



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS DE DERIVADOS DEL ÁCIDO CINÁMICO UTILIZANDO  
RADIACIÓN INFRARROJA**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA**

**PRESENTA**

**AMIRA JALIL FRAGOSO MEDINA**



**MÉXICO, D.F.**

**AÑO 2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

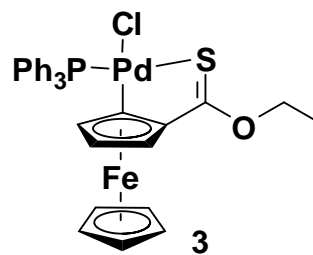
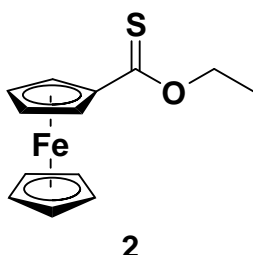
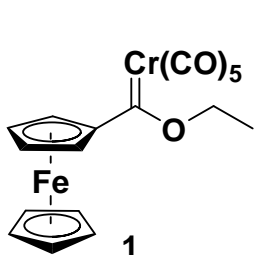
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

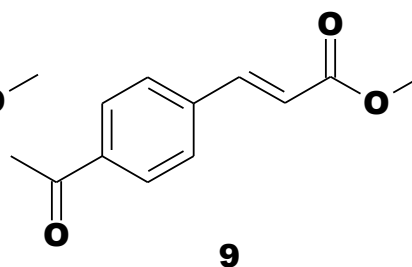
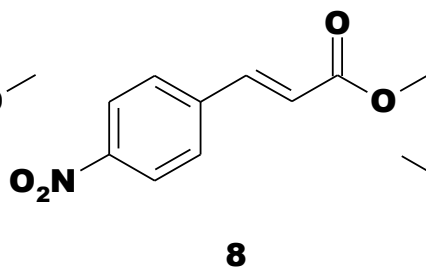
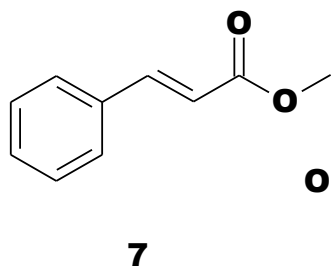
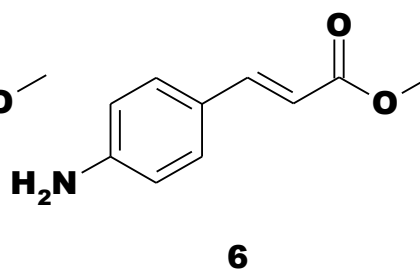
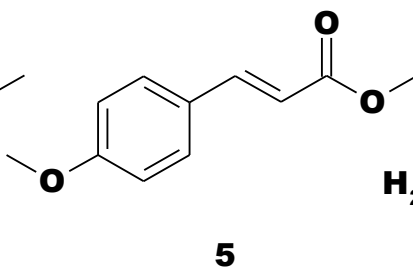
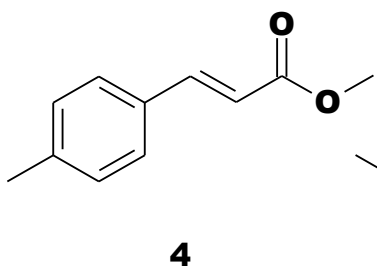
# Índice

Índice	I
Índice de compuestos	II
Abreviaturas	III
Introducción	1
Antecedentes	3
Objetivos	21
Hipótesis	22
Parte Experimental	23
I. Materiales.	
II. Métodos.	
Síntesis del Etoxiferrocenilcarbeno de cromo (1).	
Obtención del ferroceniltionioéster.	
Síntesis del paladaciclo 3.	
Síntesis de ésteres derivados del ácido cinámico.	
Reacción de Heck.	
• Método térmico convencional.	
• Método con radiación infrarroja.	
Resultados y discusión	33
Conclusión	51

# Índice de Compuestos



Productos de acoplamiento



# Abreviaturas

AcOET	Acetato de Etilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
cm	Centímetros
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
<i>J</i>	Constante de Acoplamiento
CCF	Cromatografía en capa fina
δ	Desplazamiento químico
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
eV	Electrónvolt
EM	Espectrometría de Masas
FAB+	Fast Bombarded Atom
$\nu$	Frecuencia de vibración
°C	Grados Celsius
G <sub>ORTO</sub>	Grupo en posición orto
G <sub>PARA</sub>	Grupo en posición para
h	Horas
IE+	Impacto Electrónico
IR	Infrarrojo
M <sup>+</sup>	ión Molecular
Hz	Hertz
K	Kelvin
Kcal/mol	Kilo calorías por mol
MHz	Mega Hertz
m	Metros
mL	Mililitros
min	Minutos

M	molar
ppm	partes por millón
p.f	punto de fusión
m/z	Relación masa / carga
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
RMN <sup>31</sup> P	Resonancia Magnética Nuclear de Fósforo
PPh <sub>3</sub>	trifenilfosfina
t. a.	temperatura ambiente
THF	tetra hidro furano
TON	Turn over number
TOF	Turn over frequency
Ar-X	enlace entre un aromático y un halógeno
W	Wats

# Introducción

Los compuestos organometálicos se definen como aquellos que contienen un enlace entre un metal de transición y un átomo de carbono. El avance de la química organometálica se ve reflejado en las aplicaciones desarrolladas actualmente para este tipo de compuestos, por ejemplo, en la generación de productos farmacéuticos, la agroquímica, la elaboración de fragancias, saborizantes, semiconductores y precursores cerámicos. Hace algunos años, los compuestos organometálicos se consideraban no compatibles con los sistemas biológicos. Pese a dicha creencia, el desarrollo en su investigación permitió demostrar que estos compuestos pueden tener propiedades medicinales, e inclusive algunos de ellos ya se utilizan a nivel comercial.<sup>1</sup>

Dentro de la gama de compuestos organometálicos, los complejos de paladio son útiles y versátiles, lo cual ha permitido su empleo en diferentes áreas de la química, como la síntesis orgánica. Un ejemplo de ello son sus aplicaciones en reacciones de acoplamiento para la formación de nuevos enlaces C-C. También destacan en el área biológica, en la química medicinal, en la síntesis total de productos naturales, en la ciencia de materiales, en química supramolecular y en reacciones de polimerización, así como en pasos clave de diferentes procesos industriales.

En la actualidad, el empleo de compuestos organometálicos en síntesis orgánica es muy importante ya que gracias a estos complejos pueden ahorrarse un gran número de pasos para la obtención de compuestos orgánicos, es por ello que diferentes grupos de investigación están interesados en el diseño de nuevas entidades organometálicas que puedan emplearse como catalizadores o intermediarios en química orgánica.

---

<sup>1</sup> Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.

Por otro lado, uno de los objetivos que tiene la química orgánica es el desarrollo de metodologías alternativas para la síntesis de compuestos orgánicos, buscando que las condiciones de reacción sean suaves y eficientes; es por ello que se han utilizado fuentes alternas de energía como microondas y energía de infrarrojo, lo cual ayuda a que los tiempos de reacción se acorten disminuyendo subproductos de reacción, en comparación a los métodos “clásicos” utilizados en química orgánica.

Bajo este contexto, en este trabajo se presenta la síntesis de derivados del ácido cinámico utilizando la reacción de Heck y empleando como catalizador un paladaciclo con un esqueleto estructural de un ferroceniltionioéster. Además se realizó una comparación de la actividad del catalizador utilizando como energía de activación calentamiento convencional y energía de infrarrojo.



# Antecedentes

## Metalocenos.

Un área importante de la química organometálica la constituyen los metalocenos. La estructura de estos compuestos se basa en la disposición centrada del metal entre dos anillos aromáticos, otorgándole gran estabilidad al compuesto, por lo general a estos complejos se les denomina “tipo sándwich”. Entre los metalocenos que se conocen están aquellos que contienen anillos de cuatro, cinco, seis, siete y ocho miembros (Figura 1).<sup>2</sup>

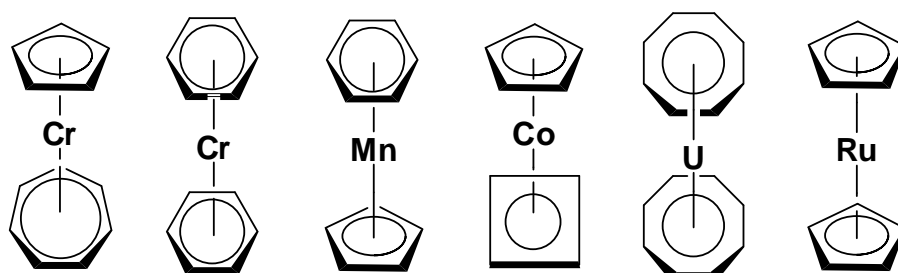


Figura 1. Ejemplos de metalocenos.

## Ferroceno.

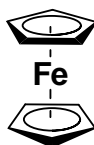
El descubrimiento del ferroceno constituye un salto cualitativo en la historia de la química organometálica. El ferroceno fue sintetizado por primera vez por Pauson y Kealy<sup>3</sup> al tratar de obtener fulvaleno. Sin embargo, la estructura del ferroceno fue

<sup>2</sup> Hume, J.; Keiter, E.; Keiter, R. “*Química Inorgánica, Principios de Estructura y Reactividad*”, 4ª edición, editorial OUP-HARLA, México, 1997.

<sup>3</sup> (a) Kealy, T. J.; Pauson, P. L. *Nature*, 1951, 168, 1039. (b) Tebboth, J. A.; Tremaine, J. F. *J. Chem Soc.* 1952, 632.

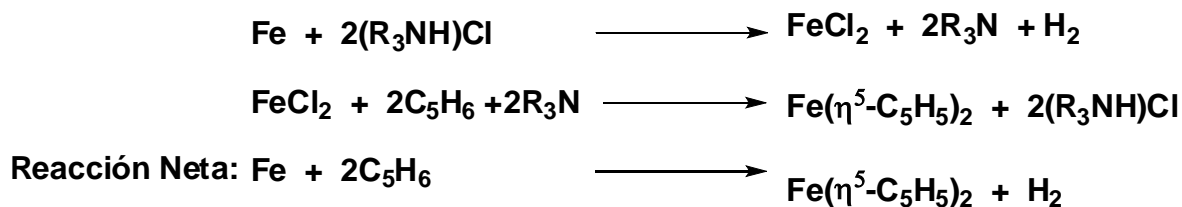
establecida por las investigaciones independientes de los grupos de Wilkinson<sup>4a</sup> y Fischer.<sup>4b</sup>

La química de los compuestos organometálicos se desarrolló de manera importante cuando se comprendió la estructura del ferroceno, gracias a esto se logró comprender mejor la forma en la que el átomo metálico puede unirse con la parte hidrocarbonada del ligante (Figura 2).



**Figura 2. Ferroceno.**

El ferroceno se prepara eficientemente mediante la reacción del ciclopentadienuro de sodio y cloruro de hierro (II) en disolventes etéreos. Hasta nuestros días se han reportado diferentes síntesis para este metaloceno, incluyendo la reacción directa del ciclopentadieno en fase gaseosa con hierro metálico a 350 °C, o bien utilizando aminas para facilitar la eliminación del hidrógeno, lo cual permite la obtención del ferroceno a bajas temperaturas (Esquema 1).<sup>5</sup>



**Esquema 1. Síntesis del ferroceno.**

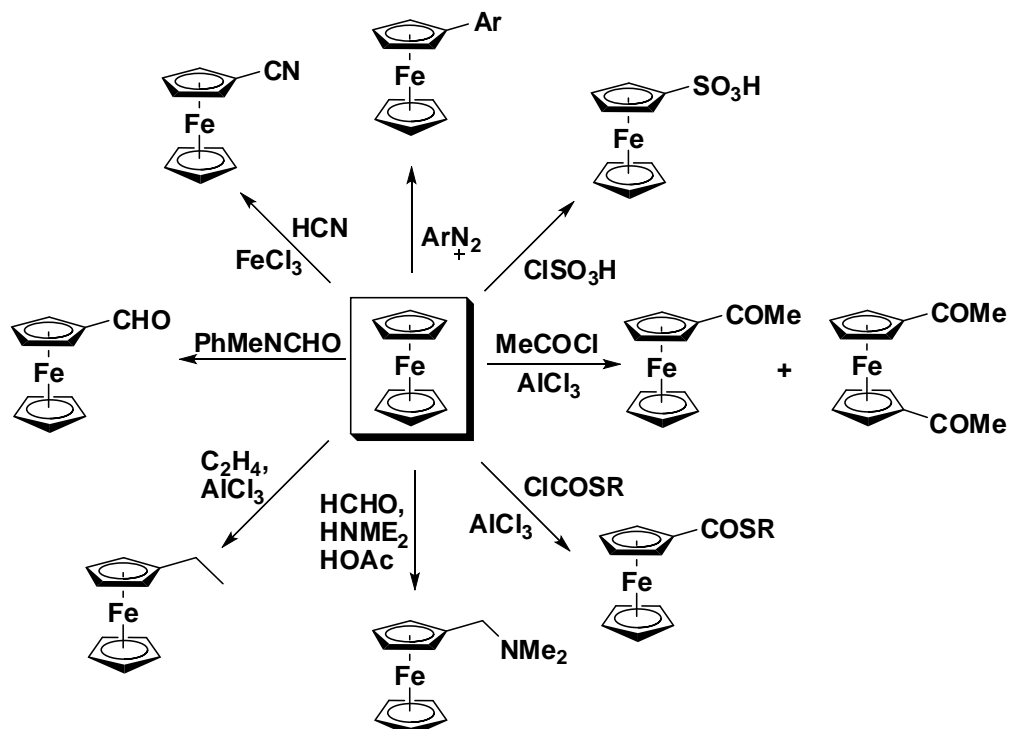
<sup>4</sup> (a) Wilkinson, G.; Rosenblum, M.; Whiting, M. C.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2125.

(b) Fischer, E. O.; Pfab, W. Z. *Natufosch. B* **1952**, 7, 377.

<sup>5</sup> Wilkinson, G.; Pauson, P. L.; Cotton, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1970.

## Reactividad del Ferroceno.

El ferroceno al tener dos anillos de ciclopentadieno presenta un carácter aromático, por lo tanto, entre las reacciones más representativas de este complejo se encuentran las de sustitución electrofílica aromática. En el esquema 2 se presentan las reacciones más representativas de este compuesto.



Esquema 2. Sustitución electrofílica aromática en el ferroceno.

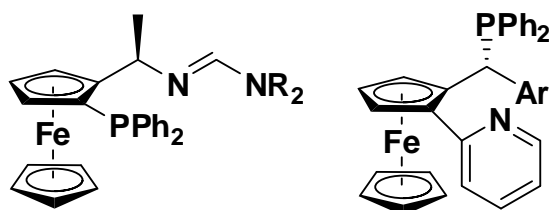
## Usos del Ferroceno.

El ferroceno y sus derivados juegan un rol importante en diversos campos de la química, como por ejemplo, numerosos derivados ferrocénicos y sus complejos son usados como a) catalizadores para la síntesis asimétrica de una gran variedad de compuestos orgánicos ópticamente activos,<sup>6</sup> b) en el área biológica<sup>7</sup> y en la ciencia de

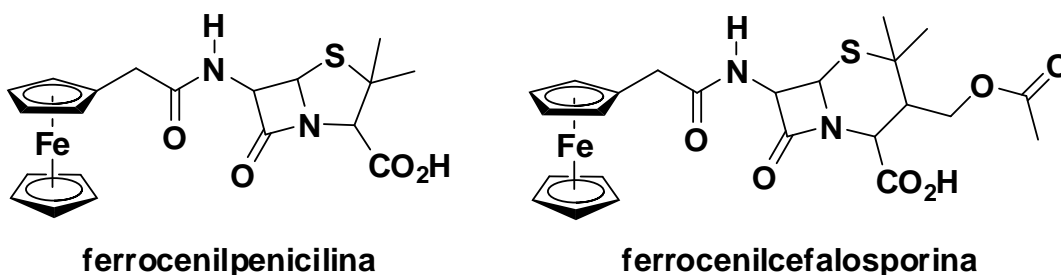
<sup>6</sup> (a) Atkinson, R. C. J.; Gibson, V. C. Long, N. *J. Chem Soc. Rev.* **2004**, 33, 313. (b) Ceccon, A. B.; Santi, S. S.; Orian, L.; Bisello, A. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 683. (c) Taudien, S.; Riant, O.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3513.

materiales<sup>8</sup>, etc. (Figura 3).

**(a) En catálisis asimétrica**



**(b) En el área biológica**



**Figura 3. Usos diversos de compuestos ferrocénicos.**

**Paladio.**

En las últimas tres décadas debido al desarrollo de un sinnúmero de reacciones empleando algún derivado de paladio, se considera que este metal ha modificado el rumbo de la química orgánica.<sup>9</sup> Hasta nuestros días se conocen diversos complejos organometálicos que presentan en su estructura este metal de transición, como los

<sup>7</sup> (a) Moriuchi, T. Hirao, T. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *17*, 143. (b) Beer, P. D. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 71. (c) Van Staveren, D. R.; Metzler-Nolte, N. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5931.

<sup>8</sup> Nyamori, V.; Mhlanga, S. D. Coville, N. J. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2205.

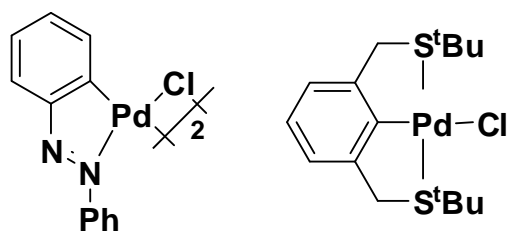
<sup>9</sup> Negishi, E.I. “*Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*”, **2002**, John Wiley & Sons, Inc., New York.

compuestos ortopaladados y tipo pinza (Figura 4), los cuales son considerados excelentes precursores catalíticos en diferentes procesos.<sup>10</sup>

Los catalizadores de paladio han evolucionado como resultado de la búsqueda constante de una alternativa a catalizadores de sales de paladio o del paladio depositado sobre carbono. Pueden distinguirse cuatro categorías:

- a) Compuestos de Pd sin ligantes auxiliares.
- b) Catalizadores con ligantes fosforados, como trifenilfosfina y [P (t-Bu)<sub>3</sub>], entre otros.
- c) Complejos de paladio con carbenos *N*- heterocíclicos.
- d) Paladaciclos.

La facilidad de intercambio de los dos estados de oxidación estables Pd (II)/Pd (0) es una de las características principales responsable de la riqueza química que tiene los compuestos de paladio. Además, la compatibilidad con los diferentes grupos funcionales, enriquece aún más la diferencia con otros complejos de cualquier otro metal de transición.<sup>11</sup>



**Paladaciclos**

**Paladaciclos tipo pinza**

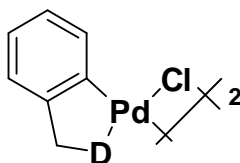
**Figura 4. Complejos organometálicos de paladio (II).**

<sup>10</sup> Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527.

<sup>11</sup> Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*; Wiley: Chichester, U.K. **1995**.

## Paladaciclos.

Son aquellos compuestos que presentan al menos un enlace intramolecular  $\sigma$  C-Pd estabilizado por un heteroátomo donador<sup>12</sup>(Figura 5).



D = átomo donador

Figura 5. Estructura de un paladaciclo.

Estos compuestos fueron aislados y caracterizados de la reacción de ciclopaladación de azobencenos a mediados de 1960.<sup>13</sup> Los paladaciclos pueden encontrarse como especies intermediarias en diferentes reacciones promovidas por paladio. Además, la aplicación de los paladaciclos como precatalizadores (precursores catalíticos) en los últimos años se ha incrementado exponencialmente siendo hoy en día una herramienta importante en química orgánica.

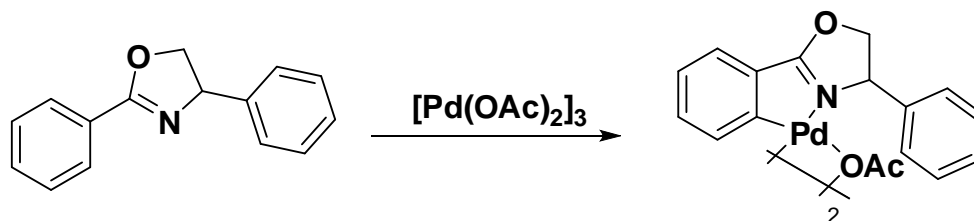
## Métodos de Preparación.

Existen diferentes métodos para la preparación de paladaciclos (Esquema 3) destacando: a) activación del enlace C-H, b) Adición oxidativa, c) Transmetalación o adición nucleofílica a sistemas insaturado. Por lo general, es posible obtener paladaciclos de cinco o seis miembros, como resultado de la formación del enlace  $\sigma$  C-Pd estable, asistida por la coordinación de un grupo donador de dos electrones.

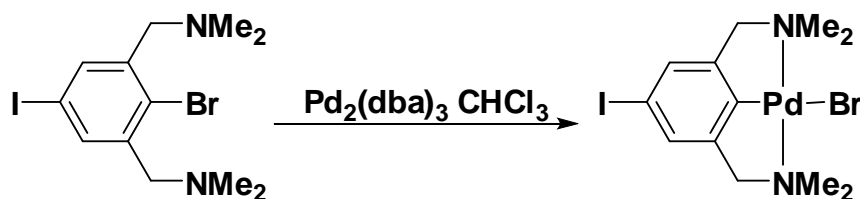
<sup>12</sup> Trofimenko, S. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 1215.

<sup>13</sup> (a) Cope, A. C.; Siekman, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272, (b) Cope, A. C.; Friederich, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 909.

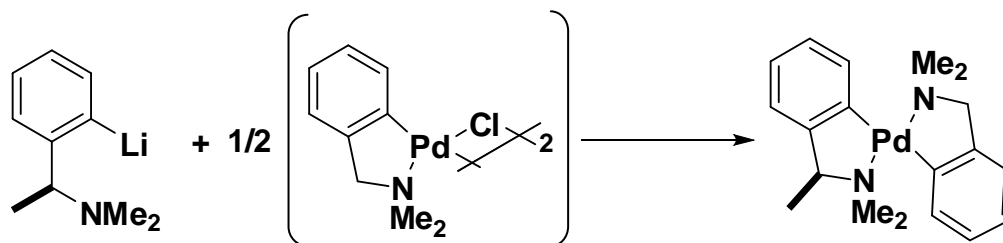
a) Activación del enlace C-H.<sup>14</sup>



b) Adición Oxidativa.<sup>15</sup>



c) Transmetalación.<sup>16</sup>



Esquema 3. Preparación de paladaciclos.

### Usos de los Paladaciclos.

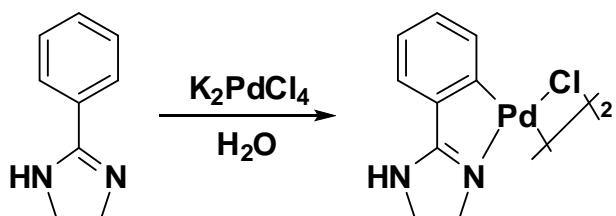
Debido a la facilidad síntesis, estabilidad y propiedades modulares que tienen los complejos ciclopaladados, éstos han sido utilizados en diferentes campos como en el

<sup>14</sup> Gorunova, O. N.; Keuseman, K. J.; Goebel B. M.; Kataeva, N. A.; Churakov, A. V.; Kuzmina, L. G.; Dunina, V.; Smoliakova, I. P. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 2382.

<sup>15</sup> Rodriguez, G.; Albrecht, M.; Scoehmaker, J.; Ford, A.; Lutz, M.; Spek, A. L.; van Koten, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5127.

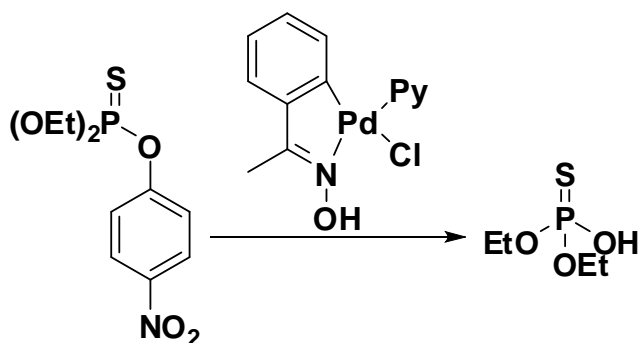
<sup>16</sup> (a) Berger, A.; De Cian, A.; Djukic, J. P.; Fischer, J. Pfeffer, M. *Organometallics* **2001**, 20, 3230. (b) Berger, A.; Djukic, J. P.; Pfeffer, M.; De Cian; Kyritsakas, Gruber, N.; Lacour, J.; Vial L. *Chem. Commun.* **2003**, 658. (c) Dehand, J.; Mauro, A.; Ossor, H.; Pfeffer, M.; Santos, R. H. D.; Lechat, J. R. *J. Organomet. Chem.* **1983**, 250, 537.

área biológica en donde se tienen informes del uso de paladaciclos como agentes citotóxicos por citar un ejemplo (Esquema 4).<sup>17</sup>



**Esquema 4. Paladaciclo derivado del 2-fenilimidazolina.**

Los paladaciclos derivados de oximas han sido utilizados como catalizadores verdes en la degradación de pesticidas de tiofosfatos y neurotoxinas (Esquema 5).<sup>18</sup>



**Esquema 5. Paladaciclos utilizados en la degradación de pesticidas tiofosfatos y neurotoxinas.**

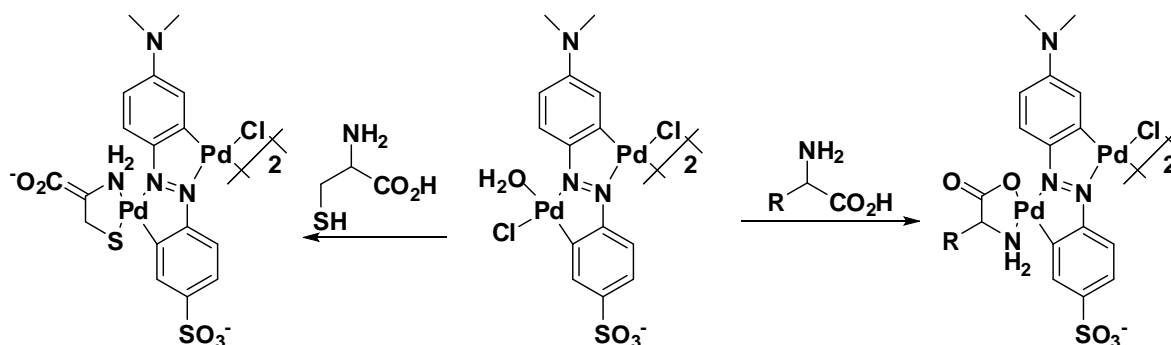
Se conocen informes de paladaciclos derivados de azo-compuestos como sensores cromogénicos de aminoácidos en solución acuosa, este método es altamente

<sup>17</sup> Zamora, F.; González, V. M.; Pérez, J. M.; Masaguer, J. R.; Alonso, C.; Navarro-Ranninger, C. *Appl. Organomet. Chem.* **1997**, 11, 659.

<sup>18</sup> Kazankov, G. M.; Sergeeva, V. S.; Efremenko, E. N.; Alexandrova, L.; Varfolomeev, S. D.; Ryabov, A. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3117.



sensible y puede diferenciar de una mezcla complicada de aminoácidos mediante la técnica de ultravioleta, diferenciando a la metionina para pacientes con Alzheimer o para la detección de una deficiencia de cisteína en lesiones de piel. El modo de coordinación de los aminoácidos al átomo de paladio es fuertemente dependiente sobre la existencia de átomos donadores como S, N, y O en las cadenas laterales de los aminoácidos (Esquema 6).<sup>19</sup>



**Esquema 6. Paladaciclos como sensores cromogénicos.**

Una aplicación importante que tiene los paladaciclos es la activación del enlace Pd-C, provocando que estos complejos puedan sufrir reacciones de carbonilación,<sup>20</sup> de inserción de isocianuros,<sup>21</sup> de alenos,<sup>22</sup> de olefinas y de alquinos (Esquema 7).

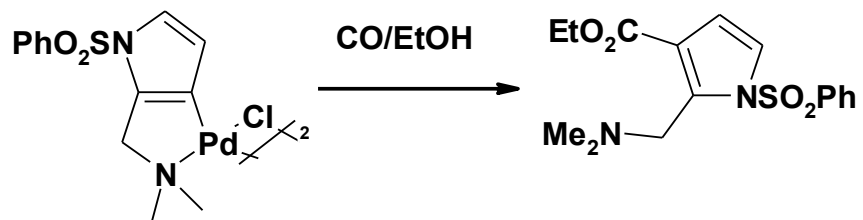
<sup>19</sup> Li, S. H.; Yu, C. W.; Xuy, J. G. *Chem. Commun.* **2005**, 450.

<sup>20</sup> Lindsell, W. E.; Palmer, D. D.; Preston, P. N.; Rosair, G. M. *Organometallics* **2005**, *24*, 1119.

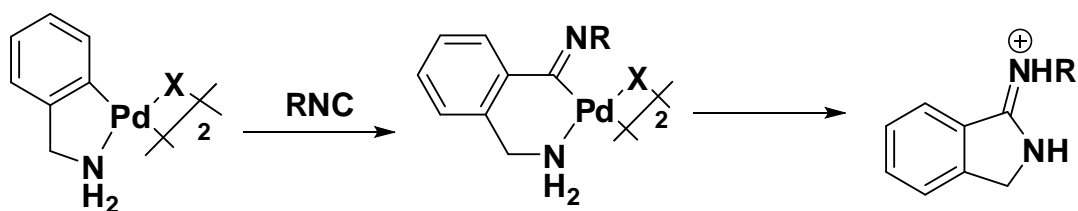
<sup>21</sup> Vicente, J.; Saura Llamas, I.; Grunwald, C.; Alcaraz, C.; Jones, P.G.; Bautista, D. *Organometallics* **2002**, *21*, 3587.

<sup>22</sup> Cassol, C. C.; Umpierre, A. P.; Machado, G.; Wolke, S. I.; Dupont, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3298.

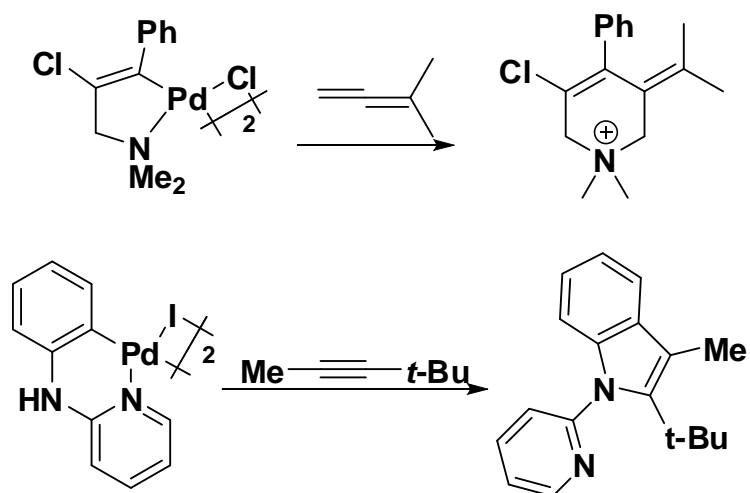
a) Carbonilación.



b) Inserción de isocianuros.



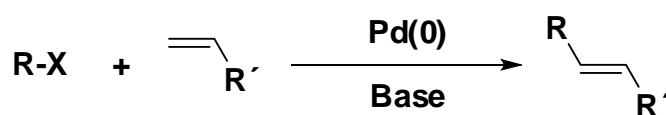
c) Alenos, olefinas y alquinos.



Esquema 7. Paladaciclos como intermediarios de compuestos orgánicos.

## Reacción de Heck.

Esta reacción se define como la sustitución de un átomo de hidrógeno vinílico por un grupo arilo, vinilo o bencilo catalizada por una fuente de paladio (0) (Esquema 8). Esta reacción fue descubierta por los grupos de Mizoroki, Heck y Nolley al inicio de 1970, siendo el primer ejemplo de una reacción de acoplamiento para la formación de enlaces C-C y actualmente es uno de los métodos más utilizados en diferentes áreas de la química orgánica sintética.<sup>23</sup>



**R = arilo, vinilo, bencilo**

**X = I, Br, OTf**

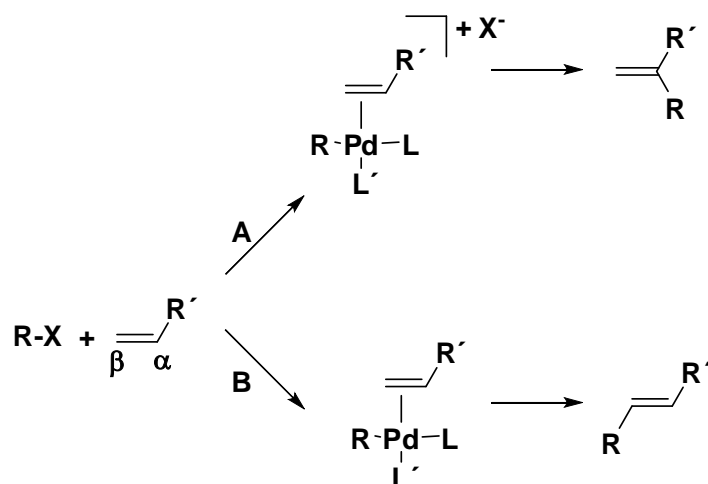
**Esquema 8. Reacción de Heck.**

## Características de la Reacción de Heck.

Entre las características más importantes de esta reacción se puede mencionar que se favorece con olefinas electrodeficientes, es decir con grupos que retiren densidad electrónica, generando como productos la arilación o vinilación en la posición  $\beta$  de la olefina. Cuando se emplean olefinas con grupos electrodonadores el rendimiento de la reacción decae generando una pobre regioselectividad lo que conduce a una mezcla de productos<sup>24</sup> (Esquema 9).

<sup>23</sup> (a) Farina, V. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1553. (b) Blaser, H. U.; Indolese, A.; Naud, F.; Nettekoven, U.; Schnyder, A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1583. (c) Zapf, A.; Beller, M. *Top. Catal.* **2002**, *19*, 101. (d) de Vries, J. G.; *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1086.

<sup>24</sup> (a) McConville, M.; Saidi, O.; Blacker, J.; Xiao, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2692. (b) Whitcombe, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449.



**A: Vía intermediarios iónicos B: Vía intermediarios neutros**

**Esquema 9. Reacción de Heck.**

Para que la reacción se lleve a cabo se necesita; una base, por lo general se utilizan bases de tipo inorgánico como fosfatos y carbonatos y en algunos casos bases de tipo orgánico como la trietilamina dan buenos resultados. Los disolventes en los cuales se lleva a cabo la reacción por lo general son disolventes polares, siendo la DMF el disolvente por excelencia. La reacción puede ser catalizada por complejos de paladio con o sin ligantes fosforados. Los métodos asistidos con fosfinas es la forma clásica que aporta los mejores resultados.

### **Mecanismo General de la Reacción de Heck.**

El conocimiento del mecanismo de una reacción permite, en general, mejorar sus condiciones de aplicación y la eficacia de la misma. En reacciones catalíticas las posibilidades de comprender su mecanismo aumentan considerablemente cuando es posible aislar y caracterizar los intermediarios por los cuales pasa un reactivo hasta que se transforma en el producto final. Diversos grupos de investigación se han interesado en comprender el mecanismo involucrado en la reacción de Heck y aunque aún hay algunas incógnitas, dependiendo del pre-catalizador de paladio empleado, el

ciclo catalítico por el cual transcurre esta reacción está bien establecido. El primer paso del ciclo catalítico es la preactivación en la que ocurre la reducción del complejo de Pd (II) a Pd (0), lo cual conlleva a la generación de la especie catalíticamente activa, a través de diferentes equilibrios de intercambio de ligante. La pre-activación cuando se tienen compuestos de paladio fosforados ha sido ampliamente estudiada por Amatore y Jutand.<sup>25</sup>

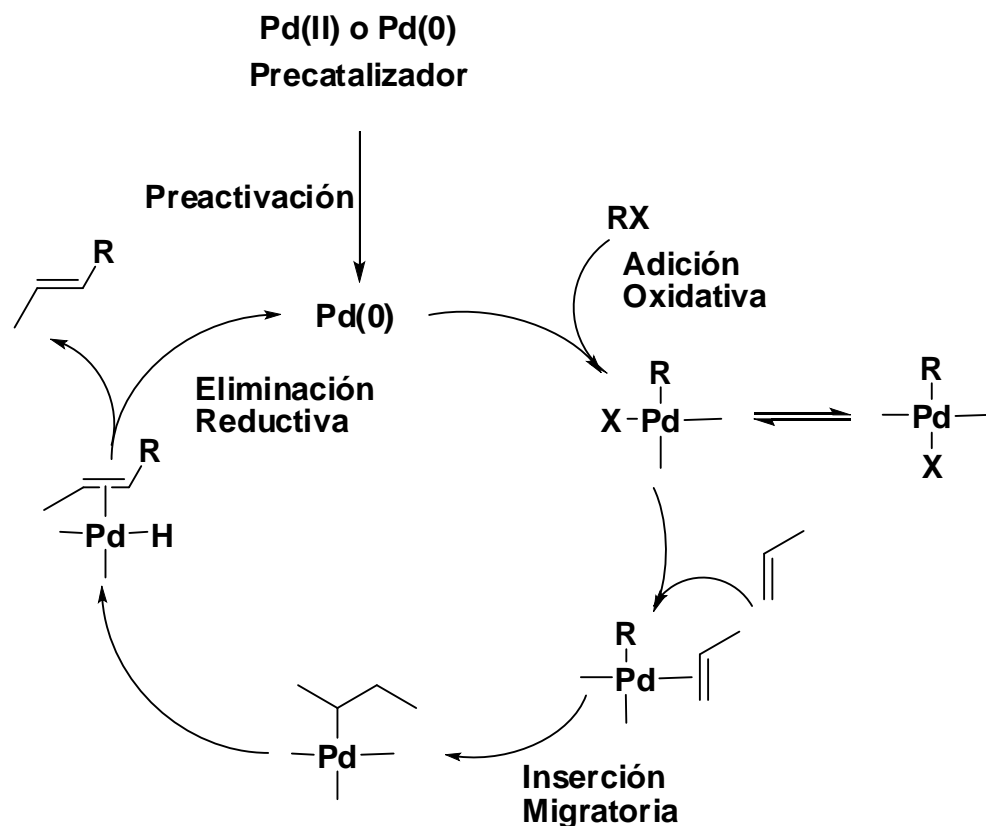
La adición oxidativa es el segundo paso del ciclo catalítico (Esquema 10). El proceso de adición oxidativa es concertado, en el cual la ruptura del enlace C-X está perfectamente sincronizada con la formación de los enlaces M-C y M-X. Este paso se considera el determinante en la reacción de Heck. El orden de reactividad para la ruptura del enlace C-X es el siguiente  $I > OTf > Br > Cl$ .<sup>26</sup> El tercer paso corresponde a la inserción migratoria, que involucra la formación del producto de Heck, el cual da lugar a la formación del enlace C-C, este paso es el responsable de la regio y estereoespecificidad del producto de acoplamiento.<sup>27</sup> Una vez que se lleva a cabo la inserción migratoria, el siguiente paso es la eliminación reductiva donde ocurre la regeneración de la especie de paladio (0) que entra nuevamente al ciclo catalítico.

---

<sup>25</sup> (a) Amatore, C.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 254. (b) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 314.

<sup>26</sup> Jutand, A.; Mosleh, A. *Organometallics* **1995**, 14, 1810.

<sup>27</sup> Rappoport, Z. *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 7.



### Aplicaciones de la reacción de Heck.

La reacción de Heck es hoy en día una poderosa herramienta para la generación de enlaces C-C en un solo paso, es por ello que esta reacción forma parte de las estrategias sintéticas para la síntesis de productos naturales,<sup>28,29</sup> en la formación de alquenilpurinas<sup>30</sup> que pueden ser utilizadas como agentes antimicrobianos<sup>31</sup> (Esquema 11), en la síntesis de análogos de nucleótidos fluorescentes, etc.<sup>32</sup>

<sup>28</sup> (a) Tietze, L. F.; Nöbel, T.; Spescha, M. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2385, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2259. (b) Tietze, L. F.; Schirok, H.; Wöhrmann *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 510. (c) Briot, A.; Baehr, C.; Brouillard, R.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1374.

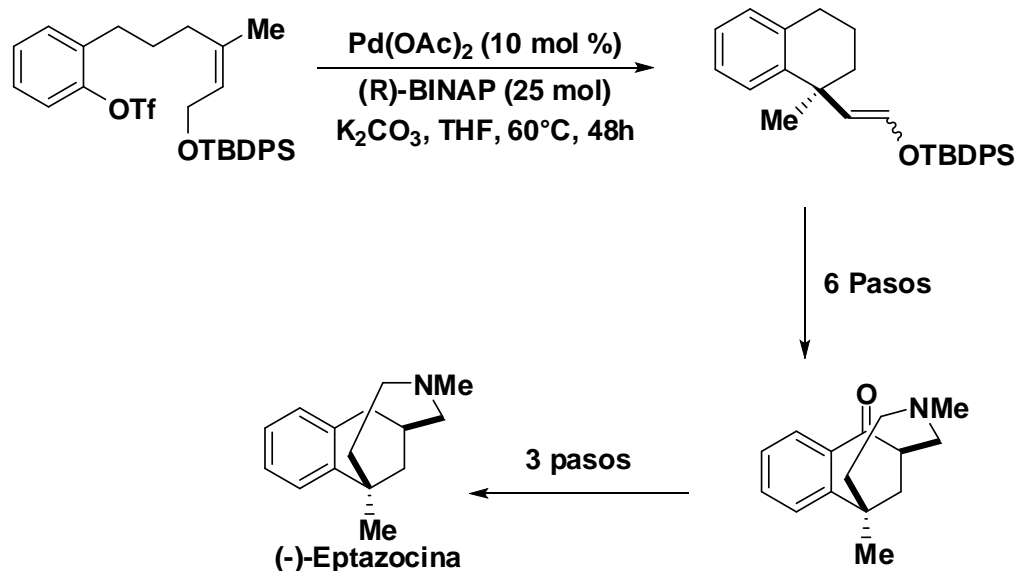
<sup>29</sup> Overman, L. E.; Dounay, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.

<sup>30</sup> Tobrman, T.; Dvořák, D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2923.

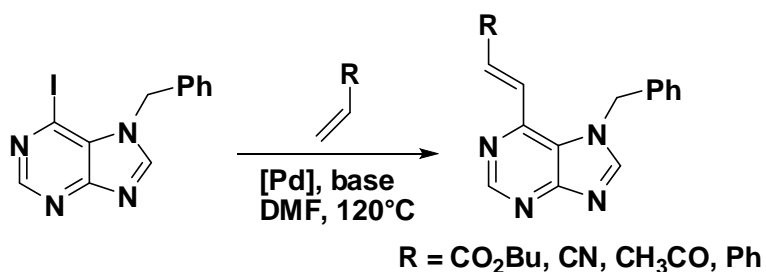
<sup>31</sup> Bakkestuen, A. K.; Gundersen, L. L.; Langli, G.; Liu, F. *NolsØe Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1207.

<sup>32</sup> Vittori, S.; Camaioni, E.; Di Francesco, E.; Volpini, R.; Monopoli, A.; Dionisotti, S.; Ongini, E.; Cristalli, G. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4211.

### a) Síntesis de Productos Naturales.



### b) Síntesis de derivados de la purina.



Esquema 11. Aplicaciones de la reacción de Heck.

### Fuentes alternas de energía para la síntesis orgánica.

El desarrollo de la química ha utilizado en gran medida un solo método para la introducción de calor en una reacción química que es el calentamiento conductivo; recientemente la química orgánica ha implementado en sus metodologías diferentes fuentes de energía, como el infrarrojo y las microondas. Sin embargo, son pocos los reportes que existen en la actualidad en donde se emplea la radiación infrarroja como

fuerza de energía en procesos químicos, comparado con el ultrasonido y las microondas.<sup>33</sup>

El método convencional consiste en proporcionar energía térmica a una reacción por calentamiento directo. Un previo entendimiento y un rápido análisis del espectro electromagnético nos permite utilizar otros métodos para llevar a cabo las reacciones químicas buscando un ahorro tanto económico como energético.

### **Espectro electromagnético.**

El primer personaje en proponer que la luz era una onda con un componente magnético y uno eléctrico fue James Clerk Maxwell en el año de 1865. La radiación electromagnética puede definirse como ondas energéticas producidas por la oscilación o aceleración de una carga eléctrica. La forma en la cual ésta radiación puede ser arreglada se conoce como espectro electromagnético.<sup>34</sup>

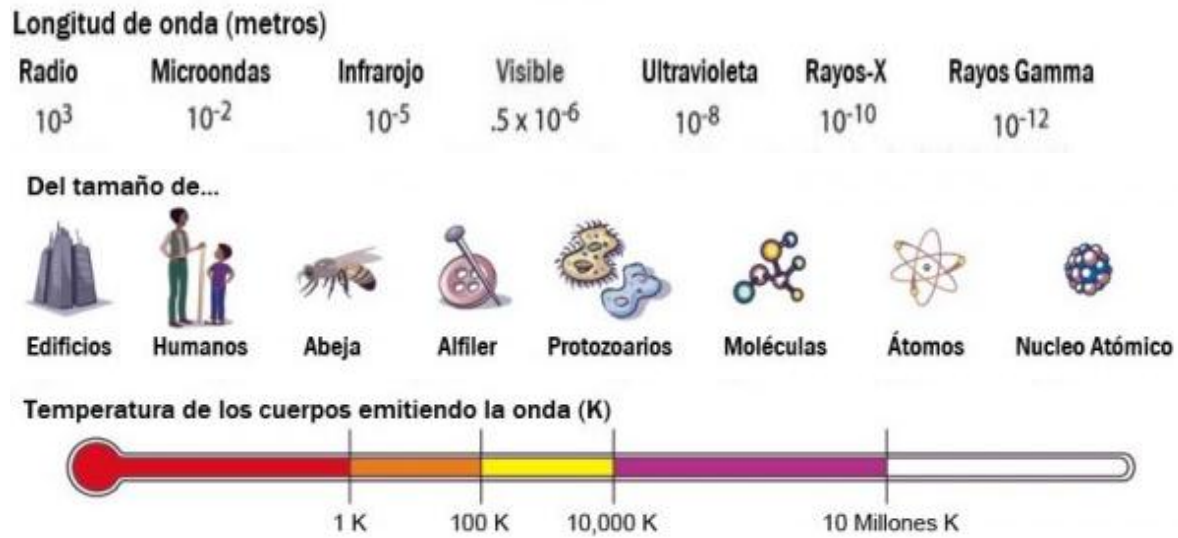
Este espectro según algunas características de la onda electromagnética, se divide en las siguientes regiones: región de las ondas de radio, región de las microondas, región del infrarrojo, región del visible, región del ultravioleta, región de los rayos x así como la región de los rayos gama, acomodados de mayor a menor longitud de onda respectivamente (Figura 6).

---

<sup>33</sup> (a) Penieres-Carrillo José Guillermo, “*Síntesis de Compuestos heterocíclicos asistida por una arcilla bentonítica en ausencia de disolventes*”, Tesis doctoral, Facultad de Química- UNAM, **1999**. (b) López-Córtés, José Guadalupe. “*Evidencias del mecanismo de reacción en la síntesis de análogos de cristal violeta*”. Tesis Doctoral, Facultad de Química-UNAM, **2001**. (c) Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Buriol, L.; Machado, P. *Chem Rev.* **2009**, *109*, 4140. (d) De la Hoz, A.; Díaz, Ortiz A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 164.

<sup>34</sup> Shaw, Henry; Toby, Sydney, *Journal of Chemical Education*, **1966**, *43*, 408.



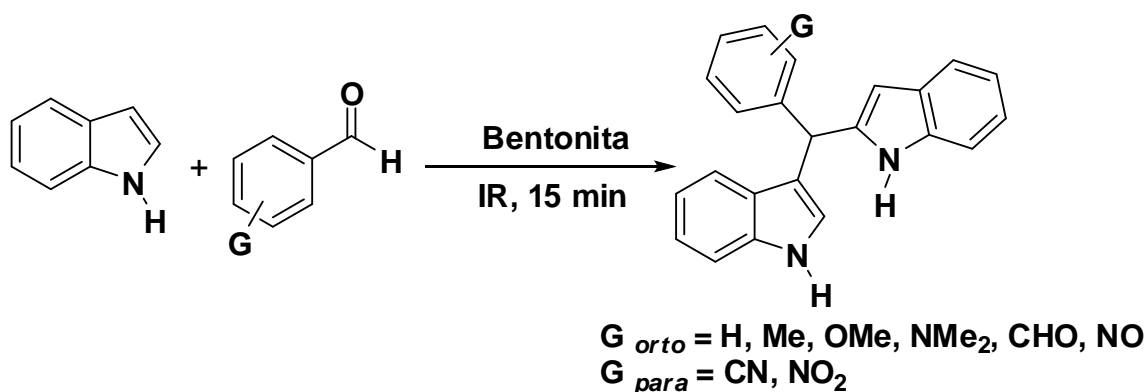


**Figura 6. Espectro electromagnético.**

### Radiación Infrarroja.

La radiación infrarroja (longitud de onda:  $10^{-5}$  m) está ubicada entre las microondas (longitud de onda:  $10^{-2}$  m) y la región del espectro visible (longitud de onda:  $5 \cdot 10^{-5}$  m). Una de las propiedades que caracterizan a la luz infrarroja es la generación de calor así que a esta región del espectro electromagnético se le suele definir también como la zona más allá de la luz roja cuyas ondas son invisibles pero cálidas. La región de radiación infrarroja se divide en infrarrojo cercano (longitud de onda:  $< 2.5 \cdot 10^{-6}$  m), infrarrojo medio (longitud de onda:  $< 5 \cdot 10^{-5}$  m) e infrarrojo lejano (longitud de onda:  $< 1 \cdot 10^{-3}$  m). La temperatura de los objetos en los cuales la radiación con esta longitud de onda es la más intensa tiene valores de entre 90-100 K. Las principales aplicaciones de este tipo de energía pueden reducirse en la ruptura de enlaces químicos por una excitación pronunciada en la región del infrarrojo.

En base a los conocimientos de hoy en día es posible tener una visión aproximada a las tendencias que sigue cada forma energética, sus posibles aplicaciones, ventajas y desventajas. Dentro de los trabajos reportados empleando esta forma de energía se encuentran las reacciones de condensación, que producen aril-3-3'-diindolilmetanos empleando una arcilla bentónica como catalizador y medio de reacción (Esquema 12)<sup>35</sup> así como la síntesis de índoles.<sup>36</sup>



**Esquema 12. Reacción de condensación.**

<sup>35</sup> Penieres-Carrillo, Guillermo; García-Estrada, José Guadalupe; Gutierrez-Ramirez, José Luis; Álvarez-Toledano, Cecilio, *Green Chemistry*, **2003**, 5, 337.

<sup>36</sup> Wagaw, Seble; H. Bryant; Yang; Buchwald, Stephen L. *J. Am. Chem. Soc* **1998**, 120, 6621.

# Objetivos

## Objetivo principal

Estudiar la actividad catalítica de un complejo ciclopaladado con un fragmento ferrocénico en la reacción de Heck para la obtención de ésteres derivados del ácido cinámico y comparar dos diferentes fuentes de energía para efectuar la reacción de acoplamiento.

## Objetivos particulares

Realizar la síntesis de un complejo ciclopaladado derivado del ferrocenotiocarboxilato de O-etilo y utilizarlo como catalizador en la reacción de Heck.

Evaluar el comportamiento del complejo ciclopaladado modificando la naturaleza del yoduro de arilo en la reacción de Heck.

Encontrar las condiciones óptimas para la reacción de acoplamiento utilizando como material de partida un bromuro de arilo para la reacción de Heck.

Evaluar y comparar la eficiencia del sistema catalítico al emplear la energía térmica convencional y la luz infrarroja como energía de activación para la formación de enlaces C-C.

# *Hipótesis*

Dado que la reacción de Heck se favorece en condiciones térmicas, entonces el utilizar la luz infrarroja como energía de activación puede beneficiar a la reacción de acoplamiento mejorando los tiempos de reacción y la eficiencia del sistema catalítico en comparación con el calentamiento térmico convencional.

# *Parte experimental*

## **I. Materiales.**

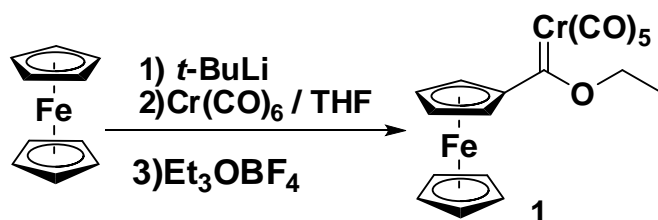
Los reactivos que se utilizaron en la síntesis de los compuestos presentados en este trabajo son marca Aldrich. Los disolventes como el hexano, acetato de etilo y diclorometano se destilaron previamente a su uso. El THF y éter etílico se secaron mediante la interacción de sodio metálico y benzofenona, bajo atmósfera de nitrógeno para destilarlos posteriormente.

Para la técnica de cromatografía en capa fina (CCF) se utilizaron cromatofolios de tipo aluminio Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm de espesor como fase estacionaria. La fase móvil que se utilizó fue una mezcla de hexano y acetato de etilo, variando las concentraciones de cada uno de ellos de acuerdo a la polaridad esperada de los compuestos. Como revelador se empleó luz ultravioleta y vapores de yodo. La purificación de los productos obtenidos se realizó por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria, alúmina neutra o gel de sílice (malla 70 – 230) y como fase móvil un gradiente de hexano y acetato de etilo. Para medir cada punto de fusión se utilizó un aparato MEL-TEMP II y los valores reportados en este trabajo no se encuentran corregidos.

Para la caracterización de todos los compuestos presentados se utilizó un equipo JEOL ECLIPSE de 300 MHz para la RMN, empleando como disolvente cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). La técnica de espectrometría de masas se llevó a cabo en un equipo JEOL JMSAX505 usando las técnicas de Impacto Electrónico ( $\text{IE}^+$ ) a un potencial de ionización de 70 eV usando también la técnica de bombardeo de átomos rápidos ( $\text{FAB}^+$ ). Otra de las técnicas usadas fue el infrarrojo y el aparato utilizado para obtener los espectros por esta técnica es un Perkin - Elmer 283B con pastilla de bromuro de potasio.

## II. Métodos.

### Síntesis del etoxiferrocenilcarbena de cromo (1).

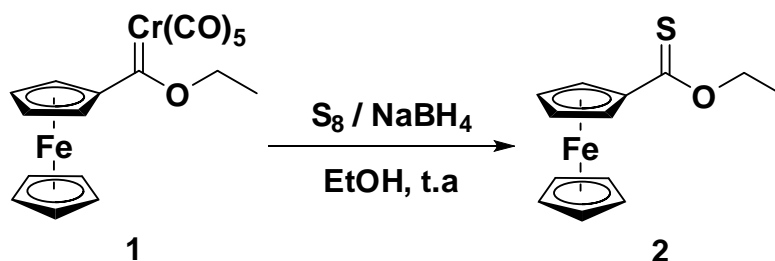


Esquema 13. Síntesis del etoxiferrocenilcarbena de cromo (1).

Para la síntesis del etoxiferrocenilcarbena de cromo se utilizó la metodología desarrollada por el grupo de investigación de López-Cortés.<sup>37</sup> En un matraz de bola se adiciona 2 gramos de ferroceno (10.75 mmol) en THF anhidro, a esta disolución se agregan lentamente 6.2 mL de *t*-butillitio (1.7 M), a 0°C y en agitación constante para formar el ferrocenuro de litio. En otro matraz se pesan 1.1820 g (5.37 mmol) de hexacarbonilo de cromo, se adiciona THF anhidro formando una suspensión, a ésta se le agrega el ferrocenuro de litio y se deja reaccionar durante tres horas a temperatura ambiente. Pasado ese tiempo se evapora el THF, se agregan 1.52 g (8mmol) de Et<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub> en hielo/agua. El etoxiferrocenilcarbena de cromo se extrae con diclorometano, se lava con NaHCO<sub>3</sub> y se seca la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evapora el disolvente obteniéndose un sólido color morado (Esquema 13).

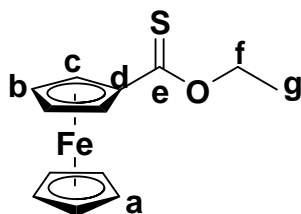
<sup>37</sup> López-Cortés; J. G.; Contreras de la Cruz, L. F.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C.; Rudler, H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2229.

## Obtención del ferroceniltionioéster.



Esquema 14. Síntesis del ferroceniltionioéster.

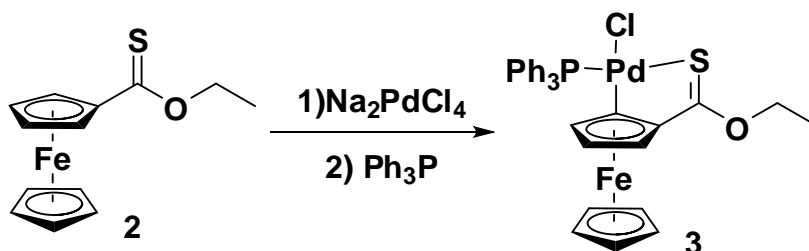
En un matraz de bola se colocan 25 mL de etanol, adicionándose en este orden, 10 equivalentes de azufre en polvo y 10 equivalentes de  $\text{NaBH}_4$  a  $0^\circ \text{C}$ ; después la mezcla se pone en atmósfera de nitrógeno hasta observar como el azufre en polvo desaparece formándose una solución homogénea color ambar. En otro matraz se coloca 1 equivalente del etoxiferrocenilcarbena de cromo disolviéndose en aproximadamente 15 mL de etanol, posteriormente la solución de la mezcla  $\text{S}_8/\text{NaBH}_4$  se agrega mediante cánula a la solución del etoxiferrocenilcarbena de cromo, el seguimiento de la reacción se realiza por cromatografía en capa fina, después de 1 hora de reacción, se observa la formación del producto de desmetalación sulfurativa. Se evapora el etanol y al sólido resultante se le agrega diclorometano, se filtra por celita, se evapora el diclorometano y el crudo de la reacción se purifica por cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil hexano. El compuesto **2** se obtiene como un sólido color rojo, con un punto de fusión de  $45^\circ\text{C}$ , que corresponde al ferroceniltionioéster, con un rendimiento del 88 % (Esquema 14).



**Compuesto 2.**

$C_{13}H_{14}FeOS$ . Sólido color rojo, 88 %, p. f. 45 °C. **IR**  $\nu$  max (KBr)  $cm^{-1}$  3005, 2978, 2923 (C-H), 1425 (C=S). **EM** (IE<sup>+</sup>) m/z. 274 [M<sup>+</sup>], 241 [M<sup>+</sup>-HS]<sup>+</sup>. **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.45 (t, 3H, H<sub>g</sub>), 4.15 (s, 5H, H<sub>a</sub>), 4.49 (t, 2H, H<sub>b</sub>), 4.64 (c, 2H, H<sub>f</sub>), 5.00 (t, 2H, H<sub>c</sub>) **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 14.1 (C<sub>g</sub>), 67.2 (C<sub>f</sub>), 70.7 (C<sub>b</sub>), 71.0 (C<sub>a</sub>), 72.3 (C<sub>c</sub>), 82.6 (C<sub>d</sub>), 216.5 (C<sub>e</sub>). **Análisis Elemental.** Experimental: %C 57.37, %H 5.44, %S 11.60. Calculado: %C 56.93, %H 5.11, %S 11.7.

### Síntesis del paladaciclo 3.

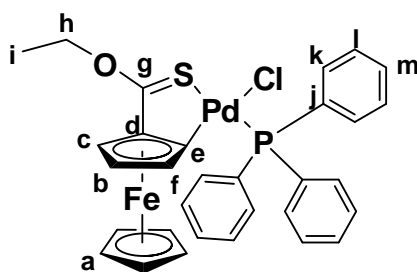


**Esquema 15. Ciclopaladación del ferroceniltionioéster.**

En un matraz bola se colocan 2 equivalentes de NaCl con 1 equivalente de PdCl<sub>2</sub>, en 20 mL de metanol; la mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente, por aproximadamente 2 horas, hasta observar una solución homogénea de color café. Una vez formado el tetracloropaladato de sodio, se adiciona a este un



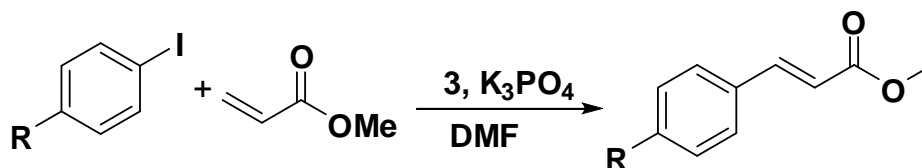
equivalente de **2** disuelto previamente en diclorometano, se deja en agitación a temperatura ambiente por aproximadamente 3 horas, formándose un precipitado color morado, posteriormente, se agrega 1.1 equivalente de trifenilfosfina disuelta en diclorometano hasta observar la formación del complejo ciclopaladado **3**. La reacción se filtra por celita y se evapora el disolvente a presión reducida. El complejo **3** se purifica por cromatografía en columna empleando como fase estacionaria alúmina neutra y como fase móvil una mezcla de hexano y acetato de etilo (Esquema 15).



**Compuesto 3.**

**3.** C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>ClFeOPdPS. Sólido color morado, 90%, p. f. 162-164°C IR  $\nu$  max cm<sup>-1</sup>. 3074, 2965, 2925 (C-H), 1475 (C=S). **EM** (FAB<sup>+</sup>) *m/z*. 677 [M<sup>+</sup>], 642 [M<sup>+</sup>-Cl]<sup>+</sup>, 523 [M<sup>+</sup>-(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.54 (t, 3H, H<sub>i</sub>, J = 7.2 Hz), 3.88 (s<sub>a</sub>, 6H, H<sub>a</sub>, H<sub>f</sub>), 4.37 (m, 1H, H<sub>b</sub>), 4.65 (m, 3H, H<sub>h</sub>, H<sub>c</sub>), 7.42 (s<sub>a</sub>, 9H, H<sub>l</sub>, H<sub>m</sub>), 7.76 (s<sub>a</sub>, 6H, H<sub>k</sub>). **RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 14.3 (C<sub>i</sub>), 67.0 (C<sub>b</sub>), 70.9 (C<sub>h</sub>), 72.4 (C<sub>c</sub>), 72.9 (C<sub>a</sub>), 81.2 (C<sub>f</sub>), 89.5 (C<sub>d</sub>), 95.5 (C<sub>e</sub>), 128.3 (C<sub>m</sub>), 130.7 (C<sub>l</sub>), 134.9 (C<sub>j</sub>), 135.2 (C<sub>k</sub>). 224.2 (C<sub>g</sub>). **RMN de <sup>31</sup>P** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 35.6. **Análisis Elemental.** Experimental: %C 53.89, %H 3.96, %S 4.71. Calculado: %C 54.94, %H 4.16, %S 4.73.

## Síntesis de ésteres derivados del ácido cinámico. Reacción de Heck.



R = CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>O, NH<sub>2</sub>, H, NO<sub>2</sub>, COCH<sub>3</sub>

Esquema 16. Reacción de acoplamiento.

### Método térmico convencional.

En un matraz bola se pone 1 equivalente de halogenuro de arilo con 1.1 equivalentes de acrilato de metilo en 5 mL de dimetilformamida anhidra, posteriormente se adiciona 0.05 % mol de complejo **3** con 1 equivalente de la base K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y se adiciona el bromuro de tetrabutil amonio. Una vez mezclados todos los reactivos se calienta la reacción a temperatura de reflujo. Después de transcurrido el tiempo de reacción se agregan 30 mL de agua destilada y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se separa la fase orgánica y se lava con agua (2 X 30 mL), la fase orgánica se separa y se seca con sulfato de sodio anhidro, posteriormente se evapora el disolvente. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla de hexano y AcOEt en una relación de 99:1. (Esquema 16).

### Método con radiación infrarroja.

En un matraz bola se realiza la reacción de acoplamiento tipo Heck con los mismos reactivos y cantidades que se indican en el método anterior (Esquema 16). Una vez mezclados todos los reactivos la mezcla se coloca sobre el mecanismo que proporciona la radiación infrarroja (Figura 7) irradiándose hasta observar la formación del producto de acoplamiento por **CCF**. Después del tiempo de reacción determinado, se realiza el tratamiento del producto de acoplamiento como se hace el procedimiento por método convencional.

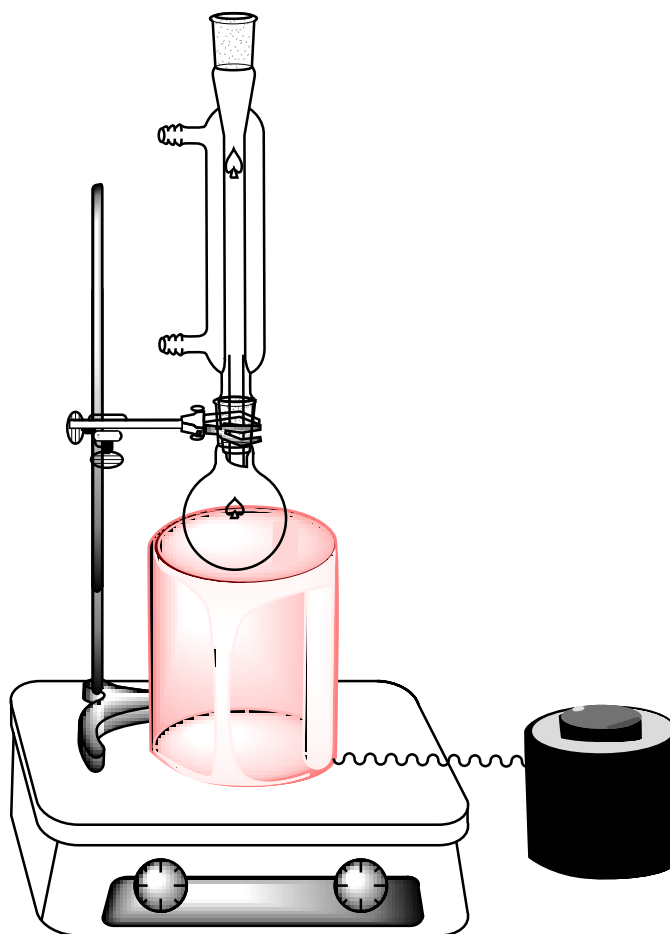
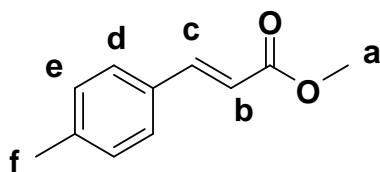
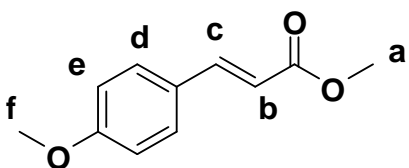


Figura 7. Montaje experimental para irradiar la mezcla de reacción.



**Compuesto 4.**<sup>38</sup>

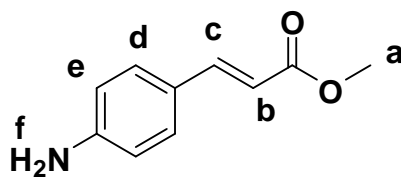
**4.** C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>. Sólido color blanco, 95%, p. f. 56°C. **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.37 (s, 3H, H<sub>a</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>f</sub>), 6.40 (d, 1H, H<sub>b</sub>, *J* = 15.93), 7.20 (d, 1H, H<sub>e</sub>, *J* = 8.1 Hz), 7.43 (d, 1H, H<sub>d</sub>, *J* = 8.1 Hz) 7.68 (d, 1H, H<sub>c</sub>, *J* = 15.39 Hz).



**Compuesto 5.**

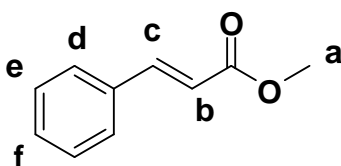
**5.** C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>. Sólido color blanco, 95%. **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.79 (s, 3H, H<sub>a</sub>), 3.83 (s, 3H, H<sub>f</sub>), 6.31 (d, 1H, H<sub>b</sub>, *J* = 15.93 Hz), 6.89 (d, 1H, H<sub>e</sub>, *J* = 8.37 Hz), 7.47 (d, 1H, H<sub>d</sub>, *J* = 8.37), 7.65 (d, 1H, H<sub>c</sub>, *J* = 15.93 Hz).

<sup>38</sup> Nandurkar, N. S.; Bahanage, B. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3655.



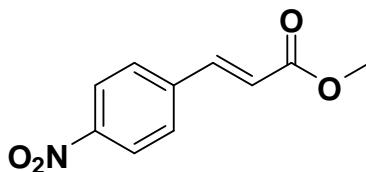
**Compuesto 6.**<sup>39</sup>

**6.** C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>. Sólido color amarillo, 95%, p. f. 125°C. **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.78 (s, 3H, H<sub>a</sub>), 6.23 (d, 1H, H<sub>b</sub>, *J* = 15.93 Hz), 4.02 (s<sub>a</sub>, 2H, H<sub>f</sub>), 6.64 (d, 1H, H<sub>e</sub>, *J* = 8.37 Hz), 7.34 (d, 1H, H<sub>d</sub>, *J* = 8.37 Hz), 7.60 (d, 1H, H<sub>c</sub>, *J* = 15.93 Hz).



**Compuesto 7.**<sup>40</sup>

**7.** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>. Sólido color blanco. p. f. 38°C. **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.78 (s, 3H, H<sub>a</sub>), 6.53 (d, 1H, H<sub>b</sub>, *J* = 15.93 Hz), 7.43 (s<sub>a</sub>, 1H, H<sub>f</sub>), 7.50 (s, 2H, H<sub>e</sub>), 7.58 (s<sub>a</sub>, 2H, H<sub>d</sub>), 7.70 (d, 1H, H<sub>c</sub>, *J* = 15.93 Hz).



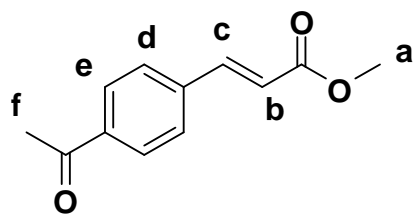
**Compuesto 8.**<sup>41</sup>

**8.** C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>. Sólido color blanco, 50%. **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 3.84 (s, 3H, H<sub>a</sub>), 6.57 (d, 1H, H<sub>b</sub>, *J* = 16.1 Hz), 7.67 (d, 2H, H<sub>e</sub>, *J* = 8.7 Hz), 7.77 (d, 1H, H<sub>c</sub>, *J* = 16.1 Hz), 8.21 (d, 2H, H<sub>d</sub>, *J* = 8.7 Hz).

<sup>39</sup> Lee, H. W.; Ahn, J. B.; Lee, J.; Kang, S. K.; Ahn, S. K.; Lee, S. J. *Heterocycles* **2005**, *65*, 1843.

<sup>40</sup> Senra, J. D.; Malta, L. F. B.; Souza, A. L. F.; Aguiar, L. C. S.; Antunes, O. A. C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2551.

<sup>41</sup> Evangelisti, C.; Panziera, N.; Pertici, P.; Vitulli, G.; Salvadori, P.; Battocchio, C.; Polzonetti, G. *J. Catal.* **2009**, *262*, 287.

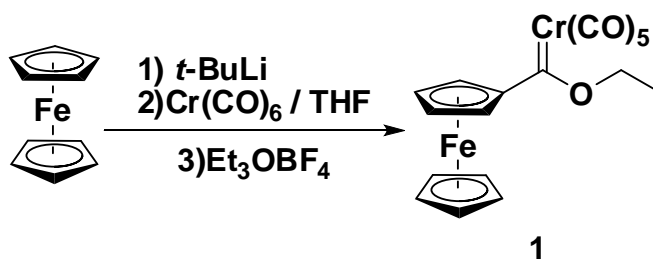


**Compuesto 9.** <sup>40</sup>

**9.** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>. Sólido color blanco, 50% p. f. 106 °C. **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.62 (s, 3H, H<sub>f</sub>), 3.83 (s, 3H, H<sub>a</sub>), 6.53 (d, 1H, H<sub>b</sub>, *J* = 17.6 Hz), 7.61 (d, 2H, H<sub>e</sub> *J* = 9.0 Hz), 7.72 (d, 1H, H<sub>c</sub>, *J* = 17.6 Hz), 7.98 (d, 2H, H<sub>d</sub>, *J* = 9.0 Hz).

# Resultados y Discusión

Inicialmente se realizó la formación del etoxiferrocenilcarbena de cromo, el cual se utiliza como materia prima para la formación del ferroceniltionioéster, la síntesis de **1** se realizó mediante la metodología reportada por nuestro grupo de investigación, la cual consiste en hacer reaccionar ferroceno con *t*-BuLi para formar el correspondiente ferrocenuro de litio a este anión se adiciona el hexacarbonilo de cromo, para posteriormente realizar la alquilación del acilmetalato con tetrafluoroborato de trietiloxonio generado el etoxiferrocenilcarbena de cromo como un sólido color morado, que corresponde a lo reportado en la literatura<sup>42</sup> (Esquema 17).



**Esquema 17. Síntesis del etoxiferrocenilcarbena de Cromo (0).**

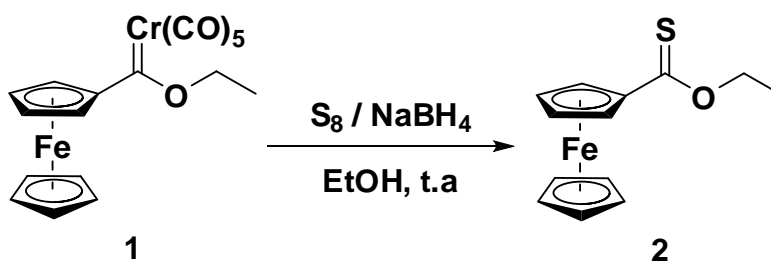
Una vez obtenido y caracterizado **1**, se utilizó como material de partida para la formación de ferroceniltionioéster mediante una reacción de desmetalación sulfurativa, la formación de éste derivado ferrocénico se realizó mediante la metodología desarrollada por nuestro grupo de investigación, se empleó como agente tionante una mezcla de  $S_8$  /  $NaBH_4$ , en un tiempo de 1 hora. El ferrocenotiocarboxilato de O-Etilo se obtiene como un sólido color rojo con un punto de fusión de 45 °C (Esquema 18).

Es importante mencionar que la síntesis y propiedades químicas de los ferroceniltionioésteres han sido poco exploradas debido a la dificultad para preparar estos compuestos ferrocénicos, sin embargo, al utilizar intermediarios organometálicos

<sup>42</sup> López-Cortés, J. G.; Contreras de la Cruz, L. F.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C. Rudler, H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2229.

como los carbenos de Fischer, los ferroceniltionioésteres pueden obtenerse en dos pasos a partir de un producto comercial como es el ferroceno. Una ventaja más de este método es que la reacción de desmetalación se realiza a temperatura ambiente empleando etanol como disolvente, sin la necesidad de utilizar otros agentes tironantes como reactivo de Lawesson ó  $P_4S_{10}$  los cuales por lo general utilizan temperaturas de reacción elevadas, en disolventes como benceno o tolueno.<sup>43</sup>

El compuesto **2** se caracterizó por las diferentes técnicas espectroscópicas como RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$ , espectroscopía de Infrarrojo y espectrometría de masas, los datos obtenidos corresponden a lo reportado por nuestro grupo de investigación.<sup>44</sup>



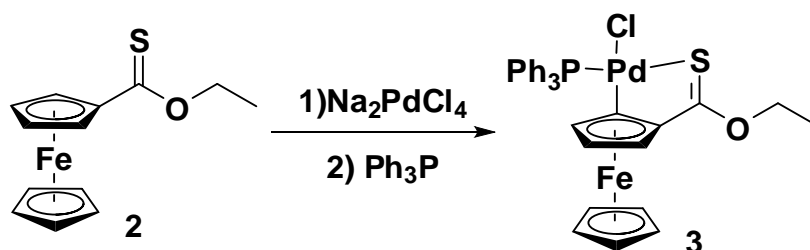
**Esquema 18. Síntesis del etoxiferroceniltiocarboxilato de O-Etilo.**

Después de obtener el ferroceniltionioéster **2**, se llevó a cabo la reacción de ciclopaladación, la fuente de paladio que se utilizó fue el tetracloropaladato de sodio, el cual se prepara al hacer reaccionar 1 equivalente de cloruro de paladio con 2 equivalentes de cloruro de paladio utilizando como disolvente metanol a temperatura ambiente. Una vez que se observa una solución homogénea se adiciona el ligante **2** disuelto previamente en diclorometano y se forma un sólido, posteriormente se adicionan 1.1 equivalentes de trifenilfosfina a temperatura ambiente y se deja reaccionar por 2 horas. Finalmente, se evapora el disolvente y se purifica la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria alúmina y como eluyente una mezcla de hexano-diclorometano.

<sup>43</sup> Ozturk, T.; Ertas, E.; Mert, O. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3419.

<sup>44</sup> Sandoval-Chávez, C.; López-Cortés, J.G.; Gutiérrez-Hernández, A. I.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, A.; Álvarez-Toledano, C. *J. Organomet.Chem.* **2009**, *694*, 3692.



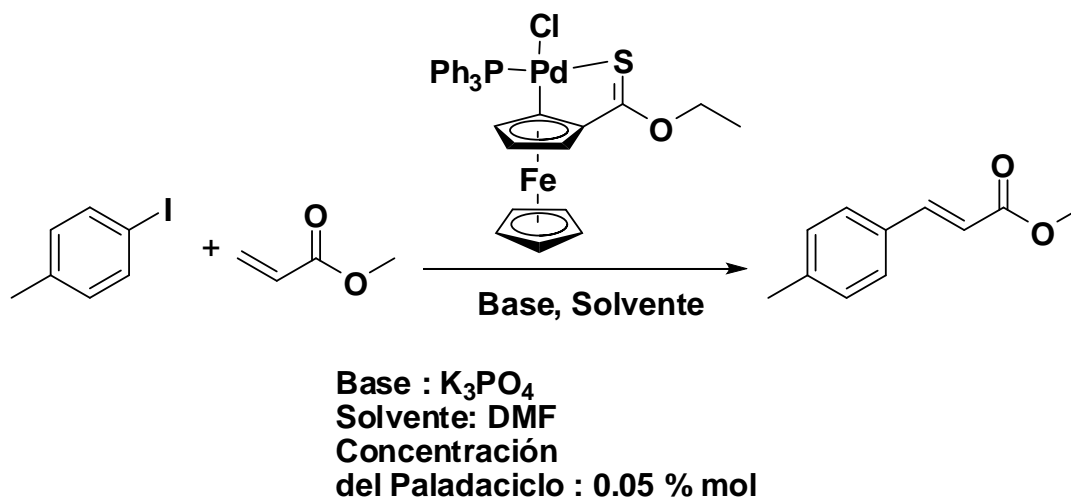


### Esquema 19. Ciclopaladación de 2.

El paladaciclo **3** se obtiene como un sólido color morado con un punto de fusión de 183 – 184 °C y es soluble en diferentes disolventes orgánicos (Esquema 19). Su caracterización se realizó por las técnicas espectroscópicas convencionales de IR, RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  y RMN de  $^{31}\text{P}$ , así como espectrometría de masas; y los valores corresponden a lo reportado por nuestro grupo de investigación.<sup>45</sup>

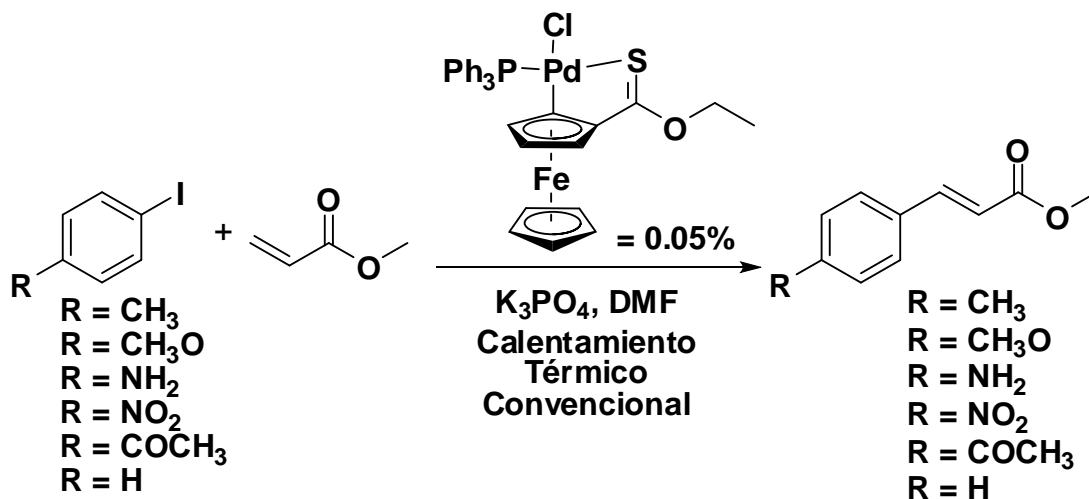
Una vez que se logró obtener este paladaciclo el siguiente paso fue la evaluación catalítica del mismo en la reacción de acoplamiento tipo Heck; nuestro grupo de investigación realizó un estudio preliminar de este paladaciclo derivado de un ferroceniltionioéster encontrando las siguientes condiciones óptimas de la reacción de acoplamiento (Esquema 20).

<sup>45</sup> Sandoval-Chávez, C. I. “*Ferroceniltioderivados: Ciclopaladación y su aplicación en reacción de acoplamiento tipo Heck*”, Tesis Doctoral, **2010**, Facultad de Química-UNAM. México.



**Esquema 20. Reacción de acoplamiento tipo Heck.**

En base a estas condiciones de reacción ya estandarizadas se empezaron a evaluar diferentes sustituyentes sobre el anillo aromático; se utilizaron grupos que donan densidad electrónica y grupos que retiran densidad electrónica al anillo, también se probó aquella reacción en donde el anillo aromático presenta como sustituyente al H. Bajo las siguientes condiciones de reacción (Esquema 21).



**Esquema 21. Reacción de Heck con diversos sustituyentes.**

La manera en que se realizaron las reacciones de acoplamiento fue la siguiente: se mezclan en un matraz el yoduro de arilo correspondiente, acrilato de metilo,  $K_3PO_4$  y el complejo ciclopaladado **3** en 5 mL de DMF. Esta mezcla se deja reaccionar a la temperatura de reflujo de la DMF, determinándose el avance de la reacción por cromatografía en capa fina. En la tabla 1 se presentan los tiempos de reacción y los resultados de estos experimentos.

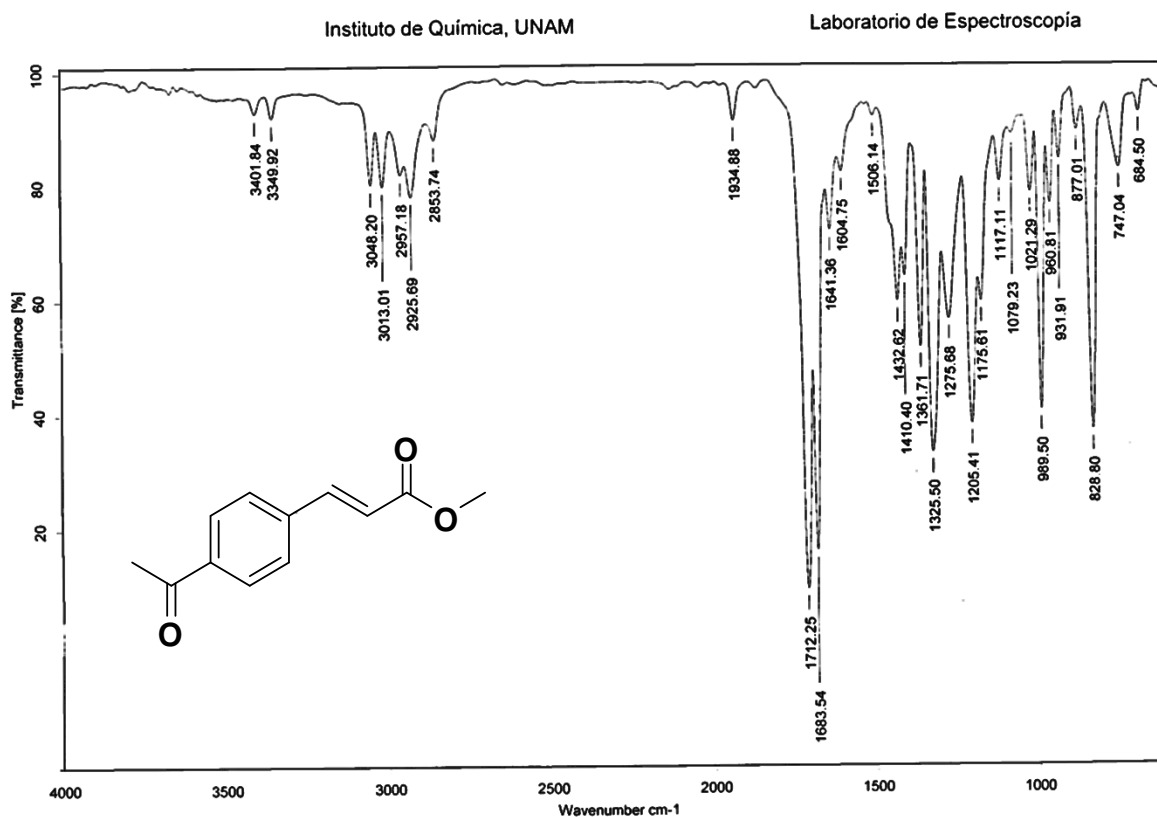
**Tabla 1. Reacción de Heck evaluando diferentes yoduros de arilo.**

Compuesto		Tiempo (h)	% Rendimiento
<b>4</b>	R = CH <sub>3</sub>	2	95
<b>5</b>	R = CH <sub>3</sub> O	2	85
<b>6</b>	R = NH <sub>2</sub>	2	85
<b>7</b>	R = H	2	97
<b>8</b>	R = NO <sub>2</sub>	12	50
<b>9</b>	R = COCH <sub>3</sub>	12	45

Como se observa en la tabla 1 cuando los yoduros de arilo presentan sustituyentes que donan densidad electrónica al anillo la reacción de acoplamiento se ve favorecida observándose los mejores rendimientos y los tiempos de reacción más cortos. Por otro lado, cuando los grupos sustituyentes retiran densidad electrónica al anillo se logra la formación de los correspondientes ésteres derivados del ácido cinámico en rendimientos moderados y con tiempos de reacción de aproximadamente 12 horas. Este comportamiento puede atribuirse a que el paso determinante de la reacción de acoplamiento es la adición oxidativa, la cual se favorece cuando el metal queda rico en densidad electrónica, por lo tanto este proceso es más eficiente con yoduros de arilo que contienen grupos electrodonadores.

La caracterización de los derivados del ácido cinámico obtenidos en esta evaluación catalítica, se realizó por diferentes técnicas espectroscópicas, a continuación se presenta un ejemplo para el caso en donde se tiene como sustituyente el grupo acetilo en la posición *para* del anillo aromático.

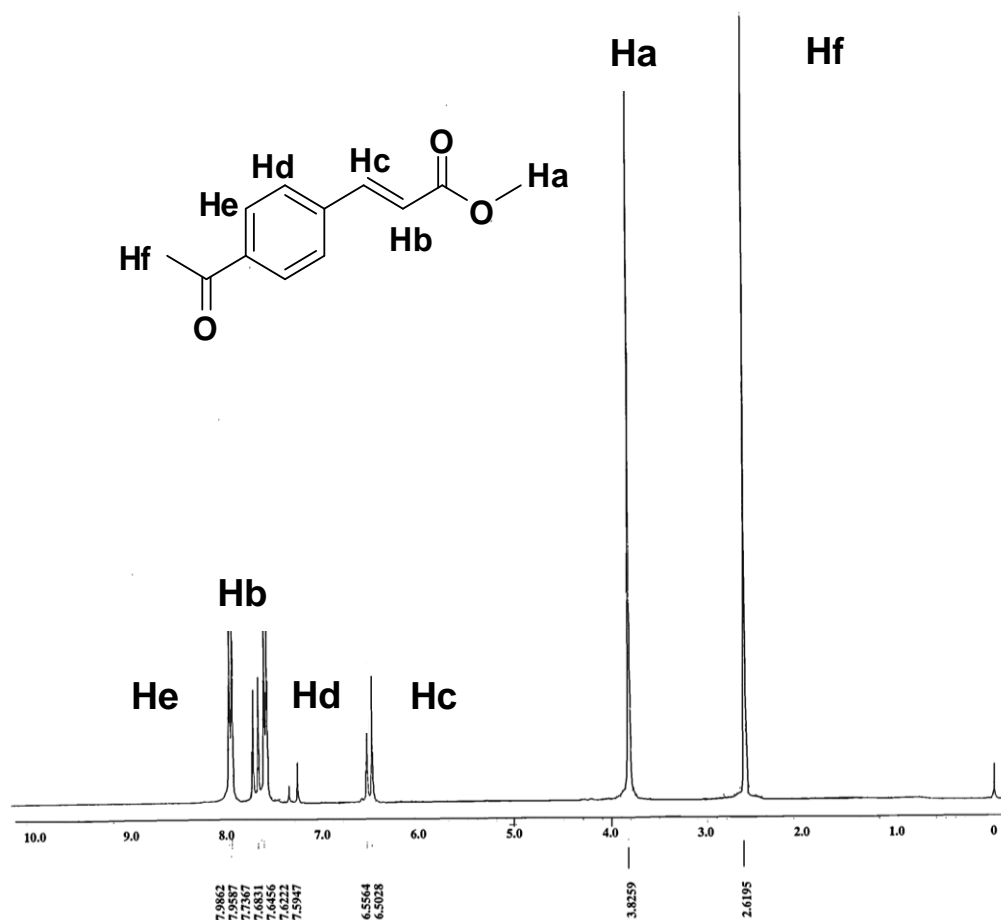
En el espectro de IR (Espectro 1) del producto **9**; podemos identificar la presencia de los enlaces  $Csp^3-H$  por las bandas de  $2957\text{ cm}^{-1}$ ,  $2926\text{ cm}^{-1}$  y  $2854\text{ cm}^{-1}$ , que pertenecen a la vibración de estiramiento de los grupos metilos, la banda de  $3013\text{ cm}^{-1}$  y  $3048\text{ cm}^{-1}$  pertenecen a la vibración de estiramiento de los enlaces  $Csp^2-H$ , en la región de  $2000 - 1800\text{ cm}^{-1}$  podemos observar las bandas de sobretono del sistema aromático. La presencia de los grupos carbonilos puede asignarse a las bandas de  $1712\text{ cm}^{-1}$  para el carbonilo del éster y en  $1684\text{ cm}^{-1}$  para el carbonilo de la cetona.<sup>46</sup>



**Espectro 1. Espectro de IR del 3-(4-acetilfenil) acrilato de metilo.**

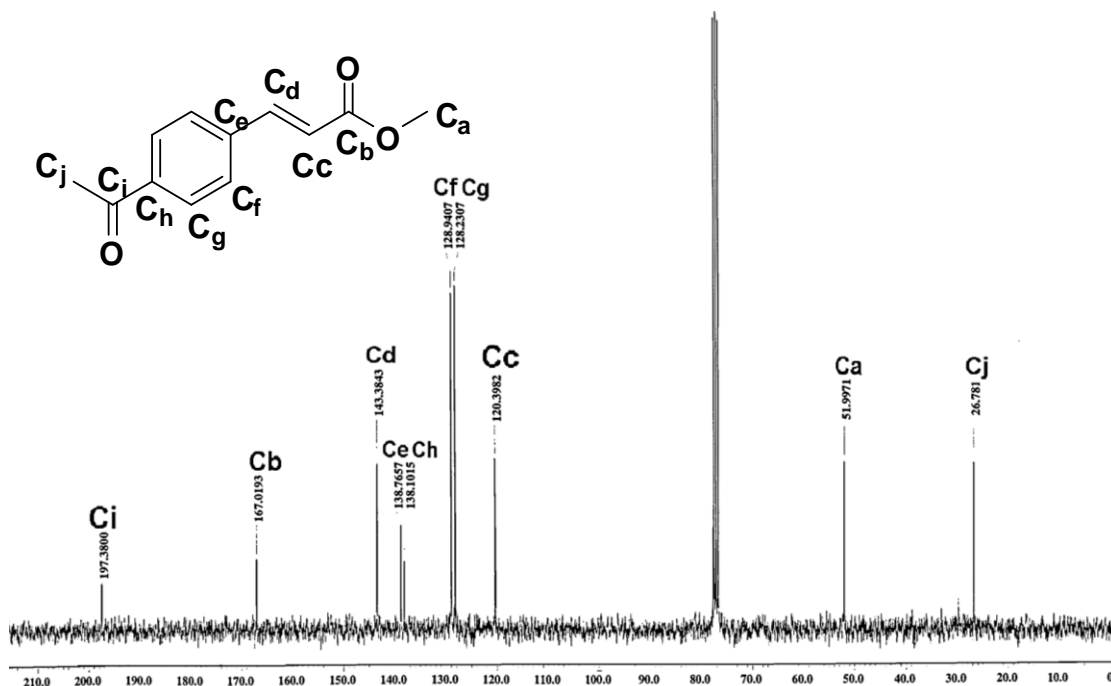
<sup>46</sup> Pretsch, E.; T. Clerk, T.; Seibl, J.; Simon, W. "Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos", Editorial Alhambra, 1980, Madrid.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Espectro 2) de **9**; se observa una señal simple con un desplazamiento de 2.62 ppm que corresponde al metilo del grupo acetilo (**Hf**), hacia campo más bajo, en 3.83 ppm se encuentra otra señal simple que integra para tres hidrógenos que se asigna al grupo metilo del éster (**Ha**), en 6.55 ppm se aprecia una señal doble que corresponde al hidrógeno **Hc**, esta señal se encuentra acoplada con la señal doble en 7.71 ppm (**Hb**), ambas señales con una constante de  $J = 16.1$  Hz valor característico debido a los hidrógenos de la olefina que tienen una geometría *trans*, en 7.63 y 7.97 ppm se observan dos señales dobles correspondientes al sistema AA' BB' del sistema aromático (**Hd**) y (**He**), con una  $J = 8.2$  Hz.



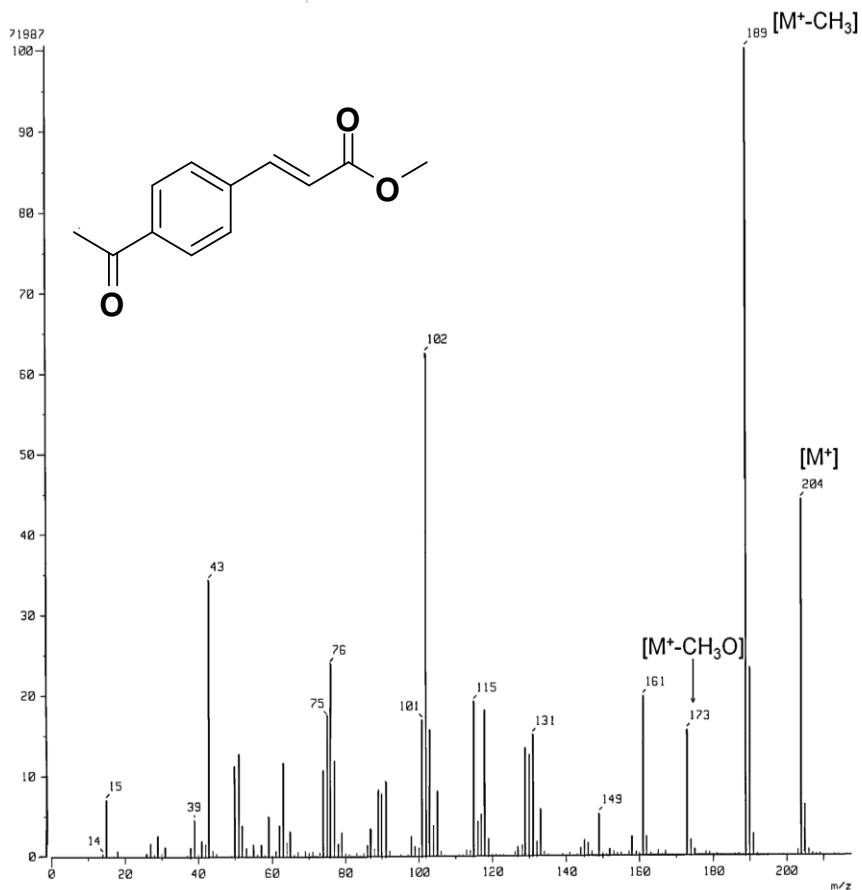
Espectro 2. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del 3-(4-acetilfenil) acrilato de metilo.

En el espectro de resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  (Espectro 3) de **9**; se observa una señal con un desplazamiento químico de 26.8 ppm, correspondiente al metilo del grupo acetilo **Cj**, hacia campos bajos, en 52 ppm se encuentra la señal debida al grupo metilo base de oxígeno del grupo éster (**Ca**), en 120.4 ppm se observa la señal del carbono del doble enlace **Cc**, en 128.9 y 128.3 se encuentran las señales de los carbonos del anillo aromático **Cf** y **Cg** respectivamente, en 138.8 ppm y 138.1 ppm se encuentran las señales de los carbonos *ipso* del anillo *para* sustituido del grupo fenilo **Ce** y **Ch**, en 143.4 ppm se aprecia la señal del **Cd** que pertenece al sistema de la doble ligadura, por último, hacia frecuencias más altas se encuentran dos señales correspondientes a los grupos carbonilos, asignándose la señal de 167 ppm al carbonilo del éster (**Cb**) y la señal de 197.4 ppm del grupo acetilo (**Ci**).



Espectro 3. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del 3-(4-acetilfenil) acrilato de metilo.

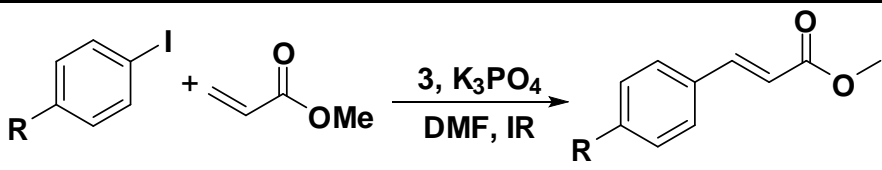
En el espectro de masas (Espectro 4) de **9**; se observa un pico en 204  $m/z$  que corresponde al ion molecular, el pico base presenta una relación de 189  $m/z$  que se asigna a la pérdida de un grupo metilo, en 173  $m/z$  se ve un pico que se atribuye a la pérdida de un grupo metoxilo característico de un éster.



**Espectro 4. Espectro de masas del 3-(4-acetilfenil) acrilato de metilo.**

Una vez caracterizados todos los ésteres del ácido cinámico, se probaron las reacciones de acoplamiento utilizando irradiación infrarroja como energía de activación para la reacción de Heck. La metodología empleada consiste en mezclar el yoduro de arilo, acrilato de metilo y  $K_3PO_4$  en 5 ml de DMF, posteriormente esta mezcla se irradia con una lámpara comercial de luz infrarroja de 250 W. Después de observar la formación del producto de acoplamiento por cromatografía en capa fina, se purifica el crudo de reacción por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla de hexano-acetato de etilo en una proporción de 99:1. En la tabla 2 se presentan los resultados de estos experimentos.

**Tabla 2. Reacción de Heck con luz infrarroja.**



Compuesto	Tiempo	% Rendimiento
<b>4</b> R = CH <sub>3</sub>	45 min	89
<b>5</b> R = CH <sub>3</sub> O	45 min	92
<b>6</b> R = NH <sub>2</sub>	45 min	90
<b>7</b> R = H	45 min	91
<b>8</b> R = NO <sub>2</sub>	6h	50
<b>9</b> R = COCH <sub>3</sub>	6h	53

Como se observa en la tabla 2 cuando se tienen grupos electrodonadores como sustituyentes se tiene una disminución importante en el tiempo de reacción al pasar de 2 horas a 45 minutos en comparación con grupos electroattractores en los que el tiempo de reacción disminuye de 12 horas a solo 6 horas, esto revela que la energía de infrarrojo favorece la reacción de acoplamiento. Por otro lado, es importante resaltar que existen informes que muestran que la reacción de acoplamiento puede ser favorecida utilizando temperaturas elevadas de reacción, siempre y cuando las materias



primas puedan soportar estas temperaturas,<sup>47</sup> por lo tanto, al estudiar la energía de infrarrojo para promover la reacción, se observa, experimentalmente, que la reacción se calienta más rápido logrando que el disolvente alcance la temperatura de reflujo en un tiempo más corto, así la reacción resulta más eficiente que al utilizar calentamiento conductivo convencional.

Para poder realizar un mejor análisis de los resultados experimentales es importante considerar dos parámetros que definen la actividad y la eficiencia de un catalizador el TON Y TOF (por sus siglas en inglés turn over number y turn over frequency, respectivamente). El TON se define como el número de veces que un catalizador realiza un ciclo catalítico por lo tanto este parámetro mide la actividad de un catalizador, el TOF se define como la velocidad con la cual un catalizador realiza un ciclo catalítico definiendo la eficiencia del catalizador. Las expresiones matemáticas para calcular ambos parámetros están indicadas en la Figura 8.

$$TON = \frac{\text{moles del producto de acoplamiento}}{\text{moles del catalizador}}$$

$$TOF = \frac{TON}{\text{tiempo de reacción}} = h^{-1}$$

**Figura 8. Ecuaciones matemáticas para el cálculo de TON y TOF.**

Con base a lo anterior, se calcularon los valores de TON y TOF para ambas condiciones de reacción utilizando la energía térmica convencional y la energía de infrarrojo (Tabla 3).

---

<sup>47</sup>Beletskaya, I.; Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.

**Tabla 3. Valor de TON para la reacción de acoplamiento.**

Compuesto		Energía Térmica Convencional TON	Energía de Infrarrojo TON
<b>4</b>	R = CH <sub>3</sub>	1900	1604
<b>5</b>	R = CH <sub>3</sub> O	1740	1864
<b>6</b>	R = NH <sub>2</sub>	1700	1715
<b>7</b>	R = H	1940	1558
<b>8</b>	R = NO <sub>2</sub>	1050	1197
<b>9</b>	R = COCH <sub>3</sub>	1060	1109

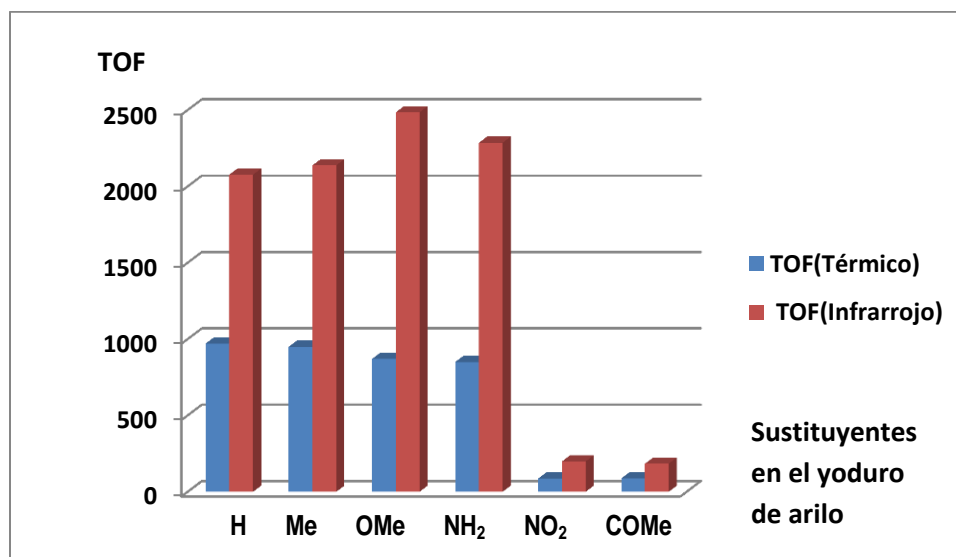
En la tabla 3 se observa que al cambiar de energía de activación se logra mantener la misma actividad del complejo ciclopaladado **3**, cabe destacar que los valores de TON superiores a  $1 \times 10^3$  indican que este complejo presenta una actividad catalítica muy buena.<sup>48</sup> Por lo regular cuando se utilizan sales de paladio típicas como cloruro de paladio o acetato de paladio como catalizadores en la reacción de Heck, las cargas de estas sales varían de 1 ó 5 % de catalizador, si comparamos estos valores con las cantidades utilizadas para el complejo **3** se puede observar que éste presenta una mejor actividad al utilizar una carga de catalizador de 0.05 %. Una vez que se conocen los valores de TON automáticamente puede conocerse la eficiencia del catalizador, en la tabla 4 se presenta los valores de TOF.

<sup>48</sup> Farina, V. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1553.

**Tabla 4. Valores de TOF para las reacciones de acoplamiento.**

Compuesto		Energía Térmica Convencional TOF	Energía de Infrarrojo TOF
4	CH <sub>3</sub>	959	2138
5	CH <sub>3</sub> O	870	2485
6	NH <sub>2</sub>	850	2286
7	H	970	2077
8	NO <sub>2</sub>	87	199.6
9	COCH <sub>3</sub>	88	184.8

En la gráfica 1 se ilustra la eficiencia de la reacción de acoplamiento tipo Heck.

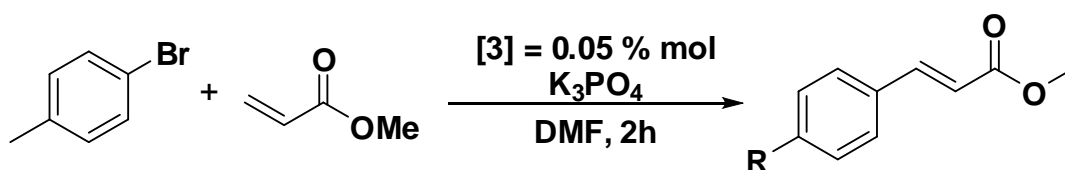


**Gráfica 1. Valores de TOF de infrarrojo vs calentamiento convencional, en la reacción de Heck.**

Como se observa en la gráfica 1; cuando se utiliza la energía térmica convencional se obtienen valores de TOF en un relación de  $1 \times 10^2$  sin embargo, al utilizar la energía de infrarrojo los valores de TOF aumentan a  $1 \times 10^3$  así que la eficiencia del catalizador **3** en la reacción de Heck con sustituyentes electrodonadores en el yoduro de arilo se duplica al utilizar esta energía de activación; Ocurre en menor proporción cuando se usan como sustituyentes en el yoduro de arilo grupos electroattractores en la reacción de Heck. Estos resultados representan un aporte importante para este sistema catalítico, dejando de manifiesto que la luz infrarroja ayuda a que la reacción se favorezca y se realice más rápidamente el acoplamiento C-C.

En la actualidad, existen diversos trabajos enfocados a generar nuevos sistemas catalíticos que favorezcan la reacción de Heck, empleando halogenuros de arilo no tan efectivos para esta reacción de acoplamiento, tal es el caso de bromuros y cloruros de arilo o por olefinas que tengan grupos electrodonadores, las ventajas del uso bromuros de arilo ó cloruros de arilos pueden ser las siguientes (a) los yoduros de arilo tienen por lo general una alto costo económico y son menos convenientes en términos de economía atómica (b) los cloruros de arilo son inherentemente más robustos y pueden tolerar un amplio rango de protocolos de reacción.<sup>49</sup>

Tomando en consideración lo anterior, se probó la reacción de Heck utilizando como halogenuro de arilo al 4-bromotolueno (Esquema 22). Bajo las condiciones de reacción previamente establecidas.



**Esquema 22. Reacción de Heck con 4-Bromotolueno.**

La manera en que se realizó la reacción de acoplamiento fue la siguiente: En un matraz bola se pone 1 equivalente de bromotolueno, con 1.1 equivalentes de acrilato

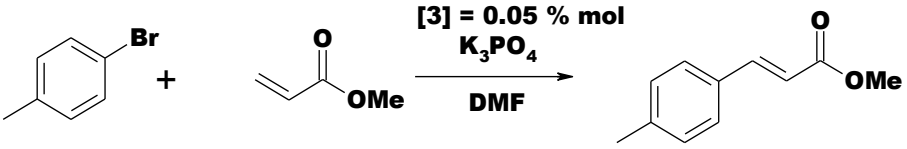
<sup>49</sup> Whitcombe, N.; J.; Hii, K. K.; Gibson; S. E. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 7449.

de metilo en 5 mL de DMF anhidra, posteriormente se adiciona 0.05 % mol de complejo **3** con 1 equivalente de la base  $K_3PO_4$ . Una vez mezclados todos los reactivos, se calienta la reacción a temperatura de reflujo. Después de 120 minutos de reacción se agregan 50 mL de agua destilada y se extrae con  $CH_2Cl_2$ , se separa la fase orgánica, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente.

La mezcla de reacción se purifica por cromatografía en columna, empleando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla de hexano y AcOEt en una relación de 99:1.

Cuando se probó la reacción bajo las condiciones óptimas de reacción, se observa que después de 2 horas de reacción, no se logra obtener el producto de acoplamiento, recuperándose el 4-bromotolueno, posteriormente, se repitió la reacción modificando el tiempo de reacción. En la tabla 5 se presentan los resultados obtenidos.

**Tabla 5. Reacción de Heck con bromotolueno a diferentes tiempos.**

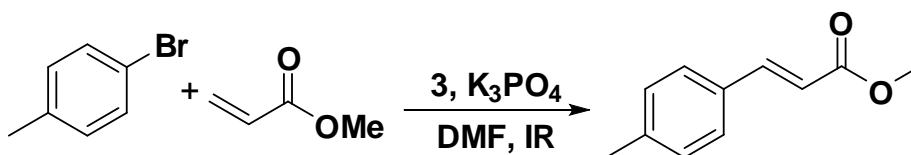
	
Tiempo (h)	% Rendimiento
2	0
4	0
5	0
8	0
24	Trazas

En la tabla 5 se observa que al aumentar el tiempo de reacción no se logra favorecer la formación del producto de acoplamiento. Esto se explica considerando que la dificultad al utilizar estos halogenuros en la reacción de Heck radica en la fuerza del enlace Ar-X, el cual es el siguiente:  $Ar-Cl > Ar-Br > Ar-I$  y que corresponde con las energías de disociación de enlace de 96 Kcal/mol, 81 Kcal/mol y 65 Kcal/mol,

respectivamente.<sup>50</sup> Además, esta tendencia también se ve reflejada en la habilidad de los halogenuros de arilo para experimentar la reacción de adición oxidativa con los complejos de paladio 0, la cual es la siguiente: Ar-Cl < Ar-Br < Ar-I.

Una modificación importante a la reacción de Heck, involucra el uso de aditivos que aceleran la reacción, empleándose para este propósito sales cuaternarias de amonio y bases inorgánicas, conocidas como las condiciones de Jeffery: Pd(OAc)<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ó NaHCO<sub>3</sub>, *n*-Bu<sub>4</sub>NX (X=Br, Cl), DMF, NMP ó DMSO como disolvente.<sup>51</sup> Bajo estas condiciones los cloruros y bromuros de arilo, pueden utilizarse como materia prima de partida en la reacción de Heck de manera efectiva.<sup>52</sup>

En este contexto, se probó la reacción de acoplamiento con las siguientes condiciones de reacción: utilizando como aditivo bromuro de tetrabutilamonio (*n*-Bu<sub>4</sub>NBr), una carga de catalizador de 0.05% en mol, DMF como disolvente y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, como base. La metodología empleada consiste en colocar en un matraz 1 equivalente de 4-bromotolueno, 1.1 equivalentes de acrilato de metilo, 1 equivalente de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y bromuro de *n*-tetrabutilamonio (*n*-Bu<sub>4</sub>NBr), en 5 ml de DMF (Esquema 23), Se coloca un refrigerante en posición de reflujo y se calienta la reacción a temperatura de reflujo usando energía de infrarrojo. Después de observar la formación del producto de acoplamiento por cromatografía en capa fina se agregan 50 mL de agua destilada y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se separa la fase orgánica, se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente, se purifica el crudo de reacción por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla de hexano-acetato de etilo en una proporción de 99:1.



**Esquema 23. Reacción de Heck con bromotolueno y luz infrarroja.**

<sup>50</sup> Grushin, V. V.; Alper; H. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047.

<sup>51</sup> (a) Jeffery; T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667. (b) Jeffery; T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1287.

<sup>52</sup> Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113.

Los primeros experimentos que se realizaron bajo estas condiciones fueron con la finalidad de encontrar la concentración adecuada del aditivo, en la tabla 6 se presentan los resultados de estas pruebas que se obtuvieron después de purificar por cromatografía en columna.

**Tabla 6. Reacción de Heck variando la concentración del aditivo.**

Experimento	% <i>n</i> -Bu <sub>4</sub> NBr	% Rendimiento	Tiempo (h)
1	50	57	4
2	40	62	4
3	30	49	24
4	20	80	24
5	15	73	24
6	10	28	24

Como se observa en la tabla 6 el mejor resultado fue el experimento 4 que corresponde a la concentración de 20 % en mol de aditivo con respecto al 4-bromotolueno y 24 h de calentamiento.

Una vez encontrada la carga óptima del aditivo se realizaron diferentes experimentos con la finalidad de observar si la energía de infrarrojo ayuda a que la reacción sea más efectiva. Se obtiene el producto de acoplamiento **4** en un tiempo de reacción de 45 minutos, con un rendimiento de 79%. Al comparar el resultado de la reacción de Heck (Esquema 23) con luz infrarroja y calentamiento térmico convencional (Esquema 22) se observa que al utilizar la luz infrarroja como fuente de energía se disminuye el tiempo de reacción significativamente pues de 12 horas de reacción se pasa a solo 45 minutos. Acentuando nuevamente que el utilizar la energía de infrarrojo como energía de activación en la reacción de acoplamiento favorece el accionar del sistema catalítico.

Cabe destacar que entre las aportaciones de este trabajo se encuentra que la síntesis de ésteres derivados del ácido cinámico puede realizarse empleando como sistema catalítico un complejo ciclopaladado; lo cual permite que esta metodología sea de gran utilidad en la síntesis de productos naturales, compuestos orgánicos y heterocíclicos.



# Conclusión

Se logró la síntesis del complejo **3** derivado del ferrocenotiocarboxilato de O-etilo el cual se utilizó con éxito como catalizador en la reacción de Heck.

Se determinó que la reacción de Heck empleando el complejo **3** como precursor catalítico es sensible a la naturaleza de los sustituyentes presentes en el yoduro de arilo observándose que la presencia de sustituyentes electrodonadores en este sustrato favorece un mejor rendimiento de la reacción de Heck.

Se encontraron las condiciones óptimas para la reacción de acoplamiento utilizando como material de partida el 4-bromo tolueno.

Se evaluó y comparó la eficiencia del complejo ciclopaladado **3** en la reacción de Heck encontrándose que la eficiencia de la reacción medida por el cálculo de TOF fue mayor al irradiar la reacción con infrarrojo comparado con el método térmico convencional.

Se obtuvieron 6 ésteres derivados del ácido cinámico, 3-(4-metilfenil) acrilato de metilo, 3-(4-metoxifenil) acrilato de metilo, 3-(4-aminofenil) acrilato de metilo, 3-fenil acrilato de metilo, 3-(4-nitrofenil) acrilato de metilo, 3-(4-acetilfenil) acrilato de metilo mediante la reacción de Heck.