

Síntesis de catalizadores metal-carbenos N-heterocíclicos (NHC) y evaluación de su actividad catalítica en condiciones ambientalmente sostenibles

Lizeth Daniela Prada Rojas

Trabajo de grado para optar el título de Química Ambiental

Director

Carlos Alberto Osorio Martínez

Doctor en Química

Codirector

Lizeth Johanna Alvarado Rueda

Magíster en Química

Universidad Santo Tomás, Bucaramanga

División de Ingenierías y Arquitectura

Química Ambiental

2023

Dedicatoria

A mi madre, por haberme permitido la oportunidad de escoger un nuevo camino en el cual encontré un lugar.

A mi director Carlos Osorio, por el acompañamiento, paciencia, ser un gran docente y la persona que estuvo en este camino dando alientos cuando todo estaba gris.

A Nani, quien me respaldará con todo su corazón, sea lo que sea que decida hacer conmigo misma.

Agradecimientos

A mis docentes, por las enseñanzas, dedicación y el amor que infundieron en mi a la ciencia, a quienes les debo mis conocimientos.

A las personas que estuvieron en este camino, por las cosas buenas y malas que me enseñaron y me permitieron crecer.

Contenido

Introducción	15
1. Síntesis, caracterización y actividad de catalizador NHC por vía tradicional y por vía DES. .	19
1.1 Planteamiento del problema	19
1.2 Justificación.....	20
1.3 Objetivos	21
1.3.1 Objetivo general	21
1.3.2 Objetivos específicos	21
2. Marco referencial	22
2.1 Marco teórico	22
2.2 Antecedentes	36
3. Diseño metodológico	46
3.1 Ruta síntesis para obtención catalizador utilizando solvente tradicional	46
3.1.1 Síntesis 1-bencil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol.....	46
3.1.2 Síntesis yoduro de 1-bencil-3-metil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol.....	47
3.1.3 Síntesis complejo metal-carbeno meso iónico de Cobalto	48
3.2 Ruta síntesis para obtención catalizador utilizando solvente eutéctico.....	49
3.2.1 Preparación solvente eutéctico (DES)	49
3.2.2 Síntesis compuestos utilizando solvente eutéctico.	50
3.3 Reacción Biginelli para evaluar actividad catalítica.	50
3.4 Caracterización molecular compuestos.	51
3.4.1 Espectroscopia de infrarroja (FTIR).....	51
3.4.2 Resonancia magnética nuclear (RMN).....	51

3.4.3 Punto de fusión (PF).....	51
4. Resultados y discusión.....	52
4.1 Obtención 1-bencil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol con solvente tradicional y DES.	52
4.1.2 Mecanismo reacción.	54
4.2 Obtención yoduro de 1-bencil-3-metil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol solvente tradicional y DES.	56
4.2.2 Mecanismo de reacción	58
4.3 Obtención complejo metal-carbeno meso iónico de Cobalto tradicional y DES.....	59
4.3.2 Mecanismo de reacción propuesto complejación.....	61
4.4 Actividad catalítica y caracterización complejo.....	62
4.4.1 Ruta convencional con Nitrato de Cobalto.....	62
4.4.2 Ruta con catalizador convencional y DES	64
4.4.3 Mecanismo de reacción	67
4.5 Análisis Costos.....	68
5. Conclusiones.....	70
6. Recomendaciones	71
7. Divulgación de resultados.....	71
Referencias.....	72

Lista de tablas

Tabla 1. *Tipos DES y como su composición* 35

Tabla 2. *Información solventes reacciones* 69

Lista de figuras

Figura 1. <i>Tipos de triazoles</i>	24
Figura 2. <i>Representación esquemática de un carbeno</i>	24
Figura 3. <i>Izquierda: carbeno singlete. Derecha: Carbeno triplete</i>	25
Figura 4. <i>Tipo de carbenos-NHC</i>	26
Figura 5. <i>Ejemplos uso catalizadores metal-NHCs en reacciones acoplamiento cruzado</i>	27
Figura 6. <i>Evolución de los precios del paladio entre 2010 y 2023, en USD/Kg (precio real)</i>	28
Figura 7. <i>Ejemplos de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por cobalto</i>	31
Figura 8. <i>Ciclo catalítico para acoplamiento cruzado redox-neutro (izquierda) y acoplamiento cruzado reductivo (derecha)</i>	32
Figura 9. <i>Vías síntesis Biginelli propuestas por Folkers en 1933</i>	34
Figura 10. <i>Diagramas de fase para una mezcla eutéctica</i>	35
Figura 11. <i>Avances Importantes en el desarrollo de química de los carbenos</i>	37
Figura 12. <i>Análisis de las publicaciones de la editorial Elsevier sobre NHCs desde 1995 hasta 2022</i>	38
Figura 13. <i>Número de artículos publicados durante el período 2014–2022 que cubren el interés en el campo en los últimos años (palabras clave: NHC + cobalto, según Digital Science & Research Solutions, Inc., Londres, Reino Unido)</i>	40
Figura 14. <i>Ejemplos de donantes y aceptores de enlaces de hidrógeno típicos utilizados para formar DES.</i>	41
Figura 15. <i>Hitos de la historia de los disolventes eutécticos profundos (DES)</i>	43

Figura 16. Número de artículos publicados durante el período 2014–2022 que cubren el interés en el campo en los últimos años (palabras clave: DES +NHC + cobalto, según Digital Science & Research Solutions, Inc., Londres, Reino Unido y editorial Elsevier)	45
Figura 17. Mecanismo general reacción “click”	46
Figura 18. Mecanismo general metilación triazol	47
Figura 19. Mecanismo general complejación metal-carbeno NHC	48
Figura 20. Mecanismo general reacción Biginelli.....	50
Figura 21. Espectros IR 1-bencil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol superpuestos	53
Figura 22. Espectros ¹ H-RMN 1-bencil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol superpuestos	54
Figura 23. Mecanismo de la cicloadición- 1,3 de azidas y alquinos (CuAAC) catalizada por Cobre	55
Figura 24. Espectros IR yoduro de 1-bencil-3-metil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol superpuestos.....	57
Figura 25. Espectros ¹ H-RMN yoduro de 1-bencil-3-metil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol superpuesto	58
Figura 26. Mecanismo reacción metilación 1,2,3-triazol	59
Figura 27. Espectro IR complejo metal-carbeno meso iónico de Cobalto vía DES.....	60
Figura 28. Espectro ¹ H-RMN complejo metal-carbeno meso iónico de Cobalto superpuestos ..	61
Figura 29. Paladación de sales de triazolío mediante activación de enlaces C-H	62
Figura 30. Espectro IR dihidropirimidona sintetizada con nitrato de cobalto de referencia	63
Figura 31. Espectro ¹ H-RMN dihidropirimidona sintetizada con nitrato de cobalto de referencia	64
Figura 32. Espectro IR solido filtrado inicial con catalizador metal-carbeno NHC mesoiónicos	65

Figura 33. *Espectro IR crudo extracción solvente recuperado de filtración inicial* 66

Figura 34. *Espectro ^1H -RMN crudo extracción solvente recuperado de filtración* 67

Figura 35. *Mecanismo reacción Biginelli por vía iminica.* 68

Lista de siglas, símbolos, acrónimos y abreviaturas

<i>CCF:</i>	Cromatografía capa fina
<i>Co:</i>	Cobalto
<i>DMF:</i>	N'N'-Dimetilformamida
<i>DMSO:</i>	Dimetilsulfóxido
<i>DES:</i>	Deep Eutectic Solvent o Solvente eutéctico profundo
<i>Fe:</i>	Hierro
<i>IR:</i>	Espectroscopía infrarroja
<i>NHC:</i>	N-Heterocíclico
<i>Ni:</i>	Níquel
<i>Pd:</i>	Paladio
<i>PF:</i>	Punto fusión
<i>RMN:</i>	Resonancia Magnética Nuclear
<i>Rh:</i>	Rodio
<i>Ru:</i>	Rutenio

Resumen

La optimización de reacciones químicas mediante el uso de catalizadores permite reducir los tiempos de reacción e incrementar el rendimiento de estas. Los catalizadores homogéneos de tipo metal-carbeno NHC mesoiónicos, suelen presentar una alta selectividad, una actividad mejorada y mejor estabilidad en comparación con sistemas análogos más clásicos en los que se utilizan ligandos de organofosfina. El principal impacto negativo en la síntesis de catalizadores es la utilización de solventes orgánicos, por lo que se ha propuesto el uso de solventes eutécticos profundos (DES), los cuales suelen estar constituidos por dos o tres compuestos; una sal de amonio cuaternaria complejada con un compuesto donador de hidrogeno o una sal metálica. En este trabajo, se planteó la síntesis de un catalizador de tipo metal-carbeno NHC mesoiónico mediante una serie de reacciones “*click chemistry*”, metilación y reacciones de acomplejación con un metal de transición por vía tradicional y por vía DES. Los compuestos obtenidos se caracterización mediante infrarrojo, resonancia magnética y puntos de fusión. Y se evaluó la actividad catalítica del metal-carbenoNHC obtenido en reacciones de Biginelli. Estos procesos se compararon en términos de rendimientos de reacción. La complejación del catalizador se vio favorecida por el uso de DES, pese a que en la “*Click chemistry*” y la metilación el rendimiento fue menor a que por la vía tradicional. Para poder evaluar su actividad catalítica es necesario continuar probando con diferentes reacciones.

Palabras clave: catalizador, metilación, DES, cobalto-NHC, carbeno

Abstract

The optimization of chemical reactions using catalysts allows to reduce reaction times and increase reaction yields. Homogeneous mesoionic NHC metal-carbene catalysts usually show high selectivity, improved activity and better stability compared to more classical analogous systems using organophosphine ligands. The main negative impact in the synthesis of catalysts is the use of organic solvents, so the use of deep eutectic solvents (DESs) has been proposed, which usually consist of two or three compounds; a quaternary ammonium salt complexed with a hydrogen donor compound or a metal salt. In this work, the synthesis of a mesoionic NHC metal-carbene catalyst by a series of "*click chemistry*" reactions, methylation, and complexation reactions with a transition metal by traditional and DES routes were proposed. The obtained compounds were characterized by infrared, magnetic resonance and melting points. And the catalytic activity of the metal-carbene-NHC obtained in Biginelli reactions was evaluated. These processes were compared in terms of reaction yields. The complexation of the catalyst was favored using DES, although in click chemistry and methylation the yield was lower than by the traditional route. To evaluate its catalytic activity, it is necessary to continue testing with different reactions.

Keywords: catalyst, methylation, DES, cobalt-NHC, carbene

Glosario

1,2,3-Triazol: “Se trata de un heterociclo nitrogenado, insaturado, aromático, de cinco átomos, conformado por dos átomos de carbono y 3 de nitrógeno” (Akter, et al., 2022, pp.13108-13205).

Carbenos N-heterocíclicos (NHC): “son compuestos cíclicos con un átomo de carbono divalente unido al menos a un átomo de nitrógeno” (Bharti, et al., 2022).

Catalizador meso iónico: “es un tipo de catalizador que contiene un ligando de carbeno meso iónico. Los ligandos carbenos meso iónicos son un tipo de ligando carbenos que tienen una estructura meso iónica, lo que significa que tienen cargas positivas y negativas en la misma molécula” (Stroek, et al., 2021, pp.20157-20165).

“Click chemistry”: “es la cicloadición 1,3-dipolar de una azida y un alquino para formar un 1,2,3-triazol, que se ha utilizado para una amplia gama de aplicaciones debido a sus sencillos pasos de elaboración y purificación, creando rápidamente nuevos productos” (Mitsubayashi, et al., 2019).

Metales de transición: “Los metales de transición son un grupo de elementos químicos que tienen orbitales d parcialmente llenos. Se sitúan en el bloque d de la tabla periódica, que consta de los grupos 3-12” (Housecroft & Sharpe, 2012).

Química verde: “La química verde es el diseño de productos y procesos químicos que reducen o eliminan el uso o la generación de sustancias peligrosas. La química verde se aplica a todo el ciclo de vida de un producto químico, incluido su diseño, fabricación, uso y eliminación final.” (EPA, 2023).

Reacción Biginelli: “es una reacción de ciclo condensación de un aldehído, un cetoéster y urea que da lugar a la formación de 3,4-dihidropirimidin-2-onas. Debe su nombre al químico italiano Pietro Biginelli” (Puripat, et al. 2015, pp.6959-6967).

Reacción condensación aldólica: “es una reacción entre dos compuestos carbonílicos en la que (un derivado de) un compuesto carbonílico desempeña el papel de nucleófilo mientras que el otro compuesto carbonílico actúa como electrófilo” (Nielse & Houlihan, 2011, pp.1-438).

Solvente eutéctico profundo (DES): “son un subgrupo de los líquidos de los líquidos iónicos a temperatura ambiente (RTIL), pero son mezclas binarias, a diferencia de los RTIL ordinarios, que son sustancias individuales” (Marcus, 2019).

Sustitución nucleofílica: “Las reacciones de sustitución nucleofílica siguen mecanismos SN1 y SN2 en los que los nucleófilos los cuales pueden ser el ion hidrogenosulfuro, ion hidroxilo, el amoníaco y entre otros, atacan a especies cargadas positivamente.” (Hasan & Pandey, 2014)

Introducción

Los carbenos N-heterocíclicos (NHC) representan una clase tremendamente atractiva de ligandos auxiliares para la catálisis de metales de transición (Iglesias & Oro, 2018, pp.2772-2808).

Desde el primer aislamiento de un carbeno N-heterocíclico libre estable, el 1,3-bis(1-adamantyl)imidazol-2-ylideno, por parte de Arduengo en 1991 (Sakander, et al., 2023, pp.1-19) y la primera aplicación de complejos metal-NHC en catálisis por Herrmann en 1995 (Nelson & Nolan, 2014, pp.1-24) se han desarrollado una caja de herramientas cada vez más grande de ligandos NHC, complejos NHC-metal y sus derivados. La gran importancia de los ligandos NHC, incluido su papel clave en la metátesis de Ru (Ogba, et al., 2018, pp.4510-4544) y las reacciones de acoplamiento cruzado de Pd (Lewis, et al., 2022, pp.15431-15436), dependen de sus propiedades favorables en comparación con los ligandos de fosfina u otros ligandos, incluida la donación- σ más fuerte, la forma diferencial del ligando tipo paraguas (forma de cono), una síntesis fácil a partir de materiales de partida accesibles y la variación directa de las propiedades estéricas y electrónicas mediante la sustitución sobre el átomo de N (Bellotti, et al., 2021, pp.352-363).

Estas características han convertido a los NHC en una de las clases más importantes de ligandos utilizados en la coordinación de metales, química organometálica y catálisis (Zhao, et al., 2020, pp.1981-2048).

En los últimos 20 años, se han realizado importantes avances en el uso de metales de transición de primera fila económicos, más abundantes, menos tóxicos y ambientalmente más sostenibles, como el Fe, Co, Ni en síntesis orgánica y catálisis (Li, et al., 2015, pp.2587-2598).

La configuración única de electrones 3d en comparación con sus congéneres 4d y 5d revela muchas reactividades y propiedades interesantes. Entre los metales de transición 3d, en la última década, el cobalto ha experimentado un crecimiento explosivo en el campo de la catálisis debido

a las geometrías de coordinación flexibles (tetraédrica, plana cuadrada, octaédrica, triangular o bipiramidal), múltiples estados de espín y alta densidad de estados, los complejos de cobalto han abierto numerosas posibilidades de ajuste de la estructura electrónica, que es una parte integral del diseño del catalizado (Lukasevics, et al., 2021, pp.10827-10841). La labilidad de sustitución del cobalto, en comparación con los elementos homólogos del grupo 9, aumenta posibilidades de compatibilidad de grupos funcionales más amplia, particularmente con heterociclos y heteroátomos desprotegidos, que a menudo se unen fuertemente al metal como venenos para otros catalizadores. La electronegatividad reducida y el tamaño pequeño del cobalto, en comparación con sus homólogos 4d o 5d, ofrecen intermediarios de cobalto organometálicos más nucleofílicos, que podrían cambiar muchas vías de reacción tradicionales, así como cambiar la regio- y quimioselectividad (Wu, et al., 2018, pp.5896-5900). Todas estas características hacen del cobalto un catalizador potencial para una amplia gama de reacciones de formación de enlaces C-C y C-heteroátomo.

El cobalto es un componente dietético importante presente en muchas metaloenzimas, como la vitamina B12, la nitrilo hidratasa y la metionina aminopeptidasa (Yamada, 2013, pp.295-320). Es el primer y más ligero elemento entre los metales de transición del grupo 9, mientras que, en términos de abundancia, la reserva es más de 103 veces mayor que el contenido total de metales del grupo del platino en la geosfera. Los complejos de cobalto se han aplicado en una amplia gama de reacciones químicas y catalíticas de activación de moléculas pequeñas, como reacciones de acoplamiento cruzado, reacciones de hidrogenación, hidro-funcionalizaciones, activación de C-H y reacciones de cicloadición. En este contexto, los complejos de cobalto muestran un gran potencial para aplicaciones en catálisis (Du, et al., 2015, pp.12640-12644). A pesar de que el cobalto se ha establecido como un catalizador eficiente en química orgánica sintética y catálisis de

metales de transición, la mayoría de los sistemas catalíticos de cobalto actuales todavía dependen de ligandos de fosfina que son sensibles al aire, tóxicos y costosos o de ligandos de amina menos donadores σ (Mills & Barnes, 2018, pp.1590-1597).

En el contexto histórico, los primeros complejos cobalto-NHC fueron informados por Lappert y colaboradores en 1977 (Bera & Szotak, 2022, pp.3111-3137), sin embargo, la investigación sobre su reactividad no comenzó hasta casi treinta años después (Arnold, et al., 2014, pp.16533-16556). Los complejos de cobalto pueden existir en varios estados de oxidación que van desde -2 a 4. Los carbenos N-heterocíclicos pueden estabilizar los metales en diferentes estados de oxidación y soportar coordinativamente a intermediarios insaturados catalíticamente activos.

Con la combinación perfecta de cobalto y carbenos N-heterocíclicos, se ha informado un mayor número de complejos de cobalto-NHC (Danopoulos, et al., 2019, pp.3730-3961) y se han aplicado gradualmente en diversas transformaciones. A pesar de los importantes logros en este campo, todavía no existe una revisión exhaustiva y amplias aplicaciones de las reacciones orgánicas catalizadas por Co-NHC y si a esto le sumamos que, la mayoría de estas reacciones se realizan utilizando compuestos orgánicos volátiles (COV) tradicionales como disolventes. Estos disolventes suelen ser inflamables, tóxicos y persistentes en la atmósfera, y es muy deseable su sustitución por alternativas más seguras que sigan los principios de la Química Verde (Rubab, et al., 2022, pp.1-24).

Recientemente, los disolventes eutécticos profundos (DES por sus siglas en inglés; Deep Eutectic Solvents) se han explorado como medios para reacciones de acoplamiento cruzado, reacciones de síntesis orgánica y en la síntesis de catalizadores, con algunas ventajas sobre los disolventes orgánicos tradicionales (Marsset & Guillena, 2022, pp.1-30).

Los DES son mezclas formadas por la combinación de dos o más componentes que muestran, por lo general, fuertes interacciones de enlaces de hidrógeno, lo que produce una mezcla con un punto de fusión mucho más bajo que cada uno de sus componentes individuales (Prabhune & Dey, 2023, pp.1-11). Estos solventes tienen una presión de vapor despreciable y no son inflamables. La mayoría de los componentes que se utilizan para producir estas mezclas eutécticas son naturales, biodegradables y biorrenovables. Además, se supone que existen más de un millón de mezclas posibles (Hammond, et al., 2017, pp.9782-9785), lo que permite diseñar un disolvente para cada reacción. Debido a su gran versatilidad, capacidad de ajuste y sostenibilidad, su uso como medio para llevar a cabo transformaciones orgánicas catalizadas por metales ha atraído el interés de los químicos orgánicos en esta última década.

Con el aumento de la popularidad de los DES, las reacciones de acoplamiento cruzado y las síntesis de catalizadores no tardaron mucho en probarse en este nuevo medio de reacción. Por lo tanto, estas reacciones realizadas en DES han ganado importancia en los últimos años como lo demuestra el creciente número de artículos publicados en esta área de investigación. Sin embargo, aún deben desarrollarse sistemas más eficientes con una aplicabilidad más amplia.

En este trabajo, se desarrolló un catalizador Co-NHC utilizando solventes orgánicos convencionales y realizando igualmente su síntesis en DES, evaluando estos procesos de obtención y probando su actividad catalítica en la reacción de Biginelli para la obtención de dihidropirimidinonas.

1. Síntesis, caracterización y actividad de catalizador NHC por vía tradicional y por vía DES.

1.1 Planteamiento del problema

En la búsqueda de optimizar reacciones químicas tanto en la industria como en investigación, se ha implementado el uso de catalizadores capaces de disminuir tiempos de reacción, residuos, productos secundarios o aumentar rendimientos, siendo esto muy importante a nivel de rentabilidad y sostenibilidad (Védrine, 2018). Existen diferentes tipos de catálisis, los cuales son: homogénea, heterogénea, homogénea heterogeneizado y biocatálisis.

Si bien los catalizadores están pensados para optimizar los procesos, los que actualmente encontramos tienden a presentar baja eficiencia y selectividad, su producción es costosa y genera efectos negativos sobre el medio ambiente; es por esto por lo que se ve la necesidad de sintetizar catalizadores que no solo permitan obtener una mayor eficacia y selectividad, sino que su síntesis resulte más económica y amigable con el medio ambiente (Weng & Zaera, 2014, pp.3672-3679).

Entre los tipos de catálisis, se ha encontrado que la catálisis homogénea tiende a presentar una alta selectividad, especialmente los de tipo complejos metal-carbeno, los cuales pueden llegar a ser útiles en diversos tipos de reacciones tanto orgánicas como inorgánicas, considerando diversos tipos de sustratos y reactivos, además de poderse plantear la síntesis del catalizador de manera sostenible evitando el uso de solventes orgánicos polares problemáticos para el ambiente.

La transición hacia solventes de tipo DES representa una alternativa más sostenible desde el punto de vista medioambiental en comparación con los solventes tradicionales. Estos solventes ofrecen ventajas como menor toxicidad, menor volatilidad, mayor biodegradabilidad, ahorro de energía y la posibilidad de utilizar fuentes renovables (Aravena, et al., 2022, pp.337-345). Al

adoptar el uso de solventes tipo DES, se puede reducir el impacto negativo de la síntesis química en el medio ambiente y promover prácticas más respetuosas con la sostenibilidad.

Además de sus ventajas ecotoxicológicas, los solventes tipo DES también pueden ser sintetizados a partir de fuentes renovables o reutilizadas, tal como biomasa secundaria en procesos de escala industrial o productos naturales de desecho (Liu, et al., 2018, pp.679-690). Esta flexibilidad en sus materias primas permite reducir la dependencia general de recursos fósiles no renovables, transicionando hacia una economía circular altamente sostenible y responsable. Son también considerados como elementos recuperables tras su uso en una reacción química, dado que es posible realizar un proceso de separación de los solventes tipo DES y los productos de reacción, o cualquier otro residuo presente.

1.2 Justificación

La finalidad de este proyecto es proponer una nueva ruta sintética para la elaboración de un catalizador basado en la asociación entre un metal y ligandos de tipo NHCs, mediante el uso de solventes eutécticos que permita reducir no solo costos, sino también los impactos medioambientales que conlleva el uso de solventes tradicionales en la síntesis de los catalizadores, buscando la manera de optimizar el procedimiento de obtención de este.

Igualmente, se espera que este tipo de catalizadores puedan aportar nuevas soluciones en los procesos industriales de síntesis actuales, debido a que podrían emplearse en catálisis homogénea de una amplia gama de reacciones orgánicas convencionales.

El uso de los solventes tipo DES de tipo III permite procesos sostenibles en gran medida al estar conformados por una sal orgánica y un donante de enlaces de hidrogeno, siendo para este caso específico el cloruro de colina y el glicerol, respectivamente. Estos componentes no

representan un peligro ambiental y reportan toxicidades muy bajas tanto en separado, como en mezcla. Por otro lado, los carbenos N heterociclos suelen ser ligandos versátiles y muy eficientes en las catálisis homogéneas debido a que presentan una alta selectividad y actividad catalítica en una gran variedad de reacciones orgánicas.

Otro punto es que se estaría encaminando a cumplir uno de los principios de la “química verde”, proporcionando una alternativa más sostenible, teniendo en cuenta que el uso de estos solventes se está extendiendo a diferentes tipos de reacciones como las multicomponentes, ciclaciones, redox, entre otras.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Sintetizar un catalizador de tipo metal-carbeno N-heterocíclico de manera convencional y en condiciones sostenibles utilizando un solvente eutéctico, para evaluar tanto los procesos de obtención como la actividad catalítica del catalizador obtenido.

1.3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar un complejo metálico de carbeno N-heterocíclico derivado del 1,2,3-triazol por reacciones de ciclo adición tipo “click” (reacción de Huisgen ó 1,3-dipolar).
- Evaluar la actividad catalítica de los complejos metal- NHCs en reacciones de síntesis de Biginelli para obtención de derivados de dihidropirimidonas.
- Obtener y caracterizar los compuestos sintetizados vía solventes orgánicos frente los obtenidos con el solvente eutéctico.

2. Marco referencial

2.1 Marco teórico

Los catalizadores son considerados compuestos que logran optimizar una reacción química, disminuyendo la energía de activación necesaria para que se dé la reacción, generando así procesos más rápidos, estos pueden clasificarse en: catalizadores homogéneos, heterogéneos o enzimáticos (Védrine, 2018). La diferencia de los homogéneos y heterogéneos es la solubilidad del catalizador en el solvente de reacción, en la homogénea es soluble y en la heterogénea es no soluble, por lo general los heterogéneos suelen ser metales o sólidos, mientras que los homogéneos suelen ser compuestos como puede ser el de Wilkinson que parte de sus inconvenientes va relacionado a la recuperación de este debido a que es difícil separar el solvente del catalizador (Chorkendorff & Niemantsverdriet, 2017).

Las reacciones de tipo Click o “*Click chemistry*”, término que fue acuñado por Sharpless, K en 2001 tema por el cual recibió el nobel de química en 2022 junto con Bertozzi, C y Meldal, M, hace referencia a la unión sencilla de piezas moleculares que encajan como un cinturón de seguridad o un lego (Tressaud, 2019). La lógica de estas reacciones es sencilla y se basa en 4 principios descritos por Devaraj & Finn en 2021, los cuales son los siguientes:

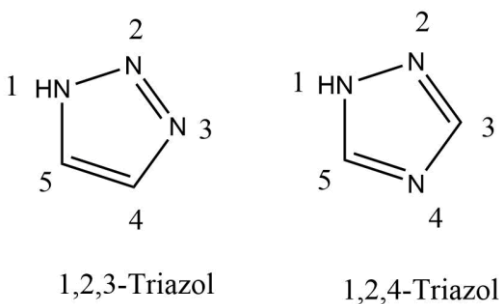
- Se necesitan nuevas propiedades moleculares en todos los campos
- Dichas propiedades pueden obtener mediante la unión de pequeños y sencillos bloques moleculares
- Por lo general el personal no formado en el área de química sintética no presentan habilidades y equipos para poder realizar estas síntesis de manera acertada

- Existen diversos métodos químicos que es necesario desarrollar y que puede permitir enlaces moleculares con mayor facilidad

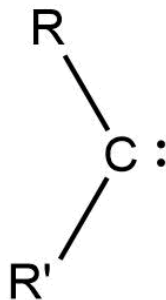
Las reacciones de tipo Click son consideradas una reacción bioortogonal rápida, selectiva y con un elevado rendimiento, generando así un enfoque versátil en la química orgánica, de igual forma se considera que este tipo de reacciones podrían ser una gran herramienta en el área farmacéutica, ya que puede ser usados para unir grupos químicos que no sean naturales como catalizadores inorgánicos o fotosensibilizadores a sitios activos de las proteínas de interés (Hu & Wang, 2016).

Estas reacciones pueden clasificarse como: ciclo adiciones, aperturas de anillos nucleofílicos, química del carbonilo y adiciones del enlace múltiple carbono-carbono (Nwe & Brechbiel, 2009, pp.289-302).

Mediante las reacción de ciclo adición de la “*click chemistry*” es posible sintetizar compuesto como lo son los triazoles, los cuales son anillos heterocíclicos que contienen tres nitrógenos y dos carbonos, existen los 1,2,3- triazol y los 1,2,4- triazol, que se pueden divisar en la Figura 1, ambos con hibridación de tipo sp^2 y los cuales presentan gran importancia dentro que la organocatálisis debido a que pueden ser usados como ligandos, también presentan gran variedad de propiedades dentro de la farmacología como antimicrobianos, antioxidantes, antidepresivos, entre otras (Kashyap & Silakari, 2018, pp.323-342).

Figura 1. *Tipos de triazoles*

En los catalizadores de tipo metal carbeno-NHC mesoiónicos, una de sus partes fundamentales corresponde al carbeno que se encuentran dentro del heterocíclico derivado del triazol. Los carbenos se definen como compuestos neutros que contienen un átomo de carbono divalente con una capa de valencia de seis electrones cómo es posible observar en la Figura 2.

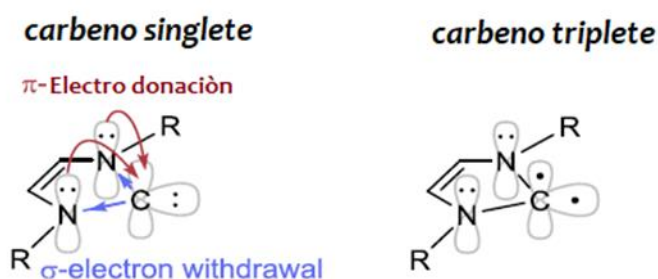
Figura 2. *Representación esquemática de un carbeno*

Estos suelen ser muy inestables, por lo cual suelen asociarse a intermedios con una alta reactividad, no fue sino hasta 1980 que se logró empezar a conocer sobre los mismos y sus asociaciones con metales, sus características y tal vez, como aislarlos (Koy, et al., 2021, pp.352-363). En 1988 se realizó una publicación por Bertrand y colaboradores, donde estos exponían la preparación del primer carbeno aislado y estabilizado por interacción con sustituyentes de fosforo

y silicio heterocíclico concluyendo que estos podrían ser estables con los ligandos adecuados (Tasis, et al., 2006, pp.1105-1136).

Los carbenos pueden ser singletes o tripletes, como se divide en la Figura 3, donde los singletes se caracterizan por presentar una hibridación de tipo sp^2 con espines apareados con el orbital d vacío y sin cargas, mientras que los tripletes son de tipo sp^3 con espines desapareados, estando uno en un orbital sp^2 y el otro en el orbital p (Gronert, et al., 2011, pp.3381-3389).

Figura 3. Izquierda: carbeno singlete. Derecha: Carbeno triplete



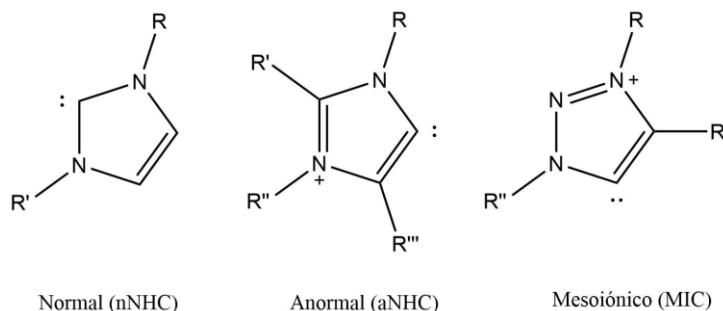
Por lo general, las aplicaciones de estos suelen estar asociados a complejos de coordinación con metales de transición, que reciben el nombre de complejos metal-carbeno. Estos complejos pueden dividirse en: complejos de Fischer, complejos de Schrock y complejos NHC, teniendo en cuenta la capacidad que presenta el metal para recibir electrones (De Frémont, et al., 2009, pp.862-892).

La puerta de entrada realmente para la asociación de un carbeno con un NHC fue en 1991 cuando Arduengo y colaboradores lograron aislar y caracterizar un carbeno N-heterocíclico estable, los cuales llamaron la atención para utilizarse como organocatalizadores nucleófilos, generando nuevos estudios experimentales y teóricos sobre posibles NHC (Rokichki & Parzuchowski, 2012, pp.247-308).

En este tipo de carbenos-NHC, el carbeno se encuentra en estado singlete, esto favorecido por la estructura cíclica y estabilizado por efectos mesoméricos por la donación de electrones de tipo π de los heteroátomos adyacentes en el orbital p vacío y por el efecto inductivo debido a que se retiran electrones sigma de los heteroátomos, reduciendo así la densidad de los electrones en el centro de los carbenos (Hopkinson, et al., 2014, pp.485-496).

Los carbeno-NHC pueden clasificarse en normales (nNHC), anormales (aNHC) y mesoiónicos (MIC), los cuales presentan características fisicoquímicas diferentes entre ellos y se diferencian según sus enlace, cargas y como están sustituidos como se observa en la Figura 4 (Crabtree, 2013, pp.755-766).

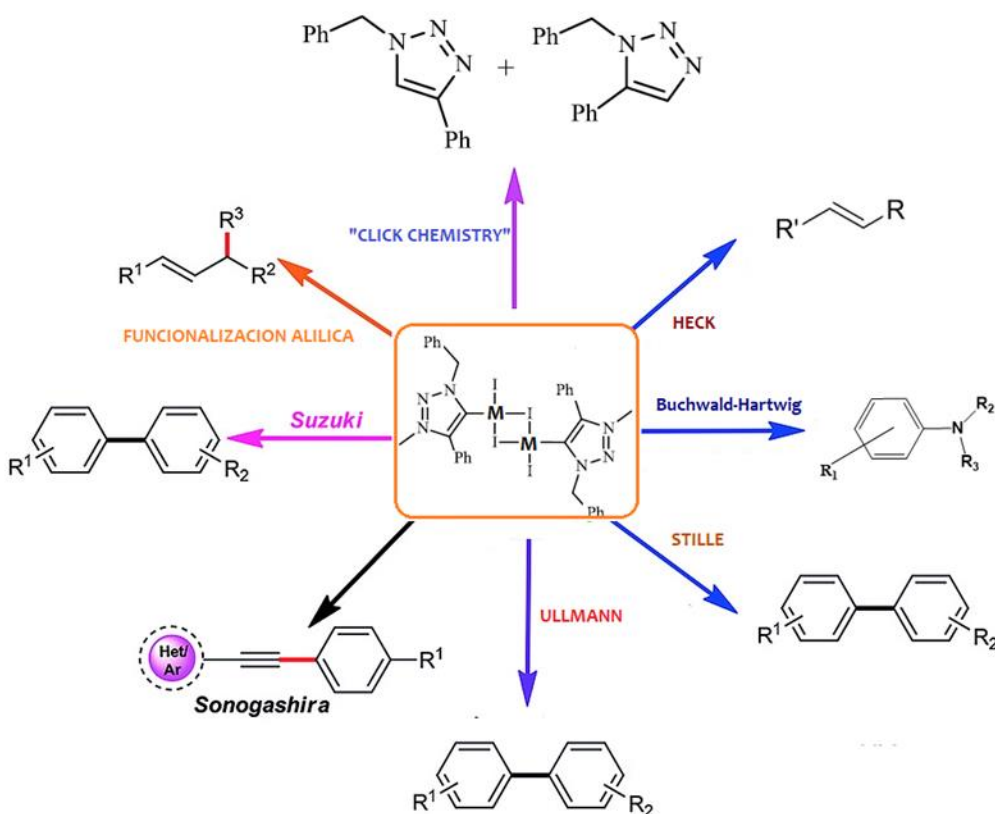
Figura 4. Tipo de carbenos-NHC



Los metal carbeno-NHC mesoiónicos pueden ser utilizados en gran variedad de reacción como se observa en el esquema, cabe resaltar que también su especificidad se verá limitada por el tipo de metal con el cual se realice la asociación, ya que para complejos de cobre tendremos reacciones como pueden ser la de Suzuki o Ullman, como se observa en la Figura 5, mientras que para metales de transición como el cobalto tenemos otras como las de polimerización, la hidroformilación de alquenos o las de Biginelli (Contreras, 2021). Sin embargo, este tipo de

catalizador se encuentran muy ligados a reacciones de acoplamiento cruzado, hidrogenación, hidrofuncionalización y cicloadición (Bera & Szotak, 2022, pp.3111-3137).

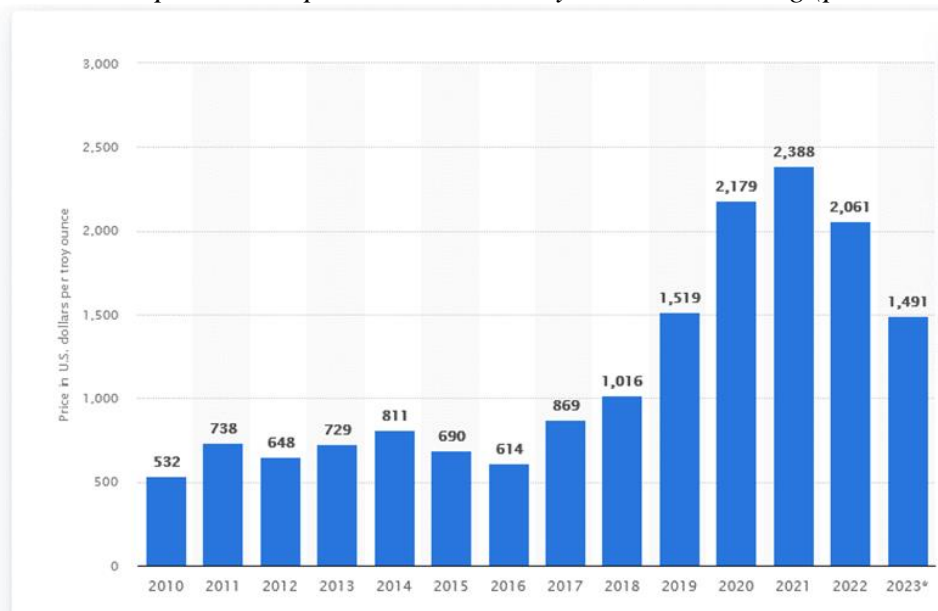
Figura 5. Ejemplos uso catalizadores metal-NHCs en reacciones acoplamiento cruzado



Parte de su importancia dentro de la catálisis es debido a que estos poseen una gran capacidad para poder formar complejos estables con metales de transición y también para activar enlaces, de igual forma presentan una alta selectividad, generando así productos específicos en una reacción, igualmente al ser catalizadores homogéneos es posible que sean recuperados para reutilizarlos lo cual los hace muy atractivos en temas económicos (España Patente n° WO2015197890A1, 2015).

La preparación de nuevas moléculas elaboradas y la optimización de su síntesis siempre ha sido uno de los puntos principales de la química orgánica. Uno de los avances más importantes en el campo de la metodología sintética fue el descubrimiento de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales, por Suzuki, Negishi, Heck, Miyaura, premiado con un Premio Nobel en 2010 (Zhu, et al., 2022, pp.125-138), que permitió nuevas desconexiones sintéticas. Desde este descubrimiento, la catálisis organometálica experimentó un desarrollo continuo, dando lugar a catalizadores más polivalentes y transformaciones más eficientes. En cuanto a las reacciones de acoplamiento, la mayoría de estos desarrollos se centraron en el uso de catalizadores a base de paladio, rutenio o rodio, conocidos por su eficiencia. Sin embargo, estos metales también son muy empleados en otros campos, como para la construcción de componentes electrónicos, agroquímicos, farmacéutica, entre otras. Estas aplicaciones de alto valor llevaron a un aumento importante de los precios de estos elementos escasos como se observa para el paladio en la Figura 6.

Figura 6. Evolución de los precios del paladio entre 2010 y 2023, en USD/Kg (precio real)



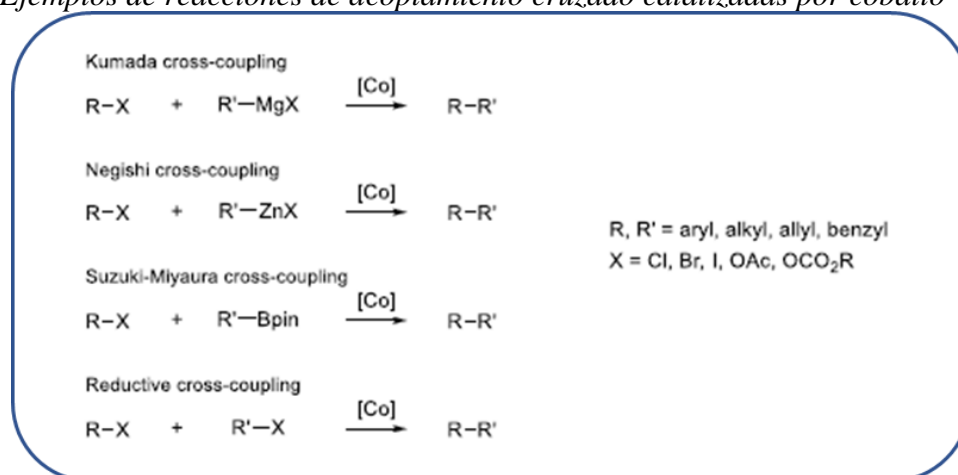
En las últimas décadas, las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición siguen utilizándose como una poderosa herramienta para formar C-C y C-X (X= O, N, Si, halógenos, S, B, entre otros), con la intención de lograr compuestos empleados en diversas industrias como la alimenticia, la medicina, la petroquímica, la electroquímica y la de polímeros (Corrigan, et al., 2019, pp.1216-1228).

La orientación del nuevo enlace C-C se ve afectada por diferentes factores, de los cuales el catalizador es el más importante. Igualmente se han realizado varios estudios sobre catalizadores para la activación C-H. El valor de esta técnica, en comparación con las reacciones de acoplamiento cruzado tradicionales, se debe a la economía de pasos y la eliminación de etapas y pasos difíciles para dar reactivos prefuncionalizados. Por otro lado, para esta funcionalización C-H se requería catalizadores que estuvieran hechos a partir de metales nobles como Pd (Bhujabal, et al., 2019, pp.289-295), Rh (Wen y otros, 2019) o Ru (Urriolabeitia & Ruiz, 2019, pp.2542-2547). Por lo tanto, es muy deseable proporcionar una nueva metodología para usar alternativas de metales de transición de primera fila abundantes en el planeta con actividades catalíticas comparables (Hu, et al., 2018, pp.816-827).

Con respecto a estos inconvenientes, la investigación en catálisis ahora se centra en el uso de otros metales de transición, especialmente metales de transición de primera fila, para adaptar las mismas reacciones o desarrollar una nueva reactividad. Entre estos metales, se han realizado muchas investigaciones sobre el uso de hierro, cobalto y níquel en reacciones de acoplamiento para reemplazar sus correspondientes metales de transición de segunda fila. Los metales de transición de primera fila son de hecho más abundantes y, por lo tanto, menos costosos. También demostraron ser eficientes para catalizar el mismo tipo de reacciones de acoplamiento. Además, su capacidad para proceder a través de la transferencia de un solo electrón (mecanismo radical),

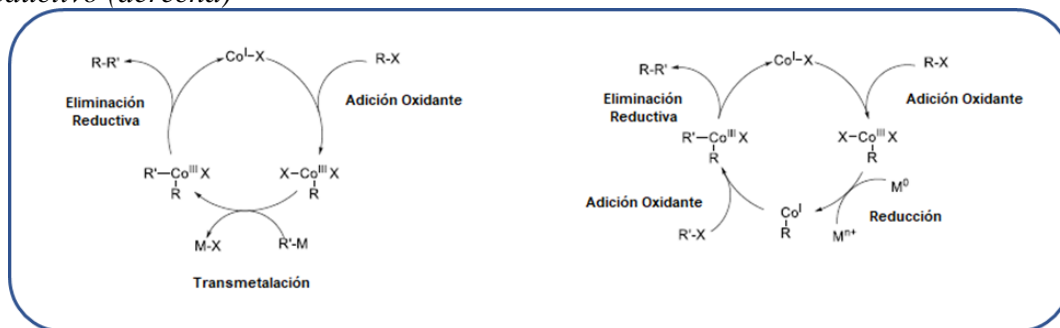
así como a través de mecanismos redox neutrales, permite el desarrollo de nuevas reacciones y nueva selectividad.

Si el hierro es el elemento más biocompatible del grupo VIII, y el más barato, se erige como un metal difícil de utilizar en catálisis (Fürstner, 2016, pp.778-789). De hecho, requiere reactivos fuertes, como los reactivos de Grignard, para activarse. Por otro lado, el níquel tiene una reactividad cercana al paladio y puede usarse como metal de sustitución en el acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura (Guo, et al., 2019, pp.1-6). Pero a diferencia del paladio, puede proceder a la transferencia radical y al mecanismo de un solo electrón. Sin embargo, las sales de níquel presentan una alta toxicidad para el medio ambiente, por lo que es una opción económicamente mejor que el paladio, pero no una opción duradera. En cuanto al cobalto, es un elemento más biocompatible que el níquel, también capaz de proceder fácilmente a través de mecanismos radicales o de dos electrones. A diferencia del rodio, el Co (I) y el Co (III) no son muy estables y deben prepararse y almacenarse en condiciones controladas o generarse in situ. Por esta razón, el cobalto tiende a tener su química adecuada, siendo más un elemento que permite una nueva reactividad o selectividad que una alternativa al rodio. Además, las sales de cobalto también se pueden utilizar para catalizar reacciones de acoplamiento cruzado (Mills, et al., 2022, pp.1905-1918). Si varios grupos de investigación aún están investigando los mecanismos, el cobalto ya se ha utilizado para catalizar el acoplamiento cruzado de Kumada (Killion, et al., 2022, pp.1769-1776), el acoplamiento cruzado de Negishi (Liu, et al., 2018, pp. 2059-2064) y recientemente el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura. (Mills, et al., 2022, pp.1905-1918), (Binandeh, et al., 2022, pp.1-13). Otro tipo de reacciones de acoplamiento que el cobalto puede catalizar, como el níquel, es el acoplamiento cruzado reductivo como se observa en la Figura 7 (Knappk, et al., 2014, pp.6828-6842).

Figura 7. Ejemplos de reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por cobalto

A diferencia del acoplamiento cruzado neutro redox, que involucra una especie electrofílica y una especie nucleófila, el acoplamiento cruzado reductor involucra dos especies electrofílicas y las acopla en condiciones reductoras. Generalmente, la especie de cobalto activo es un complejo de Co (I) procedente de la reducción in situ de un complejo de Co (II). En la reacción de acoplamiento redox neutral, este paso de activación ocurre antes de la adición del reactivo, para tener un ciclo catalítico "clásico". En el caso de un acoplamiento cruzado reductor, la presencia en el medio de reacción de un reductor en exceso conduce a la reducción continua de la especie catalítica de cobalto, en un ciclo catalítico diferente como se observa en la Figura 8.

Figura 8. Ciclo catalítico para acoplamiento cruzado redox-neutro (izquierda) y acoplamiento cruzado reductivo (derecha)

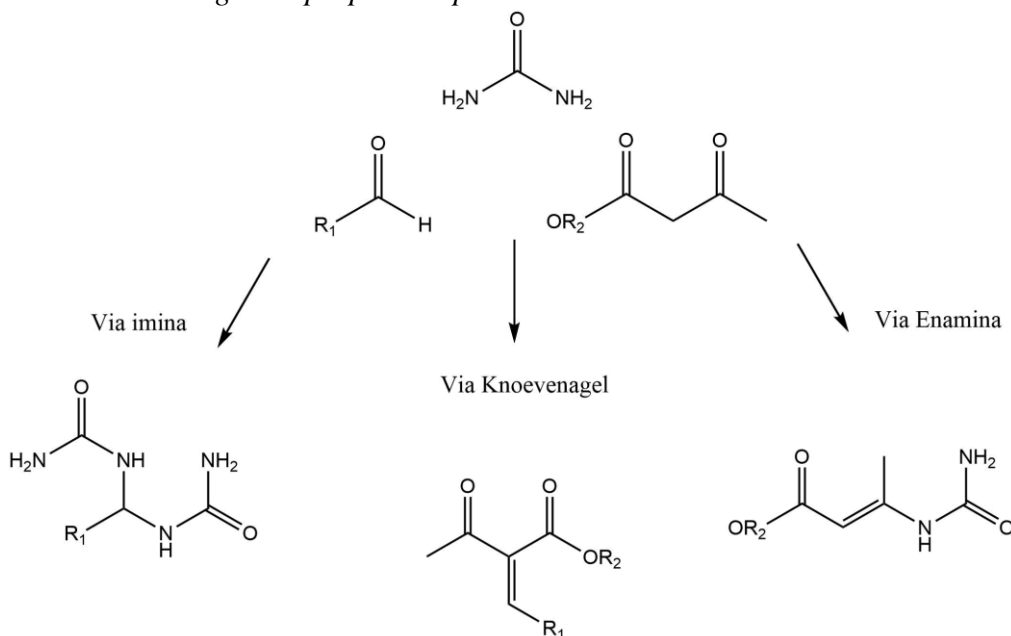


Los catalizadores de bajo costo-efectividad (rentables) se han desarrollado recientemente muy rápido, y el catalizador de cobalto ha alcanzado una posición específica. Esta posición particular en la funcionalización de C-H para el cobalto se debe a sus características, como el bajo costo, la baja toxicidad y la reactividad específica de los complejos de este metal. Es posible ofrecer nuevos caminos lógicos para alcanzar intermediarios organometálicos nucleofílicos de cobalto, de acuerdo con la diferencia entre la electronegatividad en los metales de transición 4d y el metal de transición cobalto 3d. En los últimos años, la tendencia de varios catalizadores de cobalto, especialmente en la activación de C-H catalizada por cobalto para formar enlaces de heteroátomos C-C y C-H, está en aumento (Girard, et al., 2014, pp.74-100).

Ackermann (Moselage, et al., 2016, pp.498-525), (Mei, et al., 2020, pp.3306-3356), (Mei, et al., 2016, pp. 6759-6763), Yoshikai (Lee & Yoshikai, 2015, pp. 22-25) y Nakamura (Ilies, et al., 2011, pp.5221-5223) se encuentran entre los pioneros en la preparación de catalizadores de cobalto eficientes y selectivos para reacciones de activación/acoplamiento de C-H con una amplia gama de sustratos.

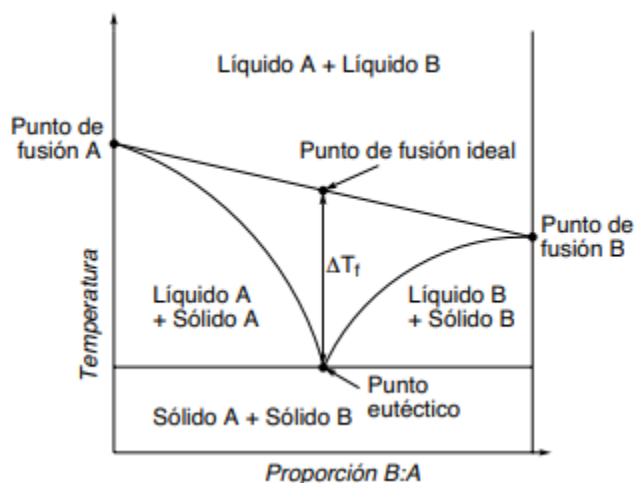
En los últimos años (especialmente después de 2013), los catalizadores de Co exploraron ampliamente los acoplamientos C-C y C-X (X: O, N, S) y varias activaciones C-H en reacciones de anulación, amidación, alilación, alquilación y otras reacciones como las cicloadiciones.

Entre las reacciones catalizadas por Cobalto encontramos la reacción de Biginelli, la cual es una reacción de ciclo condensación multicomponente entre un aldehído, urea o tiourea y un cetoéster bajo determinadas condiciones usualmente ácidas en las cuales pueden usarse ácido clorhídrico, ácido fluorobórico o líquidos iónicos como el tetrafluoroborato, el [hmim]HSO₄, entre otros (Khar, et al., 2017, pp.533-541). Esta reacción puede tomar tres rutas: la ruta enamina, imínica y Knoevenagel como se observa en el Figura 9 (De Fatima, et al., 2021). Esta reacción es mediada por un catalizador heterogéneo y puede ser realiza en condiciones libres de solvente con altos rendimientos, si se añade solventes como etanol, agua, metanol o acetonitrilo su rendimiento puede disminuir entre un 20-35% a comparación del libre de solvente (Nasr-Esfahani, et al 2014, pp.2311-2314). El mecanismo más aceptado de esta reacción fue propuesto por Kapper en 1997 en el cual la primer reacción corresponde a la interacción entre el aldehído y la urea, sin embargo, existen otros mecanismos como son el de Folkers en 1933 propuso tres vía posibles y el de Sweet en 1973 donde propone que la reacción inicial corresponde a una condensación aldólica entre el aldehído y el cetoéster (Quevedo, 2018).

Figura 9. Vías síntesis Biginelli propuestas por Folkers en 1933

Parte de los inconvenientes a la hora de sintetizar catalizadores, es que suelen usarse solventes orgánicos volátiles que representan una problemática ambiental debido a su toxicidad, buscando alternativas para estos se buscó solventes verdes que cumplan con algunos de los 12 principios de la química verde, es así como se llegaron a los solventes eutécticos que representan una alternativa.

Los solventes eutécticos profundo (DES) se definen como mezclas con bajo punto de fusión que se obtienen calentando dos o más compuestos inmiscibles en determinadas proporciones hasta una temperatura específica conocido como punto eutéctico y que se comportan como si fueran un líquido puro, son un subgrupo dentro de los líquidos iónicos a temperatura ambiente, pero contrario a los líquidos iónicos son mezclas (Marcus, 2019).

Figura 10. Diagramas de fase para una mezcla eutéctica

Tomado de (Alonso, et al., 2018)

Estos se separan en cuatro tipos teniendo en cuenta sus compuestos de partida y sus propiedades, separándose en tipo I, tipo II, tipo III y tipo IV como se observa en la Tabla 1.

Tabla 1. Tipos DES y como su composición

Tipo I	Sal de amonio cuaternaria + haluro metálico
Tipo II	Sal de amonio cuaternaria + haluro metálico hidratado
Tipo III	Sal de amonio cuaternaria + compuesto dador de hidrogeno
Tipo IV	Haluro metálico + ácido de Lewis

Cada uno tiene sus especificaciones, teniendo así que los del tipo I suelen ser más costosos y escasos debido al uso de haluros metálicos anhidro, lo cual también los hace mucho más tóxicos a comparación de los demás tipos de DES, lo cual supone un problema a la hora de implementarlo dentro de la química verde. Por otro lado, los del tipo II presentan una variedad más amplia en referente a los tipo I, debido a que al usar haluros metálicos hidratados estos son mucho más estables, económicos y existen una gran variedad, a su vez, suelen ser líquidos a temperaturas más bajas (Smitt, et al., 2014, pp.11060-11082). Los del tipo III son los de mayor interés si hablamos

de sostenibilidad, debido a que sus componentes no suelen representar un peligro ya que incluso estos pueden provenir de diversos productos naturales tales como alcoholes, amidas o aminoácidos, debido a esta característica también reciben el nombre de NADES (Natural Deep Eutectic Solvents), es por sus características que en este proyecto se utilizó este tipo de DES (Liu, et al., 2018, pp.679-690). Por último, tenemos los tipo IV, los cuales han sido utilizados particularmente en las reacciones de electrodeposición de metales.

Algunas de las características general de este tipo de solventes es que son menos tóxicos, con una gran capacidad de degradabilidad, biocompatibilidad y sencillos de preparar sin necesidad de realizar purificaciones, también debido a sus características se ha encontrado un interés particular en el área de captura de CO₂ debido a que posee una selectividad para capturar este gas de efecto invernadero (Aravena, et al., 2022, pp.337-345). En cuanto a propiedades fisicoquímicas suelen ser muy similares a las de los líquidos iónicos, por lo cual suelen llamarse “análogos de los líquidos iónicos” (Ljardar, et al., 2022, p.1368).

Los NADES más estudiados son aquellos basados en cloruro de colina con diversos compuestos como urea, carbohidratos, aminoácidos e incluso ácidos carboxílicos (Ljardar, et al., 2022, p.1368).

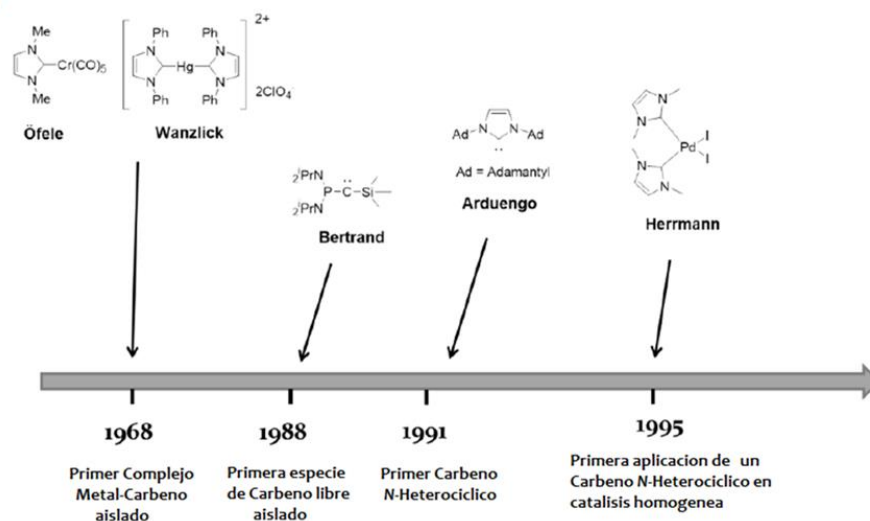
2.2 Antecedentes

El uso de compuestos organometálicos representa un punto clave en las metodologías sintéticas actuales donde se espera generar nuevos enlaces en una molécula, si bien su uso se ha ido enfocando a en las transformaciones estequiométricas, se ha encontrado que este tipo de compuestos con metales de transición presentan una alta actividad catalítica en reacciones orgánicas donde usualmente los rendimientos suelen representar un inconveniente.

Las primeras aproximaciones y las bases para los NHC fueron propuestos por Öfele y Wanzlick, donde se propuso asociaciones y aislamiento de complejos metal-carbeno.

Como se observa en la Figura 11, no fue sino hasta 1995 que se exploró realmente los NHC y de ahí en adelante de a poco ha ido en aumento, sin embargo, si los relacionamos a los solventes eutécticos se encuentran resultados más limitados.

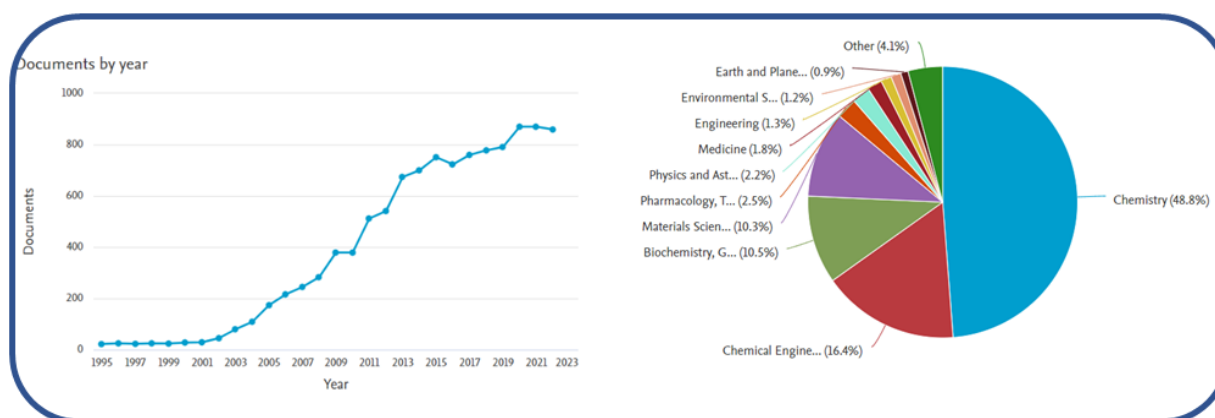
Figura 11. Avances importantes en el desarrollo de química de los carbenos



Una revisión y análisis de las publicaciones sobre el avance de los NHCs reveló que la editorial académica Elsevier ha publicado un total de 10915 documentos, productos de investigación desde 1995 con la primera aplicación de los carbenos en catálisis homogénea hasta la actualidad (1995-2022). El análisis muestra la tendencia en aumento de la cantidad de publicaciones a lo largo del tiempo, con la mayor cantidad de publicaciones reportadas en 2020 y 2021, con 870 documentos, resultados que implican un considerado interés en este tipo de ligandos en diferentes áreas; resaltando el campo de la química con casi la mitad de los documentos (48,88%), seguido de ingeniería química (16.4%), bioquímica (10,5%) y ciencia de los materiales

(10,3%) con casi la mitad de los documentos, seguido el campo de rápido crecimiento como se observa en la Figura 12.

Figura 12. Análisis de las publicaciones de la editorial Elsevier sobre NHCs desde 1995 hasta 2022.



En los últimos años se ha visto un interés creciente en el uso de complejos de cobalto molecularmente definidos para aplicaciones catalíticas. (Wen, et al., 2019, pp.138-153). Este interés ha sido provocado por la accesibilidad relativamente fácil de una amplia variedad de estados de oxidación del cobalto (Mukherjee & Milstein, 2018, pp.11435-11469), y la gran abundancia natural de este metal (Picazo-Rodriguez, et al., 2023, pp.1-23). Aunque se han informado varios sistemas de cobalto bien definidos para su aplicación en catálisis homogénea (Lubitz & Radius, 2019, pp.2258-2572), (Danopoulos, et al., 2018, pp.14550-14554), el progreso ha sido limitado debido a la naturaleza a menudo paramagnética de los complejos de cobalto potencialmente reactivos, lo que genera dificultades en la caracterización, así como la baja estabilidad coordinativa de estos complejos. El diseño de ligandos ofrece una metodología confiable para enfrentar este desafío y mejorar la estabilidad de los complejos sin comprometer su reactividad.

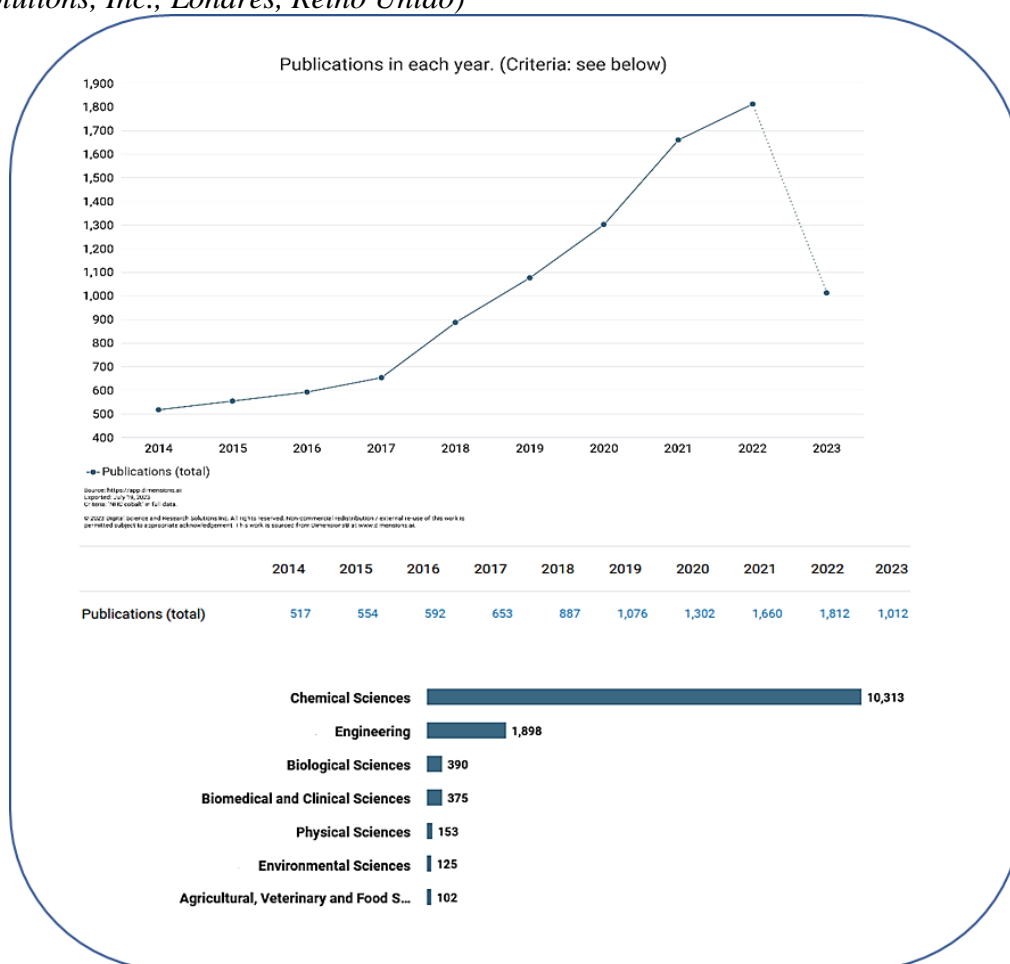
Aunque los ligandos de carbeno N-heterocíclico (NHC) se han empleado con mucho éxito para mejorar la actividad catalítica de una variedad de metales de transición en procesos homogéneos (Peris, 2018, pp.9988-10031), (Díez-González, 2016), su impacto en metales como el cobalto ha sido mucho más limitado (Danopoulos, et al., 2019, pp.3730-3961). Esta baja compatibilidad puede aliviarse mediante el diseño racional de ligandos, especialmente a través de la funcionalización de la estructura química del NHC con un sustituyente donador de oxígeno potencialmente quelante, considerando así el carácter oxifílico de los metales basados en estados de oxidación altos. Además de una mayor robustez de la unidad de carbeno-metal en un supuesto proceso catalítico, dicha quelación a menudo implica propiedades electrónicas y estructurales adicionales (Hameury, et al., 2017, pp.632-733).

En este contexto histórico, los primeros complejos cobalto-NHC fueron informados por Lappert y colaboradores en 1977 (Bera & Szotak, 2022, pp.3111-3137), sin embargo, la investigación sobre su reactividad no comenzó hasta casi treinta años después (Zhao, et al., 2020, pp.1981-2048), (Bellotti, et al., 2021, pp.711-725). Con la asociación química de cobalto y carbenos N-heterocíclicos, se ha informado una mayor cantidad de complejos de cobalto-NHC en los últimos años y aplicados gradualmente en varias transformaciones (Hering, et al., 2016, pp.2806-2821). A pesar de los importantes logros en este campo, todavía no existe una revisión exhaustiva de las reacciones orgánicas catalizadas por Co-NHC (Simle, et al., 2018, p.7888).

El análisis de publicaciones sobre la síntesis y aplicaciones de NHC-Co realizado por la editorial Digital Science & Research Solutions, Inc., London, UK, registra un total de 15004 documentos en el intervalo del 2014 hasta 2022. El análisis muestra la tendencia en aumento de la cantidad de publicaciones en este periodo de tiempo y que abarca diferentes campos de las ciencias como la química, la ingeniería, las ciencias biológicas y biomédicas, física, ciencias ambientales,

agricultura, entre otras. La mayor cantidad de publicaciones registradas fueron reportadas en 2022, con 1812 publicaciones, resultados que implican un considerado interés en este tipo de catalizadores como se observa en la Figura 13.

Figura 13. Número de artículos publicados durante el período 2014–2022 que cubren el interés en el campo en los últimos años (palabras clave: NHC + cobalto, según Digital Science & Research Solutions, Inc., Londres, Reino Unido)

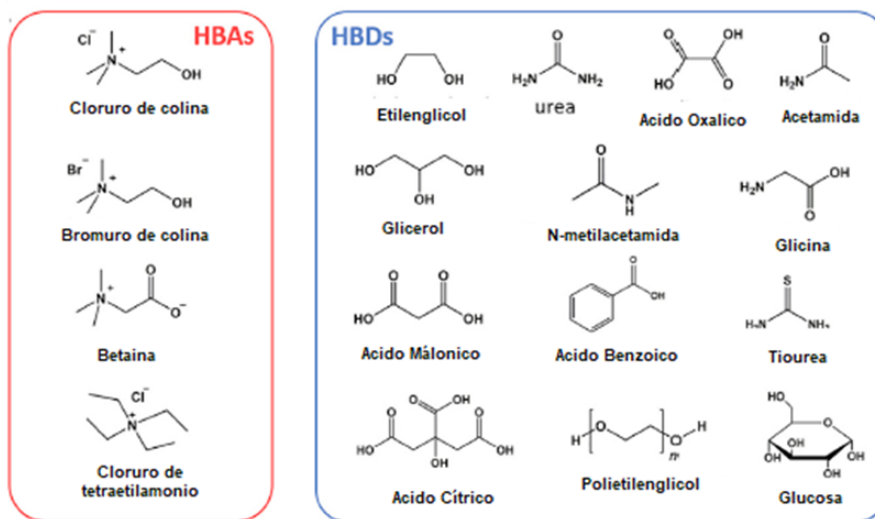


Los solventes siempre juegan un papel vital importante en el proceso de síntesis de moléculas de interés, materiales avanzados y en nuestro caso de los carbenos NHC, en algunos

casos, sirven como disolventes y en otros casos, el solvente participa en una reacción como agente reductor.

Los sistemas de solventes convencionales pueden tener dificultades para satisfacer la creciente demanda de producción e investigación. Una razón importante es que ahora no solo nos preocupa la productividad, sino también la seguridad y la sostenibilidad. Como una serie de solventes ecológicos e incluso de origen biológico, los solventes eutécticos profundos (DES) han recibido mucha atención en los últimos años. Están compuestos de donantes de enlaces de hidrógeno (HBD) y aceptores (HBA), y se cree que la interacción de los enlaces de hidrógeno juega un papel importante en la formación de sistemas eutécticos como vemos en la Figura 14 (Hansen, et al., 2021, pp.1232-1285) (Luo, et al.,2020, pp.6085–6092).

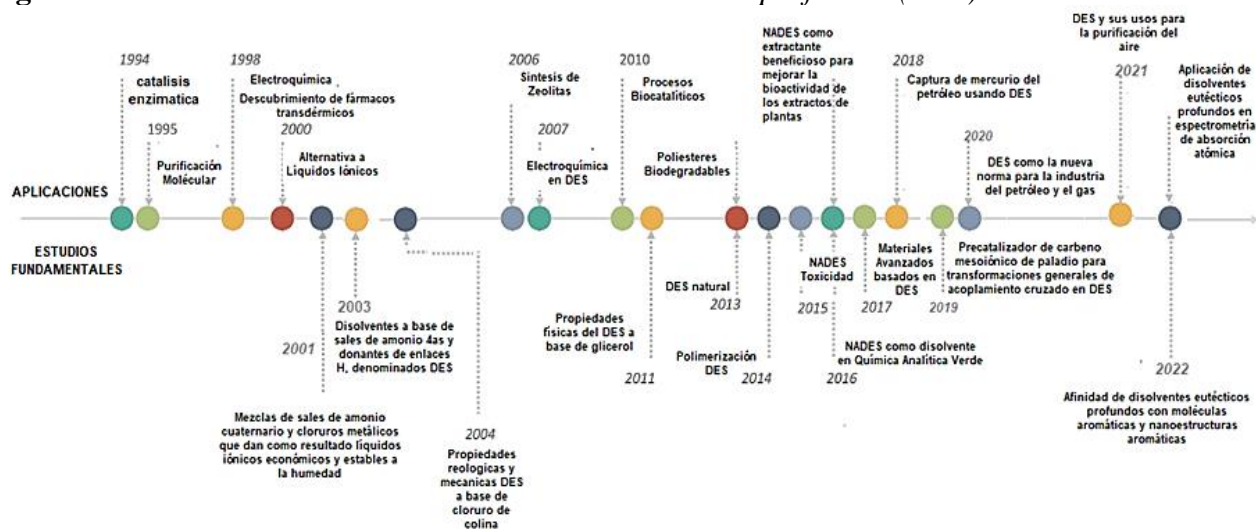
Figura 14. Ejemplos de donantes y aceptores de enlaces de hidrógeno típicos utilizados para formar DES.



Cabe señalar que dicha separación depende de la convención al diseñar los DES. Una misma molécula puede ser un HBA o HBD dependiendo del segundo componente presente en la mezcla. En términos de propiedades fisicoquímicas, los DESs y los líquidos iónicos (ILs) son muy similares, mientras que el proceso de preparación es mucho más simple (mezcla directa) para los DES. Ajustando la proporción de los dos componentes, se pueden ajustar las propiedades termodinámicas, como la polaridad y la conductividad del sistema eutéctico (Chen & Mu, 2019, pp.95-115), por lo tanto, los DES se denominan solventes específicos de tareas.

Los solventes eutécticos de tipo III son los más estudiados en la literatura y generalmente se basan en cloruro de colina y varios donantes de enlaces de hidrógeno. El cloruro de colina ha sido ampliamente adoptado ya que es relativamente barato, no tóxico y biodegradable, considerando que está aprobado como un aditivo natural para varias especies animales ("Opinión científica sobre la seguridad y eficacia del cloruro de colina como aditivo para piensos para todas las especies animales") (El Achkar, et al., 2022, pp.3397-3408). De hecho, el primer solvente eutéctico profundo tipo III se basó principalmente en cloruro de colina. Desde entonces, se ha utilizado con éxito una plétora de compuestos en la formación de disolventes eutécticos profundos.

Los aceptores de enlaces de hidrógeno incluyen principalmente amonio cuaternario o sales de fosfonio, mientras que los donantes de enlaces de hidrógeno más comunes son amidas, alcoholes y ácidos carboxílicos. Los eventos importantes que marcan el desarrollo de solventes eutécticos profundos hasta el momento se presentan en la Figura 15.

Figura 15. Hitos de la historia de los disolventes eutécticos profundos (DES)

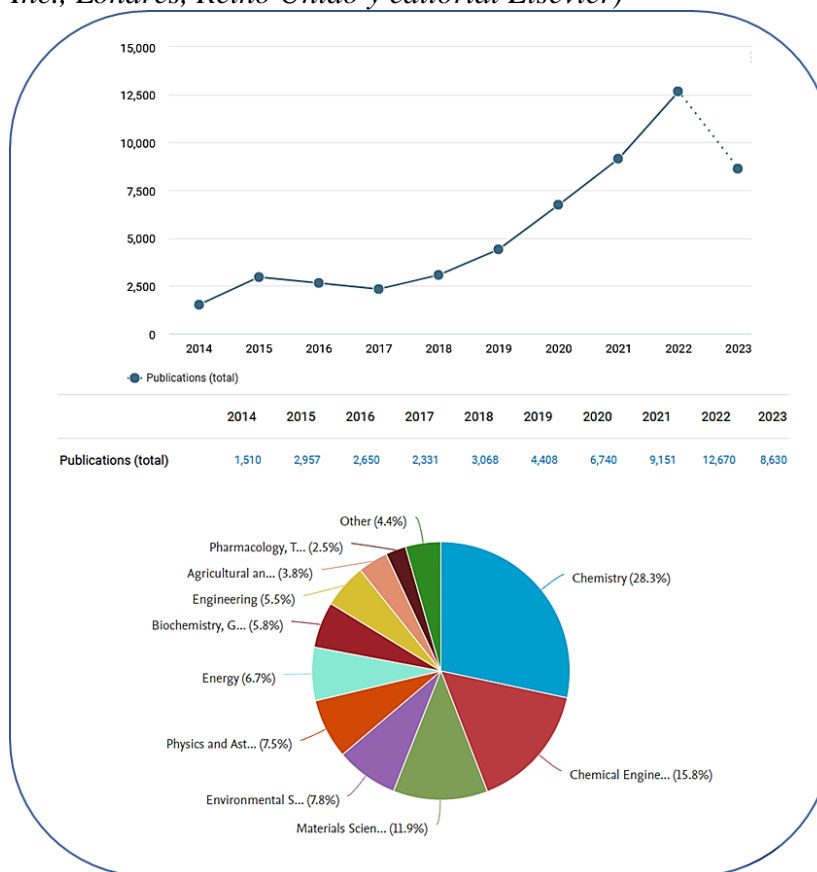
En síntesis orgánica, los dipolos permanentes de los solventes polares les otorgan la capacidad de polarización, que tiende a concentrar la carga de los enlaces covalentes o separa los compuestos iónicos en iones solvatados. El valor de la constante dieléctrica (capacidad de separar carga) aumenta con el aumento del dipolo permanente de la molécula. Dado que los HBD suelen ser polioles, poliácidos o amidas, los DES teóricamente pertenecen a una clase de disolventes próticos. Sin embargo, la presencia de regiones iónicas en los DES permite que la polaridad local alcance el nivel de los compuestos iónicos. Por lo tanto, no pueden clasificarse simplemente en ningún disolvente convencional, lo que sabemos por investigaciones recientes es que tanto los HBA como los HBD en los DES tienen buenas capacidades de coordinación, lo que puede ser útil para estabilizar algunos catalizadores organometálicos.

La Figura 16 muestra la publicación total de DES desde 2014 hasta 2022, lo que indica la rápida aceptabilidad, versatilidad de este solvente novedoso y el incremento a través de los años en publicaciones sobre su uso. En el campo de investigación química; con el mayor número de

publicaciones alrededor de un 28% que involucra la utilización de estos compuestos como solventes en diferentes reacciones de acoplamiento cruzado, así como la utilización de los DES como medios de reacción en el diseño y la preparación de moléculas en química orgánica (Dongkun, et al., 2022, pp.1-23). Además, tienen una aplicación exclusiva en nanotecnología, biotecnología, catálisis, exploración de petróleo, hidrometalurgia, electroquímica, procesos de extracción y separación, medicina (únicamente como vehículos para el suministro de fármacos especiales), separación de líquidos y funcionalización de nanopartículas (Ponce, et al., 2023, pp.1-18), extracción en materiales biológicos (Andruch, et al., 2022, pp.1-19), entre otras aplicaciones y estudios fundamentales para los DES.

Quedan numerosas áreas para autenticar la amplia aplicabilidad del DES; específicamente, en la síntesis de carbenos mesoiónicos diferentes a metales como el Pd, no se ha reportado el uso de DES para la producción de carbenos mesoiónicos de cobalto.

Figura 16. Número de artículos publicados durante el período 2014–2022 que cubren el interés en el campo en los últimos años (palabras clave: DES +NHC + cobalto, según Digital Science & Research Solutions, Inc., Londres, Reino Unido y editorial Elsevier)



Inspirándonos en estas consideraciones, hemos utilizado un nuevo enfoque sintético para los complejos de cobalto que contienen ligandos NHC derivados de triazol mesoiónico (Vivancos, et al., 2018, pp.9493-9586), y ensayar la actividad catalítica del triazolilideno de cobalto sintetizado por metodología convencional (utilizando solventes orgánicos convencionales) y síntesis de este catalizador usando DES como se demuestra aquí para la condensación de Biginelli que conduce a las dihidropirimidonas.

3. Diseño metodológico

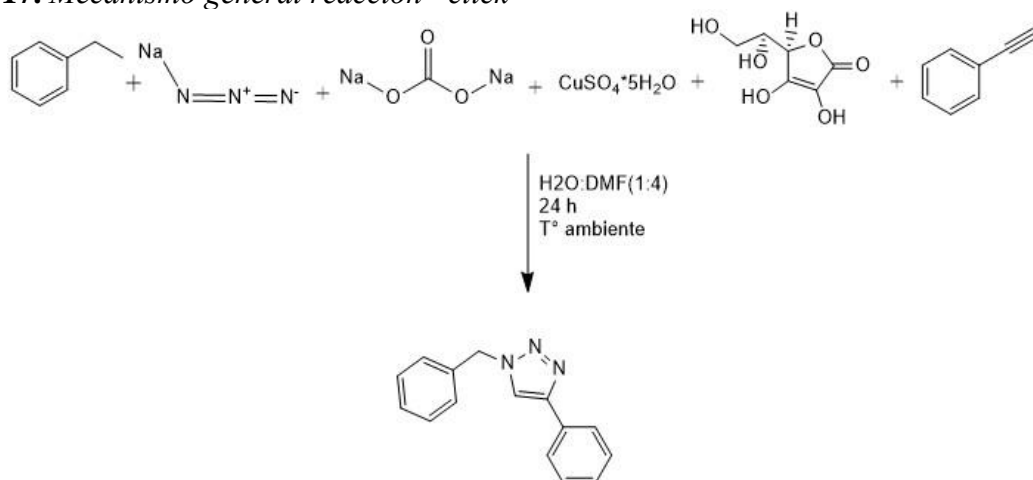
Para la metodología de este proyecto se utilizó como referencia lo planteado por Luna, R en 2016 (Luna, 2016). Donde se realizó inicialmente la síntesis de un triazol disustituido a partir del bromuro de bencilo, azida de sodio y fenilacetileno para realizar una cicloadición mediante “click chemistry”, posteriormente se procedió a realizar la metilación del producto obtenido, este complejo metilado corresponde a una sal de triazolio la cual se utilizó para la posterior complejación con el cloruro de cobalto para la obtención del catalizador de tipo cobalto-NHC mesoiónico, estas tres reacciones se realizaron en solvente tradicional (DMF, DMSO, MeCN) y de igual forma con el DES escogido a base de cloruro de colina-glicerol (1:2).

El complejo metal-carbeno fue utilizado en una reacción de Biginelli para evaluar su actividad catalítica.

3.1 Ruta síntesis para obtención catalizador utilizando solvente tradicional

3.1.1 Síntesis 1-bencil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol

Figura 17. Mecanismo general reacción “click”

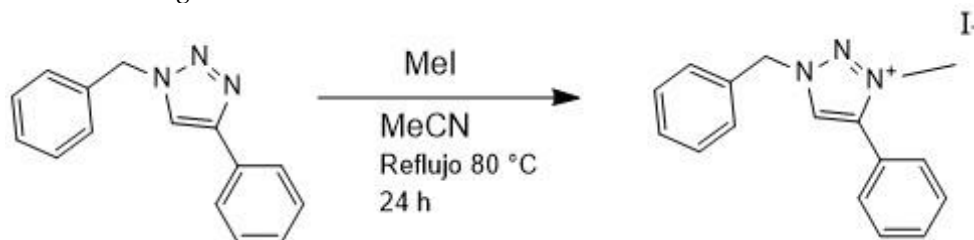


En un balón de fondo redondo de 100 mL se añadieron 0.7582 mL de bromuro de bencilo (0.006375 moles), 0.4144 g de azida de sodio (0.006375 moles), 0.9932 g de carbonato de sodio (0.009371 moles), 0.6366 g de sulfato de cobre pentahidratado (0.0025 moles), 1.4924 g de ácido ascórbico (0.008478 moles), 0.7 mL de fenilacetileno (0.006375 moles) y 25 mL del solvente.

La reacción se dejó en agitación durante 24 h a temperatura ambiente. El progreso se controló por CCF utilizando como fase estacionaria silica gel soportada en lamina aluminio y como fase móvil hexano/acetato de etilo (3:1) para garantizar que no hubiera presencia de los compuestos de partida. Una vez finalizada la reacción se realizó una extracción con 30 mL de hidróxido amónico y 20 mL de diclorometano, la fase acuosa se separó de la orgánica mediante embudo de separación. A la fase orgánica se le realizó un lavado con agua y otro con salmuera, posteriormente se extrajo la fase orgánica y se añadió sulfato de sodio anhidro para retirar impurezas y agua, se filtró por gravedad para evitar el paso del sulfato de sodio anhidro y obtener solo el filtrado, el cual se llevó a rotaevaporar bajo presión reducida, se realizaron tres lavados con hexano, cada uno de 15 mL para eliminar las impurezas procedentes de los productos partida, hasta obtener un sólido.

3.1.2 Síntesis yoduro de 1-bencil-3-metil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol

Figura 18. Mecanismo general metilación triazol

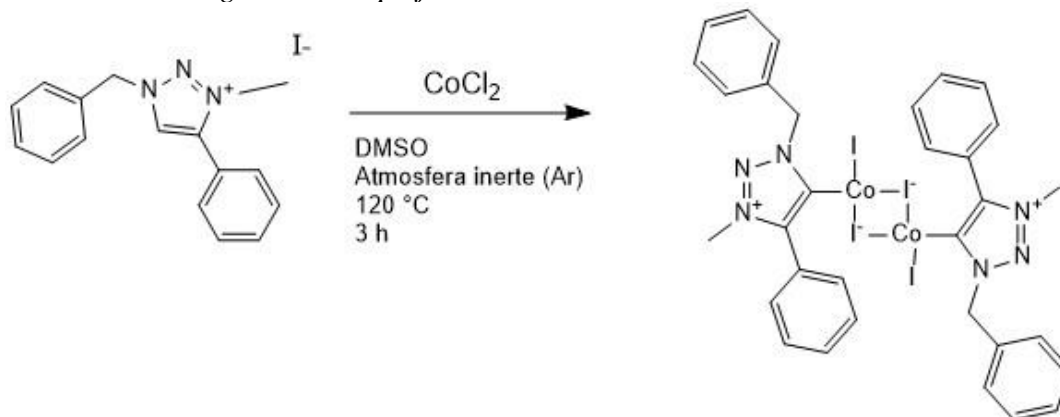


En un balón de fondo redondo de 100 mL se añadieron 30 mL de acetonitrilo como disolvente, un exceso de 6 mL de yoduro de metilo (0.095625 moles) y 1.5 g del triazol sintetizado (0.006375 moles). La reacción se dejó en agitación a 80 °C durante 24 h con reflujo. Se realizó un monitoreo mediante CCF, garantizando que se hubieran consumido los compuestos de partida.

Una vez transcurrido el tiempo, se realizó un lavado con diclorometano y hexano para proceder a rotaevaporar a presión reducida, se realizaron tres lavados con hexano, cada uno de 15 mL, hasta obtener el crudo de la reacción.

3.1.3 Síntesis complejo metal-carbeno meso iónico de cobalto

Figura 19. Mecanismo general complejación metal-carbeno NHC



Inicialmente se debió preparar el solvente bajo atmosfera inerte, en un balón de 100 mL se tomaron 50 mL del solvente, al cual se le añadió un tamiz tapando la boca del balón y se dejó reposar por una noche, seguidamente se infló con argón un globo conectado a una jeringa y se inyectó en el balón del solvente junto con una aguja de salida, aplicando aire caliente para así desplazar más fácilmente el oxígeno caliente mientras se inyecta el argón.

Posteriormente, se preparó un balón de dos bocas de 100 mL con condensador bajo atmosfera inerte, tapando la salida superior del condensador y la boca libre del balón con un tapón de goma, para añadir 0.5 g de la sal de triazol (0,00133 moles) junto con 0.31 g de cloruro de cobalto (0,00133 moles) se remueve el tapón asegurando el flujo continuo de argón, se volvió a insertar el tapón y con una jeringa se añadieron 20 ml del solvente previamente preparado. El balón se calentó a 120 °C durante 3 horas. Transcurrido el tiempo se procedió a realizar la extracción añadiendo inicialmente 50 mL de agua fría y transfiriendo a un embudo de separación de 250 mL, se realiza un lavado con 50 mL de diclorometano al balón y se añaden al embudo, se agita teniendo en cuenta en liberal el gas generado por la mezcla con el diclorometano y se procede a separar la fase orgánica de la acuosa. A la fase orgánica se le añade sulfato de sodio anhidro y el sobrenadante se añade en un balón de 250 mL para rotaevaporar a presión reducida, realizando lavados con hexano hasta obtener el crudo de la reacción, el cual se recristalizó en diclorometano y pentano.

3.2 Ruta síntesis para obtención catalizador utilizando solvente eutéctico.

3.2.1 Preparación solvente eutéctico (DES)

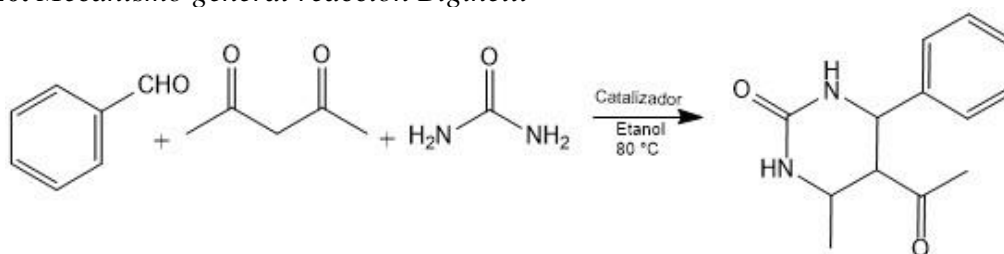
Para preparar 60 mL del solvente eutéctico en un balón de fondo redondo de 100 mL se tomaron 8.6 g de cloruro de colina junto con 40 mL de glicerol siendo esta una relación 1:2 respectivamente, el balón se llevó a una temperatura de 100 °C en una plancha de calentamiento hasta obtener una solución homogénea. El solvente se deja enfriar a temperatura ambiente antes de ser utilizado.

3.2.2 Síntesis compuestos utilizando solvente eutéctico.

Las síntesis descritas desde el numeral 3.1.1 a 3.1.3 se realizaron utilizando como solvente el solvente eutéctico preparado en el numeral 3.2.1, teniendo en cuenta en la síntesis de complejo metal-NHC de realizar el mismo procedimiento de atmosfera inerte con el solvente.

3.3 Reacción Biginelli para evaluar actividad catalítica.

Figura 20. Mecanismo general reacción Biginelli



Como referencia se tomó lo descrito por Masoud N. et al en 2013 donde se sintetizó 5-acetyl-6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydro-1H-pyrimidin-2-one. En un balón de fondo redondo de 100 mL se añadieron benzaldehído, acetil acetona, urea y el catalizador en proporción 1:1:1.5:0.15 correspondientemente, junto con 20 mL de etanol como solvente. Debido a la disponibilidad de catalizador sintetizado las reacciones se realizador con masas diferentes, para la síntesis de referencia con Nitrato de Cobalto (II) se planteó obtener 2 g partiendo de $8.6854 \cdot 10^{-3}$ moles de benzaldehído.

Por otro lado, para el catalizador por vía convencional se planteó obtener 0.25 g partiendo de $1.1 \cdot 10^{-3}$ moles de benzaldehído y para el catalizador por vía DES se planteó obtener 0.5 g partiendo de $2.2 \cdot 10^{-3}$ moles de benzaldehído. La reacción se realizó con reflujo a una temperatura de 80 °C por aproximadamente 20 horas.

Completado el tiempo de reacción, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se procedió a filtrar al vacío para obtener el crudo de la reacción.

3.4 Caracterización molecular compuestos.

3.4.1 Espectroscopia de infrarroja (FTIR)

Se utilizó la técnica de sólidos con KBr para los compuestos obtenidos, utilizando el espectrofotómetro IR con transformada de Fourier IRAffinity⁻¹ de la marca Shimadzu.

3.4.2 Resonancia magnética nuclear (RMN)

Todos los compuestos sintetizados se caracterizaron mediante RMN de protones (¹H-RMN), utilizando como solvente dimetilsulfóxido ((CD₃)₂SO), ajustando los desplazamientos químicos (δ) teniendo en cuenta que el pico residual del solvente se presenta en 2.54 ppm con una impureza ocasionada por la presencia de agua en 3.33 ppm. El equipo utilizado Spinsolve difusión de la marca Magritek 43MHz.

3.4.3 Punto de fusión (PF)

Dentro de capilares cerrados se añadió el compuesto de interés, para posteriormente ubicarlos en el compartimento del fusiómetro de marca Stuart de 120 V.

4. Resultados y discusión

4.1 Obtención 1-bencil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol con solvente tradicional y DES.

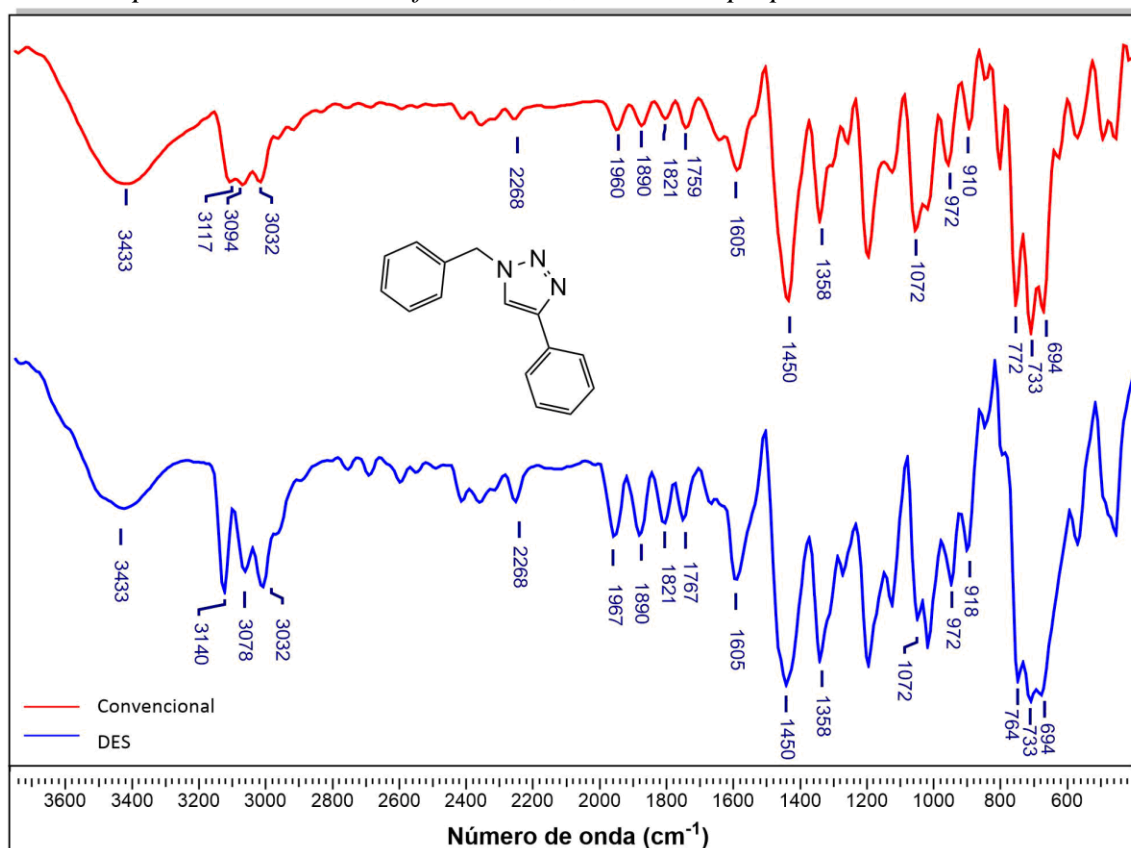
Utilizando solvente tradicional se obtuvieron en promedio 1.17 g con un rendimiento del 78%, mientras que por la vía DES se obtuvieron en promedio 0.82 g con un rendimiento del 56%, ambos presentaban una apariencia de sólido amorfo con coloraciones ligeramente verdes pálidas y con una textura de polvo, se estableció un PF con un rango entre 143-145 °C para ambos compuestos. En el caso de los compuestos sintetizados con el DES no fue necesario realizar más de 2 lavados con hexano a la hora de rotaevaporar, mientras que por la vía tradicional ocasionalmente era necesario realizar 4-5 lavados para asegurarse de extraer impurezas, este comportamiento se repitió en todas las síntesis con el DES, donde este solvente facilita la obtención del crudo a la hora de rotaevaporar disminuyendo el uso de solventes.

En todos los espectros superpuestos las líneas azules corresponden a los sintetizados por vía DES y las líneas rojas a los sintetizados por vía convencional.

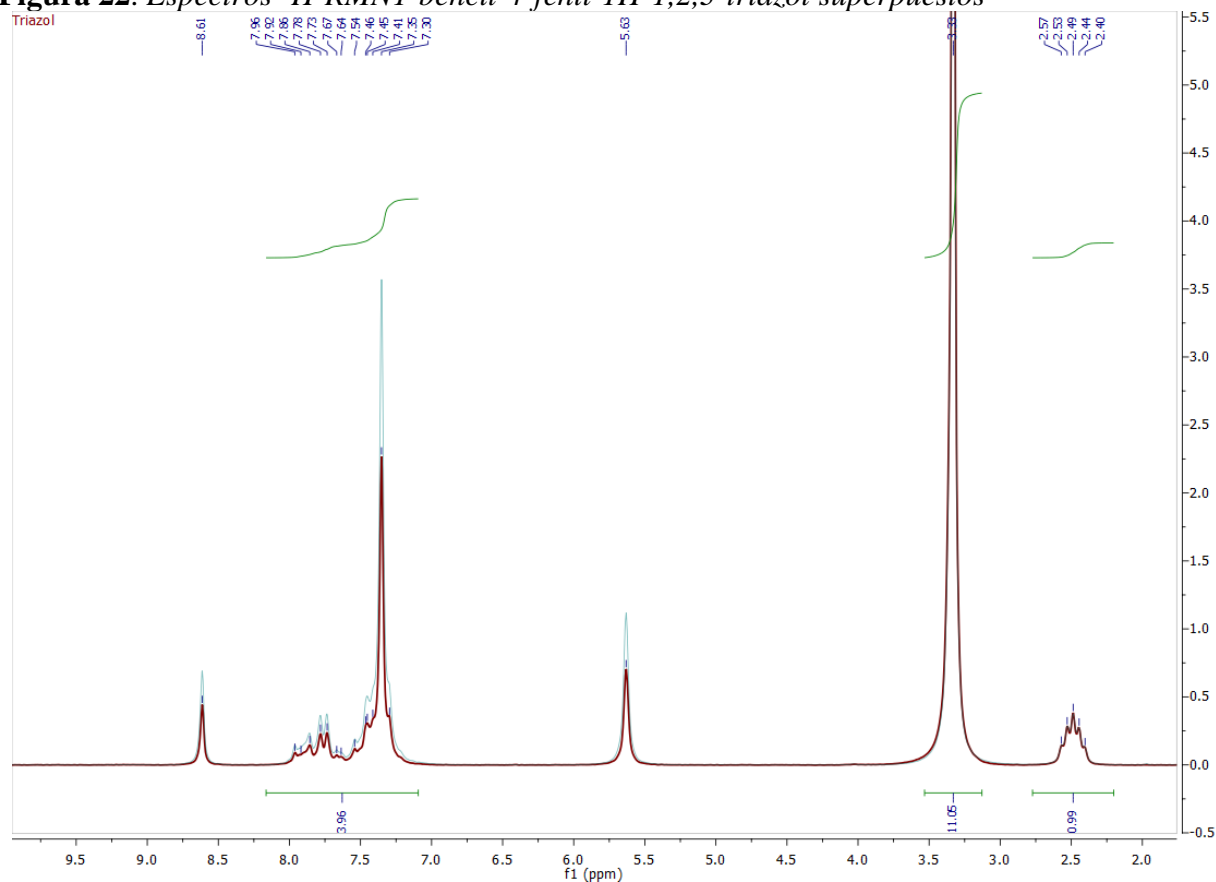
Teniendo en cuenta los grupos funcionales es posible apreciar en la Figura 21 los espectros IR, donde las bandas características de los compuestos se encuentran en la región de 3433 cm^{-1} las interacciones correspondientes a la amina terciaria, en la región entre 3117-3032 cm^{-1} se encuentra el estiramiento del C-H correspondiente a los anillos aromáticos fenil y bencil, en 2268 cm^{-1} se observa el estiramiento del enlace N=N-N, en la región entre 1960 a 1759 cm^{-1} se observan las flexiones correspondientes a los sobre tonos de los anillos aromáticos, en 1605 cm^{-1} se encuentran estiramientos del enlace -N=N-, las señales en 1450 cm^{-1} , 1358 cm^{-1} y 1072 cm^{-1} corresponden al estiramiento del enlace C-N del heterociclo, por otro lado, se observan las flexiones del enlace

-C=C- en 972 cm^{-1} y 910 cm^{-1} , finalmente las tres señales entre 772 cm^{-1} y 694 cm^{-1} corresponde a las flexiones fuera del plano de los enlaces C-H del fenil y bencil.

Figura 21. Espectros IR 1-bencil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol superpuestos



En cuanto a los espectros ^1H -RMN es posible evidenciar en la Figura 22 una señal sobre 5.63 ppm correspondiente al metileno (CH_2), la señal correspondiente al hidrogeno del carbono en posición 5 del anillo heterocíclico (CH) se encuentra en 8.61 ppm, las señales correspondientes a los anillos aromáticos sustituyentes se encuentran en la región entre 7-8 ppm.

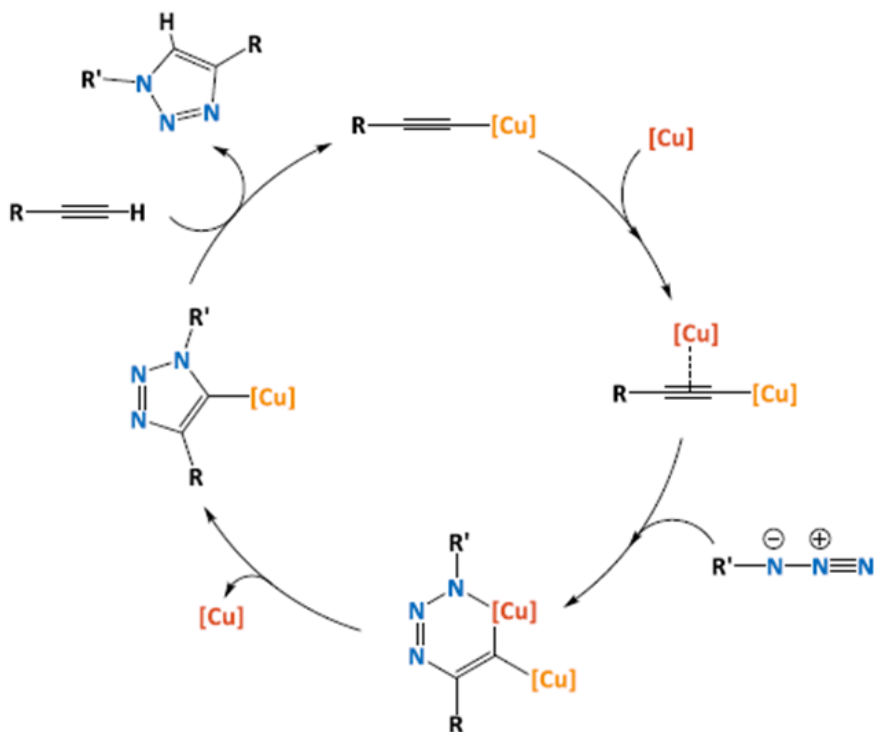
Figura 22. Espectros $^1\text{H-RMN1}$ -bencil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol superpuestos

4.1.2 Mecanismo reacción.

La cicloadición catalizada por cobre de azidas con alquinos terminales (CuAAC) produce 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos. Esta reacción es uno de los ejemplos más relevantes de la química click (Sethiya, et al., 2021), rama de la síntesis orgánica centrada en el desarrollo de reacciones que unen bloques de construcción a través de acoplamientos cruzados, cicloadiciones y otras reacciones que forman enlaces carbono-heteroátomo. Inicialmente se supuso que el mecanismo de la reacción de CuAAC era monomérico; las especies activas en el ciclo catalítico involucran solo un centro de cobre. Sin embargo, el número de cobres involucrados en la reacción comenzó a ser un interrogante en 2005, con la publicación de un estudio cinético (Rodionov, et al., 2005,

pp.2250–2255), que mostraba un segundo orden en el cobre. Debido a que las sales de cobre a menudo se usan en presencia de ligandos que generan el catalizador in situ, una gran variedad de complejos es potencialmente accesibles en solución, desde complejos mononucleares hasta grupos con núcleos polinucleares. Varios estudios experimentales y computacionales sugirieron que las especies de di-cobre son más activas que sus contrapartes monoméricas, por lo que son las especies realmente activas. El mecanismo de la reacción de CuAAC comienza con la reducción de las sales de Cu^{II} a especies activas de Cu^{I} que ingresan al ciclo catalítico. La reducción puede ocurrir mediante la adición de un agente reductor (como el ascorbato de sodio) o mediante el homoacoplamiento de alquinos de Glaser Hay. El ciclo catalítico de la cicloadición-1,3 de azidas y alquinos (CuAAC) lo observamos en la Figura 23.

Figura 23. Mecanismo de la cicloadición-1,3 de azidas y alquinos (CuAAC) catalizada por Cobre

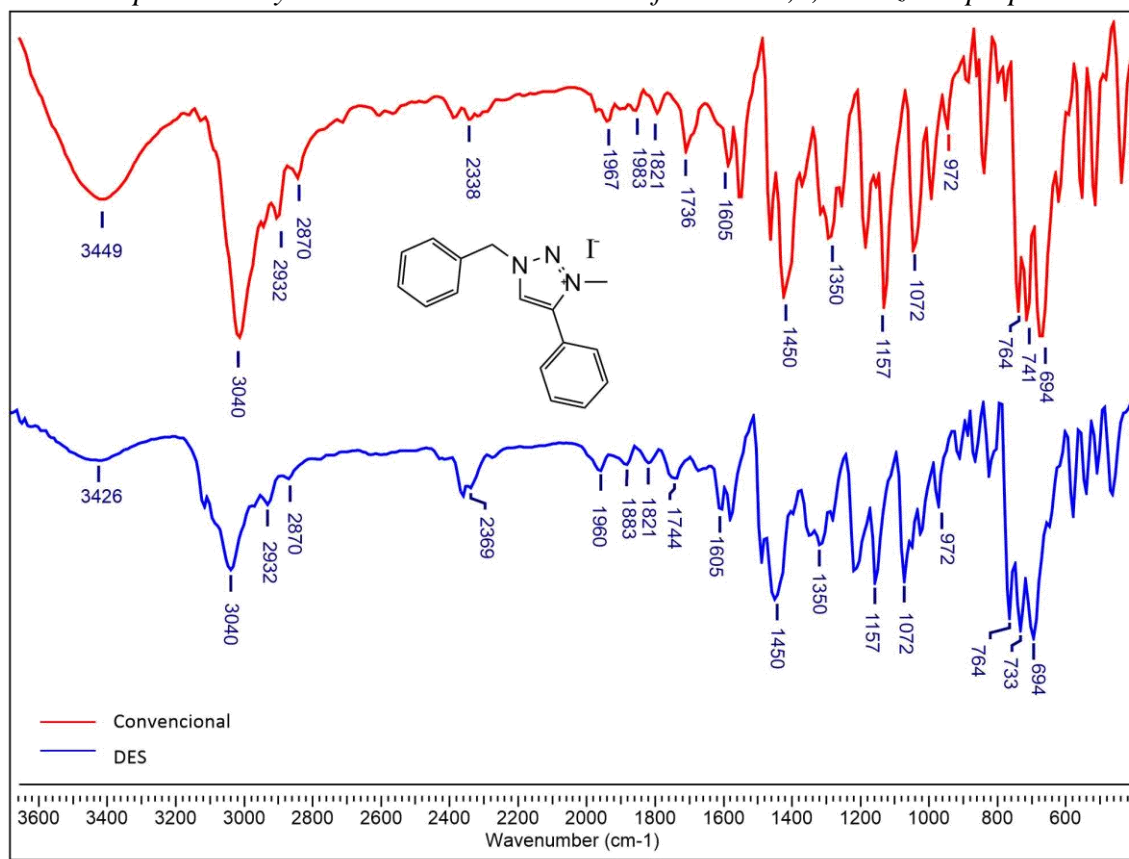


El ciclo catalítico comienza con un complejo Cu^{I} -alquínilo que se coordina con el segundo complejo Cu^{I} . Una característica importante de este mecanismo es que la cicloadición de la azida a la especie de dicobre resultante es un proceso por etapas que involucra las siguientes reacciones: (1) la coordinación de la azida con el núcleo del dicobre produciendo el primer enlace C-N en un metalacido de seis miembros, (2) seguido de la formación del enlace C-N intramolecular que produce el intermedio triazolil- Cu^{I} y disocia uno de los dos cobres. En el paso final, una transferencia de protones del alquino al ligando triazolilo permite la regeneración del complejo alquínilo Cu^{I} y la liberación del producto 1,4-triazol.

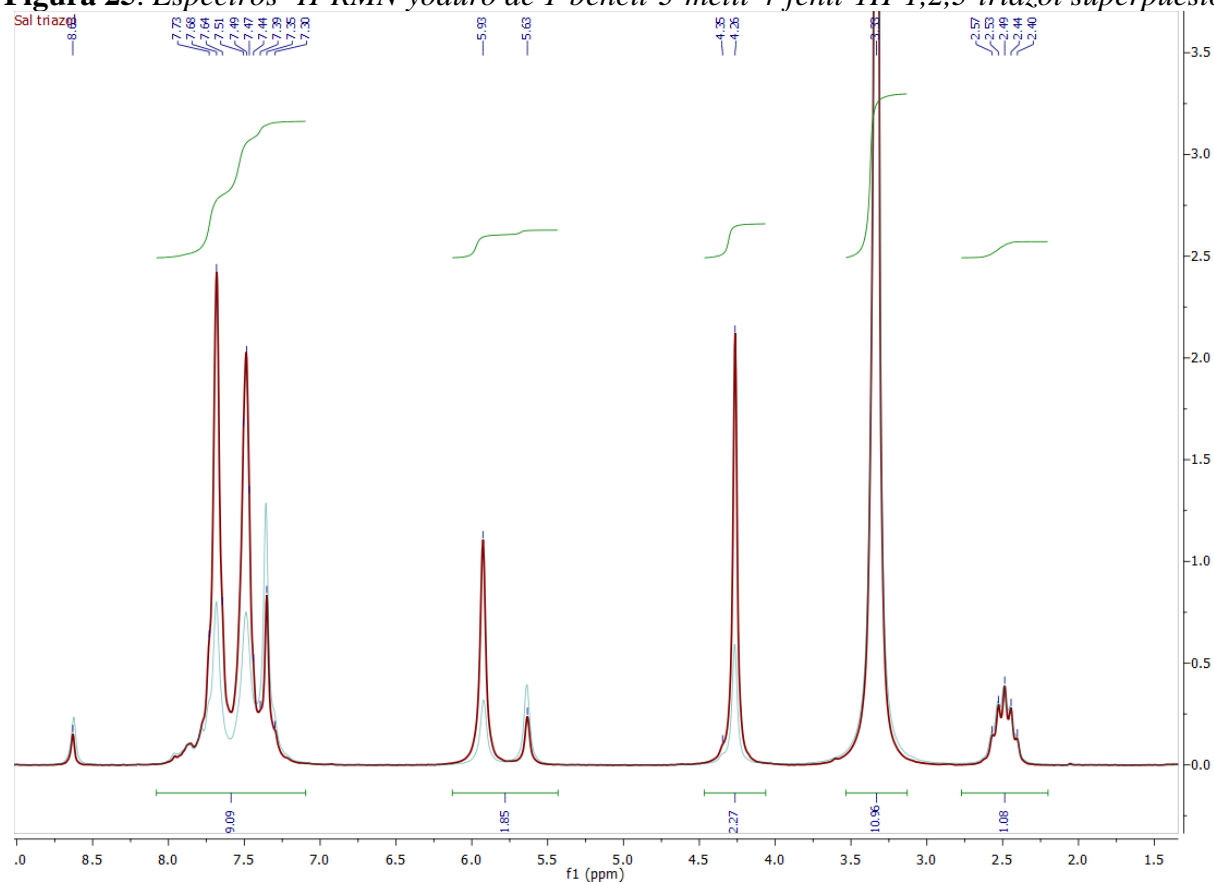
4.2 Obtención yoduro de 1-bencil-3-metil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol solvente tradicional y DES.

Mediante la vía del solvente tradicional se obtuvo en promedio 1.99 g de un sólido amorfo de color amarillo cobrizo de aspecto brillante con un rendimiento del 79.6%, en cambio por la vía del DES se obtuvieron 1.104 g con un rendimiento del 44.16%, pero igualmente de un sólido amorfo con tonalidades naranjas cobrizas, ambos con un rango de PF entre 113-115 °C.

En el espectro IR en la Figura 24, se aprecian las bandas características correspondientes al triazol el cual corresponde al compuesto base como se observa en el esquema, además se observan dos bandas específicas correspondientes al metilado las cuales se encuentran en 2932 cm^{-1} y 2870 cm^{-1} que corresponden al estiramiento del enlace C-H del metil, así como una interacción de tipo estiramiento en el enlace C-N entre el anillo y el metil sobre 1157 cm^{-1} .

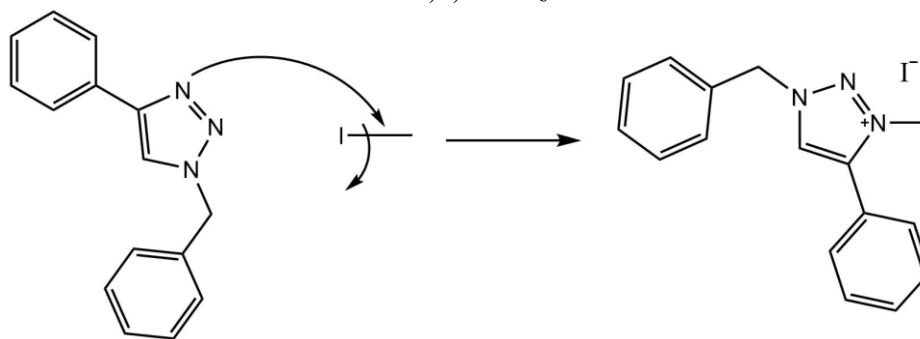
Figura 24. Espectros IR yoduro de 1-bencil-3-metil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol superpuestos

En cuanto a los espectros ¹H-RMN de la Figura 25, las señales características corresponderían al metil sobre 4.30 ppm, el metileno (CH₂) sobre 5.63 ppm, los anillos aromáticos entre 7.30-7.73 ppm y el hidrogeno del anillo heterocíclico (CH) sobre 8.63 ppm.

Figura 25. Espectros ^1H -RMN yoduro de 1-bencil-3-metil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol superpuesto

4.2.2 Mecanismo de reacción

Esta reacción corresponde a una sustitución nucleofílica de tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, donde el ataque va del nitrógeno hacia el grupo metilo del yoduro de metilo, para incorporarlo en el compuesto como se observa en la Figura 26. Cabe resaltar que la metilación ocurre en este nitrógeno específicamente para evitar el impedimento estérico y teniendo en cuenta el factor electrónico, debido a que se presenta una única oportunidad de alquilar el nitrógeno que se encuentre en posición orto respecto al centro potencial del carbeno, de igual forma esto se basa en los experimentos nucleares de Overhauser donde se describe que la metilación en otro de los nitrógenos sería un comportamiento anormal, lo cual generaría errores en la etapas posteriores.

Figura 26. Mecanismo reacción metilación 1,2,3-triazol

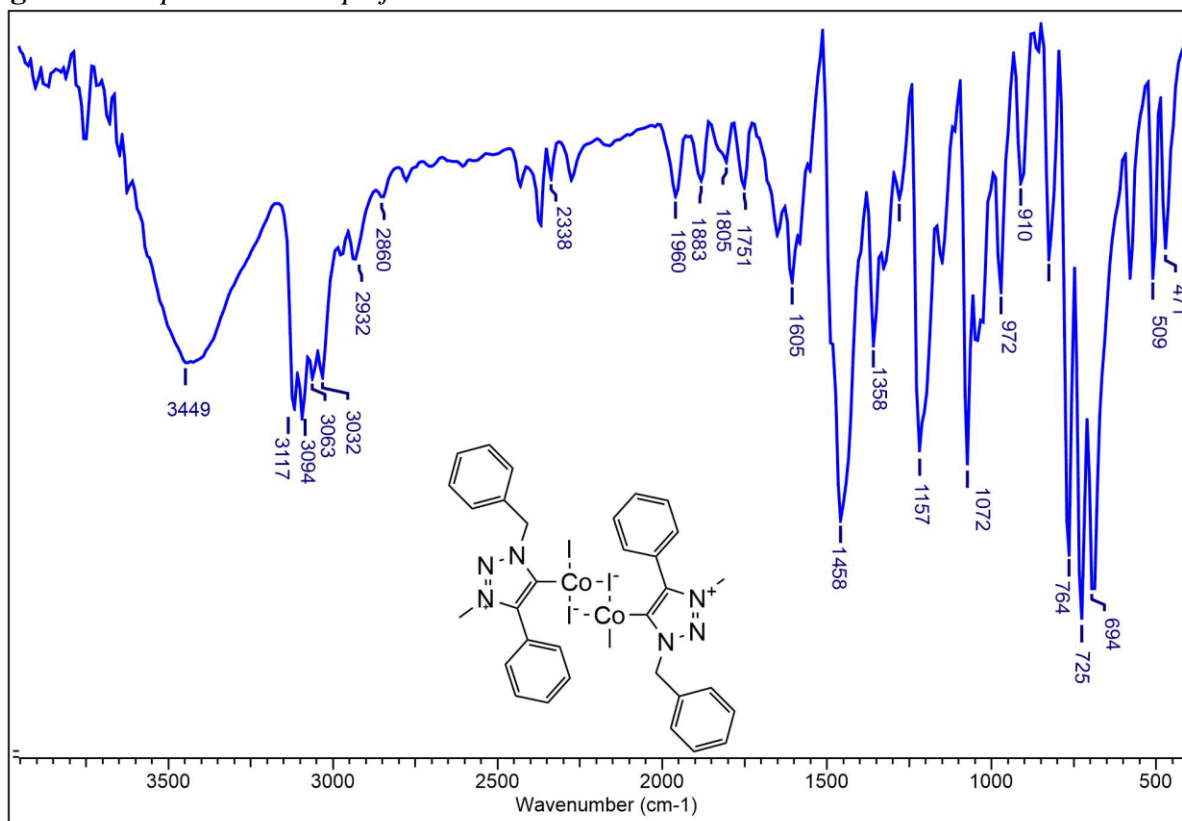
4.3 Obtención complejo metal-carbeno meso iónico de cobalto tradicional y DES.

Por la vía del solvente tradicional al rotaevaporar el compuesto se comportaba como una sustancia aceitosa y no se lograba obtener un sólido, por ello fue necesario adicionar en pequeñas cantidades diclorometano y pentano hasta diluir el contenido del balón para adicionarlo en un erlenmeyer de 25 ml y permitir el solvente se evaporará a temperatura ambiente por aproximadamente 5 a 7 días. En este caso se obtuvieron 0.14 g de un sólido de color amarillo con aspecto de agujas con un rendimiento del 9.34%. Por la vía DES el procedimiento de rotaevaporar fue más sencillo, debido a que en este caso si se formó el sólido durante la rota evaporación, siendo un sólido amorfo de color amarillo, pero de aspecto polvoso, pero al recrystalizar formaba igualmente agujas de color amarillo, el rendimiento por fue del 28.05% obteniendo 0.42 g. El PF de ambos se estableció entre 129-131 °C.

La caracterización mediante IR solo fue posible para el sintetizado por vía DES, se observa en la Figura 27 su espectro, teniendo en cuenta que las bandas características deben ser similares a la que se presenta en el yoduro de 1-bencil-3-metil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol, tales señales corresponderían a las ubicadas en 3449 cm^{-1} siendo la interacción de la amina terciaria, entre $3117\text{-}3032\text{ cm}^{-1}$ se evidencia el estiramiento C-H benceno, entre 2932 cm^{-1} y 2860 cm^{-1} los vibraciones

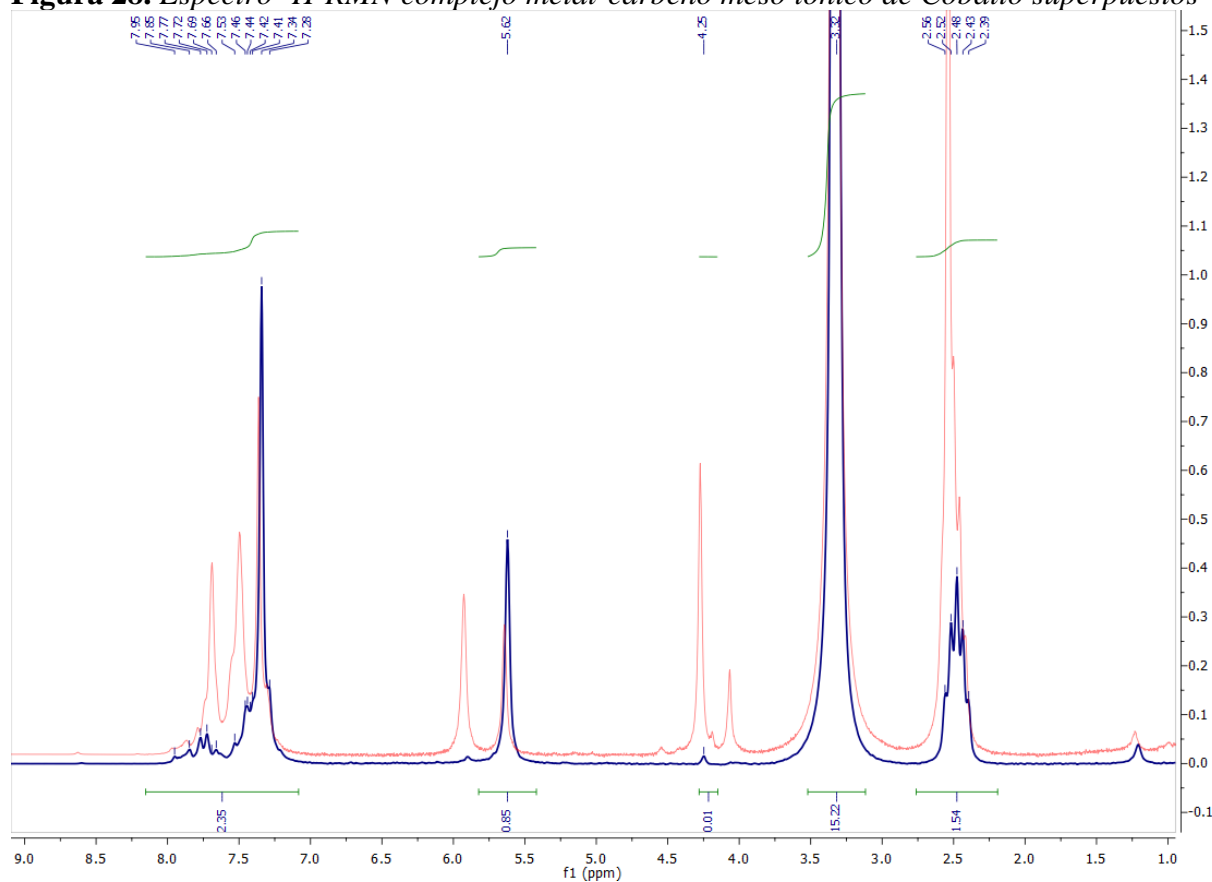
correspondientes al estiramiento C-H metil, en 2338 cm^{-1} el estiramiento del enlace -N=N=N-, los sobre tonos de los anillos aromáticos entre 1960 cm^{-1} y 1751 cm^{-1} , en 1605 cm^{-1} se encuentra el estiramiento del enlace -N=N-, las señales en 1458 cm^{-1} , 1358 cm^{-1} y 1072 cm^{-1} corresponden al estiramiento del enlace C-N del heterociclo, la señal sobre 1157 cm^{-1} corresponde al enlace C-N entre el heterociclo y el metil, por otro lado se dos picos que corresponden a las flexiones del enlace -C=C- en 972 cm^{-1} y 910 cm^{-1} , las tres señales entre 772 cm^{-1} y 694 cm^{-1} corresponden a las flexiones fuera del plano de los enlaces C-H del anillo aromático del bencil y fenil, en la zona de la huella dactilar se presentan dos señales que se encuentran en 471 cm^{-1} y 509 cm^{-1} las cuales indican la interacción entre los enlaces Co-C-N.

Figura 27. Espectro IR complejo metal-carbeno meso iónico de Cobalto vía DES



Por otro lado, en la Figura 28 se observan los espectros ^1H -RMN de los compuestos, donde las señales deben ser iguales a las del metilado, a excepción de la señal en 8.63 debido que al realizar la complejación este protón se pierde, dejando así solo las señales en 4.26 ppm, 5.63 ppm y las múltiples señales de los anillos aromáticos entre 7-8 ppm.

Figura 28. Espectro ^1H -RMN complejo metal-carbeno meso iónico de Cobalto superpuestos

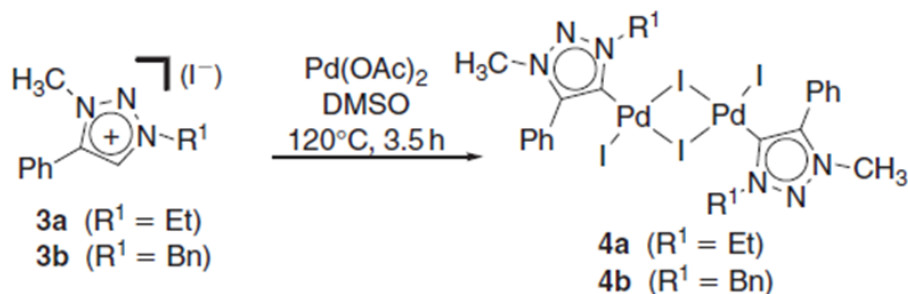


4.3.2 Mecanismo de reacción propuesto complejación

En 2008, Albrecht publicó el primer ejemplo de un complejo de 1,2,3-triazolilideno con una reacción tipo "click chemistry" de un metal de transición (Mathew, et al., 2008, pp.13534-13535). Debido a las preocupaciones sobre la estabilidad de los 1,2,3-triazolilidenos "libres",

Albrecht y sus colaboradores intentaron sintetizar los complejos metálicos de 1,2,3-triazolilideno directamente a partir de los yoduros de 1,2,3-triazolio por reacción con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en DMSO a 120°C . Esto proporcionó los nuevos complejos de 1,2,3-triazolilideno con puente de yoduro dinuclear con buenos rendimientos como se observa en la Figura 29.

Figura 29. *Paladación de sales de triazolio mediante activación de enlaces C-H*



Los complejos dinucleares reportados por Albrecht se forman fácilmente debido a la conocida propensión de los ligandos de haluro a actuar como puentes. Lo que podría explicar el desarrollo del complejo dinuclear de triazolilideno de cobalto que se sintetiza en este trabajo.

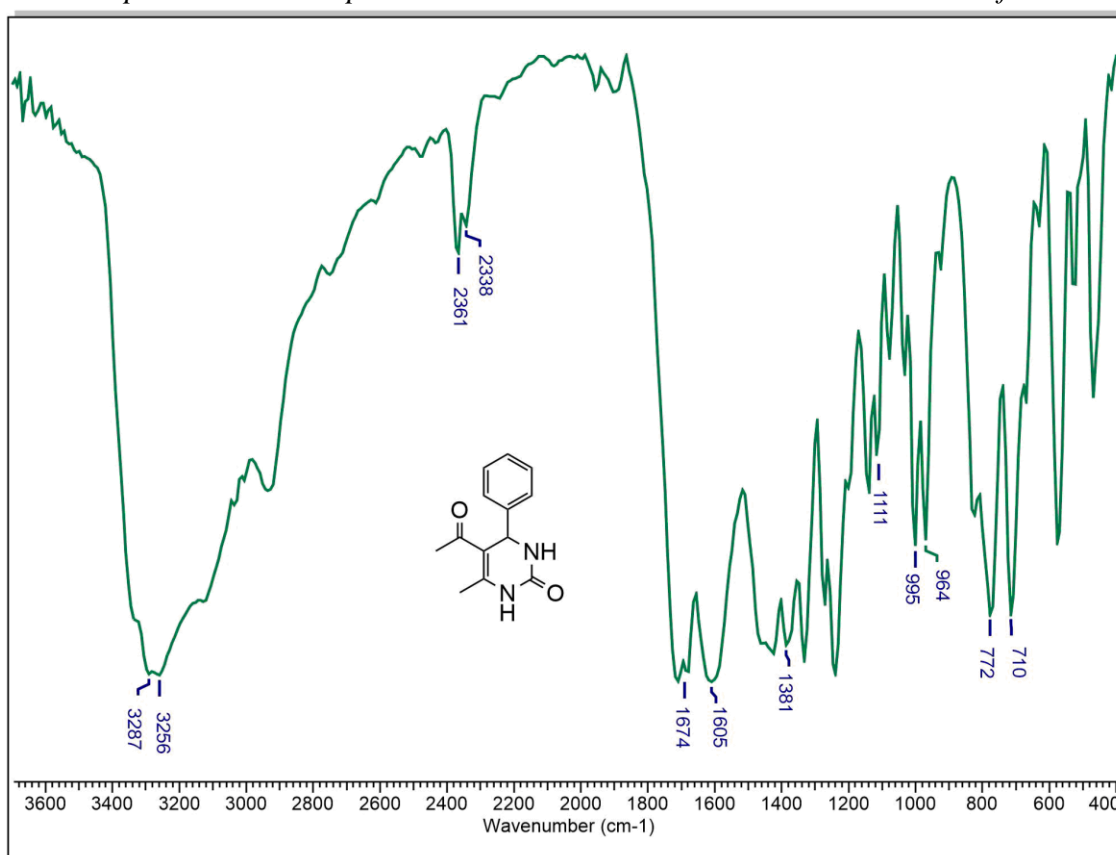
4.4 Actividad catalítica y caracterización complejo

4.4.1 Ruta convencional con Nitrato de Cobalto

Se obtuvieron 1.3572 g con un rendimiento del 68% de un sólido amorfo de color blanco. En la Figura 30 se observa su espectro IR, donde las bandas características se encuentran sobre 3287 cm^{-1} y 3256 cm^{-1} que corresponden a los enlaces CONH, por otro lado, las dos señales que se observan en 2361 cm^{-1} y 2338 cm^{-1} corresponden al estiramiento del enlace -NH, la señal

correspondiente al estiramiento del aril se encuentra sobre 1674 cm^{-1} , nuevamente se presenta un estiramiento del enlace -NH en 1605 cm^{-1} , la deformación del metil del anillo se observa en 1381 cm^{-1} , las flexiones correspondientes al enlace C-C-C se encuentra en 1111 cm^{-1} , entre 995 y 864 cm^{-1} se encuentran las flexiones de los enlaces C=C del anillo aromático, por ultimo las flexiones correspondientes a los enlaces C-H del anillo aromático se observan entre 772 - 710 cm^{-1} .

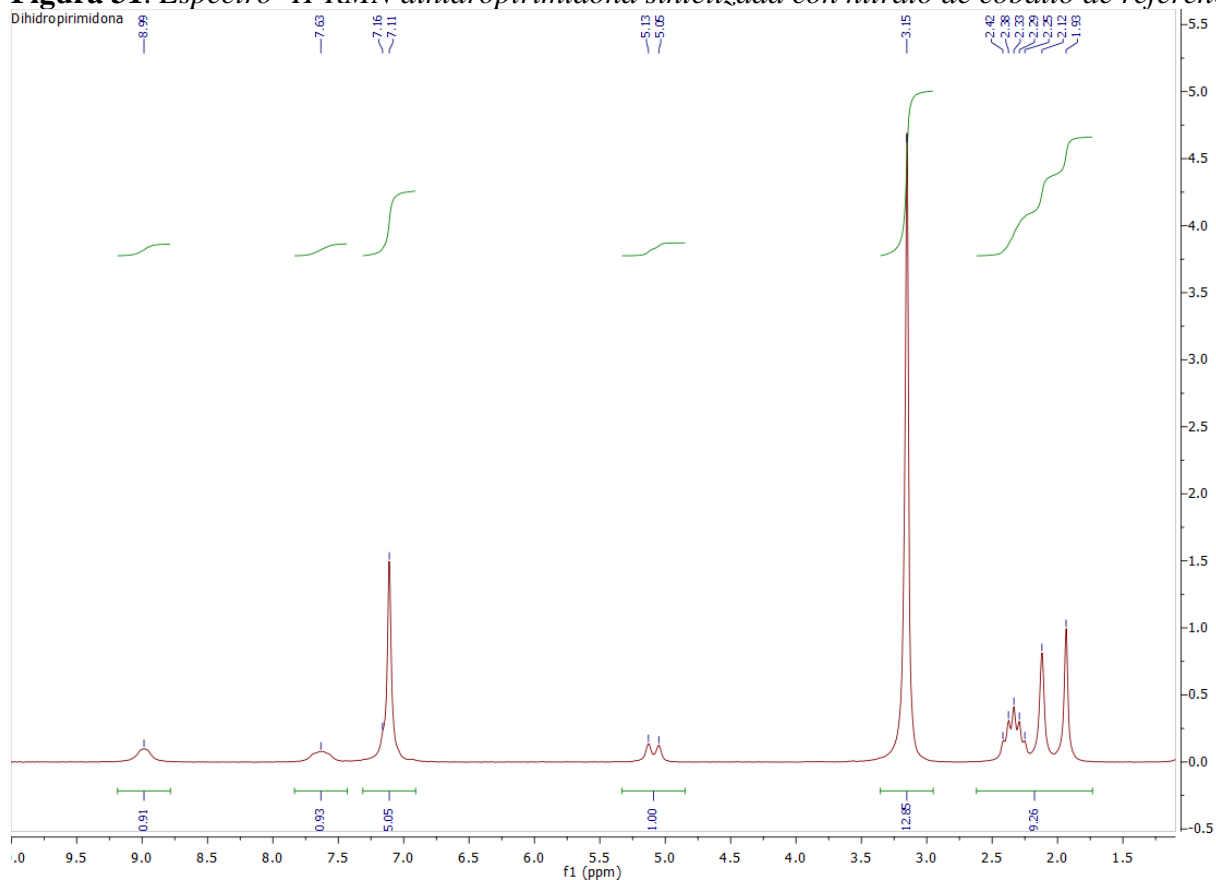
Figura 30. Espectro IR dihidropirimidona sintetizada con nitrato de cobalto de referencia



En cuanto al espectro ^1H -RMN el cual se aprecia en la Figura 31, sus señales correspondientes al acetyl se encuentran en 1.93 ppm , el metil sobre 2.42 ppm , en 5.06 - 5.13 ppm

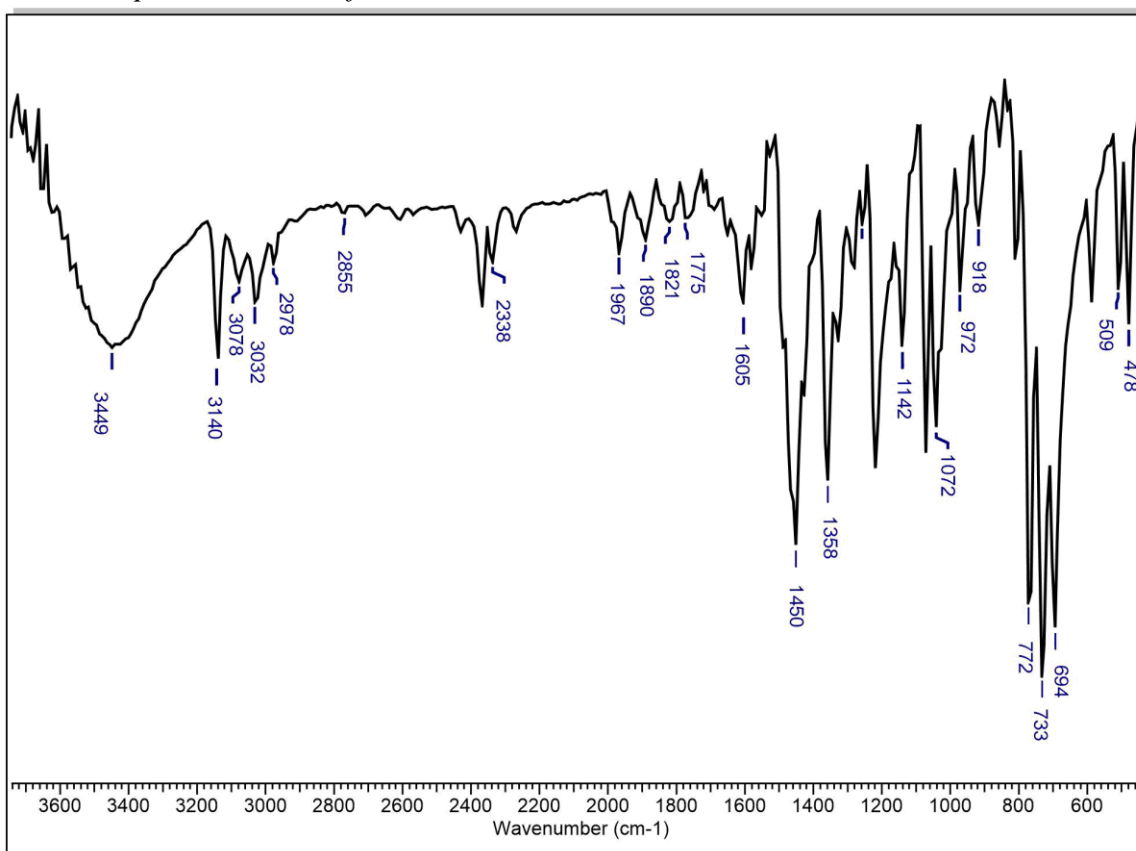
el protón del carbono que une el arilo con el heterociclo, el anillo aromático o arilo se encuentra en 7.16 ppm, en 7.63 ppm de la urea y en 8.99 ppm la señal de la amida.

Figura 31. Espectro ^1H -RMN dihidropirimidona sintetizada con nitrato de cobalto de referencia



4.4.2 Ruta con catalizador convencional y DES

Al realizar la extracción como lo describía Nasr-Estefahani (Nasr-Esfahani, et al., 2014, pp.2311-2314) se obtuvo un sólido de color ligeramente amarillo del cual se obtuvieron 0.1129 g por vía convencional y 0.2601 g por vía DES, al realizar el espectro IR se divisó que este no correspondía al producto de interés, sino al catalizador recuperado de la reacción, teniendo así el siguiente espectro de la Figura 32.

Figura 32. Espectro IR solido filtrado inicial con catalizador metal-carbeno NHC mesoiónico

Por lo cual, se realizó una extracción en un embudo de separación con diclorometano al solvente recuperado durante la filtración inicial, obteniendo únicamente por la vía DES 0.16 g de un crudo de color blanco solido amorfo con un rendimiento del 32%, ya que por la vía convencional no fue posible determinar la masa obtenida, ya que este se quedó en las paredes del balón, de este se esperaban 0.5 g por lo cual tomando como referencia el rendimiento obtenido por el DES debían ser menos de 0.16 g.

A partir de sus espectros IR y ¹H-RMN en la Figura 33 y Figura 34 respectivamente, se divisó que la reacción no fue completa, que lo más probable es que en ese momento aun le faltara tiempo de reacción por lo cual las señales que se observan son diversas y poco concluyentes, ya

que, si bien se observan algunas de las señales del producto de interés, no se definen correctamente, por lo cual podríamos estar hablando de un intermediario como podría ser el paso entre el N-acilaminio y la ciclación del compuesto. Es posible que el catalizador no presentara suficiente electrofilia, lo cual podría deberse a que no es un ácido de Lewis lo suficientemente fuerte para poder optimizar la reacción adecuadamente, por lo cual se podría haber considerado necesario adicionar un ácido al solvente para impulsar la reacción (Aguilera, 2021, pp.26-32). Por otro lado, también la reacción podría verse favorecida si se utilizan medios alternos para activar y elevar la temperatura como podría ser la sonicación o el calentamiento por microondas (Dalko, 2013).

Figura 33. *Espectro IR crudo extracción solvente recuperado de filtración inicial*

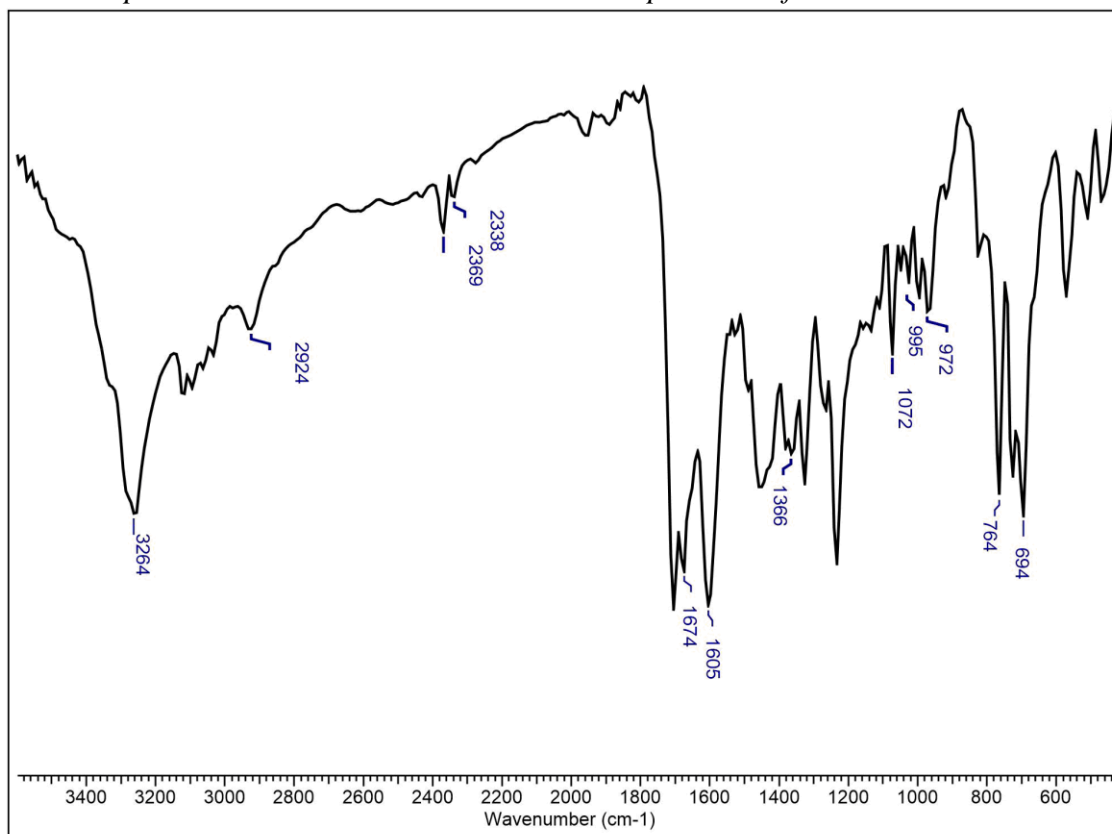
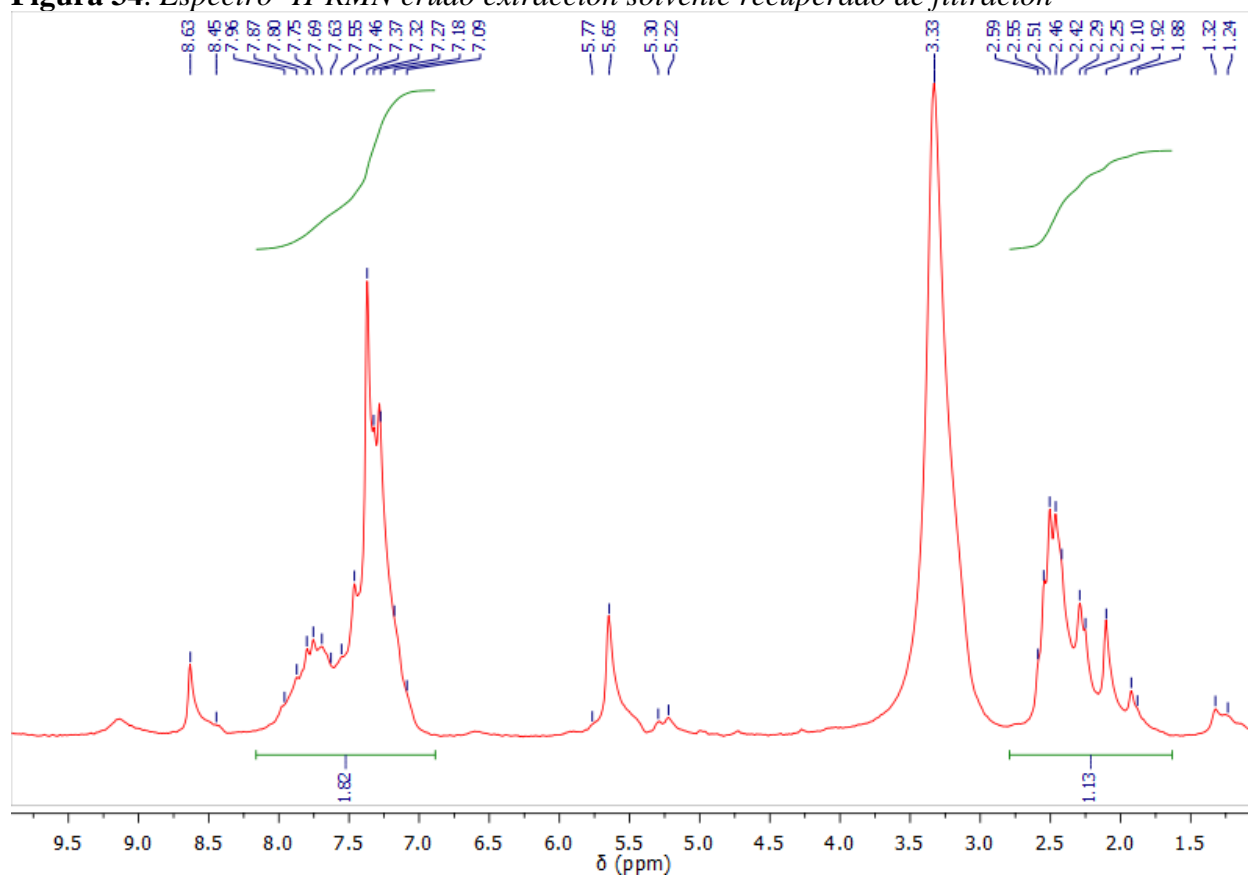
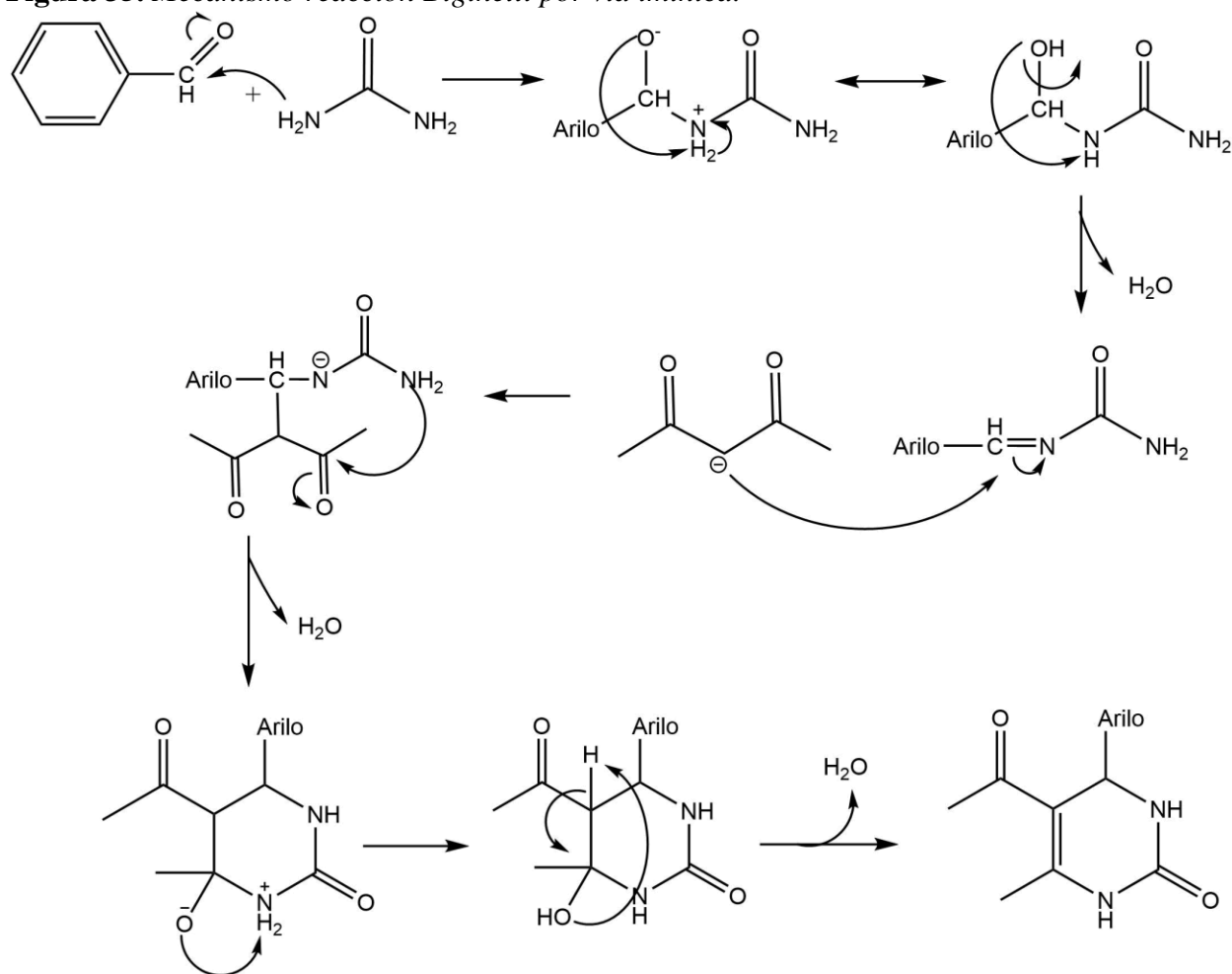


Figura 34. Espectro ^1H -RMN crudo extracción solvente recuperado de filtración

4.4.3 Mecanismo de reacción

La síntesis de Biginelli inicia con el ataque nucleofílico del amino de la urea hacia el carbonilo del benzaldehído, seguido de una transferencia de protón generando así el hidroxilo, que posteriormente será eliminado como H_2O , lo cual genera un intermediario llamado N-acilaminio, que al ser atacado por el acetato y mediante una condensación aldólica se produce un intermediario cíclico, el cual nuevamente mediante transferencia de protón libera H_2O para así obtener la dihidropirimidona (Sanchez-Sancho, et al., 2022).

Figura 35. Mecanismo reacción Biginelli por vía imínica.

4.5 Análisis Costos

Teniendo en cuenta los rendimientos es importante realizar hincapié en los costos de reacción, teniendo en cuenta que por la vía convencional se utilizan dos solventes (DMF y DMSO) y por la vía DES únicamente se utiliza el solvente preparado a partir de cloruro de colina y glicerol.

Otro aspecto importante es que la hora de obtener específicamente el crudo de la reacción de complejación utilizando la vía DES se observó que este proceso se facilita y se obtiene un rendimiento mayor, mientras que por la vía tradicional suele requerir mayor uso de solventes orgánicos para rotaevaporar los compuestos y obtener el crudo de interés.

De este modo, el enfoque de costo de producción va dirigido especialmente a los solventes de reacción, teniendo así los precios de referencia en la tabla 2, los cuales se obtuvieron de la web de Sigma Aldrich.

Tabla 2. *Información solventes reacciones*

CAS	SKU	Nombre	Pack Size	Precio (USD)
68-12-2	319937-4L	N'N-Dimetilformamida	2.5 L	266
67-68-5	472301-4L	Dimetilsulfóxido	2.5 L	746
67-48-1	C1879-500G	Cloruro de colina	1 kg	129
56-51-5	G7893-2L	Glicerol	4 L	507

Estos valores teniendo en cuenta que para la preparación del DES se requiere una proporción 1:2 de cloruro de colina: glicerol, teniendo así que con 4 L de glicerol y 860 g de cloruro de colina se prepararían 6 L del solvente y por un costo inferior que comprando los dos solventes orgánicos requeridos por la vía convencional. Por otro lado, se hace énfasis en que por vía DES se requiere en ocasiones la mitad del volumen de solventes para purificar.

5. Conclusiones

Partiendo de la obtención del triazol por medio de la “*click chemistry*” por vía convencional se obtuvo un rendimiento del 78%, mientras que por vía DES fue de 56%, seguidamente el rendimiento de la metilación por vía convencional fue de 79.6%, contra un 44,16% por vía DES, para finalmente obtener un rendimiento del 9.34% del catalizador Co-CarbenoNHC Mesoiónico por vía tradicional y del 28.05% por vía DES.

En cuanto a la actividad catalítica aún queda por profundizar, ya que, si bien en la prueba realizada se observó un rendimiento menor a comparación del utilizado de referencia, con una diferencia del 32%, podrían utilizarse otras reacciones para poder determinar su potencial.

El uso del DES en las reacciones facilita su extracción, permitiendo así reducir el uso de solventes orgánicos, siendo esto muy favorable económica y ambientalmente ya que se disminuye el impacto ambiental y se encamina a cumplir algunos principios de la química verde.

Por otro lado, si bien, los rendimientos en las dos primeras etapas fueron inferiores a los obtenidos por la vía convencional, cabe recalcar que, a la hora de obtener el producto final de interés, el rendimiento es considerablemente mayor, siendo así más favorable en términos generales, igualmente hay que recalcar que el solvente al ser más económico se produce una relación costo-beneficio mayor por la vía DES.

6. Recomendaciones

Debido a que se observó una reacción incompleta al probar la actividad catalítica, se sugiere un tiempo de reacción mayor. De igual forma es necesario buscar otras reacciones catalizadas por cobalto para poder determinar su actividad catalítica y su selectividad, igualmente se recomienda añadir al solvente un ácido de Lewis preferiblemente de tipo orgánico como el tricloruro de aluminio o difluoroeterato de boro para optimizar el tiempo de reacción y de igual forma poder recuperar el catalizador, ya que si se utiliza un medio ácido con un ácido inorgánico como el HCl existe la posibilidad de que se descomponga el catalizador.

Por otro lado, sería útil realizar una caracterización mediante voltamperometría cíclica, TON (turn over number) y difracción de rayos X para determinar tanto la estructura como el potencial del catalizador.

También podrían probarse alternativas para otros métodos de activación para así disminuir el gasto energético que implica el uso de mantas de calentamiento por extensas horas como es necesario en estas reacciones, algunas alternativas como la sonicación, microondas, entre otras.

7. Divulgación de resultados

Los resultados iniciales obtenidos de este trabajo de grado se presentaron a manera de poster en el 3er Simposio Universitario de Investigación en Química (3^{er} SUQUI) realizado de manera virtual a través de la plataforma Twitter del 14 al 16 de septiembre de 2022 e igualmente a manera de poster en el Congreso Latinoamericano de Química (LatinXChem) vía Twitter el 28 de noviembre de 2022. El trabajo final fue presentado en la modalidad poster en el XIX Congreso Colombiano de Química del 4 al 6 de octubre de 2023 realizado en Bogotá en la Universidad de Los Andes.

Referencias

- Aguilera, E. (2021). Derivados de monastrol a partir de β -cetoésteres lipofílicos por la reacción de Biginelli. *Investigación Joven*, 8(2), 26-32.
- Akter, M., Rupa, K., & Anbasaran, P. (2022). 1,2,3-Triazole and Its Analogues: New Surrogates for Diazo Compounds. *Chem. Rev*, 122(15), 13108-13205. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00991>
- Alonso, D., Baeza, A., Chinchilla, R., Gómez, C., Guillena, G., Marset, X., . . . Saavedra, B. (2018). Mezclas eutécticas como alternativa sostenible a los disolventes. *An. Quim*, 79-87.
- Andruch, V., Varvafalvyová, A. H., Jatkowska, N., & Płotka-Wasyłka, J. (2022). Application of deep eutectic solvents in bioanalysis. Trends in Analytical. *Trends in Analytical Chemistry*, 154(116660), 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116660>
- Aravena, C., Lee, D., Park, J., & Yoo, Y. (2022). Characteristics of Deep eutectic solvents for CO₂ capture with Hydro effects for improvement of mass transfer. *Journal of industrial and engineering chemistry*, 111, 337-345. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2022.04.015>
- Arnold, J., Brothers, P., Mountford, P., Piers, W., Thomas, C., & Tilley, T. (2014). The influence of Michael Lappert on the chemistry landscape. *Dalton Trans*, 43(44), 16533-16556. <https://doi.org/10.1039/C4DT90167C>
- Bellotti, P., Koy, M., & Hopkinson, M. &. (2021). Recent advances in the chemistry and applications of N-heterocyclic carbenes. *Nat. Rev. Chem*, 5, 711-725. <https://doi.org/10.1038/s41570-021-00321-1>
- Bera, S., & Szotak, M. (2022). Cobalt-N-Heterocyclic carbene complex in catalysis. *ACS Catal*, 12(5), 3111-3137. <https://doi.org/10.1021/acscatal.1c05869>

- Bharti, R., Verme, M., Thakys, A., & Sharma, R. (2022). *N-Heterocyclic Carbenes (NHCs): An Introduction*. Varanasi: IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.102760>
- Bhujabal, Y., Vadagaonkar, K., & Kapdi, A. (2019). Pd/PTABS: catalyst for efficient C-H (hetero) arylation of 1, 3, 4-oxadiazoles using bromo (hetero) arenes. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 8(2), 289-295. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201800713>
- Binandeh, M., Nasser, M., & Allahresani, A. (2022). High-Power and High-Performance Catalyst for Suzuki Coupling Reaction. *Catalysts*, 12(9), 1-13. <https://doi.org/10.3390/catal12090976>
- Chen, Y., & Mu, T. (2019). Application of deep eutectic solvents in biomass pretreatment and conversion. *Green. Energy Environ*, 4, 95-115. <https://doi.org/10.1016/j.gee.2019.01.012>
- Chorkendorff, I., & Niemantsverdriet, J. (2017). *Concepts of Modern Catalysis and Kinetics*. Wiley VCH.
- Contreras, R. (2021). *Catálisis homogénea con metales de transición: transformando el mundo de la química*. Mérida: CDCHTA.
- Corrigan, N., Zhernakov, L., Hashim, M., Xu, J., & Boyer, C. (2019). Flow mediated metal free PET-RAFT polymerisation for upscaled and consistent polymer production. *Reaction Chemistry & Engineering*, 4(7), 1216-1228. <https://doi.org/10.1039/C9RE00014C>
- Crabtree, R. (2013). Abnormal, mesoionic and remote N-heterocyclic carbene complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 257, 755-766. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.09.006>
- Dalko, P. (2013). *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications*. Wiley-VCH. <https://doi.org/10.1002/9783527658862>
- Danopoulos, A., Massard, G., Frison, G., & Braunstein, P. (2018). Iron and Cobalt Metallotropism in Remote-Substituted NHC Ligands: Metalation to Abnormal NHC Complexes or NHC

- Ring Opening. *Angew. Chem. Int. Ed*, 57, 14550-14554.
<https://doi.org/10.1002/anie.201808008>
- Danopoulos, A., Simler, T., & Braunstein, P. (2019). N-Heterocyclic carbene complexes of copper, nickel and cobalt. *Chem. Rev*, 119, 3730-3961.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00505>
- De Fatima, A., Cafiero, T., Silva, B., & Da Silva, L. (2021). *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*. Santiniketan: Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/C2018-0-05415-8>
- De Frémont, P., Marion, N., Nolan, & S. (2009). Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry. *Coordin. Chem. Rev*, 253, 862-892.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.05.018>
- Devaraj, N., & Finn, M. (2021). Introduction: Click Chemistry. *Chem. Rev*, 121(12), 6697-6698.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00469>
- Díez-González, S. (2016). *N-heterocyclic carbenes : from laboratory curiosities to efficient synthetic tools*. London: The Royal Society of Chemistry.
<https://doi.org/10.1039/9781782626817>
- Dongkun, Y., Zhimin, X., & Tiancheng, M. (2022). Deep eutectic solvents as a green toolbox for synthesis. *Cell Reports Physical Science*, 3(100809), 1-23.
<https://doi.org/10.1016/j.xcrp.2022.100809>
- Du, J., Wang, L., & Xie, M. &. (2015). A Two-Coordinate Cobalt(II) Imido Complex with NHC Ligation: Synthesis, Structure, and Reactivity. *Angew. Chem. Int. Ed*, 54, 12640-12644.
<https://doi.org/10.1002/anie.201505937>

- El Achkar, T., Greige-Gerges, H., & Fourmentin, S. (2022). Basics and properties of deep eutectic solvents: a review. *Basics and properties of deep eutectic solvents: a review*, 19(29), 3397-3408. <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01225-8>
- EPA. (9 de Mayo de 2023). EPA. EPA.gov: <https://www.epa.gov/greenchemistry/basics-green-chemistry#:~:text=Green%20chemistry%20is%20the%20design,%2C%20use%2C%20and%20ultimate%20disposal.>
- Fürstner, A. (2016). Iron Catalysis in Organic Synthesis: A Critical Assessment of What It Takes To Make This Base Metal a Multitasking Champion. *ACS Cent. Sci*, 2(11), 778-789. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.6b00272>
- Girard, S., Knauber, T., & Li, C. (2014). The cross-dehydrogenative coupling of C (sp³)- H bonds: a versatile strategy for C-C bond formations. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53(1), 74-100. <https://doi.org/10.1002/anie.201304268>
- Gronert, S., Keeffe, J., & More O'Ferrall, R. (2011). Stabilities of Carbenes: Independent Measures for Singlets and Triplets. *J. Am. Chem. Soc*, 133(10), 3381-3389. <https://doi.org/10.1021/ja1071493>
- Guo, L., Srimontree, W., Zhu, C., Maity, B., Xiangqian, L., Cavallo, L., & Rueping, M. (2019). Nickel-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-couplings of aldehydes. *Nature Communications*, 10(1957), 1-6. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09766-x>
- Hameury, S., P, D. F., & Braunstein, P. (2017). Metal complexes with oxygen-functionalized NHC ligands: synthesis and applications. *Chem. Soc. Rev*, 46, 632-733. <https://doi.org/10.1039/C6CS00499G>

- Hammond, O., Bowron, D., & Edler, K. (2017). The Effect of Water upon Deep Eutectic Solvent Nanostructure: An Unusual Transition from Ionic Mixture to Aqueous Solution. *Angew. Chem. Int.*, *56*, 9782-9785. <https://doi.org/10.1002/anie.201702486>
- Hansen, B. S., Klein, J., Horton, A., Adhikari, L., Zelovich, T., Doherty, B., & al, e. (2021). Deep eutectic solvents: a review of fundamentals and application. *Chem. Rev.*, 1232-1285. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00385>
- Hasan, A., & Pandey, L. (2014). *Nanobiomaterials: Nanostructured Materials for Biomedical Applications*. Guwahati: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2015-0-01648-3>
- Hering, F., Berthel, J. H., Lubitz, K., Paul, U. S., Schneider, H., Harterich, M., & Radius, U. (2016). Synthesis and Thermal Properties of Novel NHC-Stabilized Cobalt Carbonyl Nitrosyl Complexes. *Organometallics*, *35*, 2806-2821. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.6b00374>
- Hopkinson, M., Richter, C., Schedler, M., & Glorius, F. (2014). An overview of N-heterocyclic carbenes. *Nature*, *510*, 485-496. <https://doi.org/10.1038/nature13384>
- Housecroft, C., & Sharpe, A. (2012). *Inorganic Chemistry*. Harlow: Pearson.
- Hu, C., & Wang, J. (2016). *Methods in enzymology* (Vol. 580). Cambridge: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2016.06.005>
- Hu, Y., Zhou, B., & Wang, C. (2018). Inert C-H bond transformations enabled by organometallic manganese catalysis. *Accounts Chem Res*, *51*(3), 816-827. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.8b00028>
- Iglesias, M., & Oro, L. (2018). A leap forward in iridium-NHC catalysis: new horizons and mechanistic insights. *Chem. Soc. Rev*, *47*, 2772-2808. <https://doi.org/10.1039/C7S00743D>

- Ilies, L., Chen, Q., Zeng, X., & Nakamura, E. (2011). Cobalt-catalyzed chemoselective insertion of alkene into the ortho C-H bond of benzamide. *J. Am. Chem. Soc.*, *133*(14), 5221-5223. <https://doi.org/10.1021/ja200645w>
- Kashyap, A., & Silakari, O. (2018). Chapter 9 - Triazoles: Multidimensional 5-Membered Nucleus for Designing Multitargeting Agents. En O. Silakari, *Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules* (págs. 323-342). Punjab: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2016-0-01252-4>
- Khiar, C., Tassadit, M., Bennini, L., Halouane, M., Benito, M., . . . Rabia, C. (2017). Cobalt supported on alumina as green catalyst for Biginelli reaction in mild conditions: effect of catalyst preparation method. *Green Processing and Synthesis*, *6*(6), 533-541. <https://doi.org/10.1515/gps-2016-0149>
- Killion, J., Darrow, W., Brennan, M., Leahy, C., & Fout, A. (2022). Cobalt-Catalyzed Kumada Coupling Forming Sterically Encumbered C–C Bonds. *Organometallics*, *41*(14), 1769-1776. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.1c00513>
- Knappke, C., Grupe, S., Gärtner, D., Corpet, M., Gosmini, C., & Von Wangelin, A. (2014). Reductive Cross-Coupling Reactions between Two Electrophiles. *Chem. Eur. J.*, *20*, 6828–6842. <https://doi.org/10.1002/chem.201402302>
- Koy, M., Bellotti, P., & Das, M. &. (2021). N-Heterocyclic carbenes as tunable ligands for catalytic metal surfaces. *Natura catalysis*, *4*, 352-363. <https://doi.org/10.1038/s41929-021-00607-z>
- Lee, P., & Yoshikai, N. (2015). Cobalt-catalyzed enantioselective directed C-H alkylation of indole with styrenes. *Org. Lett.*, *17*(1), 22-25. <https://doi.org/10.1021/ol503119z>

- Lewis, R., Koy, M., Macino, M., Das, M., Carter, J., Morgan, D., . . . Hutchings, G. (2022). N-Heterocyclic Carbene Modified Palladium Catalysts for the Direct Synthesis of Hydrogen Peroxide. *Am. Chem. Soc*, *144*(34), 15431-15436. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c04828>
- Li, Y., Yu, S., Shen, W., & Gao, J. (2015). Iron-, Cobalt-, and Nickel-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation and Asymmetric Hydrogenation of Ketones. *Acc. Chem. Res*, *48*, 2587-2598. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00043>
- Liu, F., Zhong, J., Zhou, Y., Gao, Z. W., Wang, X., Ma, S., . . . Bian, Q. (2018). Cobalt-Catalyzed Enantioselective Negishi Cross-Coupling of Racemic α -Bromo Esters with Arylzincs. *Chemistry*, *9*(24), 2059-2064. <https://doi.org/10.1002/chem.201705463>
- Liu, Y., Friesen, J., McAlpine, J., Lankin, D., & Chen, S. &. (2018). Natural Deep Eutectic Solvents: Properties, Applications, and Perspectives. *J. Nat. Prod*, *81*(3), 679-690. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00945>
- Ljardar, S., Singh, V., & Gardas, R. (2022). Revisiting the Physicochemical Properties and Applications of Deep Eutectic Solvents. *Molecules*, *27*(4), 1368. <https://doi.org/10.3390/molecules27041368>
- Lubitz, K., & Radius, U. (2019). The Coupling of N-Heterocyclic Carbenes to Terminal Alkynes at Half Sandwich Cobalt NHC Complexes. *Organometallics*, *38*, 2558-2572. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.9b00241>
- Lukasevics, L., Cizikovs, A., & Grigorieva, L. (2021). C-H Bond functionalization by high-valent Cobalt catalysis: current progress challenges and future perspectives. *Chem. Commun*, *57*, 10827-10841. <https://doi.org/10.1039/D1CC04382J>

- Luna, R. (2016). *Estudio de complejos metal-carbeno mesoiónicos como catalizadores en condiciones medioambientalmente sostenibles*. Alicante: Repositorio Universitat d'Alacant. <http://hdl.handle.net/10045/56154>
- Luo, Y., Ma, H., Zhang, S., Zheng, D., Che, P., Liu, X., . . . Xu, J. (2020). Binding energy as driving force for controllable reconstruction of hydrogen bonds with molecular scissors. *J. Am. Chem. Soc.*, *142*, 6085–6092. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b12117>
- Marcus, Y. (2019). *Deep eutectic solvents*. Jerusalem: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-00608-2>
- Marset, X., & Guillena, G. (2022). Deep eutectic solvents as á-la-carte medium for transition-metal-catalyzed organic processes. *Molecules*, *27*(23), 1-30. <https://doi.org/10.3390/molecules27238445>
- Martinez-Olid, F., Herranz, R., Alcañiz, E., & Flores, J. (2015). *España Patente n° WO2015197890A1*.
- Mathew, P., Neels, A., & Albrecht, M. (2008). 1,2,3-Triazolylidenes as Versatile Abnormal Carbene Ligands for Late Transition Metals. *J. Am. Chem. Soc.*, 13534-13535. <https://doi.org/10.1021/JA805781S>
- Mei, R., Dhawa, U., Samanta, R., Ma, W., Wencel-Delord, J., & Ackermann, L. (2020). Cobalt-catalyzed oxidative C-H activation: strategies and concepts. *ChemSusChem*, *13*(13), 3306-3356. <https://doi.org/10.1002/cssc.202000024>
- Mei, R., Wang, H., Warratx, S., Macgregor, S., & Ackermann, L. (2016). Cobalt-catalyzed oxidase C-H/N-H alkyne annulation: mechanistic insights and access to anticancer agents. *Chem.–Eur.*, *22*(20), 6759-6763. <https://doi.org/10.1002/chem.201601101>

- Mills, L., Gygi, D., Ludwig, J., Simmons, E., Wisniewski, S., Kim, J., & Chirika, P. (2022). Cobalt-Catalyzed C(sp²)-C(sp³) Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Enabled by Well-Defined Precatalysts with L,X-Type Ligands. *ACS Catal*, 12(3), 1905-1918. <https://doi.org/10.1021/acscatal.1c05586>
- Mills, M., & Barnes, C. B. (2018). Influences of Bifunctional PNP-Pincer Ligands on Low Valent Cobalt Complexes Relevant to CO₂ Hydrogenation. *Inorg. Chem*, 57, 1590-1597. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.7b02931>
- Mitsubayashi, K., Niwa, O., & Ueno, Y. (2019). *Chemical, Gas, and Biosensors for Internet of Things and Related*. Tokyo: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2017-0-03327-X>
- Moselage, M., Li, J., & Ackermann, L. (2016). Cobalt-catalyzed C-H activation. *ACS Catal*, 6(2), 498-525. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b02344>
- Mukherjee, A., & Milstein, D. (2018). Homogeneous Catalysis by Cobalt and Manganese Pincer Complexes. *ACS Catal*, 8, 11435-11469. <https://doi.org/10.1021/acscatal.8b02376>
- Nasr-Esfahani, M., Montazerzohori, M., & Aghel-Mirrezaee, M. &. (2014). EFFICIENT AND GREEN CATALYTIC SYNTHESIS OF DIHYDROPYRIMIDINONE (THIONE) DERIVATIVES. *J. Chil. Chem. Soc*, 59(1), 2311-2314. <https://doi.org/10.4067/S0717-97072014000100015>
- Nelson, D., & Nolan, S. (2014). N-Heterocyclic carbenes. En S. Nolan, *N-Heterocyclic carbenes: effective tools for organometallic synthesis* (págs. 1-24). St Andrews: Wiley-vch. <https://doi.org/10.1002/9783527671229>
- Nielsen, A., & Houlihan, W. (2011). The Aldol Condensation. *Organic Reactions*, 1-438. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or016.01>

- Nwe, K., & Brechbiel, M. (2009). Growing Applications of “Click Chemistry” for Bioconjugation in Contemporary Biomedical Research. *Cancer Biother Radiopharm*, 24(3), 289-302. <https://doi.org/10.1089/cbr.2008.0626>
- Ogba, O., Warner, N., O'Leary, D., & Grubbs, R. (2018). Recent advances in ruthenium-based olefin metathesis. *Chem. Soc. Rev*, 47, 4510-4544. <https://doi.org/10.1039/C8CS00027A>
- Peris, E. (2018). Smart N-Heterocyclic Carbene Ligands in Catalysis. *Chem. Rev*, 118, 9988-10031. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00695>
- Picazo-Rodriguez, N., Toro, N., Garza Román, M., Tamayo, D., Galleguillos, F., Jamett, I., . . . Moreno, J. (2023). Cobalt Metal: Overview of Deposits, Reserves, Processing, and Recycling. *Preprints*, 06(01), 1-23. <https://doi.org/10.20944/preprints202306.1368.v1>
- Ponce, S., Murillo, H., Alexis, F., Alvarez-Barreto, J., & Mora, J. (2023). Green Synthesis of Nanoparticles Mediated by Deep Eutectic Solvents and Their Applications in Water Treatment. *Sustainabilit*, 15(12), 1-18. <https://doi.org/10.3390/su15129703>
- Prabhune, A., & Dey, R. (2023). Green and sustainable solvents of the future: Deep eutectic solvents. *Journal of Molecular Liquids*, 379(121676), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.121676>
- Puripat, M., Ramozzi, R., Hatanaka, M., Parasuk, W., Parasuk, V., & Morokuma, K. (2015). The Biginelli Reaction Is a Urea-Catalyzed Organocatalytic Multicomponent Reaction. *J. Org. Chem*, 80(14), 6959-6967. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00407>
- Quevedo, D. (2018). *Síntesis de Monastrol y análogos, compuestos con potenciales*. Tenerife: Universidad de La Laguna.

- Rodionov, V. O., Fokin, V. V., & Finn, M. G. (2005). Mechanism of the Ligand-Free CuI-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition Reaction. *Am. Ethnol*, *117*, 2250–2255. <https://doi.org/10.1002/anie.200461496>
- Rokichki, G., & Parzuchowski, P. (2012). ROP of Cyclic Carbonates and ROP of Macrocycles. *Polymer Science: A Comprehensive Reference*, *4*, 247-308. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803581-8.01381-3>
- Rubab, L., Anum, A., S, A.-H., A, I., S, A., Ullah, S., . . . Zaki, M. (2022). Green chemistry in organic synthesis: recent upgrade on green catalytic approaches in synthesis 1,2,4-triazoles. *Catalysts*, *12*(11), 1-24. <https://doi.org/10.3390/catal12111329>
- Sakander, N., Ahmed, A., & Rasool, B. &. (2023). An Overview of N-heterocyclic carbene: Properties and Applications. *IntechOpen*, 1-19. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1001331>
- Sanchez-Sancho, F., Escolano, M., Gaviña, D, Csáky, A., Sánchez-Roselló, M., . . . Del Pozo, C. (2022). Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin(thio)one Containing Scaffold: Biginelli-like Reactions. *Pharmaceuticals*, *15*(8), 948. <https://doi.org/10.3390/ph15080948>
- Sethiya, A., Sahiba, N., & Agarwaluna, S. (2021). *Role of Click Chemistry in Organic Synthesis. Book Current Topics in Chirality - From Chemistry to Biology*. Udaipur: IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.96146>
- Simler, T., Choua, S., Danopoulos, A. A., & Braunstein, P. (2018). Reactivity of A Dearomatised Pincer CoII Br Complex with PNCNHC Donors: Alkylation and Si-H Bond Activation via Metal-Ligand Cooperation. *Dalton Trans*, *47*, 7888-7895. <https://doi.org/10.1039/C8DT01279B>

- Smitt, E., Abbot, A., & Rydes, K. (2014). Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications. *Chem. Rev*, *114*(21), 11060-11082. <https://doi.org/10.1021/cr300162p>
- Stroek, W., Keilwerth, M., Pividori, D., Meyer, K., & Albrecht, M. (2021). An Iron–Mesoionic Carbene Complex for Catalytic Intramolecular C–H Amination Utilizing Organic Azides. *J. Am. Chem. Soc*, *143*(48), 20157-20165. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c07378>
- Sweet, F., & Fissekis, J. (1973). Synthesis of 3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinones and the mechanism of the Biginelli reaction. *J Am Chem Soc*, 8741-8749. <https://doi.org/10.1021/ja00807a040>
- Tasis, D., Tagmatarchis, N., & Bianco, A. &. (2006). Chemistry of carbon nanotubes. *Chem. Rev*, *106*(3), 1105-1136. <https://doi.org/10.1021/cr050569o>
- Tressaud, A. (2019). *Fluorine: A Paradoxical Element*. Bordeaux: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812990-6.00002-7>
- Urriolabeitia, E., & Ruiz, S. (2019). Ru (ii)-Catalysed synthesis of (1 H)- isothiochromenes by oxidative coupling of benzylthioethers with internal alkynes. *Org. Biomol. Chem.*, *17*(9), 2542-2547. <https://doi.org/10.1039/C8OB03201G>
- Védrine, J. (2018). *Metal Oxides in Heterogeneous Catalysis*. Paris: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2016-0-01790-4>
- Vivancos, A., Segarra, C., & Albrecht, M. (2018). Mesoionic and Related Less Heteroatom-Stabilized N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Catalysis, and Other Applications. *Chem. Rev*, *118*(19), 9493-9586. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00148>

- Wen, H., Liu, G., & Huang, Z. (2019). Recent advances in tridentate iron and cobalt complexes for alkene and alkyne hydrofunctionalizations. *Coord. Chem. Rev*, *386*, 138-153.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.01.024>
- Wen, J., Wang, D., Qian, J., Zhu, C., Zhao, Y., & Shi, Z. (2019). Rhodium-catalyzed PIII-directed ortho-C-H borylation of arylphosphines. *Angew. Chem. Int. Ed.*, *58*(7), 2078-2082.
<https://doi.org/10.1002/anie.201813452>
- Wu, C., Teo, W., & Ge, S. (2018). Cobalt-Catalyzed (E)-Selective anti Markovnikov hydrosilylation of terminal alkynes. *ACS Catal*, *8*, 5896-5900.
<https://doi.org/10.1021/acscatal.8b01410>
- Yamada, K. (2013). Cobalt: Its role in health and diseases. *Met Ions Life Sci*, *13*, 295-320.
https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_9
- Zhao, Q., Meng, C., Nolan, S., & Szostak, M. (2020). N-Heterocyclic Carbene Complexes in C-H Activation Reactions. *Chem. Rev*, *120*, 1981-2048.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00634>
- Zhu, Y., Dong, W., & Wenjun, T. (2022). Palladium-catalyzed cross-couplings in the synthesis of agrochemicals. *Advanced Agrochem*, *1*(2), 125-138.
<https://doi.org/10.1016/j.aac.2022.11.004>