

orgánicos en el agua por medio de la formación de micelas. Para esto fue empleado el surfactante no iónico amfifílico PTS, el cual ha sido empleado previamente para llevar a cabo la reacción de acoplamiento de Heck de yodoarenos a temperatura ambiente en un medio acuoso. (Lipshutz, Taft, 2008) Por lo tanto, se buscó generalizar la reacción de acoplamiento de Heck en un medio acuoso para haluros menos reactivos como los bromoarenos.

El uso del surfactante PTS en una baja concentración genera la formación de micelas y en estas se acomodan la parte hidrofóbica de los reactivos iniciales, así como el catalítico de paladio en una nano escala. Esto puede incrementar la efectividad de la reacción normalmente observada en un medio orgánico, llevando la reacción al nivel de una catálisis de micelas. Dentro de todo esto deben ser considerados distintos factores como: a) la naturaleza del surfactante, b) el catalítico de paladio a ser utilizado, y c) la base, para lograr un medio de reacción acuoso efectivo. Por lo que a continuación se describen las condiciones investigadas para llevar a cabo por primera vez el acoplamiento cruzado de Heck de bromoarenos a 40° C en agua.

#### **B. Búsqueda de catalíticos de paladio más efectivos**

En el acoplamiento cruzado de Heck de los yodoarenos realizado previamente (Lipshutz, Taft, 2008) se determinó que a temperatura ambiente se observan los mejores resultados de acoplamiento a una concentración de 15 p/v% PTS/ H<sub>2</sub>O. Por lo que se tomó como referencia dicha concentración para iniciar la búsqueda de los catalíticos disponibles más efectivos en la reacción de acoplamiento de Heck entre el yodoanisol y *t*-butil acrilato. El iodoanisol es un sustrato reactivo, por lo que si un catalítico presenta una baja reactividad en este sustrato, es posible que no presente reactividad hacia un sustrato menos reactivo como lo es un bromoareno.

Las condiciones de reacción en cada experimento fueron las mismas, por lo que únicamente se alteró el tipo de catalítico empleado, determinando su reactividad al relacionar el área de los picos del cromatograma entre el sustrato contra el producto acoplado. Siendo monitoreada la reacción cualitativamente por cromatografía de capa fina y luego determinando su porcentaje de conversión semi-cuantitativo por CG, presentando los resultados más significativos (**Cuadro 4**).

**Cuadro 4.** Búsqueda de catalíticos de paladio con mayor efectividad, según acoplamiento de Heck de yodoanisol con *ter*-butilacrilato.<sup>a</sup>

Ejemplo	Catalítico	Tiempo reacción (h)	Conversión por CG (%)
1	CX-31	24	36
2	CX-32	22	24
3	Pd-113	7	22
4	Pd-114	7	5
5	Pd-116	3.5	99
6	Pd-116	24	94
7	Pd-118	3.5	71
8	Pd-118	24	79
9	Pd-122	7	1
10	Pd-132	22	44

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón empleando yodoanisol (1.0 equiv); *ter*-butil acrilato (2.0 equiv); trietilamina (3.0 equiv); y solvente PTS/ H<sub>2</sub>O (~0.5 M).

Entre los resultados obtenidos cabe resaltar que algunos catalíticos (CX-31, CX-32, Pd-113 y Pd-114) generaron productos laterales, observándose señales adicionales al substrato y el producto. Por lo que se asume que la reacción se lleva a cabo, pero el catalítico no es selectivo y pueden ocurrir otras reacciones como la de Wacker. (Hegedus *et al*, 2002) Los catalíticos Pd-116 y Pd-118 presentaron la mayor reactividad al obtenerse los mayores porcentajes de conversión de la reacción en el menor tiempo. Siendo estos los catalíticos de partida para la siguiente fase del acoplamiento de Heck de bromoarenos.

### C. Actividad del catalítico según sus ligandos

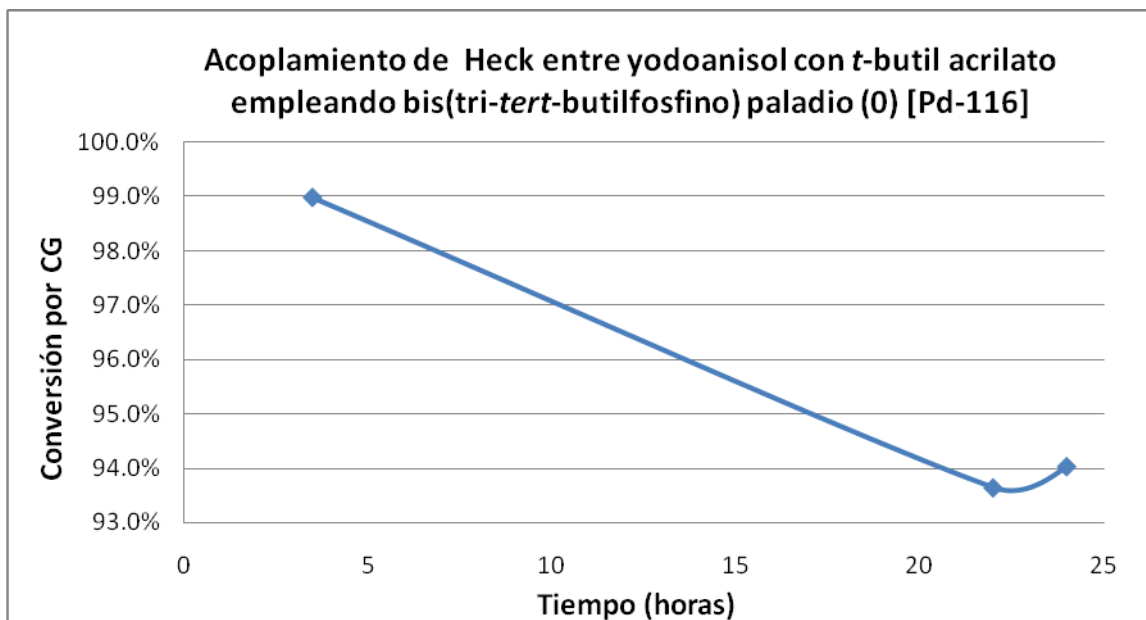
Otro punto de interés en el estudio fue determinar la estabilidad de los catalíticos más efectivos, por lo que se realizaron reacciones de Heck con estos catalíticos en la cual la reacción se vio expuestas al aire. Los bajos porcentajes de conversión confirmaron que el paladio es sensible a la descomposición debido a la desestabilización de sus ligandos tipo fosfina. Teóricamente los catalíticos de paladio tipo carbenos heterocíclicos son más estables que los catalíticos de paladio con ligandos tipo fosfina (Sud *et al*, 2007), pero lo anterior no se generalizó para los bromoarenos.

Un hecho importante es que el agua empleada como solvente del PTS no fue desgasificada, es decir, los ligandos tipo fosfina del Pd-116 y Pd-118 resisten la oxidación del oxígeno molecular presente en el agua, siendo resultados promisorios. Donde el Pd-116 (**Esquema 14**) presenta dos ligandos idénticos tipo fosfina estabilizada por tres grupo *t*-butil y el paladio se encuentra en su valencia (0). Mientras que en el Pd-118 (**Esquema 13**) los ligandos tipos fosfina se encuentra estabilizado por un grupo *t*-butil unido a un grupo ferroceno y el paladio se encuentra en su valencia (II) al estar en forma de cloruro. Existe una diferencia estérica y electrostática entre ambos, siendo el Pd-118 electrostáticamente y estéricamente mayor. Este catalítico fue el más activo en el acoplamiento de Heck de yodoarenos a temperatura ambiente realizado por Lipshutz y Taft (Lipshutz, Taft, 2008), en el caso de los bromoarenos presentó una alta actividad pero es superada por el Pd-116. Por lo tanto se puede inferir que para sustratos menos reactivos es necesario un catalítico electrostáticamente y estéricamente más pobre.

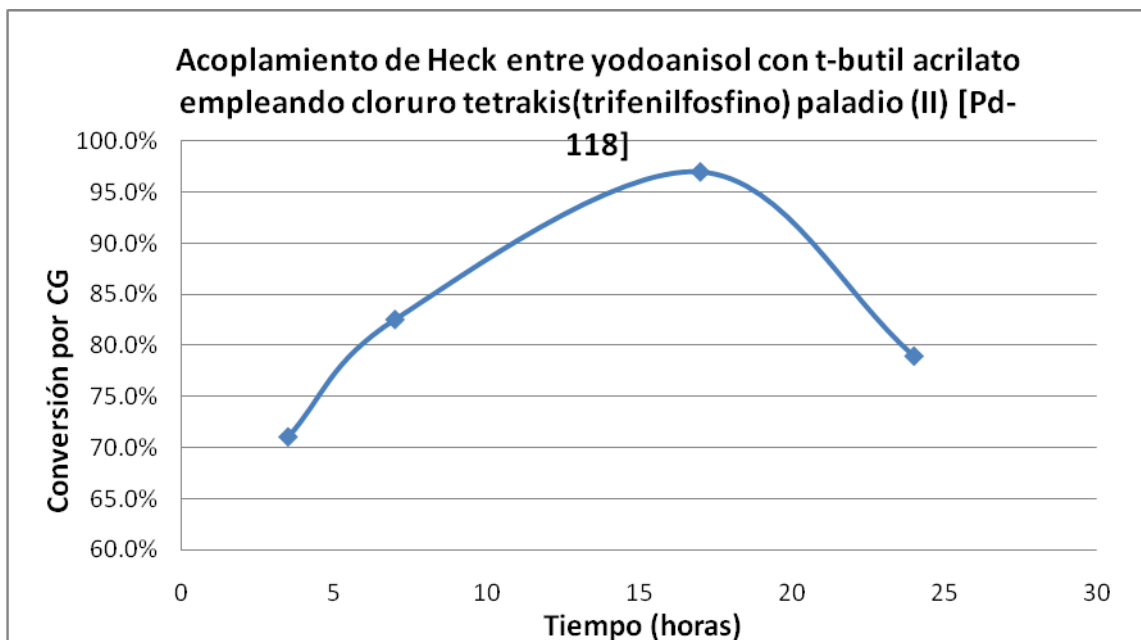
La velocidad de la actividad de los catalíticos Pd-116 y Pd-118 fue estudiada al determinar el porcentaje de conversión del acoplamiento cruzado de Heck del yodoanisol en el tiempo. En el caso del catalítico Pd-116 (**Gráfica 1**) la reacción presenta un alto porcentaje de conversión durante las primeras horas y luego decae, mientras que en el Pd-118 (**Gráfica 2**) la máxima conversión se observa alrededor de las 18 horas de reacción. Estos resultados indican que es necesario un tiempo de inducción prolongado para que el paladio (II) del Pd-118 sea reducido a su especie activa Pd (0) e inicie su actividad catalítica. Mientras que en el Pd-116 ya

se encuentra en su especie activa, por lo que la actividad catalítica inicia rápidamente. Lo anterior confirma el mecanismo de reacción propuesto (**Esquema 5**).

**Gráfica 1.** Conversión de la reacción de acoplamiento de Heck entre el yodoanisol y el *t*-butil acrilato al emplear el Pd-116 a lo largo del tiempo.



**Gráfica 2.** Conversión de la reacción de acoplamiento de Heck entre el yodoanisol y el *t*-butil acrilato al emplear el Pd-116 a lo largo del tiempo.



A partir de los resultados obtenidos respecto a la velocidad de la acción catalítica, la estabilidad de los catalíticos y los porcentajes de conversión obtenidos, se puede deducir lo siguiente; a) los ligandos tipo fosfina juegan un papel primordial en la estabilización del paladio, b) la velocidad del acoplamiento de Heck se ve favorecida al emplear un catalítico de paladio en su forma de Pd (0), lo cual es conveniente cuando es un catalítico fresco, de lo contrario es recomendable generar la especie activa *in situ* por la reducción del Pd (II). c) los catalíticos son estables hasta cierto límite de oxígeno presente en el medio de reacción, y d) puede ser posible el reciclaje de los catalíticos empleados.

#### **D. Catálisis en nano micelas; un acercamiento a la nano química**

En los últimos años se han dedicado muchas investigaciones en nanotecnología aplicadas a materiales, componentes electrónicos, etc. Sin embargo su aplicación a reacciones químicas es limitada, aunque en los últimos años el estudio de las nano partículas se ha extendido hacia la síntesis orgánica. Donde se han empleado partículas como nano catalíticos, presentando ventajas como ser de carácter benigno, compatibilidad en agua y el decremento de tamaño disminuye el potencial redox de la partícula haciéndola más fácil de ser oxidada y transferir electrones. (Ranu, 2007) Lo anterior justifica el uso del surfactante PTS, el cual es un surfactante no iónico de carácter anfifílico, es decir una parte hidrofóbica e hidrofílica. El papel del PTS en la reacción es la formación de nano micelas en agua y ha sido demostrado ser uno de los surfactantes más efectivos para las reacciones de Heck en un medio acuoso. (Lipshutz, Taft, 2008)

En la reacción de Heck en medio acuoso el PTS actúa como; a) agente surfactante para la formación de nano micelas y b) estabiliza las partículas de paladio dentro de las micelas para llevar a cabo la catálisis. Se ha estudiado la naturaleza de la formación de las micelas luego de la adición del PTS en el agua en las reacciones de Heck (**Figura 4**) por medio de la dispersión de la luz dinámica y una transmisión de electrones a baja temperatura en microscopio (cryo-TEM). (Ranu, 2007)

**Figura 4.** Imagen Cryo-TEM de PTS acuoso



(Fuente: Lipshutz, Taft, 2008)

En dicho estudio se determinó que el tamaño de partícula promedio del PTS es 22 nm, por lo que se determinó que el diámetro de la micela influye en la catálisis. Siendo una catálisis más efectiva al reportarse un menor tamaño de partícula, lo cual mejora la eficiencia y selectividad de la reacción de Heck. Así mismo otra ventaja de esta nano reacción catalítica de Heck es la formación de las nano partículas *in situ*, lo cual es una manera económica y eficiente de manejar nano partículas. Son necesarios estudios más profundos respecto al mecanismo de acción de la nano catálisis en la micela.

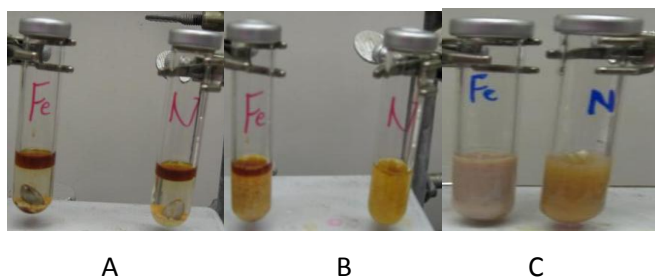
El uso del surfactante PTS tiene grandes aplicaciones no solo en las reacciones de Heck, sino podría generalizarse a otro tipo de reacciones. Llevar a cabo el acoplamiento de Heck en una escala pequeña tiene ventajas, pero a una escala industrial implica el ahorro de solventes y la posibilidad de reutilización de los empleados para la extracción de los productos. Por lo que para justificar el uso del surfactante a escala industrial se ha comparado la reacción empleando PTS y el solvente orgánico tradicional. Los resultados obtenidos en el acoplamiento de Heck de yodoarenos (Lipshutz, Taft, 2008) indican que al llevar a cabo la reacción de Heck en dimetilformamida (DMF) la eficiencia se ve disminuida. También podría pensarse que la base actúa como solvente, pero fue demostrado que al emplearla como solvente el porcentaje de conversión es mínimo. Por lo tanto el PTS estabiliza las nano partículas de paladio formadas y genera el medio apropiado para que se lleve a cabo la reacción de Heck en medio acuoso a baja temperatura.

### E. Búsqueda de condiciones óptimas para reacción de Heck de los bromoarenos

Ya conociendo los catalíticos más efectivos, se determinó las condiciones óptimas para el acoplamiento de Heck de los bromoarenos de interés, los cuales presentan diferentes grupos funcionales para determinar su efecto en la reacción. La reacción tomó lugar en una atmósfera inerte de argón empleando el bromoareno (1.0 equiv.), *t*-butil acrilato (2.0 equiv.), trietil amina (3.0 equiv), agregando 2 mol % de los catalíticos Pd-116 y Pd-118. Ambos catalíticos fueron empleados variando la concentración del PTS acuoso de 5 a 15 peso/ volumen %, determinando el catalítico y la concentración de máxima conversión. Se observó que al emplear 5 p/v % se obtiene una solución *pseudo*-homogénea más uniforme y se logra una mejor agitación. En ninguna de las dos concentraciones se observó la precipitación de paladio negro, por lo que el PTS logra estabilizar efectivamente a los catalíticos.

Una reacción típica de Heck en un inicio parece heterogénea, pero luego se vuelve *pseudo*-homogénea (**Figura 5**) conforme las micelas son generadas, pero nunca llega a ser completamente homogénea por la presencia de las micelas.

**Figura 5.** Apariencia de una reacción de acoplamiento de Heck a 40° C entre bromoanisol (1.0 equiv) y *t*-butil acrilato (2.0 equiv) con trietil amina (3.0 equiv) y 2 mol% de Pd-116 en 15 p/v% PTS/ H<sub>2</sub>O. (A) t = 0, apariencia heterogénea. (B) t = 1 min. (C) t = 30 min, apariencia *pseudo*-homogénea.



Las primeras reacciones de acoplamiento de Heck de los bromoarenos fueron realizadas a temperatura ambiente, pero los porcentajes de conversión fueron mínimos. Por lo que la temperatura fue elevada a 40° C, lo cual presentó un reto ya que es la primera vez que se llevan reacciones de acoplamiento de Heck de bromoarenos en un medio acuoso a una temperatura mínima.

Cada reacción fue monitoreada por cromatografía de capa fina y luego determinado su porcentaje de conversión por CG. Se determinaron las condiciones óptimas (**Cuadro 5**) las cuales son dependientes del sustrato.

---

**Cuadro 5.** Condiciones de reacción óptimas de los acoplamientos de Heck de bromoarenos con *ter*-butil acrilato.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo bajo una atmósfera de argón empleando el respectivo bromoareno (1.0 equiv); *ter*-butil acrilato (2.0 equiv); trietilamina (3.0 equiv); y solvente PTS/ H<sub>2</sub>O (~0.5 M).<sup>b</sup> Porcentaje de conversión determinado por NMR acorde a relación de protones de producto y bromoareno inicial.

---

Se obtuvieron porcentajes de conversión superiores a 85% para todos los sustratos, a excepción de la bromobenzofenona, la cual se descompone en la CG y su porcentaje de conversión fue determinado por el espectro NMR del material crudo luego de 24 horas de reacción (**Espectro 1H NMR 21**). Debido a la resolución del espectrómetro NMR (200 MHz) empleado, es posible que el porcentaje de conversión reportado sea mayor y es una aproximación tosca.

Las conversiones fueron verificadas ya que en un inicio se sospechaba pudiera estar ocurriendo una reducción del bromoareno. Por lo que se determinó el pico del anisol (forma reducida de bromoanisol) para determinar su ausencia en la mezcla de reacción. Así mismo en los otros bromoarenos no se observan picos adicionales, por lo tanto no ocurre una reducción del bromoareno y la reacción es específica.

#### **F. Mecanismo de acción de la reacción de acoplamiento de Heck**

El mecanismo de la reacción de Heck es una proposición, pero no se ha determinado exactamente su acción en las nano micelas. Sin embargo, según los tiempos de reacción y el catalítico empleado se confirmó que la especie activa es el Pd (0), la cual inicia la adición oxidativa y es oxidado a Pd (II), siendo el Pd-116 más rápido que el Pd-118. Se sabe que la adición oxidativa es el paso donde el paladio polariza el enlace bromo- areno y logra desplazar al bromo, para generar un nuevo enlace areno- paladio y bromo- paladio. Se cree es el paso más lento de la reacción, sin embargo es posible que la reducción del Pd (II) sea un factor a tomar en cuenta en la velocidad de reacción.

Posteriormente el doble enlace del alqueno en su posición menos sustituida ataca al compuesto recién formado (trans metalación) y se genera un complejo  $\pi$  intermediario entre el paladio. Por medio de un giro del alqueno recién ingresado entre el paladio y el areno se produce la eliminación del hidrógeno  $\beta$  y se regenera el doble enlace en posición trans respecto al areno, generándose un nuevo complejo  $\pi$ . Para estabilizar al complejo ocurre una eliminación reductiva donde el paladio pierde al compuesto recién acoplado y la base ataca al hidrógeno, desplazando inmediatamente al bromo y regenerando al catalítico con sus dos ligandos fosfina.

En este estudio no fue determinado el número de moléculas de bromoareno que puede catalizar una molécula de paladio, pero se cree que el catalítico se mantiene estable durante varios ciclos para su reciclaje. El mecanismo propuesto no es definitivo y son necesarios estudios de cinética y demás propiedades fisicoquímicas para elucidar el paso limitante en la reacción y determinar la manera como podría ser mejorada la conversión de la reacción de acoplamiento de Heck.

Se determinó que los grupos sustituyentes afectan la reacción, ya que los grupos funcionales que atraen electrones polarizan el enlace y en estos se observa un mayor porcentaje de conversión. Otro factor observado es la posición *meta* y *para*, observando una mayor conversión en posición *para* respecto al bromo. Lo anterior se debe al impedimento estérico existente en la posición *meta*, pero es necesario llevar a cabo el acoplamiento en una posición *orto* y determinar si el factor estérico es determinante. También es necesario determinar el efecto del tipo de alqueno empleado, ya que el grupo carbonilo del *t*-butil acrilato es un atractor de electrones y debe observarse el efecto de otros grupos funcionales donadores de electrones y determinar si lo convierte más reactivo.

#### **G. Aislamiento de productos cinamatos sintetizados**

Luego de determinadas las condiciones óptimas de conversión se aisló el respectivo cinamato acoplado, donde los bromoarenos presentaron distinta afinidad hacia la concentración de surfactante y catalítico. De los bromoarenos acoplados únicamente el bromobenzonitrilo y la bromobenzofenona presentaron una mayor reactividad en una solución acuosa de PTS 5 p/v%. El resto de bromoarenos se acoplaron en una solución de PTS 15 p/v% y se determinó los porcentajes del cinamato acoplado aislado y caracterizado (**Cuadro 6**) como indicador final de la efectividad de la reacción de acoplamiento de Heck.

---

**Cuadro 6.** Acoplamientos de Heck de bromoarenos con *ter*-butil acrilato.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo a 40° C durante 14-24 h empleando bromoareno (1.0 equiv); *ter*-butil acrilato (2.0 equiv); trietilamina (3.0 equiv); y solvente PTS/ H<sub>2</sub>O (~0.5 M). <sup>b</sup> Tiempo de reacción 14 h. <sup>c</sup> Solvente 5 p/v% PTS/ H<sub>2</sub>O. <sup>d</sup> Paladio 2 mol% Pd-118.

---

Los porcentajes de productos aislado son superiores a 60% con excepción del bromobenzonitrilo, único bromoareno donde se empleo el Pd-118 debido a la presencia de productos laterales al usar el Pd-116. El grupo nitro actúa como atractor de electrones en la estructura, pero esta atracción de electrones no genera una mayor reactividad como debiera, por lo que existen otros factores, ya sean electrónicos o estéricos que intervienen en esta reacción. Para mejorar la reacción puede elevarse la temperatura, pero no se realizó ya que a

nivel industrial el manejo de temperaturas elevadas es un aspecto difícil de manejar y se buscan las condiciones más suaves, por lo que se decidió buscar emplear algún aditivo que mejorara ésta y las demás reacciones.

#### H. Cloruro de hierro (III) y su efecto en la reacción de Heck

Se ha reportado en la literatura el uso de sales cuaternarias de amonio para mejorar la reacción de acoplamiento de Heck, ya que estabiliza al paladio evitando su descomposición. Por lo que al emplear dichas sales en este estudio en un 20 mol% respecto al bromoareno se concluyó que no mejora la conversión de la reacción. Por lo que la agitación se dificultó y también se generaron productos laterales, siendo un aditivo específico para acoplamiento de Heck en un medio orgánico.

Se procedió a buscar otro aditivo para incrementar la velocidad de reacción y producto cinamato acoplado. Por lo que se empleó el cloruro de hierro (III) hexahidratado, el cual actúa como un receptor de electrones (ácido de Lewis) y se cree promueve la adición oxidativa del paladio y al mismo tiempo polariza el enlace del alqueno haciendo más rápida la transmetalización. (Sud *et al*, 2007) Para determinar su efectividad y viabilidad se emplearon dos cantidades distintas del aditivo de hierro respecto al catalítico, siendo la primera paladio-hierro (1:5) y (1:2.5). Se concluyó que al emplear 5 mol% de  $\text{FeCl}_3$  la reacción se ve más favorecida debido a la cantidad de producto cinamato aislado y caracterizado (**Cuadro 7**).

---

**Cuadro 7.** Uso de cloruro de hierro (III) en los acoplamientos de Heck de bromoarenos con *ter*-butil acrilato.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Reacciones llevadas a cabo a 40° C durante 14-24 h empleando bromoareno (1.0 equiv); *ter*-butil acrilato (2.0 equiv); trietilamina (3.0 equiv); y solvente PTS/ H<sub>2</sub>O (~0.5 M). <sup>b</sup> Tiempo de reacción 14 h. <sup>c</sup> Solvente 5 p/v% PTS/ H<sub>2</sub>O. <sup>d</sup> Paladio 2 mol% Pd-118. <sup>e</sup> Rendimiento al emplear 10 mol% FeCl<sub>3</sub> como aditivo.

---

Los resultados anteriores son de gran importancia ya que se obtuvieron rendimientos superiores a 75% para todos los substratos, a excepción del bromobenzonitrilo. El mayor efecto se observó en la bromobenzofenona y el bromoanisol, los cuales a) poseen estructuras de resonancia en las cuales el enlace bromo-areno está parcialmente polarizado positivamente y b) el grupo sustituyente se encuentra en posición *para* y es atractor de electrones. Si a estos dos factores se le suma el efecto polarizador del cloruro de hierro (III), se obtienen porcentajes de productos aislados cercanos a la conversión total. Se puede concluir que el cloruro de hierro (III) en un 5 mol% presenta un efecto positivo ya que dicho efecto fue notorio en todos los

bromoarenos. Un caso específico es el bromobenzonitrilo en el cual no se observó una mejoría significativa, pero de por sí la reacción es poco reactiva, posiblemente atribuido al grupo nitrilo. Por lo tanto el cloruro de hierro (III) es un aditivo con un efecto significativo al acelerar la reacción e incrementar el porcentaje de bromoareno acoplado. Siendo éste un aditivo económico, benigno al medio ambiente y de fácil remoción, por lo que es una referencia para futuros acoplamientos de Heck de otros haloarenos.

#### I. Caracterización de los compuestos aislados

Los productos cinamatos aislados luego del acoplamiento de Heck fueron caracterizados para determinar su estructura y verificar la especificidad de la reacción. Se emplearon las técnicas de resonancia magnética nuclear de protón y carbono 13 para determinar la estructura, y la cromatografía de gases con espectrometría de masas para determinar su peso molecular. Se caracterizaron los compuestos aislados sin emplear el aditivo de hierro y al emplearlo, donde no se observó la formación de compuestos laterales y el aditivo no altera la especificidad de la reacción.

Todas las constantes de acoplamiento del doble enlace generado indican que el acoplamiento se dio en posición *trans* (*E*), siendo una reacción estereoselectiva y no forma el isómero *cis* (*Z*). Así mismo las áreas de los picos de los protones de cada compuesto reveló el número de protones presente en la molécula y el desplazamiento químico indica el tipo de protón al que pertenece dicha señal. También la caracterización de la estructura de carbono ( $^{13}\text{C}$  NMR) de la molécula reveló el número exacto de átomos de carbono presentes en el producto acoplado. En el caso del bromonaftaleno y el 3-metil bromobenzoato no se determinó exactamente el número de señales de carbono, sin embargo la línea base de dichos espectros es gruesa y no permite una buena resolución.

Finalmente los compuestos fueron sometidos al análisis por GC-MS y se obtuvieron las respectivas masas moleculares de los iones de cada compuesto. Por lo que se concluye que la reacción de acoplamiento de Heck de los bromoarenos con *t*-butil acrilato en un medio acuoso fue exitosa al emplear el surfactante PTS a una baja temperatura de 40° C. Así mismo la reacción se ve notablemente mejorada al emplear el aditivo cloruro de hierro como ácido de Lewis, todo

esto ofrece nuevas rutas de síntesis de intermediarios farmacéuticos de una manera más "verde" y tecnológicamente más adaptable.

Los resultados obtenidos en el presente estudio presentan altas expectativas dentro de la síntesis orgánica en agua y actualmente continúan los estudios dentro del grupo Lipshutz en la Universidad de California en Santa Bárbara. Donde están analizando el uso de alquenos y estilbenos con distintos grupos funcionales para su generalización del método de acoplamiento de Heck en agua a 40° C al emplear el surfactante PTS.