes²⁸⁹ para promover la solubilización de iones metálicos. Por este motivo, se realizó una serie de ensayos preliminares (Tabla 4.2) para encontrar la mejor combinación de reactivos que pueden ayudar a la extracción del Cd movilizable en sedimentos.

Tabla 4.2 Pruebas de extracción de Cd en diferentes sistemas extractivos.^a

Entrada	Líquido iónico ^c	Ac. Acético (μl)	Otro	Recuperación (%) ^b
1	1,2dmbt BF ₄	100	-	84
2	-	100	-	78
3	1,2dmbt BF ₄	100	2-mbt ^d	84
4	1,2dmbt BF ₄	-	2-mbt ^d	2,8
5	BMI _m Cl	-	-	1,4
6	BMI _m Cl	100	-	74
7	1,2dmbt BF ₄	-	Triton X100 ^e	9,8
8	-	-	Triton X100 ^e	6,1
9	1,2dmbt BF ₄	-	SDS ^e	6,1
10	-	-	SDS ^e	7,1
11	1,2dmbt BF ₄	-	CTAB ^e	40
12	-	-	CTAB ^e	10

^a 0,5 g de sedimento enriquecido con 7,3 ppm de Cd²⁺ movilizable, sonicados con un volumen de 5 ml de extractante; ^b de la porción movilizable; ^c 10 mM; ^d conc.; 3,3 mM; ^e conc. 4 %.

De acuerdo a las entradas 1 y 2 de la Tabla 4.2, se puede observar que la combinación del IL y el ácido acético permitieron obtener los mejores porcentajes de extracción. Teniendo en cuenta que existen registros bibliográficos donde se utilizan líquidos iónicos funcionalizados con azufre (con pares de electrones libres) para la extracción de metales pesados,^{290,291} o una mezcla de un líquido iónico comercial con un quelante azufrado,²⁹² se realizó la extracción adicionando benzo[b]tiofenio hasta alcanzar una concentración 1 mM, esperando que el 1,2dmbt BF₄ ayude a emulsionar al benzotiofenio en el seno del líquido y que éste a su vez pueda coordinarse con el metal y extraerlo. Como se observa en las entradas 3 y 4, la ausencia de ácido acético no beneficia la extracción. Para evaluar si el anillo heterocíclico tiene alguna influencia, esta misma experiencia se realizó con un IL proveniente

²⁸⁷ S. Tandy, K. Bossart, R. Mueller, J. Rirschel, L. Hauser, R. Schulin, B. Nowak, *Environ. Sci. Technol.* **2004**, *38*, 937–44

²⁸⁸ M. S. Álvarez, E. Gutiérrez, A. Rodríguez, M. Á. Sanromán, F. J. Deive, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, *53*, 8615–20

²⁸⁹ L. Yao, H. Liu, X. Wang, W. Xu, Y. Zhu, H. Wang, L. Pang, C. Lin, *Food Chem.* **2018**, *256*, 212–18

²⁹⁰ A. E. Visser, R. P. Swatloski, W. M. Reichert, R. Mayton, S. Sheff, A. Wierzbicki, J. Davis, R. D. Rogers, *Chem. Commun.* **2001**, *0*, 135–36

²⁹¹ R. Leyma, S. Platzler, F. Jirsa, W. Kandioller, R. Krachler, B. K. Keppler, *J. Hazard. Mater.* **2016**, *314*, 164–71

²⁹² G. T. Wei, Z. Yang, C. J. Chen, *Anal. Chim. Acta* **2003**, *488*, 183–92

de otro heterociclo (cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio, BMIm Cl), obteniéndose recuperaciones algo menores (entradas 5 y 6). Finalmente, se llevó a cabo la extracción utilizando distintos tipos de surfactantes, en ausencia de ácido acético, siendo los resultados poco favorables (entradas 7 - 12).

De la Tabla 4.2 se escoge la entrada 1 como condición base para llevar a cabo la optimización por diseño de experimentos. Entre las variables que pueden influir en la eficiencia de la extracción se encuentran: la potencia, los ciclos y el tiempo de sonicación, la concentración del ácido y el tipo de líquido iónico utilizado. Debido a que son demasiadas variables a optimizar se escoge el diseño Plackett-Burman²⁹³ (PB) como método de cribado (*screening*) para definir las variables que afectan significativamente al resultado.

El PB es un diseño no regular de dos niveles, donde el número de experimentos a realizarse es siempre múltiplo de 4. En este tipo de diseño, con n experimentos pueden determinarse hasta $n-1$ factores principales, pero si son menos las variables que están bajo estudio, los factores restantes van a ser variables fantasma (factores *dummy*), sin significado químico, pero van a servir para estimar el error experimental. Cuantos más *dummies* hayan, mejor va a ser la estimación del error, por lo que muchas veces resulta conveniente utilizar un diseño PB mayor al estrictamente necesario, ya que se obtiene una información de mejor calidad en la significancia de cada factor experimental.^{294,295}

Para este estudio se escogió un diseño de 12 experimentos, para analizar la significancia de 5 variables en dos niveles (Tabla 4.3), con 6 variables *dummies* para estimar el error.

²⁹³ R. L. Plackett, J. P. Burman, *Biometrika* **1946**, 33, 305

²⁹⁴ *Anal. Methods* **2013**, 5, 1901–3

²⁹⁵ T. Rakić, B. Jančić-Stojanovic, A. Malenović, D. Ivanović, M. Medenica, *J. Chemom.* **2012**, 26, 518–25

Tabla 4.3 Experimentos del diseño PB con las variables decodificadas y resultado de la recuperación de cadmio.^a

Exp.	Factor A	Factor B	Factor C	Factor D	Factor E	Recuperación (%) ^c
	Potencia (Watt)	Ciclos (%)	Tiempo (min)	Líquido Iónico ^b	Ác. Acético (µl)	
1	187	90	9	1,2dmbt BF ₄	100	85
2	187	50	9	1,2dmbt BF ₄	0	1,7
3	110	50	5	2b1mbt BF ₄	100	87
4	110	50	9	2b1mbt BF ₄	100	81
5	187	90	5	2b1mbt BF ₄	100	88
6	187	50	5	1,2dmbt BF ₄	100	82
7	110	90	5	1,2dmbt BF ₄	0	2,8
8	110	90	9	2b1mbt BF ₄	0	1,9
9	187	90	5	2b1mbt BF ₄	0	0,99
10	110	50	5	1,2dmbt BF ₄	0	0,99
11	110	90	9	1,2dmbt BF ₄	100	87
12	187	50	9	2b1mbt BF ₄	0	0,1

^a 0,5 g de sedimento enriquecido con 7,3 ppm de Cd²⁺ movilizable, sonicados con un volumen de 5 ml de extractante; ^b conc. 10 mM; ^c de la porción movilizable.

El tiempo de sonicación varió entre 5 y 9 minutos, la potencia entre 110 y 187 Watt y los ciclos de sonicación entre 50 y 90%. La potencia y los ciclos se escogieron teniendo en cuenta los límites recomendados para el equipo. Los dos líquidos iónicos elegidos fueron los de mayor solubilidad en agua (1,2dmbt BF₄ y 2b1mbt BF₄), a una concentración 10 mM.

El diagrama de Pareto (Gráfico 4.5) muestra que la única variable significativa es el ácido acético, indicando que por sí solos, estos líquidos iónicos no extraen cadmio. Sin embargo, se observa una mejora en el porcentaje de extracción cuando estos son utilizados. En cuanto a la variable significativa, se realizó una optimización paso a paso obteniéndose una recuperación del 92% con 200 µl de ácido acético.

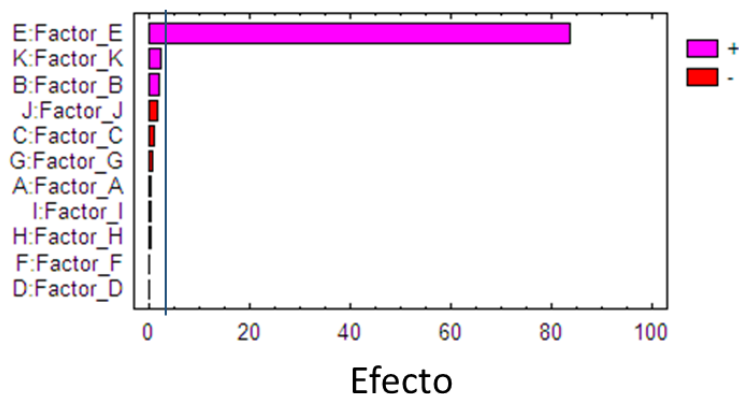


Gráfico 4.5 Gráfico de Pareto estandarizado para las variables optimizadas. Factor A: Potencia; factor B: ciclos; factor C: tiempo; factor D: tipo de líquido iónico; factor E: concentración de ácido acético; factores F – K; variables fantasma. La línea vertical que cruza el diagrama en 3,28 indica el límite de significación de las variables respecto a la respuesta.

4.3.2.2.2 Extracción de Cd en un sedimento de referencia BCR 701

Empleando las condiciones optimizadas (5 minutos de sonicación a 187 Watt y ciclos del 90% con 2b1mbt BF₄ 10 mM y 200 µl de ácido acético) se procedió a la extracción del material de referencia en cuya primera etapa (fracción intercambiable) informa un valor de 7,3 ppm, obteniéndose una recuperación del 91%.

Como ya se mencionó, los reportes bibliográficos que utilizan ultrasonidos para la extracción secuencial de metales en sedimentos son muy escasos. Algunos de ellos se resumen en la Tabla 4.4. Un punto en común en todos los trabajos es la drástica reducción del tiempo de extracción, que va de 16 horas de agitación en el procedimiento tradicional a 30 minutos o menos cuando se utiliza la energía de ultrasonidos. En la tabla se observa que el procedimiento llevado a cabo en esta Tesis (entrada 1), da recuperaciones muy similares al trabajo de Leśniewska y colaboradores,²⁹⁶ que utiliza también una sonda ultrasónica para llevar a cabo la extracción, pero la relación entre volumen de extractante y masa de sedimento es mayor (20 ml: 1 g). Los otros tres trabajos emplean baños de ultrasonidos y tiempos de extracción mayores. Las recuperaciones obtenidas por Relić y colaboradores²⁹⁷

²⁹⁶ B. Leśniewska, M. Krymska, E. Świerad, J. Wiater, B. Godlewska-Żyłkiewicz, *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2016**, *23*, 25093–104

²⁹⁷ D. Relić, D. Đorđević, S. Sakan, I. Anđelković, A. Pantelić, R. Stanković, A. Radojičić, A. Popović, *E3S Web Conf.* **2013**, *1*, 39002

(entrada 3) y por Canepari²⁹⁸ y sus colaboradores (entrada 4) son menores (80 y 74 %, respectivamente). Por otro lado, Arain y colaboradores²⁹⁹ reportan la extracción cuantitativa de la fracción movilizable en un tiempo de 15 minutos (105 %, entrada 5).

Tabla 4.4 Recuperación de Cd en la primera fracción de BCR 701 asistida por ultrasonidos.

Entrada	Recuperación (%)	Tiempo (min)	Dispositivo	Potencia (Watt)	Referencia
1	91	9	Sonda	187	Esta investigación
2	92	7	Sonda	130	296
3	80	30	Baño	100	297
4	74	20	Baño	180	298
5	105	15	Baño	-	299

²⁹⁸ S. Canepari, E. Cardarelli, S. Ghighi, L. Scimonelli, *Talanta* **2005**, *66*, 1122–30

²⁹⁹ M. B. Arain, T. G. Kazi, M. K. Jamali, N. Jalbani, H. I. Afridi, J. A. Baig, *J. Hazard. Mater.* **2008**, *154*, 998–1006

4.4 Conclusiones

El bromuro de *S*-butiltiofenio (cuya síntesis se describe en el capítulo 1) ha mostrado ser un buen extractante para PAHs en muestras de sedimento. Sin embargo, este compuesto iónico no pudo ser recuperado luego del procedimiento de extracción debido a su degradación en el proceso.

Por otra parte, se sintetizaron dos nuevos líquidos iónicos provenientes de la *S*-alquilación de benzotiofenos sustituidos con cadenas alquílicas en el anillo (4 y 12 átomos de carbono). Los mismos han mostrado resultados alentadores en la extracción de cadmio en sedimentos.

4.5 Parte experimental

4.5.1 Extracción de hidrocarburos aromáticos policíclicos

4.5.1.1 Curva de calibrado

Se prepara una serie de disoluciones de criseno (25-100 $\mu\text{g/l}$) en solución acuosa de sal de tiofenio para construir una curva de calibrado. El intervalo lineal fue de 0,5 a 5 mg/l , con una pendiente de 19 mg/UAF y un coeficiente de determinación de 0,993 (anexo pág. 175).

4.5.1.2 Sistema modelo

Para el sistema modelo, se aplica durante 20 minutos energía de ultrasonidos (90 Watts y ciclos 10 segundos encendido, 20 segundos apagado), a un volumen de 2,0 ml de solución estándar de criseno en hexano ($1,2 \times 10^{-3}$ g/l) con 2,0 ml de solución de la sal de tiofenio.

4.5.1.3 Sistema real

Distintas muestras de sedimento del estuario de Bahía Blanca (0,200 g) conteniendo diferentes niveles de PAHs, previamente evaluado por el método convencional,²⁴⁵ y una disolución de la sal de tiofenio (4,0 ml) se sonicán durante 30 minutos con una sonda de titanio a una potencia nominal de 90 Watts y ciclos de 10 segundos encendido, 20 segundos apagado en un baño de hielo/agua. Para determinar el tiempo óptimo de extracción, los espectros de fluorescencia se registraron cada 5 minutos ($\lambda_{\text{exc}}250/\lambda_{\text{em}}378$ nm).

4.5.2 Extracción de cadmio en sedimentos

4.5.2.1 Curva de calibrado

Diferentes testigos de Cd^{2+} con concentraciones que varían entre 50 y 500 ppm se miden por triplicado utilizando la técnica de espectrometría absorción atómica, obteniéndose una recta con una pendiente de 0,42 ppb^{-1} y ordenada al origen de 2,93 ppb, con un coeficiente de determinación de 0,9999 (anexo, pág. 175)

4.5.2.2 Preparación de sedimento modelo³⁰⁰

Una porción de sedimento previamente tamizado fue muflado a 550 °C. La misma fue fortificada con disolución de CdCl₂ de manera de obtener una concentración final de 7,3 ppm de cadmio en la fracción movilizable. El sedimento humedecido se agitó suavemente durante tres días para favorecer la interacción de ion metálico con las partículas.

4.5.2.3 Extracción

En tubos Falcon de 10 ml, 0,500 g de sedimento junto con 5 ml de la mezcla extractante correspondiente se sonicán con una sonda sumergida en el seno de la solución. A continuación, los tubos se centrifugan y el sobrenadante se filtra. El residuo restante se lava con porciones de agua destilada, y las fases líquidas se combinan y llevan a 10 ml en matraz aforado, para luego determinarse el contenido de Cd²⁺ mediante absorción atómica.

4.5.3 Síntesis de los dos nuevos líquidos iónicos

4.5.3.1 Acilación de Friedel y Kraft (método general)

En un balón de 2 bocas de 10 ml, bajo atmósfera de N₂ y a -20 °C, se colocan 2,2 mmol (294 mg) de AlCl₃ y 2 ml de diclorometano seco. A continuación, se agregan 2,0 mmol (387 mg) de cloruro de decanoílo, y se agita durante 15 minutos. Finalmente, se agregan lentamente 1,7 mmol del tiofenio (benzo[b]tiofenio o 2-metilbenzo[b]tiofenio) disueltos en 1 ml de diclorometano seco. Tras 45 minutos de agitación, la reacción se corta volcando el contenido del balón sobre hielo molido. Se hacen tres extracciones con diclorometano, y el combinado de las fases orgánicas se seca con MgSO₄, se filtra y evapora, obteniéndose un sólido amarillo claro que representa un 70% de rendimiento, sin producto de partida.

4.5.3.2 Reducción de Wolff-Kishner de los acilbenzotiofenos

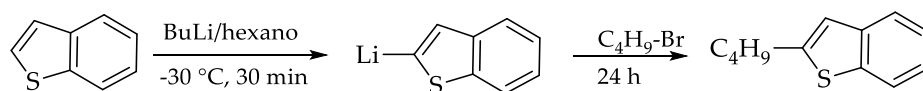
En un balón de 10 ml provisto de un refrigerante y bajo atmósfera de argón, el acilbenzotiofenio se disuelve en 5 ml de dietilenglicol, se agrega 5 mmol de hidracina en

³⁰⁰ Z. Prokop, P. Cupr, V. Zlevorova-Zlamalikova, J. Komarek, L. Dusek, I. Holoubek, *Environ. Res.* **2003**, *91*, 119–26

disolución acuosa al 80% y se calienta a 140 °C durante 4 horas. El producto se extrae con éter etílico y se lava 6 veces con agua para eliminar el dietilenglicol. La fase orgánica se seca con MgSO₄ y se evapora. La hidrazona intermediaria se obtiene en un 50% de rendimiento.

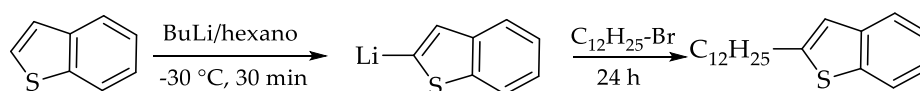
Se redisuelve en 1 ml de dietilenglicol y se adicionan 2,46 mmol (138 mg) de KOH, y la mezcla se agita y calienta durante 4 horas. El residuo marrón oscuro obtenido contiene trazas del producto de reducción, pero no puede aislarse en cantidad suficiente para llevar a cabo la reacción de cuaternización.

4.5.3.3 Preparación de 2-butilbenzotiofeno



En un balón de dos bocas y bajo atmósfera de argón se disuelven 5 mmol (670 mg) de benzotiofeno y se sumerge en un baño de N₂/acetona a -30 °C. A continuación, se adicionan 7,5 mmol de BuLi en hexano y se agita durante 30 minutos. Finalmente, se agrega 15 mmol (2g) de bromobutano muy lentamente y se agita durante 24 horas, dejando alcanzar temperatura ambiente al sistema. Una vez finalizado, se corta la reacción mediante el agregado de 5 ml de agua, se extrae tres veces con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se secan con MgSO₄ y se evapora el solvente. El crudo de reacción se somete a alto vacío a temperatura ambiente durante varias horas para eliminar por sublimación el benzotiofeno que no reaccionó, y luego se retoma en hexano y se filtra a través de sílica, para dar el producto puro con un rendimiento del 40 %. Líquido incoloro; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (d, ³J_{H-H} = 7,8 Hz, 1H); 7,65 (d, ³J_{H-H} = 7,8 Hz, 1H); 7,35 – 7,17 (m, 2H); 6,98 (s, 1H); 2,89 (t, ³J_{H-H} = 7,5 Hz, 2H); 1,73 (c, ³J_{H-H} = 7,5 Hz, 2H); 1,42 (h, ³J_{H-H} = 7,4 Hz, 2H); 0,96 (t, ³J_{H-H} = 5,6 Hz, 3H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 147,1; 140,5; 139,6; 124,3; 123,6; 122,9; 122,4; 120,7; 33,5; 30,8; 22,5; 14,1.

4.5.3.4 Preparación de 2-dodecilbenzotiofeno



En un balón de dos bocas y bajo atmósfera de argón se disuelven 5 mmol (670 mg) de benzotiofeno y se sumerge en un baño de N_2 /acetona a $-30\text{ }^\circ\text{C}$. A continuación, se adicionan 7,5 mmol de BuLi en hexano y se agita durante 30 minutos. Finalmente, se agrega bromuro de dodecilo (10 mmol, 2,5 g) muy lentamente y se agita durante 24 horas, dejando alcanzar temperatura ambiente al sistema. Una vez finalizado, se corta la reacción mediante el agregado de 5 ml de agua, se extrae tres veces con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se secan con $MgSO_4$ y se evapora el solvente. Del crudo de reacción se destila a presión reducida (0,7 mmHg) primero el benzotiofeno que no reaccionó ($90\text{ }^\circ\text{C}$) y luego el bromuro de dodecilo ($130\text{ }^\circ\text{C}$). El residuo se retoma en hexano y se filtra a través de sílica, para dar el producto puro con un rendimiento del 30 %. Líquido incoloro. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,82 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8,3\text{ Hz}$, 1H); 7,72 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7,7\text{ Hz}$, 1H); 7,33 (m, 2H); 7,05 (s, 1H); 2,96 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 7,6\text{ Hz}$, 2H); 1,81 (c, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5\text{ Hz}$, 2H); 1,34 (s ancho, 16H); 0,96 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6,4\text{ Hz}$, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, $CDCl_3$): δ 146,9; 140,3; 139,5; 139,4; 124,1; 123,4; 122,8; 122,2; 120,5; 32,1; 31,3; 30,9; 29,8; 29,8; 29,8; 29,7; 29,7; 29,5; 29,3; 22,9; 14,3.

4.5.3.5 Procedimiento general de síntesis de las sales de tiofeno

4.5.3.5.1 Tetrafluoroborato de 2-butil-1-metilbenzotiofeno

En 1 ml de dicloroetano seco se agitan 0,3 mmol de 2-butiltiofeno (57 mg) junto con 0,44 mmol de $AgBF_4$ (77 mg). Posteriormente se agrega un exceso de yoduro de metilo (2,8 mmol, 241 mg), y el sistema se agita durante 12 horas en la oscuridad y a temperatura ambiente. Una vez transcurrido este tiempo, se filtra el precipitado de AgI, y al sobrenadante se le agrega dietiléter seco hasta la aparición de una opalescencia (unos 4 ml). El sistema se enfría a $-18\text{ }^\circ\text{C}$ durante toda la noche hasta que la fase de líquido iónico no aumenta más su volumen. Se remueve el sobrenadante y, si el LI se encuentra coloreado, se recristaliza disolviendo en la mínima cantidad de diclorometano y precipitando nuevamente con éter etílico. (Líquido amarillento, 84% 0,26 mmol, 76,5 mg). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, D_2O): δ 8,07 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 8,4\text{ Hz}$, 1H); 7,85 – 7,71 (m, 2H); 7,68 – 7,58 (m, 1H); 7,51 (s, 1H); 3,25 (s, 1H); 2,98 – 2,69

(m, 2H); 1,72 (m, 1H); 1,42 (c, J = 7,4 Hz, 2H); 0,92 (t, J = 7,8 Hz, 3H); ¹³C-RMN (75 MHz, D₂O) δ 142,7; 141,8; 135,2; 133,4; 131,9; 129,4; 126,4; 126,3; 30,1; 29,7; 27,1; 21,3; 12,8.

4.5.3.5.2 Tetrafluoroborato de 2-dodecil-1-metilbenzo[b]tiofenio

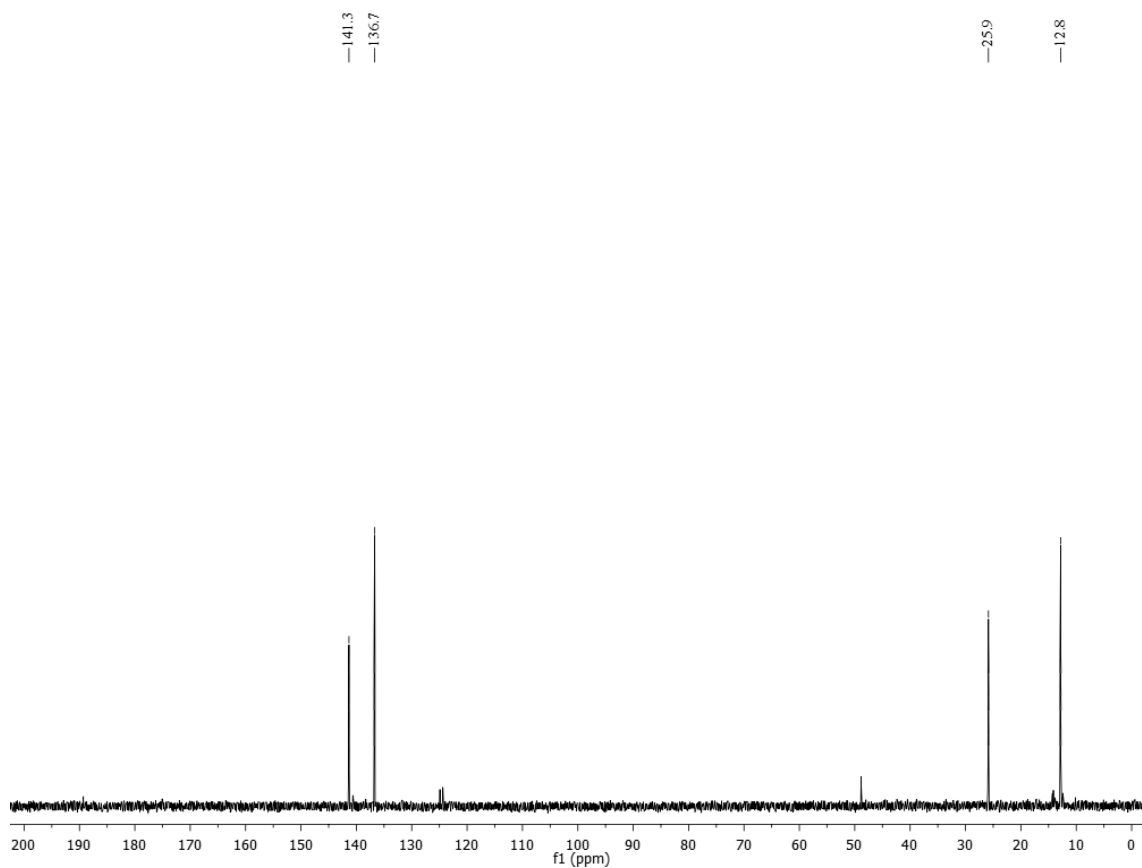
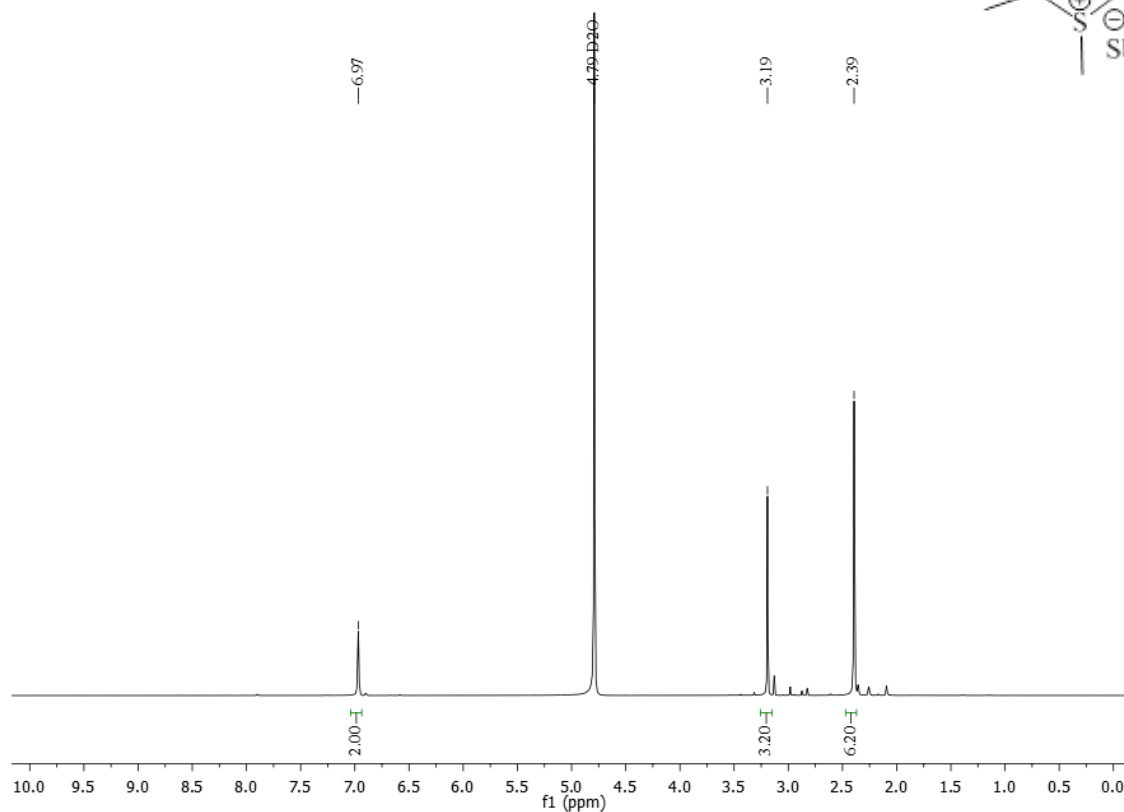
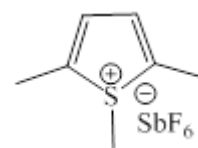
En 1 ml de dicloroetano seco se agitan 0,3 mmol de 2-dodeciltiofeno (90 mg) junto con 0,44 mmol de AgBF₄ (77 mg). Posteriormente se agrega un exceso de yoduro de metilo (2,8 mmol, 241 mg), y el sistema se agita durante 12 horas en la oscuridad y a temperatura ambiente. Una vez transcurrido este tiempo, se filtra el precipitado de AgI, y al sobrenadante se le agrega dietiléter seco hasta la aparición de una opalescencia (unos 4 ml). El sistema se enfría a -18 °C durante toda la noche hasta que o aparece más precipitado. Se remueve el sobrenadante, y, si el sólido está coloreado, se recristaliza disolviendo con la mínima cantidad de diclorometano y se vuelve a precipitar con éter etílico. (Sólido blanco, 81 %, 0,24 mmol, 95 mg); p.f. 62-64 °C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 7.86 – 7.56 (m, 3H); 7.31 (s, 1H); 3,41 (s, 3H); 2,86 (t, ³J_{H-H} = 7,6 Hz, 2H); 1,79 (m, 2H); 1,26 (s ancho, 16H); 0,88 (t, ³J_{H-H} = 6.4 Hz, 3H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 143,3; 141,4; 134,7; 133,8; 132,0; 130,3; 128,2; 126,2; 32,0; 31,0; 29,8; 29,7; 29,7; 29,6; 29,5; 29,4; 29,0; 28,3; 22,8; 14,2.

5. Anexo

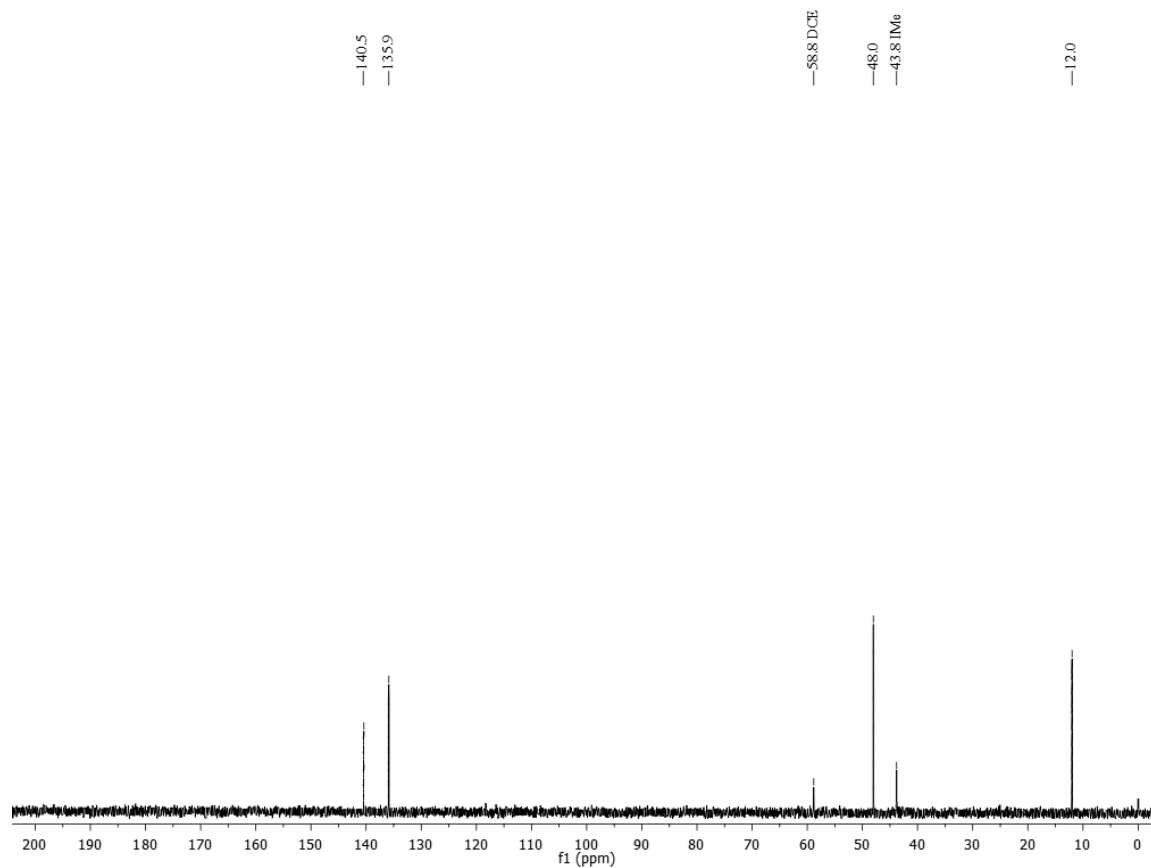
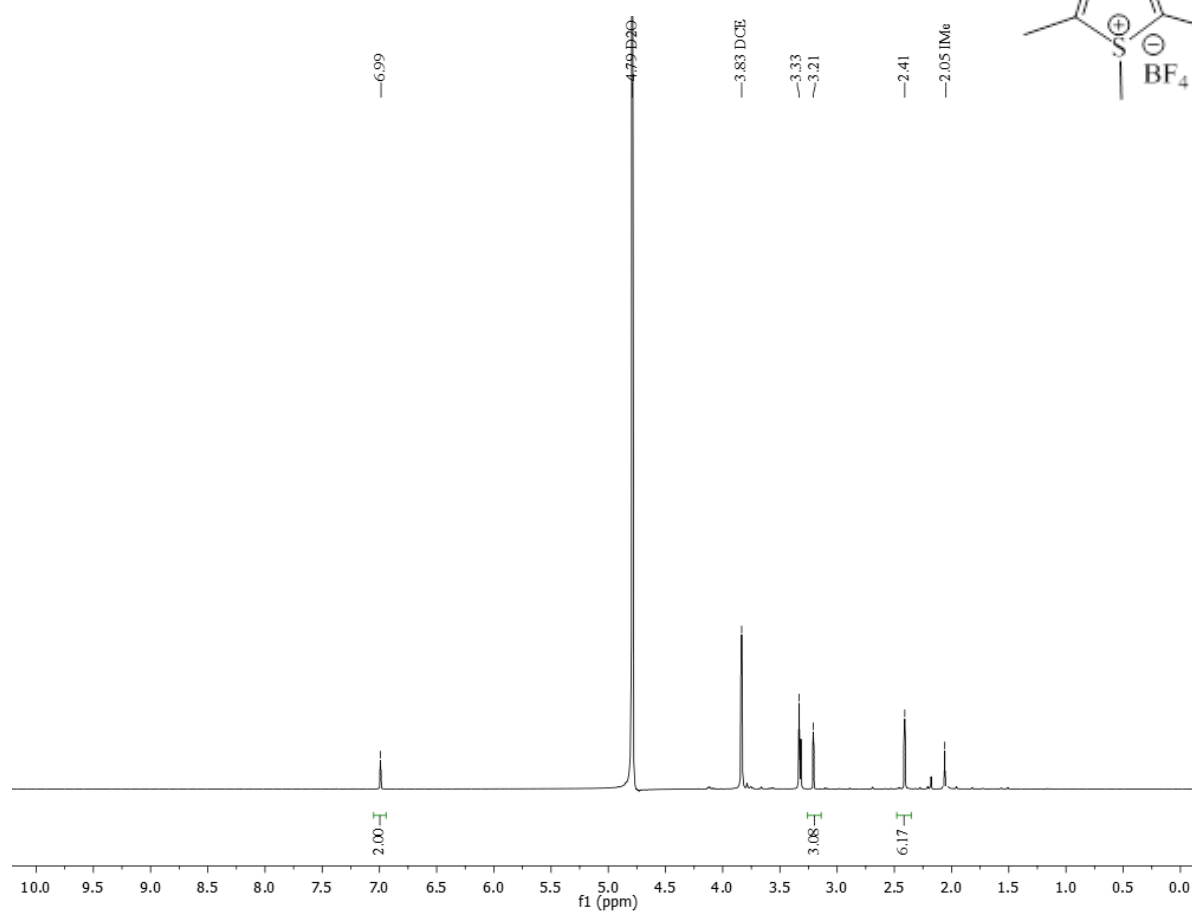
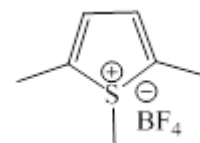
Espectros de RMN, UV-Vis, curvas de calibrado

CAPÍTULO 2

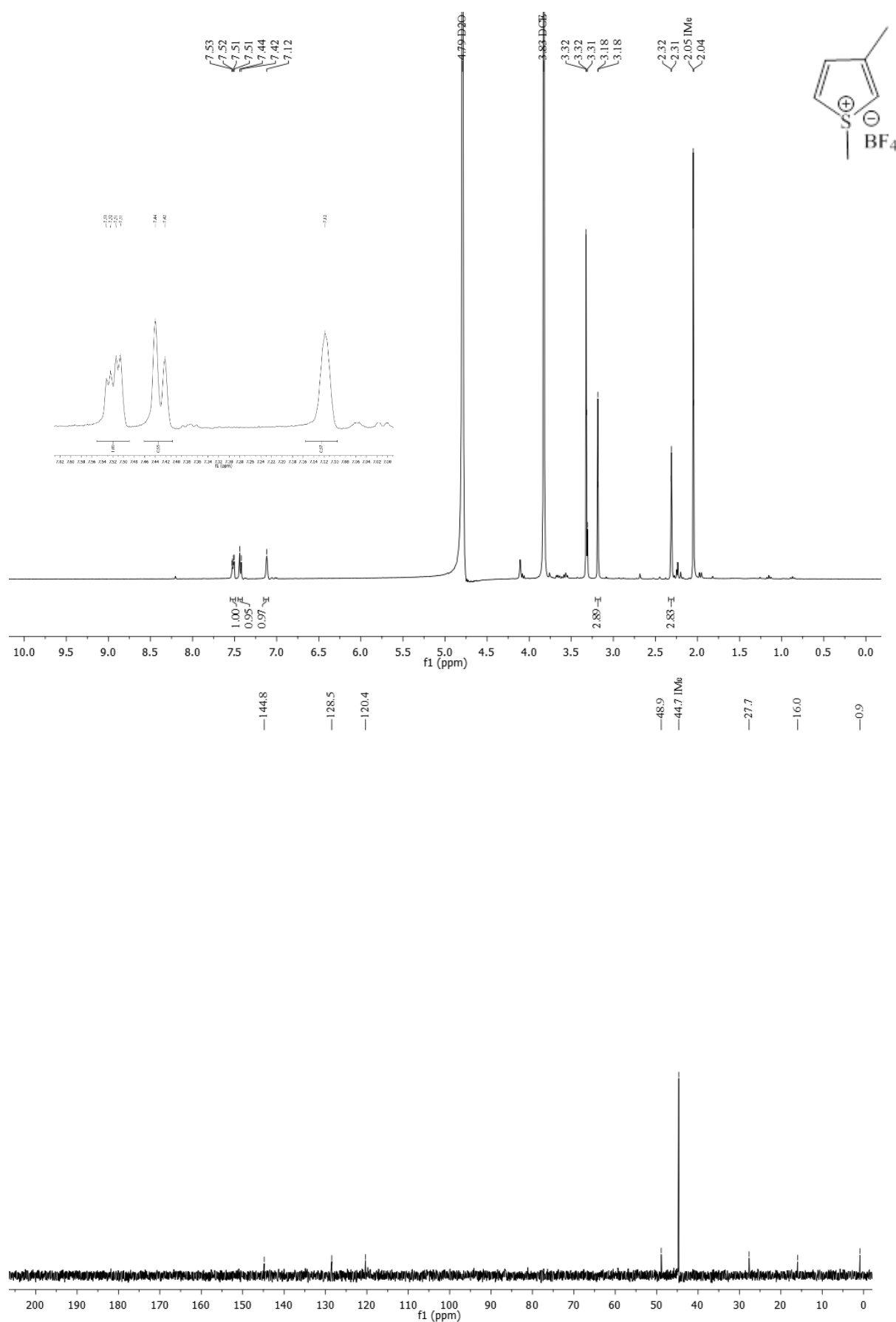
Hexafluoroantimonato 1,2,5-trimetiltiofenio (^1H - y ^{13}C -RMN, D_2O)



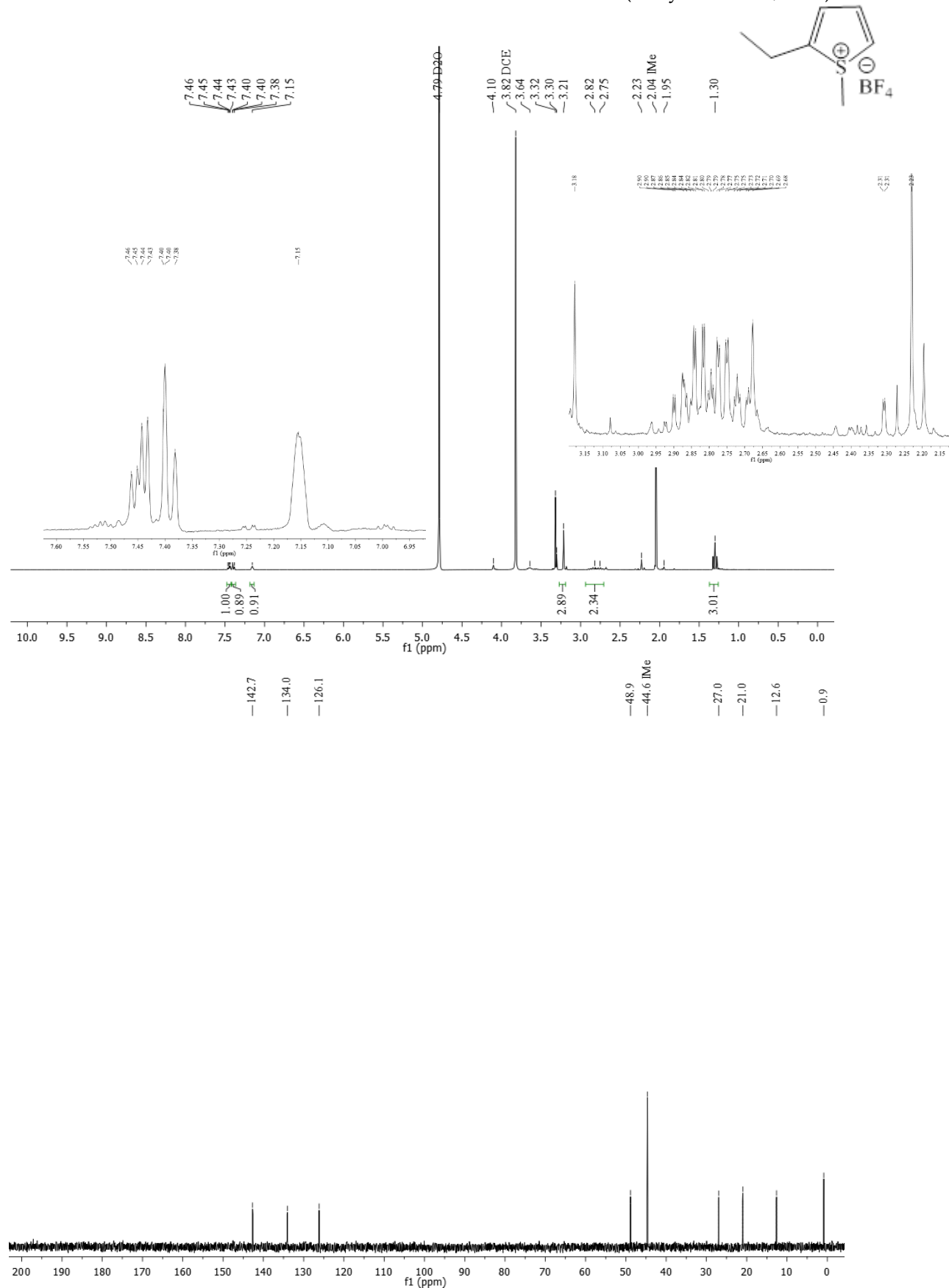
Tetrafluoroborato de 1,2,5-trimetiltiofenio (^1H - y ^{13}C -RMN, D_2O)



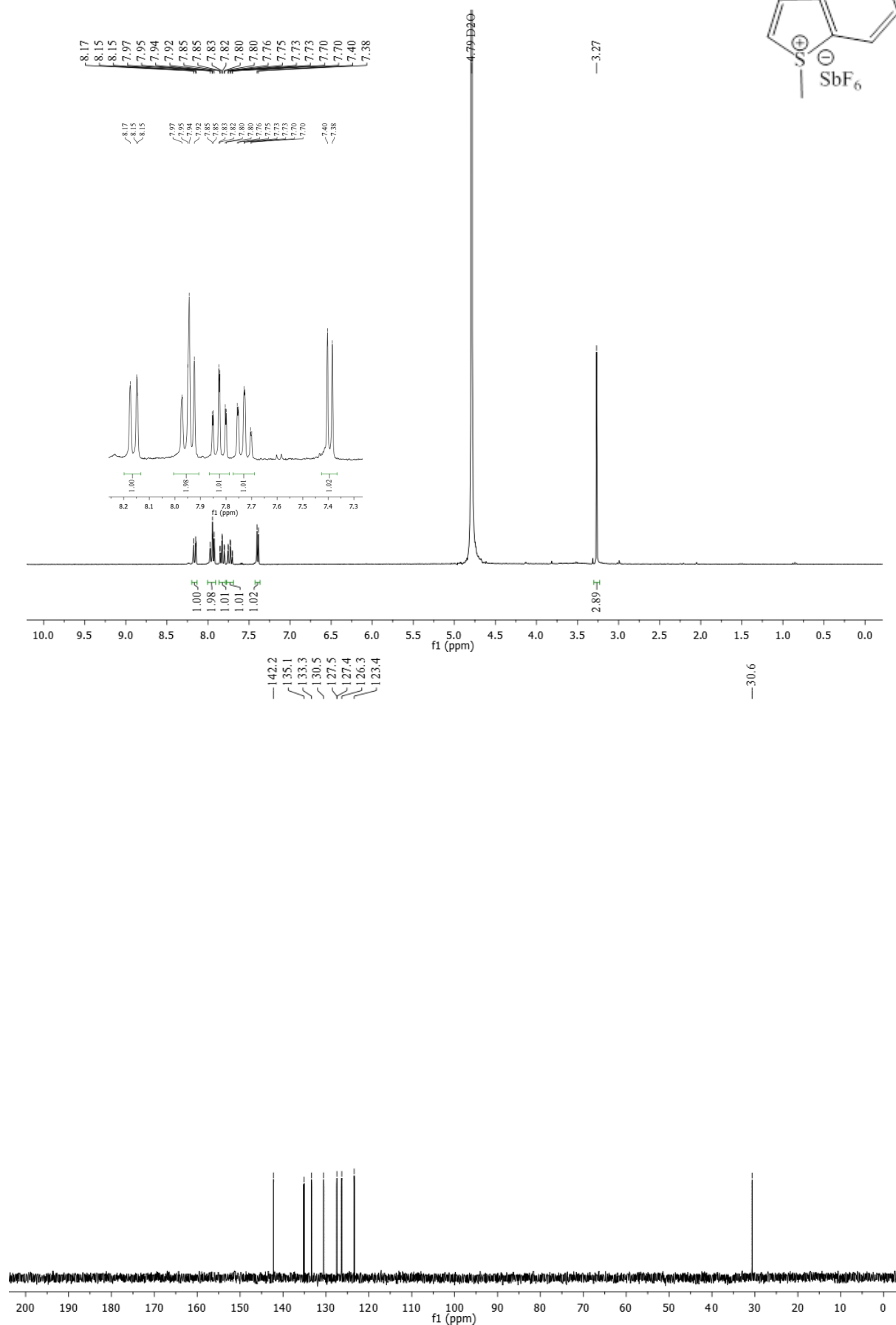
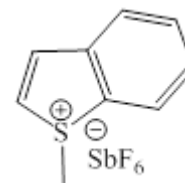
Tetrafluoroborato de 1,3-dimetiltiofeno –crudo de reacción- (^1H - y ^{13}C -RMN, D_2O)



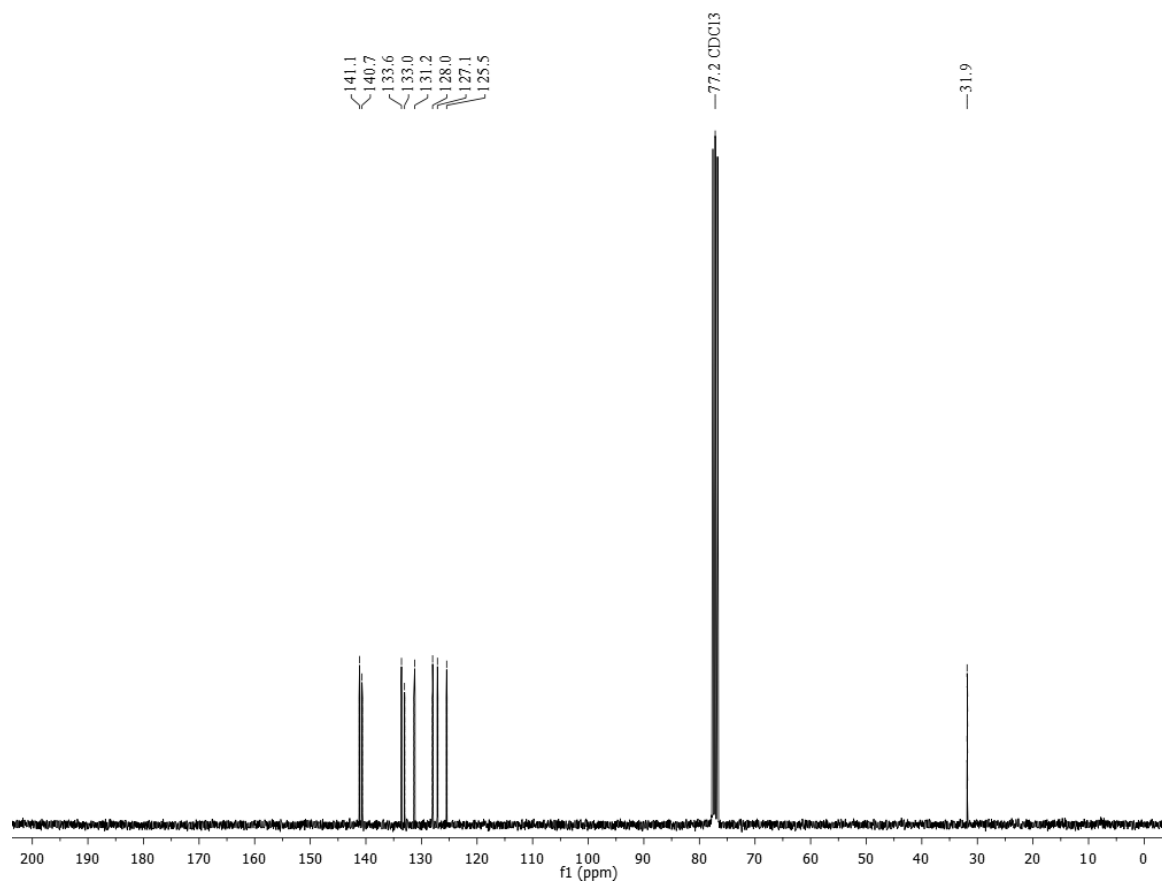
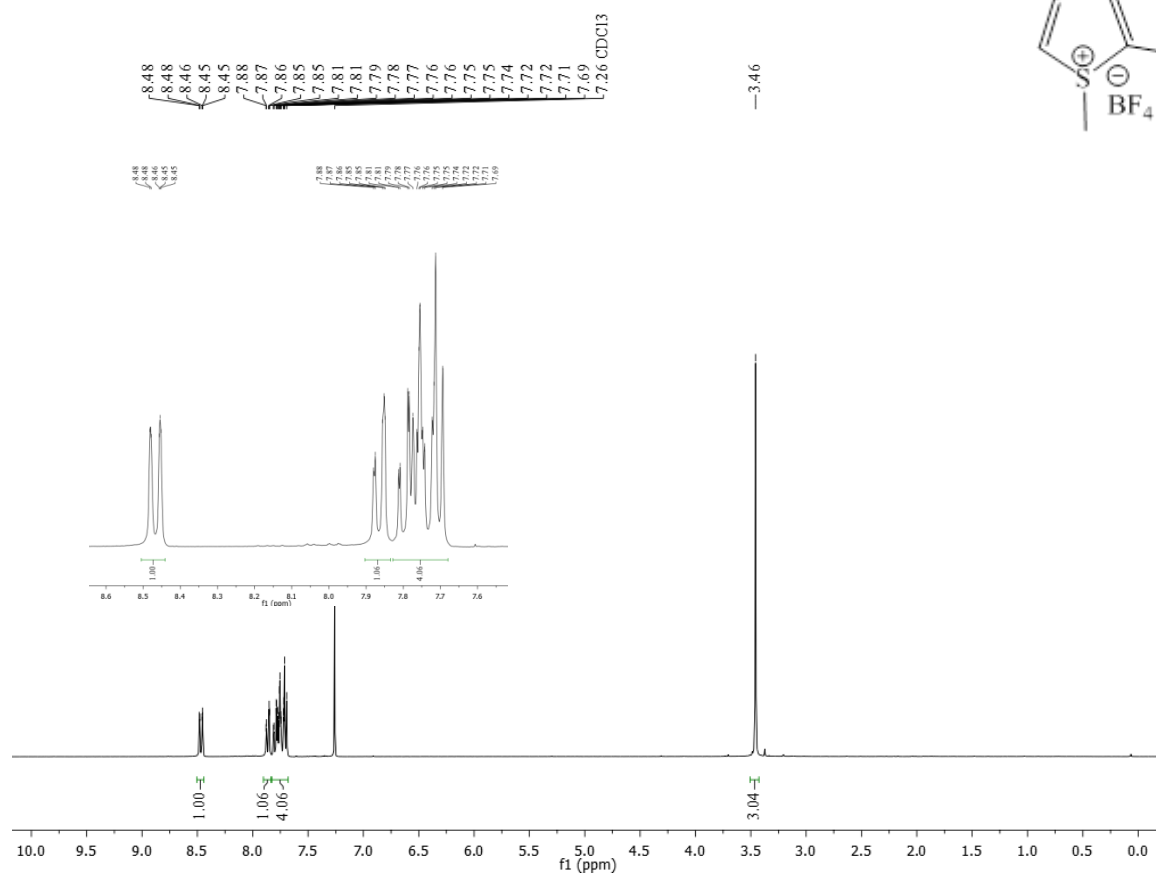
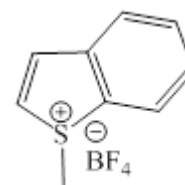
Tetrafluoroborato de 2-etil-1-metiltiofenio –crudo de reacción- (¹H- y ¹³C-RMN, D₂O)



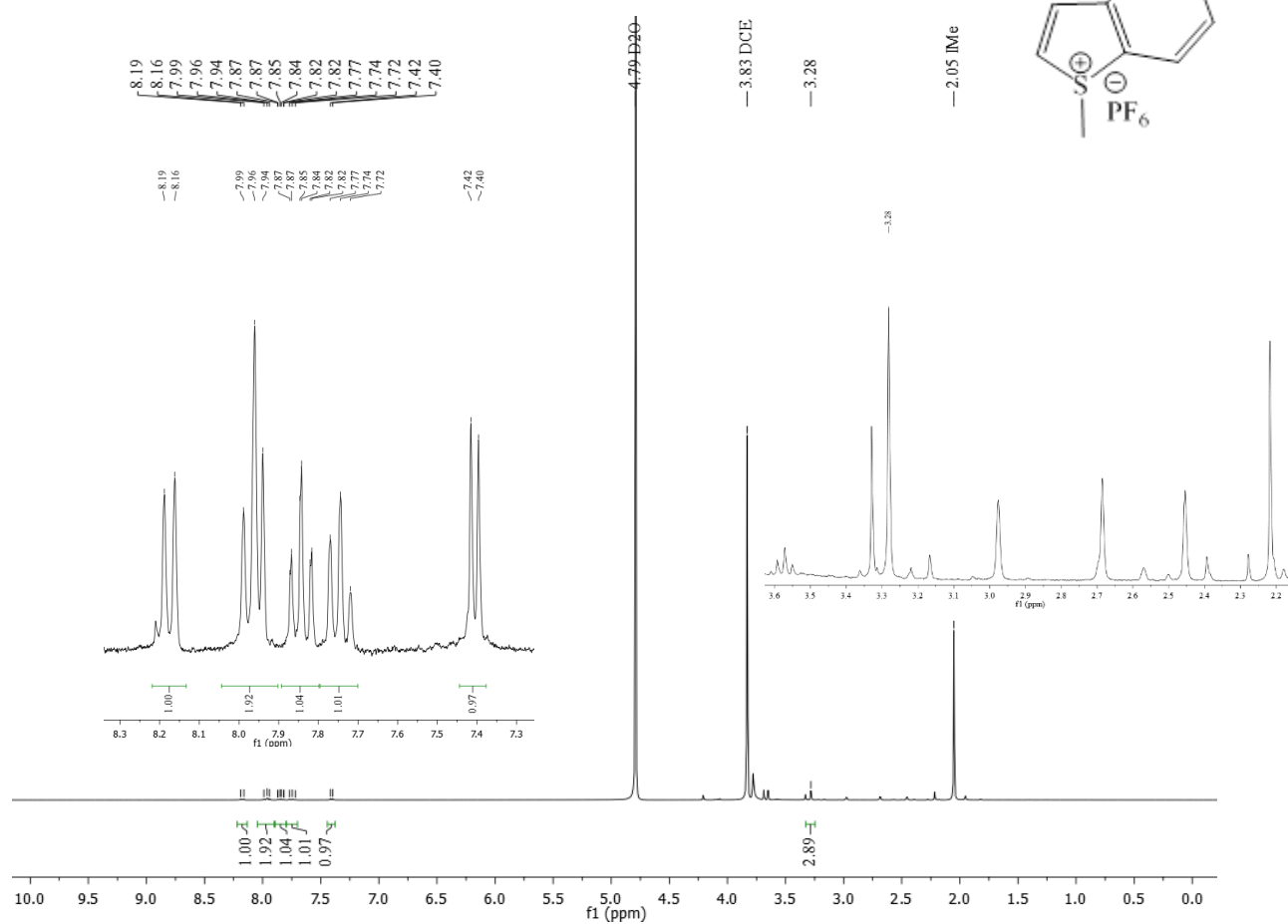
Hexafluoroantimonato de 1-metilbenzo[b]tiofenio (^1H - y ^{13}C -RMN, D_2O)



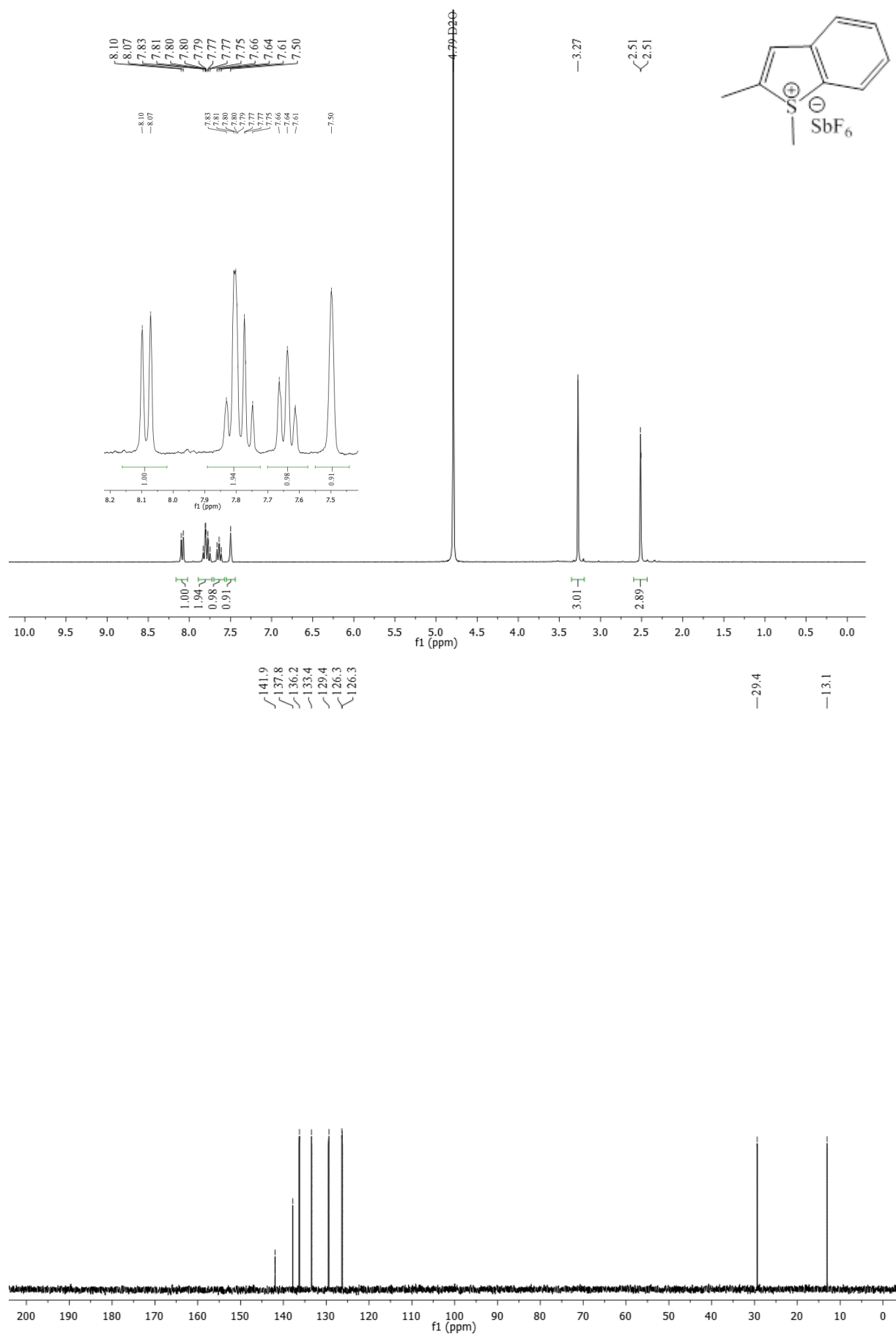
Tetrafluorborato de 1-metilbenzo[b]tiofenio (^1H - y ^{13}C -RMN, CDCl_3)



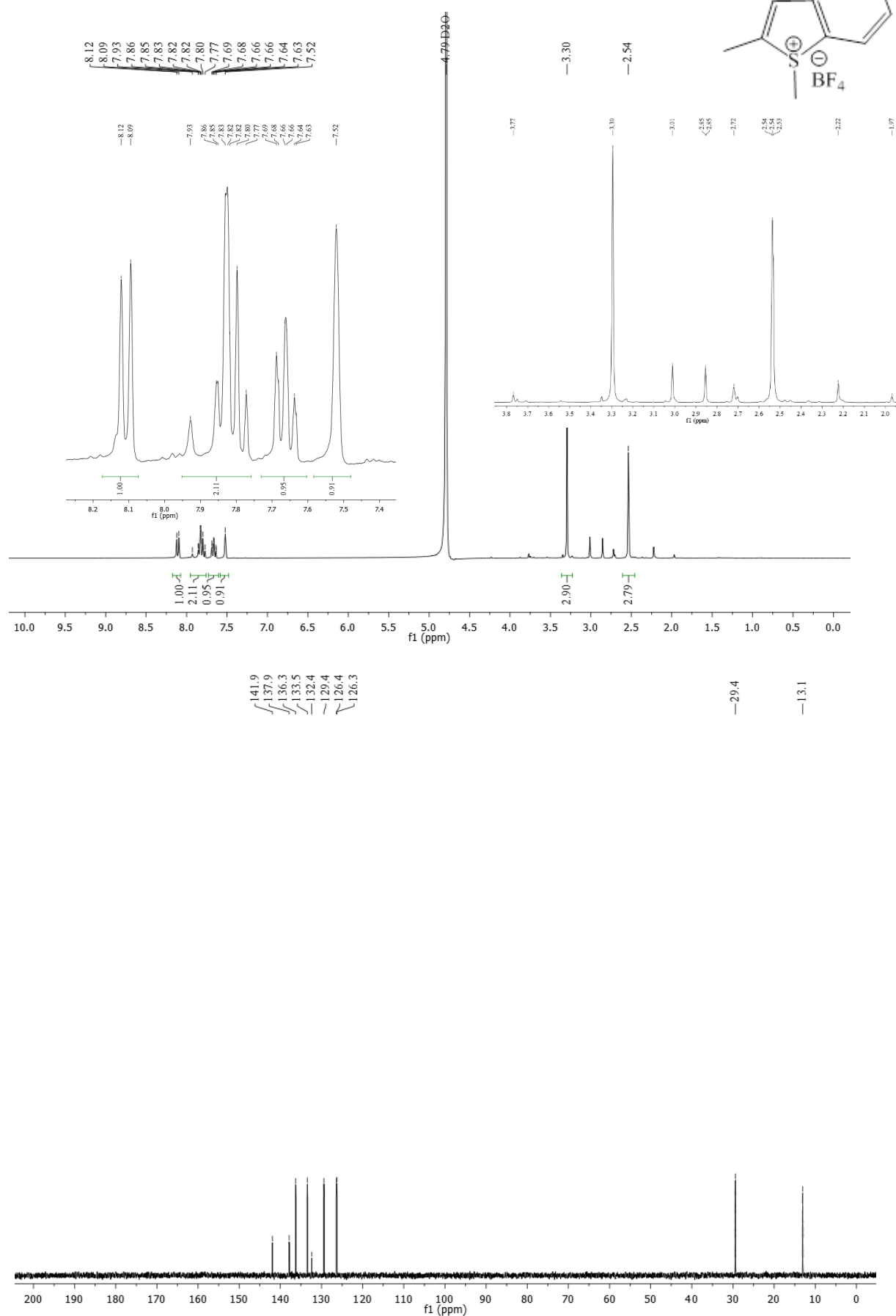
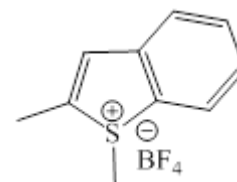
Hexafluorofosfato de 1-metilbenzo[b]tiofenio (¹H-RMN, D₂O)



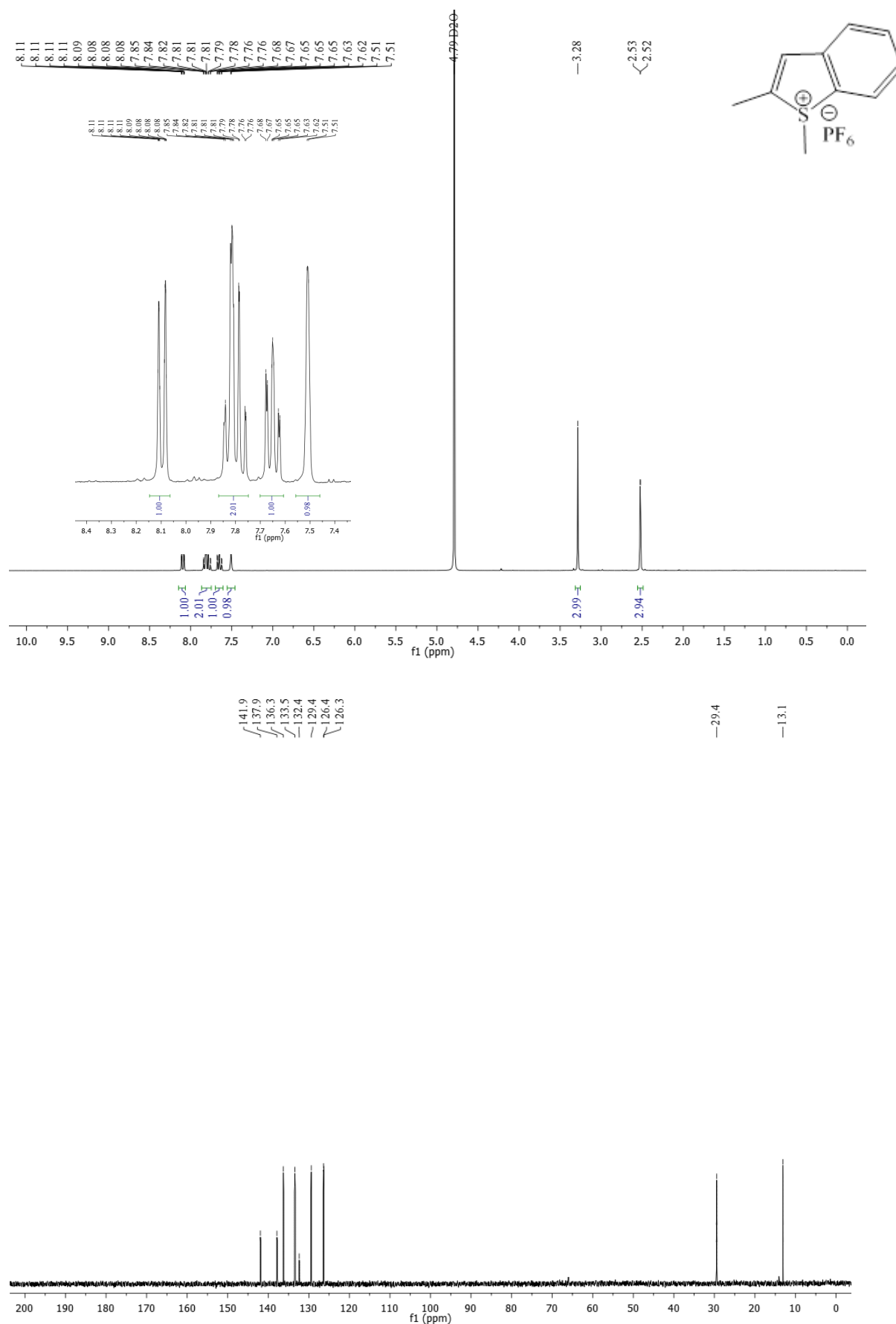
Hexafluoroantimonato de 1,2-dimetilbenzo[b]tiofenio (^1H - y ^{13}C -RMN, D_2O)



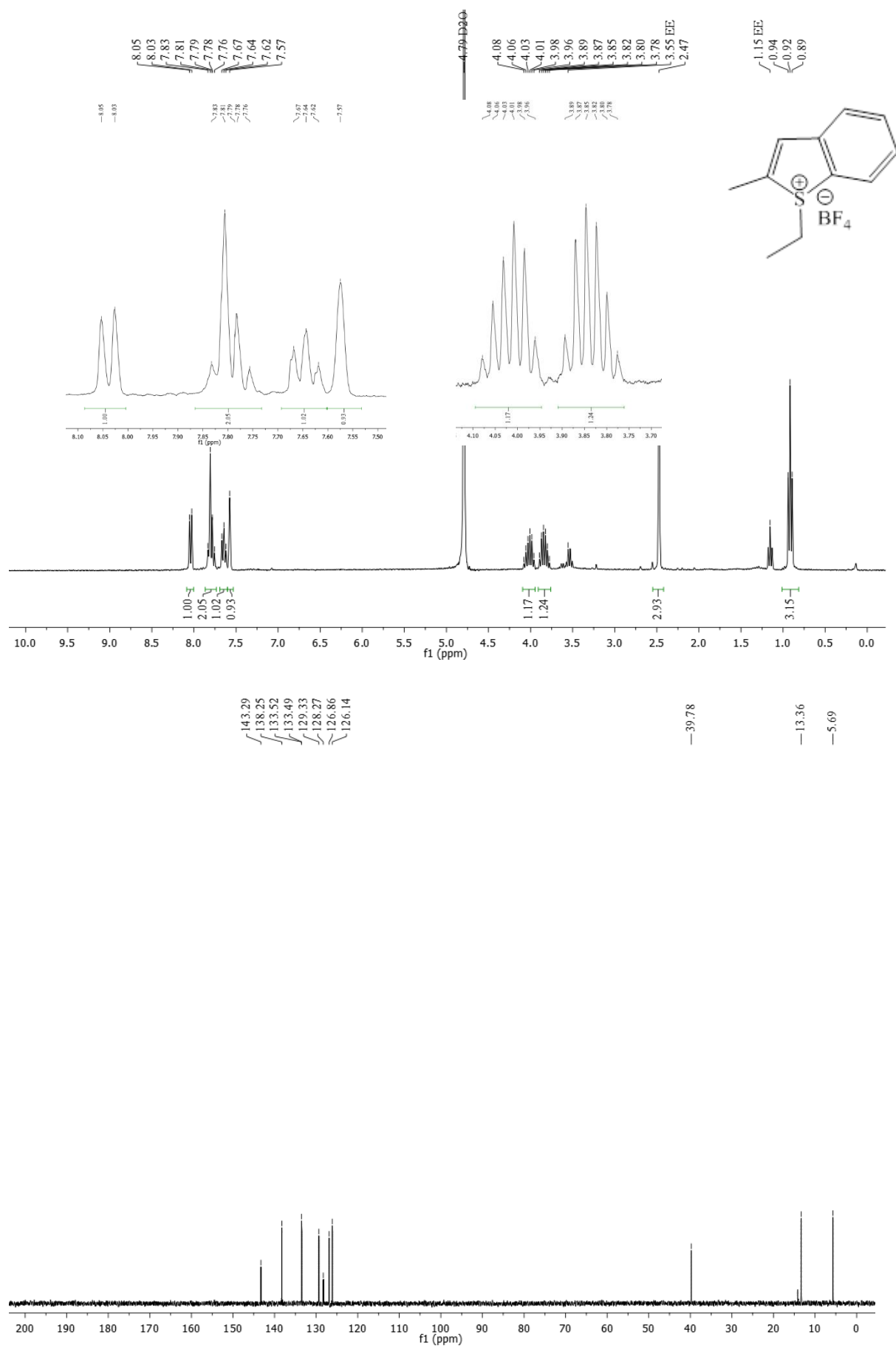
Tetrafluorborato de 1,2-dimetilbenzo[b]tiofenio (^1H - y ^{13}C -RMN, D_2O)



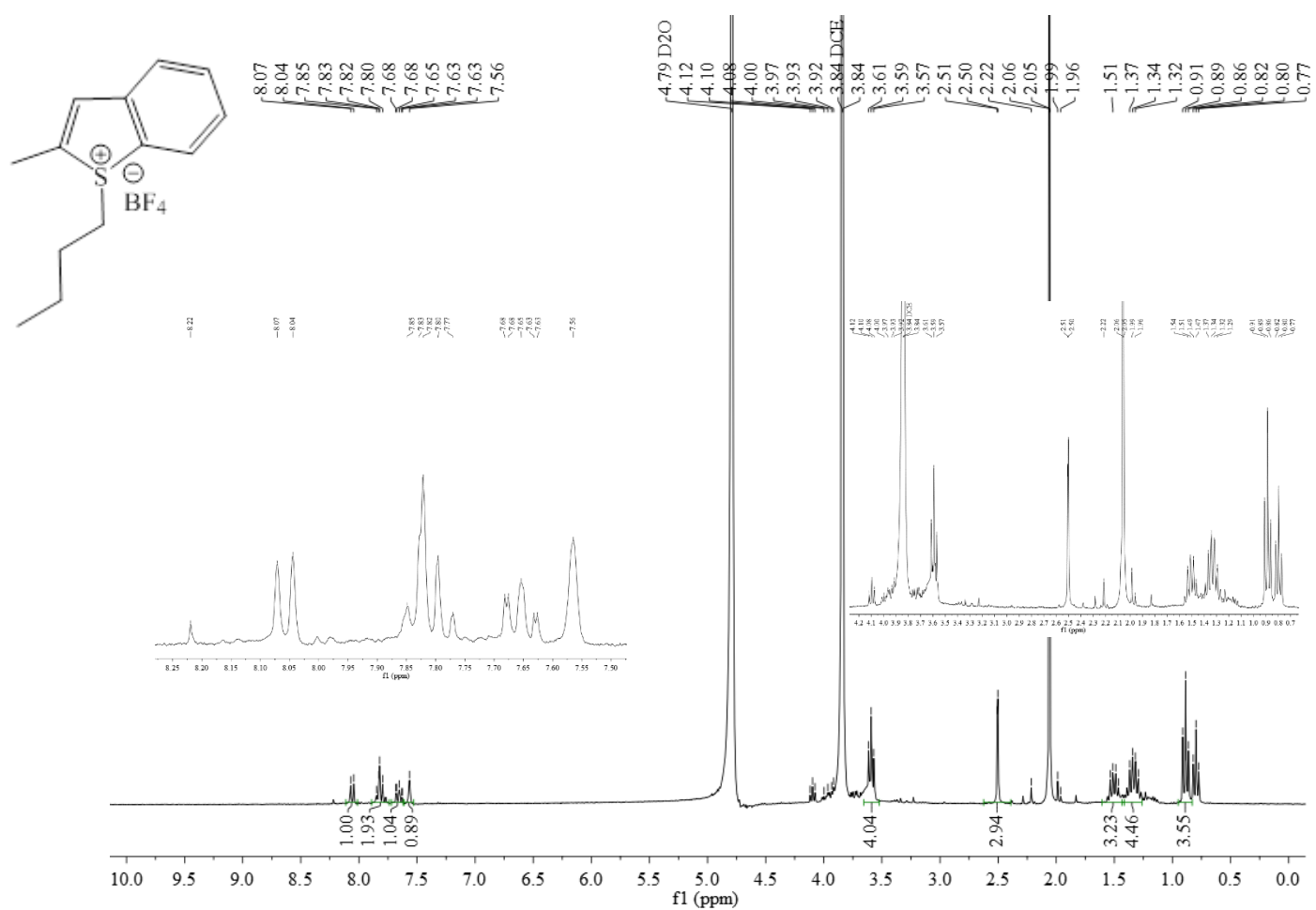
Hexafluorofosfato de 1,2-dimetilbenzo[b]tiofenio (^1H - y ^{13}C -RMN, D_2O)



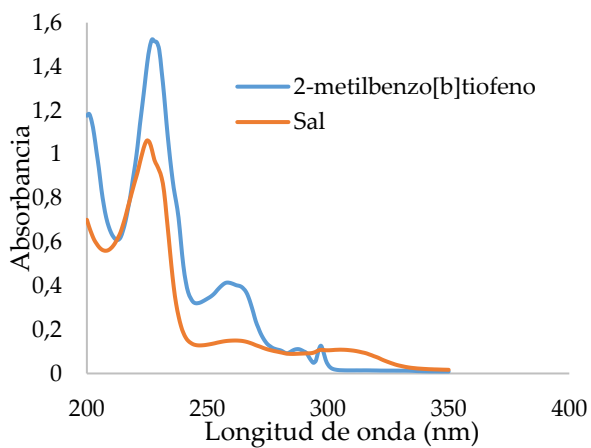
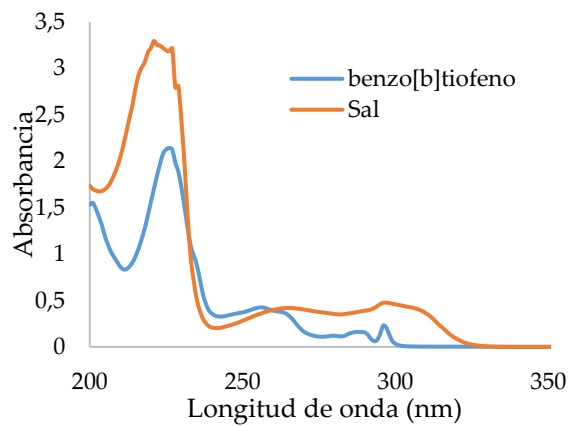
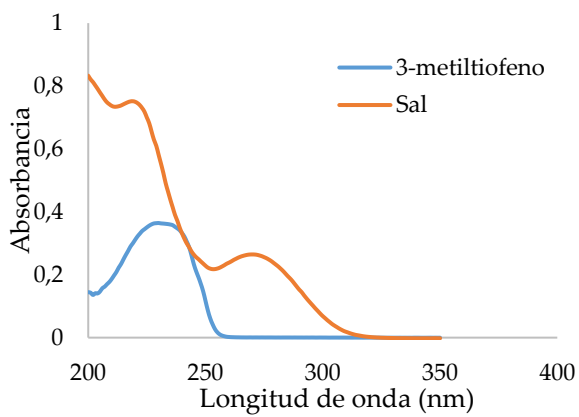
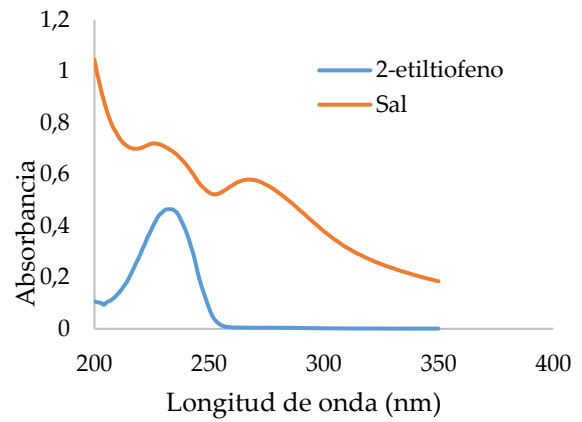
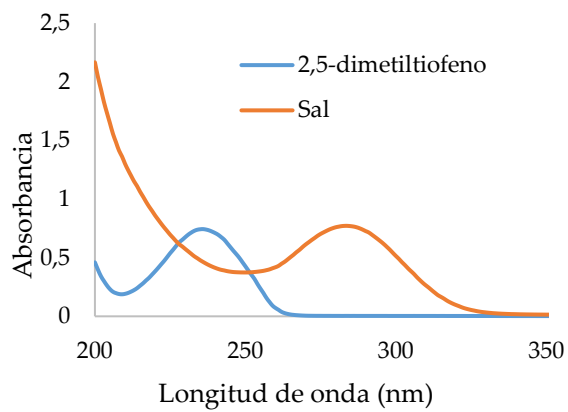
Tetrafluorborato de 1-etil-2-metilbenzo[b]tiofenio (^1H - y ^{13}C -RMN, D_2O)



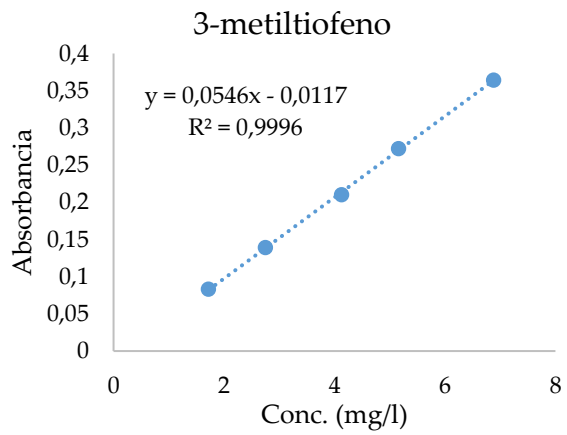
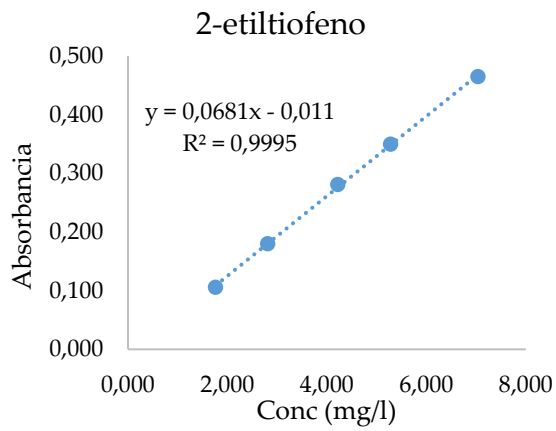
Tetrafluorborato de 1-butil-2-metilbenzo[b]tiofenio –crudo de reacción- (¹H-RMN, D₂O)



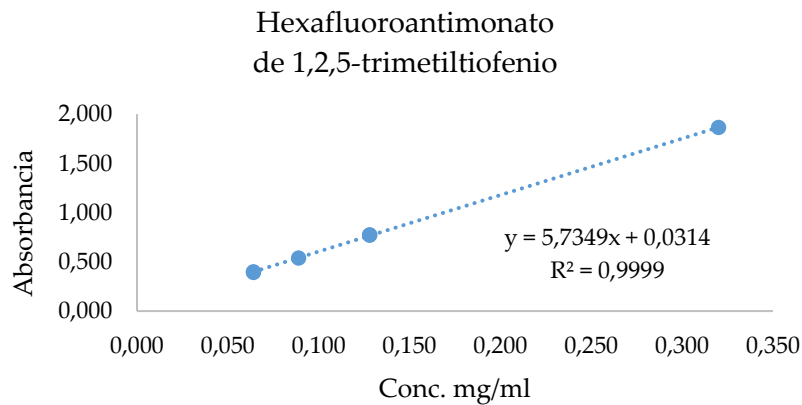
Espectros UV-Visible de los tiofenos en etanol y sus correspondientes tetrafluorboratos de S-metiltiofenio en agua. [Tiofenos]= 5×10^{-3} M; [Sales]= 0.2×10^{-6} M.



Curvas de calibrado empleadas para cuantificar sales de 2-etil y 3-metiltiofenio por el método indirecto

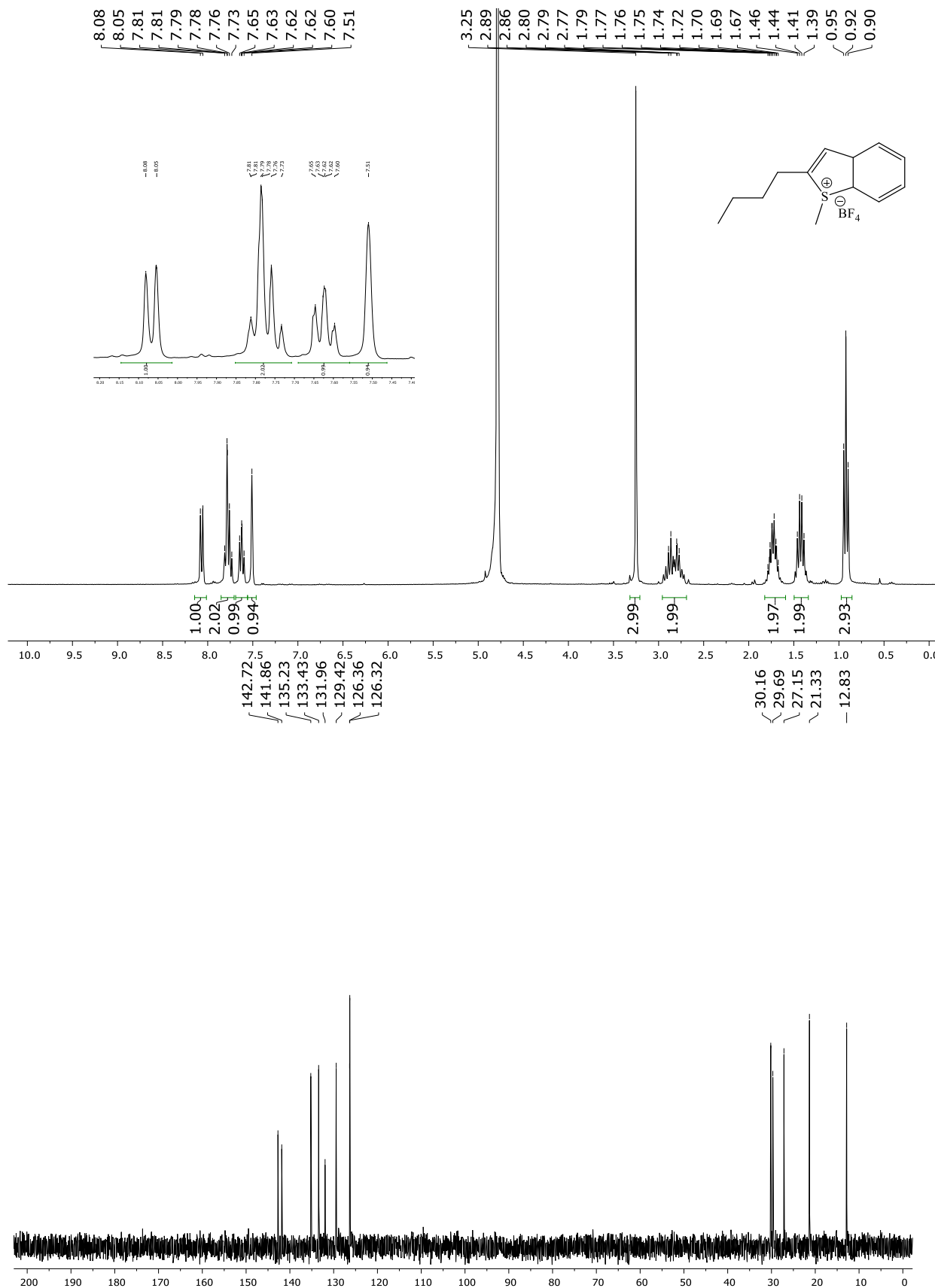


Curva de calibrado empleada para la cuantificación en el diseño de experimentos

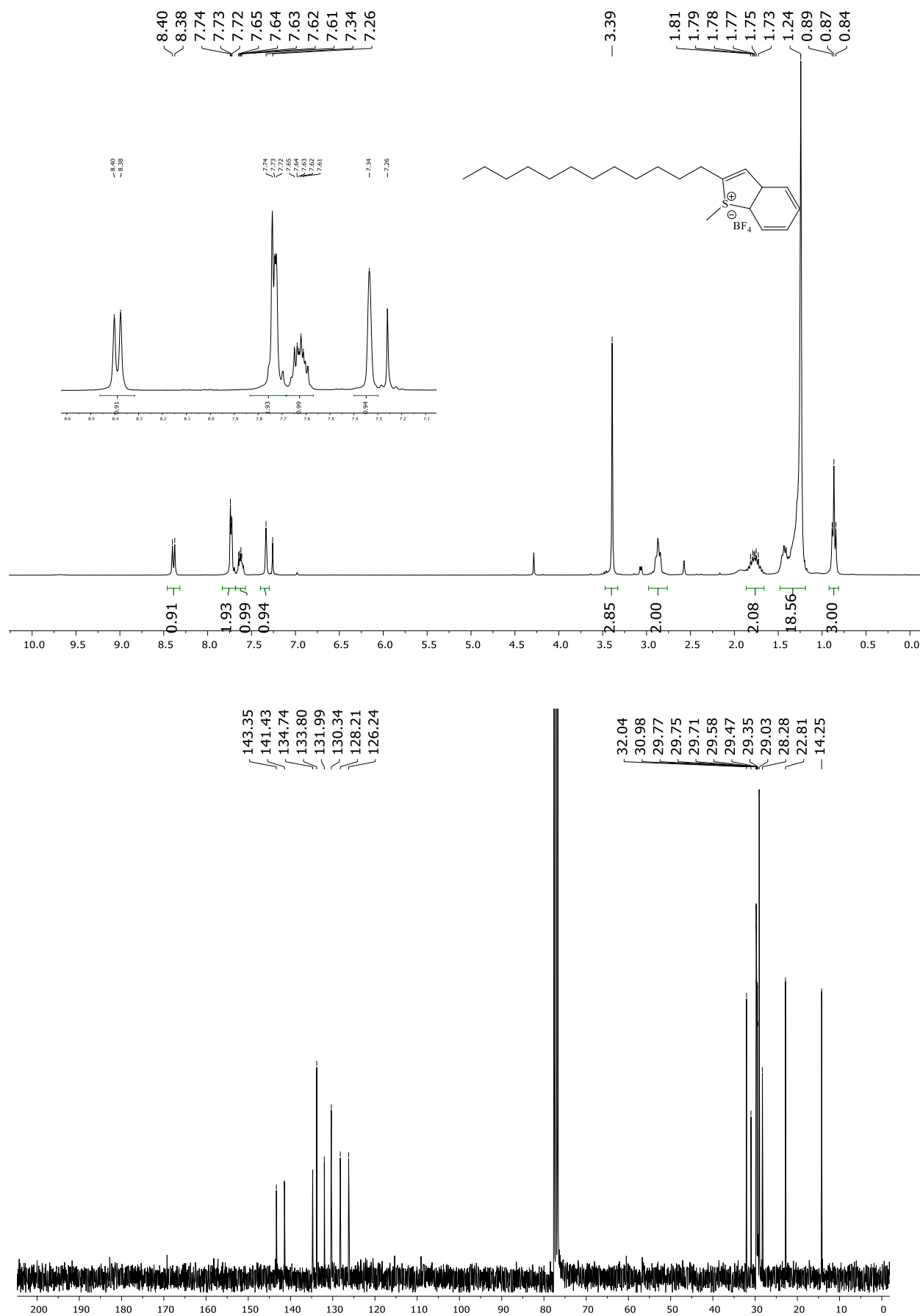


CAPÍTULO 4

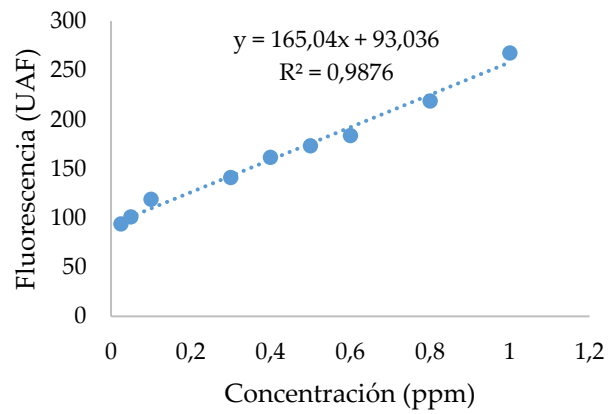
Tetrafluorborato de 2-butil-1-metil-benzo[b]tiofenio (^1H - y ^{13}C -RMN, D_2O)



Tetrafluorborato de 2-dodecil-1-metil-benzo[b]tiofenio (^1H - y ^{13}C -RMN, CDCl_3)



Curva de calibrado empleada para la cuantificación de criseno en 1-BTBr



Curva de calibrado empleada para la cuantificación de cadmio

