



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS DE COMPUESTOS HETEROAROMÁTICOS CON  
PROPIEDADES SEMICONDUCTORAS PARA CELDAS SOLARES  
ORGÁNICAS A TRAVÉS DE ACOPLAMIENTOS CATALIZADOS POR  
HIERRO**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**QUÍMICO**

PRESENTA

GUSTAVO PERALTA PACHECO

DIRECTORA DE TESIS: DRA. MARTHA E. ALBORES VELASCO



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2021



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: Martha Eugenia Albores Velasco

VOCAL: Profesor: Fernando León Cedeño

SECRETARIO: Profesor: Ana Adela Sánchez Mendoza

1er. SUPLENTE: Profesor: Juan Gómez Dueñas

2º SUPLENTE: Profesor: Lucero González Sebastián

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO 202 – UNIDAD DE POSGRADO

FACULTAD DE QUÍMICA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ASESOR DEL TEMA:

DRA. MARTHA E. ALBORES VELASCO \_\_\_\_\_

SUSTENTANTE:

GUSTAVO PERALTA PACHECO \_\_\_\_\_

# Agradecimientos.

A CONACYT por el financiamiento económico para el desarrollo de esta tesis, con el número de proyecto 245754

Al Departamento de Superación Académica por la beca concedida a través del Subprograma 127 Formación Básica en Investigación

# Contenido.

1. Introducción. ....	6
2. Antecedentes. ....	8
2.1 Celdas Solares Orgánicas.....	8
2.1.1 Estructura y principio de funcionamiento .....	8
2.1.2 Composición .....	10
2.2 Proyecto "Energía Limpia" de Harvard .....	10
2.3 Acoplamientos cruzados catalizados por hierro.....	13
2.3.1 Perspectiva Histórica.....	13
2.3.2 Mecanismos de reacción .....	15
2.4 Heteropentalenos .....	25
2.4.1 Tienotiofenos.....	26
2.4.2 Tieno[3,4-b]tiofeno .....	28
3. Objetivos.....	32
3.1 Objetivos Particulares .....	32
4. Discusión y Resultados. ....	32
4.1 Análisis retrosintético .....	32
4.2 Síntesis de 2-aminopiridina .....	35
4.3 Síntesis de 2-amino-5-cloropiridina .....	36
4.4 Síntesis de trifluorometansulfonato de 5-cloropiridin-2-ilo .....	38
4.5 Síntesis de 4-metilbencensulfonato de 5-cloropiridin-2-ilo .....	40
4.6 Síntesis de 2-bromo-5-cloropiridina.....	41
4.7 Síntesis de 5-cloro-2-fenilpiridina.....	43
4.8 Síntesis de ácido 2-tiofencarboxílico .....	47
4.9 Síntesis de bis(2,2-dimetoxietil)disulfuro.....	49

4.10 Síntesis de ácido 3-(2,2-dimetoxietilsulfanil)tiofen-2-carboxílico .....	52
4.11 Síntesis de ácido 6-tieno[3,4-b]tiofencarboxílico.....	56
4.12 Síntesis de 5-(5-bromotiofen-2-il)-2-fenilpiridina .....	58
5. Conclusiones.....	60
6. Sección experimental. ....	62
7. Referencias.....	73
Anexo. Espectroscopía Estructural.....	80

# 1. Introducción.

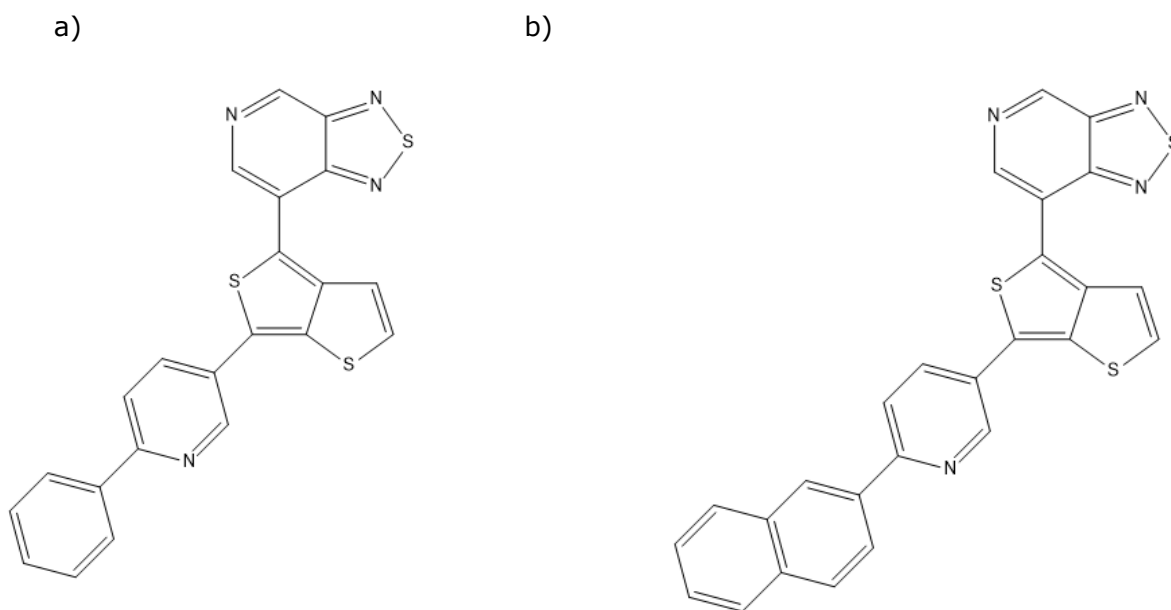
El cambio climático se debe, en gran parte, a los métodos actuales de producción de energía: el 60% de las emisiones de gases de efecto invernadero se producen por esta actividad.<sup>1</sup> Además, se estima que restan alrededor de 23 años para agotar las reservas mundiales de petróleo y de 25 años para agotar las de gas natural.<sup>2</sup>

La búsqueda de nuevas alternativas, más limpias y eficaces, para obtener energía, gira actualmente en torno a la energía solar, cuya disponibilidad excede en varios órdenes de magnitud cualquier demanda futura.<sup>3,4</sup>

La tecnología actual para convertir energía solar en energía eléctrica está basada en celdas de silicio, es muy costosa ya que se requiere de una alta cantidad de energía durante la manufactura, y sus productos poseen múltiples desventajas de manejo y resistencia.<sup>4</sup> Las celdas solares con compuestos orgánicos son una nueva alternativa: incorporan ventajas como funcionalidad química para modificar sus propiedades, manufactura simple, bajo impacto ambiental y compatibilidad con soportes flexibles.<sup>3</sup> Debido a su naturaleza, se trabaja con estructuras químicas definidas y reproducibles,<sup>3</sup> pero el diseño a nivel molecular de los mejores materiales para las celdas requiere inversión de tiempo y de recursos. Con este antecedente, se inició el Proyecto de Energía Limpia de Harvard (CEP, por sus siglas en inglés), que presentó una biblioteca de compuestos orgánicos heteroaromáticos prometedores para ser usados como materiales útiles en celdas solares, realizando numerosos cálculos teóricos que, entre otros parámetros, incluyen su eficiencia en la conversión de energía.<sup>4,5</sup>

En el presente trabajo se estableció como objetivo sintetizar monómeros y dímeros constituyentes de los tetrámeros que se muestran en la **Figura**

**1**, denominados **415** (7-(6-(6-fenilpiridin-3-il)tieno[3,4-b]tiofen-4-il)-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-c]piridina) y **621** (7-(6-(6-(naftalen-2-il)piridin-3-il)tieno[3,4-b]tiofen-4-il)-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-c]piridina) por el grupo de Harvard, y son candidatos para la construcción de celdas solares.



**Figura 1.** Tetrámeros propuestos para síntesis y caracterización espectroscópica.

a) 7-(6-(6-fenilpiridin-3-il)tieno[3,4-b]tiofen-4-il)-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-c]piridina (**415**)

b) 7-(6-(6-(naftalen-2-il)piridin-3-il)tieno[3,4-b]tiofen-4-il)-[1,2,5]tiadiazolo[3,4-c]piridina (**621**)

La síntesis de los materiales a sintetizar requiere acoplamientos carbono-carbono para enlazar los monómeros aromáticos o heteroaromáticos entre sí; tradicionalmente éstos se realizan mediante catálisis con paladio, el cual se considera un metal precioso por su escasez, aunque sus compuestos son carcinógenos y poseen un elevado nivel de toxicidad.<sup>6</sup>



Estas desventajas se han superado con la catálisis de otros metales como hierro, cobalto y cromo,<sup>7-10</sup> que emulan la actividad catalítica del paladio a menores costos y menor toxicidad, convirtiéndolos en una alternativa más ecológica.

En este trabajo se optó por el uso de hierro para la síntesis de los tetrámeros mencionados por su abundancia en la corteza terrestre y por la menor toxicidad de sus compuestos.<sup>7,8,11</sup>

## 2. Antecedentes.

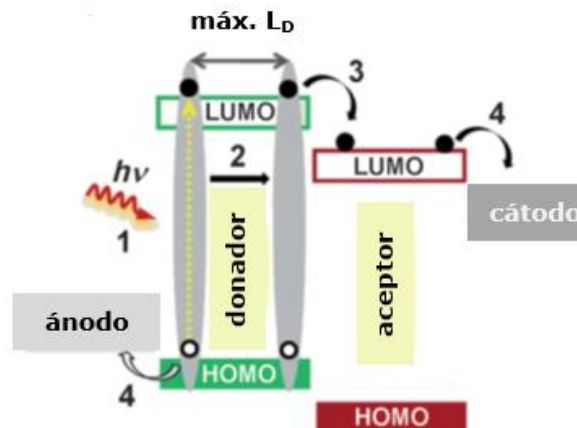
### 2.1 Celdas Solares Orgánicas

#### 2.1.1 Estructura y principio de funcionamiento

Una celda solar orgánica en su forma más simple consta de un ánodo, un cátodo y una "capa activa". En las celdas de "heterounión", la capa activa está formada a su vez por una capa de un material aceptor (A) (semiconductor tipo n) y una capa de un material donador (D) (semiconductor tipo p), o por una mezcla de ambos materiales en una sola capa (conocida también como capa intrínseca).<sup>3</sup> En otras celdas de heterounión, la capa activa puede estar formada por otros materiales que mejoran el desempeño de la celda, como puentes  $\pi$ , que son compuestos con estructuras planas, conjugadas y rígidas que aumentan la densidad de corriente al mejorar el transporte de carga,<sup>3</sup> capas de bloqueo de excitones que eliminan el transporte de los excitones hacia el cátodo para evitar su extinción y que además reducen la permeabilidad de la capa activa al oxígeno y al agua, alargando el tiempo útil de los componentes; entre otras.<sup>12</sup>

Al incidir energía luminosa sobre el material donador, se generan excitones: un estado móvil excitado formado por un par “electrón-hueco” que no se disocia térmicamente<sup>13</sup> en el sitio de incidencia, debido a su fuerte interacción Coulómbica. Tras la difusión de los excitones a la hetero-unión de la misma capa activa, es posible su disociación y la formación de portadores de carga gracias a las diferencias de energía entre los LUMOs del donador y del aceptor, generando una fotocorriente.<sup>3,13</sup> Este mecanismo se ilustra en la **Figura 2** y da origen a la categoría de celdas solares excitónicas.<sup>13</sup>

Debido a que el proceso se lleva a cabo principalmente en la heterounión, una celda de capa intrínseca maximiza la disociación de los excitones,<sup>14</sup> sin embargo, la presencia conjunta del donador también aumenta la frecuencia de recombinación, disminuyendo la corriente fotogenerada.<sup>3</sup>



**Figura 2.** Mecanismo de fotogeneración de corriente en una celda solar orgánica.<sup>3</sup>

### 2.1.2 Composición

Los materiales usados como donadores son, comúnmente, moléculas orgánicas pequeñas –generalmente con sistemas  $\pi$  altamente conjugados-. También se usan dendrímeros, colorantes y polímeros.<sup>3,15</sup> Los materiales aceptores no han sido ampliamente investigados: se emplean fullerenos ( $C_{60}$ ,  $C_{70}$ ) o sus derivados para aumentar su solubilidad en disolventes orgánicos<sup>3,14</sup> u otras moléculas con sistemas  $\pi$  extendidos y grupos electroattractores.<sup>3</sup> El uso de múltiples capas “donador-aceptor” ha demostrado generar una mayor eficiencia.<sup>3,15</sup>

Los métodos más usados para la fabricación de capas activas son: deposición en fase vapor, evaporación al vacío, evaporación térmica del disolvente y moldeo por rotación.<sup>3,16,17</sup>

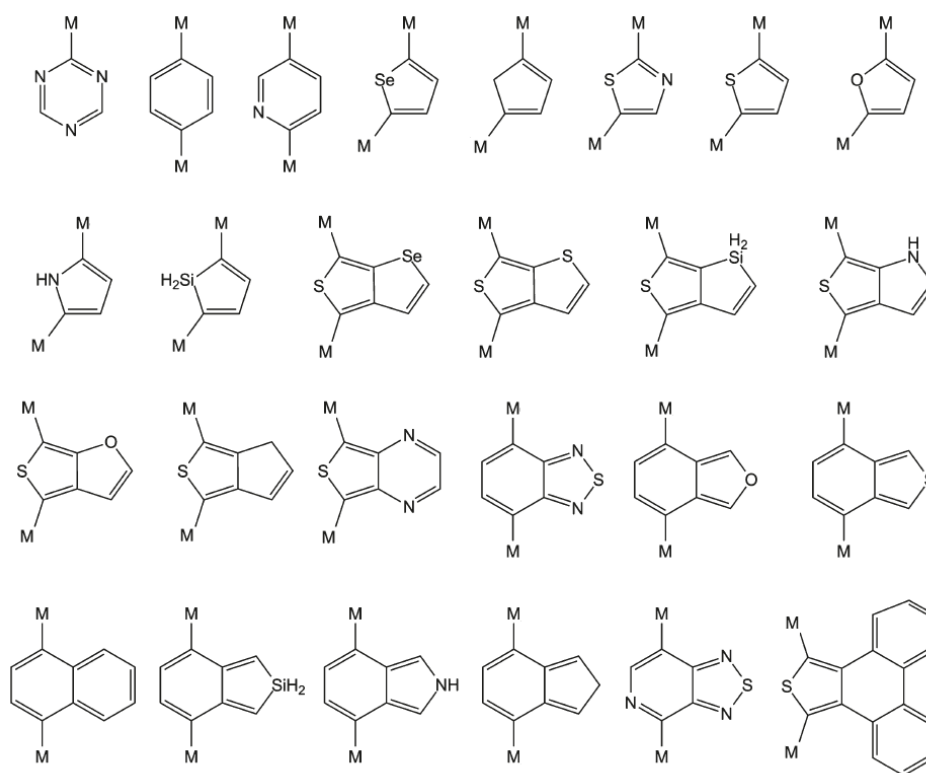
Es importante hacer énfasis en que no solo las propiedades electrónicas de los materiales usados determinan el desempeño de una celda: también la morfología de la capa activa tiene un papel preponderante.<sup>3,14,18</sup>

La compleja relación entre la morfología y los parámetros de la celda aún está en fase de investigación, los primeros estudios teóricos presentan grandes retos a nivel computacional debido a la complejidad de los cálculos y a la potencia requerida para llevarlos a cabo.<sup>3,4</sup> De forma general, los procesos de alineación térmica posfabricación favorecen el autoensamblaje y, por ende, mejoran la eficiencia de las celdas.<sup>3,14,19</sup>

## 2.2 Proyecto “Energía Limpia” de Harvard

El objetivo principal del Proyecto Energía Limpia (CEP, por sus siglas en inglés) es la caracterización de una amplia biblioteca de moléculas candidatas a ser usadas como materiales fotovoltaicos<sup>4</sup> (principalmente

como materiales donadores). Esta biblioteca se formó a partir de 26 compuestos heterocíclicos que se han usado anteriormente en dispositivos fotovoltaicos (**Figura 3**), y se enlazaron siguiendo posibles conectividades para formar oligómeros de 3 o 4 bloques.<sup>4,5</sup> De antemano se sabe que no todos los sistemas propuestos podrán sintetizarse, pero los intentos podrían contribuir a iniciar el conocimiento de su química.<sup>5</sup>



**Figura 3.** Los 26 bloques de construcción para formar los oligómeros. Los sustituyentes M representan sitios de enlace propuestos.

La investigación tradicional sobre estos materiales se basa en un ciclo de “diseño-síntesis-caracterización-optimización”, pero resulta lenta y costosa.<sup>5</sup> El proyecto “Energía Limpia” transforma este proceso en un problema de química computacional que excluye tempranamente los

oligómeros potencialmente ineficaces. El proceso no está exento de dificultades, principalmente asociadas a la limitada capacidad de cálculo computacional y a su tiempo de ejecución.

El proyecto de Harvard tiene una estructura jerárquica: primero se llevó a cabo un análisis de propiedades moleculares usando la Teoría de "Funcionales de Densidad" y métodos de Hartree-Fock para determinar los mejores candidatos, los cuales pasarán posteriormente a un estudio más detallado que demanda mayores recursos computacionales.<sup>4,5</sup> Se han publicado los resultados obtenidos para las moléculas en fase gaseosa, los cuales muestran resultados aceptables para algunos parámetros independientes de la morfología o de las interacciones de fase cuando se comparan con una calibración experimental, con la que también se realizan algunas correcciones.

Se planteó llevar a cabo un análisis más detallado orientado a las interacciones intermoleculares y de fase condensada para algunos de los sistemas más prometedores; sin embargo, no hay publicaciones recientes a este respecto. Los posibles candidatos pasaron con anterioridad por un análisis conformacional no exhaustivo para identificar posibles alteraciones estructurales con las interacciones intermoleculares.<sup>4</sup>

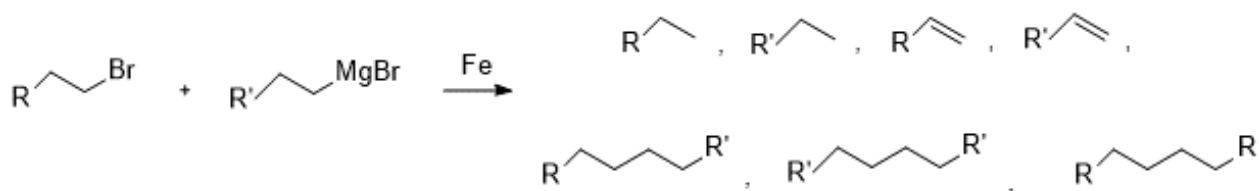
Los oligómeros propuestos se definen como "alternantes", es decir, se basan en un patrón compuesto de un monómero electroceptor seguido de uno electrodonador; esto es análogo al uso de polímeros alternantes que, se ha demostrado, evitan pérdidas de energía y aumentan la región del espectro electromagnético de la luz solar en el cual que es posible la absorción de fotones.<sup>14</sup>

En el proyecto Harvard se pretende establecer relaciones estructura-propiedades electrónicas y se espera que contribuyan a un desarrollo acelerado en el área de dispositivos fotovoltaicos.<sup>4</sup>

## 2.3 Acoplamientos cruzados catalizados por hierro

### 2.3.1 Perspectiva Histórica

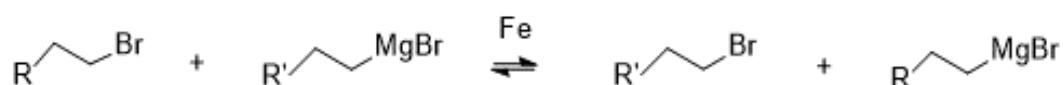
Kharasch describió por primera vez la reacción entre reactivos de Grignard y haluros de alquilo, catalizada por metales de transición: la "Reacción de Kharasch" produce diferentes compuestos, como se muestra en el **Esquema 1**; en contraposición con la reactividad de la mayoría de los bromuros, que no reaccionan en ausencia de hierro bajo estas condiciones.<sup>20</sup>



**Esquema 1.** Reacción general entre haluros de alquilo y reactivos de Grignard, catalizada por metales de transición.

La distribución de productos depende de la estructura del sustrato empleado, del metal de transición y de su concentración. Esta reacción fue recuperada por Tamura y Kochi,<sup>20</sup> quienes llevaron a cabo un extenso estudio usando hierro para los acoplamientos alquilo-alquilo e incluyeron información cinética. El nivel de complejidad de la reacción no permitió llevar a cabo un estudio más profundo, ya que, además de las reacciones secundarias que forman los productos mencionados, se debe considerar la transmetalación entre el reactivo de Grignard y el haluro en los casos en los que no poseen el mismo grupo alquilo<sup>20</sup> (**Esquema 2**). Esto complica la interpretación de resultados.<sup>20</sup>

Tamura y Kochi también realizaron un intento de establecer el mecanismo de reacción basándose en la captura de radicales, siendo que los únicos presentes son los generados por el halogenuro de alquilo.<sup>20</sup> Hasta hoy no se ha podido determinar completamente el mecanismo de esta reacción debido a la inestabilidad térmica de los intermediarios, a su alta sensibilidad y a su corto tiempo de vida.<sup>20-23</sup> Existen propuestas que consideran especies catalíticas de hierro en numerosos estados de oxidación, entre los que se incluyen Fe(-II), Fe(-I), Fe(0), Fe(I) y Fe(II).<sup>22-25</sup>



**Esquema 2.** Reacción de intercambio de grupos funcionales entre reactivos de alquilmagnesio y halogenuros de alquilo, catalizada por hierro.

Una observación relevante para el uso de la reacción es que los productos principales en el acoplamiento alquilo-alquilo son los de desproporción, aunque se obtienen cantidades significativas de producto de acoplamiento cruzado cuando el reactivo de Grignard no posee hidrógenos  $\beta$ .<sup>20,26</sup> Esto limitó la aplicación de esta reacción a algunos sustratos con los que se obtenían altos rendimientos y contribuyó, junto con el éxito del uso de paladio y de níquel, a disminuir el interés en esta reacción.<sup>22</sup>

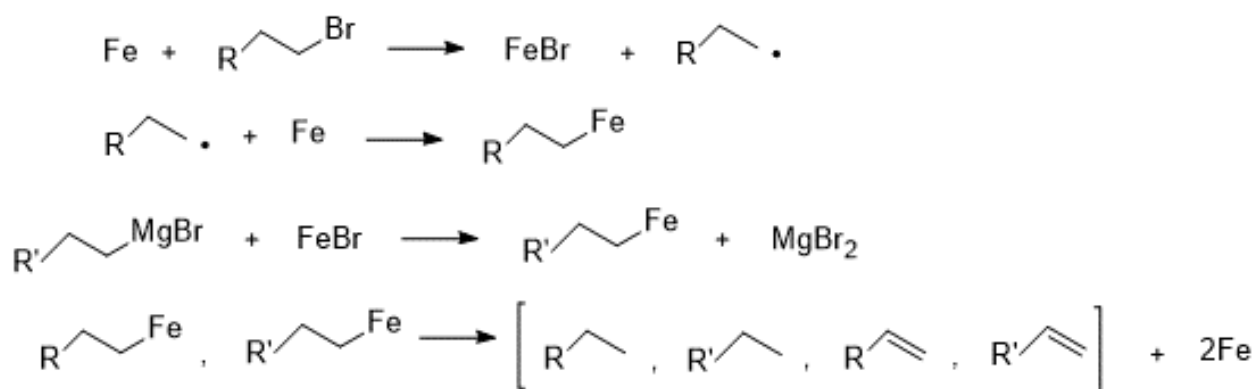
Posteriormente, Fürstner *et al.*<sup>7</sup> retomaron las investigaciones anteriores y las aplicaron al acoplamiento cruzado, incorporando la ventaja de no usar ligantes auxiliares ni tiempos de reacción largos.<sup>27</sup> Se lograron rendimientos de buenos a excelentes en el acoplamiento entre cloruros, tosilatos y triflatos de arilo con reactivos de alquil-Grignard, incluso cuando estos poseían hidrógenos  $\beta$ ; sin embargo, los halogenuros sólo

reaccionaron si se encontraban desactivados ya que de no estarlo se generaba principalmente el producto de homoacoplamiento, observación ya estudiada por Kharasch. Se concluyó que la presencia de halogenuros, especialmente halogenuros de arilo, cataliza la dimerización oxidativa,<sup>28</sup> lo que abrió la posibilidad de acoplamientos arilo-heteroarilo debido a que los heterociclos desactivados tienen un menor potencial de oxidación.<sup>22</sup>

Actualmente, se han desarrollado numerosas metodologías para optimizar este tipo de acoplamientos, especialmente para suprimir el homoacoplamiento del reactivo de Grignard, haciendo uso de aditivos<sup>29-31</sup> o simplemente con calentamiento a reflujo.<sup>32</sup>

### 2.3.2 Mecanismos de reacción

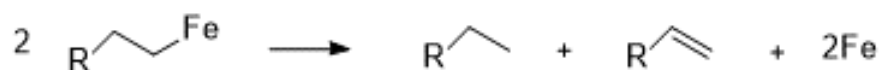
Con los resultados cinéticos de primer orden respecto al halogenuro de alquilo y a la sal de hierro, y con la captura de radicales provenientes de la ruptura homolítica del halogenuro de alquilo, Kochi propuso el mecanismo de reacción mostrado en el **Esquema 3**.



**Esquema 3.** Propuesta de mecanismo de reacción de Kochi,<sup>20</sup> donde Fe representa la especie catalítica de hierro y se propuso originalmente como un compuesto de coordinación entre el átomo metálico y el reactivo de Grignard.



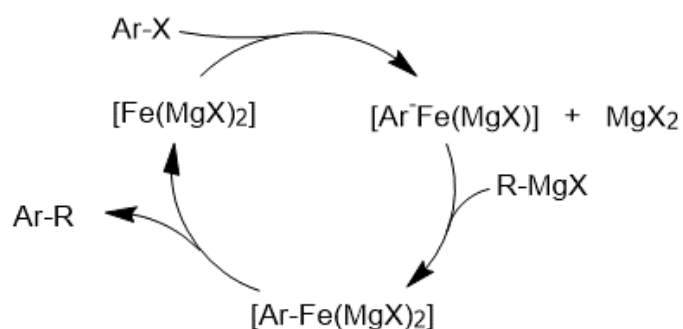
Este mecanismo justifica que la reacción sea homogénea ya que las especies de organohierro son solubles en THF, y su descomposición genera los productos de desproporción<sup>20</sup> (**Esquema 4**).



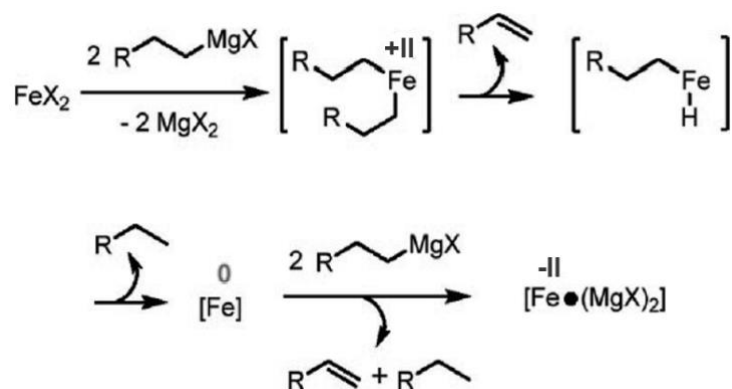
**Esquema 4.** Descomposición de los intermediarios de alquilhierro para generar los productos de desproporción.

La presencia de otros productos de desproporción es resultado de la descomposición de los productos de metátesis (**Esquema 2**); sin embargo, no representa un proceso predominante.<sup>20,22</sup> Para explicar el envejecimiento de la especie catalítica y su consecuente desactivación, se propuso la formación de "agregados",<sup>20</sup> proceso que se observa frecuentemente en ausencia de ligantes auxiliares.<sup>25,33</sup>

Fürstner *et al.* tomaron el antecedente de los reactivos de Grignard para proponer un mecanismo de reacción que incluye especies de hierro altamente reducidas (carga formal -II), las cuales podrían adicionar oxidativamente halogenuros de arilo,<sup>22</sup> y establecieron un ciclo catalítico para el acoplamiento con sustratos aromáticos (**Esquema 5a**). Esta es la propuesta más conocida.<sup>33</sup>

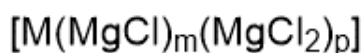


**Esquema 5a.** Ciclo catalítico propuesto por Fürstner *et al.* para el acoplamiento cruzado.<sup>22</sup>



**Esquema 5b.** Proceso de formación del reactivo de Grignard inorgánico.<sup>23</sup> Se muestran los estados formales de oxidación del átomo metálico.

Los reactivos de Grignard inorgánicos sin ligantes estabilizadores se descubrieron con la preparación de níquel dopado con magnesio, para almacenar hidrógeno.<sup>34</sup> Se realizó un estudio más detallado cuando se desarrolló la síntesis de compuestos intermetálicos, a través de la cual se obtenían disoluciones oscuras que contenían un halógeno, el metal de transición y magnesio. Se concluyó, mediante análisis cuantitativo de las disoluciones y de los productos de hidrólisis, que se trataba de especies organometálicas cuya reactividad coincidía con la fórmula general mostrada en el **Esquema 6**, para la mayoría de los metales estudiados, que implica la formación de enlaces magnesio-metal de transición.<sup>34</sup>

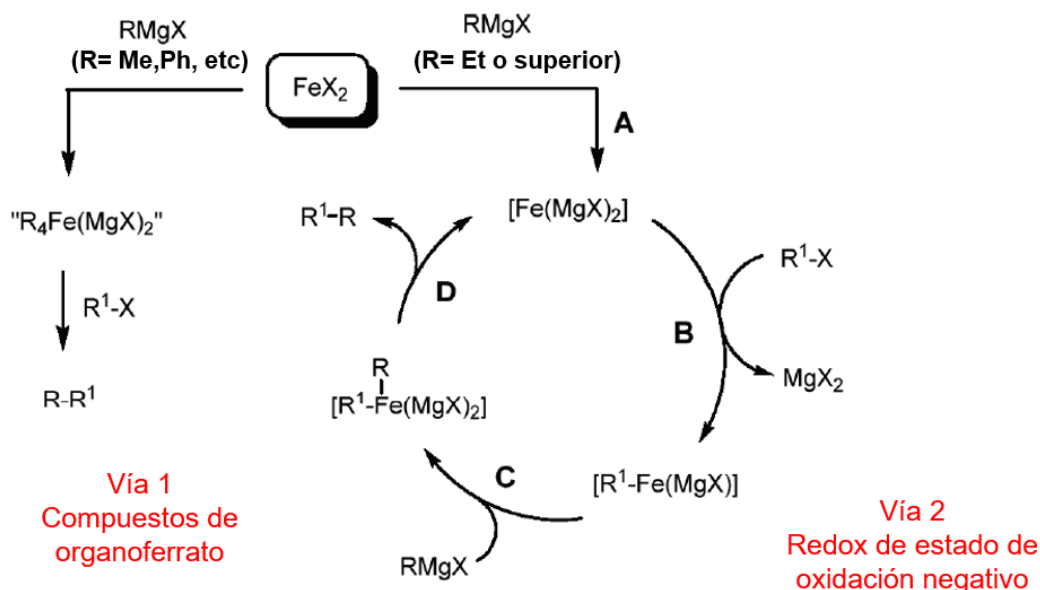


**Esquema 6.** Fórmula general de un reactivo de Grignard Inorgánico, donde el metal M puede ser níquel, paladio, hierro, platino, rutenio, rodio o iridio. Los valores de m pueden variar de 1 a 3, y los de p de 0 a 1.

Aunque para paladio se obtuvieron buenos rendimientos, en el caso del hierro los resultados no fueron suficientemente satisfactorios y no se

continuó con su aplicación como reactivo de Grignard inorgánico, por su baja estabilidad.

La formación de los reactivos de Grignard inorgánicos requiere que el compuesto de organohierro pueda efectuar una  $\beta$ -eliminación de hidruro,<sup>23</sup> (**Esquema 5b**), por lo que, en un estudio posterior, se propuso la posibilidad de dos vías de reacción<sup>23</sup> (**Esquema 7**).



**Esquema 7.** Propuesta de mecanismo de reacción diferenciado según la capacidad del reactivo de Grignard de efectuar  $\beta$ -eliminación de hidruro

Esto justifica la diferente reactividad observada por Kochi para organomagnesianos con hidrógenos  $\beta$ .

### 2.3.2.1 Sustratos que no pueden sufrir $\beta$ -eliminación

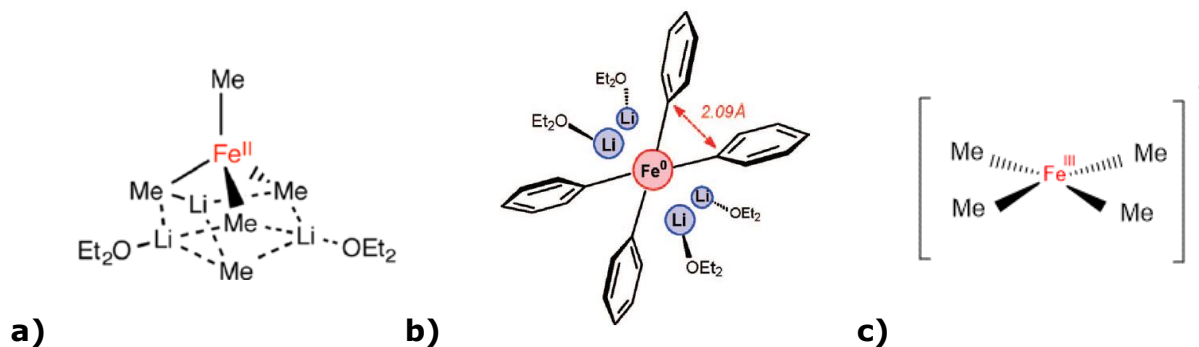
Para justificar la vía de los compuestos organoferrato, Fürstner *et al.* sintetizaron dos intermediarios de organohierro, reduciendo  $\text{FeCl}_3$  con compuestos organolitiados incapaces de efectuar  $\beta$ -eliminaciones,

análogos a los obtenidos con la reducción con reactivos de Grignard y demostraron la capacidad del compuesto **a)** (**Figura 4**) de alquilar sustratos muy activados, como cloruros de ácido, y la capacidad del compuesto **b)** (**Figura 4**) de catalizar reacciones de acoplamiento cruzado.<sup>23</sup>

Sin embargo, las especies descritas no necesariamente corresponden a las que se forman con la reacción con reactivos de Grignard, ya que éstos son menos nucleofílicos, estabilizan en menor grado al compuesto de organohierro,<sup>24</sup> y la temperatura a la que se aislaron no corresponde a la que se usa habitualmente en esta clase de acoplamientos.

Neiding<sup>35</sup> publicó que el complejo formado al hacer reaccionar cualquier precursor de hierro con el respectivo reactivo de Grignard, incluso en exceso a  $-80^{\circ}\text{C}$ , es el compuesto **c)** (**Figura 4**), que carece de actividad catalítica y que, al ser calentado, produce el cúmulo metálico  $[\text{MgCl}(\text{THF})_5][\text{Fe}_8\text{Me}_{12}]$ , capaz de catalizar acoplamientos cruzados en presencia de reactivo de Grignard; esto explicaría las observaciones realizadas previamente por Kochi.<sup>37</sup>

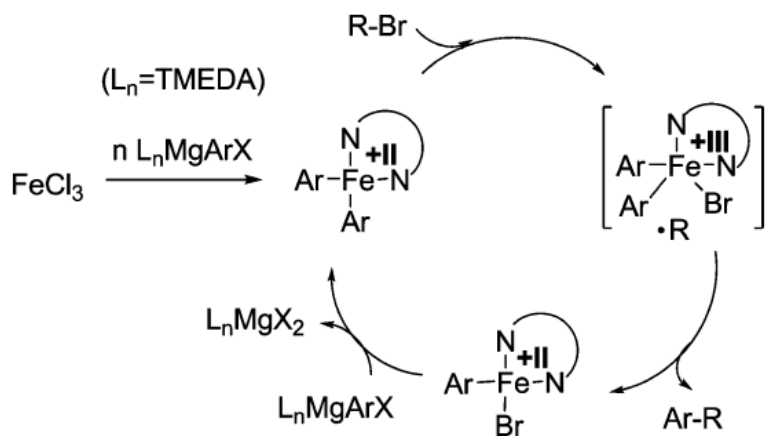
Algunos argumentos por los cuales las especies de Fe(II) se cuestionan como potenciales candidatos a ser catalizadores en acoplamientos con hierro, incluyen su tendencia a la desproporción (cuando poseen ligantes poco voluminosos)<sup>24,25</sup> y su tendencia a la sobrerreducción por la adición rápida del reactivo de Grignard (cuando poseen ligantes poco voluminosos), con la posibilidad de formar especies de Fe(0) con actividad catalítica.<sup>23,24</sup>



**Figura 4.** Compuestos de organohierro propuestos como intermediarios. La especie c) tiene la fórmula  $[\text{MgCl}(\text{THF})_5][\text{FeMe}_4] \cdot \text{THF}^{35}$  pero el catión ha sido omitido por claridad.

Neiding atribuyó la actividad catalítica<sup>25</sup> a una especie de Fe(II) con ligantes auxiliares en un caso concreto, pero estos pueden modificar su reactividad. Los complejos de hierro (II), formados con cantidades estequiométricas de reactivo de Grignard<sup>24</sup> y estabilizados con TMEDA, mostraron actividad catalítica selectiva<sup>24,35</sup> (**Esquema 8**).

Recientemente se informó que el organoferrato  $[\text{Ph}_3\text{Fe}^{\text{II}}]^-$  es estable durante más de una hora a  $-20^\circ\text{C}$  sin ligantes auxiliares<sup>38</sup> y, aunque el estudio se limita únicamente a esta especie, es posible la existencia del estado de oxidación +II en las especies catalíticamente activas, como se detallará posteriormente.



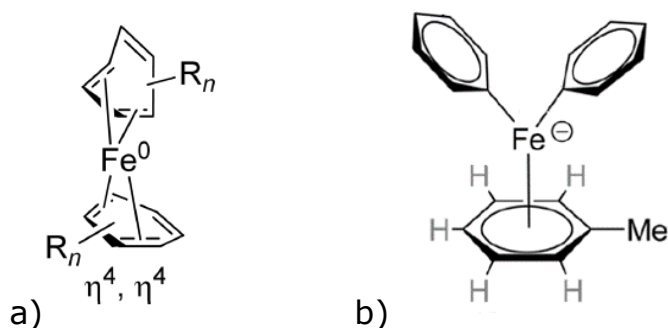
**Esquema 8.** Posible ciclo catalítico para Fe(II) con ligantes voluminosos y agentes estabilizadores.

Los ligantes como tetrametiletilendiamina (TMEDA) o difosfinas pueden estabilizar la especie Fe(II), precursora de otros compuestos que se forman en presencia de un exceso de reactivo de Grignard, y evitan reacciones secundarias;<sup>24</sup> esto es análogo a la propuesta de Fürstner (**Figura 4a**), ya que los reactivos de organolitio son más nucleofílicos y permiten la coordinación “*ipso*” del átomo del litio como interacción estabilizadora.<sup>24</sup>

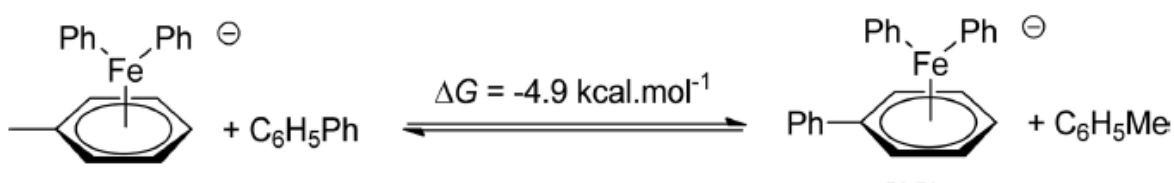
En un estudio posterior, Clémancey *et al.*<sup>25</sup> analizaron las especies formadas en la reducción de sales de hierro (II) o (III) con exceso de bromuro de fenilmagnesio en tolueno con ausencia de ligantes, incluyeron estudios de resonancia magnética nuclear de hidrógeno y espectroscopía Mössbauer, complementada con estudios teóricos con funcionales de la densidad (DFT) y encontraron también especies de Fe(I). Incluyeron estudios de resonancia paramagnética electrónica (EPR), con lo que demostraron que cerca del 85% de las especies de hierro corresponden a complejos de Fe(0). Además, se encontró que la cantidad de Fe(III) es menor que la de Fe(I), por lo que la desproporción no es el mecanismo principal de formación de estas especies. Debido a que los compuestos de

Fe(I) también son inestables y originan cúmulos metálicos, se sugirió que éstos podrían ser nanopartículas.<sup>25</sup>

La estructura de la especie de Fe(0) se ha propuesto como  $(\eta^4\text{-C}_6\text{H}_5\text{Me})_2\text{Fe}^0$ , (**Figura 5a**), basándose en los parámetros obtenidos por Mössbauer, DFT y  $^1\text{H}$ -RMN; la figura muestra que los ligandos no son simétricos: uno está doblado mientras el otro es casi plano.<sup>25</sup> En la **Figura 5b** se muestra la estructura del complejo de Fe(I), en tolueno, para la que se ha determinado un modo de coordinación  $\eta^6$ . Esta coordinación es posible en otros disolventes y depende de una reacción de equilibrio (**Esquema 9**).



**Figura 5.** Estructura de los compuestos presentes tras la reducción con reactivos de Grignard, en tolueno. a) Especie mayoritaria:  $(\eta^4\text{-C}_6\text{H}_5\text{Me})_2\text{Fe}^0$  b)  $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_5\text{Me})\text{Fe}^{\text{I}}(\text{Ph})_2]^-$ .



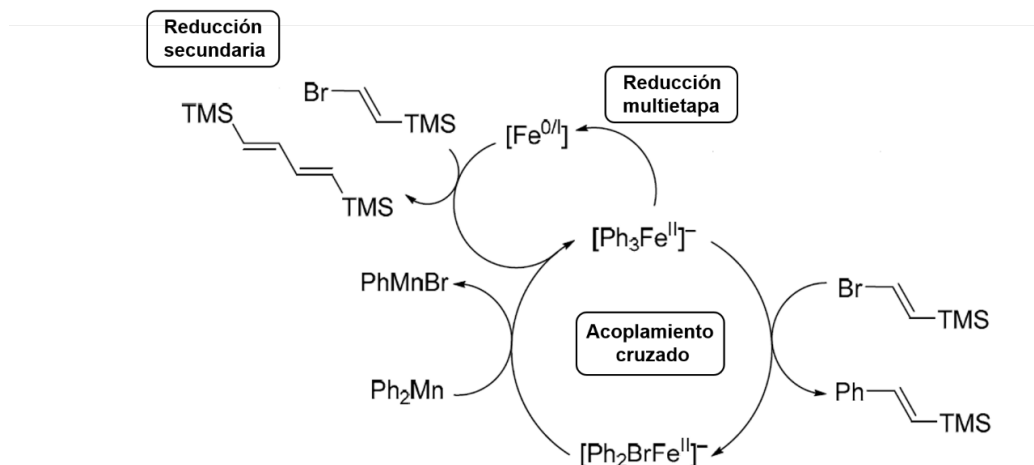
**Esquema 9.** Equilibrio de coordinación para la especie de Fe(I); en presencia de disolventes no aromáticos, el equilibrio estará desplazado hacia productos.

También se observaron, por espectrometría Mössbauer, especies de Fe(II) al reaccionar un electrófilo con cantidades catalíticas del precursor de hierro y exceso de reactivo de Grignard.

Finalmente se demostró, usando EPR, que las especies de Fe(I) no son catalíticamente activas. Aunque las especies de Fe(0) catalizan los acoplamientos arilo-heteroarilo tipo Kumada,<sup>25</sup> es necesario investigar el papel que desempeñan las especies de Fe(II), ya que se han aislado especies multinucleares de hierro con estado de oxidación formal de +II<sup>39</sup> catalíticamente relevantes, así como otras especies de Fe(II) en sustratos con grupos sin hidrógenos  $\beta$ , como fenilo, bencilo y mesitilo,<sup>40</sup> acompañadas de otras especies de Fe(III) que, como se mencionó, carecen de actividad catalítica.

Recientemente se llevó a cabo un estudio similar a los anteriores, en el que se detectaron especies de Fe(II), Fe(I) y Fe(0)<sup>38</sup> por <sup>1</sup>H-RMN. Se usaron reactivos de Grignard y sus análogos con manganeso y, aunque no se reportaron datos cuantitativos, se propuso que la especie principal es Fe(II), y que las especies Fe(I) y Fe(0) forman un ciclo secundario responsable del homoacoplamiento (**Esquema 10**). Sin embargo, se dejó abierta la posibilidad de que estas últimas especies formaran un ciclo adicional que permitiera el acoplamiento cruzado.



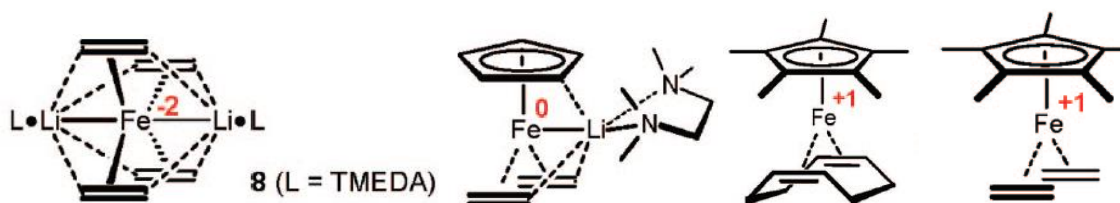


**Esquema 10.** Ciclo catalítico propuesto para el acoplamiento de halogenuros de vinilo, con la intervención de especies de Fe(II).

### 2.3.2.2 Sustratos que pueden sufrir $\beta$ -eliminación

Fürstner *et al.* propusieron la formación de los reactivos de Grignard inorgánicos -con el átomo metálico con carga formal negativa-. Para probar esta suposición sintetizaron compuestos de organohierro con ligantes muy lábiles que emulan un centro metálico no estabilizado,<sup>23</sup> **Figura 6**, y concluyeron que el intermediario que presenta mejor cinética en acoplamientos cruzados es el compuesto de Fe(-II), además de mostrar su capacidad de añadir oxidativamente sustratos alílicos. Sin embargo, se ha sugerido que los complejos con Cp y Cp\* presentan una cinética más lenta debido a la influencia de estos ligantes.<sup>24</sup> Algunos detractores de la propuesta de Fe(-II)<sup>24,33</sup> afirman que no hay evidencia de que un reactivo de Grignard pueda reducir el átomo metálico hasta un estado de oxidación negativo, y que estados de oxidación menores a +I no son accesibles, tanto del punto de vista energético como cinético. Hasta el momento no hay suficientes investigaciones en comparación con las de sustratos que sí pueden efectuar una  $\beta$ -eliminación, especialmente aromáticos, aunque algunos estudios que incluyen cálculos teóricos con

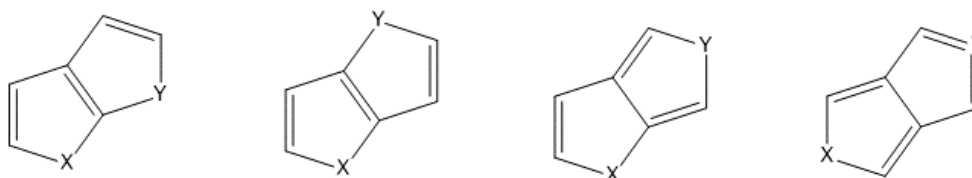
DFT, sugieren que una especie de Fe(I) es un candidato prometedor en un ciclo catalítico que incluye su oxidación a Fe(III).<sup>33</sup>



**Figura 6.** Algunas de las especies sintetizadas por Fürstner *et al.* para analizar su relevancia como especies catalíticas.

## 2.4 Heteropentalenos

Los sistemas aromáticos compuestos por dos heterociclos fusionados (tiofeno, furano, pirrol o selenofeno) se conocen como diheteropentalenos y pueden poseer alguna de las estructuras mostradas en la **Figura 7**; su grado de aromaticidad y estabilidad dependen de las posiciones y de la naturaleza de los heteroátomos.<sup>44,46</sup>



**Figura 7.** Isómeros posibles para los diheteropentalenos. Donde X e Y pueden ser N, O, S o Se. Se muestran en orden decreciente de estabilidad hacia la derecha.

Aunque algunos diheteropentalenos son estables, la estabilidad termodinámica relativa disminuye rápidamente<sup>44,47</sup> (**Figura 7**), siendo los isómeros de la extrema derecha los más inestables, y de los cuales sólo

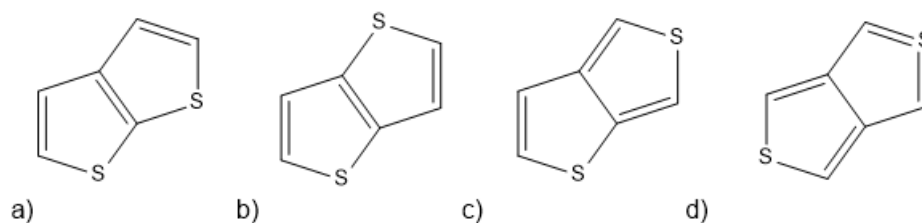
se han podido aislar algunos derivados funcionalizados en caso de que ambos heteroátomos sean azufre, mientras que ninguno de los cuatro isómeros ha sido aislado sin funcionalizar cuando ambos heteroátomos son oxígeno.<sup>46</sup>

Los diheteropentalenos mantienen la reactividad de los heterociclos que los conforman: las posiciones  $\alpha$  son las más susceptibles a ataques electrofílicos y los hidrógenos  $\alpha$  tienen carácter ácido. No se conocen ataques nucleofílicos y se han descrito algunas reacciones por radicales libres.<sup>46</sup>

#### 2.4.1 Tienotiofenos

Los tienotiofenos son sistemas de diheteropentaleno en los que  $X=Y=S$ . La síntesis, reactividad y propiedades electrónicas de estos compuestos han sido ampliamente estudiadas.<sup>46,48</sup> Se han usado en química de materiales y son bloques de construcción en aplicaciones biológicas y medicinales;<sup>48</sup> por ejemplo, el isómero [3,2-b] actúa como un semiconductor tipo p que puede ser invertido a tipo n al sustituir con grupos electroattractores; además, sus derivados funcionalizados, que incluyen oligómeros, se han usado para construir transistores orgánicos<sup>41</sup> y en medicamentos se usan como constituyente de antiagregantes plaquetarios, por mencionar sólo una aplicación en esta área.<sup>49</sup> Aunque el isómero [3,4-c] es inestable y sólo ha sido detectado con experimentos de captura, existen algunos derivados estables.<sup>41</sup>

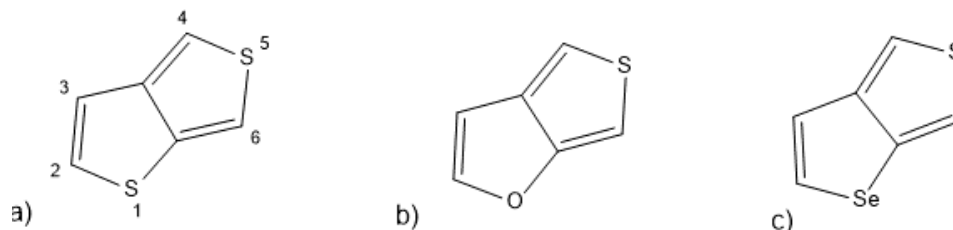
Pueden existir los cuatro isómeros, mostrados en la **Figura 8**.



**Figura 8.** Isómeros posibles de tienotiofenos. a) tieno[2,3-b]tiofeno b) tieno[3,2-b]tiofeno c) tieno[3,4-b]tiofeno d) tieno[3,4-c]tiofeno.

Existen varias rutas de síntesis multietapa de estos compuestos, algunas con procedimientos difíciles, bajos rendimientos globales y reactivos costosos,<sup>44,48</sup> lo que limita su aplicación.

Una de las moléculas relevantes encontradas en los tetrámeros del Proyecto Energía Limpia es el tieno[3,4-b]tiofeno (**Figura 9a**), aunque también se encuentran sus análogos con furano: tieno[3,4-b]furano (**Figura 9b**), y con selenio: seleno[2,3-c]tiofeno (**Figura 9c**). Debido a su baja brecha energética, alta densidad electrónica (electrones  $\pi$ ) y rigidez estructural,<sup>41</sup> esta molécula -o sus polímeros- se han propuesto como componentes en dispositivos electrocrómicos,<sup>42,43</sup> capas transportadoras<sup>44</sup> en celdas solares, diodos orgánicos, cubiertas antiestáticas para protección de dispositivos electrónicos,<sup>43</sup> sensores orgánicos<sup>43</sup>, marcadores fluorescentes en aplicaciones bioquímicas,<sup>45</sup> y otros dispositivos electrónicos.<sup>45</sup>

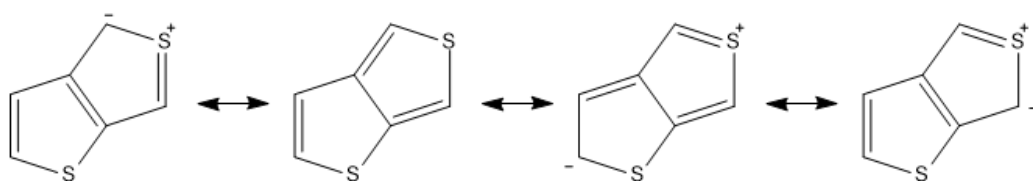


**Figura 9.** a) tieno[3,4-b]tiofeno (se muestra la numeración de sus átomos). b) selenolo[2,3-c]tiofeno c) tieno[3,4-b]furano

### 2.4.2 Tieno[3,4-b]tiofeno

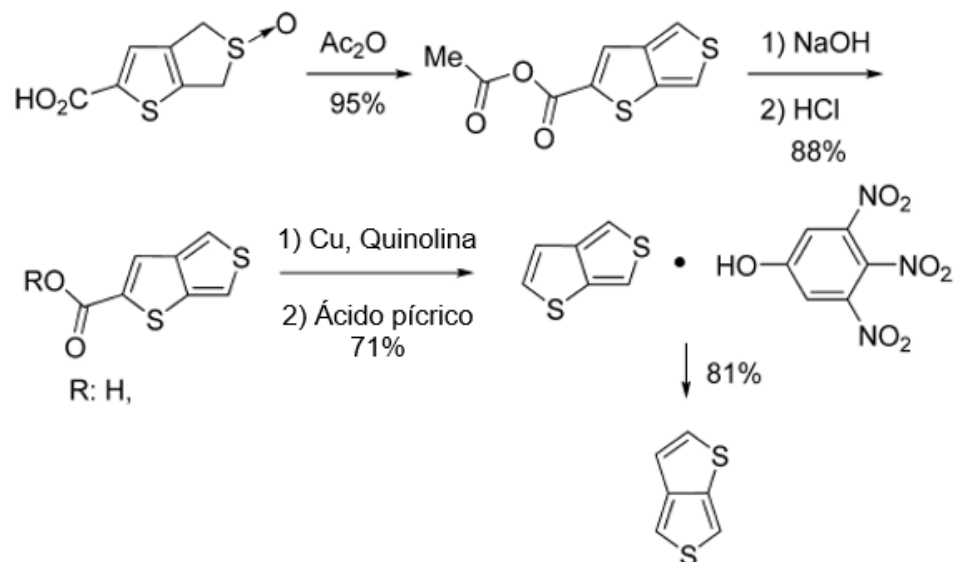
El isómero [3,4-b] es estable si no se expone al aire,<sup>41</sup> y destaca por poseer la menor brecha energética: 1.54eV (contra 5.13eV del [3,2-b], por ejemplo). El espectro de absorción UV-visible de este compuesto está desplazado al rojo. Al polimerizar, su brecha energética baja hasta 0.83eV, es estable, y se vuelve transparente al ser oxidado.

Al igual que tiofeno, se espera que lleve a cabo las reacciones electrofílicas típicas, aunque para este isómero sólo se han descrito la formilación (DMF/ $\text{POCl}_3$ , *n*-BuLi/DMF),<sup>46,50</sup> la bromación (NBS)<sup>51</sup> y la metalación con *n*-butillitio; estas reacciones se llevan a cabo preferentemente en posición 4 y 6, lo que se puede racionalizar al observar sus estructuras resonantes<sup>46</sup> (**Figura 10**).



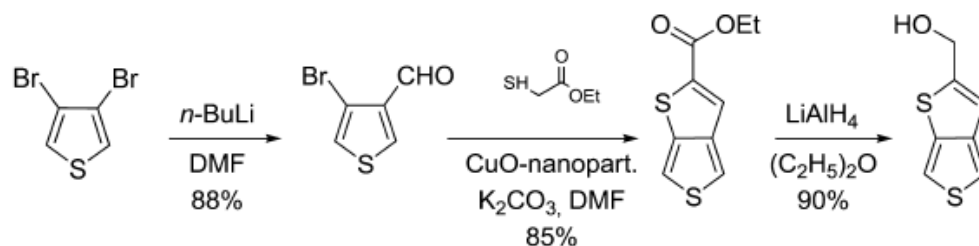
**Figura 10.** Estructuras resonantes de tieno[3,4-b]tiofeno

Existen pocas metodologías para la obtención del compuesto libre, entre ellas destaca la propuesta por Wynberg y Zwanenburg,<sup>52</sup> que usa una modificación de la síntesis de tiofenos a partir de sulfóxidos (**Esquema 14**).



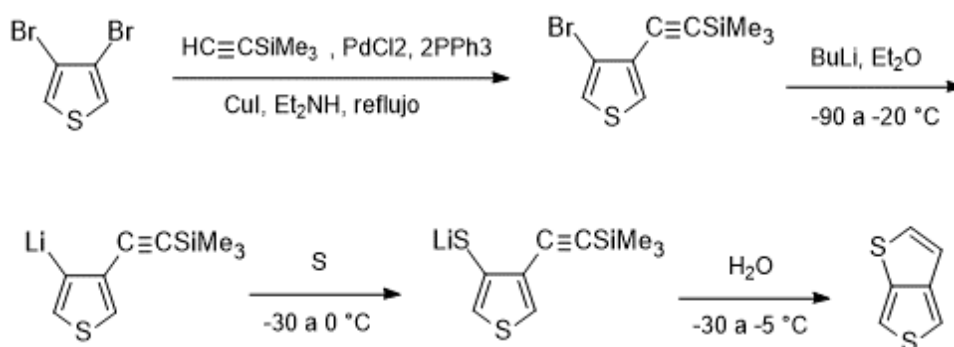
**Esquema 14.** Primera s\u00edntesis propuesta de tieno[3,4-b]tiofeno

La propuesta de Park *et al.*<sup>41</sup> no produce el compuesto sin funcionalizar, sin embargo, este podr\u00eda obtenerse tras la hidr\u00f3lisis del \u00e9ster del tieno[3,4-b]tiofeno y la subsecuente descarboxilaci\u00f3n del \u00e1cido producido, por lo que es relevante mencionarla. Esta s\u00edntesis comienza con 3,4-dibromotiofeno, un precursor caro. (**Esquema 15**).



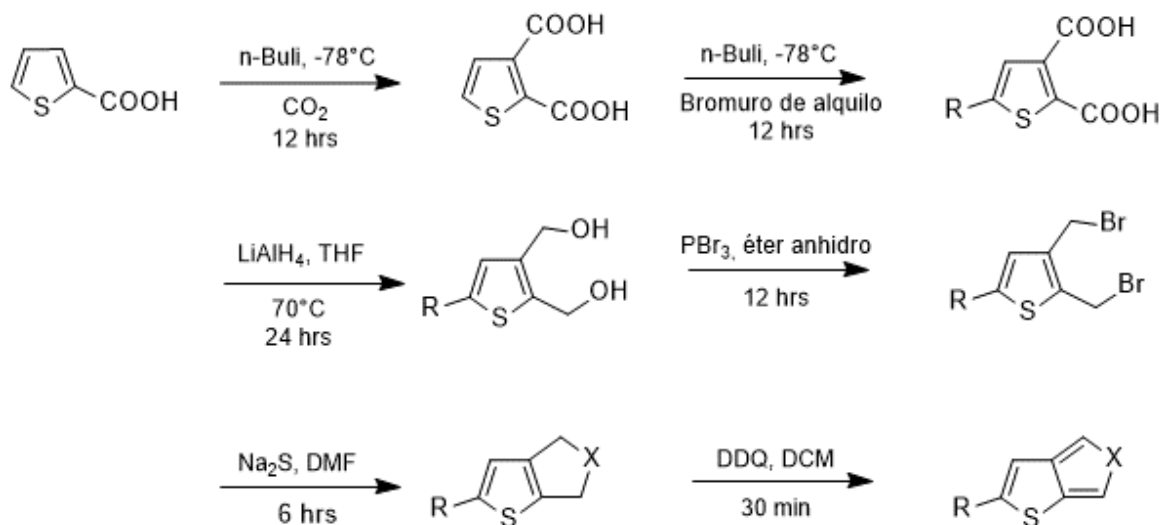
**Esquema 15.** S\u00edntesis de Park *et al.* para 2-hidroximetiltieno[3,4-b]tiofeno

El método de Brandsma y Verkruijsse permite la síntesis de grandes cantidades del compuesto,<sup>53</sup> pero requiere de numerosos reactivos, algunos de ellos caros, como las sales de paladio, 3,4-dibromotiofeno y etiniltrimetilsilano; y bajas temperaturas en casi todas las etapas de la síntesis (**Esquema 16**). Algunas publicaciones indican un bajo rendimiento global<sup>44</sup> respecto al originalmente descrito.



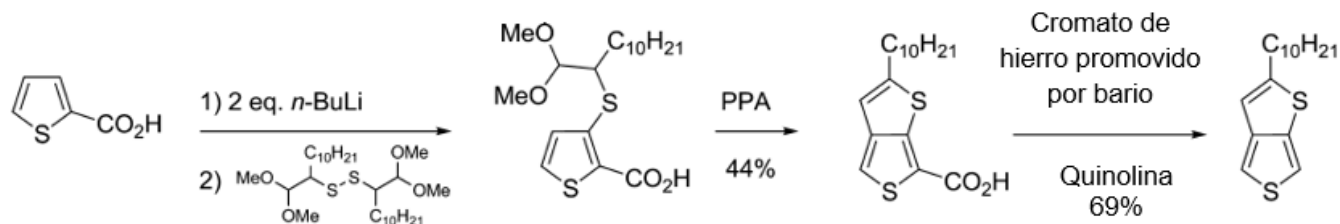
**Esquema 16.** Ruta propuesta por Brandsma y Verkruijsse para la síntesis de tieno[3,4-b]tiofeno.

Dey *et al.* propusieron una ruta (**Esquema 17**) que puede modificarse para la obtención del compuesto sustituido en posición 2, la cual es una funcionalización difícil tras la formación del sistema fusionado. Otra modificación permite la obtención de seleno[2,3-c]tiofeno y, una más, la obtención de tieno[3,4-b]furano previo bloqueo de la posición  $\alpha$  restante,<sup>44</sup> que siempre es la más reactiva en furanos. Pese a esto, los pasos de síntesis requieren de tiempos de reacción largos y la mayoría necesitan disolventes secos y atmósfera inerte.



**Esquema 17.** Ruta propuesta por Dey *et al.* para tieno[3,4-b]tiofeno; el heteroátomo X representa S en la ruta mostrada, el grupo R puede ser H o algún grupo alquilo.

Finalmente, la síntesis de Pomerantz *et al.*<sup>54</sup> (**Esquema 18**) que, al igual que la de Park, no produce el compuesto sin funcionalizar, propone una metodología aparentemente fácil, en un número reducido de pasos y con precursores disponibles comercialmente, por lo que se convierte en una candidata potencial a ser modificada para obtener el compuesto deseado. Esta es la ruta que se exploró en el presente trabajo.



**Esquema 18.** Síntesis de Pomerantz *et al.* para 2-alquiltieno[3,4-b]tiofeno



## 3. Objetivos.

- Llevar a cabo la síntesis de monómeros y dímeros constituyentes de los tetrámeros propuestos en la **Figura 1**.
- Realizar la caracterización espectroscópica de las moléculas obtenidas.

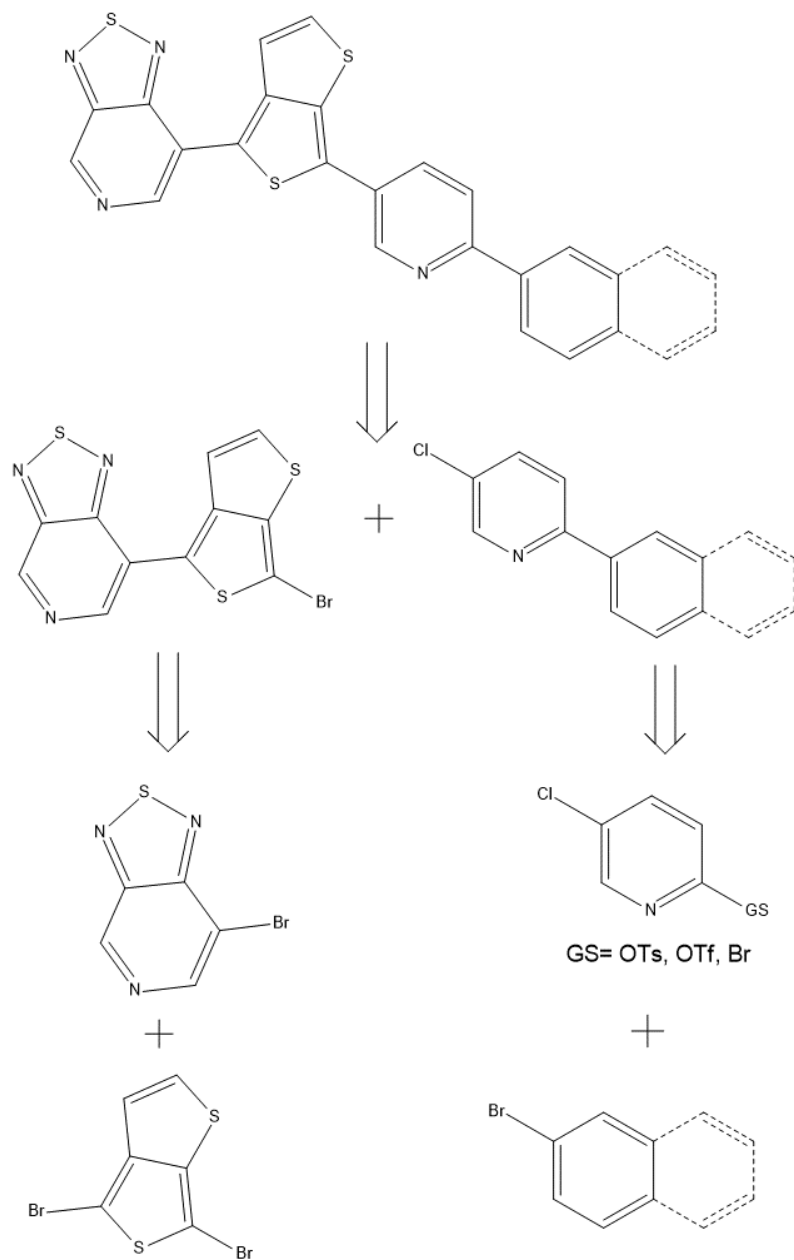
### 3.1 Objetivos Particulares

- Sintetizar y caracterizar espectroscópicamente 2-amino-5-cloropiridina, 2-bromo-5-cloropiridina y trifluorometansulfonato de 5-cloropiridin-2-ilo. Optimizar su proceso de obtención.
- Realizar acoplamientos carbono-carbono catalizados por hierro para la obtención de 5-cloro-2-fenilpiridina y analizar los rendimientos relativos y las condiciones de reacción al variar los grupos salientes.
- Llevar a cabo los primeros pasos de síntesis de 4,6-dibromotieno[3,4-b]tiofeno.

## 4. Discusión y Resultados.

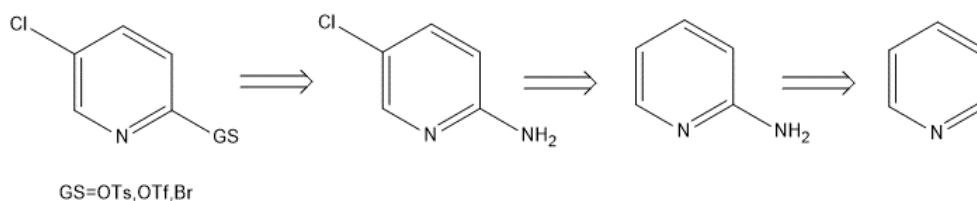
### 4.1 Análisis retrosintético

Los tetrámeros pueden obtenerse mediante el acoplamiento catalizado con hierro de dos dímeros, mismos que se obtendrían a partir de los monómeros halogenados en las posiciones respectivas y serían acoplados en las mismas condiciones (**Esquema de síntesis 1**); la ventaja de esta estrategia es la obtención de varios tetrámeros con sólo variar uno de los dímeros y no con la repetición de toda la metodología si se enlazan de uno a uno.



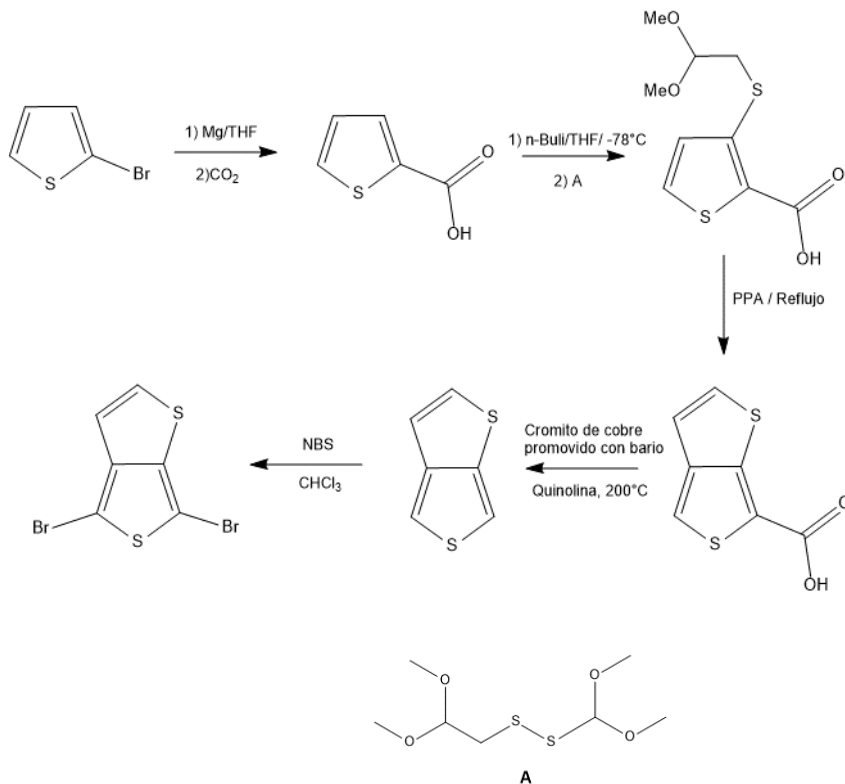
**Esquema de síntesis 1.** Análisis retrosintético para la obtención de los tetrameros propuestos.

Para el estudio de los acoplamientos catalizados con hierro, se obtendrán compuestos de piridina con diferentes grupos salientes en posición 2, como se muestra en el **Esquema de síntesis 2**.



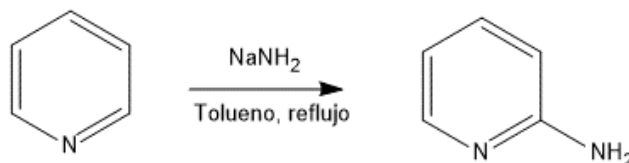
**Esquema de síntesis 2.** Análisis retrosintético de 5-cloropiridina 2-sustituida.

La modificación propuesta a la síntesis de Pomerantz *et al.* para la obtención de tieno[3,4-b]tiofeno no sustituido en posición 2, y su posterior dibromación, se muestra en el **Esquema de síntesis 3**.



**Esquema de síntesis 3.** Propuesta para la síntesis de 4,6-dibromotieno[3,4-b]tiofeno, modificación del procedimiento descrito por Pomerantz *et al.*

## 4.2 Síntesis de 2-aminopiridina



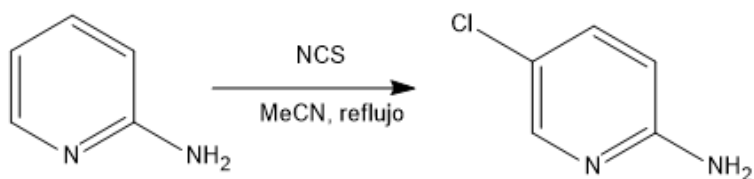
Se modificó el procedimiento descrito por Leffler.<sup>55</sup> Se calentó a reflujo amiduro sódico con piridina, en tolueno. El amiduro de sodio se preparó *in situ* a partir de la reducción de amoníaco con sodio; para este paso se utilizó nitrato de hierro (III) como catalizador; este último es necesario debido a que la reducción es de cinética lenta.<sup>55</sup> Se sustituyó la N,N-dimetilanilina por tolueno como disolvente, ya que éste es menos tóxico y más fácil de eliminar durante la etapa de purificación, como quedó patente tras intentar eliminar la N,N-dimetilanilina con hexano -sin éxito- incluso con un mayor número de extracciones que las que sugiere el procedimiento original. El rendimiento obtenido con el cambio de disolvente se puede considerar dentro del valor típico descrito en la literatura<sup>55</sup> para el producto puro, que es de 50% o menos en forma general cuando se usa tolueno, aunque en N,N-dimetilanilina este puede variar de 66% a 76%; esta disminución de rendimiento por el cambio de disolvente, se puede atribuir a la baja estabilización que otorga un disolvente aprótico al aducto  $\alpha$  intermediario altamente polar y a la mayor temperatura, necesaria para la eliminación del hidruro del complejo.<sup>56</sup>

El punto de fusión del producto, 55-56 °C, es el descrito en la literatura<sup>57</sup> y mostró la alta pureza del producto, que fue confirmada por <sup>1</sup>H-RMN. Se observan 5 señales: en 4.52 ppm se localiza una señal ancha que integra para dos hidrógenos y que pertenece al grupo amino; las otras cuatro señales integran para un hidrógeno cada una en 8.05, 7.4, 6.45 y 6.6

ppm, y están dentro de la región de los hidrógenos aromáticos; las últimas dos señales se superponen debido a que son los hidrógenos más alejados del grupo amino y, por ende, tienen un entorno químico más parecido. Todas las señales son complejas debido a las diferentes constantes de acoplamiento, y se ha reportado que pueden llegar a diferenciarse hasta treinta y dos.<sup>58</sup>

En el espectro de IR se observa una banda ancha centrada alrededor de  $3200\text{ cm}^{-1}$  y que presenta dos picos, esta banda es típica de aminas primarias y se produce por los estiramientos simétrico y antisimétrico de los dos enlaces de los átomos de hidrógeno del grupo amino; la región alrededor de  $3000\text{ cm}^{-1}$  presenta varias bandas debidas a los estiramientos C-H en compuestos aromáticos, mientras que en la región de  $1800\text{ cm}^{-1}$  a  $2000\text{ cm}^{-1}$  se observan sobretonos con un patrón que, aunque no es idéntico, tiene similitud con el patrón de un compuesto aromático *orto*-disustituido, y cuyas señales principales se encuentran en la región esperada; las diferencias pueden deberse a la presencia del heteroátomo, que es considerado un sustituyente,<sup>59</sup> la presencia de la banda en  $770\text{ cm}^{-1}$  refuerza esta afirmación, ya que se produce por las flexiones fuera del plano características del patrón de sustitución mencionado.

#### 4.3 Síntesis de 2-amino-5-cloropiridina



Se eligió este intermediario ya que el grupo amino se puede transformar en una sal de diazonio, la cual puede presentar reacciones de sustitución con diferentes nucleófilos. Estos derivados de la piridina se estudiarán en las reacciones de acoplamiento catalizadas por hierro. Se determinará así su reactividad y cuáles serán los más adecuados en dichas reacciones, basándonos en los resultados preliminares reportados por Fürstner sobre acoplamientos selectivos secuenciales con diferentes grupos salientes.<sup>22</sup>

Se modificó el procedimiento originalmente descrito por Gan<sup>60</sup> debido a que, tras la recristalización directa de la mezcla de reacción, se lograba mayoritariamente la precipitación de succinimida, un producto secundario de la reacción. El presecado del disolvente con cloruro de calcio mejoró el rendimiento, posiblemente debido a una disminución de la hidrólisis de N-clorosuccinimida a la temperatura de reacción, y no se observó un incremento de rendimiento con un secado más enérgico del disolvente con hidruro de calcio.

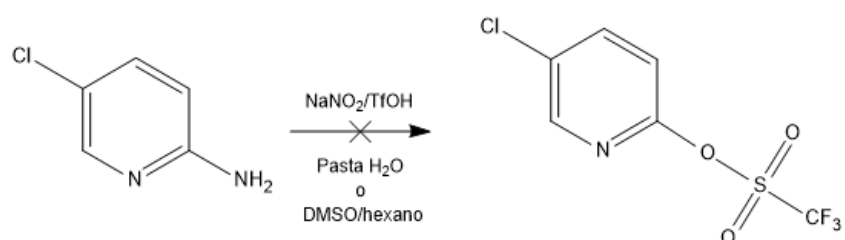
Aún con las modificaciones realizadas se obtuvo un rendimiento menor que el reportado (48.7% contra 88%) ya que el rendimiento descrito corresponde a una pasta de color negro obtenida tras la evaporación del disolvente usado para la extracción, y no al producto puro.

El espectro de IR presenta una banda en  $3453\text{ cm}^{-1}$  que indica la presencia de trazas de agua en la muestra,<sup>59</sup> en  $3286\text{ cm}^{-1}$  y  $3145\text{ cm}^{-1}$  se observan las dos bandas correspondientes al grupo amino, aunque la banda situada a menor número de onda es bastante ancha y podría estar ocultando la verdadera localización de uno de los estiramientos del enlace N-H; alrededor de  $3000\text{ cm}^{-1}$  se encuentran los estiramientos C-H de los anillos aromáticos y, en este caso, el patrón de sustitución no se puede interpretar fácilmente por el ancho de las bandas de la región, además de

que las flexiones fuera del plano caen en una región con numerosas señales que pueden ser malinterpretadas. La banda en  $1109\text{ cm}^{-1}$  se debe al enlace C(aromático)-Cl.

Se comparó con cromatografía en capa fina el compuesto obtenido con una muestra de producto comercial y se obtuvo una coincidencia perfecta. El punto de fusión del producto coincidió con lo descrito en la literatura.<sup>60</sup>

#### 4.4 Síntesis de trifluorometansulfonato de 5-cloropiridin-2-ilo



Los métodos seguidos fueron descritos por el grupo de Filimonov; el primer método se lleva a cabo formando una pasta al añadir una pequeña cantidad de agua a los reactivos<sup>62</sup> y el segundo método se describe como un método en disolución;<sup>63</sup> sin embargo, DMSO y hexano no son miscibles ni en las proporciones indicadas (1:10) y se forma un sistema bifásico en el que por problemas de solubilidad la mayoría de reactivos se encuentra en la fase de DMSO, por lo que este método no implica grandes cambios respecto al método en pasta; esto se confirmó al obtener resultados negativos con el uso de cualquiera de los métodos presentados.

Se argumenta que debido a la conocida inestabilidad de la sal de diazonio en posición  $\beta$  al heteroátomo en piridina, es posible que buenos grupos

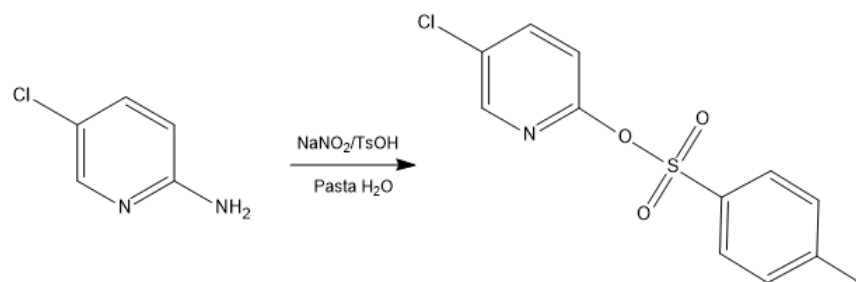
salientes realicen un ataque nucleofílico al anillo aromático para la estabilización del sistema, como quedó patente cuando se aislaron tosيلات al intentar producir sales de diazonio usando el correspondiente ácido en la generación de iones nitrosonio; sin embargo, con ninguno de los dos métodos propuestos obtuvimos el producto esperado: un sólido blanco con punto de fusión de 67 °C,<sup>62,63</sup> que en otros reportes llega a variar hasta un valor de 37 °C,<sup>64</sup> sino un líquido espeso color amarillo que no cristaliza y cuya pequeña cantidad (26% de rendimiento con el método en pasta si se considera completamente puro y trazas con el método en disolución) no compensaba el costo de los reactivos ni el riesgo de uso de un ácido tan fuerte como para ser sometido a purificación en ninguno de los intentos.

Durante la neutralización posterior a la reacción se observó la aparición de un precipitado amarillento que permaneció en la fase acuosa tras las extracciones: 5-cloro-2-hidroxipiridina, un compuesto con alta solubilidad en agua y que es un subproducto debido al agua residual en el disolvente (DMSO);<sup>62,63</sup> el uso de un DMSO secado durante 24 horas con mallas moleculares no produjo ningún cambio notable.

En algunos ensayos, el pH de la mezcla de reacción se llevó a hasta pH=10 para descartar producto protonado que no hubiera sido extraído por el disolvente orgánico; sin embargo, el análisis de cromatografía en capa fina (EtOAc:Hex 13:87) no mostró ningún producto relevante producido por este cambio.



## 4.5 Síntesis de 4-metilbencensulfonato de 5-cloropiridin-2-ilo



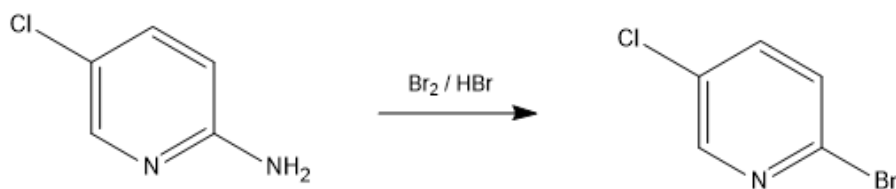
A diferencia de la reacción análoga con el grupo triflato, esta síntesis fue exitosa; el diferente comportamiento puede explicarse al considerar la relativamente menor nucleofugacidad que presenta el grupo tosilato. La purificación resulta especialmente sencilla ya que el principal producto secundario, 5-cloro-2-hidroxipiridina, es muy soluble en agua; adicionalmente, los autores señalan que las impurezas se eliminan al lavar con disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,<sup>65</sup> por lo que la formación de la base conjugada del producto secundario no puede descartarse y contribuye a su migración a la fase acuosa. Con respecto a su análogo con el grupo triflato, este método presenta la ventaja adicional de usar un ácido en estado sólido, mucho más manejable y económico.

Se esperaba que la formación de la 5-cloro-2-hidroxipiridina se suprimiera en ausencia de agua; sin embargo, el trabajo original reporta que bajo condiciones anhidras no se lleva a cabo ninguna reacción y, por el otro lado, en disolución acuosa, el producto principal es la correspondiente hidroxipiridina,<sup>65</sup> por lo que la relación descrita y usada para esta síntesis: 2 mmol de sustrato por 30 mmol de agua, resultó ser la óptima y se consideró innecesaria su modificación. Se obtuvo evidencia de la necesidad de la presencia de agua al comparar los ensayos en los que se secó la pasta con aquellos en los que ésta se hidrataba

nuevamente, ya que se obtuvieron mayores rendimientos con éstos últimos.

El sólido obtenido tuvo un punto de fusión conforme a lo descrito en la literatura,<sup>66</sup> y se obtuvo un rendimiento de 69.3%. La síntesis de este compuesto no está descrita en el trabajo original de Filimonov: se obtuvo por primera vez por este método; el rendimiento obtenido se encontró en el intervalo de los compuestos descritos (de 20% a 80%). El único trabajo que se encontró para sintetizar este compuesto parte de 5-cloro-2-hidroxipiridina y emplea cloruro de tosilo, para obtener el producto con un rendimiento de 81%,<sup>61</sup> superior al obtenido a través de la sal de diazonio, pero cuyo compuesto de partida no posee la versatilidad de funcionalización buscada.

#### 4.6 Síntesis de 2-bromo-5-cloropiridina



Se usó una modificación de los métodos propuestos por Alekseyev *et al.*<sup>67</sup> y por Mochizuki *et al.*;<sup>68</sup> en general, todos los pasos de síntesis se llevaron a cabo en baño de hielo y todos los reactivos se adicionaron lentamente bajo agitación moderada debido a la formación de intermediarios insolubles, como el perbromuro de piridinio;<sup>69</sup> aunque ninguna de las dos fuentes lo señala, el bromo también debe adicionarse muy lentamente para no observar una disminución drástica en el rendimiento final.

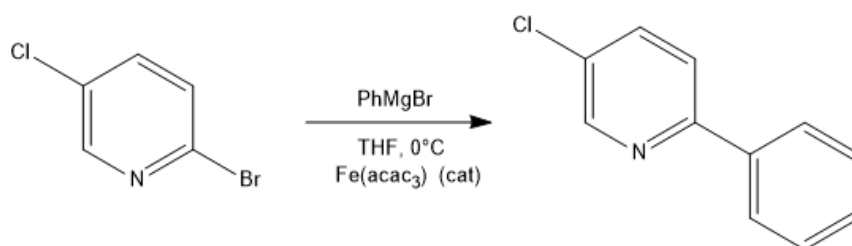
Se encontraron grandes diferencias entre los métodos de purificación del producto: mientras que el producto de Alekseyev se lava sólo con una disolución de tiosulfato de sodio para obtener un polvo beige, en el método de Mochizuki se necesitan llevar a cabo extracciones con éter y al final se obtiene un sólido amarillo; sin embargo, el producto puro es blanco y se puede obtener tras varias recristalizaciones de hexano, con una pérdida drástica de rendimiento. Aunque existen descripciones de la bromación de 2-aminopiridina que indican el empleo de una destilación fraccionada como método de purificación,<sup>69</sup> este procedimiento no se intentó adaptar para este sustrato ya que al usar el producto sin destilar no se observó una disminución del rendimiento en la reacción de acoplamiento posterior. Cuando únicamente se llevaron a cabo lavados con tiosulfato de sodio, se obtuvo el polvo gris descrito por Alekseyev,<sup>67</sup> y se observó la presencia de gran cantidad de impurezas. Con el método de Mochizuki<sup>68</sup> se obtuvo el sólido amarillo descrito, por lo que este último método se combinó con filtración al vacío tras la disolución del producto en hexano, para obtener un sólido blanco amarillento con un punto de fusión 6°C menor al descrito en la literatura.<sup>67</sup> Aparentemente esto no tuvo efectos adversos sobre las reacciones de acoplamiento posteriores.

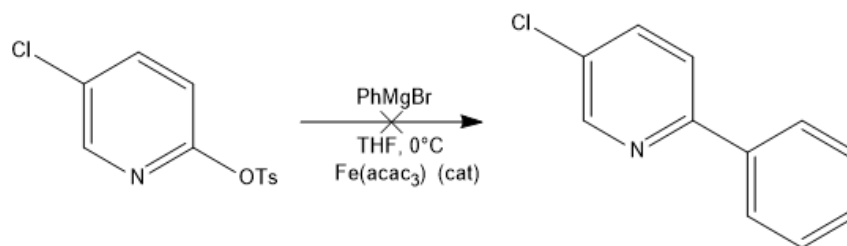
El espectro de IR muestra bandas con una intensidad media entre 2800  $\text{cm}^{-1}$  y 3100  $\text{cm}^{-1}$ , correspondientes a los estiramientos de los enlaces carbono-hidrógeno en anillos aromáticos; los sobretonos y las flexiones fuera del plano de estos enlaces son diferentes a los de éstos debido a la sustitución de un átomo de carbono por un heteroátomo. Es notable la ausencia de la banda doble del grupo amino, se conserva la banda en 1010  $\text{cm}^{-1}$  del enlace C(aromático)-Cl, y se esperaría la aparición de una nueva banda debida al enlace C(aromático)-Br, que podría asociarse a la banda presente en 1087  $\text{cm}^{-1}$  o en 1005  $\text{cm}^{-1}$ , ya que ambas poseen características similares y se encuentran dentro del intervalo

pronosticado; sin embargo, el espectro de IR de 5-cloro-2-fenilpiridina permitió asignar la banda en  $1087\text{ cm}^{-1}$  a este enlace, ya que se encontró ausente en el espectro del compuesto purificado, siendo que la de  $1005\text{ cm}^{-1}$  disminuyó significativamente su intensidad.

El espectro de  $^1\text{H-RMN}$  mostró dos dobletes y un singulete que no pueden ser atribuidos al producto ( $7.59\text{ ppm}$ ,  $7.37\text{ ppm}$  y  $7.30\text{ ppm}$ ) ya que se encuentran en muy pequeña proporción (integraciones:  $0.14$ ,  $0.15$  y  $<0.15$ , respectivamente), el resto del espectro es consistente con la estructura esperada: la señal centrada en  $8.35\text{ ppm}$  es un doblete doble -debido a los acoplamiento con los otros dos hidrógenos- e integra para un hidrógeno, esta señal corresponde al hidrógeno del carbono 6. El doblete centrado en  $7.50\text{ ppm}$  corresponde al hidrógeno del carbono 4 y el doblete centrado en  $7.46\text{ ppm}$  al hidrógeno del carbono 3. Las dos últimas señales son dobletes sencillos, posiblemente debido a que la constante de acoplamiento con el átomo de hidrógeno en  $8.35\text{ ppm}$  es muy pequeña para ser resuelta a  $90\text{ MHz}$  o ausente en absoluto.

#### 4.7 Síntesis de 5-cloro-2-fenilpiridina





Siguiendo los resultados preliminares de Fürstner *et al.*,<sup>22</sup> se planteó el acoplamiento catalizado por hierro con una piridina bifuncionalizada, siendo descrito que, en posición  $\alpha$ , un grupo triflato es más reactivo que un sustituyente cloro frente a reactivos de alquil-Grignard, por lo que se intentó ampliar esta observación a los acoplamientos arilo-heteroarilo; sin embargo, la sustitución en posición 2 del anillo de piridina con el grupo triflato no dio buenos resultados y este fue sustituido con el grupo tosilato; adicionalmente, se sintetizó el compuesto bromado para estudiar las diferencias de reactividad entre los compuestos.

Para ambos sustratos se usó el método general para acoplamientos arilo-heteroarilo de Knochel *et al.*,<sup>70</sup> con modificaciones, el cual usa un sistema de disolventes (THF:*t*-BuOMe, 2:5) para reducir el homoacoplamiento y aumentar el rendimiento. El precatalizador empleado fue Fe(acac)<sub>3</sub> por su facilidad de uso, ya que es un sólido no corrosivo, estable al ambiente, no higroscópico<sup>22</sup> y que se puede sintetizar con facilidad. Aunque Knochel empleó FeBr<sub>3</sub> en su trabajo, este cambio no tuvo impacto significativo en el rendimiento, pero sí las ventajas de manejo ya descritas.

El acoplamiento de piridina funcionalizada con tosilato se llevó a cabo con malos rendimientos, siendo el valor típico de alrededor de 10%; la naturaleza del disolvente no fue significativa en el rendimiento obtenido (10.4% en THF y 8.5% en THF/*t*-BuOMe); esto concuerda con la falta de reactividad de los triflatos de arilo con reactivos de aril-Grignard<sup>32</sup> y en contraposición a los reactivos de alquil-Grignard, siendo otro hallazgo

sobre el desafío que presentan los sistemas aromáticos. Aunque algunas metodologías que contemplan el uso de tosilatos sugieren ligantes auxiliares ( $\text{FeF}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , cloruro de 1,3-Bis-(2,6-di-*iso*-propilfenil)imidazolinio) y calentamiento a reflujo en THF,<sup>29</sup> se optó por analizar si el sistema de disolventes propuesto podría evitar el uso de estas condiciones más demandantes, con resultado negativo. Otra desventaja de emplear este sustrato fue la formación de sales que no pueden ser eliminadas por filtración y que complican la separación cromatográfica o añaden un paso adicional de extracción, por lo que modificar la reacción aún presentaría inconvenientes difíciles de evitar.

Con el sustrato bromado se obtuvieron buenos resultados: 75% (contra 78% del valor reportado en la literatura<sup>70</sup>), estos resultados son notables con respecto a los informes de Fürstner,<sup>22</sup> que indican que los bromuros y yoduros no se acoplan, sino que producen principalmente el producto reducido del electrófilo en acoplamientos arilo-alquilo.

Para el dímero puro (98.5%, estimado con  $^1\text{H}$ -RMN) se obtuvo un punto de fusión de 54-56 °C y, aunque este valor se describe en algunos trabajos,<sup>71,72</sup> los más comunes oscilan entre 63 °C y 68 °C;<sup>70,73-75</sup> estas diferencias se atribuyen tentativamente al contenido de bifenilo, ya que es complicado eliminarlo del producto de reacción debido a su polaridad tan semejante con la del producto. Debido a que el bifenilo posee un punto de fusión de 68-70 °C,<sup>76</sup> es de esperar que el punto de fusión del producto aumente con la presencia de este. Cuando el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN mostró señales adicionales alrededor de 7.2 ppm (donde se esperan señales de bifenilo), el punto de fusión fue de 59.5-60.5 °C.

Una metodología<sup>72</sup> que contempla el uso de acetato de paladio como precatalizador; trifenilfosfina, acetato de potasio y N-metilpirrolidina como ligantes auxiliares; 2-bromo-5-cloropiridina como materia prima y

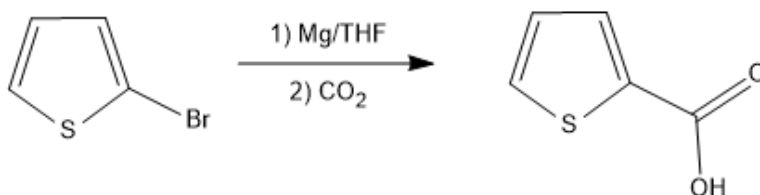
trifenilbismutano como nucleófilo, reaccionando a 110 °C durante 2 horas, permite obtener rendimientos de acoplamiento de hasta 98%, sin embargo, tiene las desventajas de usar de numerosos reactivos no necesariamente económicos, el tiempo de reacción a temperatura alta y la preparación no cuantitativa de trifenilbismutano a partir del mismo reactivo de Grignard que se usa para el acoplamiento con hierro y su posterior reacción con cloruro de bismuto(III),<sup>77</sup> las que podrían compensar el menor rendimiento obtenido en catálisis con hierro. En otro trabajo<sup>78</sup> se describen rendimientos de hasta 94% partiendo de la misma piridina bromada y del ácido borónico correspondiente; sin embargo, usa compuestos de coordinación con paladio cuya obtención no es directa. En otra referencia, se forma el mismo dímero empleando catálisis con paladio, pero en presencia de hexametildiestaño para obtener un rendimiento de 54%,<sup>79</sup> por lo que este método no presentaría ninguna ventaja con respecto al de hierro. Finalmente, el uso de sales de cromo podría representar un competidor más cercano, ya que reduce el homoacoplamiento y el producto se obtiene un rendimiento de 87%,<sup>73</sup> sin embargo, la mayor toxicidad de las sales de cromo es la principal desventaja de esta metodología.

En el espectro de IR se constató un aumento de las bandas debidas a los estiramientos carbono-hidrógeno en la región que corresponde a los estiramientos de los enlaces carbono-hidrógeno de anillos aromáticos; y la desaparición de la banda en 1087  $\text{cm}^{-1}$  que corresponde al enlace C(aromático)-Br, por lo que sirvió para asignarla inequívocamente. Se encontró una perfecta concordancia con las bandas reportadas en la literatura.<sup>70</sup>

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN pueden diferenciarse 5 señales que integran para un total de 8 hidrógenos. Se observa una señal centrada en 8.63 ppm, la cual es un triplete que al analizarlo con detalle parece un doblete

doble que posiblemente no puede ser resuelto tan claramente a 90 MHz, por lo que muestra un incremento de intensidad de la señal central a expensas de las señales laterales, como se espera de señales con diferencias de desplazamientos químicos muy pequeñas,<sup>58</sup> y que pertenece al hidrógeno del carbono 6. De 8.01 ppm a 7.90 ppm se localiza un multiplete que integra para 2 hidrógenos, este corresponde a los hidrógenos  $\alpha$  al anillo de piridina que se estima que deberían tener un desplazamiento químico de aproximadamente 8.07 ppm (despreciando la sustitución del cloro en el anillo de piridina). Posteriormente se localiza, centrada en 7.66 ppm, una señal triple que no posee ningún patrón común de acoplamiento, en la que se combinan los dos dobletes de los átomos de hidrógeno unidos a los átomos 3 y 4 del anillo de piridina, con sus correspondientes constantes de acoplamiento, y que se encuentran muy cerca de los valores calculados para 2-fenilpiridina: 7.67 ppm y 7.64 ppm. Finalmente, se observa de 7.40 ppm a 7.48 ppm, un multiplete que integra para tres hidrógenos, siendo los átomos restantes del anillo bencénico y que, por la ausencia de otros sustituyentes y su lejanía al anillo de piridina, presentan desplazamientos químicos muy similares, cuyas numerosas constantes de acoplamiento evitan su resolución a 90 MHz.

#### 4.8 Síntesis de ácido 2-tiofencarboxílico





Se usó la metodología de van de Kruijs<sup>80</sup> para la preparación del reactivo de Grignard a partir de 2-bromotiofeno. Aunque se indican largos tiempos de iniciación y se sugiere el uso de microondas para la activación del magnesio para la reducción de este tiempo, el inicio de reacción no resultó problemático y fue casi instantáneo; tampoco fue necesario el calentamiento: la reacción puede iniciarse a temperatura ambiente bajo agitación vigorosa.

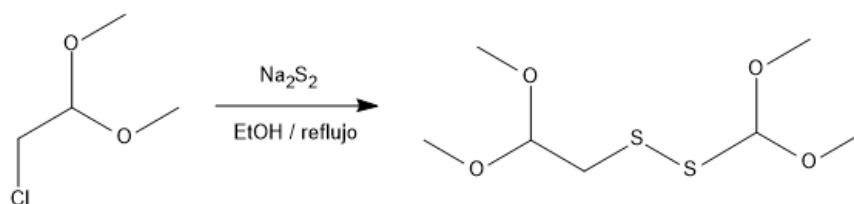
La reacción se detuvo al adicionar CO<sub>2</sub> comercial. Tras la extracción ácido-base se obtuvo el producto crudo un rendimiento de 59.9%, aunque el producto presentó una coloración verdosa y tuvo un punto de fusión de 126-128 °C, siendo que el producto puro presenta una coloración beige claro y posee un punto de fusión de 125 °C.<sup>81</sup>

La disminución de rendimiento se debió principalmente a la presencia de agua en el CO<sub>2</sub> ya que este no se secó con el fin de analizar la pertinencia de usar el producto comercial y evitar el ciclo de secado con ácido sulfúrico, cuyo paso final de condensación requeriría utilizar nitrógeno líquido; sin embargo, el rendimiento tuvo una disminución importante de 26% con respecto al reportado,<sup>80</sup> por lo que sería recomendable el secado del reactivo. La optimización de este método no se llevó a cabo debido a que se pudo adquirir el producto comercial, contra el cual fue comparado el producto de síntesis con cromatografía en capa fina, observándose desplazamientos idénticos.

El espectro de IR-ATR del producto sintetizado muestra, en 3097 cm<sup>-1</sup>, una banda fina debida al estiramiento de los enlaces C-H, característica de heterociclos aromáticos de cinco miembros, y bandas anchas en 2964 cm<sup>-1</sup>, 2850 cm<sup>-1</sup> y 2823 cm<sup>-1</sup> atribuidas al enlace O-H del ácido carboxílico y a sus sobretonos. La región de 1800 cm<sup>-1</sup> a 1850 cm<sup>-1</sup> muestra los sobretonos de las flexiones C-H fuera del plano y sus combinaciones

mientras que en  $1662\text{ cm}^{-1}$  se observa una banda muy intensa perteneciente al estiramiento C-O del grupo carbonilo. En  $1279\text{ cm}^{-1}$  se tiene una banda ancha acompañada de una menos intensa en  $1430\text{ cm}^{-1}$ , ambas debidas al estiramiento/torsión del grupo carboxilo, y en  $909\text{ cm}^{-1}$  la banda ancha atribuida a la torsión fuera del plano del dímero del grupo carboxilo. Las vibraciones del esqueleto aromático producen las bandas en  $1527\text{ cm}^{-1}$ ,  $1430\text{ cm}^{-1}$  y  $1403\text{ cm}^{-1}$ . Las flexiones fuera del plano del anillo aromático se encuentran reflejadas en las bandas de la región que va de  $747\text{ cm}^{-1}$  a  $721\text{ cm}^{-1}$ .

#### 4.9 Síntesis de bis(2,2-dimetoxietil)disulfuro



Se siguió la metodología originalmente planteada por Parham;<sup>82</sup> sin embargo, se observó que la adición de KI no afecta el curso de la reacción, ni el rendimiento final, por lo que en síntesis posteriores se omitió la adición de este reactivo.

El primer paso de la síntesis es la obtención de disulfuro de sodio, el cual no es un producto estable, ya que puede hidrolizarse u oxidarse<sup>83</sup> si no se toman estrictas condiciones de almacenamiento, por lo que es recomendable su obtención *in situ*; el método óptimo fue la agitación prolongada de una mezcla de  $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$  y azufre elemental a temperatura ambiente y, aunque puede tener lugar la hidrólisis del

disulfuro producido, este no es un proceso mayoritario durante el tiempo de reacción (2 horas) y no requiere, estrictamente, de condiciones controladas durante este paso; sin embargo, la agitación durante más de 12 horas sin utilizar una trampa de humedad, reduce en aproximadamente 10% el rendimiento del producto crudo de la reacción, por lo que el segundo paso de reacción se llevó a cabo con una trampa de humedad. Aunque existen reportes que preparan la disolución etanólica de disulfuro de sodio a la temperatura de ebullición del disolvente,<sup>84</sup> esta variante aumentó la cantidad de productos polisulfurados, los cuales afectaron el rendimiento final.

Independientemente de la temperatura que se haya empleado en la síntesis de disulfuro de sodio, siempre se obtiene una mezcla de monosulfuro, disulfuro y otros sulfuros superiores,<sup>82,84</sup> siendo que las proporciones estequiométricas usadas para la síntesis juegan un papel preponderante: el método de Parham considera una relación 1:1.5 de sulfuro de sodio:azufre, lo que mejora el rendimiento de disulfuro de sodio y favorece la formación de sulfuros superiores respecto a la de monosulfuro, este resultado facilita la separación de los productos por destilación, tras la reacción con el acetal clorado.

Por otro lado, Hase<sup>84</sup> propone un método de obtención de disulfuros orgánicos simétricos a través de una síntesis bifásica con disulfuro de sodio y acetales bromados, en presencia de un catalizador de transferencia de fase y a baja temperatura (15°C). El disulfuro de sodio empleado se forma con una relación 2:1 de sulfuro de sodio:azufre, lo cual favorece la formación de disulfuro y monosulfuro, y ya que este último no reacciona en las condiciones empleadas con el acetal bromado, se obtiene un alto grado de selectividad de los productos; sin embargo, este método no funciona con el acetal clorado disponible en el laboratorio, debido a su menor reactividad; esta observación se puso a prueba y se

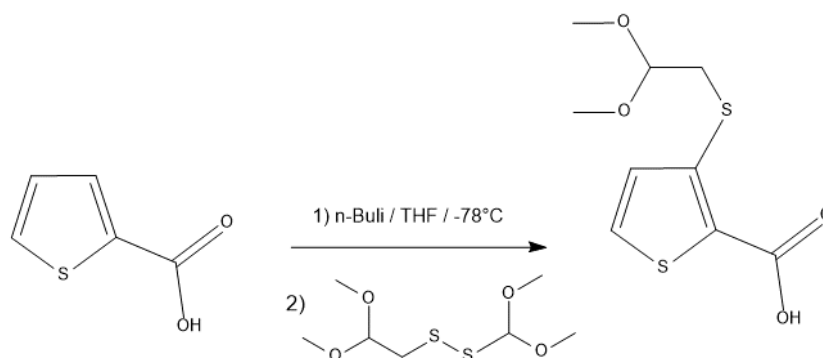
encontró perfecto acuerdo con la reactividad descrita. Con una variante de este método, usando una disolución etanólica a moderada temperatura (50°C), se encontró una reducción drástica de rendimiento bruto y mayor cantidad relativa de sulfuros superiores.

El proceso de purificación resulta complejo ya que los puntos de ebullición de los diferentes productos obtenidos son altos, muy similares entre sí y requieren presiones menores a 1 atm para ser destilados en condiciones menos drásticas. El uso de una columna de destilación dificulta el procedimiento en estas condiciones, por lo que se priorizó la recuperación de la mayoría de disulfuro sobre el nivel de pureza. El siguiente paso de reacción no se vio afectado por el uso de mezclas de sulfuros con un grado moderado de pureza (~88% de disulfuro, según  $^1\text{H-RMN}$ ), las cuales en realidad destilaron en un amplio intervalo de temperatura. La fracción que destila de 86 °C a 119 °C se atribuye a monosulfuro y representa 23.6% de la mezcla, mientras que de 120 °C a 130 °C se obtiene el disulfuro deseado, obteniéndose con un rendimiento del 52.8% de la mezcla.

Aunque el espectro de IR es de limitada utilidad debido a la intensidad de las señales de los enlaces S-S y (S-)CH<sub>2</sub>,<sup>85</sup> las bandas en 546 cm<sup>-1</sup> y 520 cm<sup>-1</sup> podrían atribuirse al primer caso mientras que la localizada en 1419 cm<sup>-1</sup> podría atribuirse al segundo.<sup>59</sup> El estiramiento del enlace C-O-C que incluye al grupo metoxilo se encuentra en las bandas en 1112 cm<sup>-1</sup> y 1054 cm<sup>-1</sup> (para el estiramiento asimétrico) y la banda dividida en dos más pequeñas en 982 cm<sup>-1</sup> y 962 cm<sup>-1</sup> (para el estiramiento asimétrico); sin embargo, la vibración del enlace C-H de este grupo se sobrepone con las bandas originadas por los estiramientos C-H del resto de la molécula. El uso de espectroscopía Raman podría contribuir a una identificación más precisa ya que las vibraciones de estiramiento S-S son muy intensas.<sup>85</sup>

Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN se obtuvieron de alícuotas de las fracciones totales destiladas y no como pequeñas fracciones intermedias de mayor pureza, con el fin de conocer las cantidades relativas de cada compuesto y establecer el intervalo de temperaturas de destilación ideal. En todos los casos está centrado en 4.59 ppm un triplete perteneciente al hidrógeno del átomo de carbono unido a los grupos metoxilo, la multiplicidad evidencia la localización respecto al grupo metileno de la molécula e integra para un hidrógeno, de conformidad con la estructura propuesta. A menor desplazamiento químico se encuentra un singulete producido por los átomos de hidrógeno de los grupos metilo que, aunque se espera que integre para 6 hidrógenos, varió de 7 a 8 debido a la presencia de otros sulfuros orgánicos. Finalmente, se encuentran tres dobletes, centrados en 3.11 ppm, 2.95 ppm y 2.76 ppm, que pertenecen a los grupos metileno de trisulfuro, disulfuro y monosulfuro, respectivamente;<sup>84</sup> la señal en 2.95 ppm integra correctamente para 2 hidrógenos y para 0.28 en el resto de las señales.

#### 4.10 Síntesis de ácido 3-(2,2-dimetoxietilsulfanil)tiofen-2-carboxílico



Se siguió el método propuesto por Pomerantz *et al.*,<sup>54</sup> pero se modificó el procedimiento de purificación debido a la gran diferencia de polaridad entre el compuesto 2-alquilsustituido y el que no posee la cadena alifática, aunque la proporción de reactivos también fue modificada con una mejora apreciable de rendimiento final. Pomerantz *et al.* propusieron el uso de un equivalente de disulfuro sin purificar por cada equivalente de ácido tiofencarboxílico y no tomaron en cuenta que el producto usado directamente en su método es, en realidad, una mezcla con alrededor de 50% del disulfuro deseado<sup>82</sup> mientras que un porcentaje importante (de hasta 40%, dependiendo de las condiciones) es monosulfuro que no reacciona con el intermediario dimetalado, además de que el resto de los sulfuros complican la fase de purificación.

Usando el disulfuro purificado se obtuvo un rendimiento de 64.4%, que representa un aumento de aproximadamente 20% respecto al método descrito por Pomerantz.<sup>54</sup>

Durante la extracción, dentro de la fase de purificación, la mezcla de reacción debe acidularse cuidadosamente para lograr la protonación del ácido y evitar la hidrólisis del acetal; el método original plantea llevar la mezcla de reacción a pH=7, pero con nuestro compuesto no se logró la extracción debido a su carácter más polar, por lo que se disminuyó el pH hasta 4.5-5. La acidificación se llevó a cabo bajo agitación vigorosa y añadiendo muy lentamente el ácido para evitar pérdidas de producto por hidrólisis. El disolvente se cambió de éter dietílico a acetato de etilo para mejorar la extracción.

Cuando se intentó recristalizar el extracto de hexano, se obtuvo un líquido espeso con coloración naranja-rojiza y de aspecto aceitoso, por lo que se optó por realizar extracciones a varios valores de pH. A pH=7 se eliminaron la mayoría de los compuestos aceitosos, lo que permitió una

fácil recristalización del compuesto recuperado a pH más bajo. El espectro de los productos extraídos a pH=7 sugiere que se trata de tioles ya que se observan las bandas esperadas en  $2664\text{ cm}^{-1}$  (estiramiento S-H),  $802\text{ cm}^{-1}$  (estiramiento de tijera S-H) y dos señales en la región de  $710\text{-}570\text{ cm}^{-1}$  (estiramiento C-S); sin embargo, todas estas bandas deberían ser muy débiles en IR, por lo que podrían deberse a otros enlaces; el uso de espectroscopía Raman sería especialmente útil ya que estas señales son muy intensas.<sup>59,85</sup>

El punto de fusión del compuesto,  $102\text{-}104\text{ }^{\circ}\text{C}$ , es bastante similar al del 2-alkil sustituido,  $104\text{-}106\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>54</sup>

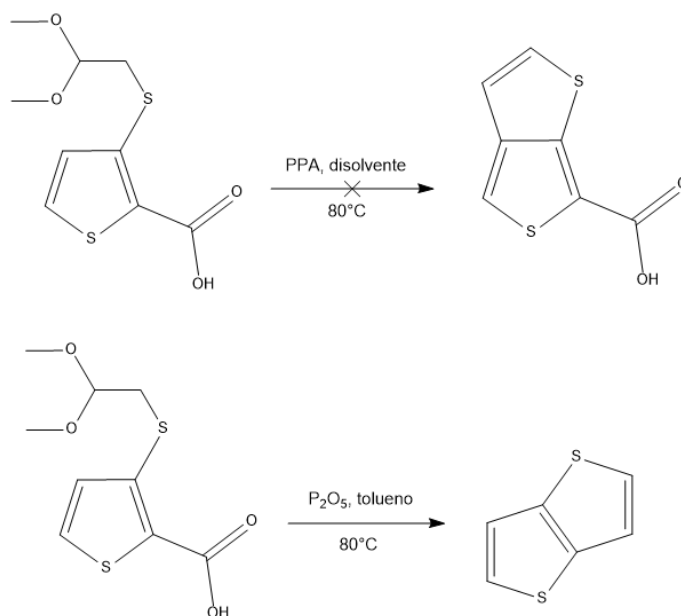
El espectro de ATR-IR mostró varias bandas anchas en la región de  $2997$  a  $2527\text{ cm}^{-1}$ , atribuidas a las vibraciones del enlace O-H y sus combinaciones; cerca de esta región destaca la señal de los estiramientos C-H de los anillos heterociclos aromáticos de cinco miembros en  $3110\text{ cm}^{-1}$ ; la mayoría de las bandas más pequeñas coinciden con las obtenidas en el espectro del ácido 2-tiofencarboxílico, aunque los sobretonos no son los mismos; además se observa una señal más pequeña en  $2872\text{ cm}^{-1}$  que es atribuida al estiramiento asimétrico de los enlaces carbono-hidrógeno del grupo  $-\text{S}(\text{CH}_2)-$ . En la región de  $1535\text{ cm}^{-1}$  a  $1200\text{ cm}^{-1}$  se encuentran las vibraciones del anillo aromático, pero también los estiramientos/torsiones del grupo carbonilo; por comparación con el espectro del ácido 2-tiofencarboxílico, se asignaron las bandas en  $1430\text{ cm}^{-1}$  y  $1277\text{ cm}^{-1}$  al grupo carbonilo, y el resto de las bandas de la región se asignaron principalmente a las vibraciones del anillo. En la región de  $1111\text{ cm}^{-1}$  a  $1046\text{ cm}^{-1}$  se localiza una banda que parece estar dividida en varias y corresponde al estiramiento asimétrico del enlace C-O-C del grupo acetal, mientras que las bandas en  $967\text{ cm}^{-1}$  y  $906\text{ cm}^{-1}$  corresponden al estiramiento simétrico. En  $907\text{ cm}^{-1}$  se encuentra una banda ancha correspondiente a la torsión del dímero del grupo carboxilo.

Finalmente, las bandas en  $773\text{ cm}^{-1}$ ,  $762\text{ cm}^{-1}$  y  $742\text{ cm}^{-1}$  corresponden a las flexiones fuera del plano del anillo aromático. La banda debida al estiramiento del enlace C-S es muy débil y posiblemente está superpuesta a las bandas de la región que va de  $619\text{ cm}^{-1}$  a  $742\text{ cm}^{-1}$ .

En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN se obtuvieron 6 señales atribuidas al compuesto: el singulete en 10.95 ppm integró para 1 átomo de hidrógeno y corresponde al hidrógeno ácido del grupo carboxilo; los dobletes centrados en 7.58 ppm y 7.08 ppm forman un sistema AA'BB' y son atribuidos a los hidrógenos en  $\alpha$  y en  $\beta$  al heteroátomo, respectivamente, e integraron para un hidrógeno cada uno; se obtuvo un triplete centrado en 4.63 ppm que corresponde al hidrógeno en el metino del grupo acetal y que integró para uno; el singulete en 3.41 ppm corresponde a los átomos de hidrógeno de los grupos metileno del acetal e integró para seis y, finalmente, centrado en 3.23 ppm se obtuvo un doblete que integró para dos y que corresponde a los hidrógenos del grupo metileno en posición  $\alpha$  al átomo de azufre del sulfuro. Adicionalmente, se obtuvieron tres señales correspondientes a impurezas en 3.91 ppm, 3.73 ppm y 1.23 ppm, siendo esta última atribuida a alcanos presentes como impureza en los disolventes empleados; en total, las tres señales integraron para 0.45 átomos de hidrógeno.



## 4.11 Síntesis de ácido 6-tieno[3,4-b]tiofencarboxílico



Aunque la síntesis de sistemas de tiofenos fusionados a partir de cetales y acetales se conoce desde hace tiempo,<sup>48,86</sup> estos métodos no fueron aplicados al tieno[3,4-b]tiofeno, que es menos estable, hasta la publicación de Pomerantz *et al.*,<sup>54</sup> quienes utilizaron ácido polifosfórico para llevar a cabo la ciclación de dicho sistema funcionalizado en posición 2 con un grupo alquilo; por analogía, se esperaba que en nuestro caso no existieran grandes diferencias de reactividad; sin embargo, no nos fue posible obtener este producto.

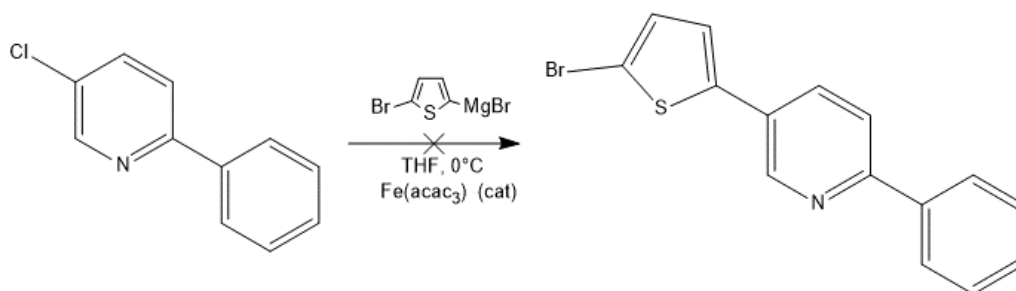
En otros trabajos anteriores, ya se mencionaban algunas debilidades de este método para cerrar anillos, incluida la dificultad de extraer el producto del medio de reacción, llegándose a favorecer su degradación.<sup>48</sup> Debido a que el sistema que deseamos obtener es más polar que el publicado por Pomerantz, se optó por probar disolventes aromáticos más polares que el propio benceno, como clorobenceno y nitrobenceno; sin

embargo, los resultados obtenidos tampoco fueron satisfactorios, agregando la dificultad que presentó la eliminación de nitrobenzeno.

Se probaron en diferentes proporciones la cantidad de disolvente y la cantidad de ácido polifosfórico, así como la posibilidad de adicionar la materia prima al disolvente precalentado y de utilizar el disolvente presecado con  $\text{CaCl}_2$ , pero en todas las metodologías ensayadas se obtuvieron numerosos productos en pequeñas cantidades, por lo que la caracterización estructural de estos no fue considerada relevante y fueron descartados por comparación con las propiedades físicas descritas para el compuesto deseado.<sup>50</sup>

Con el método en el que se sustituyó el ácido polifosfórico con  $\text{P}_2\text{O}_5$ , en analogía a una propuesta de Ertas y Ozturk,<sup>87</sup> se logró obtener y caracterizar al sistema tieno[3,2-b]tiofeno, que fue obtenido con un bajo rendimiento (5.8%); la obtención de este compuesto es consistente con las observaciones de Pomerantz empleando ácido polifosfórico y es susceptible a ser optimizada, aunque al no ser el objetivo de este trabajo, no se intentó llevar a cabo. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de este compuesto mostró un cuádruplete centrado en 7.29 ppm que integra para 4 átomos de hidrógeno, de conformidad con la estructura propuesta; este cuádruplete es en realidad un conjunto de dos dobletes de un sistema AB, por lo que las señales internas crecen a expensas de las externas, produciendo la señal observada.

#### 4.12 Síntesis de 5-(5-bromotiofen-2-il)-2-fenilpiridina



Con el fin de tener una perspectiva más amplia de la reactividad que presentaría la reacción de acoplamiento catalizada por hierro una vez que sea sintetizado el tercer monómero, se intentó llevar a cabo la síntesis de un trímero no propuesto por el proyecto Energía Limpia, en el que se sustituyó la molécula de tieno[3,4-b]tiofeno por tiofeno. Debido a la disponibilidad de 2,5-dibromotiofeno en el laboratorio, se usó este precursor para formar el reactivo de Grignard correspondiente, mientras que el dímero 5-cloro-2-fenilpiridina fue usado como electrófilo.

Como producto mayoritario se recuperó el dímero de partida sin modificación, como fue comprobado por espectroscopía de <sup>1</sup>H-RMN. También se obtuvieron numerosos productos coloridos que se encuentran en espera de ser analizados por <sup>1</sup>H-RMN y de los cuales que se ha postulado la hipótesis de que sean oligómeros de tiofeno de diferente tamaño de cadena.

El primer producto en eluir de la columna cromatográfica fue un sólido blanquecino que presentó un punto de fusión de 28-30 °C y un rendimiento de 9.02% con respecto al reactivo de Grignard utilizado. El espectro de <sup>1</sup>H-RMN mostró dos señales complejas: la primera se encontró de 7.250 ppm a 7.150 ppm e integró para dos hidrógenos

mientras que la segunda integró para un hidrógeno y se halló en la región de 7.070 ppm a 6.950 ppm, por lo que este compuesto fue identificado como 2,2'-bitiofeno y cuyo punto de fusión reportado<sup>88,89</sup> coincide con el observado experimentalmente; este producto sería el resultado de la dismutación del reactivo de Grignard en presencia de hierro y no puede descartarse que este proceso sea el mecanismo que opera en la producción del resto de oligómeros a través de radicales libres.<sup>28</sup>

Los resultados obtenidos sugieren que al ser obtenido el sistema fusionado de tiofeno se deberá intentar formar el reactivo de Grignard del dímero y no al revés, o bien, intentarse la monobromación de dicho sistema fusionado para evitar la formación de oligómeros distintos al deseado.

## 5. Conclusiones.

Se llevaron a cabo, con éxito, varias metodologías para la funcionalización de piridina para obtener intermediarios versátiles que conduzcan a la obtención de los tetrámeros propuestos por el Proyecto Energía Limpia de Harvard. Esta misma versatilidad permitirá evaluar la metodología de los acoplamientos catalizados por sales de hierro.

Las síntesis de 4-metilbencensulfonato de 5-cloropiridin-2-ilo y de 2-bromo-5-cloropiridina a través de la sustitución nucleofílica de la correspondiente sal de diazonio procede con rendimientos buenos, mientras que la síntesis de trifluorometansulfonato de 5-cloropiridin-2-ilo presenta rendimientos muy bajos o prácticamente nulos.

Se realizó con éxito la síntesis de un dímero heteroaromático: 5-cloro-2-fenilpiridina, que será la base de varios tetrámeros que poseen esta unidad en su estructura; el paso final para la obtención de este dímero consistió en un acoplamiento cruzado catalizado por sales de hierro.

Con el objetivo de continuar este estudio con el resto de los monómeros, se realizó un ensayo para determinar la reactividad de los acoplamientos catalizados por sales de hierro; lo que permitirá optimizar el esquema de síntesis. El grupo tosilato no mostró ser reactivo como grupo saliente en este tipo de acoplamientos cuando se encuentra unido a piridina en posición  $\alpha$  al heteroátomo.

Se avanzó la síntesis del sistema complejo tieno[3,4-b]tiofeno: queda pendiente un paso de ciclación y la funcionalización respectiva para el acoplamiento posterior. En estos momentos se está trabajando en un nuevo método de ciclación para la obtención de dicho sistema, variando el método de desprotección del acetal, y se están evaluando otras

condiciones para la ciclación. Se espera que ambos procesos puedan ser fusionados en un solo paso. Con el método actual de ciclación en ácido polifosfórico se obtiene tieno[3,2-b]tiofeno con rendimiento bajo.

Una vez obtenidos y caracterizados estructuralmente los tetrámeros objetivo, se procederá a su caracterización electroquímica para evaluar su pertinencia para ser utilizados en dispositivos orgánicos, especialmente en celdas solares. La exploración de otras aplicaciones queda abierta, ya que son numerosas y se encuentran en continua expansión.

## 6. Sección experimental.

- Preparación de éter etílico, tetrahidrofurano y terbutilmetiléter secos. Se destilaron los disolventes de sodio/benzofenona, cuando estos adquirieron una coloración azul marino durante el calentamiento a reflujo.
- Secado de dimetilsulfóxido. Se realizó con mallas moleculares durante 24 horas.
- Purificación de N-clorosuccinimida. Se colocaron 5g de N-clorosuccinimida en 20mL de ácido acético glacial a 65°C y se dejó enfriar a lo largo de 5 minutos. Los cristales formados se aislaron por filtración y se lavaron con hexano. Se dejaron secar al vacío durante 48 horas.

### 6.1 Síntesis de 2-aminopiridina<sup>55</sup>

Se condensaron 125 mL de amoníaco (-78°C, baño de hielo seco/acetona) en un matraz de fondo redondo y se secaron con sodio metálico. Se adicionaron 0.20 g de sodio metálico y 0.0874 g de nitrato de hierro (III), se agitó durante 10 minutos. Se adicionaron 5.8 g de sodio metálico y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se dejó escapar el exceso de amoníaco retirando la trampa fría y se adicionaron 23 mL de tolueno a través de un embudo de adición. Finalmente se adicionaron 17 mL de piridina y la mezcla de reacción se calentó a reflujo (110°C) durante toda la noche (18 hrs). Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se adicionó, gota a gota, una disolución de hidróxido de sodio al 5% m/v hasta no observar desprendimiento de calor (reacción vigorosa). Utilizando un baño de hielo, se adicionaron 150 mL de agua saturada con lentejas de hidróxido de sodio a la mezcla de reacción y el

producto se aisló por medio de una extracción líquido-líquido con tolueno (5 x 40 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por destilación a presión reducida (35 mmHg, 120°C) empleando un baño de vapor. Se obtuvieron 7.2021 g (36.8%) de un sólido cristalino blanco con punto de fusión 55-56 °C.

**ATR-FTIR  $\lambda^{-1}$ [cm<sup>-1</sup>]:** 3321.06, 3185.62, 3025.06, 2936.13, 2856.54, 1947.56, 1837.92, 1597.39, 1566.30, 1483.49, 1439.24, 1321.02, 770.8

**<sup>1</sup>H-RMN (90mHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ [ppm]:** 8.05(m,1H), 7.40(m,1H), 6.45(m,1H), 6.60(m,1H), 4.52(s,2H).

## 6.2 Síntesis de 2-amino-5-cloropiridina<sup>60</sup>

Se adicionó una disolución de 1.3535 g de N-clorosuccinimida en 13 mL de acetonitrilo seco a otra disolución de 0.9427 g de 2-aminopiridina en 15 mL de acetonitrilo seco, en un baño de hielo/agua. La mezcla se calentó a reflujo durante una hora, el disolvente se eliminó a presión reducida, se añadieron 10 mL de agua y se realizó una extracción líquido-líquido con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro. El residuo se sometió a cromatografía "flash" en columna, eluyendo con acetato de etilo/hexano (50:50) y 1% v/v de trietilamina. El producto se purificó por medio de una recristalización empleando una mezcla de diclorometano/hexano, para obtener 627.0 mg (48.7%) de un sólido blanco con punto de fusión 136-138 °C.

**ATR-FTIR  $\lambda^{-1}$ [cm<sup>-1</sup>]:** 3453.79, 3286.01, 3145.65, 3027.40, 2938.69, 1621.35, 1593.76, 1554.78, 1477.71, 1389.06, 1109.31, 824.77



## 6.3 Síntesis de trifluorometansulfonato de 5-cloropiridin-2-ilo

### 6.3.1 Método en pasta<sup>62</sup>

En un mortero se molió una mezcla de 260.0 mg de 2-amino-5-cloropiridina y 362.4 mg de NaNO<sub>2</sub>. Esta mezcla se adicionó a una disolución de 0.6 mL de ácido trifluorometansulfónico en 0.1 mL de dimetilsulfóxido seco, a 5°C. La pasta resultante se molió durante 5 minutos y se dejó reposar durante 3 horas, posteriormente se añadió a 40 mL de agua, y se agregó disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 25% m/V hasta llegar a pH=10. Se realizó una extracción líquido-líquido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se obtuvieron 132.7 mg de un líquido espeso amarillo no deseado.

### 6.3.2 Método bifásico<sup>63</sup>

Se preparó una mezcla con 5 mL de hexano, 0.5 mL de dimetilsulfóxido seco y 0.5 mL de ácido trifluorometansulfónico, en baño de hielo/agua a 5 °C. Se añadieron 261.3 mg de 2-amino-5-cloropiridina y posteriormente 354.3 mg de NaNO<sub>2</sub> en porciones, a temperatura ambiente. Se agitó vigorosamente durante 1 hora y se añadieron 20 mL de agua. Se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 25 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se obtuvieron trazas de un líquido aceitoso de color amarillo, no deseado.

## 6.4 Síntesis de 4-metilbencensulfonato de 5-cloropiridin-2-ilo<sup>65</sup>

Se colocaron en un mortero, 1.9364 g de 2-amino-5-cloropiridina y 8.6092 g de ácido *para*-toluensulfónico monohidratado, se agregaron 1.5 mL de agua gota a gota y bajo una molienda constante durante 5 minutos.

Se adicionaron 2.0752 g de  $\text{NaNO}_2$  y se continuó la molienda durante 5 minutos más. Se colocó una barra magnética y se continuó la agitación vigorosa. En los casos en los que la pasta se llegó a secar, se adicionaron 2 mL más de agua, continuando la molienda o bien empleando una agitación constante. La pasta se dejó reposar por 2 horas. Se añadieron 5 mL de agua y se agitó. A la suspensión formada se añadió una disolución de 2.5 g de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en 50 mL de agua, se agitó y la suspensión se filtró al vacío. Se obtuvieron 2.9615g (69.3%) de un sólido blanco con punto de fusión de 67-68 °C.

### 6.5 Síntesis de 2-bromo-5-cloropiridina<sup>67,68</sup>

Se colocaron 1.9337 g de 2-amino-5-cloropiridina, en porciones, en 25 mL de HBr, en baño de hielo (-3 °C). Se adicionaron 2.3 mL de  $\text{Br}_2$  muy lentamente empleando un embudo de adición con presión compensada, y posteriormente, se adicionó a lo largo de 1.5 horas una disolución de 2.5900 g de  $\text{NaNO}_2$  en 25 mL de agua. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante media hora más y se adicionó lentamente una disolución con 15.25g de NaOH en 25mL de agua a través del embudo de adición con presión compensada, en el baño de hielo. Se agregaron 10 mL de una disolución saturada de tiosulfato de sodio. El producto crudo se aisló por medio de una extracción líquido-líquido con éter dietílico (2 x 25 mL). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El sólido se disolvió en hexano, se filtró en caliente por gravedad y se evaporó el disolvente, para obtener 2.1700g de un sólido blanco, ligeramente amarillento, con un punto de fusión 61-63 °C.

**ATR-FTIR  $\lambda^{-1}[\text{cm}^{-1}]$ :** 3032.54, 2900.37, 1555.46, 1437.67, 1398.44, 1360.46, 1110.25, 1087.49, 1005.07, 829.53

**<sup>1</sup>H-RMN (90mHz, CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]:** 8.35(dd,1H), 7.50(d,1H), 7.46(d,1H)

## 6.6 Síntesis de 5-cloro-2-fenilpiridina<sup>70</sup>

El magnesio empleado se trató con HCl diluido para eliminar el óxido, se enjuagó con agua y se secó al vacío por 12 horas. Los reactivos líquidos y los disolventes se adicionaron empleando una jeringa de vidrio, bajo atmósfera de nitrógeno. El equipo de vidrio se secó con 12 horas de anticipación en estufa a 100 °C.

### 6.6.1 Síntesis de Fe(acac)<sub>3</sub> (precatizador)

Se adicionó una disolución de 540.1 mg de FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O en 5 mL de agua a otra de 1.0224 mL de acetato de sodio en 5 mL de agua, a temperatura ambiente. Se adicionó 1 mL de acetilacetona, lentamente, bajo agitación y se dejó bajo agitación durante 20 minutos más. Se colocó la mezcla de reacción en baño de hielo y el producto se aisló por filtración al vacío. El sólido se lavó varias veces con agua fría y se dejó secar por 1 hora al vacío. Se obtuvieron 627.4 mg (88.9%) de un sólido rojo intenso.

### 6.6.2 Preparación de la disolución ~1.7M de bromuro de fenilmagnesio

Se colocaron 0.9857 g de magnesio y un cristal de I<sub>2</sub> a un matraz de fondo redondo de dos bocas acoplado a un refrigerante y a un embudo de adición con presión compensada. El sistema se purgó durante 3 minutos con nitrógeno. Se agregó 1.0 mL de bromobenceno en 12 mL de THF seco a través del embudo de adición. La reacción inició únicamente con agitación. Se agregaron 3.2 mL de bromobenceno en 12 mL de THF y se

agregaron lentamente con el embudo de adición. Se dejó bajo agitación hasta que la mezcla de reacción se enfrió.

### 6.6.3 Acoplamiento catalizado por hierro

Se agregaron 384.1 mg de 2-bromo-5-cloropiridina, 30 mg de  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  y 10 mL de tBuOMe, la mezcla de reacción se colocó en baño de hielo/agua (de  $-5\text{ }^\circ\text{C}$  a  $-8\text{ }^\circ\text{C}$ ). Se adicionaron, gota a gota, 3.0 mL de reactivo de Grignard. Se dejó bajo agitación durante 1.5 horas. Se adicionaron 10 mL de disolución saturada de NaCl, lentamente. La mezcla de reacción se aisló por medio una extracción líquido-líquido con EtOAc (2 x 20 mL). Se lavó con disolución saturada de NaCl (1 x 10 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna "flash" empacada con Hexano:EtOAc 49:1 y 0.5%  $\text{Et}_3\text{N}$ . Se obtuvieron 283.2mg de sólido blanco con punto de fusión  $54\text{-}56\text{ }^\circ\text{C}$ .

**ATR-FTIR**  $\lambda^{-1}[\text{cm}^{-1}]$ : 3059.96, 3034.08, 2923.12, 2852.27, 2595.59, 1459.81, 1442.99, 1366.45, 1290.63, 1111.80, 1074.88, 1005.94, 965.26, 834.31, 774.56, 730.46, 690.07

**$^1\text{H}$ -RMN (90mHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm]**: 8.63(t,1H), 8.01-7.90(m,2H), 7.66(t,2H), 7.40-7.48(t,3H)

## 6.7 Síntesis de ácido 2-tiofencarboxílico<sup>80</sup>

El magnesio empleado se trató con HCl diluido para eliminar el óxido, se enjuagó con agua y se secó al vacío 12 horas. Los reactivos líquidos y disolventes se añadieron empleando una jeringa de vidrio bajo atmósfera de nitrógeno. El equipo de vidrio se secó con 12 horas de anticipación en estufa a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ .

### 6.7.1 Síntesis de bromuro de 2-tienilmagnesio

Se colocaron 0.8850 g de magnesio en matraz de fondo redondo y se adicionaron 2 mL de una disolución de 2.71 mL de 2-bromotiofeno en 20 mL de THF con embudo de adición con presión compensada. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (85 °C, temperatura del baño). Al iniciar la reacción se retiró el baño de calentamiento y se agregó gota a gota la disolución restante en el embudo de adición con presión compensada (10 minutos). Al enfriarse la mezcla se colocó nuevamente el baño de calentamiento durante 30 minutos, y posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente.

### 6.7.1 Síntesis de ácido 2-tiofencarboxílico

Se agregó -gota a gota- la disolución de bromuro de 2-tienilmagnesio sobre dióxido de carbono sólido comercial en exceso y en baño de hielo seco/acetona (-78°C). La pasta resultante se dejó reposar 15 minutos y se retiró el baño frío. Cuando la mezcla alcanzó la temperatura ambiente se adicionaron gota a gota 13 mL de HCl al 10% v/v. El producto crudo se aisló por medio de una extracción líquido-líquido con tolueno (3 x 15 mL), se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El sólido oscuro se disolvió en 7.5mL tolueno y el producto se aisló por medio de una extracción líquido-líquido con una disolución de KOH 1M (2 x 10 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado hasta pH=3 y el producto se aisló por medio de una extracción líquido-líquido con tolueno (4x25mL). La fase acuosa se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se obtuvieron 2.1477g (59.9%) de un sólido cristalino blanquecino con punto de fusión 126-128 °C.

**ATR-FTIR  $\lambda^{-1}$ [cm<sup>-1</sup>]:** 3097.38, 2964.74, 2850.32, 2823.29, 2623.42, 2548.44, 1662.43, 1527.74, 1430.36, 1279.18, 1106.73, 909.52, 721.20

## 6.8 Síntesis de bis(2,2-dimetoxietil) disulfuro<sup>82</sup>

Se colocaron 3.9198 g de azufre en 100 mL de EtOH absoluto y se adicionaron 12.6037 g de Na<sub>2</sub>S·9H<sub>2</sub>O. La mezcla se dejó en agitación vigorosa durante 2 horas con trampa de humedad. Se agregaron 12.3 mL de 2-cloro-1,1-dimetoxietano y se comenzó el calentamiento para mantener a reflujo durante la noche (18 horas), con trampa de humedad. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron 100 mL de agua y el producto se aisló por medio de una extracción líquido-líquido con éter dietílico (5 x 30 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo (9.4128 g) se purificó por medio de una destilación a presión reducida (1 mmHg). Se recolectó la fracción que destiló de 120 °C a 130 °C y se obtuvieron 4.9685 g (53%) de un líquido aceitoso color amarillo.

**ATR-FTIR**  $\lambda^{-1}$ [cm<sup>-1</sup>]: 2988.39, 2933.15, 2829.90, 1444.09, 1419.42, 1357.47, 1112.50, 1054.67, 982.67, 961.94, 545.89, 520.36

**<sup>1</sup>H-RMN (90mHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ [ppm]: 4.59(t,1H), 3.40(s,9H), 2.95(d,2H)

## 6.9 Síntesis de ácido 3-(2,2-dimetoxietilsulfanil)tiofen-2-carboxílico<sup>54</sup>

Los reactivos líquidos y los disolventes se adicionaron empleando una jeringa de vidrio bajo atmósfera de nitrógeno. El equipo de vidrio se secó con 12 horas de anticipación en estufa a 100 °C.

Se colocaron 2.4005 g de ácido 2-tiofencarboxílico en 200 mL de THF y se enfrió la disolución a -78 °C (baño de hielo seco/acetona). Se adicionaron, gota a gota (40 minutos), 26 mL de *n*-Buli 1.6M y se dejó la mezcla en agitación durante 45 minutos. Se adicionó, lentamente (20

minutos), una disolución de 4.7982 g de bis(2,2-dimetoxietil) disulfuro en 15 mL de THF seco y se mantuvo la agitación durante 1.5 horas. Se adicionaron 50 mL de agua y 50 mL de acetato de etilo. Se adicionó, lentamente y bajo agitación, una disolución de HCl al 50% v/v (~20 mL) hasta pH=7. Se lavó la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 50 mL). Se continuó acidificando la fase acuosa hasta pH=4.5-5 y se realizó una extracción líquido-líquido con acetato de etilo, se repitió este paso hasta que se obtuvo un valor de pH constante. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El producto se purificó por medio de una recristalización, empleando una mezcla de éter dietílico/hexano en frío (de 25°C a 0°C) para obtener 2.9952 g (64.4%) de un sólido blanco con punto de fusión 102-104 °C.

**ATR-FTIR**  $\lambda^{-1}[\text{cm}^{-1}]$ : 3110.79, 3094.85, 2960.96, 2872.68, 2826.84, 2756.85, 2611.28, 2527.94, 1646.60, 1488.33, 1430.05, 1378.58, 1277.77, 1165.27, 1101.30, 1071.23, 967.43, 906.42, 773.70, 503.57

**<sup>1</sup>H-RMN (90mHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ [ppm]**: 10.95(s, 1H), 7.58(d,1H), 7.08(d,1H), 4.63(t,1H), 3.41(s,6H), 3.23(d,2H)

## 6.10 Síntesis de ácido 6-tieno[3,4-b]tiofencarboxílico

### 6.10.1 Método de Pomerantz<sup>54</sup>

Se colocaron 300 mg de ácido 3-(2,2-dimetoxietilsulfanil)tiofen-2-carboxílico en una mezcla de 1.5 mL de tolueno presecado con CaCl<sub>2</sub> y 3 g de ácido polifosfórico. La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas. Se decantó el disolvente y la mezcla residual se lavó con diclorometano (2 x 10 mL), posteriormente se adicionaron 10 mL de agua y el producto se aisló por medio de una extracción líquido-líquido con diclorometano (3x15mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 mL), se secó con

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se obtuvo una mezcla de productos indeseados.

#### 6.10.2 Método con P<sub>2</sub>O<sub>5</sub><sup>87</sup>

Se colocaron 1.0008 g de ácido 3-(2,2-dimetoxietilsulfanil)tiofen-2-carboxílico y 0.7430 g de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> en 100 mL de clorobenceno. La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas. Se decantó el disolvente y la mezcla residual se lavó con diclorometano (2 x 10 mL), posteriormente se adicionaron 10 mL de agua y el producto se aisló por medio de una extracción líquido-líquido con diclorometano (3 x 15 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se obtuvieron 32.8 mg de un sólido cristalino blanco con punto de fusión 45-47 °C, que corresponde a tieno[3,2-b]tiofeno.

**tieno[3,2-b]tiofeno. <sup>1</sup>H-RMN (90mHz, CDCl<sub>3</sub>) δ[ppm]: 7.20(c,4H)**

#### 6.11 Síntesis de 5-(5-bromotiofen-2-il)-2-fenilpiridina<sup>70</sup>

El magnesio empleado se trató con HCl diluido para eliminar el óxido, se enjuagó con agua y se secó al vacío 12 horas. Los reactivos líquidos y los disolventes se adicionaron empleando una jeringa de vidrio bajo atmósfera de nitrógeno. El equipo de vidrio se secó con 12 horas de anticipación en estufa a 100°C.

Se colocaron 0.9872 g de magnesio y un cristal de I<sub>2</sub> en un matraz bola de dos bocas. Se agregó 1 mL de 2,5-dibromotiofeno en 12 mL de THF, se adicionó completamente al magnesio y se agitó con barra magnética. Tras el inicio de la reacción, se agregaron, lentamente, 3.5 mL de 2,5-dibromotiofeno en 12 mL de THF y se continuó la agitación hasta que la mezcla de reacción volvió a temperatura ambiente. En otro matraz de



fondo redondo se colocaron 344.2 mg de 5-cloro-2-fenilpiridina, 33.4 mg de  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  y 10 mL de THF seco, esta mezcla se colocó en un baño de hielo/sal ( $-10\text{ }^\circ\text{C}$ ). Se adicionaron, gota a gota, 4.0 mL del reactivo de Grignard recién formado y se agitó durante 1.5 horas. Se agregó, lentamente, una disolución acuosa saturada de NaCl. La mezcla de reacción se aisló por medio de una extracción líquido-líquido con acetato de etilo (3 x 25 mL) y esta fase se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (1 x 10 mL). Se adicionó  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se dejó reposar toda la noche. El sulfato de sodio se filtró por gravedad, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna "flash" (hexano:acetato de etilo 49:1 y 0.3mL  $\text{Et}_3\text{N}$ ). Se recuperó la materia prima de partida, 2,2'-bitiofeno (sólido cristalino blanco, p.f.  $28\text{-}30\text{ }^\circ\text{C}$ ) y otros compuestos pendientes de caracterizar.

**2,2'-bitiofeno.** $^1\text{H-RMN}$  (90mHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ [ppm]: 7.25-7.15(m,2H), 7.07-6.95(m,1H)

## 7. Referencias.

[1] Naciones Unidas. Affordable and Clean Energy, 2016. Sustainable Development Goals.

<https://www.un.org/sustainabledevelopment/energy/>

Accesado 7-julio-2020

[2] Shafiee, S.; Topal, E. *Energy Policy*. **2009**, 37,181–189.

[3] Mishra, A.; Buerle, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2020 – 2067.

[4] Hachmann, J.; Olivares-Amaya, R.; Atahan-Evrenk; *et al.* *J. Phys. Chem. Lett.* **2011**, 2, 2241–2251.

[5] Hachmann, J.; Olivares-Amaya, R.; Jinich, A.; *et al.* *Energy Environ. Sci.* **2014**,7, 698-704.

[6] Farahani, M. D.; Shemirani, F.; Gharehbaghi, M. *Talanta* **2013**, 109, 121-127.

[7] Fürstner, A.; Leitner, A.; Méndez, M.;Krause, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13856-13863.

[8] Quintin, J.; Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadere, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3547-3549.

[9] Steib, A. K.; Kuzmina O. M.; Fernandez, S.; Malhotra, S.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 1961-1965.

[10] Gosmini, C.; Bégouin, J.; Moncomble, A. *Chem. Commun.* **2008**, 28, 3221-3233.

[11] Ludwing, J. R.; Schindler, C. S. *Chem* **2017**, 2, 313-316.

[12] Lare, Y.; Kouskoussa, B.; Benchouk, K.; *et al.* *J. Phys. Chem. Solids* **2011**, 72, 97-103.

- [13] Gregg, B. A. *J. Phys. Chem. B* **2003**, 107, 4688-4698.
- [14] Inganäs, O. *Adv. Mater.* **2018**, 30, 1800388.
- [15] Antohe, S.; Iftimie, S.; Hrostea, L.; *et al.* *Thin Solid Films* **2017**, 642, 219-231.
- [16] Chou, K. W.; Yan, B.; Li, R. *Adv. Mater.* **2013**, 25, 1923-1929.
- [17] Xu, Y.; Long, G.; Huang, L. *Carbon* **2010**, 48, 3308-3311.
- [18] Zhou, E.; Cong, J.; Yamakawa, S.; *et al.* *Macromolecules* **2010**, 43, 2873-2879.
- [19] Zhang, T.; Han, H.; Zou, Y.; *et al.* *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, 9, 25418-25425.
- [20] Tamura, M.; Kochi, J. *J. Organometal. Chem.* **1971**, 31, 289-309.
- [21] Kharasch, M. S.; Biritz, L.; Nudenberg, W.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3229-3232.
- [22] Fürstner, A.; Leitner, A.; Méndez, M.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13856-13863.
- [23] Fürstner, A.; Martin, R.; Krause, H.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8773-8787.
- [24] Bedford, R. B. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1485-1493.
- [25] Clémancey, M.; Cantat, T.; Blondin, G.; *et al.* *Inorg. Chem.* **2017**, 56, 3834-3848.
- [26] Nagano, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1297-1299.
- [27] Fürstner, A.; Leitner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 609-612.

- [28] Kharasch, M. S.; Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2316-2320.
- [29] Agrawal, T.; Cook, S. P. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5080-5083.
- [30] Hatakeyama, T.; Nakamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9844-9845.
- [31] Nakamura, M.; Matsuo, K.; Ito, S.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3686-3687.
- [32] Nagano, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1297-1299.
- [33] Kleimark, J.; Hedström, A.; Larsson, P.; *et al.* *ChemCatChem* **2009**, 1, 152-161.
- [34] Aleandri, L. E.; Bogdanovic, B.; Bons, P.; *et al.* *Chem. Mater.* **1995**, 7, 1153-1170.
- [35] Al-Afyouni, M. H.; Fillman, K. L.; Brennessel, W. W.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 15457-15460.
- [36] Noda, D.; Sunada, Y.; Hatakeyama, T.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6078-6079.
- [37] Muñoz, S.B.; Daifuku, S.L.; Brennessel, W.W.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 7492-7495.
- [38] Rousseau, L.; Desaintjean, A.; Knochel, P.; *et al.* *Molecules* **2020**, 25, 723-735.
- [39] Carpenter, S.H.; Baker, T.M.; Muñoz, S.B.; *et al.* *Chem. Sci.* **2018**, 9, 7931-7939.
- [40] Parchomyk, T.; Demeshko, S.; Meyer, F.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 9709-9720.

- [41] Cinar, M. E.; Ozturk, T. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 3036-3140.
- [42] Lee, B.; Seshadri, V.; Sotzing, G. A. *Synth. Met.* **2005**, 152,177-180.
- [43] Lee, K.; Sotzing, G. A. *Macromolecules* **2001**, 34, 5746-5747.
- [44] Dey, T.; Navarathne, D.; Invernale, M. A.; *et al.* *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2089-2091.
- [45] Zhang, C.; Zhu, X. *Acc. Chem. Res.* **2017**, 50, 1342-1350.
- [46] Cava, M. P.; Lakshmikantham, V. *Compr. Heterocycl. Chem.* **1984**, 4, 1037-1083.
- [47] Novak, I. *J. Mol. Struct.* **1997**, 398-399, 315-323.
- [48] Comel, A.; Sommen, G.; Kirsch, G. *Mini Rev. Org. Chem.* **2004**, I, 367-374.
- [49] Scarborough, R. M. *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 971-982.
- [50] Wynberg, H.; Feijen, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1970**, 89, 77-87.
- [51] Patra, A.; Wijsboom, Y. H.; Leitus G.; *et al.* *Chem. Mater.* **2011**, 23, 896-906.
- [52] Wynberg, H.; Zwanenburg, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 9, 761-764.
- [53] Brandsma, L.; Verkruijsse, H. D.; *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2275-2277.
- [54] Pomerantz, M.; Gu X.; Zhang, S. X. *Macromolecules* **2001**, 34, 1817-1822.

- [55] Leffler, M. T. *Organic Reactions* **1942**, 1, 91-104.
- [56] McGill, C. K.; Rappa, A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1988**, 44, 1-79.
- [57] Zhou, C.; Chen, F.; Di, Y.; *et al.* *Asian J. Chem.* **2016**, 28, 529-534.
- [58] Joseph-Nathan, P.; Díaz Torres E. *Elementos de Resonancia Magnética Nuclear*; Grupo Editorial Iberoamérica: México, 1993; pp 15-18
- [59] Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Badertscher, M. *Structure Determination of Organic Compounds*; Springer: Germany, 2009
- [60] Gan, Z.; Hu, B.; Song, Q.; *et al.* *Synthesis* **2012**, 44, 1074-1078.
- [61] Virgil, S. C.; Hughes, T. V.; Qiu, D.; *et al.* N-chlorosuccinimide. En *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, 2012
- [62] Krasnokutskaya, E. A.; Kassanova, A. Z.; Estaeva, M. T.; *et al.* *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 3771-3773.
- [63] Kassanova, A. Z.; Krasnokutskaya, E. A.; Beisembai, P. S.; *et al.* *Synthesis* **2016**, 48, 256-262.
- [64] Cottet, F.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 11869-11874.
- [65] Tretyakov, A. N.; Krasnokutskaya, E. A.; Gorlushko, D. A.; *et al.* *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 85-87.
- [66] Gogsig, T. M.; Lindhardt, A. T.; Dekhane M.; *et al.* *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 5950-5955.

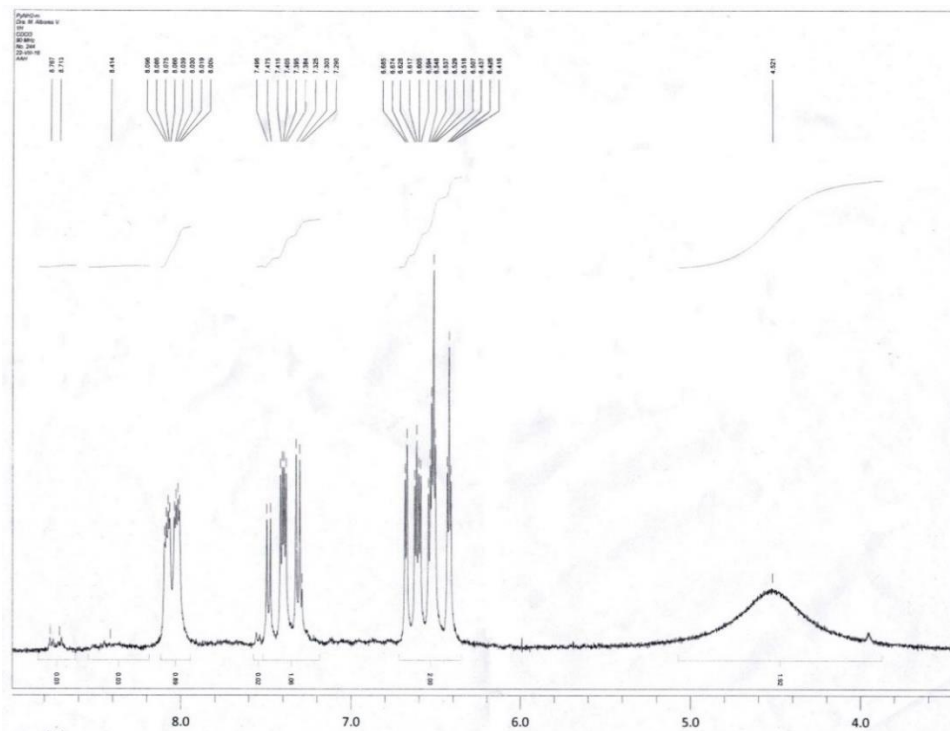
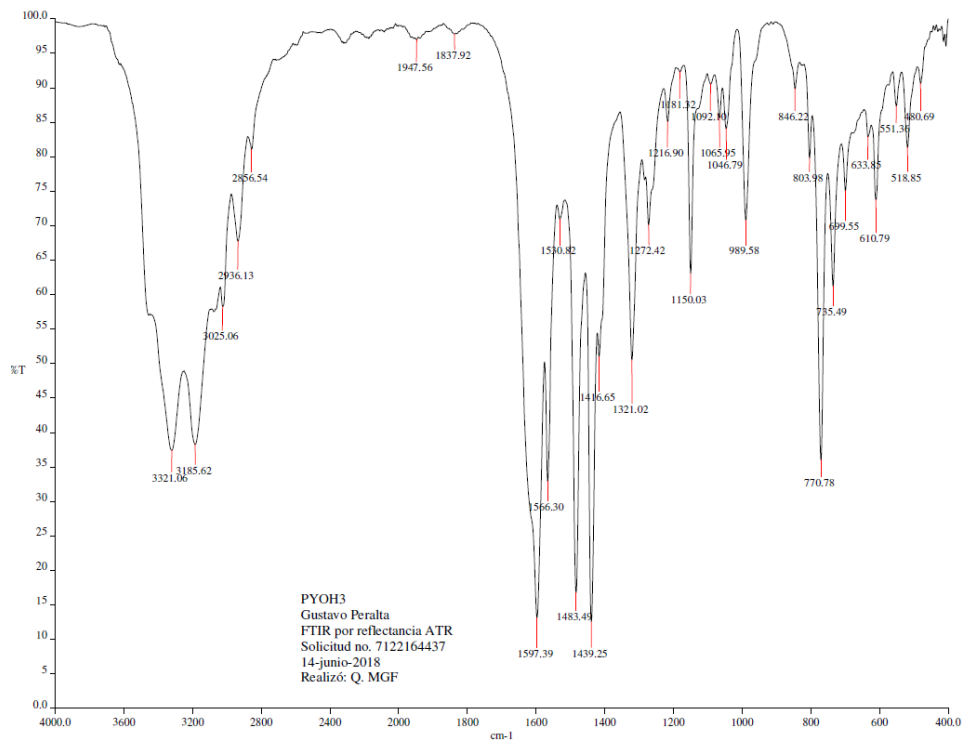
- [67] Alekseyev, R. S.; Amirova, S. R.; Terenin, V. I. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2017**, 53, 196-206.
- [68] Mochizuki, A.; Nagata, T.; Kanno, H.; *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 1623-1642.
- [69] Allen, C. F. H.; Thirtle, J. R. *Org. Synth.* **1946**, 26, 16-17.
- [70] Kuzmina, O. M.; Steib, A. K.; Flubacher, D.; *et al.* *Org. Lett.* **2012**, 14, 4818-4821.
- [71] Ali, N. M.; McKillop, A.; Mitchell, M. B.; *et al.* *Tetrahedron* **1992**, 48, 8117-8126.
- [72] Rao, M. L. N.; Dhanorkar, R. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5214-5228.
- [73] Steib, A. K.; Kuzmina, O. M.; Fernandez, S.; *et al.* *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 1961-1965.
- [74] Zhang, E.; Tang, J.; Li, S.; *et al.* *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 5692-5697.
- [75] Liu, K. M.; Liao, L. Y.; Duan, X. F. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1124-1127.
- [76] Ghonchepour, E.; Islami, M. R.; Tikdari, A. M. *J. Organomet. Chem.* **2019**, 883, 1-10.
- [77] Hébert, M.; Petiot, P.; Benoit, E.; *et al.* *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 5401-5416.
- [78] Ramakrishna, V.; Reddy, N. D. *Dalton Trans.* **2017**, 46, 8598-8610.

- [79] Zhang, N.; Thomas, L.; Wu, B. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1500-1502.
- [80] van de Kruijs, B. H. P.; Dressen, M. H. C. L.; Meuldijk, J. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1688-1694.
- [81] Xu, L.; Wang, S.; Chen B.; *et al. Synlett* **2018**, 29, 1505-1509.
- [82] Parham, W. E.; Wynberg, H.; Ramp, F. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2065-2069.
- [83] Młochowski, J.; Syper, L. Sodium Disulfide. En *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, 2001
- [84] Hase, T. A.; Peräkylä, H. *Synth. Commun.* **1982**, 12, 947-950.
- [85] Trofimov, B. A.; Sinegovskaya, L. M.; Gusarova, N. K. *J. Sulfur Chem.* **2009**, 30, 518-554.
- [86] Tilak, B. D. *Proc. Indian Acad. Sci.* **1951**, 32, 390-395.
- [87] Ertas, E.; Ozturk, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3405-3407.
- [88] Romito, D.; Biot, N.; Babudri, B.; *et al. New J. Chem.* **2020**, 44, 6732-6738.
- [89] Čubiňák, M.; Eigner, V.; Tobrman, T. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 4604-4613.

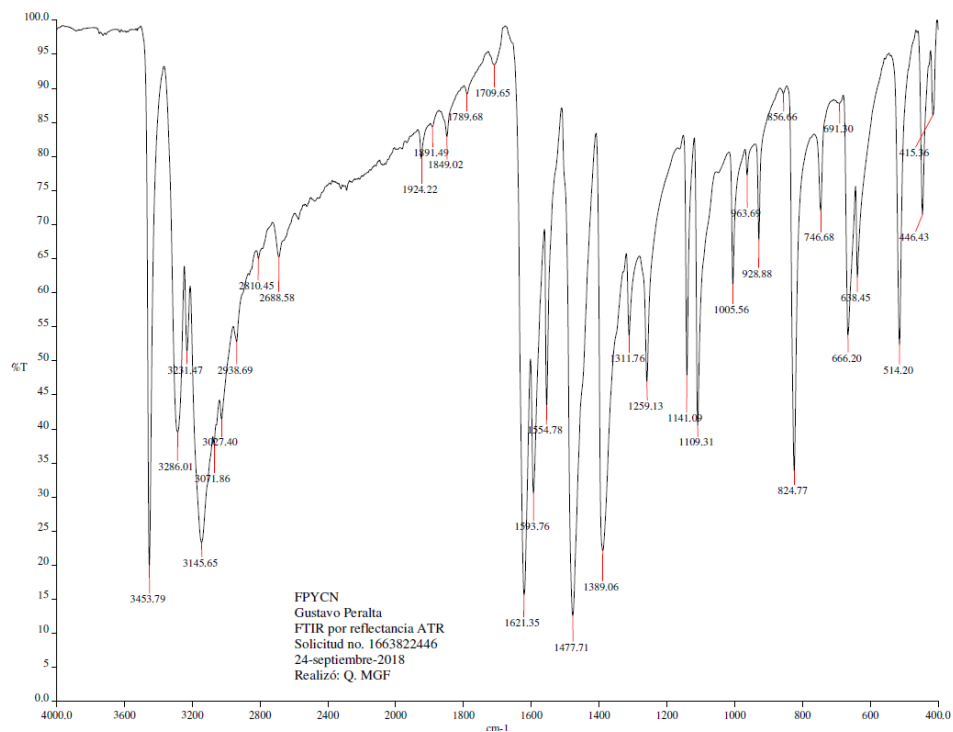


# Anexo. Espectroscopía Estructural

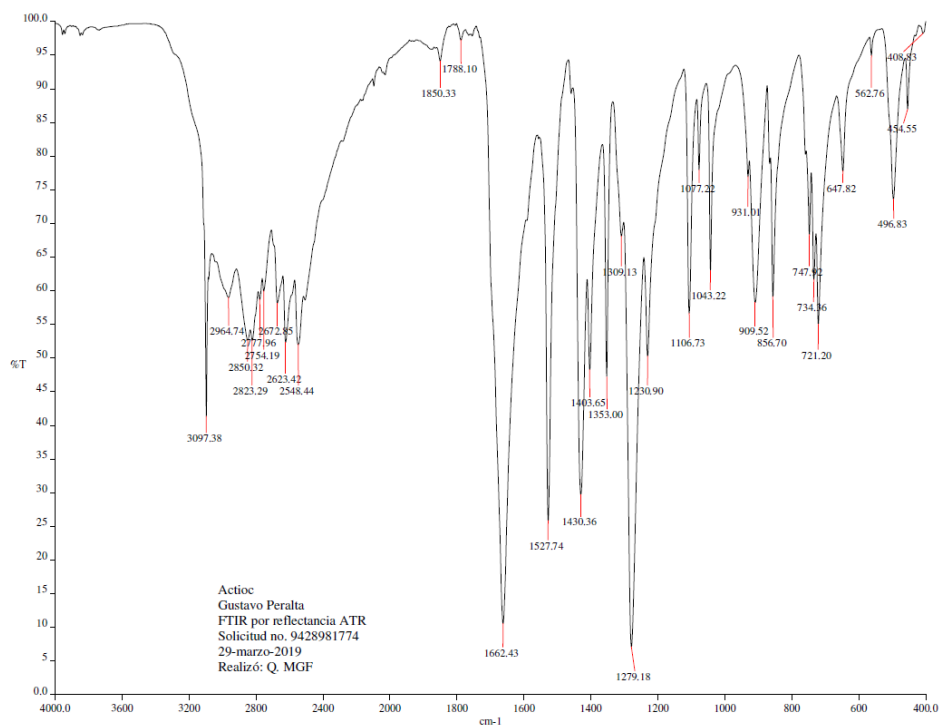
## 2-aminopiridina



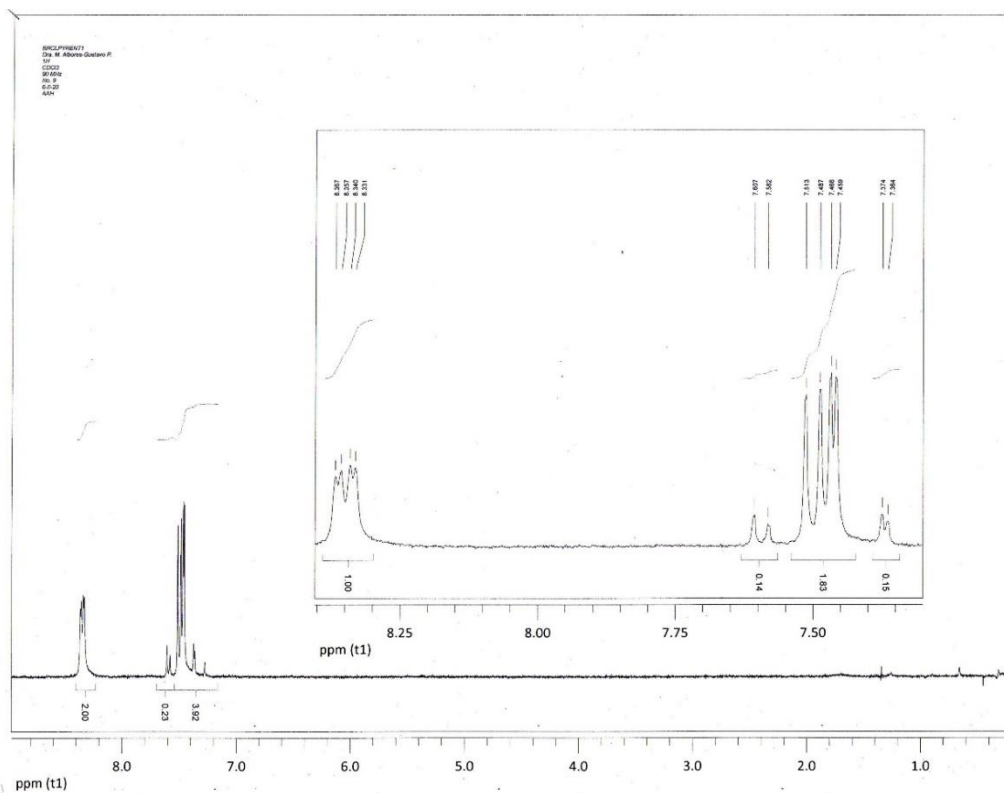
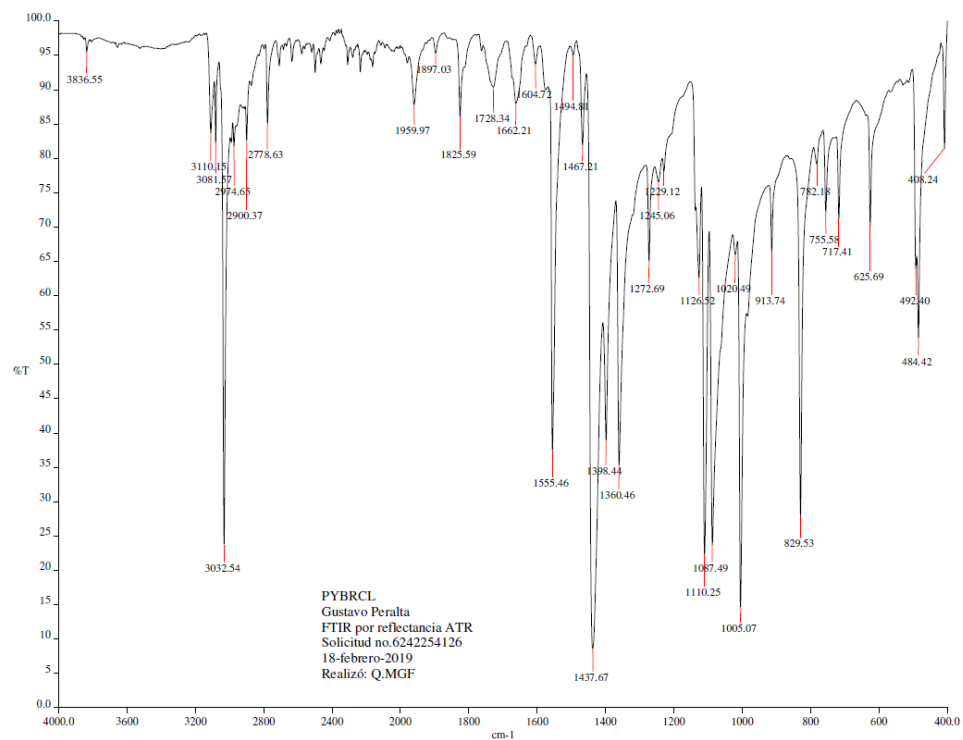
## 2-amino-5-cloropiridina



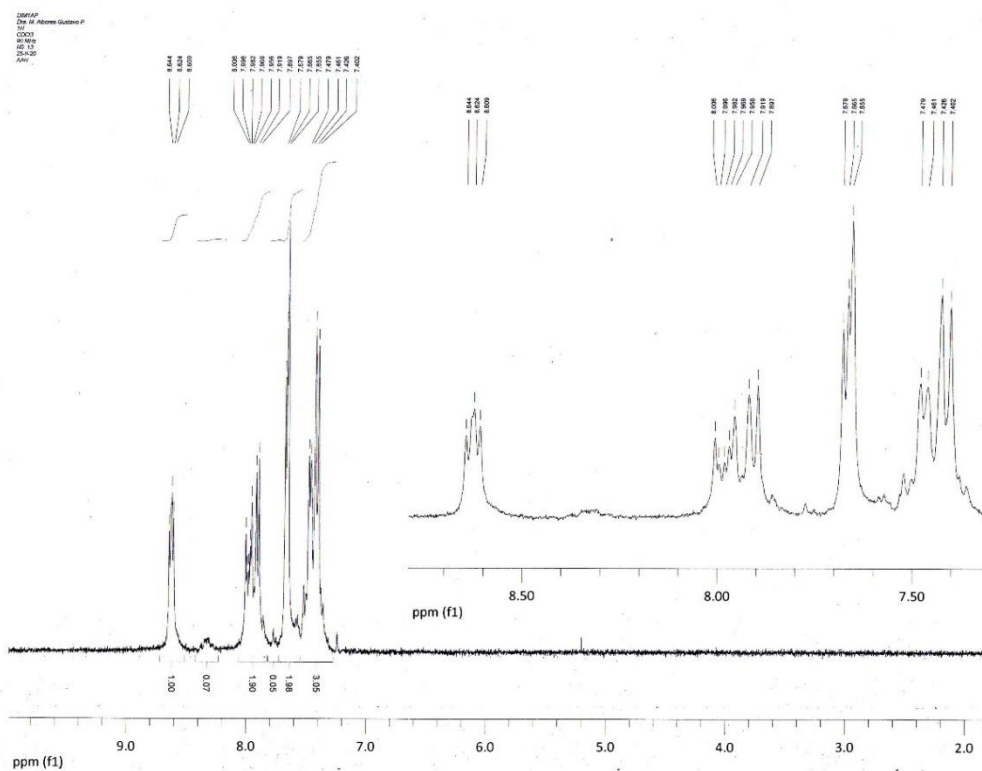
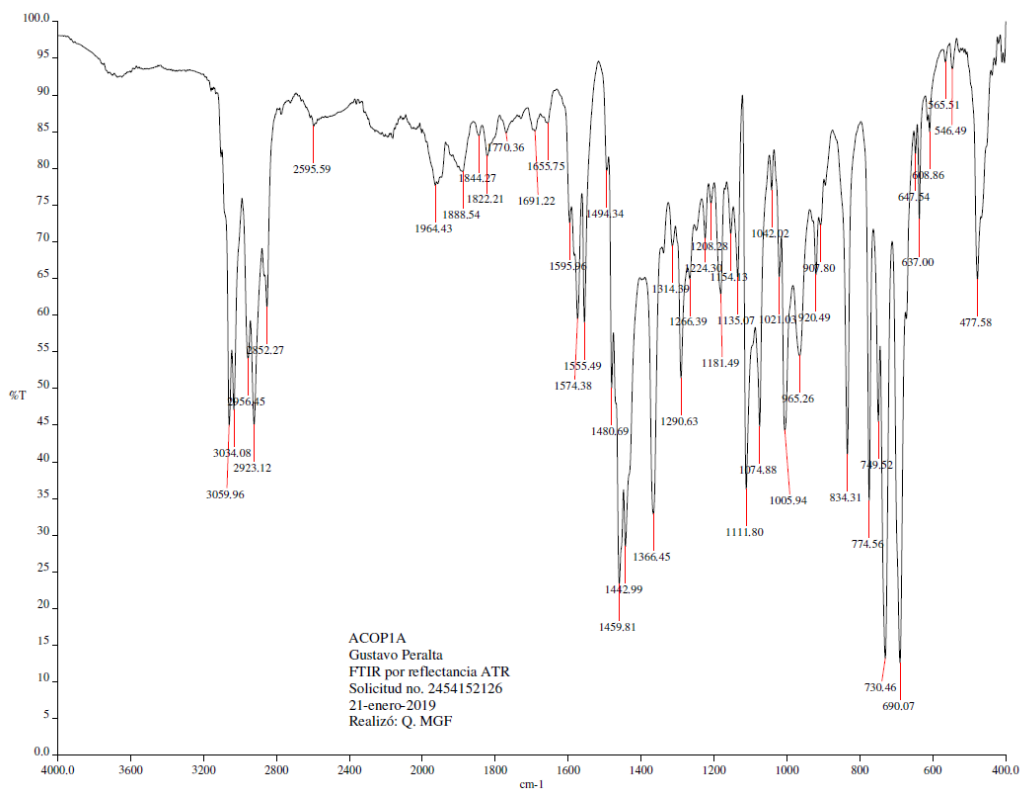
## ácido 2-tiofencarboxílico



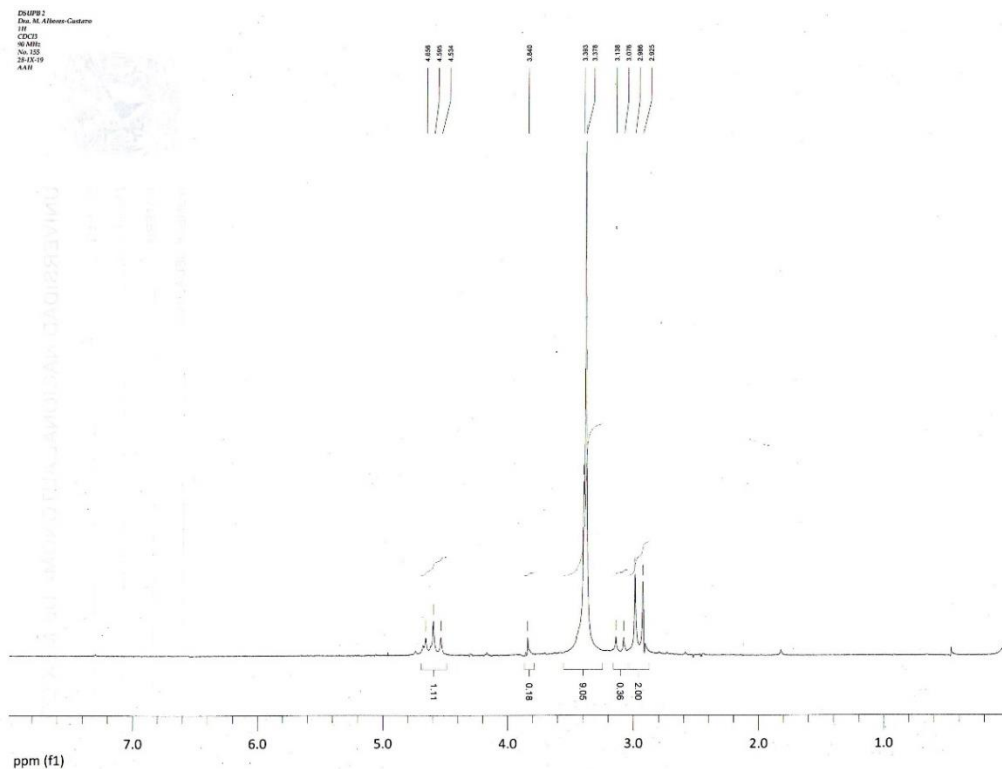
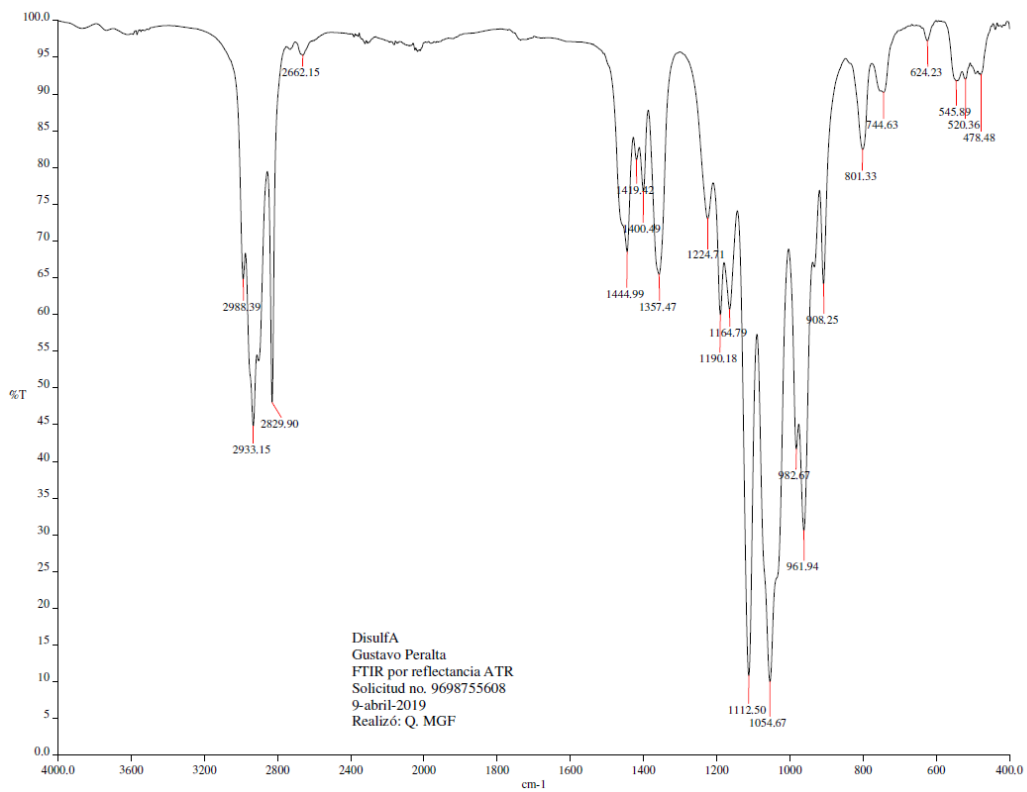
## 2-bromo-5-cloropiridina



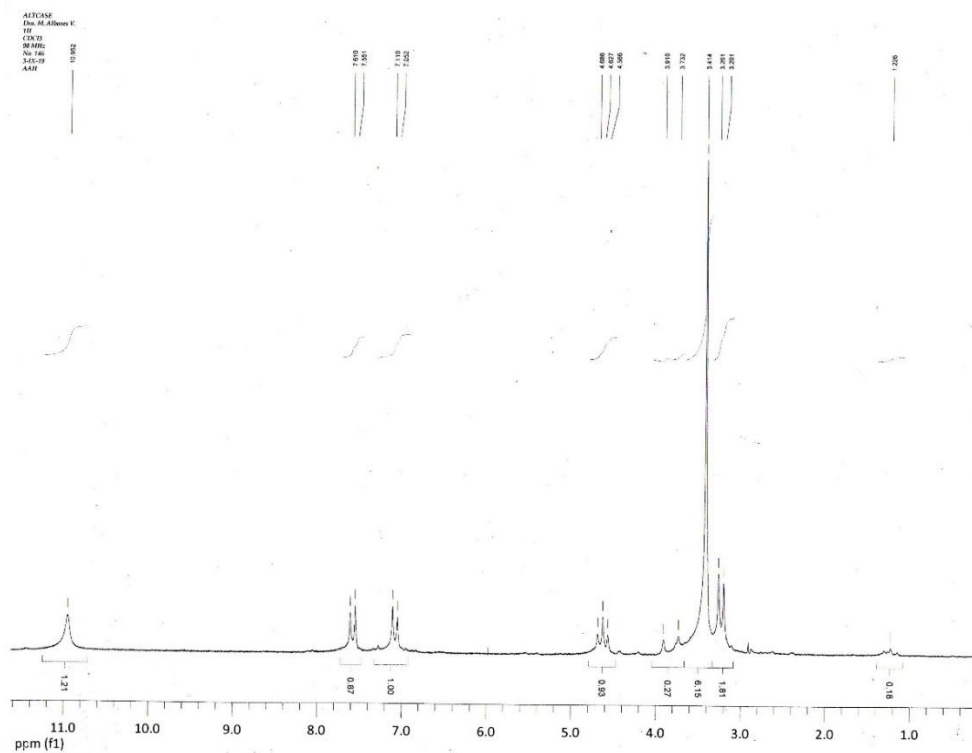
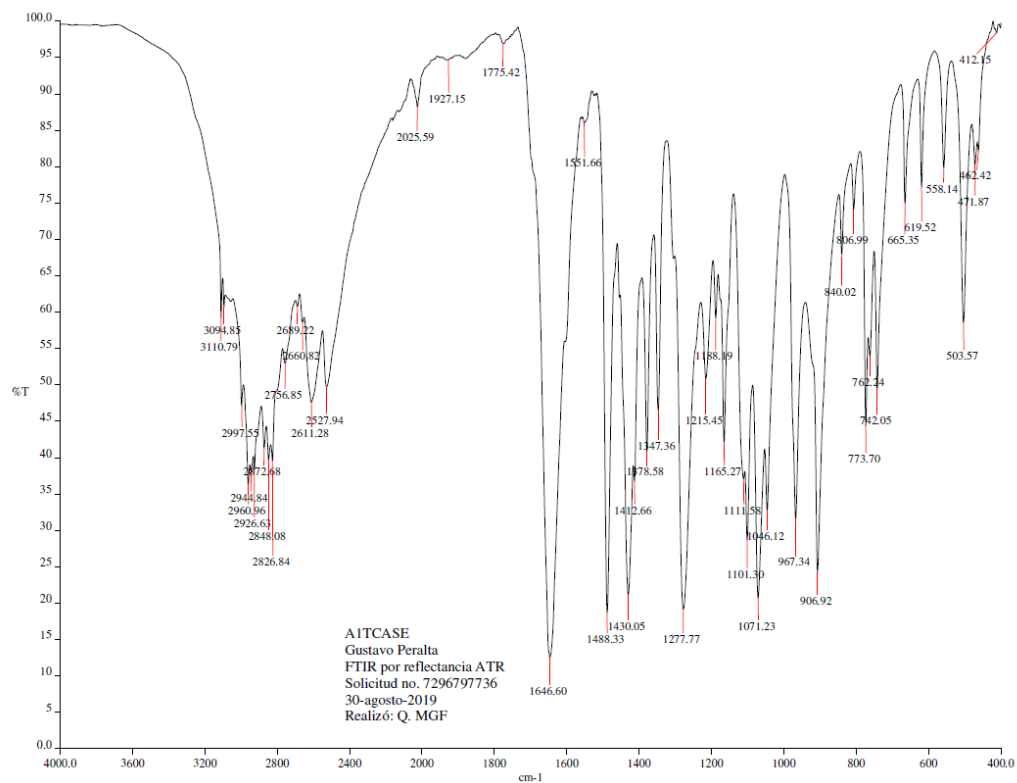
# 5-cloro-2-fenilpiridina



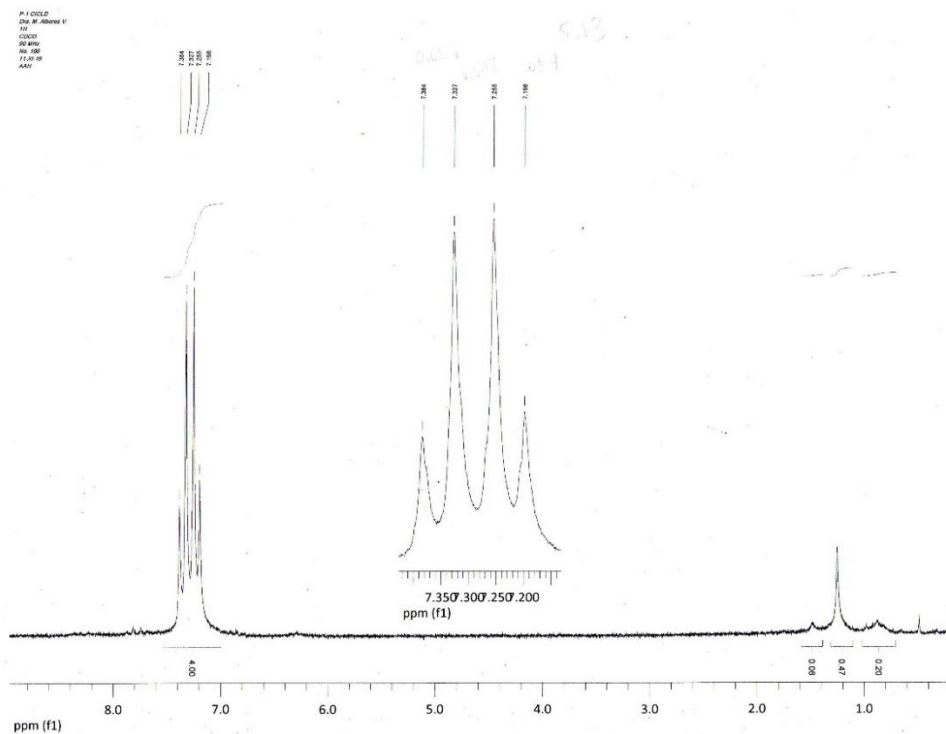
# bis(2,2-dimetoxietil)disulfuro



# ácido 3-(2,2-dimetoxietilsulfanil)tiofen-2-carboxílico



# tieno[3,2-b]tiofeno



# 2,2'-bitiofeno

