

para obtener las ventajas de la heterogénea, resultando en diversas áreas de estudio que se presentan en el Cuadro 2, entre las que sobresalen: la modificación del catalítico para llevar a cabo una catálisis bifásica, la inmovilización del catalítico en un soporte y la modificación de las condiciones de reacción. (Villarroya, 2002)

**Cuadro 2.** Modificación de catalizadores en fase homogénea.



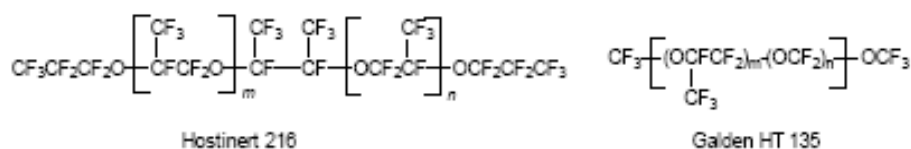
(Fuente: Villarroya, 2002)

1. **Catálisis bifásica.** En un sistema bifásico los reactivos y productos son solubles en una fase líquida mientras que el catalizador es soluble en la otra fase. Por lo que una decantación de las fases separa los productos y se recupera el catalizador. La formación de un sistema bifásico líquido-líquido (acuoso y no acuoso) se debe principalmente a la existencia de una diferencia considerable entre las fuerzas intermoleculares de los dos líquidos. La selección de una segunda fase (fase del catalítico) dependerá de las propiedades de la fase del producto. Por lo que si el producto de la reacción es polar, la otra fase deberá ser apolar, y viceversa. El éxito de un sistema bifásico depende de la posibilidad de diseñar un catalizador soluble preferentemente en una fase en la cual no son solubles los productos. (Villarroya, 2002)

La alternativa más estudiada en la catálisis homogénea bifásica es la combinación de agua y un disolvente orgánico, donde se sintetiza un catalizador soluble en agua. Sin embargo, la baja solubilidad que presentan muchas moléculas orgánicas en agua limita considerablemente su aplicación. Lo anterior podría ser superado por la combinación de un disolvente orgánico y un disolvente perfluorado, donde los productos orgánicos tienen una baja solubilidad o afinidad en los disolventes perfluorados y en la fase fluorada está disuelto el catalizador. (Villarroya, 2002)

Los disolventes perfluorados presentan propiedades únicas de solubilidad y miscibilidad en disolventes orgánicos dependiendo de la temperatura, siendo este método empleado por primera vez por M. Vogt. Algunos de estos son perfluoroalcanos de diferente longitud de cadena, perfluoropoliéteres, etc. (Villarroya, 2002)

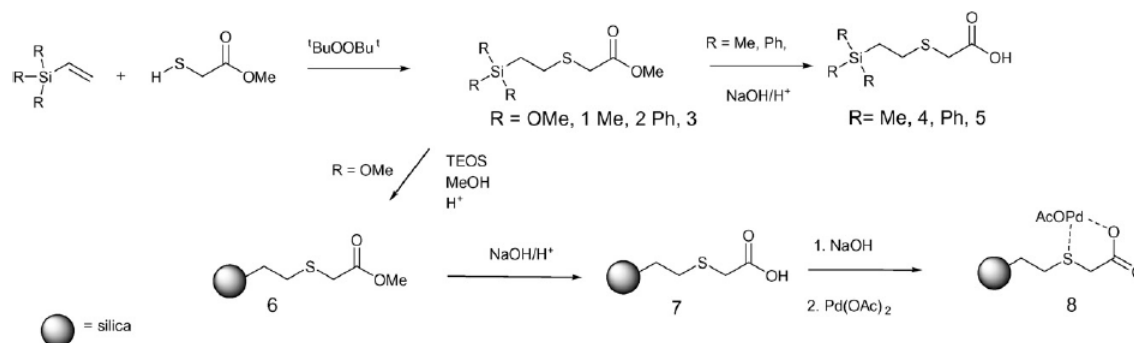
**Esquema 1.** Disolventes perfluorados.



(Fuente: Villarroya, 2002)

Entre sus ventajas se encuentran: a) fácil separación, b) el solvente queda libre de residuos, por lo que es reutilizable, c) aumento de la velocidad de reacción, d) poco tóxicos y benignos al medio ambiente, e) elevada pureza, estabilidad e inercia que permiten llevar a cabo reacciones a altas temperaturas y por tiempos prolongados. La desventaja de estos solventes radica en tener un elevado costo económico, además de la modificación necesaria del catalítico al tener que introducir grupos perfluorados ( $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ ) en los ligandos del metal. Por lo que su utilización es viable en el laboratorio, pero a nivel industrial se complica y ha generado se busquen otras alternativas económicamente más viables. (Villarroya, 2002)

2. **Inmovilización del catalítico.** La inmovilización o heterogenización del catalítico se basa en el anclaje de éste a un soporte sólido como un polímero orgánico o inorgánico. (Villarroya, 2002) Lo anterior se logra por medio de la afinidad de los ligandos del catalítico al soporte, por lo que se modifican los ligandos o el soporte. Alguno de estos son los complejos de silica con la inmovilización de carbenos *N*-heterocíclicos de dicloruro de paladio, cloruro de paladio coordinado a silicas funcionalizadas de propilamina - propiletilenediamina o etil piridina, etc. (Al-Hashimi *et al*, 2007)

**Esquema 2.** Modificación del soporte sólido de éster silica.

(Fuente: Al-Hashimi *et al*, 2007)

El catalítico inmovilizado se encuentra disponible para catalizar la reacción y luego por medio de una filtración se recupera el producto. El mecanismo es similar a una columna cromatográfica, donde luego de llevarse a cabo la reacción el producto es eluído con solventes y debido a la alta afinidad de los ligandos del catalítico al soporte este permanece anclado, siendo reutilizable. (Villarroya, 2002)

La anterior catálisis su mayor ventaja radica en la separación del producto y la reutilización del catalítico. Sin embargo, los ligandos del catalítico deben ser sintetizados o modificar el soporte, los ligandos se degradan y pierden afinidad al soporte, tiene un elevado costo económico e industrialmente no es un proceso accesible. (Al-Hashimi *et al*, 2007)

**3. Modificación del medio de reacción.** En la modificación del medio de reacción se cambian las condiciones del medio, especialmente los disolventes, para adaptarlo a la reacción. Una opción es el uso de fluidos en condiciones supercríticas como alternativa a los disolventes orgánicos convencionales. Algunos de estos medios es el CO<sub>2</sub> supercrítico, donde algunos catalizadores de paladio son solubles y es fácil recuperar los productos. (Villarroya, 2002)

Otro medio de reacción recientemente empleado son los líquidos iónicos, los cuales permiten aislar el producto final por destilación, dado que presentan una pequeña presión de vapor y elevado punto de ebullición (generados a partir de sólidos de bajo punto de fusión). (Zou *et al*, 2003) El residuo contiene el catalizador disuelto y puede ser reutilizado,

siendo amigables al medio ambiente. En ellos se han llevado a cabo una gran diversidad de reacciones, incluyendo la reacción de Heck. Sin embargo, su desventaja radica en que son susceptibles a contaminaciones por las otras sustancias dentro de la misma reacción. (Villarroya, 2002)

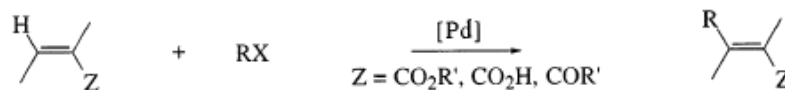
Los anteriores medios son de interés, pero recientemente un medio de reacción que se han enfocado varias investigaciones es el uso de agua como disolvente. Dicho medio es económico, benigno al medio ambiente y permite la separación de los productos. Para comprender el mecanismo de acción de una reacción orgánica en un medio acuoso, es necesaria una revisión de los factores involucrados como los sistemas catalíticos, aditivos de la reacción, etc. (Villarroya, 2002)

## **B. Sistemas catalíticos de Paladio**

El paladio es uno de los elementos de transición con mayor versatilidad en el campo de la catálisis. (Villarroya, 2002) Los complejos organopaládicos son relativamente estables y no tóxicos, lo que lo ha sido aprovechado en síntesis orgánica y en procesos industriales. El paladio (0) valente forma enlaces carbono-carbono a través de distintas reacciones. (Genet. Savignac, 1999) Su gran potencial no ha podido ser aprovechado en su totalidad en aplicaciones industriales, debido en parte, a la dificultad de recuperar el catalizador. También, para varias reacciones catalíticas el paladio debe ser estabilizado por ligandos, tipo fosfinas que son fácilmente oxidadas y degradadas. (Villarroya, 2002)

### Esquema 3. Reacciones catalizadas por paladio

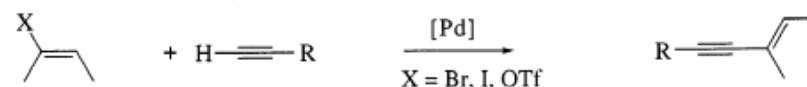
#### Heck Reaction



#### Suzuki, Stille Couplings



#### Sonogashira Coupling



#### Tsuji-Trost Reaction



(Fuente: Genet. Savignac, 1999)

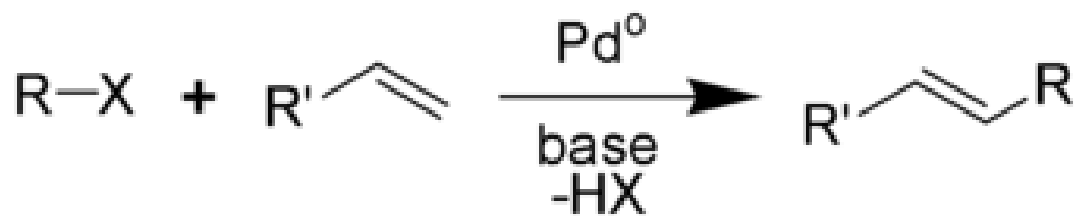
Una de las mayores desventajas de la catálisis metálica homogénea, resulta en la costosa separación del producto sintetizado del catalítico de paladio. Una alternativa a este problema consiste en utilizar ligandos solubles en agua, que hacen que el catalítico sea poco soluble en el medio orgánico donde están los productos. Así mismo el uso de agua puede tener un efecto positivo como el incremento de la selectividad y la eficiencia catalítica. Por lo que lo anterior es una combinación de las ventajas de la catálisis homogénea y heterogénea, ofreciendo condiciones de reacción simple, benigna al medio ambiente y promisorias en catálisis. (Genet. Savignac, 1999)

### C. Reacción de acoplamiento cruzado de Heck

La reacción de Heck es la reacción entre un haluro insaturado (o triflato) con una olefina (alqueno) (Shönfelder *et al*, 2005), resultando el acoplamiento cruzado de éstos. El haluro insaturado consiste en un átomo halógeno (Cloro, Bromo y Yodo) unido a un grupo aril, bencil o vinil, la olefina usualmente es electrónicamente deficiente como los acrilatos, ésteres, vinilos o acilonitrilo. (Kiji *et al*, 1995)

La reacción de Heck es catalizada por un compuesto organopaládico en la presencia de una base fuerte. Esta reacción es el método más empleado para la arilación de alquenos, resultando una amplia variedad de grupos funcionales. (Kiji *et al*, 1995) Es una herramienta poderosa en química orgánica sintética para la formación de enlaces Carbono-Carbono, con una amplia gama de aplicaciones en la industria química y farmacéutica. (Sud *et al*, 2007)

**Esquema 4.** Reacción de Heck.

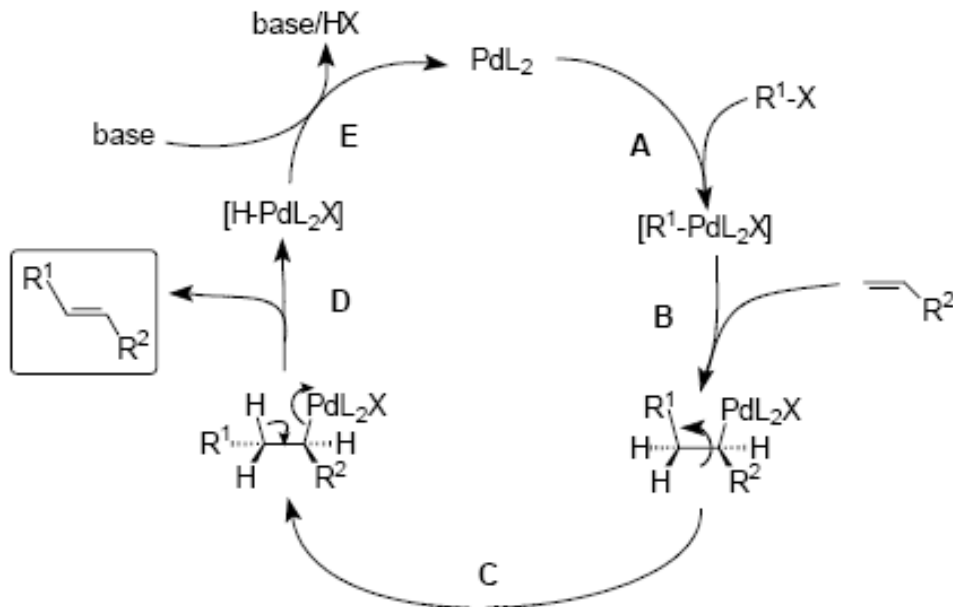


(Fuente: Vilarroya, 2002)

1. **Mecanismo de reacción del acoplamiento de Heck.** En el mecanismo del acoplamiento de Heck se sabe que la especie catalítica activa es el paladio (0), los ligandos que pueda presentar el catalítico (tipo fosfinas) son sólo un soporte a la especie activa de paladio (0), previniendo su desactivación. (Zou *et al*, 2003)

El mecanismo de reacción inicia con una adición oxidativa del haluro de Pd (0) (Esquema 4, etapa A). El complejo de Pd (II) recién formado experimenta la inserción de la olefina (etapa B), este proceso es estereoselectivo en *syn*. En la etapa C se produce el giro del enlace sencillo C-C para adoptar la conformación *trans* para dar lugar a la  $\beta$ -eliminación de hidrógeno (etapa D). (Villarroya, 2002) El acoplamiento es estereo selectivo con una propensión al acoplamiento de la forma *trans* conforme el grupo del haluro paladio y el residuo voluminoso orgánico se alejan entre sí. (Hegedus *et al*, 2002) Finalmente la base actúa sobre el complejo  $\text{L}_2\text{Pd}(\text{H})\text{X}$  para recuperar la especie catalítica  $\text{PdL}_2$  y cerrando el ciclo catalítico. (Villarroya, 2002)

**Esquema 5.** Mecanismo de reacción del acoplamiento de Heck



(Fuente: Villarroya, 2002)

La reacción de acoplamiento de Heck es compatible con varios grupos funcionales en el haluro como  $OCOMe$ ,  $NHCOMe$ ,  $SMe$ ,  $OH$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $Cl$ ,  $CN$ ,  $COOMe$ ,  $COOH$ ,  $CHO$  y otros. La reacción es regioselectiva ya que el radical del haluro orgánico se une al átomo de carbono menos sustituido de la olefina (en posición  $\beta$  respecto al  $Pd$ ), debiéndose mayoritariamente a efectos estéricos. Estos efectos hacen que las olefinas más empleadas sean las mono-sustituidas y las 1,1-disustituidas, únicamente en algunos casos se emplean olefinas 1,2-disustituidas y trisustituidas. También los efectos electrónicos operan en las olefinas, donde las olefinas más reactivas son aquellas con grupos funcionales donadores de electrones. (Villarroya, 2002)

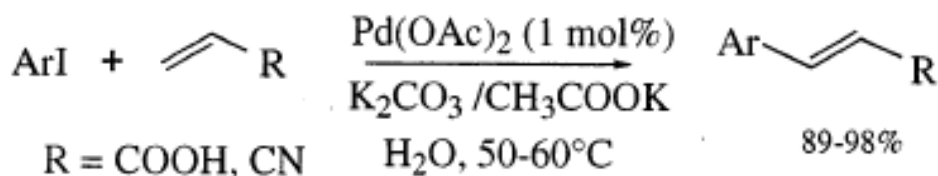
En las reacciones de Heck deben tomarse en cuenta varios aspectos, uno de ellos es que los haluros involucrados no pueden tener protones en posición  $\beta$  (para evitar competencia de la etapa de  $\beta$ -eliminación). Por esto generalmente se emplean haluros arílicos, vinílicos o bencílicos. (Villarroya, 2002)

Para el acoplamiento de yoduros (aril, vinil o bencil) con enlaces dobles C=C, se puede emplear acetato de paladio Pd (OAc)<sub>2</sub> como precursor catalítico efectivo. (Guber *et al*, 2001) Sin embargo, en el caso que el haluro sea un bromuro o cloruro, es necesario el uso de fosfinas para formar las especies catalíticas. (Villarroya, 2002) Esto se debe a que los cloruros y bromuros ricos en electrones son menos reactivos, por lo que el catalítico de paladio debe asociarse con ligandos estabilizadores (como fosfinas de gran tamaño y ricas en electrones, carbenos de imidazol y ciclopaládicos) para promover efectivamente los acoplamientos. (Guber *et al*, 2001)

2. **Reacción de Heck intermolecular.** La reacción de Heck intermolecular consiste en el acoplamiento de los halo vinílicos o halo arílicos con alquenos en la presencia de un catalítico de paladio y una base. Esta reacción normalmente se lleva a cabo en un solvente anhídrido (DMF, MeCN, MeOH) y la presencia de aminas terciarias (como base). (Genet. Savignac, 1999)

Se emplea el agua como medio de reacción para el acoplamiento de Heck intermolecular. Beletskaya demostró que el acoplamiento del ácido acrílico y acrilonitrilo con arilhaluros es exitoso en agua o en DMF-H<sub>2</sub>O o HMPA-H<sub>2</sub>O a 70-100° C con buenos rendimientos (esquema 6). La reacción puede llevarse a cabo bajo condiciones más suaves luego de la adición de acetato de potasio. (Genet. Savignac, 1999) Al emplearse sales de diarylodo como agentes arilantes del ácido acrílico, la reacción puede ser llevada a cabo a temperatura ambiente. (Genet. Savignac, 1999)

**Esquema 6.** Reacción entre arilyoduro y ácido acrílico

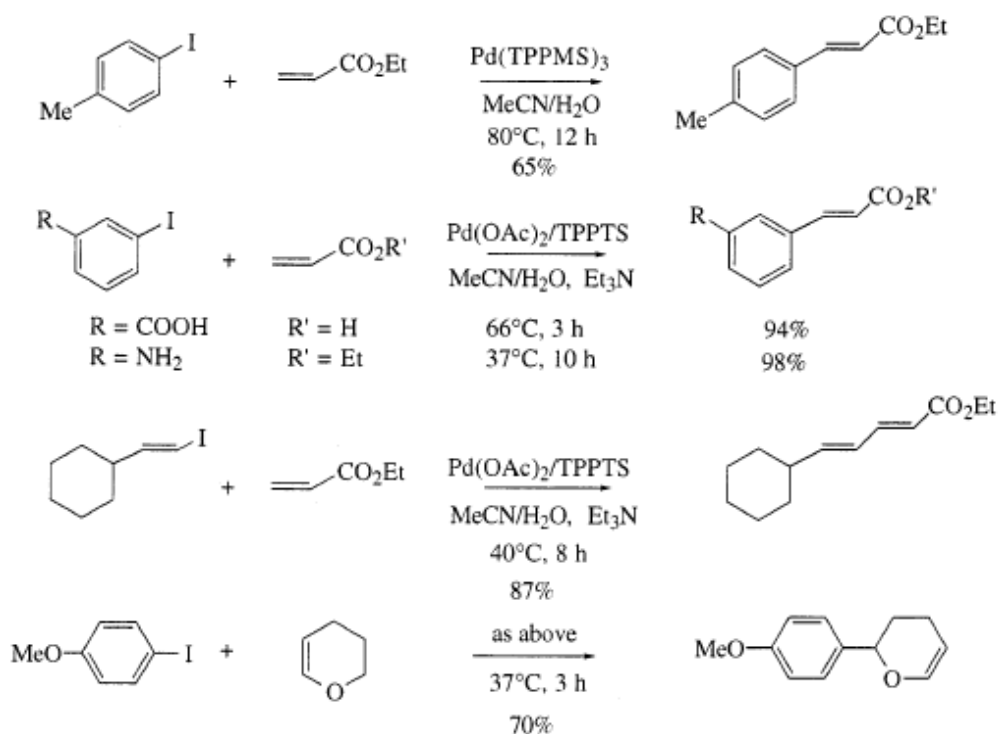


(Fuente: Genet, Savignac, 1999)

Estas reacciones que involucran sustratos insolubles en agua pueden ser eficientemente llevadas a cabo en agua, en la presencia de una combinación de un carbonato

metálico alcalino y una sal cuaternaria de amonio (esquema 7). Recientemente se ha encontrado que, fosfinas guanidino catiónicas con la combinación de acetato de paladio, son catalíticos efectivos para reacciones Heck intermoleculares en medio acuoso. (Genet. Savignac, 1999)

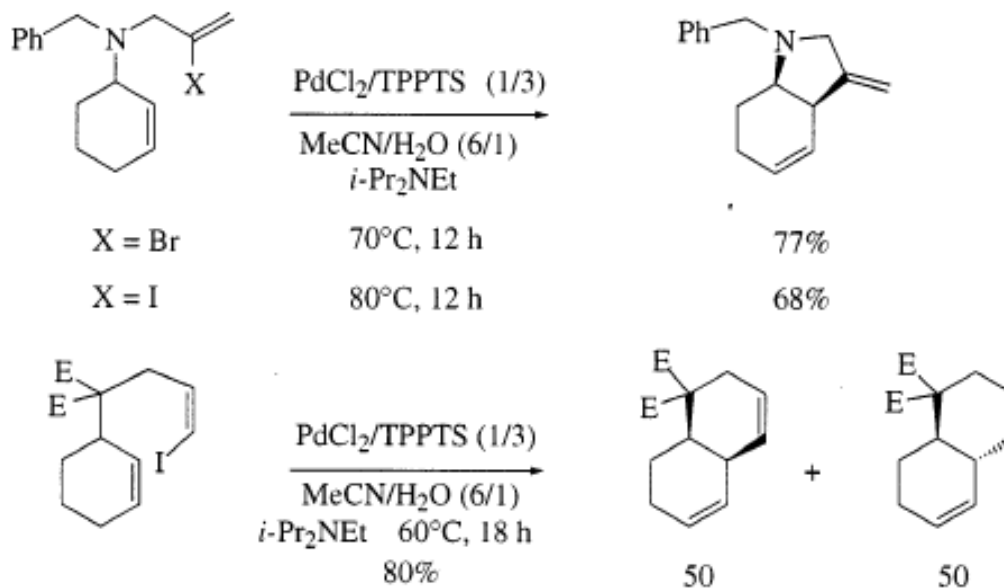
**Esquema 7.** Reacciones de acoplamiento de Heck intermoleculares



(Fuente: Genet, Savignac, 1999)

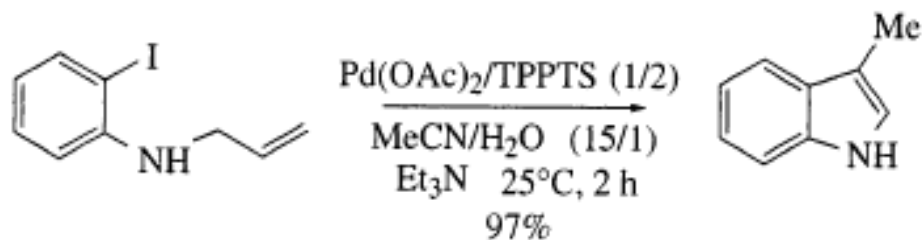
3. **Reacción de Heck intramolecular.** La reacción de Heck intramolecular es empleada como un paso clave en la síntesis de varios productos naturales (esquema 8). Una de estas reacciones emplea como catalítico Pd (OAc)<sub>2</sub>-TPPTS en una fase homogénea acuosa (agua-acetonitrilo), el *o*-Yodo-N-alilaminobenceno se cicla rápidamente a temperatura ambiente para producir el 3-metilindol con un elevado rendimiento (esquema 9). (Genet. Savignac, 1999)

**Esquema 8.** Reacciones de Heck intramoleculares



(Fuente: Genet, Savignac, 1999)

**Esquema 9.** Reacción de Heck intramolecular del o-Yodo-N-alilaminobenceno



(Fuente: Genet, Savignac, 1999)

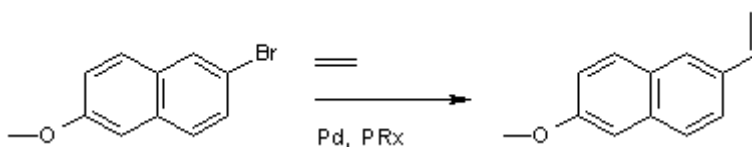
**D. Aplicaciones de la reacción de acoplamiento de Heck**

La reacción de Heck es una de los procesos catalizados por paladio más ampliamente utilizados, las aplicaciones reportadas son diversas. (Hegedus *et al*, 2002) La arilación de olefinas llevada a cabo por la reacción de acoplamiento cruzado de Heck, es una herramienta poderosa en la síntesis orgánica. Ésta presenta una excelente compatibilidad con distintos grupos funcionales presentes en los substratos. (Bhattacharya *et al*, 2005)

La reacción de Heck intramolecular ha encontrado una diversidad de aplicaciones en la síntesis de productos naturales a partir de moléculas más simples. En el caso de estudio de la reacción intermolecular las aplicaciones son diversas y abarca distintas áreas. Donde más uso se le ha dado es en la síntesis de productos naturales, donde la unión de carbono-carbono es un paso importante y fácilmente realizado por la naturaleza pero difícil sintéticamente. También se ha empleado la reacción de Heck en la síntesis de nuevos materiales como los polímeros conductores, dendrímeros y la arquitectura de varios materiales conjugados. (Bhattacharya *et al*, 2005)

Sus aplicaciones abarcan tanto a nivel de laboratorio y a nivel industrial. Entre los procesos industriales un ejemplo es la producción industrial del naproxeno (esquema 9) y del octil metoxicinamato (componente de los bloqueadores solares). (Bhattacharya *et al*, 2005)

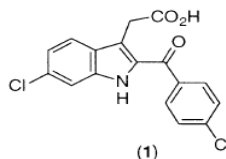
**Esquema 10.** Producción industrial de Naproxeno



(Fuente: Hegedus *et al*, 2002)

Otro campo de aplicación de la reacción de Heck es la síntesis de químicos finos e intermediarios farmacéuticos activos. (Bhattacharya *et al*, 2005) Un ejemplo de la aplicación de la reacción de Heck en la industria farmacéutica es la síntesis del ácido 6-cloro-2-(4-clorobenzoilo)-1H-indol-3-ylacético (esquema 11). Este compuesto fue identificado en Pfizer Global Research and Development como un inhibidor selectivo COX-2 para el tratamiento potencial de trastornos de inflamaciones y dolores. (Caron *et al*, 2003)

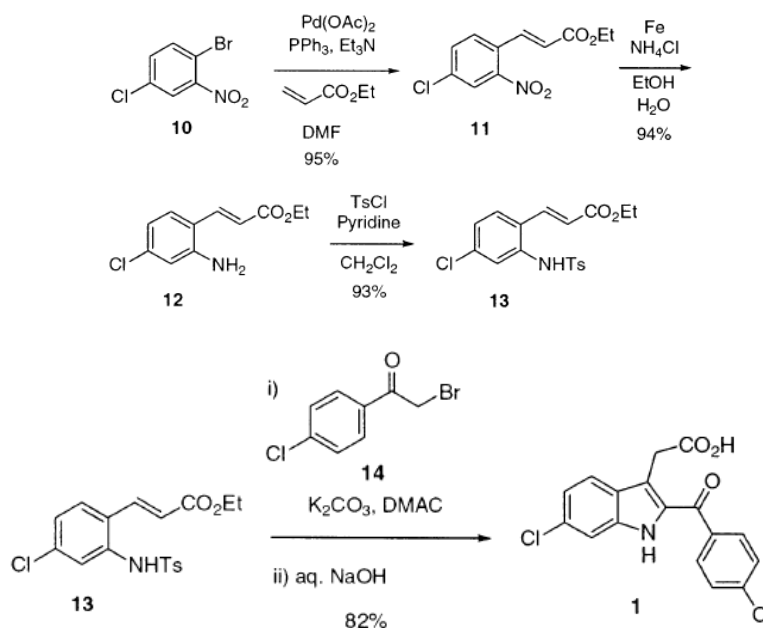
**Esquema 11.** Ácido 6-cloro-2-(4-clorobenzoilo)-1H-indol-3-ylacético



(Fuente: Caron *et al*, 2003)

La síntesis del 6-cloro-indol involucra la reacción de acoplamiento de Heck entre el 2-cloro-5-bromonitrobenzoceno (10) y el etil acrilato, catalizado por acetato de paladio, trietilamina y DMF. De esta reacción resulta el intermediario cinamato (11) en un 95% de rendimiento. Dicho intermediario es empleado para posteriores reacciones que llevan al fármaco 6-cloro-indol. (Caron *et al*, 2003)

**Esquema 12.** Síntesis del ácido 6-cloro-2-(4-clorobenzoilo)-1H-indol-3-ylacético a partir del intermediario cinamato.



(Fuente: Caron *et al*, 2003)

Como se observa en el esquema 12, los bromoarenos son los haluros más versátiles para la síntesis orgánica ya que son compatibles con una gran variedad de grupos funcionales. (Caron *et al*, 2003)

Con base a todas las aplicaciones posibles y su gran potencial de uso de la reacción de Heck en la síntesis de nuevos compuestos, es necesaria una reingeniería. Esto abarca la búsqueda de condiciones de reacción benigna al medio ambiente, económica y aplicable a la tecnología disponible. (Hegedus *et al*, 2002) Algunos avances son el uso de catalíticos de paladio

libres de ligandos en combinación con sales de *tetra*-alquilamonio (Condiciones de Jeffery), el uso de catalíticos ciclopaládicos, catalíticos tipo pinza y soportados en matrices sólidas, y más recientemente, el uso de ligandos abultados ricos en electrones como son las fosfinas y los carbenos N-heterocíclicos. También el uso de aditivos como surfactantes es un avance considerable. (Bhattacharya, 2005)

#### **E. Catalíticos de Paladio empleados en la reacción de Heck**

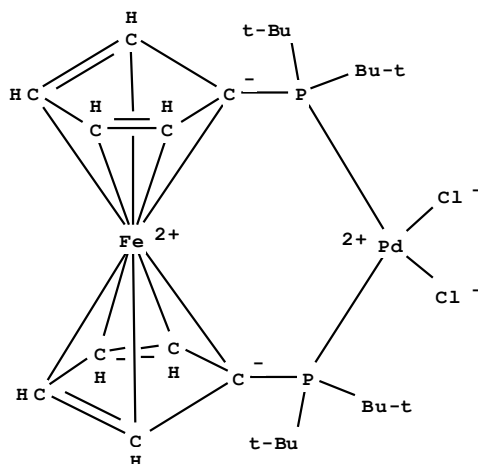
Existe diversidad de catalíticos de paladio que pueden ser empleados en la reacción de acoplamiento de Heck. El uso de cada uno depende de la reactividad del haluro que se desee acoplar y las condiciones de reacción. Tradicionalmente se ha empleado el acetato de paladio Pd(OAc)<sub>2</sub>, pero la búsqueda de nuevas condiciones de reacción y el acoplamiento de haluros menos reactivos, tales como bromuros y cloruros, ha forzado la búsqueda de nuevos catalíticos. (Schönfelder, 2005)

Se ha logrado sintetizar y caracterizar químicamente distintos catalíticos, como los complejos metálicos de carbenos N-heterocíclicos (NHC). Estos catalíticos se han reportado como catalíticos estables en la humedad, temperatura y aire. Así mismo presentan una alta actividad en varias reacciones de acoplamiento Carbono-Carbono. Su aplicación se limita a sustratos reactivos como los yoduros, por lo que no se puede generalizar su aplicación al resto de haluros. Sin embargo son una opción promisoria de catalíticos estables a la oxidación. (Schönfelder, 2005) También se han desarrollado complejos ciclopaládicos, los cuales han demostrado su viabilidad de activación de sustratos menos reactivos. También se han logrado un número de ciclos completos (NCC = mol producto/ mol paladio) en el orden de millones. A pesar de su alta reactividad para sustratos poco reactivos, estos catalíticos son sensibles a la oxidación y pueden perder su actividad rápidamente. (Sud *et al*, 2007)

Otros catalíticos de paladio presentan ligandos solubles en agua, lo que ofrece un sistema acuoso de dos fases. Las condiciones de reacción por lo tanto son más leves, proporcionan nueva selectividad y promueven una fácil separación de los productos y recuperación del catalítico. Entre los ligandos más empleados se encuentran las fosfinas y se

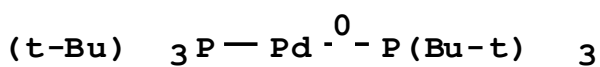
presentan algunos ejemplos de catalíticos (esquema 11, 12 y 13) con ligandos tipo fosfina. (Genet. Savignac, 1999)

**Esquema 13.** Pd-118 Ferroceno CAS # 95408-45-0  
Dicloro (1,1'-bis (di-tert-butilfosfino) ferroceno) paladio



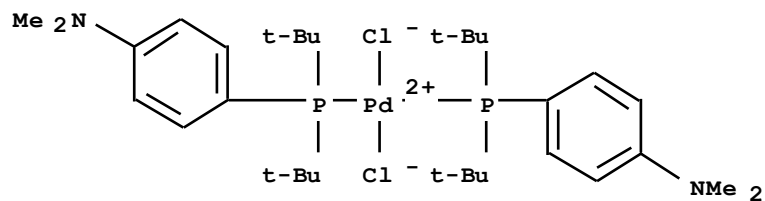
(Fuente: SciFinder Scholar, 2006)

**Esquema 14.** Pd-116 CAS # 53199-31-8 Bis(tri-tert-butilfosfino)paladio (0)



(Fuente: SciFinder Scholar, 2006)

**Esquema 15.** Pd-132 CAS # 887919-35-9 Paladio, bis [4-[bis (1,1-dimetil) fosfino-P]-N, N-dimethylbencenamida] dicloro.



(Fuente: SciFinder Scholar, 2006)

## F. Reacción de Heck en medio acuoso

Actualmente se estudian reacciones de acoplamiento cruzado de Heck catalizadas por paladio, empleando agua como solvente, pero aún hace falta una mayor investigación en este tipo de reacciones. Lo anterior puede deberse a la concepción tradicional que al hacer reacciones orgánicas, el agua debe excluirse completamente del sistema de reacción. (Kiji *et al*, 1995) De otra manera podrían ocurrir reacciones del tipo Wacker, las cuales consisten en la oxidación de un alqueno terminal por el ataque del agua, llevándolo a su isómero enol y posterior isomerización a metil cetona. La reacción es llevada a cabo por el oxígeno presente en el agua en la presencia de un catalítico de paladio (II). (Hegedus *et al*, 2002) Sin embargo, algunos estudios indican que puede incluirse el agua en el medio de reacción. Se ha observado la arilación de ácido acrílico, acrilonitrilo, u olefinas cíclicas con iodoarenos. (Kiji, 1995)

Por lo general, las combinaciones de reacciones orgánicas en una solución acuosa o en un sistema de dos fases bajo condiciones básicas pueden ser: (1) tanto el catalítico como el haluro son solubles en agua y presentes en la fase acuosa, (2) el catalítico es soluble en agua y el haluro es insoluble, y (3) el catalítico es insoluble en agua y el haluro es soluble. (Lipshutz. Taft, 2008) Aunque las reacciones orgánicas en medio acuoso no son comunes, es posible llevarlas a cabo. (Genet. Savignac, 1999)

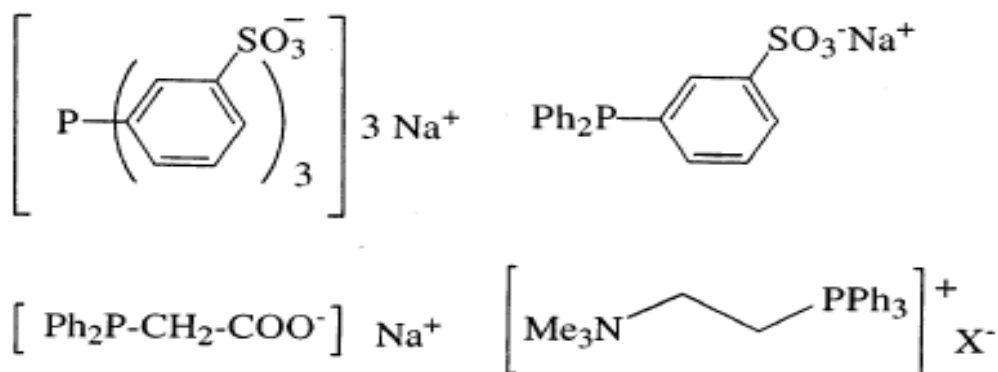
Aunque es limitada, existe información respecto a la reacción de Heck en una mezcla de solventes acuosos y orgánicos en la presencia de PTCs (catalíticos de paladios con ligandos fosfinas solubles en agua). En esas reacciones los estudios siempre usan sustratos solubles en agua empleando aditivos especiales. Entre estos aditivos se encuentra el uso de surfactantes sencillos como mediadores para la reacción de Heck en agua catalizada por catalíticos de paladio con y sin ligandos. Ambas son eficaces y operacionalmente simples en los procedimientos de la reacción de Heck. Por lo que la reacción de Heck en agua es posible y puede desarrollarse al emplear catalíticos de paladio hidrofílicos. (Bhattacharya *et al*, 2005)

1. **Catalíticos de Paladio solubles en agua.** Se han desarrollado nuevas alternativas para llevar a cabo la reacción de Heck en medio acuoso. Entre éstas se encuentran las

reacciones realizados sin el uso de un cosolvente orgánico, empleando un catalítico de paladio soportado en una resina de sílica modificada, tipo PS-PEG. Su desventaja radica en necesitar grandes cantidades del catalítico. (Shönfelder, 2005)

El uso de catalíticos de paladio solubles en agua es otra alternativa en la conversión de sustratos menos reactivos bajo condiciones aeróbicas. (Kumar *et al*, 2007) Entre los ligandos de paladio se encuentran las fosfinas, las cuales pueden ser convertidas en derivados solubles en agua por la introducción de grupos polares. Los carboxilatos, sulfonatos y amonio son ejemplos de los grupos polares que se puede usar. Las trifenilfosfinas sulfonadas son las más comúnmente empleadas como ligandos solubles en agua. En esas reacciones, el paladio entra en la fase acuosa y una reacción catalítica procede por lo tanto en el medio acuoso. Algunos ligandos tipo fosfina empleados se presentan en el esquema 14. (Genet. Savignac, 1999)

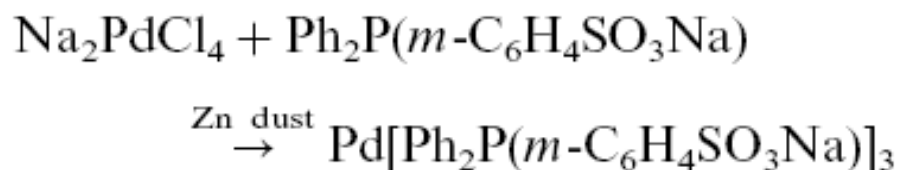
**Esquema 16.** Ligandos fosfina introducidos a catalíticos de paladio.



(Fuente: Genet, Savignac, 1999)

También se han empleado catalíticos de paladio (0) solubles en agua, empleando trifenil (mono *m*-sulfonada fenil) fosfina TPPMS. Este catalítico ha sido utilizado exitosamente en varias reacciones de acoplamiento-cruzado. En el esquema 15 se presenta el ligando trifenil (*m*-sulfonada fenil) fosfina. (Genet. Savignac, 1999)

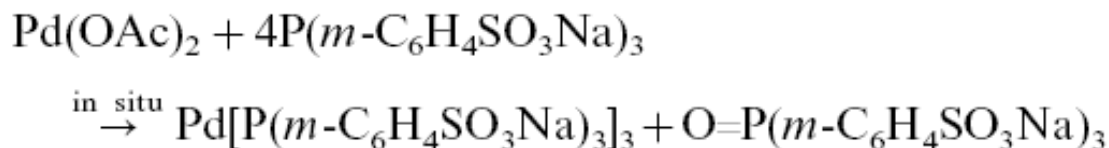
**Esquema 17** Paladio trifenil (m-sulfonada fenil) fosfina.



(Fuente: Genet, Savignac, 1999)

Otro catalítico generado *in situ* es generado a partir de la mezcla de acetato de paladio Pd (OAc)<sub>2</sub> y trifenilfosfina *m*-trisulfonada (TPPTS) (esquema 16). El cuarto ligando de TPPTS reduce el paladio (II) a paladio (0) con la formación del óxido trifenilfosfina *m*-trisulfonado. (Genet, Savignac, 1999) Este catalítico es excelente para varias reacciones de acoplamiento-cruzado (Heck, Sonogashira, Suzuki, así como la química π-alilpaladio). El ligando TPPTS es mucho más soluble en agua que el ligando TPMS. La elevada solubilidad de esta fosfina asegura las propiedades hidrofílicas del catalítico de paladio (0). (Genet, Savignac, 1999)

**Esquema 18.** Paladio trifenil (m-trisulfonada) fosfina.



(Fuente: Genet, Savignac, 1999)

Además, en los catalíticos ciclopaládicos se han empleado distintos tipos de ligandos como carbenos heterocíclicos, tiourea, oximo ciclopaládicos, diazabutadienos y 2-aril-2-oxazolininas. La desventaja de varios de éstos catalíticos es que para lograr una buena conversión, es necesaria una atmósfera inerte en la mayoría de reacciones, principalmente aquellos catalíticos fosfociclopaládicos y carbenos N-heterocíclicos libres de fosfinas. (Kumar *et al*, 2007)

Por lo que la síntesis de nuevos catalíticos de paladio ofrece nuevas rutas sintéticas para los haluros en la reacción de Heck. Además, de los catalíticos de paladio y su química, las condiciones de reacción también desempeñan un papel fundamental en la conversión de los substratos a sus respectivos productos. (Lipshutz, Taft, 2008)

## G. Condiciones del medio de reacción de Heck

La conversión del haluro a su respectivo producto en la reacción de Heck se ve afectada por la temperatura de reacción, los solventes empleados, la adición de aditivos y el medio donde se lleve a cabo la reacción. La condición más estudiada es el solvente empleado. (Gruber *et al*, 2001)

La reacción de acoplamiento cruzado de Heck emplea una base orgánica y un catalítico de paladio, a una temperatura aproximada de 100° C. Tradicionalmente se utilizaban solventes orgánicos<sup>1</sup> pero se ha puesto mucho esfuerzo al uso de agua como solvente para reacciones orgánicas y organometálicas. (Bhattacharya *et al*, 2005) Debido a una mayor preocupación ambiental y la demanda de la sociedad de procesos más amigables al medio ambiente y seguridad. Así mismo, su uso puede simplificar la separación del catalítico con el producto, teniendo así la catálisis en dos fases varias aplicaciones. (Kiji *et al*, 1995)

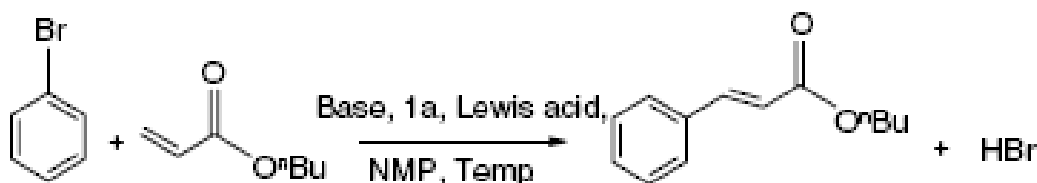
Antes de llevar a cabo una reacción Heck, se deben considerar cinco aspectos importantes: la base empleada, los aditivos promotores, la temperatura, la cantidad de catalítico, y la sensibilidad del medio al aire. De estos factores pueden depender los porcentajes de conversión del sustrato a producto. (Lipshutz, Taft, 2008)

1. **Bases empleadas en la reacción de Heck.** Se usan bases inorgánicas como carbonato de potasio  $K_2CO_3$  y acetato de potasio KOAc, así como bases orgánicas como la trietilamina  $Et_3N$  y tributilamina  $NBu_3$ . La cinética difiere fuertemente entre las bases orgánicas e inorgánicas, según el tiempo necesario para inducir al catalítico a su forma activa Pd (0). Al llevar a cabo la reacción en un medio orgánico, las bases inorgánicas son más efectivas En un medio acuoso de micelas, las bases orgánicas funcionan mejor. (Shönfelder *et al*, 2005) También las bases orgánicas como la trietilamina puede coordinarse con el paladio, estabilizando la catálisis hasta que el haloareno se adhiere oxidativamente al catalítico y comienza el siguiente ciclo catalítico. (Kiji *et al*, 1995)

2. **Aditivos promotores de la reacción de Heck.** La velocidad de reacción de Heck puede ser promovida al emplear aditivos, como lo son los ácidos de Lewis en la presencia de agua (mayor a 2000 ppm H<sub>2</sub>O). El ácido de Lewis empleado en la reacción de Heck es el cloruro de hierro (III) FeCl<sub>3</sub>, la función de éste es similar a la función que desempeña en la química de Friedel-Crafts. La presencia de éste ácido de Lewis puede proveer un halógeno pre-activado, en donde el enlace C-X se encuentra polarizado y puede ser fácilmente roto por la adición oxidativa del paladio. La adición de la olefina R-X el paso más lento, sin embargo, la presencia del FeCl<sub>3</sub> puede promover la adición oxidativa de la olefina R-Br a la especie. También es posible que el FeCl<sub>3</sub> interaccione con el alqueno y aleje la densidad electrónica de éste, haciéndolo más reactivo. El efecto promotor del ácido de Lewis se ha observado para cloro-, bromo- y yodo-arenos. (Sud *et al*, 2007)

Al emplear bases orgánicas como la n-butil amina y otras, se ha observado un incremento marginal de la actividad por la adición del ácido de Lewis. Esto puede deberse a la formación del complejo del ácido de Lewis con la base libre amina, por lo que evita su rol en la polarización del enlace C-X del halógeno-aromático. Una reacción promovida por un ácido de Lewis se presenta en el esquema 17. (Sud *et al*, 2007)

**Esquema 19.** Reacción de Heck promovida por un ácido de Lewis



(Fuente : Sud *et al*, 2007)

Bajo condiciones anhidras (menor a 50 ppm de humedad) la adición de un ácido de Lewis no modifica los resultados, lo cual refleja que es la especie de cloruro de hierro (III) hidratada la que promueve la reacción de acoplamiento, en vez de la especie anhidra. (Sud *et al*, 2007)

Otro aditivo usado en la reacción de Heck son las sales de tetra alquilamonio, donde Jeffery las emplea como catalizadores de transferencia de fase entre la sal y la adición oxidativa del paladio. El objetivo es aumentar la velocidad y disminuir la temperatura de reacción. (Villarroya, 2002) La desventaja de las sales de tetra alquilamonio es que son necesarias en grandes cantidades (20 mol% respecto al sustrato) y tienen un costo elevado. (Sud *et al*, 2007) Sin embargo, el uso de aditivos puede aumentar significativamente la velocidad de reacción y disminuir la temperatura. (Lipshutz, Taft, 2008)

3. **Dependencia de la temperatura.** La conversión del sustrato a producto se ve seriamente afectada por la temperatura de reacción, ya que la reacción de acoplamiento de Heck presenta altas energías de activación. La mayoría de estudios llevan a cabo las reacciones de acoplamiento de Heck a temperaturas superiores a los 70° C, mejorando la conversión de la reacción a una mayor temperatura. (Schönfelder *et al*, 2005) En comunicación personal el Dr. Bruce Lipshutz manifestó que existe un profundo interés en llevar a cabo estas reacciones en condiciones suaves, tales como una baja temperatura (40 °C) o a temperatura ambiente, por razones económicas y tecnológicas. (Lipshutz, Taft, 2008)

4. **Dependencia del tiempo de inducción.** Otro factor a tomar en cuenta es el tiempo de inducción de la reacción. Este es el tiempo necesario para activar al catalítico a su forma activa de paladio (0) y determina la conversión a lo largo del tiempo. (Schönfelder *et al*, 2005) Se ha observado que la prolongación del tiempo de reacción puede aumentar el rendimiento hasta cierto punto, luego del cual la reacción se detiene. Por lo que es importante determinar la curva de reacción y emplear el tiempo eficiente. (Kiji *et al*, 1995)

5. **Dependencia de la cantidad de catalítico.** La posibilidad de reciclar el sistema catalítico, así como el uso de una cantidad pequeña del mismo es un objetivo en el diseño de la catálisis, donde ambos factores reducen los costos económicos de un producto sintetizado catalíticamente. Se ha demostrado que la velocidad de una reacción de Heck disminuye cuando se utiliza una menor cantidad de catalítico. (Schönfelder *et al*, 2005) Taft ha demostrado que el catalítico de paladio en un 2 mol% es una concentración adecuada para llevar a cabo las reacciones de acoplamiento de Heck. (Lipshutz, Taft, 2008)

6. **Sensibilidad del medio al aire.** La mayoría de los sistemas catalíticos de paladio involucra usualmente el uso de reactivos sensibles como los ligandos tipo fosfinas y carbenos. (Gruber *et al*, 2001) Estos son propensos a la oxidación y posterior descomposición al estar en contacto con el aire, por lo que se hace necesaria una atmósfera inerte para preservar la actividad del catalítico. (Lipshutz, Taft, 2008)

Entre las atmósferas inertes más empleadas se encuentra el uso de argón y nitrógeno, buscando aislar la reacción del aire. El argón tiene una densidad de  $1.38 \text{ g/ cm}^3$ , mientras el nitrógeno  $0.967 \text{ g/ cm}^3$ , siendo más denso el argón y aislando mejor la reacción. Por lo que se prefiere emplear una atmósfera de argón, aunque presente un mayor costo económico. (Lipshutz, Taft, 2008)

## H. Química de Coloides

Los coloides metálicos despiertan un gran interés debido a las propiedades únicas de estos sistemas, pueden ser considerados como nanopartículas si su diámetro es inferior a los 10 nm. Estos coloides metálicos no representan compuestos químicos con un enlace metal-metal bien definido con una determinada nuclearidad, sino que son racimos de átomos rodeados de una corteza estabilizadora que evita la aglomeración. Este tipo de partículas tiene una gran cantidad de aplicaciones en la electrónica, fotoquímica, etc. Sin embargo una aplicación importante es en el campo de la catálisis, donde los nanoclusters constituyen un nuevo tipo de catalizador con una elevada actividad catalítica y una elevada selectividad debido a su gran área superficial y al elevado número de átomos dispuestos en la superficie. (Villarroya, 2002)

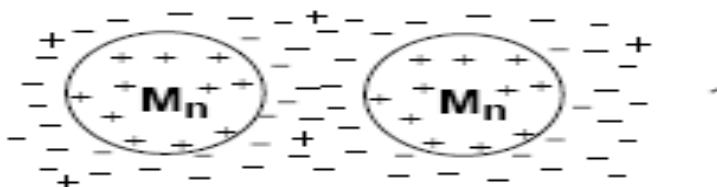
1. **Preparación de coloides metálicos.** Los coloides metálicos pueden ser preparados por distintos métodos señalados por Bradley: reducción química de una sal metálica, descomposición térmica, fotoquímica o sonoquímica, reducción del ligando y desplazamiento de ligandos en compuestos organometálicos y la deposición del metal en fase vapor. Una última desarrollada por Manfred Reetz es la síntesis electroquímica. (Villarroya, 2002)

Entre los objetivos del desarrollo de coloides es reproducirlos con un predeterminado tamaño, forma, estructura y composición, así como mantener complejo el

metal al ligando. La precipitación del metal en una reacción catalítica es indicio que la reacción no se está llevando a cabo y la aglomeración del metal disminuye el efecto catalítico deseado. (Villarroya, 2002)

2. **Estabilización electrostática de coloides metálicos.** Los coloides metálicos pueden ser estabilizados en el medio de reacción. La estabilización electrostática se basa en la repulsión Coulombica entre las partículas, dicha repulsión se genera por la doble capa eléctrica formada por los iones absorbidos sobre la superficie de las partículas y los correspondientes contraiones. Si el potencial asociado con la doble capa es suficientemente alto, la repulsión electrostática es capaz de prevenir la aglomeración. Esta estabilización es efectiva en disolventes con elevada constante dieléctrica como el agua. (Villarroya, 2002)

**Figura 1.** Estabilización electrostática de coloides metálicos.

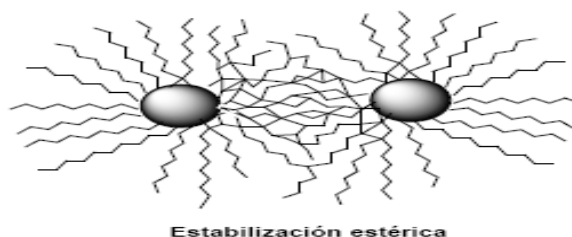


### **Estabilización electrostática**

(Fuente: Villarroya, 2002)

3. **Estabilización estérica de coloides metálicos.** Este tipo de estabilización se produce cuando el centro metálico se envuelve dentro de una serie de capas de material voluminoso. Las moléculas adsorbidas proporcionan una barra estérica y los centros metálicos están separados uno del otro, previniendo la aglomeración. Entre los estabilizadores se encuentran: polímeros, co-polímeros de bloque, ligandos basados en fósforo, nitrógeno y azufre donadores de electrones (aminas, tioéteres, fosfinas, tioles, etc.), tensoactivos (catiónicos o aniónicos, como el cloruro de dodeciltrimetilamonio o el dodecilsulfato sódico, respectivamente),  $\beta$ -ciclodextrinas, dendrímeros, etc. (Villarroya, 2002)

**Figura 2.** Estabilización estérica de coloides metálicos.



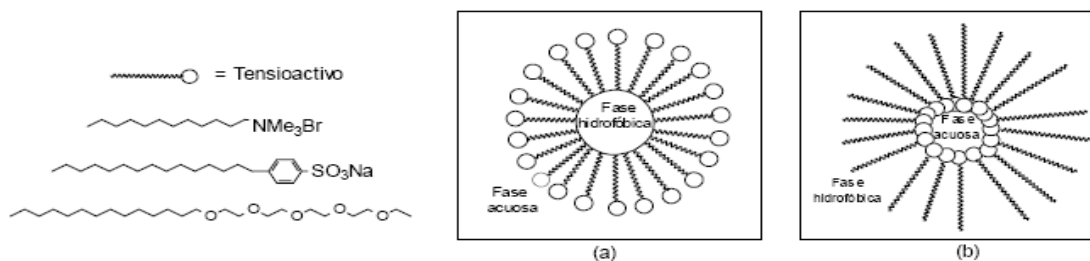
(Fuente: Villarroya, 2002)

Usualmente los estabilizadores lipofílicos dan lugar a coloides solubles en disolventes orgánicos y las disoluciones se denominan “organosols”, mientras que cuando el agente estabilizador es hidrofílico el coloide es soluble en agua y las disoluciones se llaman “hydrosols”. Estas dispersiones son estables, sin observarse precipitación del metal, ni pérdida de las propiedades físicas o químicas de las nanopartículas metálicas. Además de la estabilización estérica existen otras formas más efectivas, como lo son las micelas. (Villarroya, 2002)

### I. Química de micelas

Un nuevo tipo de estabilización de coloides metálicos donde se combina el uso del grupo estérica y electrostático es la formación de micelas. En la química de micelas, los coloides metálicos se encuentran en microemulsiones, micelas, micelas inversas y vesículas. Estas micelas actúan como micro-reactores en la preparación y estabilización de los coloides metálicos. El precursor metálico es disuelto en una de las fases y luego dispersado a la otra fase empleando un surfactante iónico o no iónico de cadena larga. (Villarroya, 2002)

**Figura 3.** Dispersión de coloides metálicos por un surfactante.



(Fuente: Villarroya, 2002)

Generalmente los coloides metálicos lipofílicos o hidrofílicos, disueltos en forma de organosols o hydrosols, actúan como catalizadores en medios orgánicos o acuosos, respectivamente, en condiciones de catálisis homogénea. (Villarroya, 2002) En los sistemas catalíticos de micelas no se ha observado la precipitación de paladio negro. Este tipo de estabilización es prometedor debido a su gran área superficial, simplicidad de uso y los surfactantes empleados son económicos y benignos al medio ambiente. (Schönfelder *et al*, 2005)

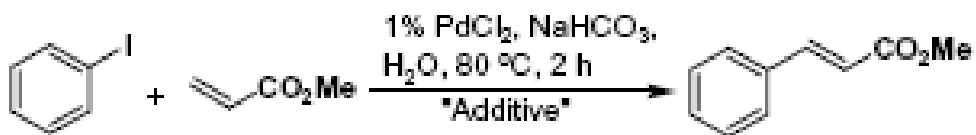
#### **J. Surfactantes: una alternativa a la catálisis homogénea**

La reacción de sustratos hidrofóbicos en un medio acuoso sin el uso de algún co-solvente orgánico es aún una tarea retadora debido a la limitada solubilidad de los sustratos. Algunos avances es el uso de surfactantes y de soportes poliméricos anfifílicos. (Schönfelder *et al*, 2005)

El uso de un surfactante para llevar a cabo las reacciones de Heck en medio acuoso es un procedimiento operacionalmente sencillo y ambientalmente benigno. Es comparable, sino mejor respecto a la eficacia sintética, a los protocolos convencionales de acoplamientos de Heck en solventes orgánicos. Este tipo de sistemas que emplean un medio de reacción acuoso y catalíticos de paladio coloidales, prometen oportunidades futuras en procesos tipo batch y reciclaje de catalítico. (Bhattacharya *et al*, 2005)

Los estudios acerca del uso de surfactantes son limitados. Entre estos se encuentra el estudio de la reacción de Heck entre el yodobenceno con el metil acrilato en agua (1% PdCl<sub>2</sub>, NaHCO<sub>3</sub>) a 80° C. En esta reacción se determinó que en la ausencia de cualquier surfactante únicamente el 30% de la conversión se obtiene luego de dos horas. La adición de bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) llevó a un incremento gradual en la velocidad de conversión llegando a un máximo de 95% luego de 2 horas cuando se empleo 50 mol % de CTAB (ver esquema 21).<sup>2</sup> Los resultados obtenidos con base a los rendimientos de las reacciones son comparables, sino inclusive mejores, a los reportados en solventes orgánicos bajo las condiciones de reacción convencionales Heck. (Bhattacharya *et al*, 2005)

**Cuadro 3.** Conversión de la reacción entre yodobenceno y metil acrilato en la presencia del surfactante CTAB



Entry	Additive (mol %)	Yield (%)
1	CTAB (0)	30
2	CTAB (7)	50
3	CTAB (25)	80
4	CTAB (50)	95
5	SDS (50)	40
6	Brij 56 (50)	30
7	Bu <sub>4</sub> NBr (50)	50

(Fuente: Bhattacharya *et al*, 2005)

Se concluyó que el uso de surfactantes catiónicos genera un incremento en la velocidad de la reacción de Heck a través del efecto micela. Dicho efecto incrementa la localización de los reactivos en las micelas juntas con las propiedades típicas fisicoquímicas de su ambiente las cuales son significativamente diferentes de las propiedades de los solventes abultados. (Bhattacharya *et al*, 2005)

El surfactante en la reacción acuosa de Heck tiene un doble rol, ya que provee un efecto de micela mayor y actúa como estabilizador para la formación de nanoclusters de paladio. Así mismo, el surfactante genera que los reactivos orgánicos se particionen en micelas por interacciones hidrofóbicas. (Bhattacharya *et al*, 2005)

### K. Surfactantes empleados en la reacción de Heck

En el estudio de referencia, el CTAB posee una cadena de 16 hidrocarburos que provee una fuerza hidrofóbica fuerte que puede solubilizar los reactivos orgánicos mucho más que otros surfactantes de cadenas de hidrocarburos más cortas. (Bhattacharya *et al*, 2005)

