

La arilación del ácido acrílico: una síntesis catalítica en agua adaptada para el laboratorio de prácticas

Álvaro Gordillo, Ernesto de Jesús, Carmen López-Mardomingo

Resumen: La síntesis orgánica en agua ha pasado de ser una rareza a constituirse en una realidad que debe trasladarse a los laboratorios de prácticas. En este trabajo, se ha adaptado a un laboratorio de prácticas la síntesis en agua de dos derivados de ácido cinámico, mediante una reacción de acoplamiento de Heck catalizada por paladio. Los experimentos propuestos muestran que sustituir un disolvente orgánico por agua puede ser ventajoso en términos de eficacia y coste.

Palabras clave: Síntesis orgánica en agua, catálisis, reacción de Heck, paladio, práctica de laboratorio.

Abstract: Organic synthesis in water has become a relevant topic that needs to be transferred to the experimental chemistry courses. In this work, we have adapted, to a teaching laboratory, the synthesis in water of two derivatives of the cinnamic acid, which are obtained by a palladium-catalyzed coupling Heck reaction. The suggested experiments prove that the replacement of an organic solvent by water can be advantageous in terms of efficiency and cost.

Keywords: Organic synthesis in water, catalysis, Heck reaction, palladium, laboratory experiments.

Introducción

Los organismos vivos tienen la capacidad de construir enlaces químicos en un entorno acuoso. Siguiendo la inspiración de la naturaleza, los químicos se plantearon la posibilidad de hacer del agua un disolvente útil en síntesis orgánica. El interés por estos estudios se incrementó cuando, en 1980, Breslow descubre que el agua usada como disolvente acelera reacciones de Diels-Alder.^[1] En la actualidad, son conocidos ejemplos en medio acuoso de casi todas las reacciones orgánicas más útiles.^[2] El agua es, desde luego, un disolvente barato y seguro, que puede aliviar los problemas medio-ambientales asociados con el uso de disolventes orgánicos, por lo que el desarrollo de la síntesis orgánica en agua se asocia al de la llamada Química Verde. Ciertas visiones idílicas son, sin embargo, demasiado simplistas, tal como se ha manifestado críticamente en ocasiones,^[3] ya que no debe olvidarse que el disolvente de la reacción no es más que uno de los múltiples factores en la evaluación de un proceso químico. Por señalarlo de forma más clara, los beneficios del medio de reacción acuoso son dudosos si al final del proceso es necesario utilizar grandes cantidades de un disolvente tóxico para extraer el producto. Por suerte, la realidad es mucho más compleja y estimulante para el químico sintético ya que el agua puede acarrear otros beneficios, quizá menos evidentes pero más interesantes. Es importante destacar, en este sentido, que algunas reacciones orgánicas son más eficaces en agua. La insolubilidad de los reactivos puede ser, a veces y de manera un tanto inexplicable, una condición para alcanzar mayores velocidades de reacción.^[4] Efectos como el hidrofóbico

pueden rebajar energías de activación y aumentar las selectividades. Compuestos hidrosolubles, como los carbohidratos, pueden utilizarse directamente en agua sin necesidad de laboriosas derivatizaciones. Características del agua como su alta capacidad calorífica simplifican, además, la operación de procesos industriales, como es el control de la temperatura en procesos exotérmicos. La insolubilidad en agua de muchos productos orgánicos facilita, asimismo, los procesos de separación y, en el caso de catalizadores hidrosolubles, abre la vía al reciclado y reutilización del catalizador.^[5] Los procesos catalizados por metales de transición destacan entre los avances más significativos que se han producido en síntesis orgánica durante las últimas décadas.^[6] Muchos de estos procesos han sido implementados en fase acuosa,^[7] tal como se muestra en la muy recomendable y reciente revisión publicada por el Prof. Gimeno sobre el tema en esta revista.^[8] Podríamos destacar aquí los trabajos pioneros de F. Joó y de E. Kuntz sobre hidroformilación en agua.^[9]

Aunque algunas publicaciones docentes han recogido esta materia,^[10] el amplio abanico de aplicaciones de la síntesis orgánica en agua no se ha trasladado a los laboratorios de prácticas, ni se ha reflejado en los manuales de las mismas. Aprovechando la experiencia adquirida por nuestro grupo de investigación en el ámbito de la catálisis organometálica en fase acuosa, en el que combinamos diseño de catalizadores, síntesis orgánica y elucidación de mecanismos de reacción,^[11] nos propusimos estimular la introducción de experimentos de esta temática en los cursos prácticos.

Objetivos

En el trabajo aquí presentado, hemos estudiado algunos ejemplos de reacciones de Heck en fase acuosa con el objeto de facilitar su incorporación a los programas y manuales de cursos prácticos de Química Orgánica, Química Organometálica o Catálisis. Los modos operatorios han sido adaptados a las condiciones de un laboratorio de prácticas y las reacciones han sido ensayadas por estudiantes de primer ciclo de licenciatura. El coste de reactivos y catalizadores, así como la adaptación al periodo de una sesión de prácticas (3-4 horas), son algunos de los parámetros valorados en la selección de los procesos. También hemos considerado su capacidad formativa, no sólo práctica sino también conceptual, es decir, su utilidad para ilustrar conceptos químicos fundamentales.



A. Gordillo



E. de Jesús

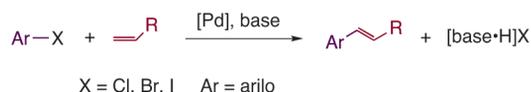


C. López-Mardomingo

Departamento de Química Inorgánica y Departamento de Química Orgánica, Universidad de Alcalá
Edificio de Farmacia, Campus Universitario,
28871 Alcalá de Henares (Madrid)
C-e: ernesto.dejesus@uah.es; carmen.lopezm@uah.es.
Recibido: 13/03/2009. Aceptado: 03/04/2009.

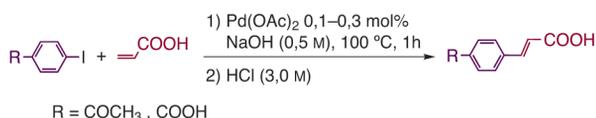
Visión general de la práctica

La reacción de Heck, conocida también como Mizoroki-Heck,^[12,13] es un método eficiente y poderoso para la formación de enlaces carbono-carbono en el que un alqueno y, usualmente, un haluro de arilo o alqueno se acoplan en presencia de un catalizador de paladio (Esquema 1). La reacción es frecuentemente regio y estereoselectiva, formándose predominantemente el alqueno *trans*. La adición de una base es necesaria para eliminar el haluro de hidrógeno formado.



Esquema 1. La reacción de Heck.

La reactividad sigue el orden I > Br > Cl, es decir, es mayor para los halógenos que se unen más débilmente al carbono. La activación de bromuros y, sobre todo, cloruros exige generalmente el empleo de temperaturas altas, concentraciones elevadas de catalizador y ligandos específicos que están fuera del alcance de un laboratorio de prácticas. Basándonos en los resultados obtenidos por Bumagin y Beletskaya,^[14] hemos adaptado la síntesis de dos derivados del ácido cinámico, ya que el ácido acrílico reacciona en agua con yoduros de arilo a temperaturas moderadas en presencia únicamente de acetato de paladio(II) como catalizador (Esquema 2). Estas condiciones, en las que no se adicionan fosfinas ni otros ligandos, suelen denominarse "libres de ligando" en la literatura científica.



Esquema 2. Síntesis de los ácidos (*E*)-3-(4-acetilfenil)acrílico y (*E*)-4-(2-carboxivinil)benzoico por reacción de Heck en agua.

La carga de Pd(OAc)₂ se ha ajustado entre 0,1-0,3 mol% para que la reacción se complete en media o una hora, que es un tiempo adecuado para una sesión de prácticas de laboratorio. Es posible usar cantidades de catalizador bastante más reducidas (<0,05 mol%) aunque con tiempos de reacción algo más largos.^[15] El uso de un medio acuoso permite sustituir la trietilamina, la base más usual en disolventes orgánicos, por bases inorgánicas como el hidróxido o el carbonato de sodio.

Una ventaja adicional del disolvente acuoso es que simplifica enormemente la separación de los productos finales. En el medio básico de reacción, estos ácidos se encuentran desprotonados y, en consecuencia, disueltos en el agua, pero precipitan prácticamente puros al acidular el medio con ácido clorhídrico (Figura 1). Así, la separación se puede realizar por simple filtración, sin necesidad de emplear disolventes orgánicos en la elaboración de la mezcla. Los rendimientos oscilan entre el 80 y 90%, tanto para el yoduro de arilo soluble (R = COOH) como el insoluble (R = COMe). Los productos de reacción se pueden caracterizar por resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C, espectroscopía IR y espectrometría de masas.

Experimentación

Procedimiento general. En un matraz de fondo redondo de 50 mL de una sola boca (B-14), se adiciona el yoduro de arilo correspondiente (3,00 mmol), ácido acrílico (0,25 mL, 3,60 mmol), acetato de paladio^[16] y una disolución 0,5 M de hidróxido de sodio en agua. La mezcla se agita vigorosamente a temperatura ambiente con un agitador magnético hasta que se observa la disolución completa de los reactivos (unos 5 min). Tras acoplar un refrigerante, la disolución se refluye con agitación vigorosa durante 1 h. Finalizado este tiempo, la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtra para eliminar los posibles restos sólidos.^[17] El filtrado se acidifica con una disolución acuosa 3,0 M de HCl, precipitando un sólido blanco que se filtra con un embudo Büchner, lavándose a continuación con abundante agua fría con el fin de eliminar el cloruro de sodio y el exceso de ácido acrílico que no hubiera reaccionado. El sólido blanco obtenido se seca en una estufa a 100 °C durante una noche y se pesa.

Ácido (*E*)-3-(4-acetilfenil)acrílico. Siguiendo el procedimiento anterior, se utilizaron 0,7532 g de 1-(4-yodofenil)etanona, 0,70 mg de acetato de paladio (3,0 μmol) y 15,00 mL de la disolución de hidróxido de sodio. El compuesto se obtuvo como un sólido blanco cristalino (0,5032 g, 2,65 mmol) con un rendimiento del 88%. Si fuese necesario, el producto se puede recrystalizar fácilmente de etanol.

P.f. 221–223 °C (lit. 224–226 °C).^[18]

¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 2,65 (s, 3H, CH₃), 6,64 (d,

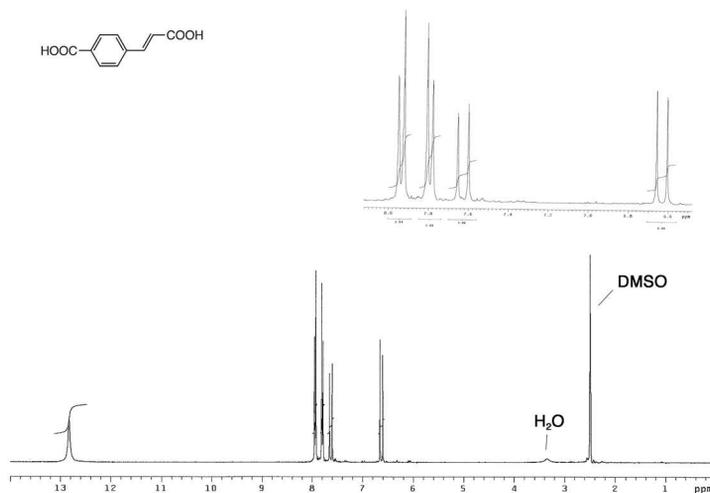


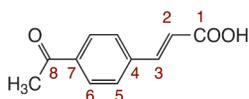
Figura 1. Espectro de RMN de ¹H del ácido (*E*)-4-(2-carboxivinil)benzoico obtenido por precipitación del medio acuoso de reacción sin purificación posterior.

$^3J_{2,3} = 15,8$ Hz, 1H, H²), 7,71–7,78 (m, 3H, H^{5,3}), 8,05 (d, $^3J_{6,5} = 8,2$ Hz, 2H, H⁶).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CD₃OD, 75 MHz): δ 26,8 (CH₃), 122,3 (C²), 129,3 (C⁵), 130,0 (C⁶), 139,3, 140,5 (C⁴, C⁷), 144,5 (C³), 169,8 (C¹), 199,7 (C⁸).

IR (KBr, cm⁻¹): 3370–2200 (ancha), 1683 f, 1630 f, 1603 m, 1565 d, 1425 m, 1411 m, 1361 m, 1331 m, 1312 m, 1265 f, 1224 d, 1210 d, 1166 d, 1119 d, 1073 d, 990 d, 958 d, 833 d, 675 m, 592 d, 546 d.

EI-EM (70 eV): m/z (%) 190 (28) [M⁺], 175 (100) [M⁺ – CH₃], 147 (25) [M⁺ – COCH₃], 129 (8), 92(32), 76 (14) [C₆H₄⁺].



Ácido (*E*)-4-(2-carboxivinil)benzoico. Siguiendo el procedimiento anterior, se utilizaron 0,7592 g de ácido 4-yodobenzoico, 2,0 mg de acetato de paladio (9,0 μ mol) y 21,00 mL de la disolución acuosa de hidróxido de sodio. El compuesto se obtuvo como un sólido blanco cristalino (0,4627 g, 2,41 mmol) con un rendimiento del 80%.

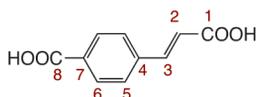
M.p.: > 300 °C (lit. 352 °C).^[19]

^1H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 6,63 (d, $^3J_{2,3} = 15,8$ Hz, 1H, H²), 7,63 (d, $^3J_{3,2} = 15,8$ Hz, 1H, H³), 7,79 (d, $^3J_{5,6} = 8,2$ Hz, 2H, H⁵), 7,94 (d, $^3J_{6,5} = 8,6$ Hz, 2H, H⁶), 12,83 (s, 2H, COOH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 121,1 (C²), 127,7 (C⁵), 129,2 (C⁶), 131,3 (C⁷), 137,8 (C⁴), 142,1 (C³), 166,3, 166,7 (C¹, C⁸).

IR (KBr, cm⁻¹): 3300-2000 ancha, 1690 f, 1632 m, 1608 m, 1570 d, 1509 d, 1425 f, 1324 m, 1309 m, 1288 m, 1221m, 1181 d, 1127 d, 1112 d, 1018 d, 985 m, 961 d, 940 d, 851 m, 777 m, 723 d, 703 d, 635 d, 556 d.

EI-EM (70 eV): m/z (%) 192 (84) [M⁺], 175 (22) [M⁺ – OH], 147 (100) [M⁺ – COOH], 129 (18), 119 (14), 103 (52), 102 (32) [M⁺ – 2COOH], 91 (53), 77 (49) [C₆H₅⁺].

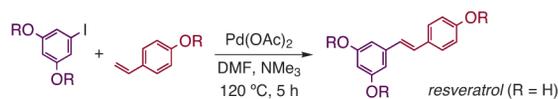


Seguridad. Para realizar esta práctica, debe utilizarse bata de laboratorio, guantes y gafas de seguridad adecuadas. La 1-(4-yodofenil)etanona, el ácido 4-yodobenzoico y el acetato de paladio son irritantes. El ácido acrílico es corrosivo, inflamable y nocivo para el medio ambiente; dada su nocividad por inhalación, debe manipularse en campana de gases. El hidróxido de sodio es corrosivo y puede causar quemaduras severas. Todos los residuos, incluyendo las disoluciones acuosas, deben depositarse en los contenedores adecuados.

Coste. El coste conjunto del ácido acrílico, acetato de paladio e hidróxido de sodio en la escala descrita es inferior a 4 céntimos de euro. El coste estimado de la 1-(4-yodofenil)etanona y del ácido 4-yodobenzoico es de 1,9 y 2,6 euros, respectivamente, pero la escala de la reacción puede reducirse varias veces si se dispone del material de microescala.

Información complementaria

Entre las reacciones de formación de enlaces σ carbono-carbono, la reacción de Heck intermolecular tiene un especial valor al ser la única que permite que se formen mediante la activación de enlaces C-H vinílicos de alquenos, lo que se traduce en una reducción de las etapas necesarias en la síntesis de moléculas complejas y biológicamente activas. Como ejemplo, en el Esquema 3 se muestra la síntesis del derivado metilado del resveratrol (3,4',5-trihidroxi-(*E*)-estilbeno), una molécula de gran importancia biológica y terapéutica, que está presente en el vino tinto.^[20]

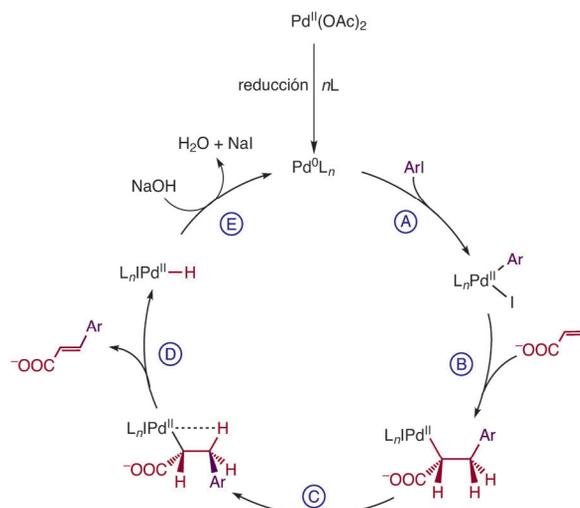


Esquema 3. Síntesis del derivado metilado del resveratrol por reacción de Heck.

En el esquema 4 se representa un esquema simplificado del ciclo catalítico de la reacción de Heck. La forma activa del catalizador, un complejo de Pd(0), se forma a partir del acetato de paladio (II) en el medio de reacción bajo la acción de la base o de la olefina. El primer paso (etapa A) es la adición oxidante del yodoareno al complejo de Pd(0) coordinativamente insaturado para dar un complejo σ -arilo de Pd(II), seguido de una inserción *sin* del alqueno en el enlace C-Pd (etapa B). A continuación, se produce una rotación interna del intermedio formado en la adición, de forma que uno de los hidrógenos en posición β respecto al átomo metálico se sitúe en posición *sin*-coplanar respecto del fragmento de yodo-paladio (etapa C). Es en esta conformación en la que se produce la eliminación de un hidruro de paladio y la formación del alqueno sustituido (etapa D). La eliminación reductora de HI a partir del hidruro de paladio, propiciada por la base añadida, en nuestro caso el NaOH, regenera el catalizador activo completando el ciclo (etapa E).

En las condiciones de reacción "libres de ligando" empleadas en nuestro caso, el entorno de ligandos del paladio (L_n en el ciclo catalítico) podría incluir las siguientes especies: $L = \text{H}_2\text{O}$, OH^- , I^- , $\text{ArCH}=\text{CHCOO}^-$, en condiciones de continuo intercambio. Como estos ligandos son hidrofílicos, los intermedios $\text{ArPd}L_n$ formados pasan a la fase acuosa asegurándose así la eficacia de la reacción incluso con yoduros de arilo insolubles.

La estereoquímica *trans* del alqueno formado en la reacción



Esquema 4. Mecanismo de la reacción de Heck.

viene determinada por el hecho de que, en el intermedio en el que se produce la eliminación *syn* del hidruro de paladio, los grupos voluminosos, arilo y carboxilato, se sitúan de forma que las interacciones estéricas sean mínimas, es decir, adoptando una conformación eclipsada de dichos grupos con los átomos de hidrógeno (etapa D, esquema 4). Los estudiantes deben confirmar la geometría *trans* de los productos de reacción mediante el estudio de la constante de acoplamiento de sus protones olefínicos ($J_{trans} = 16$ Hz) en los espectros de RMN de ^1H correspondientes. En éstos también se puede constatar que las reacciones son totalmente regioselectivas uniéndose el grupo arilo exclusivamente al C3 del ácido acrílico.

Los ejemplos de reacciones de Heck en agua aquí mostrados constituyen un excelente material docente para ilustrar algunos de los principios de la Química Verde. El uso de un disolvente más seguro no solamente no disminuye la eficacia de la reacción sino que además permite reducir las etapas de separación en el proceso. Asimismo, se evita la adición de compuestos nocivos como fosfinas u otros ligandos o aditivos estabilizantes del paladio y se reemplaza la trietilamina por una base inorgánica, medioambientalmente menos agresiva, que se neutraliza una vez finalizada la reacción al añadir el HCl diluido para aislar los productos. Una de las limitaciones del proceso es que emplea yoduros de arilo en lugar de los cloruros que son más accesibles y baratos.

Conclusiones

La síntesis orgánica en agua ha pasado de ser una rareza a constituirse en una realidad que debe trasladarse a los laboratorios de prácticas. Los experimentos propuestos en este trabajo muestran que sustituir un disolvente orgánico por agua no tiene por qué ser desventajoso desde un punto de vista de eficacia y coste. De esta manera, queremos transmitir a los estudiantes de química, que las limitaciones impuestas por las legislaciones medioambientales no tienen que ser consideradas como un problema, sino como un reto intelectual para los profesionales de la química.

Agradecimientos

Agradecemos el soporte económico del Ministerio de Ciencia e Innovación (CTQ2008-02918/BQU) y de la Comunidad de Madrid (S-0505/PPQ/0328-03). A. G. agradece la concesión de una beca FPU al MCINN. Agradecemos a Cristina García Iriepa y Elena Díez Cecilia su colaboración en la comprobación experimental de los modos operatorios descritos en este trabajo.

Referencias

[1] D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *79*, 7816–7817.
 [2] C. J. Li, T. H. Chan, *Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media*, 2^a ed., John Wiley & Sons, **2007**; C. J. Li, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095–3166; C. J. Li, L. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 68–82.
 [3] D. G. Blackmond, A. Armstrong, V. Coombe, A. Wells, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3798–3800.
 [4] S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275–3279.
 [5] *Multiphase Homogeneous Catalysis*, (Eds.: B. Cornils, W. A. Herrmann, I. T. Horváth, W. Leitner, S. Mecking, H. Olivier-Bourbigou, D. Vogt), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
 [6] *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks*

and Fine Chemicals, 2^a ed. (Eds.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
 [7] *Aqueous-Phase Organometallic Chemistry*, 2^a ed. (Eds.: B. Cornils, W. A. Herrman), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
 [8] J. Gimeno, *An. Quím.* **2007**, *103*, 5–12.
 [9] F. Joó, M. T. Beck, *React. Kin. Catal. Lett.* **1975**, *2*, 257; F. Joó, Z. Tóth, M. T. Beck, *Inorg. Chim. Acta* **1977**, *25*, L61; E. Kuntz, *CHEMTECH* **1970**, 570.
 [10] L. L. W. Cheung, E. Aktoudianakis, E. Chan, A. R. Edward, I. Jarosz, V. Lee, L. Mui, S. S. Thatipamala, A. P. Dicks, *Chem. Educator* **2007**, *12*, 77–79.
 [11] Ver por ejemplo: A. Gordillo, E. de Jesús, C. López-Mardomingo, *Org. Lett.* **2006**, 3517–3520; A. Gordillo, E. de Jesús, C. López-Mardomingo, *Chem. Comm.* **2007**, 4056–4058; A. Gordillo, E. de Jesús, C. López-Mardomingo, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4584–4585.
 [12] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581–581; R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2320–2322.
 [13] Para más información sobre la reacción de Heck, ver: S. Bräse, A. de Meijere en *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, (Eds.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, New York, **2004**, capítulo 5; I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
 [14] a) N. A. Bumagin, V. V. Bykov, L. I. Sukhominova, T. P. Tolstaya, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *486*, 259–262. b) N. A. Bumagin, V. V. Bykov, I. P. Beletskaya, *Russ. J. Org. Chem.* **1995**, *31*, 439–444.
 [15] Estas cantidades tan bajas de acetato de paladio(II) han recibido el nombre de "homeopáticas", en referencia también al hecho de que cantidades mayores de catalizador pueden ser incluso contraproducentes. Véase por ejemplo: A. H. M. de Vries, J. M. C. A. Mulders, H. H. M. Mommers, H. J. W. Henderickx, J. G. de Vries, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3285–3288.
 [16] Para añadir de una forma más precisa estas cantidades tan pequeñas de acetato de paladio(II), es conveniente preparar una disolución 10 mM, por ejemplo, disolviendo 6,7 mg (30 μmol) en 3.0 mL de agua. Estas disoluciones deben ser utilizadas en un plazo corto.
 [17] En las reacciones catalizadas por acetato de paladio en agua es frecuente que el Pd(0) formado en la reducción de la sal de Pd(II) se agregue formando clusters o *nanopartículas de Paladio* dispersas en el seno de la reacción. Su distribución y tamaño puede observarse directamente mediante el microscopio de transmisión electrónica (TEM). Sin embargo, en el curso de la reacción, y sobre todo cuando ésta ha finalizado, el proceso de agregación progresa con la formación de un precipitado de *Pd negro* perfectamente visible que conviene eliminar por filtración antes de proceder al aislamiento del producto de reacción. Si se desea conocer con mayor profundidad la naturaleza de las especies catalíticas activas en la reacción de Heck y el papel que juegan las nanopartículas de paladio véase: a) J. G. de Vries, *Dalton Trans.* **2006**, 421–429. b) M. T. Reetz, J. G. de Vries, *Chem. Commun.* **2004**, 1559–1563. c) K. Köler, W. Kleist, S. S. Pröckl, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1876–1883.
 [18] R. K. Arvela, N. E. Leadbeater, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1786–1790; T. Fukuyama, M. Arai, H. Matsubara, I. Ryu, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8105–8107.
 [19] O. Cervinka, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1983**, *48*, 2952–2964.
 [20] L. Botella, C. Nájera, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5563–5570.