



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

DESARROLLO DE UNA REACCIÓN DE PROTODESCARBOXILACIÓN AROMÁTICA Y SU
APLICACIÓN EN LA SÍNTESIS DE TERTIOFENOS 3,4-DIALCOXISUSTITUIDOS

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. PABLO ANDRÉS CISNEROS PÉREZ

DR. BERNARDO ANTONIO FRONTANA URIBE

INSTITUTO DE QUÍMICA UNAM

DR. RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA

FACULTAD DE QUÍMICA UNAM

DR. ERICK CUEVAS YÁÑEZ

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

MÉXICO, D.F. DICIEMBRE 2014.

AGRADECIMIENTOS

- ✓ A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) por la formación, apoyo y oportunidades brindados durante mis estudios de doctorado.
- ✓ Al CONACYT por la beca otorgada con número de becario 223400 y número de CVU 272285.
- ✓ Al Dr. Bernardo Antonio Frontana Uribe por su ejemplo de dedicación, trabajo, carácter y el apoyo bien dirigido durante todos estos años.
- ✓ Al Instituto de Química-UNAM por el financiamiento para el proyecto.
- ✓ Al CONACYT por la beca mixta (BECAS MIXTAS 2014 - MZO2015 MOVILIDAD EN EL EXTRANJERO 290842) otorgada para realizar una estancia de investigación en la Université de Rennes I, Francia, por el periodo del 16 de marzo 2014 al 13 de junio 2014.
- ✓ A la Coordinación de Estudios de Posgrado por el apoyo económico complementario a la beca mixta, otorgada para realizar una estancia de investigación en la Université de Rennes I, Francia, por el periodo del 16 de marzo 2014 al 13 de junio 2014.
- ✓ A los Doctores Erick Cuevas Yáñez y Rafael Castillo Bocanegra miembros de mi comité tutor por la crítica constructiva y apoyo durante el desarrollo del proyecto doctoral.
- ✓ Al Doctor Cyril Poriel de la Université de Rennes I, por permitirme realizar una estancia de investigación en el periodo del 16 de marzo 2014 al 13 de junio 2014.
- ✓ A los Doctores Francisco Yuste López, José Guillermo Penieres Carrillo, Héctor García Ortega, Erick Cuevas Yáñez y Marcos Hernández Rodríguez por sus aportaciones y correcciones durante la revisión de esta tesis.
- ✓ A los técnicos académicos del Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEMéx-UNAM: Dra. Marisol Lezama, Dr. Diego Martínez Otero, M. en C. Nieves Zavala Segovia, M. en C. Alejandra Nuñez Pineda, M. en C. Lizbeth Triana Cruz, L.I.A. María Citlalit Martínez Soto y en el Instituto de Química-UNAM al Dr. Rubén Gaviño García, por el apoyo técnico en este proyecto.
- ✓ A la Dra. Lourdes Isabel Cabrera por su tiempo y apoyo en fines de semana.
- ✓ A mi familia por su apoyo, paciencia, motivación y cariño, y en especial a Santiago Mejía y su familia por su oportuna ayuda desinteresada.
- ✓ A Yamileth Vargas Álvarez por su cariño, apoyo, comprensión, tiempo y compañía.
- ✓ A mis amigos de siempre Katherine Vaca, Milton Villacís y Patricio Espinoza.
- ✓ A mis amigos, Erandi Bernabé, Esdrey Rodríguez, Valeria Reyes, Dora Arduño, Verónica Santamaría, Mayeli Mondragón, Ibeth Rendón, Alfredo del Oso, Alex Palma, Gerardo Salinas, Edgar González, Josué González, Sergio López, Emanuel López, Eduardo López, Edgar Ortiz, Víctor Avalos, Antonio Maya, y Girbrán Hernández por el compañerismo, experiencias y apoyo que fueron de gran valor en mi vida en los momentos que pase a su lado.
- ✓ A Dios que fue, es y seguirá siendo fiel y por quien son posibles todas las cosas.

*A mis padres, hermanas, cuñado y sobrinas;
gracias por estar siempre cerca de mí.*

Este trabajo fue realizado en el Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable (CCIQS) UAEMéx-UNAM, ubicado en Toluca, Estado de México con apoyo del proyecto Ciencia Básica CONACYT N° 179356, y se ha presentado en la modalidad de exposición oral o póster en los siguientes eventos:

- P. A. Cisneros Pérez, B. A. Frontana Uribe, Síntesis de sistemas bis-tiofénicos con puente α, α' -dioxi-*m*-xileno y estudios de la protodecarboxilación de compuestos modelo, *Séptima Reunión de la Academia de Química Orgánica*, Cuernavaca, México, 04 2011.
- P. A. Cisneros Pérez., Estudios de protodescarboxilación aromática mediada por sales de plata en sistemas de 3,4-dialcoxitiofeno. *46 ° Congreso Mexicano de Química*, Querétaro, México, 09 2011.
- P. A. Cisneros Pérez, B. A. Frontana Uribe, R. Gaviño Ramírez, Estudios de protodescarboxilación aromática mediada por sales de paladio en sistemas modelo para su aplicación en la síntesis de 3,4-dialcoxitiofenos. *47 ° Congreso Mexicano de Química*, Cancún, México, 10 2012.
- P. A. Cisneros Pérez, B. A. Frontana Uribe, Síntesis de sistemas bis-tiofénicos como precursores de materiales π -conjugados, *Novena Reunión de la Academia de Química Orgánica*, Boca del Río, 04 2013.
- P. A. Cisneros Pérez, B. A. Frontana Uribe. Synthesis of bis-thiophene and ter-thiophene systems functionalized with α, α' -*m*-xylendioxy bridge. *14th Symposium Tetrahedron*, Viena, Austria, 06 2013.

Publicaciones:

- Cisneros-Pérez, P. A., Martínez-Otero, D., Uribe-Frontana, B. A., Cuevas-Yanez, E. Diprotodecarboxylation reactions of 3,4-dialkoxythiophene-2,5-dicarboxylic acids mediated by Ag_2CO_3 and microwaves, *Synthetic Communications*, **2014**, *44*, 222–230.
- Cisneros-Pérez, P. A., Frontana-Urbe, B. A. Síntesis de sistemas bis-tiofénicos con puente α, α' -dioxi-*m*-xileno, *Química Central*, **2013**, *3*, 11-18.

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS	ii
DEDICATORIA	iii
PRESENTACIÓN EN EVENTOS Y PUBLICACIONES	iv
TABLA DE CONTENIDOS	v
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	vii
RESUMEN	1
ABSTRACT	3
CAPÍTULO I: DESARROLLO DE UNA REACCIÓN DE PROTODESCARBOXILACIÓN AROMÁTICA EN ÁCIDOS DE 3,4-DIALCOXITIOFENO-2,5-DICARBOXÍLICOS UTILIZANDO Ag_2CO_3 COMO CATALIZADOR	5
ANTECEDENTES	6
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	12
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
CONCLUSIONES	26
PARTE EXPERIMENTAL	27
REFERENCIAS	39
CAPÍTULO II: ESTUDIOS DE PROTODESCARBOXILACIÓN AROMÁTICA MEDIADA POR CATALIZADORES DE PALADIO EN SISTEMAS DE 3,4-DIALCOXITIOFENO	45
ANTECEDENTES	46
HIPÓTESIS	51
OBJETIVOS	52
	v

RESULTADOS Y DISCUSIÓN	52
CONCLUSIONES	67
PARTE EXPERIMENTAL	68
REFERENCIAS	75
CAPÍTULO III:	
SÍNTESIS DE SISTEMAS DE TERTIOFENO 3,4-DIALCOXISUSTITUIDOS	79
ANTECEDENTES	80
HIPÓTESIS	89
OBJETIVOS	90
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	90
CONCLUSIONES	110
PERSPECTIVAS	111
PARTE EXPERIMENTAL	112
REFERENCIAS	132
ANEXO 1	138
ANEXO 2: ARTÍCULOS PUBLICADOS	142

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Ac	Acetilo
ACN	Acetonitrilo
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AE	Análisis elemental
AgOAc	Acetato de plata
AlilOH	Alcohol alílico
Ar	Aromático
Bn	Bencilo
C	Velocidad de la luz
COSY	Espectroscopía de correlación
DBT	Dibromotiofeno
DBBTA	4,7-Dibromo-2,1,3-benzotiadiazol
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DCE	Dicloroetano
DFT	Teoría del funcional de la densidad
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIBALH	Hidruro de diisobutilaluminio
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppp	1,3-Difenilfosfino propano
DRX	Difracción de rayos X
E_{ox}	Potencial de oxidación
E_{red}	Potencial de reducción
E^{gap} o E_G	Energía de la banda prohibida
E^{HOMO}	Energía del orbital molecular ocupado de mayor energía
E^{LUMO}	Energía del orbital molecular desocupado de menor energía

EDOT	3,4-Etilendioxitiofeno
EM-FAB	Espectrometría de masa-lonización por bombardeo de átomos rápidos
EM-IE	Espectrometría de masas-lonización electrónica
EM-ESI	Espectrometría de masas-lonización por electrospray
EtOH	Etanol
EtMgBr	Bromuro de etilmagnesio
E.R.	Electrodo de referencia
E.T.	Electrodo de trabajo
h	Constante de Planck
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPA	Hexametilfosforamida
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía
HSQC	Heteronuclear Simple Quantum Correlation
ICP	Polímero conductor intrínseco
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
IR	Espectroscopía de infrarrojo
ITO	Óxido de estaño e indio
λ^{onset}	Longitud de onda onset
LUMO	Orbital molecular desocupado de menor energía
M	Metal
Me	Metilo
MeOH	Metanol
μW	Calentamiento con microondas
η_{max}	Eficiencia de fotoconversión máxima
NaOEt	Etóxido de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidona
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
OFET	Transistor de efecto de campo orgánico

OLED	Diodo electroluminiscente orgánico
OSC	Celda solar orgánica
P3AT	Poli-3alquiltiofeno
PBT	Poli-bitiofeno
PEDOT	Poli-3,4-etilendioxitiofeno
PSS	Poli-(estireno ácido sulfónico)
PT	Politiofeno
PTT	Poli-tertiofeno
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
S-Phos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -butanol
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potasio
<i>t</i> -BuMgCl	Cloruro de <i>tert</i> -butilmagnesio
TBABr	Bromuro de tetrabutilamonio
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBABF ₄	Tetrafluoroborato de tetrabutilamonio
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiletano-1,2-diamina
TIPS	Triisopropilsililo
THF	Tetrahidrofurano
UV-VIS	Espectroscopía ultravioleta-visible
v	Velocidad de barrido

Resumen:

El acelerado desarrollo tecnológico demanda un enorme esfuerzo en el diseño y síntesis de nuevos y mejores materiales para su aplicación en la construcción de dispositivos electrónicos orgánicos, como por ejemplo los polímeros conductores. Para esto se requiere diseñar arquitecturas moleculares novedosas y el empleo de metodologías sintéticas eficientes que permitan obtener estos materiales con el menor número de pasos posibles, bajo costo y buena procesabilidad.

En este trabajo de investigación se presentan los resultados alcanzados en el desarrollo de una nueva metodología de protodescarboxilación aromática y su aplicación en la síntesis de sistemas de tertiofeno 3,4-dialcoxisustituidos, la misma que responde a un diseño basado en el control del "bandgap" para obtener polímeros conductores y/o semiconductores. La información generada durante el avance de este proyecto ha sido organizada en tres capítulos.

En el capítulo I se describe la síntesis de varios sistemas de 3,4-dialcoxitiofenos **4** en una secuencia sintética de 3 pasos, desde el 2,5-dicarbetoxi-3,4-dihidroxitiofeno **1**. Durante las etapas 1 y 2 se buscó optimizar metodologías existentes de O-alkilación e hidrólisis básica. La tercera etapa que es la protodescarboxilación aromática, es novedosa, ya que se probó y optimizó el sistema catalítico $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{AcOH}$ y calentamiento en microondas en la síntesis de las moléculas tipo **4** con buenos resultados. Además, se aisló y caracterizó un subproducto **4k** que presenta una regioquímica interesante como bloque de construcción de moléculas π -conjugadas.

En el capítulo II se reportan los resultados de los estudios de la reacción de protodescarboxilación de ésteres alílicos **7** de ácidos 3,4-dialcoxi-2,5-dicarboxílicos y de los mismos ácidos con catalizadores de Pd(0) y Pd(II). La reacción para los ésteres **7** es compleja de modular. Para los ácidos, se logró encontrar condiciones de reacción suaves y con baja carga de catalizador que necesitan ser optimizadas para conseguir mejores rendimientos de reacción.

En el capítulo III se exponen los resultados en la síntesis de sistemas de tertiofeno 3,4-dialcoxisustituidos, moléculas con una arquitectura molecular racional. Para esto, cada etapa de la ruta de síntesis propuesta de más de seis pasos fue optimizada. Al final se obtuvieron al menos seis productos sin precedentes en la literatura que pueden ser utilizados en la síntesis de polímeros π -conjugados. Uno de estos productos fue estudiado electroquímicamente y se evaluó su potencial como precursor de un polímero conductor obtenido por oxidación anódica. También se obtuvieron 2 polímeros con diferente estructura,

y fueron caracterizados para conocer su potencial aplicación en la construcción de celdas solares orgánicas.

En general, este trabajo presenta mejoras en la metodología de obtención de sistemas de 3,4-dialcoxitiófenos, propone nuevas arquitecturas moleculares basadas en el control del “bandgap” para conseguir sistemas π -conjugados que podrían ser utilizados en la fabricación de dispositivos electrónicos orgánicos y además es la base para la construcción de nuevos sistemas de 3,4-dialcoxitiófenos no simétricos.

Abstract:

Accelerated technological development requires a big effort in the design and synthesis of new and improved materials for use in the construction of organic electronic devices such as conducting polymers. This requires designing novel molecular architectures and the use of efficient synthetic methodologies to obtain these materials with the fewest possible steps, low cost and good processability.

In this research the results achieved in the development of a new methodology for aromatic protodecarboxylation and its application in the synthesis of 3,4-terthiophene systems dialcoxy-substituted are showed, it responds to a design based on the control of the bandgap to occur obtain conducting and / or semiconducting polymers. The information generated during the progress of this project has been organized into three chapters.

In Chapter I, the synthesis of various systems of 3,4-dialcoxythiophenes **4** is described in a 3-step synthetic sequence from 2,5-dicarboethoxy-3,4-dihydroxythiophene **1**. During stages 1 and 2 it was tried to optimize existing methods of O-alkylation and basic hydrolysis. The third stage is the aromatic protodecarboxylation, which is novel because it was tested and optimized the catalytic system $\text{Ag}_2\text{CO}_3 / \text{AcOH}$ and microwave heating in the synthesis of molecules type **4** with good results. Furthermore, it was isolated and characterized the byproduct **4k** that presents an interesting regiochemistry as building block in the construction of π -conjugated molecules.

In Chapter II the results of the studies of the reaction of protodecarboxylation in allyl ester **7** derivatives of 3,4-dialkoxy-2,5-dicarboxylic acids and these same acids **3** with catalysts of Pd (0) and Pd (II) are reported. The reaction for esters **7** is complex and multistep. For acids, it was possible to find mild reaction conditions and low catalyst loading that need to be optimized to achieve best reaction yields.

In Chapter III the results in the synthesis of 3,4-dialcoxy-substituted terthiophene systems with rational molecular architecture are reported. For this, each stage of one six steps synthetic route proposed was optimized. Finally, at least six products unprecedented in the literature were obtained and they may be used in the synthesis of π -conjugated polymers. One of these products was studied electrochemically and its potential as a precursor of a conducting polymer obtained by anodic oxidation was evaluated. Two polymers with different structures were also obtained, and were characterized to understand its potential application in the construction of organic solar cells.

Overall this document presents improvements in the methodology for obtaining 3,4-dialcoxythiophene systems, proposes new molecular architectures based in bandgap control

to achieve π -conjugated systems that might be used in the manufacture of organic electronic devices and it is the basis for the construction of new systems of unsymmetrical 3,4-dialcoxythiophene.

CAPÍTULO I

**DESARROLLO DE UNA REACCIÓN DE PROTODESCARBOXILACIÓN AROMÁTICA
EN ÁCIDOS DE 3,4-DIALCOXITIOFENO-2,5-DICARBOXÍLICOS UTILIZANDO Ag_2CO_3
COMO CATALIZADOR**

ANTECEDENTES

Los 3,4-dialcoxitiofenos son una familia de moléculas heteroaromáticas que han demostrado ser de gran utilidad en la preparación de materiales π -conjugados ya sea como bloques de construcción, oligómeros o polímeros.¹ Estos materiales se utilizan en la fabricación de dispositivos electrónicos como los OLEDs (organic light emitting diodes)² y OFETs (organic field-effect transistors),³ así como en materiales electrocrómicos,⁴ biosensores,⁵ quimiosensores,⁶ celdas orgánicas solares,⁷ etc (Figura 1.1).

Uno de los poli-(3,4-dialcoxitiofenos) más conocidos y útiles es el poli-(3,4-etilendioxitiofeno) (PEDOT, Figura 1.1 c). Este polímero cuando está oxidado tiene una excelente conductividad (c.a. 300 S/cm), es casi transparente y muestra gran estabilidad química en las condiciones ambientales.⁸ El primer reto que se superó para darle aplicaciones tecnológicas fue mejorar su solubilidad en medio acuoso. Esto se logró al llevar a cabo la polimerización de su monómero 3,4-etilendioxitiofeno (EDOT) en presencia del polielectrolito soluble en agua, poli-(estireno ácido sulfónico) (PSS); el material obtenido de esta forma presenta buenas propiedades para la formación de películas, alta conductividad (10 S/cm), alta transmitancia a la luz visible y excelente estabilidad.⁹ El nombre comercial de este polímero es BAYTRON P (Figura 1.2), y fue usado inicialmente por la compañía AGFA como recubrimiento antiestático en películas fotográficas.¹⁰ Otras aplicaciones exitosas del PEDOT son: material de electrodo para capacitores de electrolito sólido,¹¹ y como recubrimiento protector de la corrosión en metales,¹² y otras.^{8b, 13}

Generalmente, los materiales π -conjugados basados en 3,4-alcoxitiofenos, ya sea oligómeros o polímeros (e.g. PEDOT), son construidos por reacciones de acoplamiento arilo-arilo catalizadas por Ni¹⁴ ó Pd,¹⁵ a partir de derivados halogenados y/u organometálicos.¹⁴⁻¹⁵ La oxidación anódica es una alternativa a la polimerización química, ésta se hace directamente sobre los 3,4-dialcoxitiofenos.¹⁶ Estas últimas moléculas se pueden preparar utilizando una secuencia de reacciones: sobre el 2,5-dicarbetoxy-3,4-dihidroxitiofeno **1** (Esquema 1.1). La introducción de los grupos alcóxidos se realiza mediante la reacción de O-alkilación de Williamson¹⁷ (con bromuros de alquilo y una base) o mediante la reacción Mitsunobu¹⁸ (con alcoholes, fosfinas y azodicarboxilatos). La eliminación de los grupos carbetoxy de **2** se lleva a cabo en dos etapas consecutivas; una

reacción de saponificación¹⁹ y una reacción de protodescarboxilación aromática mediada generalmente con catalizadores de cobre.^{17b, 19}

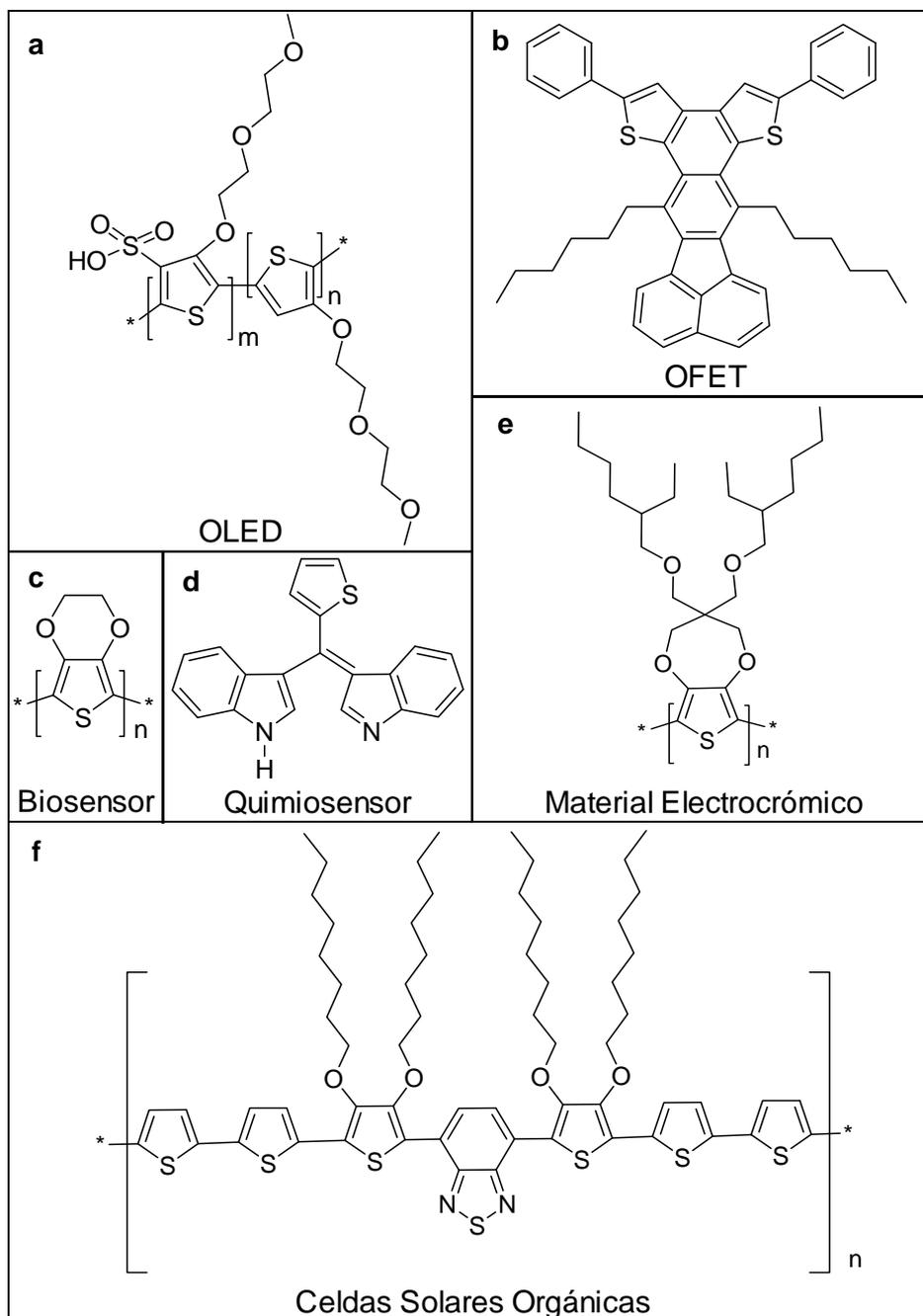


Figura 1.1 Estructura y aplicación de moléculas y polímeros derivados de 3,4-dialcoxitiofenos y tiofenos.

Además, los 3,4-dialcoxitiofenos se pueden obtener a partir del 3,4-dimetoxitiofeno por una reacción de transesterificación utilizando un alcohol, ^{20a} diol, ^{18a} o catecol. ^{20b} (Esquema 1.1). Los rendimientos de la reacción de transesterificación son buenos en la mayoría de casos. La desventaja principal de esta metodología es la inestabilidad del 3,4-dimetoxitiofeno, en especial cuando está contaminado con subproducto 3-metoxihidroxitiofeno, ²¹ por lo que éste debe ser guardado en refrigeración bajo atmósfera de un gas inerte, o ser usado de forma inmediata después de su preparación.

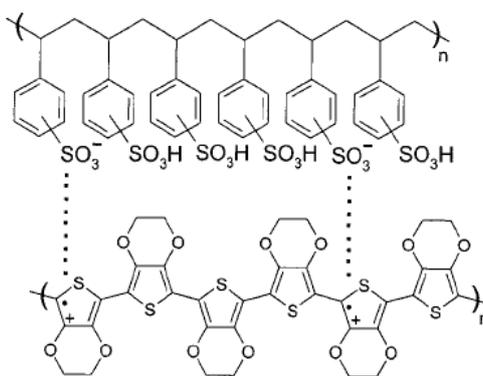
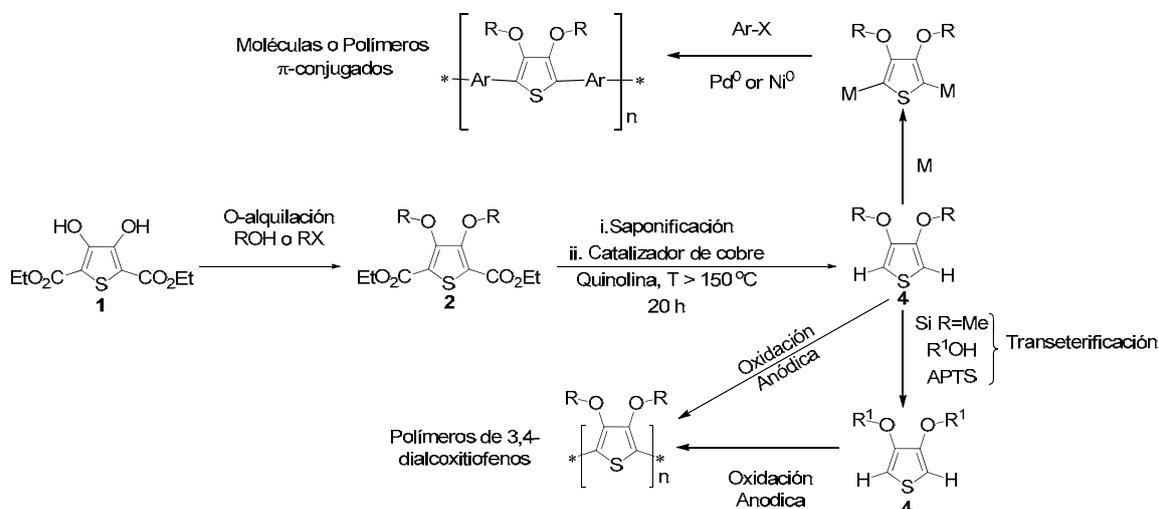


Figura 1.2 Mezcla PEDOT/PSS (BAYTRON P)



Esquema 1.1 Síntesis de moléculas y polímeros derivados de 3,4-dialcoxitiofenos.

Dentro de la síntesis clásica de los 3,4-dialcoxitiofenos (**4**), la reacción de doble protodescarboxilación aromática del anillo de tiofeno mediada por un catalizador de cobre y quinolina como disolvente, presenta ciertas desventajas, como por ejemplo: toxicidad de la quinolina, prolongados tiempos de reacción ($t > 12\text{h}$), altas temperaturas ($T \geq 150^\circ\text{C}$) que son incompatibles con algunos grupos funcionales sensibles unidos al tiofeno, ²² así

como también el hecho de que mediante esta metodología se obtienen rendimientos bajos cuando a la reacción se someten ácidos benzoicos ricos en electrones²³ (en el intervalo de 45-64% desde el diácido).^{17b} Es por esto que el interés comercial en desarrollar nuevas metodologías que sean eficientes y baratas en la preparación del EDOT y sus análogos, se ha incrementado en los últimos años. Esto queda evidenciado en el incremento del número de patentes publicadas de los últimos años (Tabla 1.1).²⁴

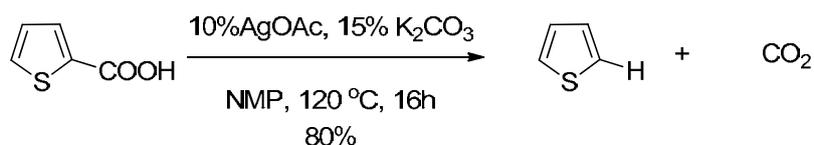
Tabla 1.1. Resumen de patentes para la obtención de 3,4-etilendioxitiofeno por medio de una reacción de protodescarboxilación aromática con rendimientos mayores al 75%.

Ejemplo	Catalizador	Disolvente	Temperatura de reacción °C	Tiempo h	Rendimiento %	Año de Publicación
1	Óxido de Cu y Cr	DMF	153 ^a	0,33	95	2013
2	Cu	DMF	150	-	77	2012
3	Cu 25 nm/O ₂	DMSO	130-140	6	91	2012
4	CuCO ₃	Líquido iónico ^b	180	18	90	2012
5	Ftalocianina de Cu ^c	H ₂ O	100	-	95	2011
6	CuO	EDOT	180	3	80	2010
7	CuBr/DBU	Trietanolamina	150-160	2	85	2010
8	CuO/DIAD	DMF	140	14	75	2010
9	CuO	DMF	135	15	97	2010
10	Cu ó CuO/K ₂ CO ₃	2,6-Lutidina	120	3,5	92	2009
11	-	Trietanolamina	160	12	81	2001

^a Se usó calentamiento por microondas. ^b Yoduro de 1-metil-3-hexilimidazolio. ^c [2,9,16,23-tetranitro-29H,31H-ftalocianinato(2-)-N29,N30,N31,N32] de cobre

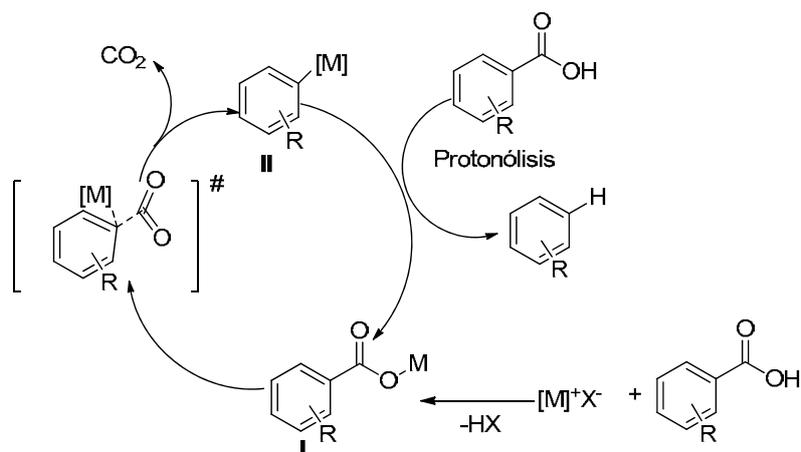
Por su parte, en el ámbito académico se han desarrollado metodologías de protodescarboxilación más eficientes para sistemas ricos y pobres en electrones. Goossen y colaboradores²⁵ intentaron reemplazar arenos organometálicos por ácidos benzoicos en reacciones de acoplamiento arilo-arilo con halogenuros de alquilo, para lo cual se requiere que la reacción de descarboxilación sea eficiente. Así, conociendo que las reacciones de descarboxilación mediadas con catalizador de cobre son eficientes únicamente cuando en la posición *orto* al carboxilo existen grupos electroattractores,²³ desarrollaron una metodología apta para ácidos benzóicos con diferente patrón de sustitución con grupos electrodonadores y/o electroattractores. Esta metodología está basada en datos experimentales donde demuestran que la reacción de eliminación de CO₂ mejora cuando el cobre (sin importar cuál sea su fuente) está rodeado de ligantes bipyridina y disolventes de aminas aromáticas.^{23b} Utilizando 1,10-fenantrolina como ligante y NMP/quinolina como disolvente, lograron la descarboxilación de cerca de 30 diferentes ácidos carboxílicos con buenos rendimientos (58% para el ácido 2-tiofenocarboxílico) con

tiempos de calentamiento prolongados y con una temperatura de 170 °C.^{26b} Cuando se utilizó calentamiento con microondas (160-190 °C) el tiempo de reacción fue reducido (5-15 min) y se obtuvieron mejores rendimientos (62% para el ácido 2-tiofencarboxílico).^{26a} Procurando mejorar esta metodología Goossen y colaboradores²⁷ llevaron a cabo varios cálculos de DFT modelando la extrusión de CO₂ en varios complejos carboxilatos de plata y cobre. Encontraron que los complejos de plata presentaban energías de activación (para la reacción de descarboxilación llevada a 25 °C) menores que las de cobre. Para corroborar los cálculos y dado que la plata es un metal atípico para la reacción de descarboxilación,²⁸ se evaluaron varias condiciones de reacción, encontrando que la protodescarboxilación aromática se puede llevar a cabo eficientemente a temperaturas relativamente bajas utilizando el sistema (AgOAc/K₂CO₃) como catalizador y NMP como disolvente. Al probar esta metodología en varios ácidos carboxílicos, se encontró que los rendimientos obtenidos fueron mejores (80% para el ácido 2-tiofenocarboxílico) frente a los conseguidos con la metodología cobre/1,10-fenantrolina (Esquema 1.2).



Esquema 1.2 Condiciones de protodescarboxilación de Goossen para el ácido tiofeno-2-carboxílico.

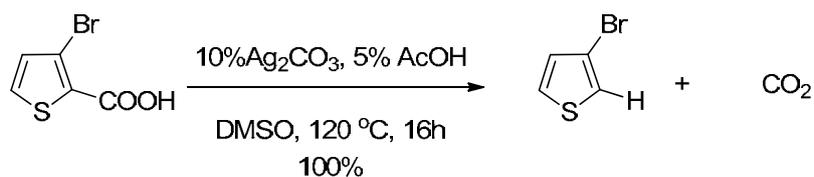
El mecanismo de reacción para la protodescarboxilación aromática mediada por cobre y por plata fue propuesto por cálculos de DFT por el grupo de Goossen y éstos predicen correctamente la reactividad observada para los ácidos benzoicos (Esquema 1.3).^{27, 29} El primer paso consiste en una reacción ácido-base entre el ácido benzoico y la sal metálica formando el carboxilato metálico I. A continuación, y por medio de un estado de transición en donde el centro metálico está coordinado al areno y CO₂ (con Ag es el de menor energía respecto a Cu) se desprende dióxido de carbono y se forma el intermediario metal-arilo II. Este intermediario sufre una protodesmetalación, produciendo el producto de protodescarboxilación y el carboxilato metálico I completando el ciclo catalítico. La existencia del intermediario II fue comprobado llevando a cabo la reacción en presencia de D₂O, obteniéndose los correspondientes deuteroarenos.³⁰



Esquema 1.3 Mecanismo de reacción propuesto de protodescarboxilación de ácidos carboxílicos aromáticos catalizados por cobre y plata.

Simultáneamente, Larrosa y colaboradores,³¹ mientras desarrollaban el uso de sistemas bimetalicos Pd/Ag para la arilación de indoles en la presencia de ácidos benzoicos, observaron la protodescarboxilación de estos últimos, y concluyeron, una vez estudiada esta reacción, que las sales de Ag (I) eran las involucradas en la extrusión de CO₂. Consecuentemente, encontraron las condiciones de reacción óptimas para llevar a cabo la protodescarboxilación de varios ácidos benzoicos con un sustituyente *orto* en buenos rendimientos, estas condiciones fueron 10% de Ag₂CO₃ con DMSO como disolvente y una temperatura de calentamiento de 120 °C durante 16 h. La reacción de protodescarboxilación funcionó bien tanto con grupos electroattractores como con grupos donadores en la posición *orto* al carboxilato.

Para extender la metodología de protodescarboxilación con Ag₂CO₃ Larrosa y colaboradores³² optimizaron condiciones para sistemas heteroaromáticos, considerando que el heteroátomo de estos sistemas puede fungir como lo hace el grupo activante en posición *orto* al grupo carboxilo en los ácidos benzoicos. Además, se utilizó ácido acético como cocatalizador para mejorar rendimientos. La metodología se aplicó exitosamente (en derivados con azufre, con rendimientos superiores al 90%) en varios sistemas heteroaromáticos con ácidos carboxílicos en posición α (Esquema 1.4). La reacción no procede con ácidos carboxílicos en posición β , por lo que se puede asegurar que la reacción de protodescarboxilación con Ag₂CO₃ de sistemas heteroaromáticos es regioselectiva.



Esquema 1.4 Condiciones de protodescarboxilación de Larrosa para el ácido 3-bromotiofeno-2-carboxílico.

En la metodología descrita por el grupo de Larrosa, la temperatura de reacción no supera los 120 °C y se ha podido aplicar a algunos sistemas heteroaromáticos. Sin embargo, ésta no ha sido adaptada al calentamiento por microondas y ha sido poco explorado su desempeño en algunos sistemas derivados de tiofeno. Larrosa solo reportó transformaciones con tiofenos sustituidos por halógenos y no se había estudiado, hasta el momento de la realización de este trabajo, la protodescarboxilación de tiofenos sustituidos con grupos electrodonadores como son los alcóxidos. Así, considerando que este procedimiento nunca se ha aplicado en ácidos 3,4-dialcoxitiofeno-2,5-dicarboxílicos y conociendo la enorme utilidad y valor de los 3,4-dialcoxitiofenos, se decidió evaluar la metodología de Larrosa con calentamiento por microondas para esta familia de tiofenos, buscando la eliminación de la quinolina como disolvente de reacción y la disminución de los tiempos de reacción y temperatura.

HIPÓTESIS

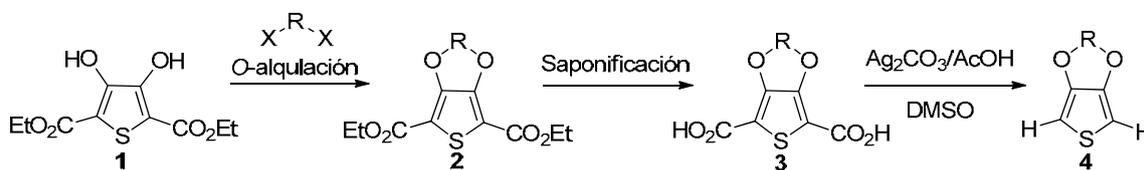
“Si la reacción de protodescarboxilación de ácidos carboxílicos mediada por Ag_2CO_3 en ácidos benzoicos *orto*-sustituidos es eficiente; entonces, puede ser útil para preparar sistemas de tiofeno 3,4-dialcoxisustituidos”.

OBJETIVOS

- Sintetizar un grupo de ácidos 3,4-dialcoxitiofenos 2,5-dicarboxílicos.
- Desarrollar una metodología para llevar a cabo la reacción de protodescarboxilación aromática de los ácidos 3,4-dialcoxitiofenos-2,5-dicarboxílicos mediada por Ag_2CO_3 .

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

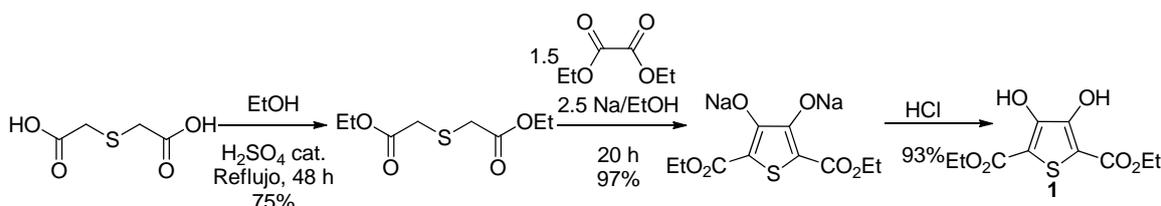
Para preparar los 3,4-dialcoxitiofenos se siguió la siguiente ruta de síntesis:



Esquema 1.5. Ruta desarrollada para la preparación de los compuestos de 3,4-dialcoxitiofeno (**4**).

Síntesis de 2,5-dicarbetoxi- 3,4-dihidroxitiofeno (1):

El tiofeno **1** fue obtenido por la reacción de Hinsberg a partir del éster etílico del ácido tioglicólico en un rendimiento global cercano al 68%.³³ Para conseguir un buen rendimiento en la reacción de condensación, se tuvo que utilizar etóxido de sodio preparado *in situ*. El producto **1** es un sólido amarillo, pero en forma cristalina no presenta coloración (P.f. 133-135 °C). Las propiedades espectroscópicas de **1** son similares a las descritas en la literatura. Los desplazamientos químicos en ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) corresponden: (9.35, singulete, 2H) -OH, (4.42-4.37, cuarteto, 4H) CH₂CH₃ y (1.40-1.38, triplete, 6H) CH₂CH₃. En ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm) se distinguen 5 señales: 165 C=O, 152 C β de tiofeno, 106 C α de tiofeno, 61 OCH₂CH₃ y 14 CH₂CH₃. En IR cm⁻¹: 3312 (OH), 2989 (CH alifático), 1688 (C=O), 1512, 1316 (C=C), 1017 (C-O).



Esquema 1.6 Síntesis del 2,5-dicarbetoxi-3,4-dihidroxitiofeno mediante la reacción de Hinsberg.

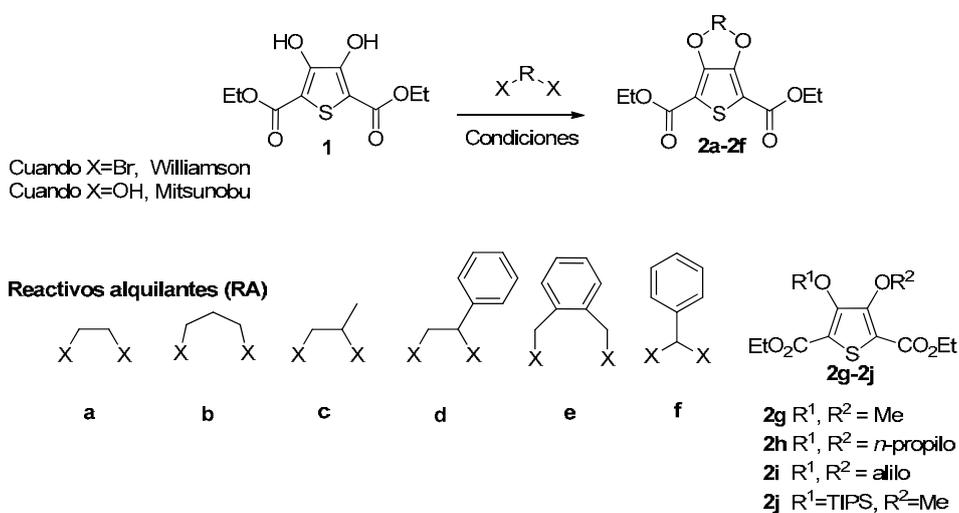
Síntesis de 2,5-dicarbetoxi- 3,4-dialcoxitiofenos (2):

Las dos principales metodologías utilizadas para la formación de estos derivados fueron la reacción de O-alkilación de Williamson¹⁷ y la O-eterificación de Mitsunobu.¹⁸ La reacción de Williamson es la metodología más común y más ampliamente utilizada en la literatura para la formación de éteres. Sin embargo, presenta dos desventajas: el medio básico es incompatible con ciertos grupos funcionales. La segunda desventaja es que los fenóxidos pueden experimentar reacción de C-alkilación en vez de la O-alkilación esperada.³⁴

Por esto es conveniente usar bases débiles en la formación del fenóxido tales como NaOH, KOH, K₂CO₃, Cs₂CO₃ o trialkilaminas. Por otro lado, la reacción de Mitsunobu se desarrolla en condiciones suaves (neutras) de reacción pudiendo ser utilizada en sustratos con grupos funcionales sensibles al medio básico o ácido. La principal desventaja de este procedimiento es la utilización de compuestos azodicarboxilatos en proporciones estequiométricas y debido a que estos compuestos son explosivos, el manejo de éstos es peligroso en escala de varios gramos. Además, la cantidad de subproductos que genera esta reacción (óxidos de fosfina y derivados de hidracina) es grande.³⁵

Los compuestos **2a-2b**, **2e-2f** y **2h** (ejemplos 1-3, 13-14, 16; Tabla 1.2) fueron sintetizados en rendimientos similares a los encontrados en la literatura.^{17a, 17b} Solamente, en la preparación del compuesto **2c** no se pudo igualar o superar el rendimiento alcanzado en la literatura por reacción de Mitsunobu con calentamiento convencional^{18a, 18c}, ni utilizando Mitsunobu asistido por sonicación o por reacción de Williamson^{17a} (ejemplos 4-6, Tabla 1.2) Para el compuesto **2d** la reacción de Mitsunobu en baño sónico presenta una mejoría en el rendimiento, y disminución en el tiempo de reacción³⁶ (ejemplos 10-12, Tabla 1.2) con respecto a la reacción llevada a cabo bajo condiciones de Williamson (ejemplo 7-8, Tabla 1.2), y la reacción de Mitsunobu utilizando calentamiento convencional (ejemplo 9, Tabla 1.2). La preparación del compuesto **2f** no se puede llevar a cabo mediante la reacción de Mitsunobu debido a que el diol correspondiente es inestable; para este compuesto la reacción de Williamson da buenos resultados. La forma más eficiente para preparar el diéster dimetoxilado **2g** fue por medio de una reacción de **1** con diazometano preparado *in situ* (ejemplo 15, Tabla 1.2). Los ésteres **2i-2j**, sensibles a medios básicos fueron preparados en buenos rendimientos bajo las suaves condiciones de Mitsunobu asistido por sonicación (ejemplos 17-19, Tabla 1.2). En general, mediante la reacción de Mitsunobu asistida por sonicación se obtienen los compuestos tipo **2** en mejores rendimientos y en tiempos de reacción menores que las metodologías de Williamson y la de Mitsunobu con calentamiento convencional.

Tabla 1.2 Síntesis de 2,5-dicarbetoxi-3,4-dialcoxitiofenos (**2**).

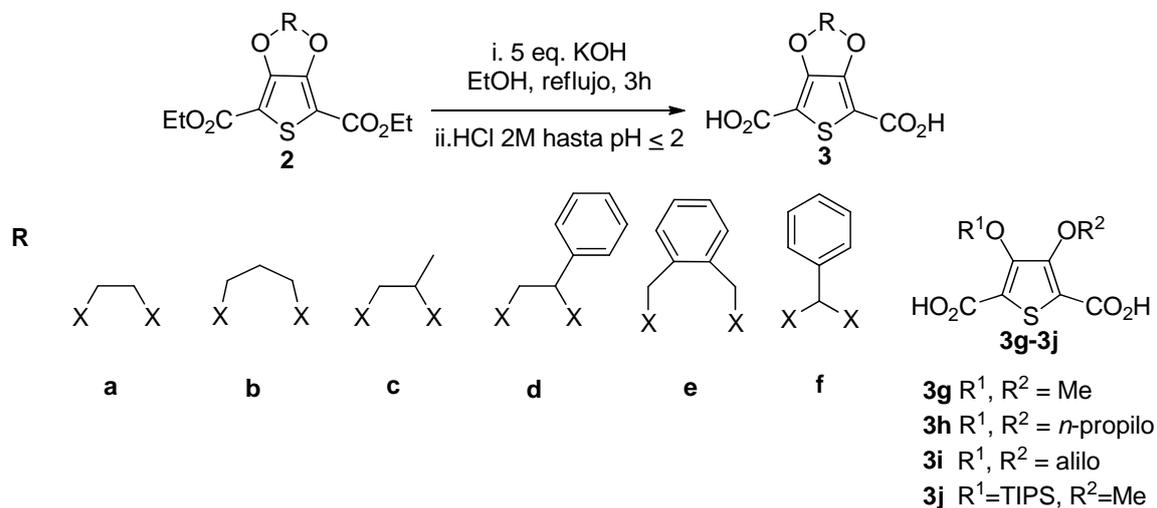


Ejemplo	RA	X	Aditivo	Disolvente	Tiempo (h)	T (°C)	Rendimiento %
1	a	Br	K ₂ CO ₃	DMF	20	90	68
2	a	Br	NEt ₃	DMF	20	90	65
3	b	Br	NEt ₃	DMF	20	90	51
4	c	Br	K ₂ CO ₃	DMF	20	90	9
5	c	Br	NEt ₃	DMF	20	90	20
6	c	OH	PPh ₃ /DEAD	THF	0.5	40	34 ^a
7	d	Br	NEt ₃	DMF	20	90	12
8	d	Br	K ₂ CO ₃	DMF	48	90	16
9	d	OH	PPh ₃ /DEAD	THF	12	50	11
10	d	OH	PPh ₃ /DEAD	THF	0.5	25	25 ^a
11	d	OH	PPh ₃ /DEAD	THF	1	25	25 ^a
12	d	OH	P(<i>n</i> -Bu) ₃ /DEAD	THF	1	40	40 ^a
13	e	Br	NEt ₃	DMF	20	90	54
14	f	Br	NEt ₃	DMF	20	90	72
15	g ^b	N ₂	CH ₂ N ₂	DCM	2	0-r.t.	100
16	h ^c	Br	K ₂ CO ₃	DMF	20	90	66
17	i ^d	OH	PPh ₃ /DEAD	THF	0.5	40	47 ^a
18	i ^d	OH	P(<i>n</i> -Bu) ₃ /DEAD	THF	0.5	40	68 ^a
19	j ^e	OH	PPh ₃ /DEAD	THF	0.5	25	82 ^a

^aEn condiciones de sonicación, 50-60 Hz. ^bDiazometano. ^cBromuro de *n*-propilo. ^dAlcohol alílico. ^eMeOH.

Síntesis de ácidos 3,4-dialcoxitiófenos-2,5-dicarboxílicos (**3**):

Tabla 1.3 Síntesis de ácidos 3,4-dialcoxitiófenos-2,5-dicarboxílicos.



Ejemplo	R	%Rendimiento
1	a	91
2	b	90
3	c	90
4	d	92
5	e	90
6	f	94
7	g	74
8	h	95
9	i	56
10	j	0 ^a

^aDescomposición

La mayoría de los diácidos pudieron ser preparados fácil y eficientemente por medio de una reacción de saponificación en reflujo de etanol (Tabla 1.3).¹⁹ El grupo TIPS del

compuesto **3j** sufrió descomposición en medio básico. La disminución en el rendimiento de **3i** con respecto a sus análogos, podría deberse a una posible remoción del grupo alilo.

Síntesis de 3,4-dialcoxitiofenos (4):

El ácido 3,4-etilendioxitiofen-2,5-dicarboxílico **3a** (0.5 mmol en cada prueba) fue usado como compuesto modelo para la descarboxilación y así poder optimizar las condiciones de reacción (Tabla 1.4). A fin de comparar la metodología de descarboxilación desarrollada con la reportada previamente se llevó a cabo la reacción con $\text{Cu}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ y quinolina a 150 °C pero usando calentamiento con microondas en lugar de un baño de aceite (ejemplo 1, Tabla 1.4). Esta reacción tuvo un rendimiento de 78% con un calentamiento de 15 min, lo cual representa una sustancial reducción de tiempo y energía comparados con el calentamiento convencional.

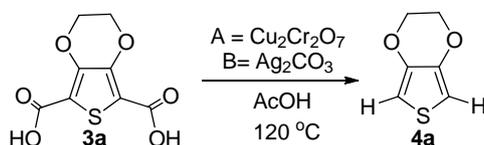
Se probaron las condiciones de reacción de Larrosa y colaboradores³² usadas en otros sistemas heteroaromáticos (0.1 mmol Ag_2CO_3 por grupo carboxílico, 0.05 mmol AcOH, DMSO, 120 °C, 16 h) en el compuesto **1a**. El calentamiento se hizo en baño de aceite y se consiguió un rendimiento moderado de 54% (ejemplo 2, Tabla 1.4), el cual fue menor al obtenido con el catalizador de cobre. Un incremento en la cantidad de Ag_2CO_3 manteniendo la misma cantidad AcOH ocasionó una reducción del rendimiento a 35% (ejemplo 3, Tabla 1.4). Esto puede ser atribuido a la neutralización del AcOH con el exceso de Ag_2CO_3 .

De acuerdo con el mecanismo de reacción del esquema 1.3, la protonólisis del intermediario Ar-M es necesaria para cerrar el ciclo catalítico y podría ser el paso lento de la reacción, esto conforme a lo determinado para un intermediario Ar-Pd en una reacción de protodescarboxilación aromática mediada por $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$.^{22a} Por lo tanto, un exceso de ácido mejoraría el rendimiento de la reacción.

Así, después de explorar diferentes condiciones (ejemplos 3-6, Tabla 1.4) el compuesto **3a** fue protodescarboxilado en un rendimiento similar que con el catalizador de cobre y calentamiento convencional, cuando se usaron 1 mmol de AcOH y 40% mol de carbonato de Ag (I) después de 16 h de reacción (ejemplo 7, Tabla 1.4). Estas condiciones son más convenientes que las utilizadas en la síntesis clásica (ver Esquema 1.1) ya que la reacción ocurre a 30 °C menos, se utilizó DMSO en vez de quinolina, y se usa un ácido

fácilmente disponible. Desafortunadamente un prolongado tiempo de calentamiento en baño de aceite es necesario para completar la reacción.

Tabla 1.4. Optimización de las condiciones de diprotodescarboxilación.



Ejemplo ^a	Disolvente	AcOH %mol	Catalizador (% mol)	Tiempo h	Rendimiento%
1	Quinolina	-	A (34)	0,25	78 ^{b, c}
2	DMSO	5	B (20)	16	54
3	DMSO	5	B (40)	16	35
4	DMSO	50	B (20)	16	57
5	DMSO	100	B (20)	16	62
6	DMSO	50	B (40)	16	35
7	DMSO	100	B (40)	16	78
8	DMSO	5	B (40)	0,33	11 ^c
9	DMSO	100	B (40)	0,5	66 ^c
10	DMSO	100	B (40)	0,5	75 ^c
11	DMSO	200	B (40)	0,33	61 ^c
12	DMSO	200	B (40)	0,5	48 ^c
13	DMSO	200	B (40)	0,5	60 ^c
14	DMSO	100	B (80)	0,5	75 ^c
15	DMSO	100	B (60)	0,5	0 ^c
16	DMSO	200	B (40)	0,5	17 ^c
17	DMSO	100	B (40)	0,25	89 ^{c, d}
18	DMSO	100	B(40)	0,33	81 ^{c, d, e}

^aEn todos los experimentos se usó 0.5 mmol de diácido. ^bA 150 °C. ^cCalentamiento con microondas (temperatura del sensor IR). ^dEl ácido y el catalizador fueron agitados 5 min antes de la adición de AcOH y empezar el calentamiento con microondas. ^eUsando 5 mmol

Por lo tanto, para disminuir el tiempo de reacción se exploró el calentamiento por microondas.^{26a, 37} Con las condiciones descritas en el ejemplo 7 de la Tabla 1.4, se llevó a cabo la reacción con calentamiento con microondas a 120 °C por 0.5 h, y se alcanzó un rendimiento del 66% (ejemplo 9, Tabla 1.4). Sin embargo, se logró un rendimiento del 75% cuando se repitió el mismo experimento pero haciendo una agitación previa de 5 min del diácido con Ag₂CO₃ en DMSO, e inmediatamente después se adicionó el AcOH y se

hizo el respectivo calentamiento con microondas (ejemplo 10, Tabla 1.4). Este pretratamiento favorece las reacciones (ejemplo 12 y 13, Tabla 1.4). Utilizando 80% mol de Ag_2CO_3 y sin agitación previa el rendimiento también es bueno (ejemplo 14, Tabla 1.4) y es equivalente a aquel obtenido con tratamiento de preagitación. De esta forma se confirma la ventaja de esta operación. Un gran exceso de AcOH (fuente de protón) provoca pérdidas en el rendimiento (ejemplos 11-13, Tabla 1.4) El uso de temperaturas inferiores a 120 °C causa una disminución drástica del rendimiento (ejemplos 15-16, Tabla 1.4). Esta temperatura está en concordancia con el incremento de presión que ocurre en el interior del tubo de reacción del reactor de microondas cuando la temperatura alcanza 110 °C (Figura 1.3), indicando que la reacción de diprotodescarboxilación inicia a esta temperatura.

Utilizando las mejores condiciones encontradas para el compuesto dicarboxílico **3a** a 120 °C (1 mmol AcOH + 40% mol de catalizador de Ag correspondiente al 20% por mol de grupo carboxílico + preagitación), se intentó la reacción a 150 °C con calentamiento de 15 min por microondas, con un buen rendimiento de 89% (ejemplo 17, Tabla 1.4). Finalmente, cuando se llevó la reacción a escala de 5 mmol y usando el calentamiento con microondas durante 20 min a 150 °C (ejemplo 18, Tabla 1.4) se obtuvo el producto **2a** en un rendimiento del 81%. En esta reacción la presión interna en el frasco de reacción alcanzó un valor de 12 bars y ésta permaneció constante después de 20 min de reacción, valor que es conveniente y seguro para los frascos de reacción usados con el reactor de microondas ($P_{\text{max}} = 30$ bar). Por lo tanto, se demostró la utilidad y seguridad de las condiciones de reacción para transformaciones en escala mayor.

Las condiciones optimizadas para la reacción de protodescarboxilación de **3a** fueron probadas en los otros 8 diácidos preparados (**3b-3j**). Los resultados alcanzados se muestran en la Tabla 1.5. Los 3,4-dialcoxitiofenos **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **4e** y **4g** han sido preparados anteriormente utilizando el método clásico de catalizador de Cu y quinolina como disolvente, los rendimientos obtenidos con ese catalizador se colocaron en la Tabla 1.5 para fines comparativos.^{17b, 19}

Se obtuvieron los correspondientes 3,4-dialcoxitiofenos en mayores rendimientos, en menor tiempo de calentamiento (0.5 h) y menor temperatura de calentamiento (120 °C) con Ag_2CO_3 que con el catalizador de cobre. Además, no se utilizó como disolvente quinolina, que afecta en la pureza de los productos debido a su alto punto de ebullición y

es un contaminante ambiental (ejemplos 1-5, 7 Tabla 1.5).^{32, 38} Al llevar a cabo la reacción a una temperatura de 150 °C para todos los ácidos dicarboxílicos se observó un pequeño incremento en el rendimiento (3-23% dependiendo del producto) pero el tiempo de calentamiento se redujo a solamente 15 min.

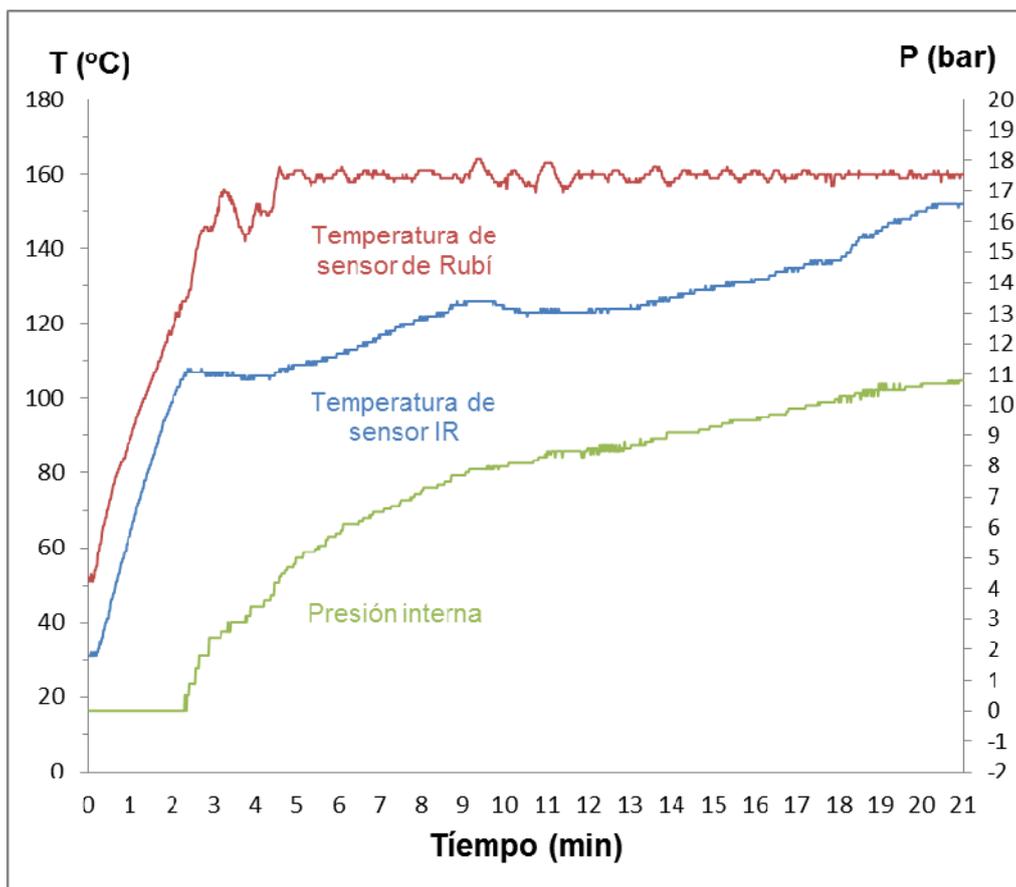
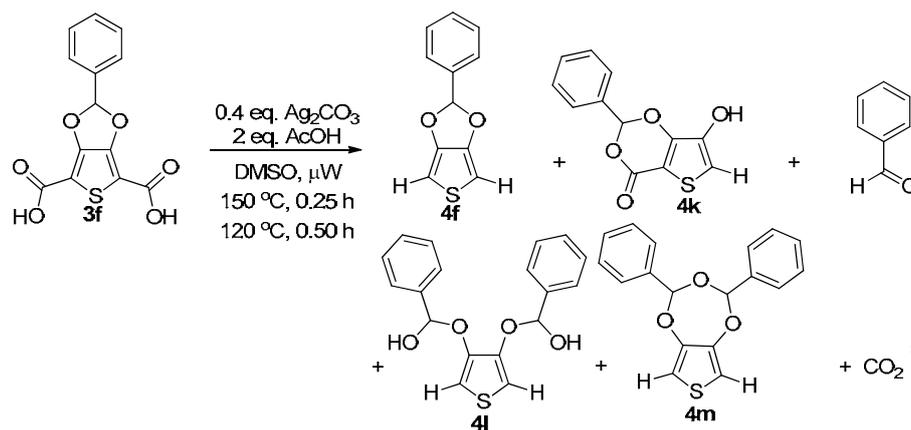


Figura 1.3 Reacción de protodescarboxilación de **3a** en una escala de 5 mmol con calentamiento por microondas utilizando el reactor de microondas Monowave 300 de Anton Paar equipado con sensor de temperatura de rubí, sensor de presión y IR sensor de temperatura IR.

Para el caso de productos sensibles al calentamiento, una temperatura de 120 °C podría ser suficiente para obtener los productos esperados en buenos rendimientos. La doble protodescarboxilación de **3f** no fue posible, a pesar de repetir e intentar varias condiciones de reacción (ver Tabla 1.6). El producto predominante en esta serie de reacciones fue **4k** acompañado de benzaldehído. La identidad del compuesto **4k** fue confirmada por experimentos de RMN y cristalografía de Rayos X (Figura 1.4). Los 2 enantiómeros están presentes en el cristal del compuesto **4k** como un racemato al igual que la materia prima. Este muestra planaridad entre el anillo de tiofeno, el grupo hidroxilo y el átomo de oxígeno

desaparece completamente, indicando que el acetal original se ha transformado en otro producto. Dos nuevas señales (que se asignaron al compuesto **4k**) las señales B y C, aparecen claramente cuando la temperatura de tubo de resonancia alcanza los 55 °C esto ocurre simultáneamente con la desaparición de las señales de **3f**.

Tabla 1.6. Condiciones de reacción ensayadas para obtener **4f**.



Ejemplo	AcOH	T °C	Tiempo min	Tratamiento	Rendimiento %
1	2 eq.	120	30	Con HCl	22 4k
2	2 eq.	120	5	Sin HCl	2 4k
3	2 eq.	120	30	Sin HCl	2 4l
4	-	120	30	Sin HCl	-
5	2 eq.	150	15	Con HCl	18 4m
6	2 eq.	150	15	Sin HCl	37 4k + 2 4l
7	-	150	15	Sin HCl	2 4k

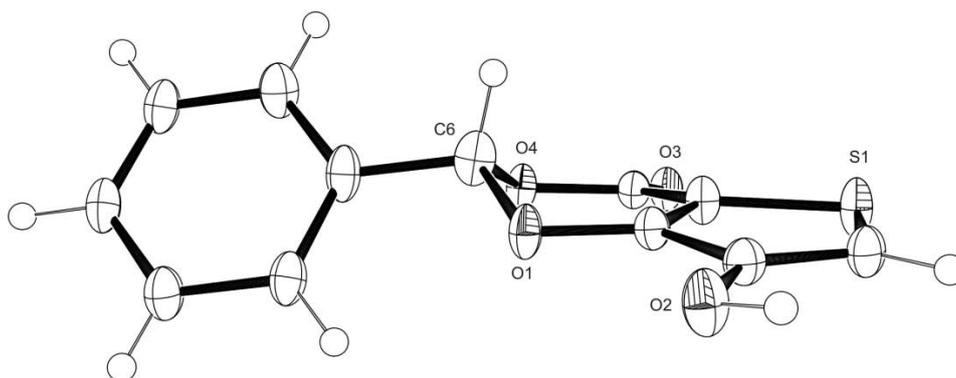


Figura 1.4 Estructura cristalina de **4k**. Los elipsoides están dibujados con el de 50% de probabilidad para átomos diferentes al hidrógeno.

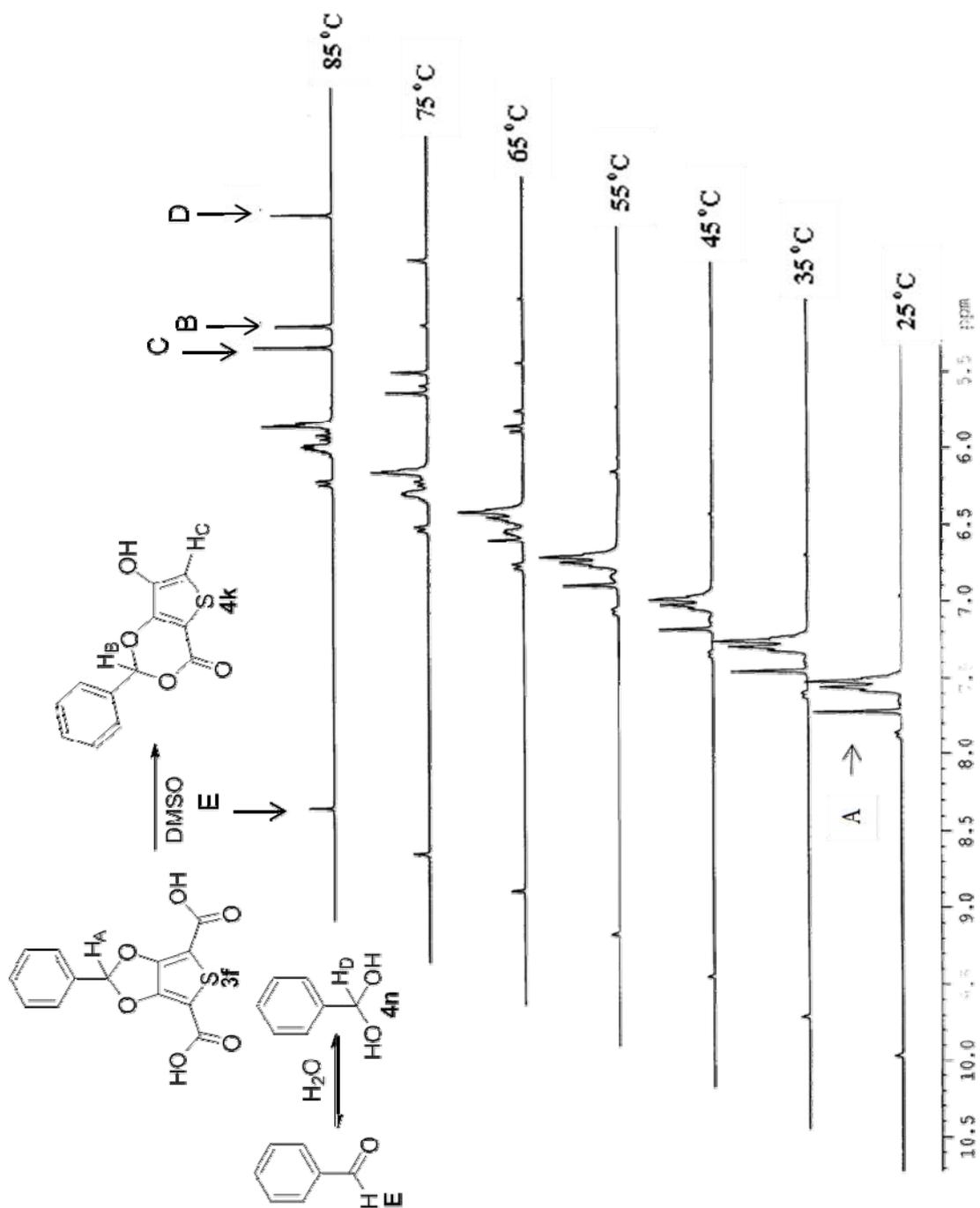


Figura 1.5 Estudio ^1H RMN a diferentes temperaturas de reacción de **3f** utilizando condiciones de protodescarboxilación pero sin el catalizador (Ag_2CO_3).

Después de realizar un experimento de ^1H - ^1H COSY en el producto **4k** se asignó la señal de 6.85 ppm (B en la Figura 1.5) al protón sobre el carbono trisustituido de la lactona formada; esto debido a que se observa en el espectro de ^1H - ^1H COSY la correlación de

esta señal con las correspondientes a los protones del anillo aromático. La señal simple en 7.05 ppm (C en la Figura 1.5) corresponde a un hidrógeno α del tiofeno. La señal en 5.9 ppm (D en la Figura 1.5) se encuentra descrita en la literatura como el hidrógeno singlete del hidrato de benzaldehído **4o**⁴⁰ que está en equilibrio con benzaldehído (9.90 ppm, E en la figura 1.5) por la incorporación y salida de una molécula de agua. Este experimento de ¹H RMN a temperatura variable demostró que la descarboxilación espontánea es posible cuando la temperatura de reacción alcanza los 55 °C; además ésta ocurre en ausencia de Ag₂CO₃.

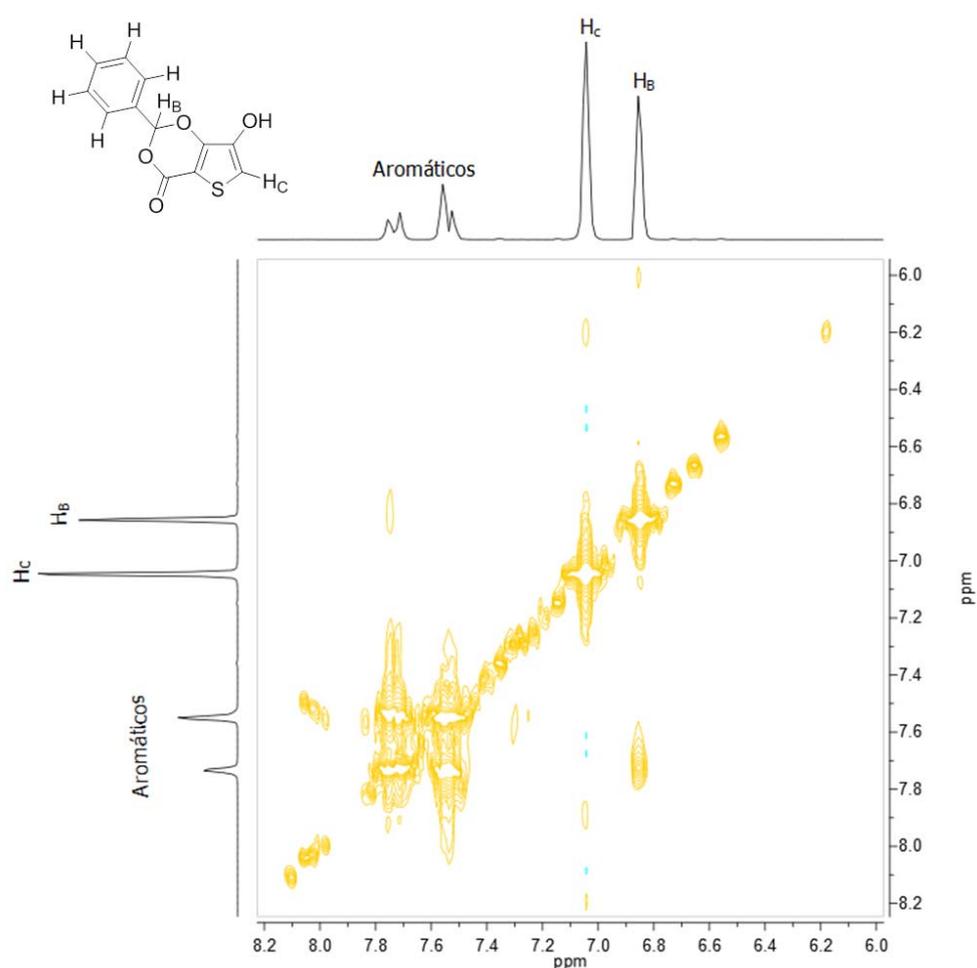
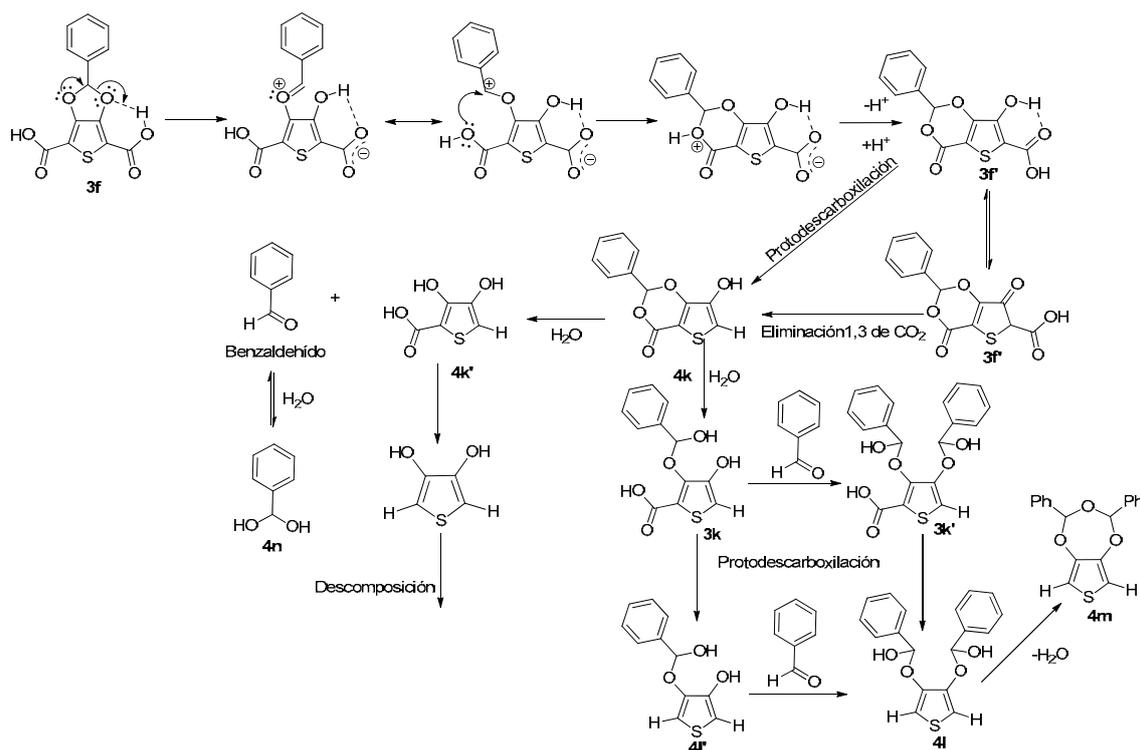


Figura 1.6 ¹H-¹H COSY de **4k**.

Para racionalizar la generación de **4k** y los demás subproductos obtenidos en este estudio, se propuso un mecanismo de reacción (Tabla 1.6), en el cual un puente de hidrógeno intramolecular entre la unidad de acetal de **3f** y el protón ácido de uno de los

dos grupos carboxílicos promueve la apertura del sistema 1,3-dioxolano. Esta reacción genera un carbocatión bencílico que es atrapado por el ácido carboxílico adyacente y que después de un proceso de transferencia de protón se forma el ácido **3f'**. Este ácido lactónico puede sufrir una reacción de protodescarboxilación mediada con Ag_2CO_3 , o convertirse a su forma tautomérica y sufrir una eliminación espontánea 1,3 de CO_2 . La lactona **4k** en presencia de una molécula de agua puede descomponerse en benzaldehído y el compuesto inestable de tiofeno **4k'**. Si **4k** reacciona con una molécula de agua formaría el ácido **3k** que puede convertirse en **4l** por 2 diferentes vías. La primera mediante la secuencia de reacciones protodescarboxilación-adición de benzaldehído y la segunda vía de manera opuesta a la primera. El compuesto **4l** por eliminación de agua puede dar lugar a **4m**. Tanto **4l** y **4m** fueron obtenidos en rendimientos cercanos a al 1% (ejemplos 3, 5, 6, Tabla 1.6), lográndose identificar y caracterizar **4l** por ^1H RMN y ^{13}C RMN y **4m** solamente por ^1H RMN .



Esquema 1.7. Mecanismo de reacción para la formación de **4k** y subproductos desde el diácido **3f**.

La preparación de los compuestos con sustitución *n*-alcóxido **4h** y **4i**, no se encontraba descrita en la literatura. Para **4h** se obtuvieron rendimientos moderados, mientras que el compuesto **4i** no se logró aislar.

CONCLUSIONES

- La metodología de O-alkilación que permite preparar 2,5-dicarbetoxy-3,4-dialcoxitiofenos en mejores rendimientos es la reacción de Mitsunobu. El tiempo y la temperatura de reacción se pueden reducir, si se utiliza sonicación. Además, esta reacción permite obtener derivados con grupos funcionales sensibles al medio básico. Se prepararon 9 ácidos carboxílicos fácil y eficientemente por reacción de saponificación de los ésteres correspondientes.
- El procedimiento de protodescarboxilación de Larrosa fue modificado y adaptado para llevar a cabo eficiente y rápidamente la diprotodescarboxilación de ácidos 3,4-dialcoxitiofeno-2,5-dicarboxílicos usando 40% mol de Ag₂CO₃ (20% por mol de grupo carboxílico), 200% de AcOH y preagitación del diácido y el catalizador, previo al calentamiento por microondas en un rango de temperatura de 120-150 °C. Esta metodología fue aplicada a nueve substratos diferentes, mostrando rendimientos superiores que aquellos obtenidos con el protocolo clásico de catalizador de cobre-quinolina y eliminando el disolvente quinolina que causa problemas en la separación de los productos y es un contaminante ambiental. Además existe ahorro de energía debido a los tiempos cortos que la reacción requiere.
- Se logró determinar mediante estudios de ¹H RMN que el diácido **3f** experimenta una secuencia de reacciones espontáneas en ausencia del catalizador Ag₂CO₃ que dan lugar al compuesto monoprotodescarboxilado **4k**, cuando el mencionado ácido se calienta a más de 55 °C en DMSO. Además, se propuso un mecanismo de reacción plausible que explica la formación de **4k** y otros subproductos.
- Es importante mencionar que durante la preparación del manuscrito para publicación de este capítulo, el grupo del profesor Gou publicó una metodología para la preparación de 3,4-dialcoxitiofenos de cadena alifática. Esta implica una reacción de protodescarboxilación aromática de los correspondientes ácidos de

3,4-dialcoxitiófeno-2,5-dicarboxílicos, mediada con una ftalocianina de cobre como catalizador, agua como disolvente, y calentamiento a 100 °C en un tubo cerrado en períodos de 1-3 horas.⁴¹

PARTE EXPERIMENTAL

Información General

Todas las reacciones en microondas se llevaron a cabo con 0.5 mmol de diácido en frascos cerrados utilizando un reactor Synthos 3000. Para la reacción con 5 mmol del diácido **3a** se realizó en un reactor de microondas Monowave equipado con sensor de temperatura de rubí, sensor de presión y sensor de temperatura IR. Ambos reactores son de la marca Anton Parr. Los espectros de ¹H RMN fueron obtenidos a 300 MHz en un espectrómetro Bruker Avance, a 500 MHz en un espectrómetro Varian NMRSystem y fueron referenciados al pico del disolvente no deuterado residual de 7.26 ppm (CDCl₃), 2.09 ppm (acetona-d₆) y 2.50 ppm (DMSO-d₆). Los espectros de ¹³C RMN, fueron obtenidos a 75 MHz en un espectrómetro Bruker Avance, a 125 MHz en un espectrómetro Varian NMRSystem y fueron referenciados respecto al pico del disolvente residual en 77 ppm (CDCl₃), 29.9 y 206.7 ppm (acetona-d₆) y 39.5 ppm (DMSO-d₆).

Preparación del carbonato de plata (I)

Una solución de Na₂CO₃ (1.06 g, 10 mmol) disuelto en agua destilada (3 mL) fue añadida lentamente a una solución de AgNO₃ (3 g, 17.6 mmol disueltos en 2 mL de agua destilada) agitada magnéticamente. El precipitado amarillo verdoso (Ag₂CO₃, 2.10 g, 7.6 mmol) fue filtrado y lavado hasta pH=7 con agua fría, y posteriormente secado en un desecador con vacío, en completa oscuridad por dos días. Finalmente, éste fue secado en una estufa a 120 °C, posteriormente, enfriado en un desecador en completa oscuridad y guardado en un frasco ámbar y con papel aluminio.

Preparación de 2,5-dicarbetoxi-3,4-dihidroxitiofeno (1):

A 30.6 g (200 mmol) de ácido tiodiglicólico al 98% en un matraz de fondo redondo de una boca de 250 mL secado a la flama, se adicionaron 90 mL de etanol absoluto y 0.5 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calentó a reflujo durante toda una noche con una manta de calentamiento. A continuación se destilaron 60 mL de la mezcla de reacción (etanol-agua que se formó) y se agregaron 60 mL de etanol absoluto a la mezcla de

reacción. Se calentó 24 h más. Después, se removió el etanol por destilación hasta que un vapor de olor penetrante comenzó a desprenderse. Al residuo se le agregaron 100 mL de una mezcla éter etílico:agua 1:1 y se lavó en un embudo de separación. Se adicionaron 50 mL adicionales de éter etílico para separar la fase orgánica que se lavó con una solución saturada de K_2CO_3 hasta pH=9 y después con salmuera hasta llegar a pH neutro. La fase orgánica se secó con $CaCl_2$ y el éter etílico se removió a presión reducida en un rotavapor. El líquido restante fue purificado por destilación fraccionada a presión reducida (aproximadamente 2 mmHg). La fracción mayoritaria fue recogida en una temperatura entre 90-130 °C, obteniéndose 30 g (150 mmol, 75%) del éster etílico del ácido tiodiglicólico.

Para la formación del tiofeno (**1**) se utilizó un matraz de 4 bocas de fondo plano de 500 mL que se había secado a la flama. El matraz se saturó de nitrógeno y por una boca se colocó un agitador mecánico y en otra una conexión de vidrio con llave la misma que tenía una manguera (sumergida por un extremo en una solución jabonosa) para la salida de gases. El matraz se colocó sobre un baño de hielo. Después se agregaron 200 mL de etanol absoluto al matraz y 8.6 g de sodio cortado en pequeñas porciones, adicionándolas una por una. El hidrógeno formado se dejó escapar por la conexión, y en todo momento el matraz se mantuvo saturado de N_2 . Se agitó suavemente hasta disolver completamente el metal.

Posteriormente, se adicionó gota a gota desde un embudo de adición una solución del éster etílico del ácido tiodiglicólico recién destilado con 30.5 mL (32.85 g, 225 mmol) de oxalato de etilo $\geq 99\%$ y 50 mL de etanol absoluto. La adición duró aproximadamente 1 h; cuando ésta terminó, se mantuvo por una hora más la agitación. A continuación se colocó un refrigerante y se calentó la mezcla de reacción a reflujo por 4 h, manteniendo la agitación mecánica y el flujo de N_2 . Pasadas las 4 h se agitó durante 14 h más a temperatura ambiente, obteniéndose un sólido amarillo, que se filtró en un embudo Buchner de vidrio sinterizado, y fue secado con aire. Se obtuvo cerca de 46 g (145.5 mmol, 97%) de la sal de sodio del 2,5-dicarboxi-3,4-dihidroxitiofeno. Ésta se separó en dos partes iguales. Cada parte se disolvió en 500 mL de agua destilada a 60 °C y se filtró, posteriormente a las soluciones acuosas se agregó ácido clorhídrico 2 M hasta pH < 2 para precipitar un sólido blanco. El precipitado se filtró y se secó al aire. Una vez seco, éste se disolvió en 125 mL acetato de etilo, la mezcla se calentó hasta la evaporación de

50 mL, se filtró y se agregaron 50 mL de etanol absoluto caliente y se dejó enfriar y cristalizar (3 veces), obteniéndose 36.27 g (135.3 mmol, 93%) del compuesto **1**, para un rendimiento global de 67.6 % a partir del ácido tiodiglicólico.

Preparación de 2,5-dicarbetoxi-3,4-dialcoxitiófenos (2)

Método A (Eterificación de Williamson): En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 25 mL secado a la flama, se agregó 10 mL de dimetilformamida (DMF) anhidra. Se adicionó 1.301 g (5mmol) de **1**, 2.073 g (15 mmol) de K_2CO_3 99% o 2.09 mL (1.518 g, 15 mmol) de trietilamina \geq 99.5%. Esta mezcla se agitó magnéticamente durante 5 min. y se adicionó el bromuro de alquilo correspondiente (6.5 mmol para los dibromados o 13 mmol para los monobromados). La mezcla se calentó en baño de aceite a 90 °C durante 20 h bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez terminado el calentamiento se dejó enfriar la mezcla y se agregaron 30 mL de una mezcla 1:1 de éter:H₂O, el precipitado formado se filtró. El filtrado se colocó en un embudo de separación y se lavó con 10 mL de ácido clorhídrico. La fase orgánica se extrajo con 3 porciones de 30 mL de una mezcla éter:diclorometano 80:20. Las fracciones orgánicas fueron colectadas y lavadas (2 x 65 mL) con una mezcla agua:salmuera 100:30. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y concentró bajo presión reducida en un rotavapor.

El sólido resultante fue purificado por columna cromatográfica flash de silica gel y utilizando una mezcla de eluyentes de polaridad creciente de *n*-hexano:acetato de etilo hasta alcanzar la relación 80:20.

Método B (Eterificación de Mitsunobu): En un matraz de fondo redondo de 1 boca de 25 mL secado a la flama se adicionaron 0.525 g (2 mmol) de **1**, 2 mmol del alcohol correspondiente, 0.577 g (2 mmol) de trifenilfosfina 97% o 0.515 mL (0.417 g, 2 mmol) de tributilfosfina 97%. El matraz fue purgado con N₂ y 0.66 mL de tetrahidrofurano (THF) se agregó vía canula. La mezcla (de concentración 3 M en el diéster) fue puesta en un baño sónico de 50-60 Hz y sometida a sonicación durante 10 min, mientras al mismo tiempo se agregaba gota a gota con una jeringa 1.00 mL (0.383 g, 2.2 mmol) de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) 40% o 0.44 mL (0.453 g, 2.2 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) 98%. Finalizada la adición, se dejó la mezcla en el baño sónico durante 30 min adicionales. La mezcla resultante fue concentrada a presión reducida en un rotavapor y el residuo fue purificado por columna cromatográfica flash de silica gel y utilizando una mezcla de eluyentes de polaridad creciente de *n*-hexano:acetato de etilo hasta alcanzar la

relación 80:20. La reacción con DIAD debe llevarse a cabo en la oscuridad para evitar la descomposición de este reactivo. La reacción no puede ser escalada a una cantidad mayor de 2 mmol del compuesto **1**, ya que el rendimiento disminuye y aumenta el riesgo de explosión del azodicarboxilato, para obtener mayor cantidad de producto la reacción fue repetida tantas veces como se necesitó.

*Síntesis de 2,5-dicarbetoxi-3,4-etilendioxitiofeno **2a**:*

El compuesto **2a** se obtuvo a partir de 0.571 mL (1.246 g, 6.5 mmol) de 1,2-dibromoetano 98%. Se obtuvo 0.973 g (3.4 mmol, 68%) del compuesto **2a** aplicando el método A. Sus propiedades espectroscópicas fueron iguales a las encontradas en la literatura.¹⁹

*Síntesis de 2,5-dicarbetoxi-3,4-propilendioxitiofeno **2b**:*

El compuesto **2b** se obtuvo a partir de 0.670 mL (1.324 g, 6.5 mmol) de 1,3-dibromopropano 99%. Se obtuvo 0.765 g (2.55 mmol, 51%) del compuesto **2b** aplicando el método A. Sus propiedades espectroscópicas fueron iguales a las encontradas en la literatura.^{17b}

*Síntesis de 2,5-dicarbetoxi-3,4-(1-metil)etilendioxitiofeno **2c**:*

El compuesto **2c** se obtuvo a partir de 0.148 mL (0.153 g, 2 mmol) de 1,2-propanodiol 99%. La reacción se repitió 3 veces y se obtuvo 0.612g (2.04 mmol, 34%) del compuesto **2c** aplicando el método B. Sus propiedades espectroscópicas fueron iguales a las encontradas en la literatura.^{17b}

*Síntesis de 2,5-dicarbetoxi-3,4-(1-fenil)etilendioxitiofeno **2d**:*

El compuesto **2d** se obtuvo a partir de 0.284 g (2 mmol) de 1-fenil-1,2-etanodiol (este alcohol se obtuvo en el laboratorio al someter 1,2-dibromoetilbenceno 99% y 10 eq. de CaCO₃ 99% a reflujo de agua:dioxano 1.5:1 durante 20 h⁴²). La reacción se repitió 3 veces y se obtuvo 0.869 g (2.4 mmol, 40%) del compuesto **2c** aplicando el método B. Sus propiedades espectroscópicas fueron iguales a las encontradas en la literatura.^{17b}

Síntesis de 2,5-dicarbetoxi-3,4-ortoxilendioxitiofeno 2e:

El compuesto **2e** se obtuvo a partir de 1.769 g (6.5 mmol) de α,α' -dibromo-*o*-xileno 97%. Se obtuvo 0.978 g (2.7 mmol, 54%) del compuesto **2e** aplicando el método A. Sus propiedades espectroscópicas fueron iguales a las encontradas en la literatura.^{17b}

Síntesis de 2,5-dicarbetoxi-3,4-(fenil)metilendioxitiofeno 2f:

El compuesto **2f** se obtuvo a partir de 1.675 g (6.5 mmol) de α,α -dibromotolueno 97%. Se obtuvo 1.254 g (3.6 mmol, 72%) del compuesto **2f** aplicando el método A. Sus propiedades espectroscópicas fueron iguales a las encontradas en la literatura.^{17a}

Síntesis de 2,5-dicarbetoxi-3,4-dimetoxitiofeno 2g:

4.2 g of diazometano (100 mmol, preparado *in situ* desde *N*-metil, *N*-nitroso-urea y una solución al 40% de KOH solución) disueltos en 100 mL de éter etílico se añadió lentamente a una disolución formada por 2.602 g (10 mmol) de **1** y 20 mL of CH₂Cl₂. La mezcla fue agitada magnéticamente por 2 horas a 0 °C. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se le agregaron 50 mL de HCl 5% para remover el exceso de CH₂N₂. La fase orgánica fue lavada con una solución de K₂CO₃ al 5%, secada con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida en un rotavapor para dar 2.80 g (10 mmol, 100%) of **2g**. Sus propiedades espectroscópicas fueron iguales a las encontradas en la literatura.¹⁹

Síntesis de 2,5-dicarbetoxi-3,4-propiloxitiofeno 2h:

El compuesto **2h** se obtuvo a partir de 1.19 mL (1.615 g, 13 mmol) de 1-bromopropano 99%. Se obtuvo 1.136 g (3.3 mmol, 66%) del compuesto **2h** aplicando el método A. Sólido blanco. p.f.= 44-46 °C (AcOEt). ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm) : 4.38-4.31 (c, 4H, *J*=7.1 Hz), 4.15-4.10 (t, 4H, *J*=6.6 Hz), 1.83-1.76 (m, 4H, *J*=6.9 Hz), 1.39-1.35 (t, 6H, *J*=7.1 Hz), 1.07-1.01 (t, 6H, *J*=7.4 Hz). ¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 160.7, 153.6, 119.9, 76.5, 61.3, 23.3, 14.2, 10.3 IR ν (cm⁻¹): 2965, 1705, 1489, 1364, 1260, 1064, 1041, 765. AE, encontrado: C=56.67; H=6.95, calculado: C=55.8; H=7.02. EM-IE, [M⁺] encontrado 344; C₁₆H₂₄O₆S: 344.13.

Síntesis de 2,5-dicarbetoxi-3,4-dialiloxitiofeno 2i:

El compuesto **2i** se obtuvo a partir de 0.276 mL (0.236 g, 4 mmol) de alcohol alílico $\geq 98.5\%$. La reacción se repitió 3 veces y se obtuvo 1.388 g (4.08 mmol, 68%) del compuesto **2i** aplicando el método B. Sólido blanco p.f.= 45-47 °C (AcOEt). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 6.11-6.03 (m, 2H), 5.40-5.3 (dc, 2 H, $J_1=17$ Hz $J_2=1.5$ Hz), 5.26-5.23 (dc, 2H, $J_1=10.5$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 4.71-4.70 (dt, 2H, $J_1=6$ Hz, $J_2=1.5$ Hz), 4.36-4.34(c, 4H, $J=7.5$ Hz), 1.39-1.1.36 (t, 6H, $J=7.5$ Hz). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160.6, 152.8, 133.2, 120.2, 118.6, 74.3, 61.4, 14.2. IR ν (cm^{-1}): 2931, 1701, 1495, 1391, 1279, 1053, 956, 767. 6 AE: encontrado: C=56.67, H=6.95; calculado: C=55.8, H=7.02. EM-IE, $[\text{M}+\text{H}^+]$ encontrado 341; $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{S}$: 340.10.

Síntesis de 2,5-dicarbetoxi-3-metoxi-4-((triisopropilsilil)oxi)tiofeno 2j:

El compuesto **2j** se obtuvo a partir de 0.81 mL (0.064 g, 4 mmol) de metanol $\geq 99.8\%$ y 0.833 g (2 mmol) del derivado monoprotegido **8b** (ver capítulo 3). La reacción se repitió 3 veces y se obtuvieron 2.119 g (4.92 mmol, 82%) del compuesto **2j** aplicando el método B. Aceite. ^1H RMN (CDCl_3) δ (ppm) : 4.35-4.31 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 1.40-1.32 (m, 9H) 1.11-1.09 (d, 18H, $J=7.2$ Hz), ^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 161.1 160.7, 153.5, 150.1, 117.9, 115.9, 62.2, 61.3, 60.9, 17.8, 14.3. 14.2, 13.6. IR ν (cm^{-1}): 2943, 2867, 1713, 1499, 1287, 1243, 1053, 682. AE: encontrado: C=56.01, H=7.93; calculado: C=55.78, H=7.96. EM-IE, $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7^+]$ encontrado 387; $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{SSi}$: 430.18.

Preparación de los ácidos 3,4-dialcoxitiofeno-2,5-dicarboxílicos (3)

En un matraz de fondo redondo de una de 25 mL se colocó de 1 mmol del éster **2**, 5 mmol de KOH 87% y 5 mL de etanol absoluto. La mezcla se calienta a ebullición por 3 h en un baño de aceite. Se observó un precipitado blanco. La mezcla se enfrió y se colocó en un vaso de precipitados con agitador magnético, luego se agregaron 30 mL de agua para disolver el precipitado (algunas veces fue necesario calentar la disolución a 60 °C para disolver la sal). A continuación, se agregó ácido clorhídrico 2 M gota a gota hasta $\text{pH} \leq 2$ para precipitar el ácido **3**. La suspensión se agitó durante 30 min. El sólido blanco, se filtró al vacío sobre un embudo Buchner con vidrio sinterizado, se lavó con agua fría y se secó en al vacío en un desecador durante 24h.

Síntesis de ácido 3,4-etilendioxitiofeno-2,5-dicarboxílico 3a:

Se siguió el procedimiento descrito anteriormente con 0.859 g (3 mmol) de **2a** y 0.967 g de KOH 87%, obteniéndose 0.628 g (2.73 mmol, 91%) de **3a**. Sus propiedades espectroscópicas fueron iguales a las encontradas en la literatura.¹⁹

Síntesis de ácido 3,4-propilendioxitiofeno-2,5-dicarboxílico 3b:

Se siguió el procedimiento descrito anteriormente con 1.201 g (4 mmol) de **2b** y 1.290 g de KOH 87%, obteniéndose 0.879 g (3.6 mmol, 90%) de **3b**. Sus propiedades espectroscópicas fueron iguales a las encontradas en la literatura.^{17b}

Síntesis de ácido 3,4-(1-metil)etilendioxitiofeno-2,5-dicarboxílico 3c:

Se siguió el procedimiento descrito anteriormente con 0.601 g (2 mmol) de **2c** y 0.645 g de KOH 87%, obteniéndose 0.439 g (1.8 mmol, 91%) de **3c**. Sus propiedades espectroscópicas fueron iguales a las encontradas en la literatura.^{17b}

Síntesis de ácido 3,4-(1-fenil)etilendioxitiofeno-2,5-dicarboxílico 3d:

Se siguió el procedimiento descrito anteriormente con 0.725 g (2mmol) de **2d** y 0.645 g de KOH 87%, obteniéndose 0.563 g (1.84 mmol, 92%) de **3d**. Sus propiedades espectroscópicas fueron iguales a las encontradas en la literatura.^{17b}

Síntesis de ácido 3,4-ortoxilendioxitiofeno-2,5-dicarboxílico 3e:

Se siguió el procedimiento descrito anteriormente con 0.725 g (2 mmol) de **2e** y 0.645 g de KOH 87%, obteniéndose 0.551 g (1.80 mmol, 90%) de **3e**. Sus propiedades espectroscópicas fueron iguales a las encontradas en la literatura.^{17b}

Síntesis de ácido 3,4-(fenil)metilendioxitiofeno-2,5-dicarboxílico 3f:

Se siguió el procedimiento descrito anteriormente con 1.045 g (3 mmol) de **2f** y 0.967 g de KOH 87%, obteniéndose 0.824 g (2.82 mmol, 94%) de **3f**. Se utilizó H₃PO₄ 2 M en vez de HCl 2 M, para la precipitación de este ácido. p.f.= 176-179 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 13.21 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.61-7.50 (m, 5H). ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 161.1, 149.9, 134.0, 131.3, 128.9, 126.7, 120.9, 105.3; IR ν (cm⁻¹): 3017, 2820, 1693, 1664, 1432, 1248, 1043, 754. AE: encontrado: C=52.8, H=2.94; calculado: C=53.42, H=2.76. EM-IE, [M⁺] 292; C₁₃H₈O₆S: 292.00.

Síntesis de ácido 3,4-dimetoxitiofeno-2,5-dicarboxílico 3g:

Se siguió el procedimiento descrito anteriormente con 1.442 g (5 mmol) de **2g** y 1.612 g de KOH 87%, obteniéndose 0.859 g (3.7 mmol, 74%) de **3g**. Sus propiedades espectroscópicas fueron iguales a las encontradas en la literatura.¹⁹

Síntesis de ácido 3,4-dipropiloxitiofeno-2,5-dicarboxílico 3h:

Se siguió el procedimiento descrito anteriormente con 1.033 g (3 mmol) de **2h** y 0.967 g de KOH 87%, obteniéndose 0.813 g (2.82 mmol, 94%) de **3h**. p.f.= 216-219 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 4.07 (t, 4H, J=6.4 Hz), 1.64 (m, 4H, J=6.8 Hz), 0.94 (t, 6H, J=7.3 Hz). ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 161.9, 152.2, 120.8, 75.8, 22.9, 10.30. IR ν (cm⁻¹): 2966, 2878, 1688, 1272, 1064. AE: encontrado: C=49.67, H=5.41; calculado: C=49.99, H=5.59. EM-IE, [M⁺] 288; C₁₂H₁₆O₆S: 288.07.

Síntesis de ácido 3,4-dialiloxitiofeno-2,5-dicarboxílico 3i:

Se siguió el procedimiento descrito anteriormente con 0.690 g (2 mmol) de **2i** y 0.645 g de KOH 87%, obteniéndose 0.318 g (1.12 mmol, 56%) de **3i**. (Se descompone a 225 °C) ¹H RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 13.40 (s, 2H), 6.06-5.94 (m, 2H), 5.38-5.32 (d, 2H, J=17.2 Hz), 5.123-5.19 (d, 2H, J=10.3 Hz), 4.66-4.65 (d, 4H, J=5.1 Hz). ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 161.4, 152.0, 133.7, 120.1, 118.0, 74.6. IR ν (cm⁻¹): 2934, 1668, 1494, 1407, 1407, 1288, 1199, 1089, 1038, 925. AE: encontrado: C=49.72, H=4.71; calculado: C=50.70, H=4.25. EM-IE, [M+H⁺] 285; C₁₂H₁₂O₆S: 284.04.

Procedimiento general para la protodescarboxilación de ácidos 3,4-dialcoxitiofeno-2,5-dicarboxílicos. Preparación de 3,4-dialcoxitiofenos (4).

La mezcla de (0.5 mmol) de ácido 3,4-dialcoxitiofeno-2,5-dicarboxílico, Ag₂CO₃ (0.20 mmol, 0.055 g) en DMSO (1.0 mL) fue agitada magnéticamente en el tubo de reacción, y después de 5 min de agitación fue agregado el AcOH (1 mmol, 56 µL). El tubo fue cerrado y la mezcla fue calentada usando el reactor de microondas. La reacción se llevó a cabo por 30 min en los experimentos efectuados a 120 °C, y 15 min para aquellos que se hicieron a 150 °C. Terminado el calentamiento con microondas, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se neutralizó con HCl 2 M (2 mL), la mezcla fue filtrada y se extrajo con AcOEt (5 x 5 mL) en un embudo de separación. Se juntaron las fases orgánicas que se lavaron con (2 x 25 mL) de salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro.

Después se concentró a presión reducida, dando como producto aceites rojizos que se purificaron por columna cromatográfica flash en silica gel y usando como eluyente una mezcla *n*-hexano:CH₂Cl₂ 80:20.

Síntesis de 3,4-etilendioxitiofeno 4a:

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente utilizando 0.115 g (0.5 mmol) del ácido 3,4-etilendioxitiofeno-2,5-dicarboxílico. Esta reacción dio como producto **4a** como un líquido incoloro 0.0539 g (0.375 mmol, 75%) a 120 °C y 0.0630 g (0.445 mmol, 89%) a 150 °C. Sus propiedades espectroscópicas fueron iguales a las encontradas en la literatura.¹⁹

Esta reacción fue realizada en una escala 10 veces mayor utilizando 1.140 g (5 mmol) of **3a**, 0.552 g (2 mmol) de Ag₂CO₃ en 10 mL de DMSO, 560 µL (10 mmol) de AcOH añadidos 10 min después de mezcla del diácido **3a** y carbonato de plata (I). La mezcla fue calentada a 150 °C durante 20 min con un reactor de microonda Monowave 300 de Anton Paar equipado con sensor de temperatura de rubí, sensor de presión y sensor de temperatura IR. Después del calentamiento por microondas, la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y neutralizada con HCl 2 M (20 mL), la mezcla fue filtrada y se hicieron extracciones con AcOEt (5 x 25 mL) de la fase acuosa en un embudo de separación. Las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera (2 x 125 mL) y secadas con Na₂SO₄ anhidro. Se concentró a presión reducida quedando un aceite que fue purificado por columna cromatográfica flash utilizando *n*-hexano: CH₂Cl₂ 80:20 como eluyente. Esta reacción dio **4a** como producto un líquido incoloro. 0.582 g (4.05 mmol, 81%).

Síntesis 3,4-propilendioxitiofeno 4b:

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente utilizando 0.121 g (0.5 mmol) del ácido 3,4-propilendioxitiofeno-2,5-dicarboxílico. Esta reacción dio como producto un sólido blanco **4b**, 0.0601g (0.390 mmol, 78%) a 120 °C y 0.0624 g (0.405 mmol, 81%) a 150 °C.^{17b}

Síntesis de 3,4-(1-metiletilendioxi)tiofeno 4c:

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente utilizando 0.121 g (0.5 mmol) del ácido 3,4-(1-metiletilendioxi)tiofeno-2,5-dicarboxílico. Esta reacción dio como producto un líquido incoloro **4c**, 0.0639 g (0.415 mmol, 83%) a

120 °C y 0.0662 g (0.430 mmol, 86%) a 150 °C. Sus propiedades espectroscópicas fueron iguales a las encontradas en la literatura.^{17b}

Síntesis de 3,4-(1-feniletildioxi)tiofeno 4d:

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente utilizando 0.1532 g (0.5 mmol) del ácido 3,4-(1-feniletildioxi)tiofeno-2,5-dicarboxílico. Esta reacción dio como producto un sólido blanco **4d**, 0.0578 g (0.265 mmol, 53%) a 120 °C y 0.0829 g (0.380 mmol, 76%) a 150 °C. Sus propiedades espectroscópicas fueron iguales a las encontradas en la literatura.^{17b}

Síntesis de 3,4-(ortoxilendioxi)tiofeno 4e:

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente utilizando 0.1532 g (0.5 mmol) del ácido 3,4-(ortoxilendioxi)tiofeno-2,5-dicarboxílico. Esta reacción dio como producto un sólido blanco **4e**, 0.0851 g (0.390 mmol, 78%) a 120 °C y 0.0873 g (0.400 mmol, 80%) a 150 °C. Sus propiedades espectroscópicas fueron iguales a las encontradas en la literatura.^{17b}

Síntesis de 3,4-dimetoxitiofeno 4g:

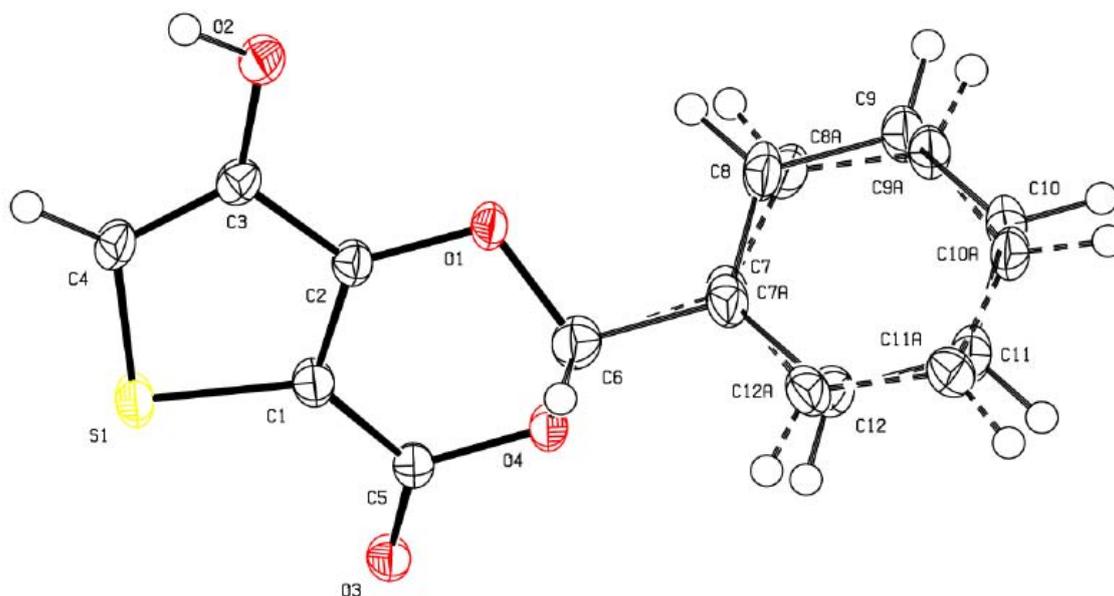
La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente utilizando 0.116 g (0.5 mmol) del ácido 3,4-dimetoxitiofeno-2,5-dicarboxílico. Esta reacción dio como producto como un líquido incoloro **4g**, 0.0504 g (0.350 mmol, 70%) a 120 °C y 0.0591 g (0.410 mmol, 82%) a 150 °C. Sus propiedades espectroscópicas fueron iguales a las encontradas en la literatura.¹⁹

Síntesis de 3,4-dipropiloxitiofeno 4h:

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente utilizando 0.1443 g (0.5 mmol) del ácido 3,4-dipropiloxitiofeno-2,5-dicarboxílico. Esta reacción dio como producto un sólido blanco **4h**, 0.0441 g (0.22 mmol, 44%) a 120 °C y 0.0561 g (0.280 mmol, 56%) a 150 °C. Sólido blanco p.f.= 42-44 °C (éter etílico). ¹H RMN (CDCl₃) δ (ppm): 6.17 (s, 2H), 3.94 (t, 4H, J=6.7 Hz), 1.82 (m, 4H, J=7.4 Hz), 1.03 (t, 6H, J=7.5 Hz). ¹³C RMN (CDCl₃) δ (ppm): 147.5, 96.9, 71.9, 22.3, 10.4 IR ν (cm⁻¹): 3105, 2960, 1200, 1156, 738. AE: encontrado: C=61.16, H=8.00; calculado: C=59.96, H=8.05. EM-IE, [M⁺] 200; C₁₀H₁₆O₂S: 200.30

Síntesis de 7-hidroxi-2-fenil-4H-tieno[3,2-d][1,3]dioxin-4-ona 4k:

La reacción se llevó a cabo siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente utilizando 0.146 g (0.5 mmol) el ácido 3,4-(fenilmetilendioxi)tiofeno-2,5-dicarboxílico. Esta reacción dio como producto un sólido blanco **4k**, 0.0270 g (0.110 mmol, 22%) a 120 °C y 0.0460 g (0.185 mmol, 37%) a 150 °C. Sólido blanco p.f.= 133-136 °C (acetona:ciclohexano). ¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆) δ (ppm): 9.35 (s, 1H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.87 (s, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, acetona-d₆) δ (ppm): 158.5, 154.0, 143.8, 135.3, 131.4, 129.6, 127.8, 112.1, 107.7, 103.5. IR v cm⁻¹: 3092, 1689, 1385, 1090, 762. AE: encontrado: C=57.41, H=3.07; calculado: C=58.06, H=3.25. EM-IE, encontrado: 248; C₁₂H₈O₄S: 248.014.



Fórmula Química	$C_{12}H_8O_4S$
Peso Molecular	248.2 g/mol
Temperatura	100(2) K
Longitud de onda	1.54178 Å
Tamaño del cristal	0.21 x 0.11 x 0.07 mm
Hábito cristalino	Prisma incoloro
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo Espacial	Pbca
Dimensiones celda unitaria	a = 12.843(1) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 7.988(1) Å $\beta = 90^\circ$ c = 20.772(2) Å $\gamma = 90^\circ$
Volumen	2131.29(4) Å ³
Z	8
Densidad (calculada)	1.547g/cm ³
Coefficiente de absorción	2.729mm ⁻¹
F(000)	1024

Figura 1.7 Estructura cristalina de **4k**

REFERENCIAS

1. (a) Mishra, A.; Ma, C.-Q.; Bäuerle, P., Functional oligothiophenes: Molecular design for multidimensional nanoarchitectures and their applications. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (3), 1141-1276; (b) Reeves, B. D.; Unur, E.; Ananthkrishnan, N.; Reynolds, J. R., Defunctionalization of ester-substituted electrochromic dioxothiophene polymers. *Macromolecules* **2007**, *40* (15), 5344-5352; (c) Roncali, J.; Blanchard, P.; Frere, P., 3,4-ethylenedioxythiophene (edot) as a versatile building block for advanced functional [small pi]-conjugated systems. *J. Mater. Chem.* **2005**, *15* (16), 1589-1610.
2. Mauger, S. A.; Moulé, A. J., Characterization of new transparent organic electrode materials. *Org. Electron.* **2011**, *12* (11), 1948-1956.
3. Yan, Q.; Zhou, Y.; Ni, B.-B.; Ma, Y.; Wang, J.; Pei, J.; Cao, Y., Organic semiconducting materials from sulfur-hetero benzo[k]fluoranthene derivatives: Synthesis, photophysical properties, and thin film transistor fabrication. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (14), 5328-5339.
4. Dyer, A. L.; Thompson, E. J.; Reynolds, J. R., Completing the color palette with spray-processable polymer electrochromics. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2011**, *3* (6), 1787-1795.
5. Rozlosnik, N., New directions in medical biosensors employing poly(3,4-ethylenedioxy thiophene) derivative-based electrodes. *Anal. Bioanal. Chem.* **2009**, *395* (3), 637-645.
6. Batista, R. M. F.; Oliveira, E.; Nuñez, C.; Costa, S. P. G.; Lodeiro, C.; Raposo, M. M. M., Synthesis and evaluation of new thienyl and bithienyl-bis-indolylmethanes as colorimetric sensors for anions. *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22* (5), 362-366.
7. Beaujuge, P. M.; Subbiah, J.; Choudhury, K. R.; Ellinger, S.; McCarley, T. D.; So, F.; Reynolds, J. R., Green dioxothiophene-benzothiadiazole donor-acceptor copolymers for photovoltaic device applications. *Chem. Mater.* **2010**, *22* (6), 2093-2106.
8. (a) Dietrich, M.; Heinze, J.; Heywang, G.; Jonas, F., Electrochemical and spectroscopic characterization of polyalkylenedioxythiophenes. *J. Electroanal. Chem.* **1994**, *369* (1-2), 87-92; (b) Groenendaal, L.; Jonas, F.; Freitag, D.; Pielartzik, H.; Reynolds, J. R., Poly(3,4-ethylenedioxythiophene) and its derivatives: Past, present, and future. *Adv. Mater.* **2000**, *12* (7), 481-494; (c) Heywang, G.; Jonas, F., Poly(alkylenedioxythiophene)s—new, very stable conducting polymers. *Adv. Mater.* **1992**, *4* (2), 116-118.
9. (a) Agfa Geavert, *Eur. Patent 564 911*. Antistatic plastic parts. **1993**; (b) Bayer Ag, *Eur. Patent 440 957*, new polythiophene dispersions, their preparation and their use. **1991**;

- (c) Jonas, F.; Krafft, W.; Muys, B., Poly(3, 4-ethylenedioxythiophene): Conductive coatings, technical applications and properties. *Macromol. Symp.* **1995**, *100* (1), 169-173.
10. (a) Bayer Ag, *eur. Patent 553 671* process for making through hole connections in double layered circuit boards and multilayers. **1995**; (b) Bayer Ag, *Eur. Patent 686 662*, conductive coatings. **1995**; (c) Jonas, F.; Heywang, G., Technical applications for conductive polymers. *Electrochim. Acta* **1994**, *39* (8–9), 1345-1347; (d) Jonas, F.; Morrison, J. T., 3,4-polyethylenedioxythiophene (pedt): Conductive coatings technical applications and properties. *Synth. Met.* **1997**, *85* (1–3), 1397-1398.
11. (a) Ghosh, S.; Inganäs, O., Conducting polymer hydrogels as 3d electrodes: Applications for supercapacitors. *Adv. Mater.* **1999**, *11* (14), 1214-1218; (b) Weng, Y. T.; Wu, N.L., High-performance poly(3,4-ethylene-dioxythiophene):Polystyrenesulfonate conducting-polymer supercapacitor containing hetero-dimensional carbon additives. *J. Power Sources* **2013**, *238*, 69-73.
12. (a) Khan, M. A.; Armes, S. P., Synthesis and characterization of micrometer-sized poly(3,4-ethylenedioxythiophene)-coated polystyrene latexes. *Langmuir* **1999**, *15* (10), 3469-3475; (b) Richard Prabakar, S. J.; Pyo, M., Corrosion protection of aluminum in lipf6 by poly(3,4-ethylenedioxythiophene) nanosphere-coated multiwalled carbon nanotube. *Corros. Sci.* **2012**, *57*, 42-48.
13. Sassi, M.; Mascheroni, L.; Ruffo, R.; Salamone, M. M.; Pagani, G. A.; Mari, C. M.; D'Orazio, G.; La Ferla, B.; Beverina, L., Exomethylene-3,4-ethylenedioxythiophene (emedot): A new versatile building block for functionalized electropolymerized poly(3,4-ethylenedioxythiophenes) (pedots). *Org. Lett.* **2013**, *15* (14), 3502-3505.
14. (a) Miozzo, L.; Battaglini, N.; Braga, D.; Kergoat, L.; Suspène, C.; Yassar, A., Synthesis and characterization of all-conjugated copolymers of 3-hexyl-thiophene and edot by Grignard metathesis polymerization. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2012**, *50* (3), 534-541; (b) Pardieu, E.; Saad, A.; Dallery, L.; Garnier, F.; Vedrine, C.; Hauquier, F.; Dalko, P.; Pernelle, C., Synthesis and characterization of β -substituted 3,4-ethylenedioxy terthiophene monomers for conducting polymer applications. *Synth. Met.* **2013**, *171* (0), 23-31; (c) Sheina, E. E.; Khersonsky, S. M.; Jones, E. G.; McCullough, R. D., Highly conductive, regioregular alkoxy-functionalized polythiophenes: A new class of stable, low band gap materials. *Chem. Mater.* **2005**, *17* (13), 3317-3319.

15. (a) Beaujuge, P. M.; Ellinger, S.; Reynolds, J. R., The donor-acceptor approach allows a black-to-transmissive switching polymeric electrochrome. *Nat Mater* **2008**, *7* (10), 795-799; (b) Beaujuge, P. M.; Vasilyeva, S. V.; Liu, D. Y.; Ellinger, S.; McCarley, T. D.; Reynolds, J. R., Structure-performance correlations in spray-processable green dioxythiophene-benzothiadiazole donor-acceptor polymer electrochromes. *Chem. Mater.* **2012**, *24* (2), 255-268; (c) Meng, H.; Tucker, D.; Chaffins, S.; Chen, Y.; Helgeson, R.; Dunn, B.; Wudl, F., An unusual electrochromic device based on a new low-bandgap conjugated polymer. *Adv. Mater.* **2003**, *15* (2), 146-149.
16. (a) Algi, M. P.; Öztaş, Z.; Tirkes, S.; Cihaner, A.; Algi, F., A new electrochromic copolymer based on dithienylpyrrole and edot. *Org. Electron.* **2013**, *14* (4), 1094-1102; (b) Heinze, J.; Frontana-Uribe, B. A.; Ludwigs, S., Electrochemistry of conducting polymers—persistent models and new concepts. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (8), 4724-4771.
17. (a) Frontana-Uribe, B. A.; Heinze, J., Efficient route for the synthesis of 3,4-cycloalkoxy-2,5-diethoxycarbonyl-thiophenes obtained with bulky alkyl dibromides using trialkylamines as base-solvent. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (27), 4635-4640; (b) Kumar, A.; Welsh, D. M.; Morvant, M. C.; Piroux, F.; Abboud, K. A.; Reynolds, J. R., Conducting poly(3,4-alkylenedioxythiophene) derivatives as fast electrochromics with high-contrast ratios. *Chem. Mater.* **1998**, *10* (3), 896-902; (c) Welsh, D. M.; Kumar, A.; Meijer, E. W.; Reynolds, J. R., Enhanced contrast ratios and rapid switching in electrochromics based on poly(3,4-propylenedioxythiophene) derivatives. *Adv. Mater.* **1999**, *11* (16), 1379-1382.
18. (a) Caras-Quintero, D.; Bauerle, P., Synthesis of the first enantiomerically pure and chiral, disubstituted 3,4-ethylenedioxythiophenes (edots) and corresponding stereo- and regioregular pedots. *Chem. Commun.* **2004**, (8), 926-927; (b) Xu, Z.; Kang, J.-H.; Wang, F.; Paek, S.-M.; Hwang, S.-J.; Kim, Y.; Kim, S.-J.; Choy, J.-H.; Yoon, J., Synthesis of large ring 3,4-alkylenedioxythiophenes (adot) derivatives via Mitsunobu reaction. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (22), 2823-2825; (c) Zong, K.; Madrigal, L.; Groenendaal, L. B.; Reynolds, J. R., 3,4-alkylenedioxy ring formation via double Mitsunobu reactions: An efficient route for the synthesis of 3,4-ethylenedioxythiophene (edot) and 3,4-propylenedioxythiophene (prodot) derivatives as monomers for electron-rich conducting polymers. *Chem. Commun.* **2002**, 2498-2499.
19. Coffey, M.; McKellar, B. R.; Reinhardt, B. A.; Nijakowski, T.; Feld, W. A., A facile synthesis of 3,4-dialkoxythiophenes. *Synth. Commun.* **1996**, *26* (11), 2205-2212.

20. (a) Agarwal, N.; Mishra, S. P.; Kumar, A.; Hung, C. H.; Ravikanth, M., Synthesis and crystal structure of 2,3,12,13-tetraalkoxy-21, 23-dithiaporphyrins. *Chem. Commun.* **2002**, (22), 2642-2643; (b) Roquet, S.; Leriche, P.; Perepichka, I.; Jousset, B.; Levillain, E.; Frere, P.; Roncali, J., 3,4-phenylenedioxythiophene (phedot): A novel platform for the synthesis of planar substituted [small pi]-donor conjugated systems. *J. Mater. Chem.* **2004**, 14 (9), 1396-1400.
21. (a) Merz, A.; Rehm, C., Improved preparation of 3,4-dimethoxythiophene. *J. Prakt. Chem. Chem. Ztg.* **1996**, 338 (1), 672-674; (b) von Kieseritzky, F.; Allared, F.; Dahlstedt, E.; Hellberg, J., Simple one-step synthesis of 3,4-dimethoxythiophene and its conversion into 3,4-ethylenedioxythiophene (edot). *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (31), 6049-6050.
22. (a) Dickstein, J. S.; Mulrooney, C. A.; O'Brien, E. M.; Morgan, B. J.; Kozlowski, M. C., Development of a catalytic aromatic decarboxylation reaction. *Org. Lett.* **2007**, 9 (13), 2441-2444; (b) Lomas, J. S.; Adenier, A.; Gao, K.; Maurel, F.; Vaissermann, J., Hydrogen bonding and steric effects on rotamerization in 3,4-alkylenedioxy-, 3-alkoxy- and 3,4-dialkoxy-2-thienyldi(tert-butyl)methanols: An NMR, IR and X-ray crystallographic study. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, (2), 216-224.
23. (a) Cairncross, A.; Roland, J. R.; Henderson, R. M.; Sheppard, W. A., Organocopper intermediates via decarboxylation of cuprous carboxylates. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92 (10), 3187-3189; (b) Cohen, T.; Berninger, R. W.; Wood, J. T., Products and kinetics of decarboxylation of activated and unactivated aromatic cuprous carboxylates in pyridine and in quinoline. *J. Org. Chem.* **1978**, 43 (5), 837-848; (c) Cohen, T.; Schambach, R. A., Copper-quinoline decarboxylation. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92 (10), 3189-3190.
24. *Scifinder*, version 2007.1; Chemical Abstract Service: Columbus, OH, 2013, RN 58-08-2 (accessed Sep 20, 2013).
25. (a) Goossen, L. J.; Deng, G.; Levy, L. M., Synthesis of biaryls via catalytic decarboxylative coupling. *Science* **2006**, 313 (5787), 662-664; (b) Goossen, L. J.; Rodríguez, N.; Melzer, B.; Linder, C.; Deng, G.; Levy, L. M., Biaryl synthesis via Pd-catalyzed decarboxylative coupling of aromatic carboxylates with aryl halides. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (15), 4824-4833.
26. (a) Goossen, L. J.; Manjolinho, F.; Khan, B. A.; Rodríguez, N., Microwave-assisted Cu-catalyzed protodecarboxylation of aromatic carboxylic acids. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (6), 2620-2623; (b) Goossen, L. J.; Rodríguez, N.; Linder, C., Decarboxylative biaryl

- synthesis from aromatic carboxylates and aryl triflates. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (46), 15248-15249.
27. Goossen, L. J.; Linder, C.; Rodriguez, N.; Lange, P. P.; Fromm, A., Silver-catalysed protodecarboxylation of carboxylic acids. *Chem. Commun.* **2009**, (46), 7173-7175.
28. (a) Anderson, J. M.; Kochi, J. K., Silver(I)-catalyzed oxidative decarboxylation of acids by peroxydisulfate. Role of silver(II). *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92* (6), 1651-1659; (b) Anderson, J. M.; Kochi, J. K., Silver(II) complexes in oxidative decarboxylation of acids. *J. Org. Chem.* **1970**, *35* (4), 986-989.
29. (a) Goossen, L. J.; Rodríguez, N.; Linder, C.; Lange, P. P.; Fromm, A., Comparative study of copper- and silver-catalyzed protodecarboxylations of carboxylic acids. *ChemCatChem* **2010**, *2* (4), 430-442; (b) Goossen, L. J.; Thiel, W. R.; Rodríguez, N.; Linder, C.; Melzer, B., Copper-catalyzed protodecarboxylation of aromatic carboxylic acids. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349* (14-15), 2241-2246.
30. Rudzki, M.; Alcalde-Aragonés, A.; Dzik, W. I.; Rodríguez, N.; Goossen, L. J., Selective copper- or silver-catalyzed decarboxylative deuteration of aromatic carboxylic acids. *Synthesis* **2012**, *2012* (02), 184-193.
31. (a) Cornella, J.; Lu, P.; Larrosa, I., Intermolecular decarboxylative direct c-3 arylation of indoles with benzoic acids. *Org. Lett.* **2009**, *11* (23), 5506-5509; (b) Lebrasseur, N.; Larrosa, I., Room temperature and phosphine free palladium catalyzed direct c-2 arylation of indoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (10), 2926-2927.
32. Lu, P.; Sanchez, C.; Cornella, J.; Larrosa, I., Silver-catalyzed protodecarboxylation of heteroaromatic carboxylic acids. *Org. Lett.* **2009**, *11* (24), 5710-5713.
33. (a) Gogte, V. N.; Shah, L. G.; Tilak, B. D.; Gadekar, K. N.; Sahasrabudhe, M. B., Synthesis of potential anticancer agents-I: Synthesis of substituted thiophenes. *Tetrahedron* **1967**, *23* (5), 2437-2441; (b) Sankaran, B.; Reynolds, J. R., High-contrast electrochromic polymers from alkyl-derivatized poly(3,4-ethylenedioxythiophenes). *Macromolecules* **1997**, *30* (9), 2582-2588.
34. Kurti, L.; Czako, B., *In strategic applications of named reactions in organic synthesis, 1st edition*. Academic Press: Amsterdam, 2005.
35. Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. P., Mitsunobu and related reactions: Advances and applications. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (6), 2551-2651.
36. Lepore, S. D.; He, Y., Use of sonication for the coupling of sterically hindered substrates in the phenolic mitsunobu reaction. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (21), 8261-8263.

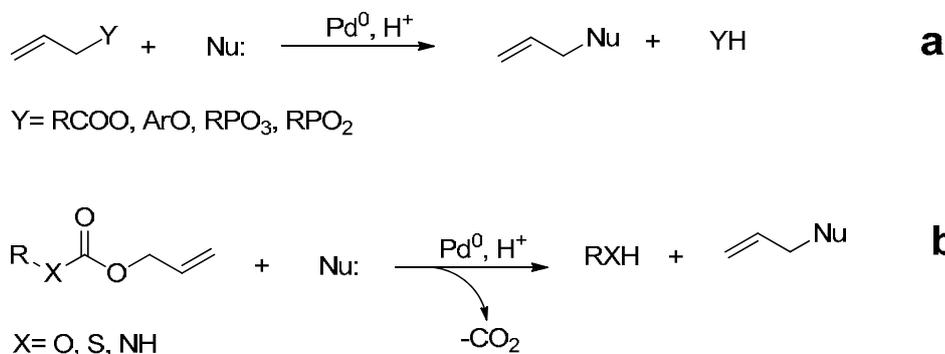
37. (a) Allen, D.; Callaghan, O.; Cordier, F. L.; Dobson, D. R.; Harris, J. R.; Hotten, T. M.; Owton, W. M.; Rathmell, R. E.; Wood, V. A., An improved synthesis of substituted benzo[b]thiophenes using microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (52), 9645-9647; (b) Frederiksen, L. B.; Grobosch, T. H.; Jones, J. R.; Lu, S. Y.; Zhao, C. C. Microwave enhanced decarboxylations of aromatic carboxylic acids: Improved deuteration/tritiation potential. *J. Chem. Res. S.* **2000**, 42-43; (c) Stuerge, D., Microwave-material interactions and dielectric properties, key ingredients for mastery of chemical microwave processes. In *Microwaves in organic synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH: 2008; pp 1-61.
38. Zhang, H.; Qian, C.; Chen, X. Z. An improved procedure for the synthesis of 3,4-ethylenedioxythiophene. *J. Chem. Res. S.* **2011**, 339-340.
39. (a) Liu, L.; Li, Y.; Liu, S.; Zheng, Z.; Chen, X.; Zhang, H.; Guo, L.; Che, Y., Chloropestolide A, an antitumor metabolite with an unprecedented spiroketal skeleton from *pestalotiopsis fici*. *Org. Lett.* **2009**, *11* (13), 2836-2839; (b) Tisdale, E. J.; Vong, B. G.; Li, H.; Kim, S. H.; Chowdhury, C.; Theodorakis, E. A., Total synthesis of seco-lateriflorone. *Tetrahedron* **2003**, *59* (35), 6873-6887.
40. Rawashdeh, A. M. M.; Thangavel, A.; Sotiriou-Leventis, C.; Leventis, N., Control of the ketone to gem-diol equilibrium by host-guest interactions. *Org. Lett.* **2008**, *10* (6), 1131-1134.
41. Zhao, J.; Gou, X.; Hua, C.; Wang, L., A facile synthesis of 3,4-dialkoxythiophenes through decarboxylation catalyzed by metal phthalocyanines. *Chinese J. Catal.* **2012**, *33* (7-8), 1262-1265.
42. (a) Esser, B.; Bandyopadhyay, A.; Rominger, F.; Gleiter, R., From metacyclophanes to cyclacenes: Synthesis and properties of [6.8]3cyclacene. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (14), 3368-3379; (b) Picraux, L. B.; Smeigh, A. L.; Guo, D.; McCusker, J. K., Intramolecular energy transfer involving heisenberg spin-coupled dinuclear iron-oxo complexes. *Inorg. Chem.* **2005**, *44* (22), 7846-7859; (c) Smith, J. G.; Dibble, P. W.; Sandborn, R. E., The preparation and reactions of naphtho[1,2-c]furan and naphtho[2,3-c]furan. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (20), 3762-3768.

CAPÍTULO II

ESTUDIOS DE PROTODESCARBOXILACIÓN AROMÁTICA MEDIADA POR CATALIZADORES DE PALADIO EN SISTEMAS DE 3,4-DIALCOXITIOFENO

ANTECEDENTES

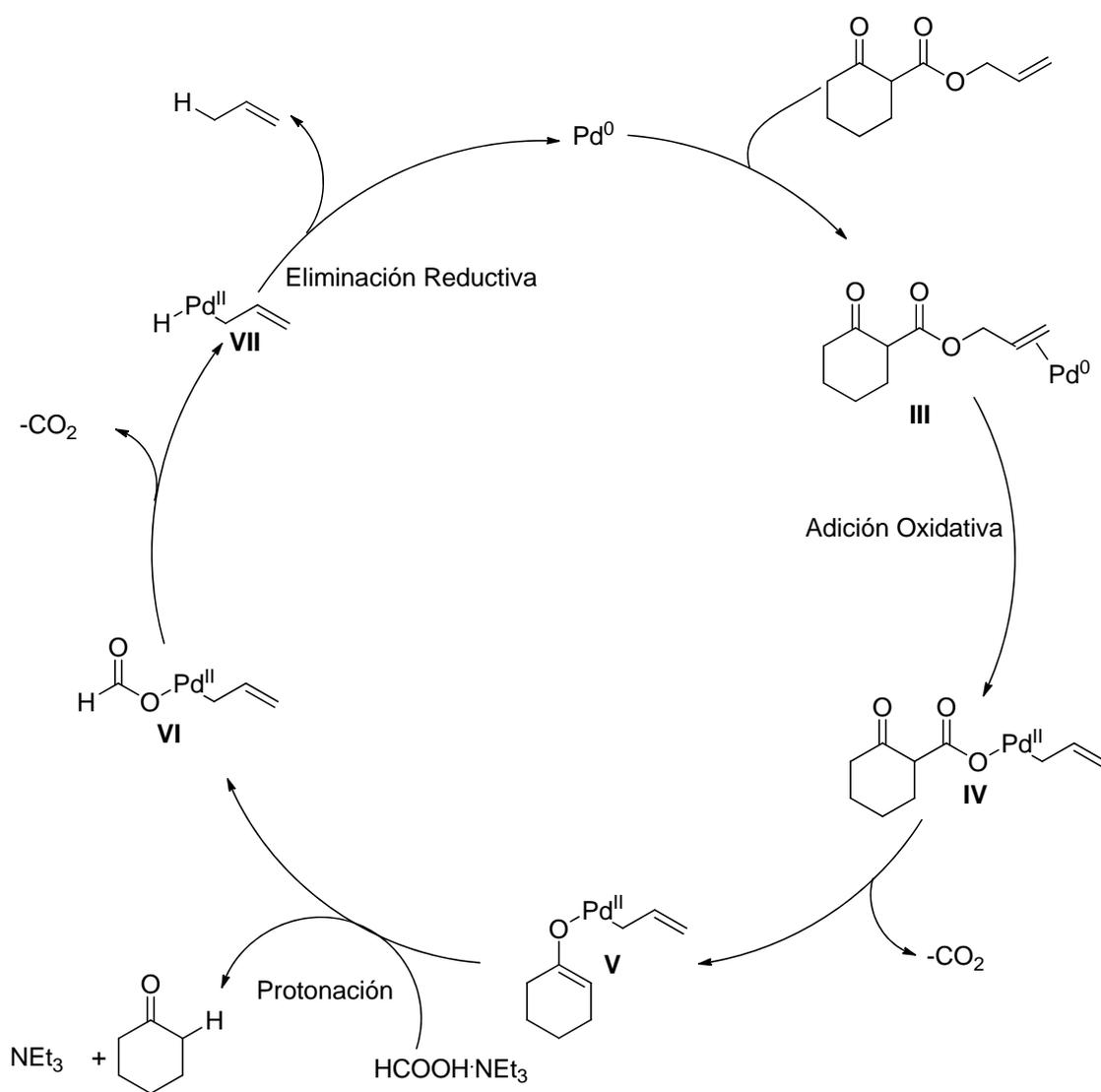
Durante el trabajo de síntesis de una molécula con mediana o alta complejidad, es común proteger ciertos grupos funcionales para impedir que reaccionen bajo determinadas condiciones; una vez que se ha concluido la etapa en la cual se necesitaba mantener esos grupos inertes, éstos deben volver a su forma original mediante una reacción de desprotección cuyas condiciones muchas veces son lo suficientemente drásticas para afectar al sustrato. Por esto, es deseable encontrar grupos funcionales protectores lo suficientemente robustos en unas condiciones, pero también que sean fácilmente removibles en otras. El grupo alilo se usa en la protección de fenoles, ácidos carboxílicos, ácidos fosfónicos y fosfóricos; además los grupos carbonato, tiocarbonato y carbamato de alilo permiten la protección de grupos OH, SH y NH₂, cumpliendo con los requerimientos sintéticos de los grupos protectores: son robustos bajo varias condiciones de reacción como el medio fuertemente o moderadamente básico y se remueven fácilmente en la presencia de un catalizador de Pd (0) (Esquema 2.1).¹ Como se observa en el Esquema 2.1b la desprotección de *O*-alilcarbonatos conlleva una reacción de descarboxilación que podría ser aplicada en la preparación de los compuestos 3,4-dialcoxitiofenos (**4**) descritos en el capítulo anterior.



Esquema 2.1. a) Reacción de desprotección del grupo alilo. b) Reacción de desprotección del grupo alilo y descarboxilación. Ambas reacciones mediadas con catalizador de Pd (0).

En 1985, Tsuji y colaboradores² encontraron la manera de como un grupo CH puede sufrir la reacción de descarboxilación-protonación que sucede en carbonatos, tiocarbonatos y carbamatos. Los β-cetoésteres alílicos en presencia de un catalizador de Pd (0) y ácido fórmico sufren una reacción de descarboxilación-protonación dando lugar a cetonas, mediante el ciclo catalítico descrito en el Esquema 2.2. El compuesto β-cetoéster alílico

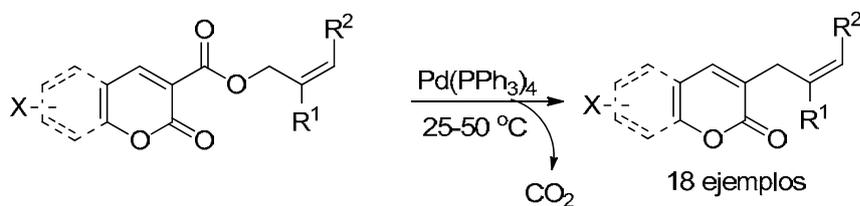
en presencia del catalizador Pd (0) forma un complejo de π -alil-paladio (0) **III** que, mediante una reacción de adición oxidativa forma el complejo carboxilato de π -alilpaladio **IV**, éste sufre una reacción de extrusión de CO_2 , formando el enolato de π -alilpaladio **V**, el cual es protonado por el ácido fórmico presente en la reacción produciendo la cetona correspondiente y el complejo formiato de π -alilpaladio **VI**, el mismo que por medio de la eliminación de CO_2 da lugar al complejo hidruro de π -alilpaladio **VII**, que a través de una reacción de eliminación produce propeno y regenera el catalizador de Pd (0).



Esquema 2.2. Ciclo catalítico de la reacción de descarboxilación-protonación de un β -cetoéster alílico.²

La reacción del ciclo catalítico se lleva a cabo a temperatura ambiente y con un ligero exceso de $\text{HCOOH}\cdot\text{NEt}_3$, condiciones de reacción que se podrían considerar suaves. Es posible encontrar en la literatura versiones asimétricas para esta reacción.³ Esta reacción también funciona cuando en la posición β del éster alílico existe un grupo éster en vez de un carbonilo de cetona,⁴ o cuando el éster alílico está sobre un carbono con hibridación sp^2 .⁵

Es importante señalar que los β -cetoésteres alílicos pueden experimentar una reacción de descarboxilación-alilación (formando enlaces de carbono $\text{sp}^3\text{-sp}^3$) en presencia de un catalizador de Pd (0) y ausencia de una fuente de protón (ácido).⁶ Esta metodología se ha extendido, hasta la posibilidad de formación de enlaces $\text{sp}^3\text{-sp}^2$, manteniendo condiciones suaves, como es el caso de alilación de cumarinas (Esquema 2.3).⁷



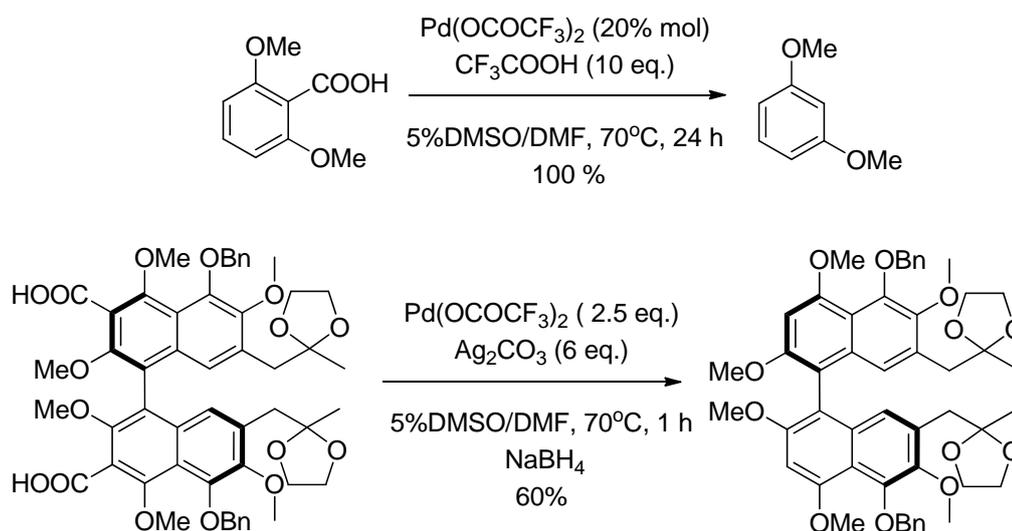
Esquema 2.3 Alilación descarboxilativa de cumarinas.

Además, para la reacción de descarboxilación-alilación se ha podido obviar el requerimiento estructural del grupo carbonilo en la posición β al éster alílico. De esta manera es posible llevar a cabo la descarboxilación-alilación de ésteres alílicos de ciertos ácidos como: los derivados del ácido (2-nitrofenil)acético formando enlaces de carbono $\text{sp}^3\text{-sp}^3$,⁸ ácidos acetilénicos formando enlaces de carbono $\text{sp}^3\text{-sp}^3$,⁹ etc.¹⁰

Por lo expuesto anteriormente, cabe la posibilidad de una reacción de descarboxilación-protonación de un éster alílico sobre un carbono con hibridación sp^2 como el de un ácido benzoico.

En el 2002 Myers y colaboradores desarrollaron una metodología de descarboxilación-olefinación de ácidos carboxílicos aromáticos utilizando el sistema catalítico trifluoroacetato de paladio (II) $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{OCO})_2$ y Ag_2CO_3 .¹¹ Posteriormente, demostraron mediante un detallado estudio del mecanismo de reacción,¹² que el ácido carboxílico sufre la extrusión de CO_2 después de haber formado un complejo con el catalizador de Pd (II), y que el complejo de arilo-Pd resultante se inserta a la doble ligadura, dando inicio a la

reacción de Heck clásica. La desventaja de esta metodología es que sólo tiene buenos resultados en sistemas aromáticos ricos en electrones. Sin embargo, esto permitió que los ácidos benzoicos sean vistos como sustitutos de los compuestos organometálicos usados en reacciones de acoplamiento arilo-arilo¹³ o sustitutos de los halogenuros de arilo en la reacción de Heck,¹¹⁻¹² esto debido a su fácil preparación y bajo costo. Por esta razón, fue importante encontrar las condiciones de reacción para efectuar la protodescarboxilación aromática en forma eficiente para después conectarla en reacciones de acoplamiento carbono-carbono. Así, Kozlowsky y colaboradores,¹⁴ tomando como base el trabajo de Myers desarrollaron una reacción de protodescarboxilación aromática catalizada por Pd(CF₃OCO)₂ con buenos resultados en sistemas ricos en electrones, y que se aplicó con éxito después de ajustar las condiciones de reacción en sistemas con grupos funcionales lábiles (Esquema 2.4)¹⁵

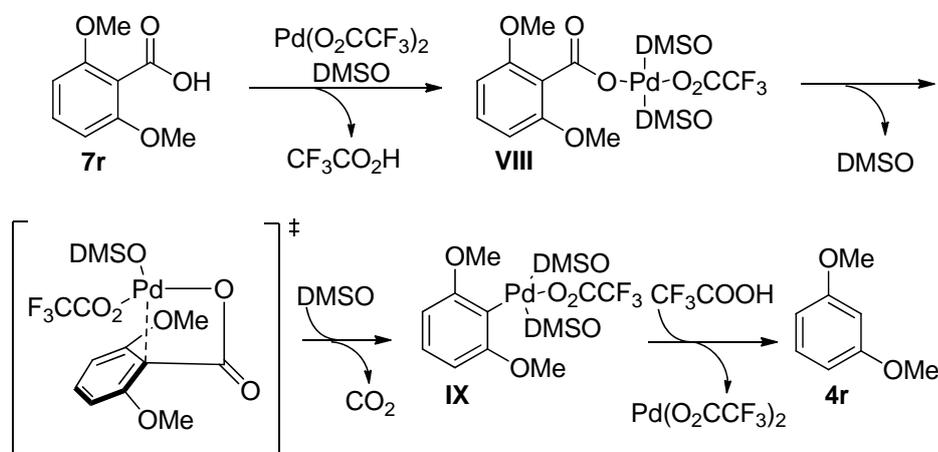


Esquema 2.4 Protodescarboxilación aromática de ácidos carboxílicos aromáticos ricos en electrones mediada con Pd(CF₃OCO)₂.

La principal ventaja de este método es la relativamente baja temperatura de reacción, cerca de 100 °C menos de la temperatura con la que se lleva a cabo una descarboxilación de un ácido benzoico con catalizador de cobre y quinolina¹⁶ o la desarrollada en el capítulo anterior con Ag₂CO₃. Si bien el ácido trifluoroacético es necesario para llevar a cabo la reacción con baja carga de catalizador, éste puede suprimirse para la protodescarboxilación de ácidos con grupos funcionales sensibles al medio ácido, pero la carga de catalizador de paladio tiene que ajustarse a cantidades estequiométricas.¹⁵ El

mecanismo de la reacción de protodescarboxilación aromática mediada con $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{OCO})_2$ se describe en el Esquema 2.5.

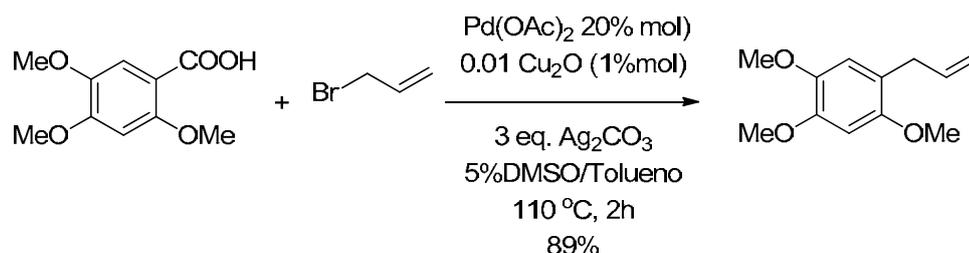
El trifluoroacetato de Pd (II) sufre un intercambio de ligante en presencia del ácido 2,6-dimetoxibenzoico **7r** generándose ácido trifluoroacético. Esto da lugar al intermediario **VIII**, un complejo en el que el átomo de Pd (II) está coordinado a dos moléculas de DMSO, a un grupo trifluoroacetato y al 2,6-dimetoxibenzoato. El centro metálico es muy electrofílico debido a que está coordinado al trifluoroacetato, por lo que el anillo aromático rico en electrones puede atacar entonces al átomo de Pd (II) y, esto sucede en el estado de transición cíclico de cuatro miembros (formado entre el átomo de Pd (II), CO_2 y el areno) después que el intermediario **VIII** ha perdido una molécula de DMSO. Con la extrusión de CO_2 una molécula de DMSO se coordina al centro metálico para dar lugar al complejo de arilo-paladio **IX** que se protona cuando reacciona con ácido trifluoroacético, produciendo el compuesto **4r** y regenerando el catalizador trifluoroacetato de paladio. Por medio del monitoreo de los intermediarios de reacción utilizando ^1H RMN, se determinó que el paso lento de la reacción es la protonación del intermediario **IX**, por lo que una alta concentración de ácido trifluoroacético acelera la reacción.¹⁴



Esquema 2.5 Mecanismo de protodescarboxilación del ácido 2,6-dimetoxibenzoico mediada por $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{COO})_2$

La metodología de descarboxilación-acoplamiento mediada por $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{OCO})_2$,¹⁷ ha sido desarrollada y aplicada en la síntesis de sistemas biarílicos^{17a, 17f}, sistemas arilcetonas,^{17c} sistemas arilamidinas,^{17d} etc.^{17b, 17e} Además, existen ejemplos de esta metodología utilizando como catalizador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ¹⁸ (menos costoso que $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{OCO})_2$) en la alilación

de sistemas aromáticos (Esquema 2.6)^{18b} y formación de sistemas arilo-arilo.^{18a} Para el proceso de descarboxilación mediada con Pd(OAc)₂ se propone un mecanismo de reacción similar al mecanismo del Esquema 2.5. El requerimiento estructural en todas las reacciones antes mencionadas es que en el ácido benzoico exista al menos un grupo electrodonador en posición *orto* al grupo carboxilo.



Esquema 2.6 Reacción de protodescarboxilación-alilación mediada por Pd(OAc)₂.

También, se ha observado que la reacción de protodescarboxilación aromática mediada con catalizadores de paladio ocurre en la perarilación del ácido 3-tiofencarboxílico,¹⁹ y arilación de la sal de potasio del ácido 3-amino-2-tiofenocarboxílico:²⁰ ambos sufren extrusión de CO₂ por medio de un complejo formado durante el ciclo catalítico en el que el metal tiene un estado de oxidación de (II). Es importante resaltar que un catalizador de Pd(0) puede ser usado para la reacción de protodescarboxilación aromática, siempre y cuando durante el ciclo catalítico éste se convierta en algún momento en un complejo de Pd (II).

Con estos antecedentes, la protodescarboxilación aromática de los ésteres alílicos de los ácidos 3,4-dialcoxitiofeno-2,5-dicarboxílicos mediada con Pd(CF₃OCO)₂ ó con Pd(OAc)₂, se presenta como una posible alternativa al proceso clásico de cobre-quinolina, con la ventaja de utilizar condiciones de reacción menos extremas y en menos pasos que la reacción descrita en el capítulo anterior.

HIPÓTESIS

“La reacción de protodescarboxilación de 2,5-dicarboxilalil-3,4-dialcoxitiofenos mediada por un catalizador de paladio puede ser útil para preparar sistemas de tiofeno 3,4-dialcoxisustituido”.

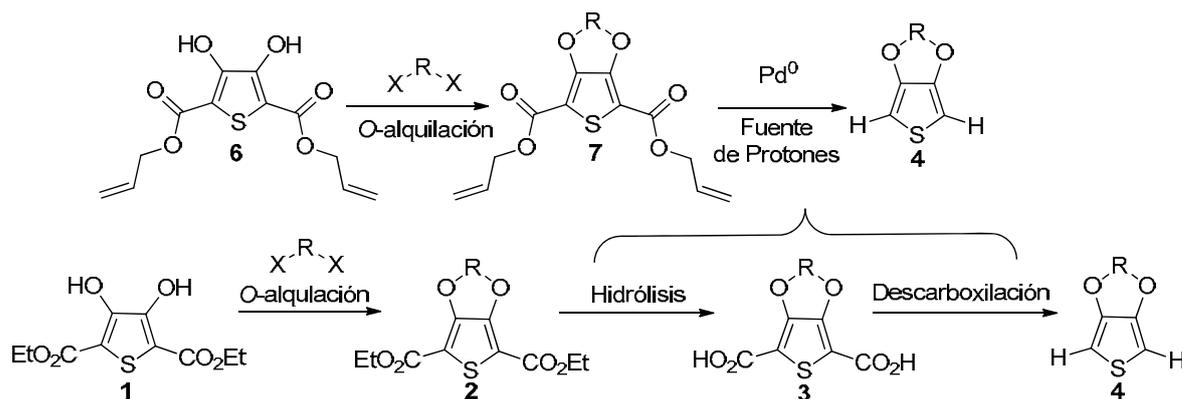
OBJETIVOS

- Sintetizar el 2,5-dicarboxilalil-3,4-dihidroxitiofeno (**6**).
- Sintetizar una serie de derivados 2,5-dicarboxilalil-3,4-dialcoxitiofeno (**7**).
- Desarrollar la metodología para llevar a cabo la reacción de protodescarboxilación de derivados 2,5-dicarboxilalil-3,4-dialcoxitiofeno mediada por un catalizador de paladio.
- Desarrollar una metodología para llevar a cabo la reacción de descarboxilación-protonación aromática de los ácidos 3,4-dialcoxitiofenos-2,5-dicarboxílicos (**3**) mediada por un catalizador de paladio (II).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

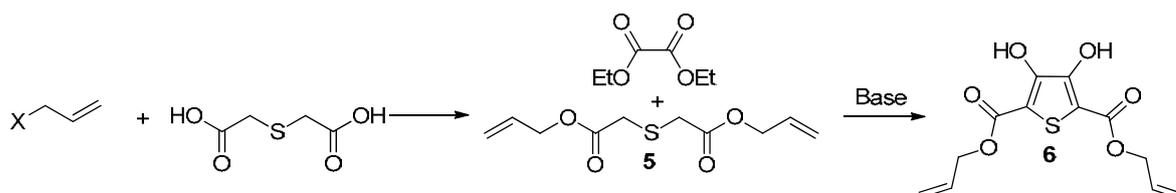
Protodescarboxilación de 2,5-dicarboxilalil-3,4-dialcoxitiofenos mediada por catalizadores de Pd (0):

El objetivo con esta metodología es la eliminación de la reacción de hidrólisis básica en la ruta tradicional de formación de los 3,4-dialcoxitiofenos (Esquema 1.1), evitando condiciones básicas, reduciendo el número de pasos de reacción y permitiendo conseguir productos sensibles a estas condiciones. La comparación entre la propuesta de los catalizadores de Pd (0) y la ruta tradicional se muestran en el Esquema 2.7.



Esquema 2.7 Comparación de la propuesta del uso de catalizadores de Pd (0) en la protodescarboxilación de 2,5-dicarboxilalil-3,4-dialcoxitiofenos y la ruta convencional de obtención de 3,4-dialcoxitiofenos.

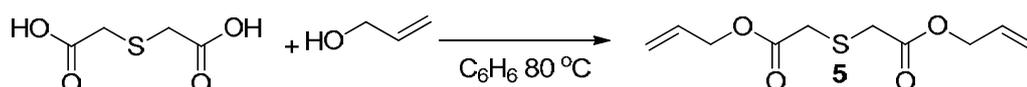
La síntesis del compuesto **6**, que sirve como material de partida en la preparación de los de 2,5-dicarboxialilil-3,4-dialcoxitiofenos, se llevó a cabo en dos etapas (Esquema 2.8). En la primera etapa se probó la alilación del ácido tiodiglicólico, La segunda etapa contempló la reacción de formación de tiofenos de Hinsberg a partir del éster alílico del ácido tiodiglicólico.



Esquema 2.8 Síntesis de 2,5-dicarboxialilil-3,4- dihidroxitiofeno.

La síntesis del tiodiglicolato de alilo **5** se llevó a cabo por 2 metodologías: la esterificación del ácido tiodiglicólico con alcohol alílico (Esquema 2.9) y la alquilación del ácido o una sal de potasio de éste con cloruro o yoduro de alilo (Tabla 2.1).

La reacción de esterificación con alcohol alílico se llevó a cabo en benceno para favorecer la formación del azeótropo benceno-agua y eliminar esta última con una trampa de Dean Stark, desplazando el equilibrio de la reacción de esterificación a la derecha.^{6a, 7} Utilizando esta metodología se alcanzó un rendimiento de 82% en presencia del ácido *p*-toluensulfónico (APTS).



% APTS	Tiempo (h)	%Rendimiento
-	9	13
0.06	3	82

Esquema 2.9 Preparación de 5 mediante reacción de esterificación con alcohol alílico.

La alquilación del tiodiglicolato de potasio con cloruro de alilo no procedió, ni con calentamiento convencional ni con calentamiento con microondas (ejemplos 1-2, Tabla 2.1). Se optimizó la reacción de alquilación del ácido tiodiglicólico con cloruro de alilo, variando el disolvente, tiempo de calentamiento, método de calentamiento y equivalentes

del halogenuro (ejemplos 3-8, Tabla 2.1), alcanzando un rendimiento del 75%, utilizando como disolvente DMF, 3 equivalentes de cloruro de alilo y calentamiento con microondas por 90 min (ejemplo 5, Tabla 2.1). La esterificación del ácido tioglicólico con yoduro de alilo (obtenido por reacción de Filkestein desde el cloruro de alilo),²¹ se logró en buenos rendimientos tanto en DMF como HMPA (ejemplos 9-11, Tabla 2.1). El método más conveniente para preparar **5** es el descrito en la ejemplo 5, Tabla 2.1, debido a que se utiliza un disolvente de menor toxicidad que HMPA y benceno. Además, el cloruro de alilo es un reactivo más estable y barato que el yoduro de alilo que debe ser usado inmediatamente después de su preparación.

Tabla 2.1. Optimización de las condiciones de reacción de obtención de **5** con halogenuros de alilo.



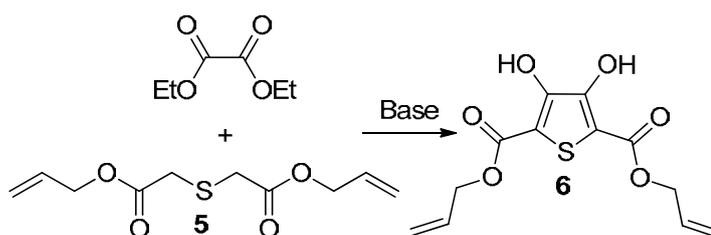
Ejemplo	X	Equiv. RA	Equiv. K ₂ CO ₃	Disolvente	T °C	t (h)	% Rendimiento
1	Cl	3	-	<i>i</i> -PrOH:H ₂ O	40	48	0 ^a
2	Cl	3	-	<i>i</i> -PrOH	100 ^b	0.5	0 ^a
3	Cl	3	2.5	HMPA	T. amb.	24	<5
4	Cl	3	2.5	HMPA	100 ^b	0.5	70
5	Cl	3	2.5	DMF	100 ^b	1.5	75
6	Cl	3	2.5	DMF	100 ^b	1	60
7	Cl	6	2.5	HMPA	35	48	9
8	Cl	6	2.5	HMPA	40	72	62
9	I	3	2.5	HMPA	T. amb.	2	86
10	I	3	2.5	HMPA	40	1	82
11	I	3	2.5	DMF	40	12	82

^aSe utilizó tioglicolato de K. ^bCalentamiento con microondas en frasco cerrado

El yoduro de alilo presenta los siguientes desplazamientos químicos en ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6.15-6.00 CH₂=CH-CH₂-I (m, 1H); 5.29-5.22 CH₂=CH-CH₂-I (dq, 1H, *J*₁=16.5 Hz, *J*₂=0.9 Hz), 4.99-4.96 CH₂=CH-CH₂-I (dm, 1H, *J*₁=9.6 Hz); 3.88-3.85 CH₂=CH-CH₂-I (ddd, 2H, *J*₁=8.1 Hz, *J*₂=1.2 Hz, *J*₃=0.3 Hz) y en ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): CH₂=CH-CH₂-I 136, CH₂=CH-CH₂-I 118, CH₂=CH-CH₂-I 5.7.

La síntesis del compuesto **6** se llevó a cabo mediante la reacción de Hinsberg,²² y arilos resultados se detallan en la Tabla 2.2. Se intentó realizar la condensación de oxalato de etilo con el diéster **5** utilizando etanol como disolvente y étoxido de sodio como base, procurando abaratar el costo de producción de **6**. Sin embargo, se presentaron reacciones secundarias como la solvólisis y la transesterificación que resultaron perjudiciales en la obtención de **6** como un compuesto puro. Hubo una reacción de solvólisis entre el éster **5** y los diferentes disolventes probados (ejemplos 2-3, Tabla 2.2). Esto se debe a que mientras más corta es la cadena de un alcohol mayor es su poder nucleofílico.²³ Para evitar la solvólisis, la reacción de Hinsberg se llevó a cabo en alcohol alílico, obteniéndose el tiofeno **6** en mezcla con el tiofeno **1**, en rendimientos bajos (ejemplos 4-7, Tabla 2.2). Pensando en que la base NaOEt era la responsable de la formación del tiofeno **1**, se llevó a cabo la reacción de condensación utilizando como base un gran exceso de sodio metálico^{22b} para producir **6** en forma pura (ejemplo 8, Tabla 2.2).

Tabla 2.2. Síntesis de 2,5-dicarboxilalil-3,4-dihidroxitiofeno **6**.



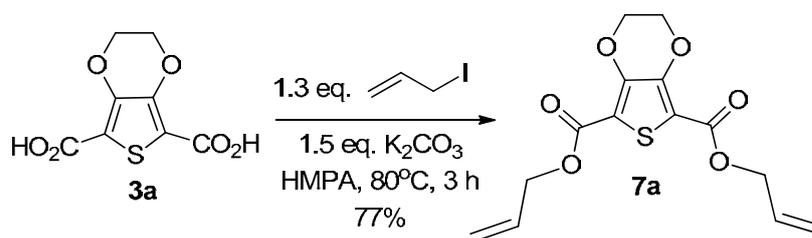
Ejemplo	Oxalato	Base (NaOEt)	Disolvente	Tiempo (h) ^a	Temperatura (°C)	%Rendimiento
1	1.5 eq.	2.5 eq.	EtOH	3	78	Materia Prima
2	1.5 eq.	2.5 eq.	EtOH	12	78	39 ^b
3	1.5 eq.	2.5 eq.	<i>i</i> -PrOH	12	78	5 ^c
4	1.5 eq.	2.5 eq.	AlilOH	4	100	38 ^d
5	1.2 eq.	2.2 eq.	AlilOH	4	100	25 ^d
6	1.5 eq.	2.5eq.	AlilOH	14	50	25 ^d
7	1.5 eq.	2.5eq.	AlilOH	4	40	25 ^d
8	1 eq.	13 eq. ^e	AlilOH	4	100	21 ^d
9	1.5 eq. ^f	2.5 eq.	AlilOH	4	100	12
10	1.0 eq.	2.5 eq. ^g	<i>t</i> -BuOH	4	100	0

^aTiempo de reflujo. ^bÉster etílico. ^cÉster isopropilético. ^dCon éster etílico como impureza. ^eSodio. ^fOxalato de alilo en vez de oxalato de etilo. ^g*t*-BuOK.

Sin embargo, esto no sucedió, por lo que se sugiere que existe una reacción de transesterificación entre **5** y el oxalato de etilo. Una observación relevante que explica el bajo rendimiento obtenido es que el etóxido tiene pKa semejante al alilóxido pero al haber más alcohol alílico se equilibra al alilóxido de sodio. Esta sal precipitó en el medio de reacción y la suspensión alcohol alílico/alilato fue incluso difícil de agitar. Se consiguió obtener **6** en forma pura al utilizar oxalato de alilo en vez de oxalato de etilo aunque, en un rendimiento de 12% (ejemplo 9, Tabla 2.2), que se puede justificar debido a que no se pudo disponer de etóxido de sodio recientemente preparado para esta reacción. También se usó *t*-BuOH/*t*-BuOK como par disolvente/base para evitar la sálvolisis, sin ningún resultado positivo (ejemplo 10, Tabla 2.2). Solamente, se observó la presencia de un precipitado blanco que puede tratarse de un posible complejo formado entre el éster **5** y el *tert*-butóxido de potasio.²⁴ Aunque la síntesis de Hinsberg de 2,5-dicarboxialilil-3,4-dihidroxitiofenos se alcanza con buenos rendimientos para otros ésteres del ácido tiodiglicólico,²² para el éster alílico presentó dificultades.

La metodología de preparación de 2,5-dicarboxialilil-3,4-dialcoxitiofenos **7** a partir de **6** resultó poco práctica de llevar a cabo debido a las dificultades mencionadas. Por esto se modificó la ruta sintetizando la molécula **7a** en un rendimiento del 77% por reacción entre el ácido **3a** y yoduro de alilo en condiciones básicas (K₂CO₃) (Esquema 2.10).

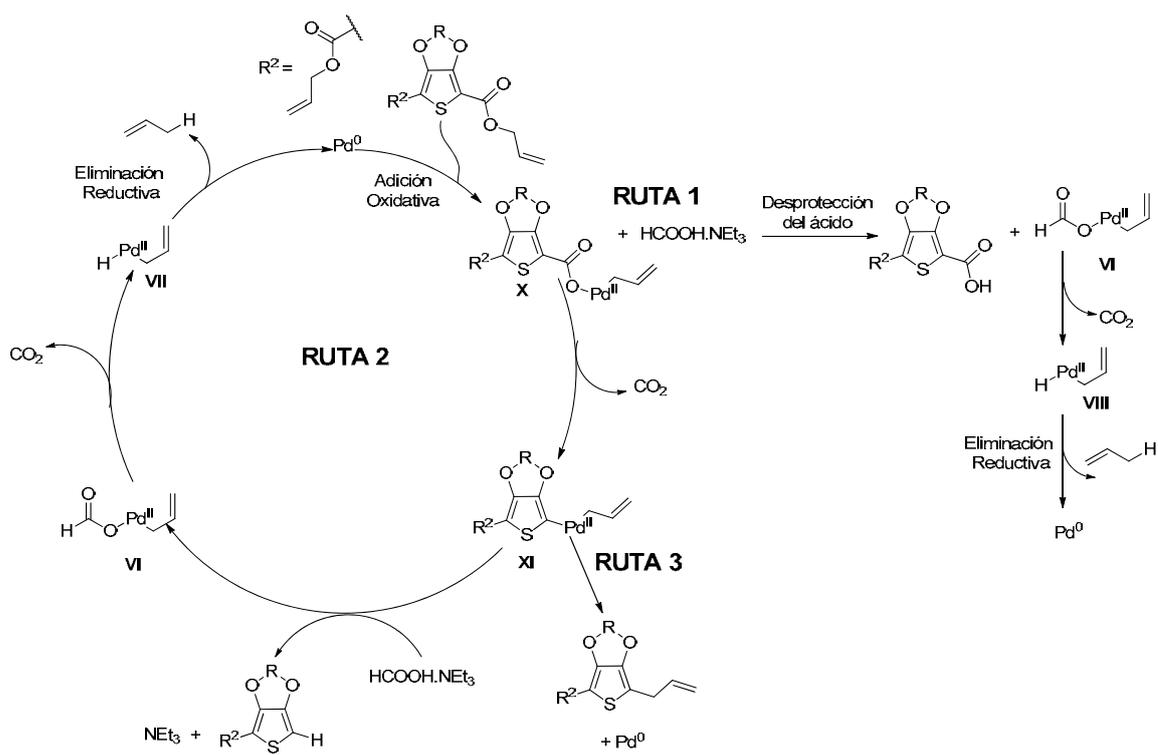
Además, para evitar el uso de HMPA se intentó la transesterificación del éster **2a**, calentando este compuesto en alcohol alílico en presencia de H₂SO₄ como catalizador obteniéndose una conversión de hasta el 56% de **2a** a **7a** después de 30 h de reacción, (determinado por ¹H RMN).



Esquema 2.10 Preparación de la molécula modelo **7a**.

Durante la protodescarboxilación de los 2,5-dicarboxialilil-3,4-dialcoxitiofenos (**7**) pueden ocurrir las reacciones descritas en el Esquema 2.11. En el primer paso de reacción el

catalizador de Pd (0) mediante una adición oxidativa forma el complejo **X** con el carboxilato de tiofeno y el grupo alilo. Este complejo puede sufrir dos posibles rutas de transformación. Por la ruta 1, **X** es protonado con el ácido fórmico formando el ácido carboxílico y el intermediario **VI** que, después de eliminar CO₂ se convierte en el complejo **VII** (formado por hidruro y el grupo alilo, coordinados al Pd (II)) que sufre una eliminación reductiva, formando propeno y regenerando el catalizador de Pd (0). En resumen, la ruta 1 muestra el mecanismo de desprotección del grupo carboxilo. Por la ruta 2, el intermediario **X** da origen al complejo **XI** por extrusión de CO₂. Este complejo, en el que el tiofeno y el grupo alilo están coordinados al Pd (II), se protona con HCOOH dando lugar al producto de protodescarboxilación tipo **4** y al intermediario **VI** que seguirá el ciclo catalítico hasta regenerar el catalizador de Pd (0). Se puede contemplar un tercera, en la que mediante una eliminación reductiva de **XI** se obtenga el producto de acoplamiento C-C sp²-sp³.

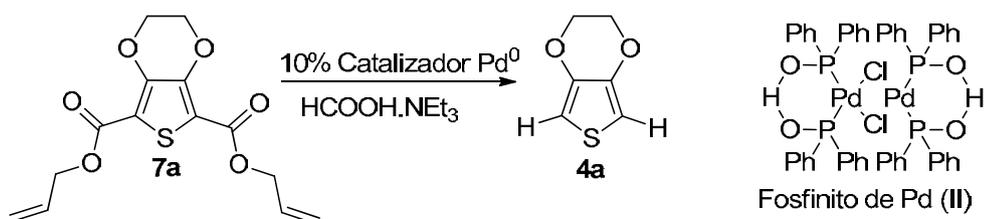


Esquema 2.11 Mecanismo de reacción propuesto para la protodescarboxilación de 2,5-dicarboxialil-3,4-dialcoxitiofenos mediada por Pd⁰.

El paso de reacción más importante para la protodescarboxilación de 2,5-dicarboxialilil-3,4-dialcoxitiofenos es la formación del intermediario **XI**. La condición para que la formación de **XI** sea favorable es que el metal sea lo suficientemente electrofílico para el ataque del alcoxitiofeno rico en electrones. Además, la reacción de protonación de **X** con HCOOH debe ser más lenta que la descarboxilación.

La protodescarboxilación del 2,5-dicarboxialilil-3,4-etilendioxitiofeno **7a** mediada con un catalizador de Pd (0), se estudió en una escala 0.1 mmol (31 mg) para determinar las mejores condiciones de reacción. Los resultados, después de analizar los crudos de reacción por ¹H RMN, se resumen en la Tabla 2.3. Se probaron 3 catalizadores: el complejo de fosfinito de Pd (II),²⁵ acetato de Pd (II)/trifenilfosfina y Pd[P(Ph)₃]₄. Los primeros dos se convierten en un catalizador de Pd (0) al interactuar con los demás reactivos. No se logró apreciar ningún cambio en el éster cuando la reacción se llevó a cabo con el complejo de fosfinito (ejemplo 1, Tabla 2.3). Con Pd(OAc)₂/2 PPh₃, se observó hidrogenación de la doble ligadura del grupo alilo (ejemplo 2, Tabla 2.3), y se identificó señales del EDOT **4a** de bajísima intensidad en el espectro de ¹H RMN (ejemplo 3, Tabla 2.3). Finalmente, se intentó con Pd[P(Ph)₃]₄, en diferentes disolventes obteniendo el mismo resultado, el ácido 3,4-dietilendioxi-2,5-tiofendicarboxílico **3a** (ejemplos 4-5, Tabla 2.3).

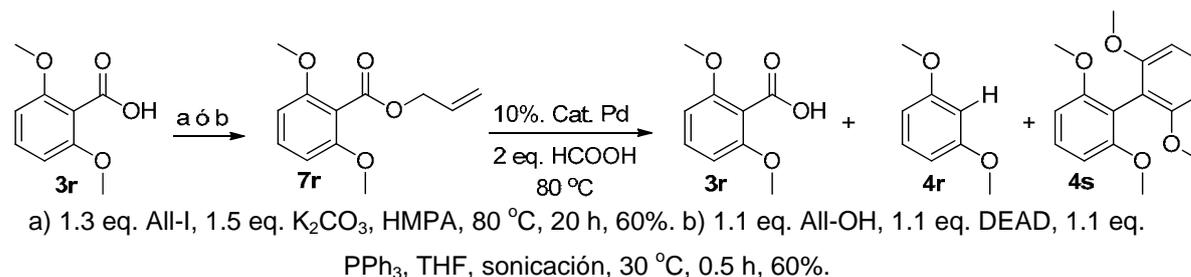
Tabla 2.3. Estudios preliminares de protodescarboxilación del 2,5-dicarboxialilil-3,4-etilendioxitiofeno mediada con un catalizador de Pd (0)



Ejemplo	Catalizador	Disolvente	Temp. °C	Producto
1	Fosfinito de Pd (II)	THF	r.t.-reflujo	M.P. recuperada
2	Pd(OAc) ₂ /2 PPh ₃	DMF	r.t.-80	Hidrogenación
3	Pd(OAc) ₂ /2 PPh ₃	DMF	r.t.-80	Trazas en crudo
4	Pd[P(Ph) ₃] ₄	THF	r.t.-reflujo	Desprotección
5	Pd[P(Ph) ₃] ₄	Tolueno	r.t.	Desprotección

Se decidió usar el éster alílico del ácido 2,6-dimetoxibenzoico **7r** como molécula de estudio para no gastar el compuesto **7a** disponible, ésta es rica en electrones similar a los derivados de tiofeno de interés y se obtuvo fácilmente por reacción del ácido correspondiente (que está comercialmente disponible) con yoduro de alilo o alcohol alílico.

Tabla 2.4. Estudios de protodescarboxilación en el éster alílico del ácido 2,6-dimetoxibenzoico.



Ejemplo	Fuente de Pd	Disolvente	NEt ₃	Tiempo h	%3r	4r	4s
1	Pd[P(Ph) ₃] ₄	Tolueno	2.5 eq.	2	85	-	-
2	Pd[P(Ph) ₃] ₄	DCE	-	6	91	-	-
3	Pd(OAc) ₂ / 2PPh ₃	DMF	2 eq.	1.5	65	-	-
4	Pd(OAc) ₂ / 2PPh ₃	DMF	2.5 eq.	12	72	-	-
5	Pd(OAc) ₂ / 2P(OPh) ₃	DMF	2.5 eq.	4	70	-	-
6	Pd(OAc) ₂ / 0.4PPh ₃ ^a	Tolueno ^b	2.5 eq.	20	82	-	-
7	Pd(CF ₃ COO) ₂ / 1PPh ₃	Tolueno ^b	1.25 eq. ^c	20	48	-	-
8	Pd(OAc) ₂ / 0.66 PPh ₃ ^d	Tolueno ^b	3 eq.	20	90	-	-
9	Pd(OAc) ₂ / 2PPh ₃ ^e	Tolueno ^b	0.75 eq. ^{c,f}	20	-	5	47
10	Pd(OAc) ₂ / 2PPh ₃ ^g	Tolueno ^b	0.75 eq. ^{c,f}	20	41	-	8
11	Pd[P(Ph) ₃] ₄	Tolueno ^b	-	2	- ^h	-	-

^aSe usó 25% mol de Pd(OAc)₂, 10% mol Cu₂O. ^bSe calentó a 110 °C y se agregó 5% en volumen de DMSO.

^cAg₂CO₃ como base. ^dSe usó 30% mol de Pd(OAc)₂. ^eAdemás, 20% mol de Pd(CF₃OCO)₂ y 0.2 eq DIAD fueron adicionados después de 2 h de reacción. ^fSe usó 1.5 eq. HCOOH. ^gAdemás, 20% mol de Pd(CF₃OCO)₂ y 0.2 eq. CBr₄/alcohol alílico fueron adicionados después de 2 h de reacción. ^h80% **7r**.

Los resultados alcanzados en la reacción de protodescarboxilación del compuesto **7r** se resumen en la Tabla 2.4.

En los 5 primeros experimentos que se llevaron a cabo, se intentó forzar la protodescarboxilación al reducir la concentración de la fuente de protón (HCOOH.NEt₃), ya sea por adición lenta de la base (ejemplos 1, 3-5, Tabla 2.4) o usando la poca extendida disociación del ácido fórmico ($\text{HCOOH} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCOO}^-$ pKa= 3.74) directamente (ejemplo 2, Tabla 2.4). Se probó el catalizador Pd[P(Ph)₃]₄, en dos diferentes disolventes (ejemplos 1-2, Tabla 2.4), dando como producto principal el producto de desprotección **3r**, con buen rendimiento en ambos disolventes. La reacción que se llevó a cabo solamente con HCOOH en dicloroetano (DCE), fue más lenta por la escasa disociación del ácido. Después se probó el sistema catalítico Pd(OAc)₂/ 2PPh₃, con diferente velocidad de adición de la base (ejemplos 3-4, Tabla 2.4), con lo que se consiguió un ligero incremento en el rendimiento de la reacción de desprotección con la adición más lenta de la base. También se cambió el ligante de trifenilfosfina (PPh₃) a trifenilfosfito P(OPh)₃, tratando de aumentar la electrofília del átomo de Pd (ejemplo 5, Tabla 2.4), obteniéndose de nuevo el ácido 2,6-dimetoxibenzoico.

Otra alternativa para la protodescarboxilación del éster **7r** fue tratar este proceso como dos reacciones separadas: la primera reacción es la formación de ácido carboxílico **3r** por vía desprotección del éster **7r** con un catalizador de Pd (0). La segunda reacción corresponde a la descarboxilación de **3r** con un catalizador de Pd (II). Para lograr que ambas especies de paladio estén presentes se utilizó un exceso de catalizador de Pd (II) con respecto al ligante PPh₃ (ejemplos 6-10, tabla 2.4).

Para conectar estas dos reacciones se propuso un intermediario en común, el benzoato de Ag **3r'** (ver esquema 2.15). Observando el mecanismo de reacción descrito en el Esquema 2.11, se propone que este intermediario podría formarse por la reacción entre formiato de plata (HCOOAg) y el intermediario tipo **X** (**XII** en el esquema 2.15) dando lugar al intermediario **VI** (que continuaría el ciclo catalítico) y al carboxilato de plata **3r'**, que se pensó podría descarboxilar espontáneamente o podría tener una transmetalación con un catalizador de Pd(II) formando un complejo tipo **VIII** (ver Esquema 2.5) que permitiera la extrusión de CO₂, por lo que además; era necesario incorporar DMSO en el medio de reacción (ejemplos 6-11, Tabla 2.4).

El exceso de catalizador de Pd (II) en el medio de reacción con respecto al ligante se estableció de dos maneras: desde el inicio de la reacción, o tras añadirse después de que la materia prima **7r** se consumió (aproximadamente 2h, ejemplo 1, Tabla 2.4). Con lo anterior, se hicieron los siguientes 6 experimentos (ejemplos 5-10, Tabla 2.4). Con un exceso de catalizador Pd(OAc)₂ respecto al ligante PPh₃, y utilizando como aditivo Cu₂O, se obtuvo **3r** en buen rendimiento (ejemplo 6, Tabla 2.4). En los siguientes experimentos se incrementó la temperatura de reacción de 80 a 110 °C para favorecer la extrusión de CO₂. Utilizando exceso de trifluoroacetato de Pd (II) se obtuvo el ácido **3r** en un moderado rendimiento (ejemplo 7, Tabla 2.4). Un incremento en Ag₂CO₃ buscando favorecer la formación del carboxilato correspondiente y la consecuente protodescarboxilación no tuvo ningún efecto (ejemplo 8, Tabla 2.4).

Después se evaluó la adición de catalizador posterior al consumo del éster **7r**. Especulando que la fosfina podría estar reduciendo el Pd (II); a Pd (0), aparte de adicionar un catalizador de Pd (II) se agregaron reactivos que reaccionan con el ligante fosfina fácilmente. Con DIAD (azodicarboxilato de diisopropilo) como aditivo y asemejando el primer paso de la reacción de Mitsunobu, donde la fosfina y DIAD forman una betaina,²⁶ se agregó el DIAD, se dejó reaccionar por unos minutos y finalmente se adicionó trifluoroacetato de Pd (II) (ejemplo 8, Tabla 2.4). El producto principal bajo estas condiciones fue un compuesto de acoplamiento arilo-arilo **4s** y una pequeña cantidad del producto esperado **4r**. Se obtuvieron 2 productos de protodescarboxilación con un rendimiento global del 52%. En el siguiente experimento se varió la forma de inactivar al ligante fosfina, utilizando CBr₄ y alcohol alílico, simulando una reacción de preparación de bromuro de alquilo a partir de un alcohol. Con esta modificación se obtuvo como producto principal el ácido-2,6-dimetoxibenzoico con una pequeña cantidad del compuesto **4s** (ejemplo 10, Tabla 2.4).

Finalmente, se intentó una reacción de protodescarboxilación-alilación de **7r** con un catalizador de Pd (0) en ausencia de la fuente de protón. Después de 2 h de reacción se observó la precipitación de Pd metálico como un polvo negro, y se recuperó casi en su totalidad la materia prima, demostrándose así que el complejo tipo **X** del Esquema 2.11 (**XII** en el esquema 2.15) no es lo suficientemente reactivo para experimentar una extrusión de gas carbónico. En otras palabras, ni el grupo alilo ni los ligantes fosfina son lo suficientemente electroattractores para disminuir la densidad electrónica del átomo de Pd

al cual están coordinados, haciendo que el costo energético de la protodescarboxilación sea muy elevado.²⁷

Debido a los resultados, y la complejidad que representa modular la reactividad del intermediario **X** del ciclo catalítico propuesto y conocer si la especie responsable de la protodescarboxilación es de tipo arilo-Pd, se decidió explorar una metodología que empleara ácidos carboxílicos y catalizadores de paladio (II).

Protodescarboxilación de ácidos 3,4-dialcoxitiofeno-2,5-dicarboxílicos mediada por catalizadores de Pd (II):

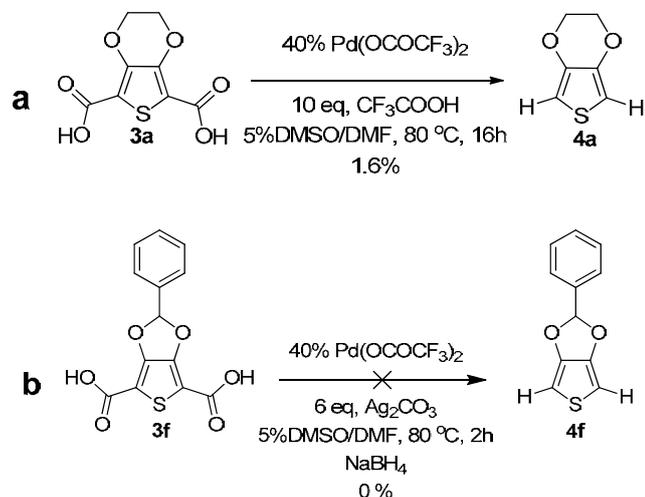
Se aplicó la metodología de Kozlowski¹⁴ desarrollada para sistemas aromáticos ricos en electrones en la descarboxilación de 0.1 mmol (14.2 mg) del ácido 3,4-etilendioxitiofeno-2,5-dicarboxílico **3a**. Para detectar la presencia del producto en el crudo de reacción fue necesario utilizar la técnica analítica de cromatografía de gases acoplada a un detector de masas (GC-Masas). Además de determinar los parámetros propios de la técnica, se hizo una curva de calibración con diferentes concentraciones de etilendioxitiofeno (EDOT) **4a** puro, disuelto en diclorometano, que dieran intensidades de pico relacionadas con la concentración de EDOT. El pico que se escogió como referencia fue el correspondiente a la masa molecular de **4a**.

Una vez hecha la curva de calibración se corrió la muestra del crudo reacción y se interpoló la intensidad del pico resultante, obteniéndose un rendimiento de 1.6% (Esquema 2.12 a).

Una posible explicación puede ser que **3a** al ser un ácido dicarboxílico debe experimentar 2 protodescarboxilaciones consecutivas para generar EDOT. En la primera de ellas el anillo heteoaromático no es lo suficientemente rico en electrones para atacar al paladio electrofílico (equivalente al intermediario **VIII**, del Esquema 2.5), debido a la presencia del segundo grupo carboxilo, por lo que la reacción no procede.

También se evaluaron las condiciones de reacción de Kozlowski para sistemas sensibles¹⁵ en el ácido **3f** (0.5 mmol, 146 mg), con una carga de catalizador 5 veces menor a la usada originalmente (Esquema 2.12 b). No se pudo aislar ningún producto de protodescarboxilación, lo más probable es que **3f** se haya convertido en **4k** de acuerdo a

lo observado en el capítulo 1, y a la presencia de alcohol bencílico en el crudo de reacción.



Esquema 2.11. Condiciones de protodescarboxilación de Kozlowski probadas en ácidos 3,4-dialcoxitiofeno-2,5-dicarboxílicos.

Una metodología de protodescarboxilación con $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}_2\text{O}$ como catalizador y Ag_2CO_3 como base podía ser viable de acuerdo a lo descrito en el Esquema 2.6.^{18b} Además, se pensó que un aumento en la temperatura de reacción de 80 a 110 °C podría ser beneficioso en la protodescarboxilación de ácidos 3,4-dialcoxitiofeno-2,5-dicarboxílicos. Para comprobar esto, se evaluó esta metodología sobre el ácido 2,6-dimetoxibenzoico, modificando únicamente la cantidad de Cu_2O (de 1 al 10%), alcanzándose un excelente rendimiento (ejemplo 1, Tabla 2.5). Sin embargo, la carga de los catalizadores es alta, haciendo de ésta una metodología poca atractiva para ser usada en la protodescarboxilación de ácidos 3,4-dialcoxitiofeno-2,5-dicarboxílicos. Por esto se evaluó qué reactivos eran los encargados de la extrusión de CO_2 (ejemplos 2-6, Tabla 2.5), y se optimizó la reacción. En la reacción libre de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ no se obtuvo ningún producto, lo que indica que la protodescarboxilación no se lleva a cabo a través de un intermediario de arilo-Ag o arilo-Cu (ejemplo 2, Tabla 2.5). Para las dos reacciones anteriores el tiempo de reacción es el tiempo en que el ácido **3r** se consumió.

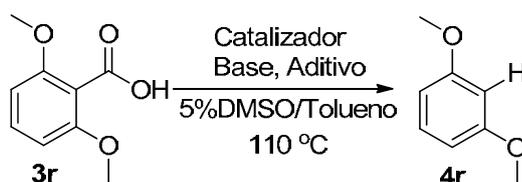
Enseguida, el Ag_2CO_3 fue substituido por NEt_3 como base, sin conseguir ningún producto, especulándose que un intermediario de Ag (I) podría estar involucrado en el mecanismo de reacción (ejemplo 3, Tabla 2.5) Para comprobar que un intermediario de Ag (I) está

involucrado en el mecanismo de reacción, se repitió la reacción con NEt_3 como base y usando AgOAc como aditivo, obteniéndose **4r** con 50% de rendimiento. También, se corroboró que suprimiendo el Cu_2O como cocatalizador puede obtenerse el producto de protodescarboxilación aromática (ejemplos 5-7, Tabla 2.5). De esta manera se confirmó que la especie activa bajo estas condiciones de reacción es una especie de arilo-Pd.

Además se logró disminuir la carga de catalizador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ al 5% en mol para obtener un rendimiento aceptable del 75%, aunque esto también significó un aumento del tiempo de calentamiento (ejemplo 7, Tabla 2.5).

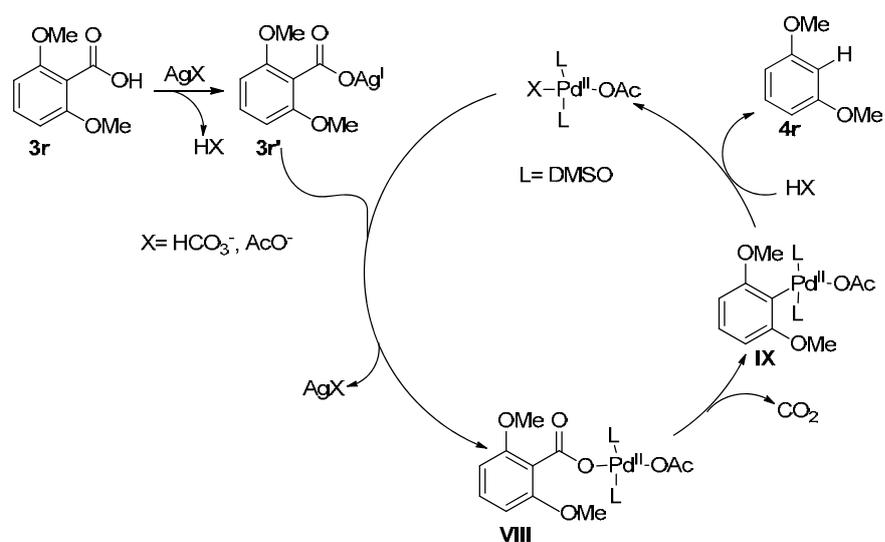
Por la evidencia encontrada, se puede proponer que existe un transmetalación entre el benzoato de Ag (I) y el catalizador de Pd y que la especie activa responsable de la descarboxilación es de Pd (II) y no de Ag (I) (ejemplo 2, Tabla 2.5). Se propuso el siguiente mecanismo de reacción del Esquema 2.13.

Tabla 2.5. Optimización de la reacción de protodescarboxilación aromática catalizada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.



Ejemplo	Catalizador	Base	Aditivo	T (h)	Rend. %
1	0.2 eq. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ + 10% Cu_2O	1.5 eq. Ag_2CO_3	-	2	94
2	10% Cu_2O	1.5 eq. Ag_2CO_3	-	2	0
3	0.2 eq. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ + 10% Cu_2O	1.5 eq. Et_3N	-	4	0
4	0.2 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ + 10% Cu_2O	1.5 eq. Et_3N	AgOAc	20	50
5	0.05 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2^{\text{a}}$	1 eq. Ag_2CO_3	-	2	29
6	0.05 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2^{\text{a}}$	1 eq. Ag_2CO_3	-	6	60
7	0.05 eq $\text{Pd}(\text{OAc})_2^{\text{a}}$	1 eq. Ag_2CO_3	-	16	75

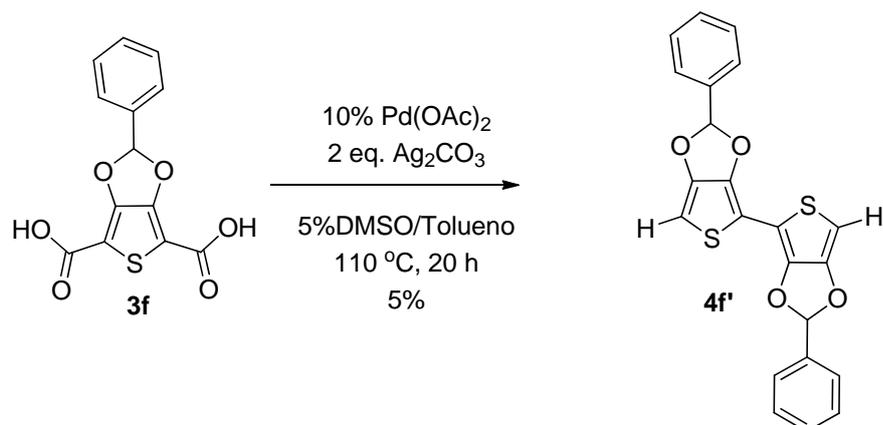
^aSe usaron 5 mL de disolvente en vez de 10 mL como en los ejemplos anteriores.



Esquema 2.13 Mecanismo de reacción propuesto de protodescarboxilación aromática catalizada por Pd(OAc)₂.

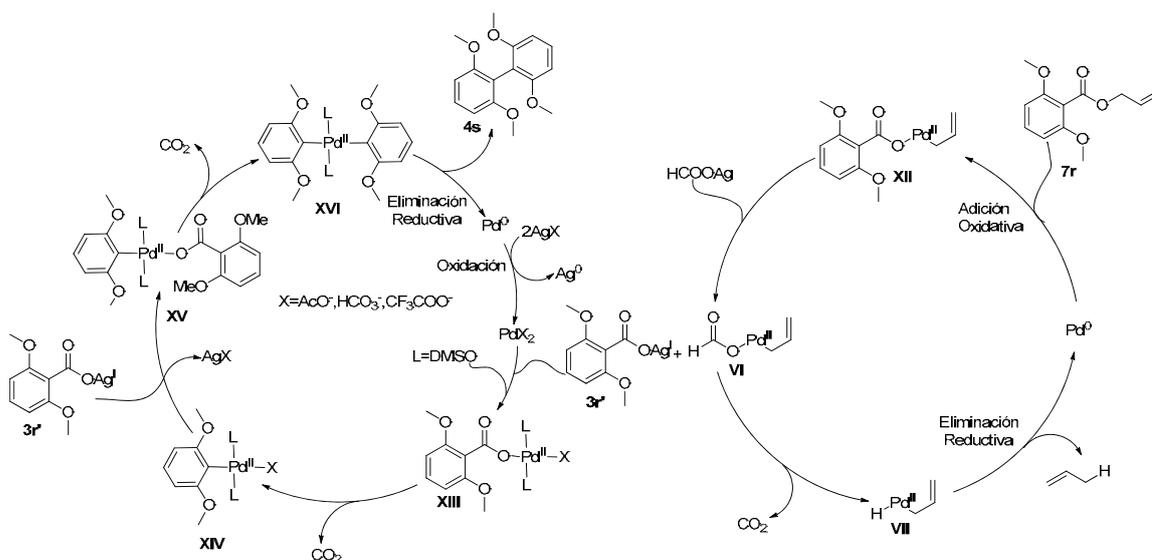
Con las condiciones de reacción del ejemplo 1 de la Tabla 2.5, se probó la protodescarboxilación del ácido 3,4-etilendioxitiofeno-2,5-dicarboxílico **3a**, sin ningún resultado favorable. Se intentó entonces la protodescarboxilación de **3a** con 10% mol de Pd(OAc)₂ (5% mol por grupo carboxilo), 3 eq. de Ag₂CO₃ y con un tiempo de calentamiento prolongado de 20 h, obteniéndose un rendimiento de **4a** de 5%. Estas últimas condiciones de reacción se aplicaron al ácido **3f**, por ser el más sensible de los ácidos de 3,4-dialcoxitiofeno preparados y así valorar la suavidad de las condiciones de reacción (ver capítulo 1). Se obtuvo el producto **4f'** en un rendimiento de alrededor del 5% (determinado por ¹H RMN, Esquema 2.14). Los bajos rendimientos se pueden atribuir: a la baja solubilidad de los ácidos 3,4-dialcoxitiofeno-2,5-dicarboxílicos y Ag₂CO₃ en tolueno y a la falta de nucleofilicidad de los intermediarios tipo **VIII** como ya se discutió anteriormente.

Sin embargo, es importante destacar que en el caso del derivado **3f**, se logró obtener un producto de protodescarboxilación-acoplamiento con el grupo acetal intacto. Esto indica que las condiciones de reacción de esta metodología con Pd(OAc)₂ son más suaves que las utilizadas con Ag₂CO₃, Pd(CF₃OCO)₂/CF₃COOH y catalizador de cobre respectivamente. El producto **4f'** muestra las siguientes señales en ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): Ar-H 7.66-7.63 (m, 4H); 7.58 Ar-CH-O-Tiofeno-O- (s, 2H), Ar-H 7.50-48 (dd, 6H, J₁=7.2 Hz, J₂=1.8), Tiofeno-H 6.61 (s, 2H).



Esquema 2.14 Reacción de protodescarboxilación de **3f** mediada con $\text{Pd(OAc)}_2/\text{Ag}_2\text{CO}_3$.

Una vez que se comprobó que una especie de Pd (II) está involucrada en la protodescarboxilación del ácido **3r**, se propuso el mecanismo de reacción del Esquema 2.15 para la formación del producto de acoplamiento arilo-arilo **4s**. La formación del benzoato de plata **3r'** por medio de la reacción entre el intermediario **XII** (formado por la adición oxidativa del catalizador de Pd (0) sobre **7r**) y HCOOAg , es el primer proceso que se lleva a cabo en el medio de reacción. El compuesto **3r'** sufre una transmetalación con un catalizador de Pd (II) y la incorporación de 2 moléculas de DMSO, dando lugar al complejo **XIII**, el mismo que después de sufrir extrusión de CO_2 da lugar al complejo **XIV**. Éste, con otro equivalente de **4r'**, intercambia un ligante formando el complejo **XV** que, al igual que **XIII**, es capaz de sufrir una eliminación de dióxido de carbono. Esto origina el complejo **XVI**, que mediante una eliminación reductiva forma el compuesto **4s**, además de reducir al átomo de paladio a su estado metálico, el mismo que puede ser oxidado a Pd (II) por reducción de una sal de Ag (I),²⁸ cerrando el ciclo catalítico. La formación del compuesto **4f'** se puede explicar mediante un mecanismo de reacción propuesto similar al del Esquema 2.15.



Esquema 2.15 Mecanismo de reacción propuesto para la formación de **4s**.

CONCLUSIONES

- Se logró la síntesis del éster alílico del ácido tioglicólico **5** en buen rendimiento utilizando materias primas disponibles fácilmente. Además, se pudo evitar el uso de disolventes altamente tóxicos durante la preparación de **5**.
- La síntesis del 2,5-dicarboxialil-3,4-dihidroxitiofeno **6** se alcanzó con 35% de rendimiento con el tiofeno **1** como impureza. De forma pura sólo se logró un 12% de rendimiento. Fue difícil alcanzar un buen rendimiento debido a la sensibilidad del grupo alilo en medio fuertemente básico y la insolubilidad del alilóxido de sodio en alcohol alílico.
- La molécula **7a** se obtuvo en buen rendimiento mediante la esterificación del ácido **3a** con yoduro de alilo en medio básico (K_2CO_3) y alcohol alílico en medio neutro,
- La protodescarboxilación de ésteres alílicos de ácidos carboxílicos aromáticos con grupos electrodonadores mediante catalizadores de Pd es un proceso complejo que sucede en dos pasos consecutivos independientes entre sí y que presenta varias reacciones secundarias importantes obteniéndose los productos deseados en bajo rendimiento. Debido a esto y aunado a que la preparación de derivados tipo **7**, no se puede llevar a cabo eficientemente desde **6**, la reducción de un paso

de reacción en la síntesis de 3,4-dialcoxitiofenos **4** por medio de esta metodología no es factible.

- La reacción de protodescarboxilación aromática de los ácidos 3,4-dialcoxitiofenos 2,5-dicarboxílicos **3** mediada con $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{OCO})_2$ a 80 °C no procede, debido a que los sustituyentes del anillo de tiofeno no le confieren suficiente nucleofilicidad para alcanzar los intermediarios claves en la protodescarboxilación. El aumento de la temperatura de reacción podría ser beneficioso, pero poco atractivo, para el desarrollo de una metodología de condiciones suaves.
- Es posible usar el $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalizador en la protodescarboxilación de ácidos benzóicos ricos en electrones con buenos rendimientos, con condiciones suaves de reacción y con baja carga de catalizador. Optimizando condiciones de reacción como: la concentración de DMSO para mejorar la solubilidad, calentamiento con microondas y carga de catalizador se podría llegar a la protodescarboxilación eficiente de ácidos 3,4-dialcoxitiofeno-2.5-dicarboxílicos, en condiciones más suaves que con Ag_2CO_3 o catalizadores de cobre.

.PARTE EXPERIMENTAL

Información General

Todas las reacciones de microondas se llevaron a cabo en frascos cerrados utilizando un reactor Synthos 3000. Los espectros de ^1H RMN fueron obtenidos a 300 MHz en un espectrómetro Bruker Avance, a 500 MHz en un espectrómetro Varian NMRSystem y fueron referenciados al pico del disolvente no deuterado residual de 7.26 ppm (CDCl_3). Los espectros de ^{13}C RMN, fueron obtenidos a 75 MHz en un espectrómetro Bruker Avance, a 125 MHz en un espectrómetro Varian NMRSystem y fueron referenciados respecto al pico del disolvente residual en 77 ppm (CDCl_3).

Síntesis de tiodiglicolato de dialilo **5:**

En un frasco de reacción para microondas de 4 mL con agitador magnético, se colocaron 0.077 g (0.5 mmol) de ácido tiodiglicólico 98%, 0.173 g (1.25 mmol) de K_2CO_3 pulverizado, 125 μL (0.114 g, 1.5 mmol) de cloruro de alilo 98% y 1.5 mL de DMF anhidra. Después el frasco se purgó con nitrógeno, y se selló. En el reactor de microondas se calentó la mezcla durante 1.5 h a 100 °C. Este procedimiento se llevó a cabo con 4

frascos a la vez. Terminado el calentamiento con microondas, se juntó el contenido de los frascos en un embudo de separación, a esta mezcla se le añadió HCl al 10% (hasta llegar a $\text{pH} \leq 2$) y 40 mL de agua. A continuación, se extrajo con éter (3 x 30 mL) y se juntaron las fracciones orgánicas, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró en un rotavapor. Se obtuvieron 0.346 g (1.5 mmol, 75%) de un líquido amarillo.

Cuando la reacción se llevó a una escala de 20 mmol, el procedimiento se hizo por duplicado. En un tubo de teflón de 60 mL de capacidad con agitador magnético se colocaron 3.08 g (20 mmol) de ácido tiodiglicólico 98%, 6.91 g (1.25 mmol) de K_2CO_3 pulverizado, 5 mL (4.50 g, 60 mmol) de cloruro de alilo 98% y 20 mL de DMF anhidra. Después el tubo se purgó con nitrógeno, y se selló. En el reactor de microondas se calentó la mezcla durante 1 h a 100 °C. La mezcla resultante de color rojizo y con olor penetrante, se colocó en un embudo de separación y se agitó fuertemente con 200 mL de agua destilada y 20 mL de ácido clorhídrico al 10%. Después, se hicieron 3 extracciones con 50 mL de éter cada una, se juntaron las fracciones étereadas y se lavó con HCl diluido (3 x 100 mL). Se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el diluyente al vacío. No se hizo una purificación posterior. Así se obtuvieron, de los dos tubos de reacción 5.52 g (24 mmol, 60%) de un aceite naranja. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.97-5.89 (ddd, 2H, $J = 6$ Hz), 5.37-5.34 (d, 2H, $J = 17$ Hz), 5.28-5.26 (d, 2H, $J = 10.5$ Hz) 4.65-4.63 (d, 4H, $J = 6$ Hz), 3.42 (s, 4H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.4, 131.5, 118.8, 66.0, 33.3. IR ν (cm^{-1}): 2945, 1729, 1273, 1120, 986, 927, 682. AE: encontrado: C=50.43, H=5.89; calculado: C=52.15, H=6.13. EM-IE, $[M] = 230$; $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$: 230.06.

Síntesis de oxalato de dialilo:

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 mL se colocaron 1.89 g (15 mmol) de ácido oxálico dihidratado, 5 mL (4.27 g, 72.4 mmol) de alcohol alílico y 0.171 g (0.9 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado y 80 mL de benceno. A continuación se colocó una trampa Dean Stark y se calentó en baño de aceite a temperatura de reflujo. El calentamiento se mantuvo hasta recolectar 1 mL de agua en el fondo de la trampa, esto duró 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con 2 fracciones de 25 mL de una solución saturada de NaHCO_3 y después con 25 mL de salmuera. Se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose 1.617 g (9.5 mmol, 63%) de un líquido transparente. Sus propiedades espectroscópicas fueron iguales a las encontradas en la literatura.^{6a}

Síntesis de 2,5-dicarbaxialil-3,4-dihidroxitiofeno 6:

En un baño de hielo se colocó un matraz de fondo redondo de una boca de 25 mL con agitador magnético. Se agregó 5 mL de alcohol alílico y 143 mg (2 mmol) de etóxido de sodio 95%. Se agitó fuertemente hasta disolver completamente la sal. Después se agregó 250 μ l (0.255 g, 1.5 mmol) de oxalato de alilo y finalmente se adicionó gota a gota el 0.256 g (1 mmol) del éster **5**. La mezcla se agitó por 15 min y después se calentó a reflujo en un baño de aceite durante 4 h, bajo atmósfera de nitrógeno. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se filtró el precipitado rojo formado, se lavó con etanol y se secó al vacío durante una noche en un desecador. Los 0.08 g del precipitado que se obtuvieron se disolvieron en 20 mL de agua caliente (60 °C) y se adicionó gota a gota una solución de HCl 2 M hasta $\text{pH} \leq 2$. El precipitado blanco que se formó se filtró y se secó al vacío durante 24 h. Se obtuvo 0.033 g (0.12 mmol, 12%) del tiofeno **6**. Polvo blanco (precipitado de agua). p.f. = 108-110 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.28 (s, 2H), 6.04-5.92 (ddd, 2H, $J = 5.6$ Hz), 5.44-5.39 (d, 2H, $J = 17$ Hz), 5.34-5.31 (d, 2H, $J = 10$ Hz), 4.84-4.81 (d, 4H, $J = 5.6$ Hz). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ (ppm): 165.3, 151.9, 131.0, 119.3, 107.1, 66.0. IR ν (cm^{-1}): 3308, 1691, 1669, 1514, 1313, 1214, 1163, 921, 768, 681. AE: encontrado: C=49.93; H=4.07, calculado: C=50.69, H=4.25. EM-IE, $[M] = 284$; $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_6\text{S}$: 284.04

Síntesis de yoduro de alilo:

En un matraz de fondo redondo de 1 boca de 100 mL, se colocan 10 g (66.7 mmol) de yoduro de sodio, 3.71 mL (3.40 g, 44.4 mmol) de cloruro de alilo 98% y 20 mL de acetona. La mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite por 24 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después se agregaron 100 mL de agua. En un embudo de separación se hicieron 2 extracciones de 100 mL con diclorometano, se juntaron las fracciones orgánicas y se lavó con 30 mL de una solución al 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose 5.64 g (33.57 mmol, 76%) de un aceite amarillo que debió guardarse en refrigeración, atmósfera inerte y oscuridad para evitar su rápida descomposición. Sus propiedades espectroscópicas fueron iguales a las encontradas en la literatura.²⁹

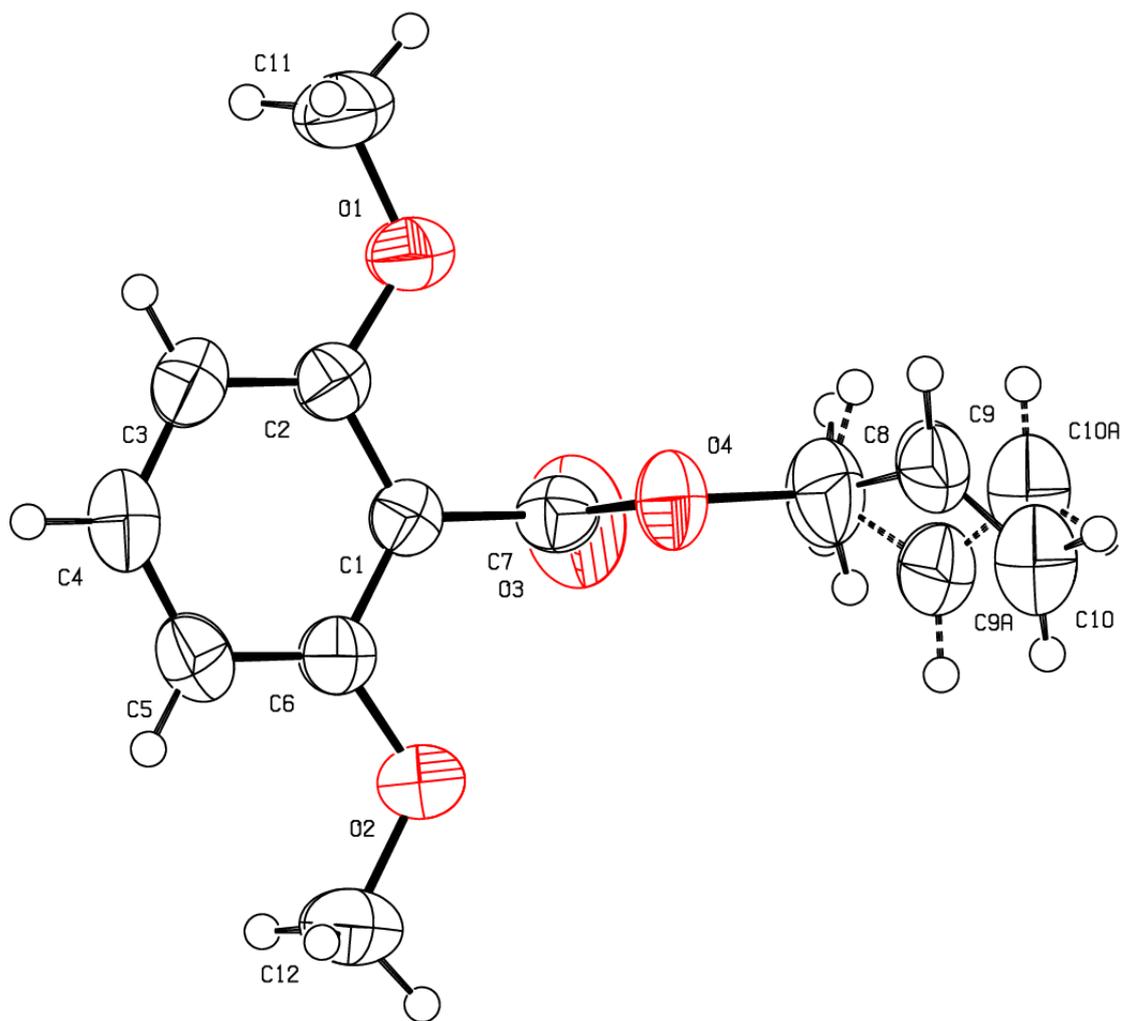
Síntesis de 2,5-dicarboxialil-3,4-etilendioxitiofeno 7a:

En un matraz de fondo redondo de 25 mL de 1 boca con agitador magnético se colocó 3 mL de HMPA anhidra; a continuación se agregaron 0.115 g (0.5 mmol) de ácido **3a** y 0.172 g (1.25 mmol) de K₂CO₃. La mezcla se agitó por 15 min y se adicionó 140 µL (0.252 g, 1.5 mmol) de yoduro de alilo. La reacción se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante 2.5 h y bajo atmósfera de nitrógeno. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se colocó en un embudo de separación, luego se adicionaron 30 mL de agua y 10 mL de ácido clorhídrico al 10%. Después se hicieron 2 extracciones de 25 mL con éter. Se juntaron las fracciones etéreas y se lavó con 15 mL de Na₂S₂O₃ al 10%. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida en un rotavapor. El residuo se purificó en una columna cromatográfica flash de silica-gel utilizando como eluyente la mezcla *n*-hexano:acetato de etilo en orden creciente de polaridad hasta alcanzar la proporción 75:25. Se obtuvieron 0.120 g de un polvo blanco **7a** (0.385 mmol, 77%). p.f.= 133-135 °C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.03-5.95 (ddd, 2H, *J*= 5.5 Hz), 5.44-5.39 (dc, 2H, *J*₁= 17.5, *J*₂= 1.5 Hz), (dc, 2H, *J*₁= 11.5, *J*₂= 1.5 Hz), 4.79 -4.77 (d, 4H, *J*=5.6 Hz), 4.40 (s, 4H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 160.4, 145.2, 131.6, 118.7, 111.7, 65.7, 64.7. IR ν (cm⁻¹): 2944, 1694, 1677, 1376, 1304, 1157, 1092, 1021, 765. EM-IE, [M]=310; EM-IES, [M-1]=309.0435, calculado para C₁₄H₁₃O₆S: 309.0427; C₁₄H₁₄O₆S: 310.05.

Síntesis de 2,6-dimetoxibenzoato de alilo 7r:

El compuesto **7r** se obtuvo por dos diferentes métodos. **Método A:** En un matraz de fondo redondo de 25 mL de 1 boca con agitador magnético se colocó 5 mL de HMPA anhidra a continuación se agregaron 0.560 g (3 mmol) de ácido **3r** y 0.620 g (4.5 mmol) de K₂CO₃. La mezcla se agitó por 15 min y se adicionó 360 µl (0.66 g, 3.9 mmol) de yoduro de alilo. La reacción se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante 24h y bajo atmósfera de nitrógeno. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se colocó en un embudo de separación, luego se adicionaron 50 mL de agua y 15 mL de ácido clorhídrico al 10%. Después se hicieron 2 extracciones de 30 mL con éter. Se juntaron las fracciones etéreas y se enjuagó con 15 mL de Na₂S₂O₃ al 10%. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida en un rotavapor. El residuo se purificó en una columna cromatográfica flash de silica-gel utilizando como eluyente la mezcla *n*-hexano:acetato de etilo en orden creciente de polaridad hasta alcanzar la

proporción 90:10. Se obtuvo 0.398 g (1.8 mmol, 60%) de un aceite incoloro **7r**. **Método B:** En un matraz de fondo redondo de 1 boca de 25 mL secado a la flama se adicionaron 0.370 g (2 mmol) de **3r**, 140 μ l (0.120 g, 2 mmol) de alcohol alílico y 0.577 g (2 mmol) de trifenilfosfina 97%. El matraz fue purgado con N₂ y 0.66 mL de tetrahidrofurano (THF) se agregó vía canula. La mezcla (de concentración 3 M en el ácido) fue puesta en un baño sónico de 50-60 Hz y sometida a sonicación durante 10 min, mientras al mismo tiempo se agregaba gota a gota con una jeringa 1.00 mL (0.383 g, 2.2 mmol) de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) 40%. Finalizada la adición, se dejó la mezcla en el baño sónico durante 30 min adicionales. La mezcla resultante fue concentrada a presión reducida en un rotavapor y el residuo fue purificado por columna cromatográfica flash de silica gel y utilizando una mezcla de eluyentes de polaridad creciente de *n*-hexano:acetato de etilo hasta alcanzar la relación 90:10. Se obtuvo 0.266 g (1.2 mmol, 60%) de un sólido blanco **7r** (Figura 2.1). Cristales incoloros (AcOEt) p.f. = 56-57 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.30-7.24 (t, 1H, *J*= 8.4 Hz), 6.56-6.53 (d, 2H, *J*= 8.7 Hz) 6.07-5.94 (ddd, 1H, *J*= 5.7 Hz), 5.44-5.3 (dc, 1H, *J*₁=17.1 Hz, , *J*₂=1.5 Hz), 5.28-5.23 (dc, 1H, *J*₁=10.5 Hz, , *J*₂=1.5 Hz), 4.84 -4.81 (dt, 2H, *J*₁=5.7 Hz, , *J*₂=1.5 Hz). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):166.1, 157.3, 132.1, 131.0, 117.8, 113.0, 103.9, 65.7, 55.9. IR ν (cm⁻¹): 2940, 1730, 1594, 1474, 1249, 1105, 1068. AE: encontrado: C=64.61, H=6.07; calculado: C=64.85, H=6.35. EM-IE, [M+H] encontrado 223; C₁₆H₂₀O₆S: 222.09.



Fórmula química	C ₁₂ H ₁₄ O ₄
Peso Molecular	222.23 g/mol
Temperatura	293(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Tamaño del cristal	0.190 x 0.260 x 0.330 mm
Hábito cristalino	Prisma claro incoloro
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P 1 21/n 1
Dimensiones celda unitaria	a = 10.4517(15) Å α = 90°
	b = 10.3464(15) Å β = 96.047(3)°
	c = 10.7746(16) Å γ = 90°
Volumen	1158.7(3) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1.274 g/cm ³
Coefficiente de absorción	0.096 mm ⁻¹
F(000)	472

Figura 2.1 Estructura de **7r** obtenida por DRX de monocristal.

Síntesis de 4,4'-bis-(2-feniltieno[3,4-d][1,3]dioxol) 4f':

En un matraz fondo redondo de 25 mL de 3 bocas con agitador magnético se colocaron 0.150 g (0.5 mmol) del ácido **3f**, 0.276 g (1 mmol) de Ag₂CO₃ y 0.022 g (0.1 mmol) de Pd(OAc)₂, se purgó con nitrógeno y se agregaron 9.5 mL de tolueno seco y 0.5 mL de DMSO anhidro con una jeringa. La mezcla se calentó a 110 °C por 20 h en un baño de aceite, con agitación magnética y bajo atmósfera de N₂. Después, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre un algodón para remover el exceso de carbonato. En un embudo de separación el filtrado se mezcló con 20 mL de agua y se hicieron 2 extracciones con AcOEt de 25 mL cada una. Se recolectaron las fases orgánicas, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida y el residuo fue purificado por columna cromatográfica flash de sílica gel y utilizando una mezcla de eluyentes de polaridad creciente de hexano:AcOEt hasta alcanzar la relación 85:15. Se obtuvo 0.010 g (0.025 mmol, 5%, determinado por ¹H RMN) de un sólido café que por las siguientes

señales se propone como el compuesto **4f'**. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): Ar-H 7.66-7.63 (m, 4H); 7.58 Ar-CH-O-Tiofeno-O- (s, 2H), Ar-H 7.50-48 (dd, 6H, *J*₁=7.2 Hz, *J*₂=1.8), Tiofeno-H 6.61 (s, 2H).

REFERENCIAS

1. Guibé, F., Allylic protecting groups and their use in a complex environment part II: Allylic protecting groups and their removal through catalytic palladium π-allyl methodology. *Tetrahedron* **1998**, *54* (13), 2967-3042.
2. Tsuji, J.; Nisar, M.; Shimizu, I., Facile palladium-catalyzed decarboxylation reaction of allylic beta-keto esters. *J. Org. Chem.* **1985**, *50* (18), 3416-3417.
3. Marinescu, S. C.; Nishimata, T.; Mohr, J. T.; Stoltz, B. M., Homogeneous Pd-catalyzed enantioselective decarboxylative protonation. *Org. Lett.* **2008**, *10* (6), 1039-1042.
4. Gowrisankar, S.; Kim, K. H.; Kim, S. H.; Kim, J. N., Synthesis of 1,5-dicarbonyl and related compounds from Baylis-Hillman adducts via Pd-mediated decarboxylative protonation protocol. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (43), 6241-6244.
5. Ragoussis, V.; Giannikopoulos, A., Palladium catalyzed reductive decarboxylation of allyl α-alkenyl-β-ketoesters. A new synthesis of (E)-3-alkenones. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (5), 683-687.
6. (a) Imao, D.; Itoi, A.; Yamazaki, A.; Shirakura, M.; Ohtoshi, R.; Ogata, K.; Ohmori, Y.; Ohta, T.; Ito, Y., Easy access to esters with a benzylic quaternary carbon center from diallyl malonates by palladium-catalyzed decarboxylative allylation. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (5), 1652-1658; (b) Tsuji, J.; Yamada, T.; Minami, I.; Yuhara, M.; Nisar, M.; Shimizu, I., Palladium-catalyzed decarboxylation-allylation of allylic esters of alpha-substituted beta-keto carboxylic, malonic, cyanoacetic, and nitroacetic acids. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (14), 2988-2995.
7. Jana, R.; Trivedi, R.; Tunge, J. A., Mild decarboxylative allylation of coumarins. *Org. Lett.* **2009**, *11* (15), 3434-3436.
8. Waetzig, S. R.; Tunge, J. A., Palladium-catalyzed decarboxylative sp³-sp³ coupling of nitrobenzene acetic esters. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (48), 14860-14861.
9. Rayabarapu, D. K.; Tunge, J. A., Catalytic decarboxylative sp-sp³ coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (39), 13510-13511.

10. Waetzig, S. R.; Tunge, J. A., Regio- and diastereoselective decarboxylative coupling of heteroaromatic alkanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (14), 4138-4139.
11. Myers, A. G.; Tanaka, D.; Mannion, M. R., Development of a decarboxylative palladation reaction and its use in a Heck-type olefination of arene carboxylates. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (38), 11250-11251.
12. Tanaka, D.; Romeril, S. P.; Myers, A. G., On the mechanism of the palladium(II)-catalyzed decarboxylative olefination of arene carboxylic acids. Crystallographic characterization of non-phosphine palladium(II) intermediates and observation of their stepwise transformation in Heck-like processes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (29), 10323-10333.
13. (a) Goossen, L. J.; Deng, G.; Levy, L. M., Synthesis of biaryls via catalytic decarboxylative coupling. *Science* **2006**, *313*, 662-664; (b) Goossen, L. J.; Rodríguez, N.; Melzer, B.; Linder, C.; Deng, G.; Levy, L. M., Biaryl synthesis via Pd-catalyzed decarboxylative coupling of aromatic carboxylates with aryl halides. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (15), 4824-4833.
14. Dickstein, J. S.; Mulrooney, C. A.; O'Brien, E. M.; Morgan, B. J.; Kozlowski, M. C., Development of a catalytic aromatic decarboxylation reaction. *Org. Lett.* **2007**, *9* (13), 2441-2444.
15. O'Brien, E. M.; Morgan, B. J.; Kozlowski, M. C., Dynamic stereochemistry transfer in a transannular aldol reaction: Total synthesis of hypocrellin A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47* (36), 6877-6880.
16. Cohen, T.; Berninger, R. W.; Wood, J. T., Products and kinetics of decarboxylation of activated and unactivated aromatic cuprous carboxylates in pyridine and in quinoline. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (5), 837-848.
17. (a) Dai, J. J.; Liu, J.-H.; Luo, D.-F.; Liu, L., Pd-catalysed decarboxylative Suzuki reactions and orthogonal Cu-based O-arylation of aromatic carboxylic acids. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (2), 677-679; (b) Hu, P.; Kan, J.; Su, W.; Hong, M., Pd(O₂CCF₃)₂/benzoquinone: A versatile catalyst system for the decarboxylative olefination of arene carboxylic acids. *Org. Lett.* **2009**, *11* (11), 2341-2344; (c) Lindh, J.; Sjöberg, P. J. R.; Larhed, M., Synthesis of aryl ketones by palladium(II)-catalyzed decarboxylative addition of benzoic acids to nitriles. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (42), 7733-7737; (d) Rydfjord, J.; Svensson, F.; Trejos, A.; Sjöberg, P. J. R.; Sköld, C.; Sävmarker, J.; Odell, L. R.; Larhed, M., Decarboxylative palladium(II)-catalyzed

- synthesis of aryl amidines from aryl carboxylic acids: Development and mechanistic investigation. *Chem. Eur.* **2013**, *19* (41), 13803-13810; (e) Tanaka, D.; Myers, A. G., Heck-type arylation of 2-cycloalken-1-ones with arylpalladium intermediates formed by decarboxylative palladation and by aryl iodide insertion. *Org. Lett.* **2004**, *6* (3), 433-436; (f) Wang, C.; Piel, I.; Glorius, F., Palladium-catalyzed intramolecular direct arylation of benzoic acids by tandem decarboxylation/C-H activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (12), 4194-4195.
18. (a) Shen, Z.; Ni, Z.; Mo, S.; Wang, J.; Zhu, Y., Palladium-catalyzed intramolecular decarboxylative coupling of arene carboxylic acids/esters with aryl bromides. *Chem. Eur.* **2012**, *18* (16), 4859-4865; (b) Wang, J.; Cui, Z.; Zhang, Y.; Li, H.; Wu, L.-M.; Liu, Z., Pd(II)-catalyzed decarboxylative allylation and heck-coupling of arene carboxylates with allylic halides and esters. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9* (3), 663-666.
19. Nakano, M.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M., Palladium-catalyzed perarylation of 3-thiophene- and 3-furancarboxylic acids accompanied by C-H bond cleavage and decarboxylation. *Org. Lett.* **2008**, *10* (9), 1851-1854.
20. (a) Kissane, M.; McNamara, O. A.; Mitchell, D.; Coppert, D. M.; Moynihan, H. A.; Lorenz, K. T.; Maguire, A. R., Expanded scope of heterocyclic biaryl synthesis via a palladium-catalysed thermal decarboxylative cross-coupling reaction. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (4), 403-405; (b) Mitchell, D.; Coppert, D. M.; Moynihan, H. A.; Lorenz, K. T.; Kissane, M.; McNamara, O. A.; Maguire, A. R., A practical synthesis of biaryls via a thermal decarboxylative Pd-catalyzed cross-coupling reaction operating at moderate temperature. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15* (5), 981-985.
21. Letsinger, R. L.; Traynham, J. G., The preparation of allyl iodide. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70* (8), 2818-2818.
22. (a) Chadwick, D. J.; Chambers, J.; Meakins, G. D.; Snowden, R. L., Preparation of thiophen esters by the hinsberg reaction. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, (0), 2079-2081; (b) Kumar, A.; Tilak, B. D., Ester of thiodiglycollic & thiopropionic acids & 2,5-dicarboxy-3,4-dihydroxythiophene as potential slow activity anticancer agents. *Indian J. Chem.* **1988**, *25B*, 880-882.
23. Otera, J., Transesterification. *Chem. Rev.* **1993**, *93* (4), 1449-1470.
24. Price, C. C.; Snyder, W. H., Solvent effects in the base-catalyzed isomerization of allyl to propenyl ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83* (7), 1773-1773.

25. (a) Jiménez-Bülle, J.; Gaviño, R., A binuclear chloride-bridged organopalladium(II) complex and its role in heck reaction. *Catal. Commun.* **2008**, *9* (5), 826-830; (b) Sauza, A.; Morales-Serna, J. A.; García-Molina, M.; Gaviño, R.; Cárdenas, J., The heck reaction of allylic alcohols catalysed by an air-stable phosphinito complex of palladium(II). *Synthesis* **2012**, *2012* (02), 272-282.
26. Kumara Swamy, K. C.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Pavan Kumar, K. V. P., Mitsunobu and related reactions: Advances and applications. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (6), 2551-2651.
27. Zhang, S. L.; Fu, Y.; Shang, R.; Guo, Q. X.; Liu, L., Theoretical analysis of factors controlling Pd-catalyzed decarboxylative coupling of carboxylic acids with olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *132* (2), 638-646.
28. Xie, K.; Yang, Z.; Zhou, X.; Li, X.; Wang, S.; Tan, Z.; An, X.; Guo, C.-C., Pd-catalyzed decarboxylative arylation of thiazole, benzoxazole, and polyfluorobenzene with substituted benzoic acids. *Org. Lett.* **2010**, *12* (7), 1564-1567.
29. Spectral database for organic compounds (SDBS); SDBS no.: 2146; <http://riodb01.lbase.aist.go.jp/sdbs/> (accesado 14 agosto, 2014)

CAPÍTULO III
SÍNTESIS DE SISTEMAS DE TERTIOFENO 3,4-DIALCOXISUSTITUIDOS

ANTECEDENTES

Desde el descubrimiento en 1977 de la conducción eléctrica en el poliacetileno *trans* (en su estado dopado) por parte de los ganadores del premio Nobel en Química en el año 2000, los profesores Alan J. Heeger, Alan G. MacDiarmid y Hideki Shirakawa, la comunidad científica ha puesto gran interés y esfuerzo en el desarrollo de nuevos sistemas basados en moléculas orgánicas para entender los procesos involucrados en la conducción eléctrica, así como también el mejoramiento de propiedades que permitan conseguir materiales de gran estabilidad y procesabilidad.¹

Un polímero que posee las propiedades eléctricas, electrónicas, magnéticas y ópticas de un metal, mientras que conserva las propiedades mecánicas, elasticidad, etc. asociadas comúnmente a un polímero orgánico, se conoce como polímero conductor intrínseco (ICP, por sus siglas en inglés). Sus propiedades son intrínsecas a la forma dopada del polímero, por lo que un polímero en su estado neutro generalmente es un aislante o semiconductor con conductividad en el rango de 10^{-10} a 10^{-5} S cm^{-1} . Este material puede ser convertido en un conductor "metal sintético" si sufre un proceso de dopado con valores de conductividad en el rango de 1 a 10^4 S cm^{-1} . (Figura 3.1).²

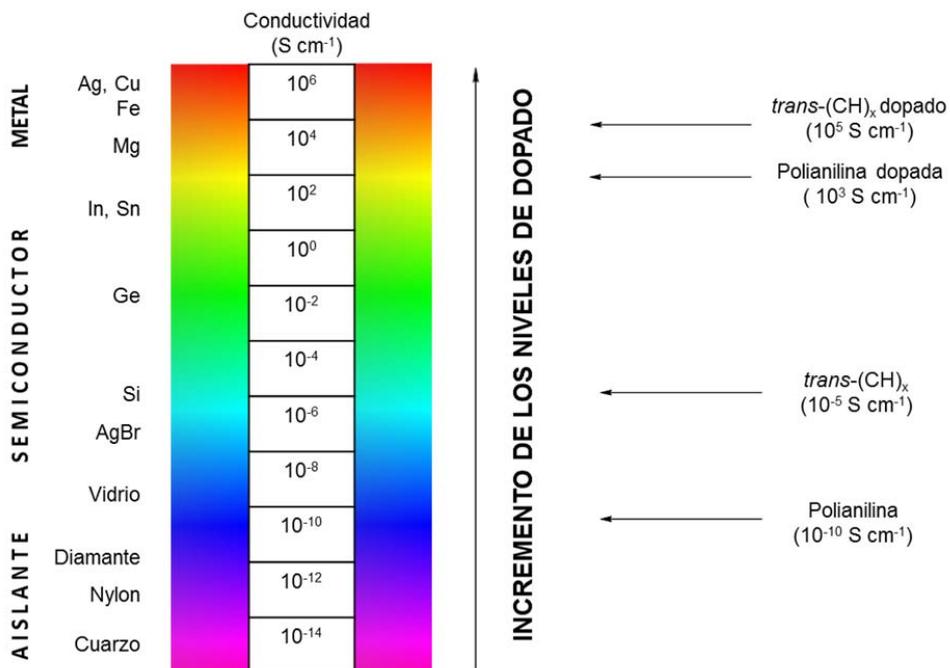


Figura 3.1 Conductividad de polímeros electrónicos. La conductividad aumenta con el incremento del dopado.

El término dopado se refiere al proceso en el cual un polímero neutro es convertido a un estado iónico mediante una reacción redox, dando lugar a un catión polimérico (o anión) y un contraion. En terminología de la física del estado sólido, el uso de un agente oxidante corresponde al dopado tipo p (deficiencia de electrones) y cuando se usa un agente reductor corresponde a un dopado tipo n (exceso de electrones).³ Ambos procesos dopado y desdopado, involucran transporte de contraiones dopantes, los cuales estabilizan las cargas generadas en el estado dopado; estos procesos se pueden llevar a cabo química o electroquímicamente.² En el último caso la oxidación (o reducción) es efectuada por el electrodo y el contraion que estabiliza el polímero oxidado (o reducido) proviene del electrolito soporte.

Debido a la colaboración con físicos e ingenieros, el interés en la síntesis de polímeros con conductividades similares a los metales, se ha enfocado últimamente al diseño de polímeros semiconductores estables. La fuerza motriz es el poder alcanzar plásticos electrónicos donde los dispositivos microelectrónicos puedan ser impresos en diferentes sustratos. En estas aplicaciones se incluyen la fabricación de OLEDs (Organic Light Emitting Diodes), OFETs (Organic Field-Effect Transistors), OSCs (Organic Solar Cells), etc. Además, el relativamente joven campo de sensores basados en polímeros semiconductores se está expandiendo rápidamente.^{4,5}

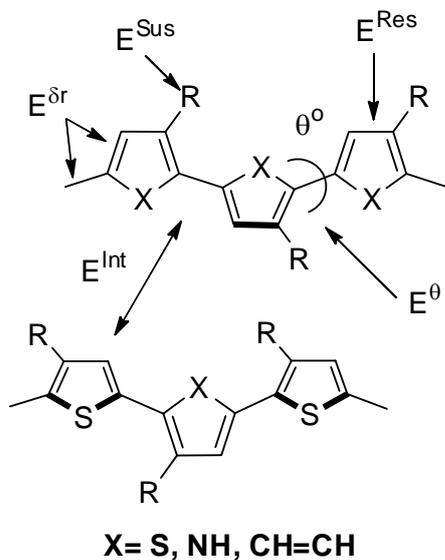
Un criterio importante al momento de seleccionar un potencial polímero conductor o semiconductor, es la facilidad que el sistema tiene de ser oxidado o reducido. Es por esto que los polímeros con enlaces π son los preferidos, ya que éstos tienen bajos potenciales de ionización y/o grandes afinidades electrónicas. Los electrones π son relativamente fáciles de ser removidos o adicionados para formar un ion polimérico sin gran intervención de los enlaces σ , los cuales están encargados de mantener al polímero unido.³ Por otro lado, en el diseño de esta clase de moléculas es importante distinguir un metal (conductor) de un semiconductor o un aislante, esto se logra definiendo el ancho de la banda prohibida o bandgap. De manera general, la banda de energía prohibida es la diferencia de energía entre la banda de conducción y la banda de valencia en un material sólido, mientras más pequeña sea ésta, mayor carácter metálico (conductor) tendrá el material (Figura 3.2).

El ancho de banda de energía prohibida en un material poliaromático es la contribución de cinco diferentes energías que provienen de factores estructurales que se describen en la Figura 3.3.⁶

$E_G=0$ en los conductores
 $0 < E_G < 3$ eV en los semiconductores
 $E_G > 4$ eV en los aislantes



Figura 3.2. Banda de energía prohibida (bandgap) en los materiales.



Factores estructurales:

- $E^{\delta r}$: Alternancia de enlaces simples y dobles
- E^{θ} : Desviación de la planaridad
- E^{Res} : Energía de resonancia
- E^{Sus} : Efectos electrónicos de los sustituyentes
- E^{Int} : Efectos intermoleculares entre cadenas

$$E_G = E^{\delta r} + E^{\theta} + E^{Res} + E^{Sus} + E^{Int}$$

Figura 3.3. Factores estructurales involucrados en el bandgap de sistemas poliaromáticos.⁶

La contribución de la alternancia de enlaces simples y dobles al bandgap ($E^{\delta r}$) se debe a la diferencia de la longitud entre estos enlaces. Si se ve a la cadena polimérica como un cristal unidimensional con un electrón en cada átomo de la cadena separado a la misma distancia del otro, para mantener esta periodicidad en la red cristalina y por ende la densidad electrónica constante, es necesario que todos los enlaces de ese polímero tengan la misma longitud. En los polímeros poliaromáticos que están formados por enlaces simples y dobles esto no sucede, en otras palabras la periodicidad del cristal unidimensional está rota. Esto tiene un costo energético debido a la distribución de densidades electrónicas a lo largo de la cadena polimérica que se ve traducido en el incremento del bandgap, esto se conoce como la distorsión de Peierls.⁷ Esto explica que las 2 formas mesoméricas aromática vs. quinoidal que presentan los polímeros poliaromáticos en su estado basal, no sean energéticamente equivalentes, en la mayoría de

casos la forma quinoidal es la que presenta menor bandgap (Figura 3.4). Por otro lado, a causa de que el solapamiento de los orbitales varía con el coseno del ángulo de torsión (θ) (ver Figura 3.3) cualquier desviación de la coplanaridad resultará en un aumento del bandgap.⁸ Por esto, es de gran importancia también que en el sistema π -conjugado exista una adecuada extensión de la conjugación (E^6).

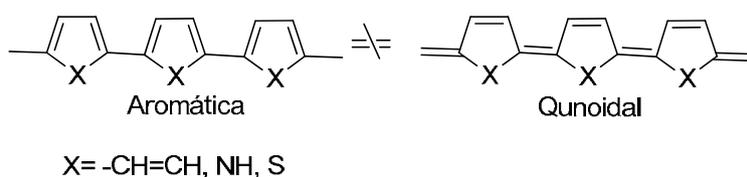


Figura 3.4 Formas mesoméricas o resonantes de los polímeros poliaromáticos.⁶

La energía de aromaticidad del sistema (E^{Res}) en cambio puede ocasionar una competencia entre el confinamiento de los electrones π en los anillos aromáticos y la deslocalización de éstos a lo largo de la cadena polimérica.⁹

Además, se conoce que la forma más usual de modificar los niveles HOMO y LUMO en un sistema π consiste en introducir grupos electrodonadores o electroattractores que respectivamente aumentarán el nivel HOMO o disminuirán el nivel LUMO, lo que permite una modulación del bandgap (E^{Sus}).¹⁰ Finalmente, las interacciones entre las ramificaciones individuales que son las responsables de su organización en el estado sólido, pueden también influir en el bandgap de un polímero.¹¹

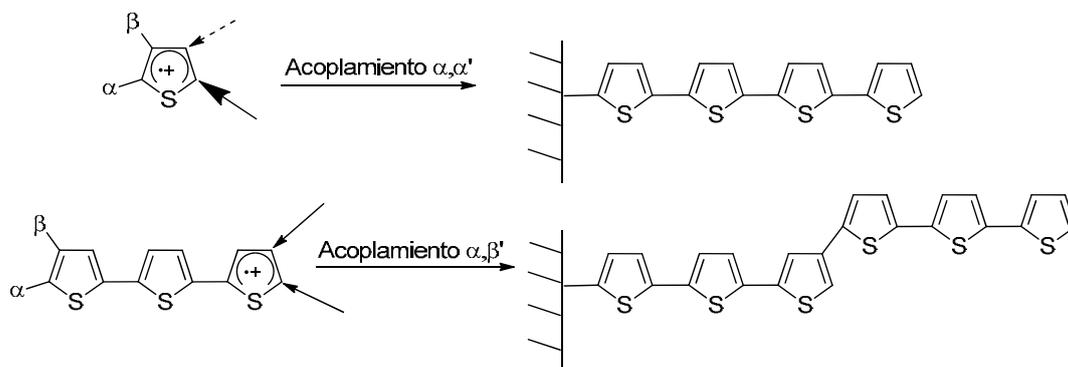
Debido a que las propiedades deseadas de un sistema π -conjugado varían de un dispositivo a otro, la estructura del polímero debe ser ajustada a las necesidades de las variadas aplicaciones. Un diseño molecular creativo y su síntesis son por lo tanto dos aspectos críticos para el control de las propiedades del material, así como también en el funcionamiento del dispositivo.¹² Una de las herramientas más poderosas para llevar a cabo esta meta es el control del bandgap; como se describió anteriormente, éste depende directamente de la estructura del sistema π -conjugado.

Por otro lado, los sistemas basados en tiofeno presentan una gran versatilidad estructural y excelente estabilidad al medio ambiente.¹³ Varias son las arquitecturas moleculares que se han establecido y caracterizado. La química de los tiofenos está bien establecida y ha sido desarrollada por mucho tiempo. Existen varios métodos para funcionalizar el anillo de tiofeno,¹⁴ pero lo más importante es que los tiofenos son bloques de construcción ideales en reacciones de acoplamiento catalizadas por metales, que es la base para la síntesis de la mayoría de

materiales π -conjugados.¹⁵ Estas características los hacen excelentes candidatos en el diseño y síntesis de nuevos materiales π -conjugados.

En 1987 Roncali y colaboradores compararon las propiedades electroquímicas y ópticas de politiofeno PT, polibitiofeno PBT y politertiofeno PTT. La conductividad del primer polímero en su estado dopado fue de 100 S cm^{-1} mientras que la del tercero también en estado dopado decreció hasta 0.005 S cm^{-1} . Este descenso en la conductividad fue atribuido a que el radical catión formado durante la oxidación anódica en el tertiofeno puede darse en la posición α y β en uno de los tiofenos extremos con la misma facilidad, ya que la especie radicalaria en posición α ó β se estabiliza de manera similar en el sistema de tertiofeno. Al existir enlaces de carbono α , β' la extensión de la conjugación se ve limitada influyendo directamente en el bandgap y finalmente en la conductividad. Por otra parte en la polimerización electroquímica del tiofeno la posición más reactiva es la α formando enlaces de carbono α , α' lo que permite conseguir polímeros con una apropiada extensión de la conjugación y por ende mejor conductividad (Esquema 3.1).¹⁶ En la electropolimerización del poli(3-metil)tiofeno, la eliminación de enlaces α , β' permitió conseguir un polímero con alta conductividad,¹⁷ y reducir el bandgap de 2.20 a 1.80 eV.¹⁸

Aunque la polimerización química del 2,5-dibromotiofeno por una reacción de deshalogenación-policondesación mediada por un catalizador de Ni(0) es muy eficiente,¹⁹ el politiofeno obtenido presenta graves problemas de solubilidad y por consiguiente pobre procesabilidad, necesaria para todas las aplicaciones.



Esquema 3.1 Electropolimerización de tiofeno y tertiofeno.

Por esto, la introducción de cadenas laterales en el polímero mejora la solubilidad del mismo y es así que se desarrollaron los poli(3-alkil)tiofenos (P3AT)s.¹² Sin embargo, un 3-alkiltiofeno puede tener diferente regioquímica al momento de acoplarse con el siguiente monómero durante la reacción de polimerización (Figura 3.5), originando polímeros regioregulares y

polímeros regioaleatorios, con diferentes propiedades. Por ejemplo en estudios de absorción UV-Vis, una película de poli(3-hexiltiofeno) regioregular tiene un pico máximo en 504 nm, mientras que una película del polímero regioaleatorio un pico máximo en 480 nm.²⁰ Esto significa que el polímero regioregular tiene una transición $\pi\text{-}\pi^*$ en una energía más baja, lo que demuestra una mayor conjugación. Esto es porque la cadena del polímero regioregular forma una conformación más plana que facilita el solapamiento de los orbitales π de cadenas intermoleculares (ver Figura 3.6).²¹ En muchos estudios los poli(3-alkil)tiofenos regioregulares tienen conductividades entre $100\text{-}1000\text{ S cm}^{-1}$ con un promedio de 600 S cm^{-1} , mientras que sus análogos regioirregulares bajo las mismas condiciones, presentan conductividades entre $0.1\text{-}20\text{ S cm}^{-1}$ con un promedio de 1 S cm^{-1} ; todos estos resultados fueron obtenidos cuando los polímeros fueron dopados con yodo.^{20, 22}

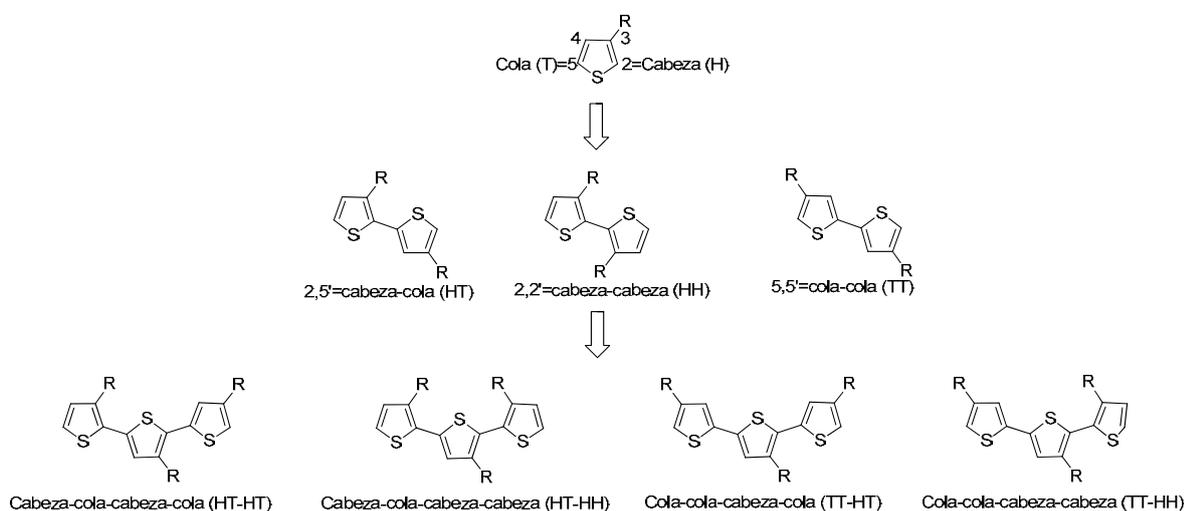


Figura 3.5 Posible regioquímica en los acoplamientos de los 3-alkiltiofenos.

Como se ve en la Figura 3.5, la falta de simetría de un 3-alkiltiofeno puede originar 3 diferentes regioisómeros cuando dos anillos de 3-alkiltiofeno se acoplan en las posiciones 2 y 5. Cuando se acoplan 3 moléculas de 3-alkiltiofeno, el proceso es más complicado, ya que son 4 los regioisómeros que se forman. La orientación de acoplamiento en las que el polímero llega a ser regioregular es la de cabeza-cola (HT). Los acoplamientos cabeza-cabeza (HH) causan una estructura estéricamente torcida en el esqueleto del polímero originando una pérdida de la conjugación π (Figura 3.6). Esto se atribuye principalmente a la interacción repulsiva entre el grupo alquílico en la posición 3 del heterociclo y el par de electrones libres del azufre o también a la interacción repulsiva entre las cadenas alifáticas de dos anillos alternados. Estas

interacciones estéricas causan mayores bandgaps y la consecuente disminución de la conductividad.¹²

Existen 2 formas de evitar la formación de polímeros regioaleatorios al introducir cadenas solubilizantes en los precursores de materiales conjugados. La primera forma, y más obvia, es funcionalizar las posiciones 3 y 4 del tiofeno con grupos funcionales simétricos de un tamaño adecuado para evitar los efectos estéricos mencionados. La segunda forma es mediante la generación regioespecífica *in situ* de un reactivo organometálico de zinc²³ o magnesio²⁴ en la posición 5 de un 2,5-dihalo-3-alkiltiofeno, o un reactivo organometálico en la posición 5 de un 2-halo-3-alkiltiofeno^{22a} y su posterior acoplamiento mediado por un catalizador de níquel ó paladio.

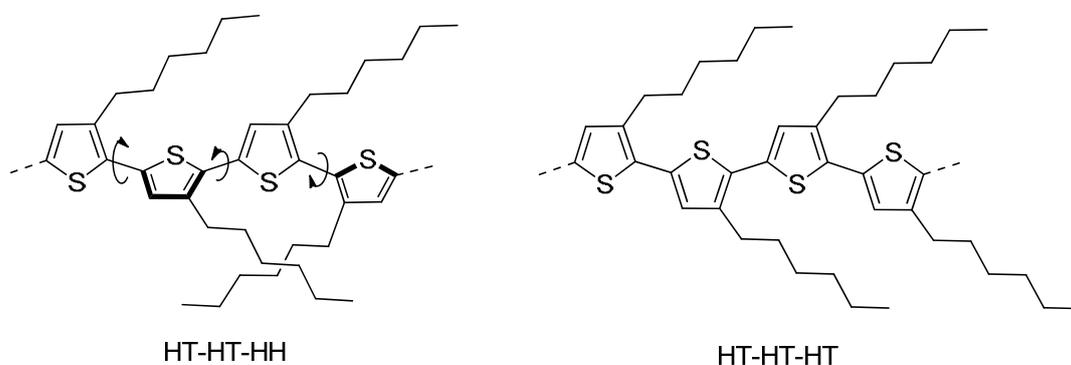


Figura 3.6 a) P3AT regioirregular en estructura no plana. b) P3AT regioregular en estructura plana.

Uno de los diseños más exitosos en la síntesis de polímeros conductores es la del 3,4-etilendioxitiofeno (EDOT) **4a**. La polimerización de este monómero se da exclusivamente en las posiciones α (2 y 5), gracias a la simetría, evitando por completo la formación de enlaces α , β' que causan defectos de conjugación, y que afectan directamente en la conductividad.²⁵ Además, existe una rigidificación de la cadena polimérica mediante interacciones no enlazantes que se dan entre el orbital de antienlace del átomo de azufre de un anillo de tiofeno y los electrones no compartidos de un átomo oxígeno de un sistema de 3,4-etilendioxitiofeno vecino, mediante una interacción de orbitales $n_O \rightarrow \sigma_S^*$.²⁶ Esta autorigidificación permite una buena planaridad y extensión de la conjugación,²⁷ que disminuye el bandgap y aumenta la conductividad.

Otro factor estructural importante en el diseño del EDOT, es la incorporación de los grupos alcóxidos. Estos sustituyentes disminuyen el potencial de oxidación del monómero (lo cual significa una reducción de la energía necesaria para llevar a cabo la electropolimerización) y

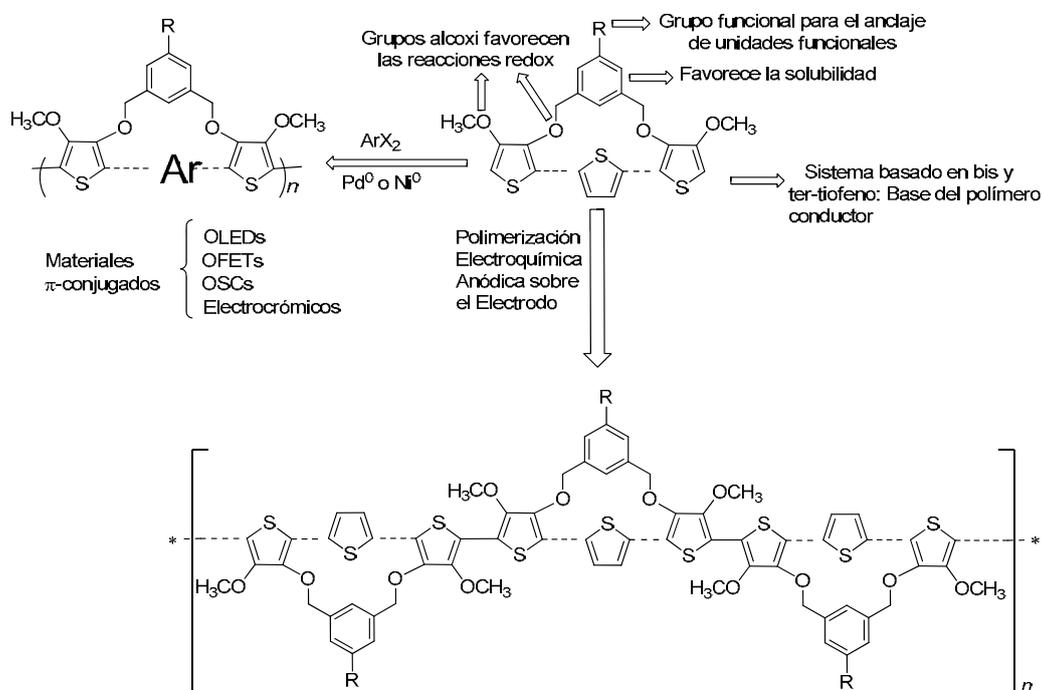
estabilizan la forma oxidada o dopada de los polímeros. Además, la tensión en el anillo que forma el grupo etilendioxi, no permite una conjugación óptima entre los electrones no compartidos de los dos átomos de oxígeno y el fragmento de tiofeno, esto es el origen de la gran reactividad de cadenas largas durante el proceso de electropolimerización, ya que los radicales catión no son estabilizados completamente.

Todos los factores estructurales antes mencionados proporcionan un polímero (PEDOT) obtenido electroquímicamente con un bandgap de 1.6 eV.²⁸ Por otro lado, se pueden obtener valores de conductividad en un rango 1-650 S cm⁻¹ en PEDOT obtenido electroquímicamente, dependiendo del electrolito soporte que se utilice durante la oxidación anódica del EDOT.²⁹

El uso de tertiofeno en la electrosíntesis de polímeros se ha estudiado ampliamente,³⁰ debido a que éstos presentan un potencial de oxidación menor al del tiofeno, sin embargo los polímeros obtenidos tienen baja extensión de la conjugación y baja conductividad debido a la formación de enlaces α , β' , como se mencionó anteriormente. Además, debido a que estas moléculas forman carbocationes muy estables, son poco reactivos generando cadenas cortas. No obstante, en el medio del sistema trimérico se puede insertar un anillo aromático construido a la medida, lo cual representa algunas ventajas como la construcción alternada con bloques aceptores y donadores o la estabilización de anillos inestables fusionados a éste.⁶ Por ejemplo, la introducción de tieno[3,4-b]pirazinas **XVII** funcionalizadas en el centro del tertiofeno produjo polímeros con bandgaps menores al politertiofeno con valores entre 1.00 y 1.5 eV.³¹ Otro ejemplo es la introducción de benzotiadiazol **XVIII**, esta estrategia permite reducir el nivel LUMO por la introducción de un grupo electroattractor que se ve reflejado en el bajo valor de bandgap a casi 0.90 eV del polímero correspondiente.³² Además, este sistema presenta casi una completa coplanaridad debido a la rigidificación que le proporcionan las interacciones no enlazantes entre los átomos de nitrógeno del heterociclo central con los átomos de azufre de los tiofenos.³³

La incorporación de la unidad de EDOT (un 3,4-dialcoxitiofeno) en la estructura de los precursores de polímeros conductores, representa un enfoque que ha permitido el desarrollo de un gran número de polímeros funcionales con un amplio campo de aplicaciones potenciales.²⁵ Esto se debe a su fuerte efecto electrodonador que ayuda a modular el bandgap, a la gran reactividad de las posiciones α y a la posibilidad de interacciones no covalentes entre los átomos de azufre y oxígeno con otros heteroátomos de sistemas π -conjugados. Ésta constituye una gran ventaja, en el diseño de estructuras triméricas con respecto a los tiofenos. Como ejemplo de lo anterior las moléculas **XVII** y **XVIII** del Esquema 3.2, en comparación a sus

Por lo tanto, en este trabajo se propuso el siguiente diseño molecular basado sistemas de bis y tertiofeno 3,4-dialcoxisustituidos para cumplir con los requerimientos antes planteados (Esquema 3.3):



Esquema 3.3 Nuevos sistemas bis y tertiofénicos como precursores de materiales π-conjugados.

La reactividad de estos sistemas en una reacción de polimerización electroquímica está asegurada por la presencia de los grupos alcoxilo, que además impedirán la formación de enlaces carbono-carbono α, β' por estar sustituidos en la posición 3 y 4 del tiofeno. La coplanaridad puede ser alcanzada en el polímero por interacciones no covalentes S-O, no así en el precursor como tal. La solubilidad y las interacciones entre cadenas serán facilitadas por la presencia del puente α,α'-*m*-dioxixileno. Además, este puente puede ser usado para anclar grupos funcionales electroactivos por lo que son útiles como bloques donadores en la síntesis de sistemas π-conjugados y polímeros conductores.

HIPÓTESIS

“Los sistemas de bis y tertiofeno 3,4-dialcoxisustituidos con puente α,α'-*m*-dioxixileno pueden ser útiles en la preparación de polímeros π-conjugados”.

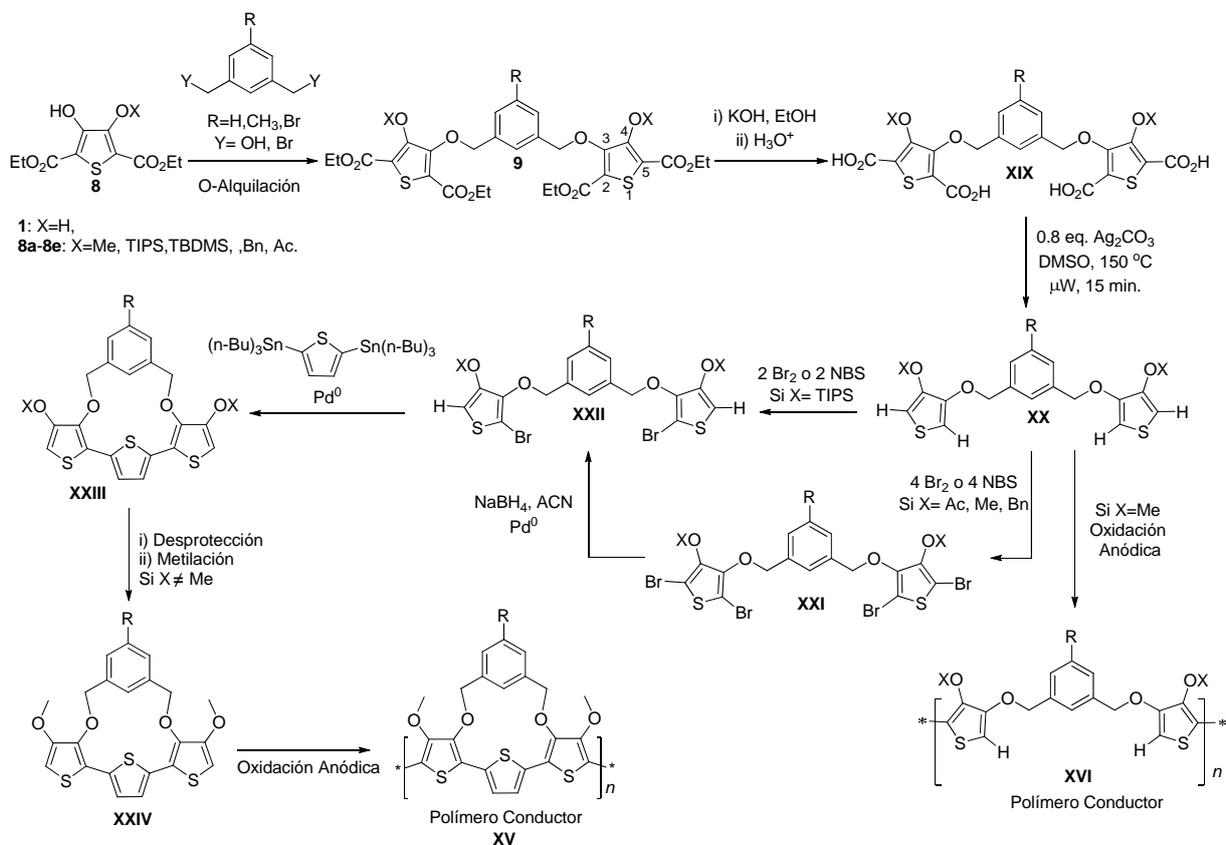
OBJETIVOS

- Sintetizar sistemas bistiofénicos y tertiofénicos que sirvan como precursores de materiales π -conjugados.
- Aplicar la metodología de protodescarboxilación aromática mediada con $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{AcOH}$ desarrollada en el capítulo 1, en la preparación de sistemas de bis y tertiofeno 3,4-dialcoxisustituidos.
- Evaluar el potencial de estos compuestos en la preparación de polímeros conductores mediante una reacción de polimerización anódica.
- A partir de una reacción de acoplamiento arilo-arilo con los sistemas de bis y tertiofeno, sintetizar polímeros π -conjugados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis de bis y ter-3,4-dialcoxitiofenos con puente α, α' -*m*-dioxileno.

Se propuso una ruta sintética de 7 pasos consecutivos para la obtención de tres sistemas tertiofénicos a partir del compuesto **1** (Esquema 3.4). El paso 1 consiste en la formación del sistema bistiofénico con puente α, α' -*m*-dioxileno **9**, por medio de una reacción doble *O*-alquilación a partir de un derivado monoprotectido **8**. Los pasos 2 y 3, se emplearían para poder lograr la eliminación de los grupos carboxi en las posiciones 2 y 5 de los anillos de tiofeno. En estos pasos se aplicaría la metodología de preparación de 3,4-dialcoxitiofenos desarrollada en el capítulo 1. Si el sistema de bistiofeno está sustituido con metóxido en la posición 4 del tiofeno, se probará en una reacción de polimerización electroquímica. En el paso 4, la presencia de un grupo voluminoso en la posición 4 del tiofeno, puede permitir una bromación regioselectiva en la posición 2. Si la bromación regioselectiva no fuera posible, se trataría de hacer una desbromación regioselectiva con el sistema $\text{Pd}^0/\text{NaBH}_4$ a partir de un derivado tetrabromado. Una vez sintetizado el derivado dibromado con el halógeno en posición 2 de cada tiofeno, y mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Stille se incorporaría el tiofeno central en la estructura del tertiofeno, en el paso 5. Finalmente, en el paso 6 se removería el grupo protector del grupo hidroxilo de la posición 4 del tiofeno y se metilaría. El monómero de tertiofeno sería evaluado también en una reacción de oxidación anódica.

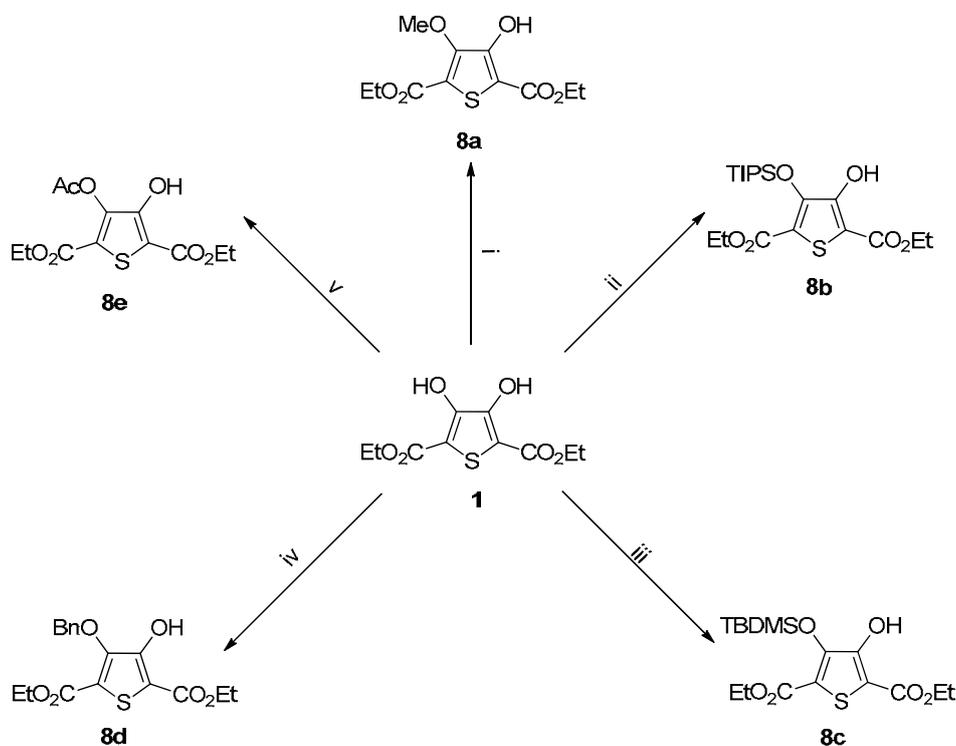


Esquema 3.4 Ruta de síntesis propuesta para la obtención de sistemas bis y tertiofénicos con puente α, α' -m-dioxileno

Preparación de derivados monoprottegidos de 2,5-dicarboetoxi-3,4-dihidroxitiofeno **1**:

La formación del puente α, α' -m-dioxileno, por medio de una reacción doble O-alquilación de Williamson a partir de **1** (en ligero exceso) y α, α' -m-dibromoxileno con la adición lenta de base, fue la estrategia seguida para evitar el uso de algún derivado monoprottegido de **1** (**8a-8e**). Esta estrategia fue explorada ampliamente en estudios anteriores,³⁷ consiguiendo como máximo un rendimiento de 12% para la obtención de **12**, por esta razón se decidió usar un derivado monoprottegido **8**; el Esquema 3.5 muestra los derivados monoprottegidos que se prepararon. Un derivado monometilado es suficientemente robusto para soportar las condiciones básicas necesarias de hidrólisis y protodescarboxilación de los pasos 2 y 3 del Esquema 3.5 y además, se evitaría el paso 7 en la ruta de síntesis propuesta. La monometilación directa de **1** se intentó mediante una reacción de alquilación con 1 equivalente de yodometano y diversas bases (NaH y NEt₃) en DMF a temperatura ambiente; y con carbonato de metilo como disolvente y reactivo a una temperatura de 100 °C, K₂CO₃ como base

y bromuro de tetrabutilamonio como catalizador de transferencia de fase, ya que la reacción se lleva a cabo en dos fases sólido/líquido,³⁸ pero en ninguno de los casos se logró obtener el producto en forma pura, este siempre estuvo acompañado del producto dimetilado **2g**. Las mezclas de este par de productos y la materia prima fueron imposibles de separar.



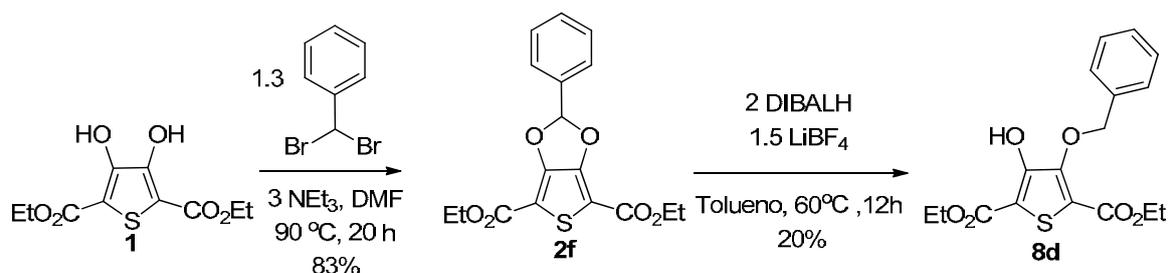
Condiciones de reacción: (i) a. 10 eq. CH₂N₂, DCM, r.t., 2 h. b. 1.5 eq. NaH, 1.2 eq. EtSH, DMF 150 °C, 3 h. 82% para 2 pasos. (ii) 1.1 eq. TIPSCl, 1.1 eq. NEt₃, DCM, 0 °C, 3 h, 95%. (iii) 1.2 eq. TBDMSCl, 1.5 eq. Imidazol, DMF, 0 °C, 3 h, 74%. (iv) a. 1.3 eq. dibromometilbenzene, 1.5 eq. NEt₃, DMF, 90 °C, 20 h, 83% b. 1 eq. **2f**, 1.1 eq. LiBF₄, 2. eq. DIBALH, Tolueno, 60 °C, 12 h, 20%. (v) 1.2 eq. Ac₂O, 1 eq. I₂, CHCl₃, reflujo, 3 h, 77%.

Esquema 3.5 Preparación de derivados **8** desde **1**.

Por lo tanto, la monometilación de **1** para obtener **8a**, se hizo en dos pasos. Una reacción de doble metilación para obtener el producto **2g** y después una monodesmetilación con 1.2 eq de etanotiolato de sodio obtenido *in situ* en el medio de reacción.³⁹ La doble alquilación se logró en rendimiento cuantitativo al tratar **1** con 10 eq. de diazometano, También se probó la reacción de doble metilación con sulfato de dimetilo, K₂CO₃ y acetona como disolvente a reflujo por 48 h, obteniéndose un rendimiento del 42%. La reacción de monodesmetilación por sustitución nucleofílica con etanotiolato de sodio tuvo un rendimiento de 82%, para obtener **8a**. Los grupos TIPS y TBDMS son grupos muy utilizados en la protección de fenoles⁴⁰ y fueron utilizados en la preparación de los compuestos **8b** y **8c**, haciendo reaccionar los cloruros correspondientes con

1 y trietilamina en CH_2Cl_2 e imidazol en DMF respectivamente. Se utilizaron condiciones de reacción suaves y tiempos de reacción cortos con buenos rendimientos en la preparación de estos derivados monoprottegidos (95 y 74% de rendimiento respectivamente). El control de la monosustitución es posible gracias al gran impedimento estérico que representa instalar un segundo grupo TIPS y TBDMS en el otro grupo hidroxilo de **1**. El grupo bencilo es muy estable en condiciones ácidas y básicas,⁴¹ lo cual representa una gran ventaja en la ruta sintética descrita en el Esquema 3.5. Sin embargo, la preparación del compuesto **8d** puede ser difícil si se hace por medio de metodologías de alquilación similares a las utilizadas en la preparación de **8a**. Además, la estrategia de dialquilación monodesprotección empleada en la preparación de **8a** podría resultar en mezclas difíciles de separar si se utilizan metodologías de desprotección del grupo bencilo basadas en reacciones de reducción.

Por estas razones, se probó una metodología alternativa, para esto se utilizó el éster **2f**. En esta molécula el grupo bencilo ya está instalado a manera de un dioxolano fusionado al tiofeno. En 1,2 ó 1,3-dioles protegidos con el grupo benzilideno (similares a **2f**) es posible en condiciones de reducción suaves, desproteger selectivamente uno de los 2 grupos de hidroxilo y dejar el otro con la función bencilo.⁴² Es así que esta estrategia fue aplicada en dos pasos consecutivos de reacción. El compuesto **2f** se preparó desde **1** con un rendimiento del 83%.⁴³ La apertura del dioxolano en **2f** mostró ser complicada, y sólo se logró obtener **8d** con un rendimiento de 20% utilizando 2 equivalentes de DIBALH (Esquema 3.6). Una exhaustiva optimización de las condiciones de reacción es importante para utilizar esta secuencia de reacciones en la preparación de 3,4-dialcoxitiofenos con diferentes sustituyentes alcóxido.



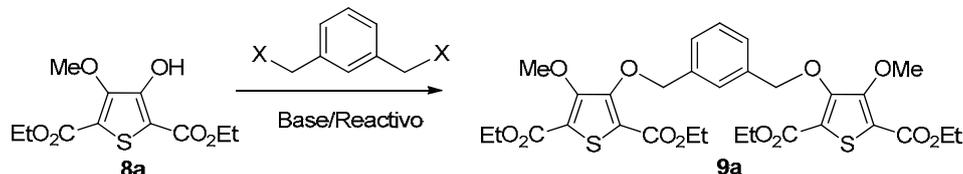
Esquema 3.6 Síntesis del derivado monoprottegido **8d**.

El compuesto **8e** fue sintetizado pensando en un derivado monoprottegido de bajo costo debido a que el grupo protector debe ser removido en etapas más avanzadas en la ruta de síntesis. La preparación del derivado monoacetilado se alcanzó en un buen rendimiento del 77% utilizando Ac_2O y una cantidad estequiométrica del ácido de Lewis I_2 . Disminuyendo la cantidad de I_2 existe una reducción en el rendimiento y un aumento del tiempo de calentamiento.

*Formación del puente α, α' -*m*-dioxixileno con los derivados monoprottegidos:*

La formación del sistema de bistiofeno **9a** a partir del derivado **8a** se intentó por varias metodologías. Por la metodología de Williamson se obtuvo el producto **9a** en bajos rendimientos y acompañado de subproductos de difícil separación por columna cromatográfica (Tabla 3.1) Se intentó la reacción de Williamson con varias bases: NEt_3 ,⁴³ NaH y NaOH,⁴⁴ teniendo mejores resultados con NaH. Con esta base, en 2 h de reacción se tuvo un rendimiento de 15% (ejemplo 2, Tabla 3.1) que no se pudo mejorar aumentando el tiempo de calentamiento de la reacción; por el contrario, éste disminuyó, así como la materia prima recuperada. Esto puede ser indicativo de la descomposición del producto **9a** e intermediarios. Se ha demostrado que en la alquilación de fenoles, el tiempo de reacción puede ser reducido si se utiliza calentamiento con microondas,⁴⁵ es así que la metodología de microondas fue aplicada con un mejoramiento en el rendimiento (21%) y una reducción drástica del tiempo de reacción (ejemplo 5, Tabla 3.1). Utilizando NaOH como base, se debía realizar la reacción en dos fases, para evitar la posible saponificación del grupo éster. Si bien se obtuvo 15% de rendimiento de **9a**, con esta metodología se logró obtener un 44% del producto de monoalquilación **9a'**.

Tabla 3.1. Optimización en la reacción de formación de **9a** a partir del compuesto **8a** vía reacción de Williamson.



Ejemplo	X	Base/Reactivo	Disolvente	T h	T °C	%Rendimiento	
						9a	M.P.recuperada
1	Br	NEt_3	DMF	20	90	9	54
2	Br	NaH	DMF	2	90	15	9
3	Br	NaH	DMF	72	90	15	7
4	Br	NaH	DMF	90	90	5	0
5	Br	NaH	DMF	0.25	150	21 ^a	18
6	Br	NaOH	Tolueno/ H_2O	18	100	15 ^b	44 ^c

^aCalentamiento con microondas. ^bReacción bifásica. ^cTBABr usado como catalizador de transferencia de fase.

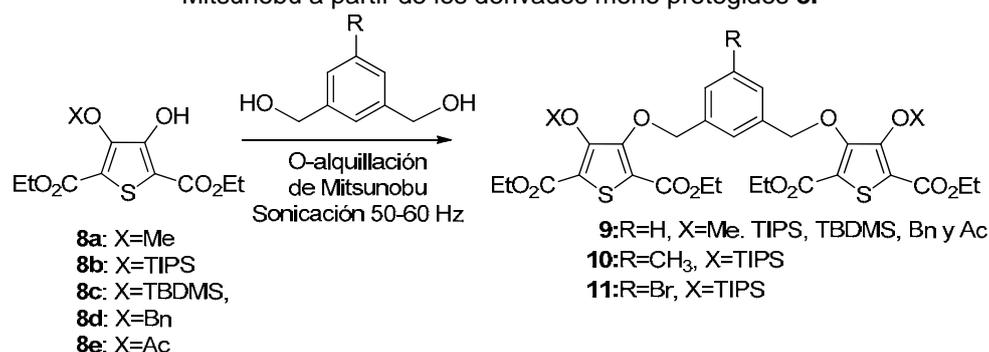
^cProducto de monoalquilación; determinado por ¹H RMN.

Esto permite especular que, los resultados logrados mediante la reacción de alquilación de Williamson bifásica, podrían ser mejorados aumentando el tiempo de reacción, aunque la

pureza de **9a** alcanzada de esta manera también debería ser mejorada. Como alternativa se aplicó la metodología de Mitsunobu asistida por sonicación en la síntesis de **9a**, la misma que ha sido utilizada previamente en el acoplamiento de fenoles y de alcoholes impedidos estéricamente,⁴⁶ reacción en la que se logró una reducción drástica del tiempo de reacción y una mejora en el rendimiento respecto al calentamiento convencional.

Se consiguió un rendimiento de 0% utilizando el par P(n-Bu)₃/DIAD (ejemplo 1, Tabla 3.1) y de 30 % al utilizar el par de reactivos PPh₃/DEAD (ejemplo 2, Tabla 3.2). Se logró un mejor rendimiento con la metodología de Mitsunobu asistido por sonicación que con la metodología de Williamson, con un corto tiempo de reacción de 30 min, además la pureza del producto obtenido es superior, tratándose de un sólido blanco a diferencia a los aceites amarillos conseguidos por la alquilación con base y el compuesto dibromado.

Tabla 3.2 Optimización en la reacción de formación del puente α, α' -*m*-dioxixileno vía la reacción de Mitsunobu a partir de los derivados mono protegidos **8**.



Ejemplo	R	X	Y	Reactivos	Disolvente	T °C	Tiempo h	% Rend.
1	H	Me	OH	DIAD/PPh ₃	THF	30	0.5	0
2	H	Me	OH	DEAD/PPh ₃	THF	30	0.5	30
3	H	TIPS	OH	DEAD/PPh ₃	THF	30	0.5	60
4	H	TIPS	OH	DEAD/PPh ₃ ^a	THF	60	16	32
5	H	TBDMS	OH	DEAD/PPh ₃	THF	30	0.5	40
6	H	Bn	OH	DEAD/PPh ₃	THF	30	0.5	11
7	H	Ac	OH	DEAD/PPh ₃	THF	30	0.5	26
8	CH ₃	TIPS	OH	DEAD/PPh ₃	THF	30	0.5	46
9	Br	TIPS	OH	DEAD/PPh ₃	THF	30	0.5	55

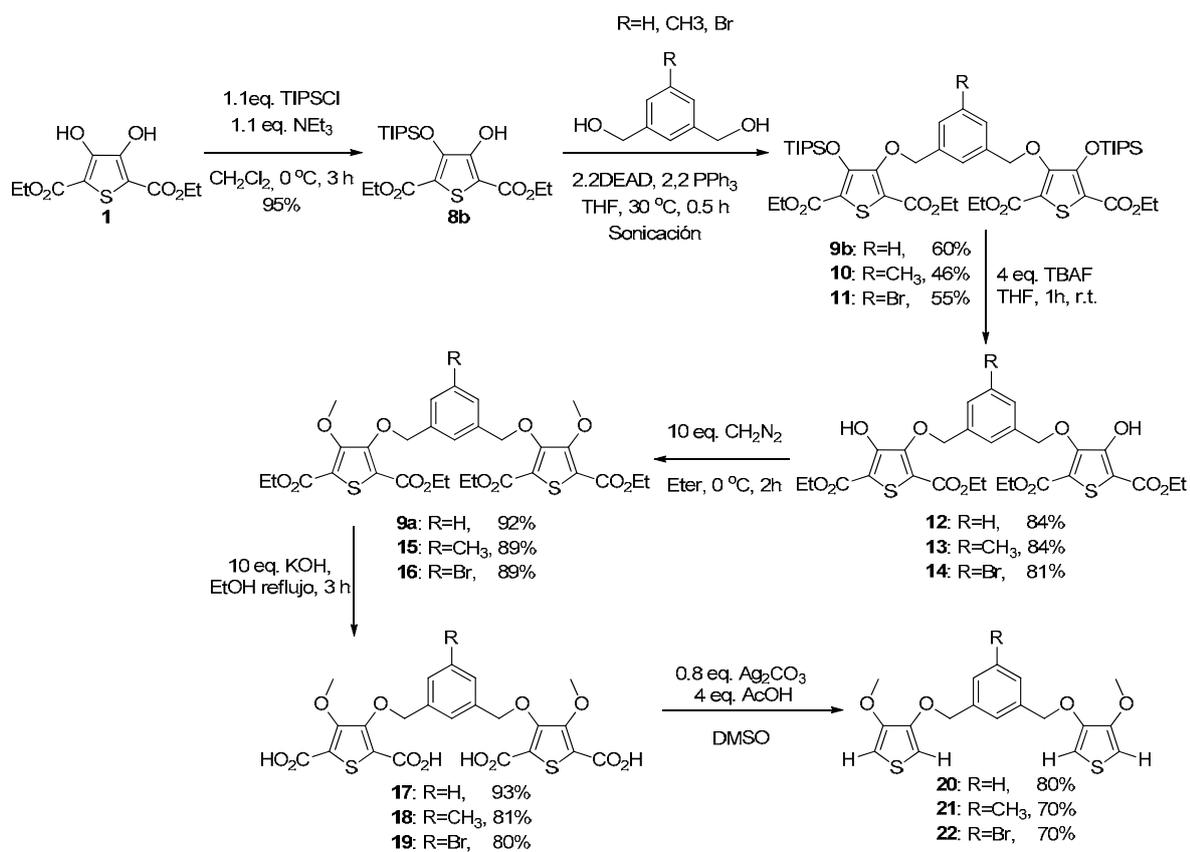
^aSin sonicación.

Al someter **8b** a la metodología de Mitsunobu asistida con sonicación, se alcanzó un rendimiento del 60% (ejemplo 3, Tabla 3.2), mientras que con la reacción de Mitsunobu con calentamiento convencional el rendimiento decae un 28% a pesar del calentamiento prolongado (ejemplo 4, Tabla 3.2), mostrando la ventaja de la sonicación para esta reacción. Para evitar la desprotección de los grupos TBDMS, Ac y conseguir buenos rendimientos, se prepararon los demás sistemas tipo **9** con las condiciones de reacción descritas en el ejemplo 3, de la Tabla 3.2 a partir de los derivados monoprottegidos **8c**, **8d** y **8e** con rendimientos inferiores al alcanzado con **8b** (ejemplos 5-7, Tabla 3.2).

Debido a que con el derivado monoprottegido con TIPS **8b** se consigue el mayor rendimiento en la formación del puente α,α' -*m*-dioxileno con R=H, se prepararon también los sistemas bistiofénicos **10** y **11** con rendimientos de 46 y 55%, respectivamente (ejemplos 8 y 9, Tabla 3.2). Es evidente que existe un factor electrónico que gobierna la reactividad en la formación del puente éter y que no había sido advertido antes de la preparación de las moléculas tipo **9** con R=H. Éste podría estar relacionado con la deslocalización efectiva de la carga negativa en el nucleófilo, mientras más eficiente sea esta, se logrará una mayor conversión de la materia prima en el producto; de acuerdo con el mecanismo de reacción de la sustitución nucleofílica bimolecular, los complejos nucleófilo-sustrato más estables, producirán una mayor cantidad de energía al convertirse en productos, es decir la reacción está favorecida termodinámicamente.⁴⁷ Por esto, **8b** es el que da mejores resultados, ya que presenta un mayor tamaño (debido al grupo TIPS) y menor carácter donador, lo que permite una más eficiente deslocalización de la carga negativa. Por otro lado, las diferencias observadas en la reacción de *O*-alquilación del derivado **8b** con alcoholes con diferentes grupos R podrían estar relacionadas con las diferencias de atracción electrostática entre el anillo aromático de los alcoholes y el nucleófilo.⁴⁸

*Preparación de los derivados bistiofénicos con puente α,α' -*m*-dioxileno*

Debido a que los puentes bistiofénicos con diferentes grupos R se prepararon con mejor rendimiento desde el derivado **8b**, la ruta sintética propuesta fue modificada adicionando un paso de desprotección con TBAF y otro de metilación con CH₂N₂ de los grupos hidroxilo (Esquema 3.7), esto debido a que el grupo TIPS no soporta condiciones de saponificación, como se demostró al intentar preparar el ácido **3j** (capítulo 1).

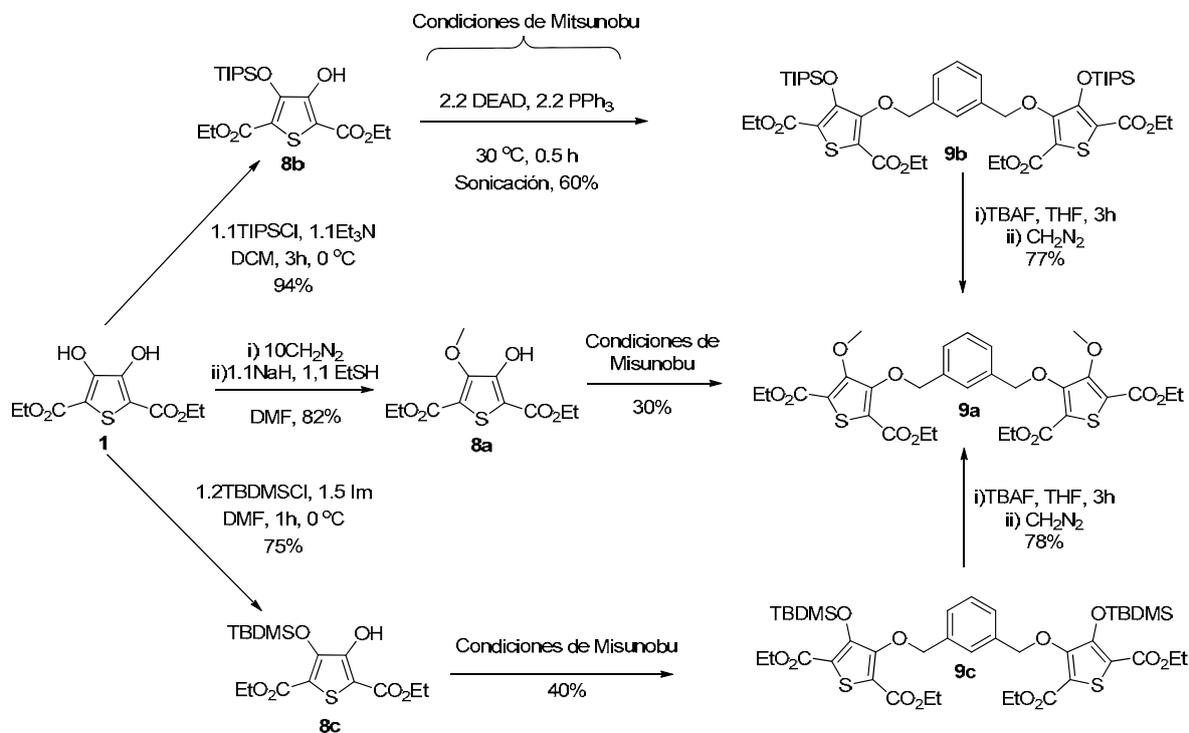


Esquema 3.7 Ruta de síntesis modificada para obtener bis-3,4-dialcoxitiofenos con puente α, α' -*m*-dioxixileno.

Siguiendo la ruta sintética propuesta en el Esquema 3.7 se obtuvieron las moléculas **12**, **13** y **14** a partir de **9b**, **10** y **11** respectivamente, al desproteger el hidroxilo del grupo TIPS con fluoruro de tetrabutilamonio con rendimientos del 81 al 84%. Además, estas moléculas se pueden obtener al someterlas a reflujo de etanol con 4 eq. de K_2CO_3 durante 8 h en un rendimientos de 60%. A continuación, los productos de desprotección se metilaron en rendimientos de alrededor del 90% utilizando diazometano como agente metilante, obteniéndose así **9a**, **15** y **16**. El derivado **8c**, se usó para generar el puente bistiofénico **9c** y se sometió a condiciones de desprotección y metilación consiguiendo **12** y **9a** en rendimientos similares que con **8b**, como se muestra en el Esquema 3.8.

Comparando estas 3 rutas de síntesis del compuesto **9a**, se encontró que la basada en **8b** es la más eficiente (43% para 4 pasos de reacción), a pesar de ser un paso más larga que aquella basada en **8a** (~25% para 3 pasos de reacción). Con la ruta de **8c** se obtuvo un rendimiento ligeramente menor (23% para 4 pasos de reacción) que con la ruta más directa.

Como se demuestra con esta comparación la reacción de formación del puente α,α' -*m*-dioxixileno es una reacción clave en la ruta de síntesis.



Esquema 3.8 Comparación de 3 rutas para obtener **9a**.

Los pasos de saponificación y protodescarboxilación son reproducibles para los tres derivados bistiofénicos **9a**, **15** y **16**, obteniéndose los ácidos **17**, **18** y **19** en rendimientos del 93% para R=H 81% para R=CH₃ y 80% para R=Br. La protodescarboxilación con Ag₂CO₃/AcOH se hizo utilizando una metodología aplicada en diácidos 3,4-dialcoxitiofeno-2,5-dicarboxílicos desarrollada en el capítulo 1. Mediante calentamiento con baño de aceite a 120 °C durante 16 h se alcanzó un rendimiento de 60% para los tres derivados **20**, **21** y **22**, mientras que cuando la reacción se llevó a cabo usando calentamiento con microondas a 150 °C durante 0.25 h, se observó un incremento en el rendimiento al 80% para R=H, 70% para R=CH₃ y R=Br, demostrándose así la utilidad de esta metodología. El rendimiento global desde la materia prima **1** para 6 pasos de reacción optimizados fueron: 32% para **20**, 18% para **21** y 20% para **22**. El compuesto **20** (Figura 3.7) se pudo obtener por medio de la reacción de transesterificación del 3,4-dimetoxitiofeno **4g** con α,α' -*m*-dihidroxixileno en un rendimiento de 40%. Además, de esta reacción se logró aislar el producto **23** que es un ciclo de 18 miembros con dos unidades de tiofeno y dos unidades de *m*-xileno. Para mayores detalles ver el Anexo 1.

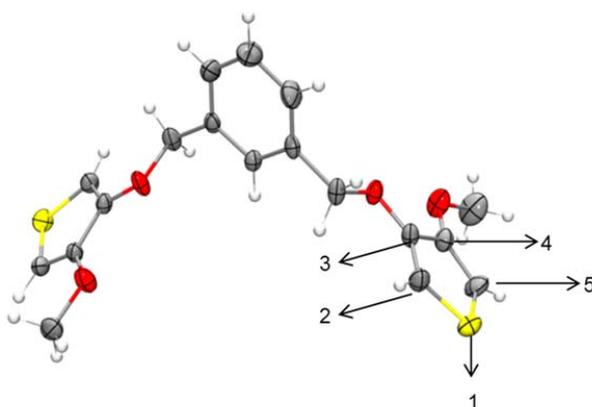
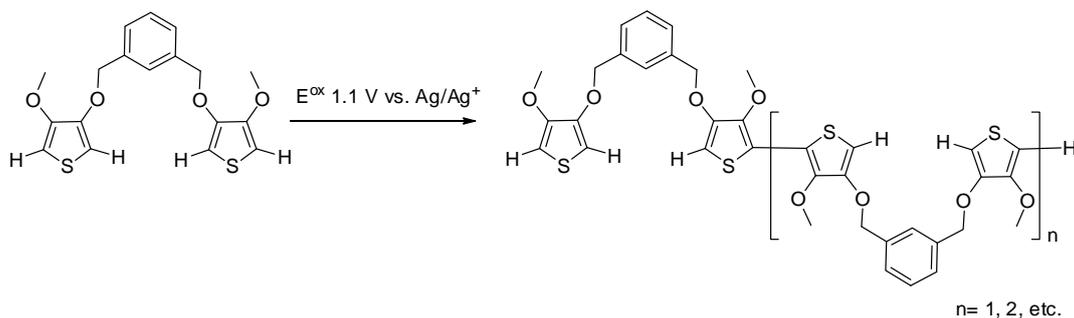


Figura 3.7 Estructura de **20** obtenida por DRX de monocristal, mostrando las posiciones en uno de los anillos de tiofeno.

Propiedades electroquímicas del producto 20:

Con el derivado **20** se intentó una reacción de electropolimerización por oxidación anódica en acetonitrilo y TBABF₄ como electrolito soporte (Esquema 3.9). En primer lugar se determinó la ventana de actividad o trabajo del medio de reacción (disolvente/electrolito) con un pico de oxidación en 2.09 V y un pico de reducción de -2.71 V, teniéndose una ventana de trabajo de aproximadamente 4.80 V. El pico de oxidación del compuesto **20** se determinó en 1.11 V (Figura 3.8a). Se hicieron varios intentos de electropolimerización de **20** utilizando voltamperometría cíclica a diferentes potenciales de oxidación máximos: 1.1, 1.2 y 1.5 V (Figura 3.8.b, c y d) frente al electrodo de referencia (E.R.) Ag/Ag⁺. Cuando existe electropolimerización, en el voltamperograma se observa un incremento en la corriente al pasar de un ciclo (o barrido de potencial) al otro,⁴⁹ debido al proceso de carga del polímero depositado sobre el electrodo de trabajo (E.T., ánodo) que en estos experimentos fue carbón vítreo. Para los tres experimentos ensayados se observó el fenómeno contrario, es decir una reducción de la corriente al sucederse un ciclo tras otro, que es indicativo del consumo de la materia prima **20** en las cercanías del E.T.. Si bien el compuesto **20** muestra un pico de oxidación en 1.1 V, que muestra la formación radical catión en las posiciones α del tiofeno, estas, pudieron reaccionar entre sí formando oligómeros muy estables y poco reactivos, inhibiendo la polimerización. Otra posible explicación puede ser que el radical catión formado en la posición 2 no puede reaccionar de una manera intramolecular con el radical catión en posición 2 del otro anillo de tiofeno del sistema de bistiofeno **20**, debido a que está muy distante, esto de acuerdo a una imagen que se obtuvo por DRX de monocristal (Figura 3.7).



Esquema 3.9 Reacción de electrooxidación anódica del compuesto **20**.

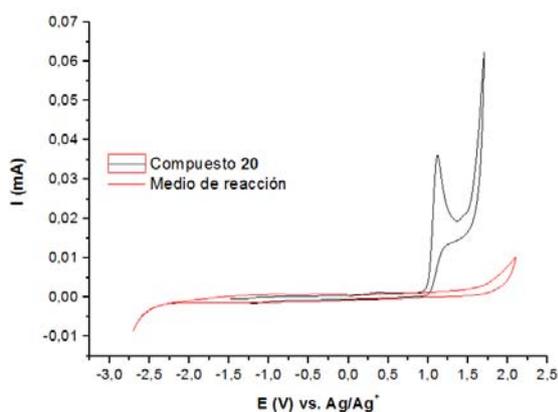


Figura 3.8a Determinación de la ventana de trabajo del medio de reacción y el potencial de oxidación de **20** por voltametría cíclica.

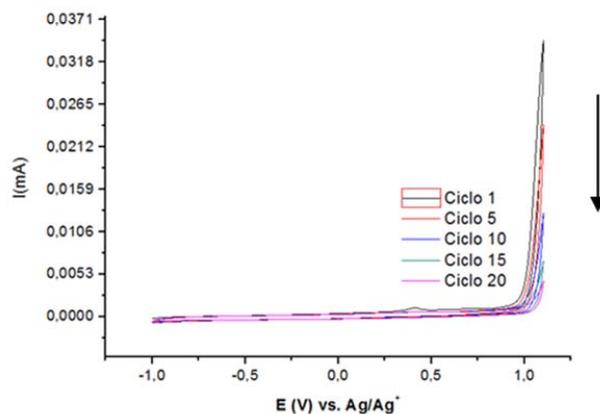


Figura 3.8b Voltametría cíclica de **20** 10 mM en ACN 0.1 M de TBABF₄ con $v=0.01 \text{ mV/s}$ usando un E.R. Ag/Ag⁺ Potencia I de oxidación 1.1 V.

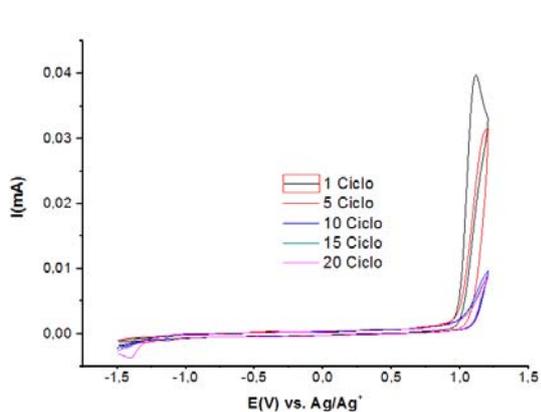


Figura 3.8c Voltametría cíclica de **20** 10 mM en ACN 0.1 M de TBABF₄ con $v=0.01 \text{ mV/s}$ usando un E. R. Ag/Ag⁺ Potencial de oxidación 1.2 V.

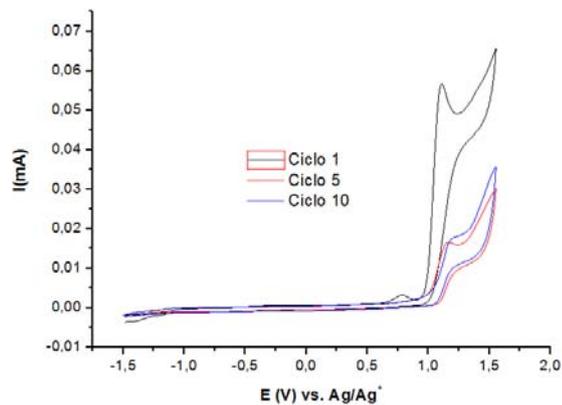


Figura 3.8d Voltametría cíclica de **20** 10 mM en ACN 0.1 M de TBABF₄ con $v=0.01 \text{ mV/s}$ usando un E.R. Ag/Ag⁺ Potencial de oxidación 1.5 V.

*Síntesis de los derivados de tirtiofeno con puente α , α' -*m*-dioxixileno:*

A partir del derivado **20** se intentó alcanzar el sistema de tirtiofeno-3,4-dialcoxitiofeno con puente α , α' -*m*-dioxixileno, siguiendo la ruta de síntesis propuesta en el Esquema 3.4. Se intentó bromar regioselectivamente con NBS la posición 2 de los anillos de tiofeno, controlando los equivalentes del reactivo halogenante y conociendo que la reacción de bromación aromática en un arilo sustituido con un grupo metoxi sucede en la posición *para* al grupo OCH₃ cuando la reacción se lleva a cabo en acetonitrilo. Sin embargo, esta metodología no se pudo aplicar exitosamente a la molécula **20**⁵⁰ obteniéndose una mezcla de 4 productos bromados el mono, bi, tri (**25**) y tetrabromado **26** al tratar el compuesto bistiofénico con 2.2 equivalentes de NBS, esto debido a que las posiciones α son electrónicamente equivalentes. La alternativa fue bromar las 4 posiciones α del tiofeno y después intentar una desbromación regioselectiva⁵¹ con reactivos organometálicos, los resultados se resumen en la Tabla 3.3.

La reacción de bromación se llevó a cabo en diclorometano y bajo sonicación para reducir el tiempo de reacción,⁵² obteniendo el producto deseado **24** con un rendimiento del 96% en forma de aceite, luego de 3 min de reacción. Se conoce que las reacciones de desbromación catalizadas con metales son sensibles a la pureza del compuesto bromado,⁵¹ disminuyendo su eficiencia si los productos son aceitosos, por lo cual se recrystalizó el producto tetrabromado **24** en acetona obteniéndose un polvo blanco, la segunda purificación provocó una reducción en el peso del producto original.

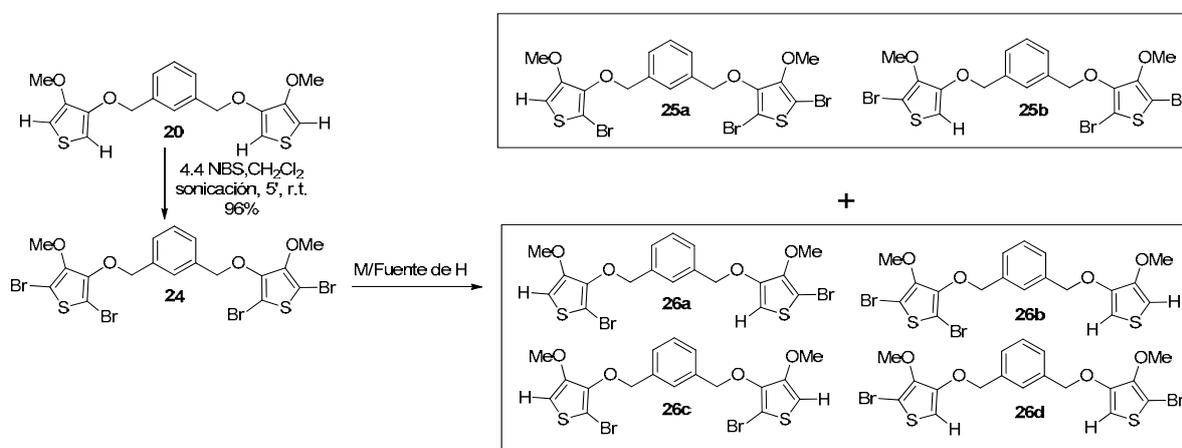
Para identificar si la desbromación era regioselectiva se tuvo que asignar previamente las señales de ¹H RMN de los hidrógenos α de los anillos de tiofeno del sistema **20**, esto se logró con el análisis de los experimentos de NOESY, ¹³C, HSQC y HMBC. Después de estos experimentos se pudo asignar: el hidrógeno en la posición 5 es aquel que tiene un $\delta = 6.18-6.17$ ppm y el hidrógeno en la posición 2 es aquel que tiene $\delta = 6.20-6.19$ ppm.

Para la reacción de desbromación, debido que ambas posiciones son electrónicamente equivalentes se buscó discriminar la posición más impedida estéricamente utilizando catalizadores voluminosos.

Dos estrategias se aplicaron en la desbromación de **24**, la primera se basó en la formación de un compuesto organometálico de **24** por intercambio de un átomo de bromo con un reactivo de Grignard,⁵³ o con un compuesto organolitado,⁵⁴ y la posterior hidrólisis neutra de los mismos. La segunda estrategia se basó en la desbromación catalizada con Pd e hidruro, controlando los equivalentes del último reactivo y el tiempo de reacción, esta estrategia ha sido exitosa en la desbromación regioselectiva de tiofenos polibromados.⁵⁵ En primer lugar se utilizó el *t*-BuMgCl

(ejemplos 1-5, Tabla 3.3). Se esperaba que a baja temperatura los efectos estéricos se intensificaran, pero la conversión fue reducida (ejemplos 1-2, Tabla 3.3). El rendimiento de la reacción aumentó con el incremento de la temperatura, además que el tiempo de reacción disminuía (ejemplos 3-5, Tabla 3.3) logrando un buen rendimiento en la desbromación del 77% cuando la reacción se llevó a cabo con un exceso del reactivo de Grignard y a reflujo de THF (ejemplo 6, Tabla 3.3). Lamentablemente, la regioselectividad alcanzada tuvo un relación 1:1 entre las posiciones 2 y 5 del tiofeno. La reacción con *n*-butillitio y TMEDA en éter a -70 °C no procedió debido a la baja solubilidad de **24** (ejemplo 6, Tabla 3.3).

Tabla 3.3 Condiciones de desbromación regioselectiva de **24**.



Ejemplo	Catalizador	%mol	T °C	Tiempo (h)	%Rendimiento		
					24	25	26
1	<i>t</i> -BuMgCl ^a	220	-10 -T.A.	16	40	0	27
2	<i>t</i> -BuMgCl ^a	300	-10 -T.A.	48	26	24	11
3	<i>t</i> -BuMgCl ^a	300	25	6	0	0	60
4	<i>t</i> -BuMgCl ^a	300	25-60	1	0	0	70
5	<i>t</i> -BuMgCl ^a	400	60	3	0	0	77
6	<i>n</i> -BuLi/TMEDA ^b	200	-78	1	70	0	0
7	Pd[P(Ph) ₃] ₄ /NaBH ₄ ^c	10/200	82	24	20	27	21
8	Pd[P(Ph) ₃] ₄ /NaBH ₄	10/200	110 ^d	0,5	64	0	0
9	Pd[P(Ph) ₃] ₄ /NaBH ₄	15/500	82	96	18	20	0
10	Pd[P(Ph) ₃] ₄ /NaBH ₄	20/500	82	24	43	15	6
11	Fosfinito/NaBH ₄	10/200	82	48	68	22	0
12	Pd(OAc) ₂ -SPhos/NaBH ₄	5/200	82	24	41	37	0

^aTHF como solvente. ^bEt₂O como disolvente. ^cACN como disolvente. ^dCalentamiento con microondas

La hidrogenación con NaBH₄ del compuesto **24** se intentó con las condiciones descritas en la literatura,⁵⁵ obteniéndose dos productos **25** y **26** en casi el mismo rendimiento en 24 h de reacción (ejemplo 7, Tabla 3.3). Para disminuir el tiempo de reacción se utilizó calentamiento con microondas sin la generación de ningún producto (ejemplo 8, Tabla 3.3). Después se aumentó la carga de hidruro y catalizador, reacciones en las que el producto principal fue producto tribromado **25** (ejemplos 9 y 10, Tabla 3.3). Se usó el fosfinito de paladio (II) descrito en el capítulo II buscando un mayor efecto estérico pero otra vez se alcanzó el producto **25** en bajo rendimiento (ejemplo 11, Tabla 3.3). Finalmente, debido a que en el sistema **24** los átomos de bromo tienen en las posiciones vecinas 3 y 4 un grupo electrodonador, se empleó un ligante con mayor reactividad, el S-Phos, logrando la mejor conversión al producto **25**, en un 37% (ejemplo 12, Tabla 3.3). La relación de regioselectividad, en la reacciones con Pd es casi 2:1 entre las posiciones 2 y 5. El catalizador con mayor regioselectividad es el Pd[P(Ph)₃]₄. Aunque la separación entre los 4 regioisómeros de **26** puede ser posible, el rendimiento del producto esperado sería muy bajo, inconveniente para el paso 8 de una ruta de síntesis de 10 pasos desde **1** (ver Esquema 3.7).

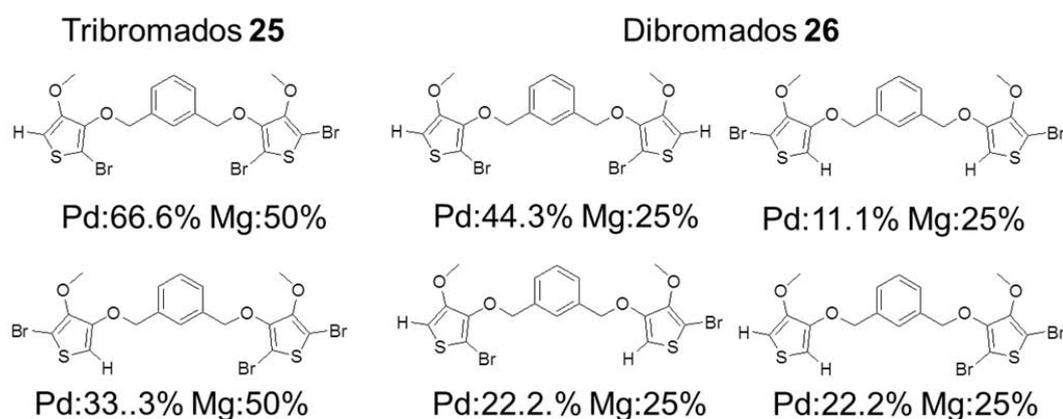


Figura 3.9 Resumen de la regioselectividad en la reacción de desbromación de **24**.

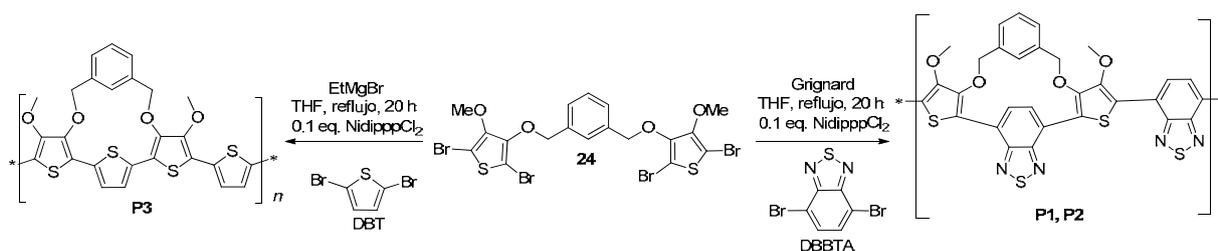
En un intento por introducir un grupo voluminoso en el hidroxilo sobre el carbono 3 de los anillos de tiofeno para dirigir la reacción de bromación regioselectivamente, se pensó introducir el grupo tritilo en el compuesto **12** debido a que este grupo es estable a las condiciones de hidrólisis básica,⁵⁶ como la saponificación y protodescarboxilación, y es muy utilizado en la protección de grupos hidroxilos de alcoholes. Lamentablemente las condiciones de reacción ensayadas⁵⁷ (DMAP 10%, piridina, 70° C y 90° C , 16 h) no dieron el producto protegido. Con

estos resultados negativos en mano, se decidió no preparar los derivados tertiofénicos a partir de los derivados bistiofénicos; pero si fueron utilizados para generar polímeros π -conjugados.

Preparación y caracterización de polímeros derivados de sistemas bistiofénicos.

El producto **24** se polimerizó con dibromotiofeno (DBT) y dibromobenzotiadiazol (DBBTA) en 3 reacciones de polimerización química mediante la reacción de Kumada para conseguir materiales π -conjugados que tengan en su estructura el bis-3,4-dialcoxitiofenos con puente α,α' -*m*-dioxixileno (Tabla 3.4). Se intentó aprovechar que los sistemas de bistiofeno sintetizados son moléculas ricas en electrones para formar polímeros del tipo aceptor-donador, que son muy utilizados en la construcción de celdas solares orgánicas.⁵⁸ En este sentido se utilizó el dibromobenzotiadiazol como bloque electroattractor, y el dibromotiofeno para formar polímeros de tertiofeno 3,4-dialcoxisustituidos. Ambos compuestos dibromados fueron sintetizados por metodologías descritas en la literatura.⁵⁹

Tabla 3.4 Síntesis de materiales conjugados del tipo Donador-Aceptor.



Ejemplo	Puente 24	Dibromo	Grignard	Rendimiento
P1	1.5 eq	DBBTA ^a	t-BuMgCl ^b	21%
P2	1.5 eq	DBBTA ^a	EtMgBr ^c	55%
P3	1.5 eq	DBT ^d	EtMgBr ^c	73%

Se utilizó 0.15 mmol de puente **24** ^a3 eq. ^b5 eq. ^cy ^d 6 eq.

Se obtuvieron mejores rendimientos utilizando EtMgBr para formar (*in situ*) el organomagnesiano derivado de **24**. El rendimiento fue calculado, suponiendo que las estructuras de las unidades monoméricas son las representadas en la Tabla 3.5. El polímero **P1** es de color rojizo mientras que **P2** y **P3** son sólidos negros. Los tres polímeros son solubles en cloroformo, después de algunas horas de agitación. Esto permitió preparar películas de estos

materiales en electrodos de ITO (óxido de estaño e indio) mediante spin coating que se caracterizaron por espectroscopía UV-Vis y voltamperometría cíclica (Figura 3.10).

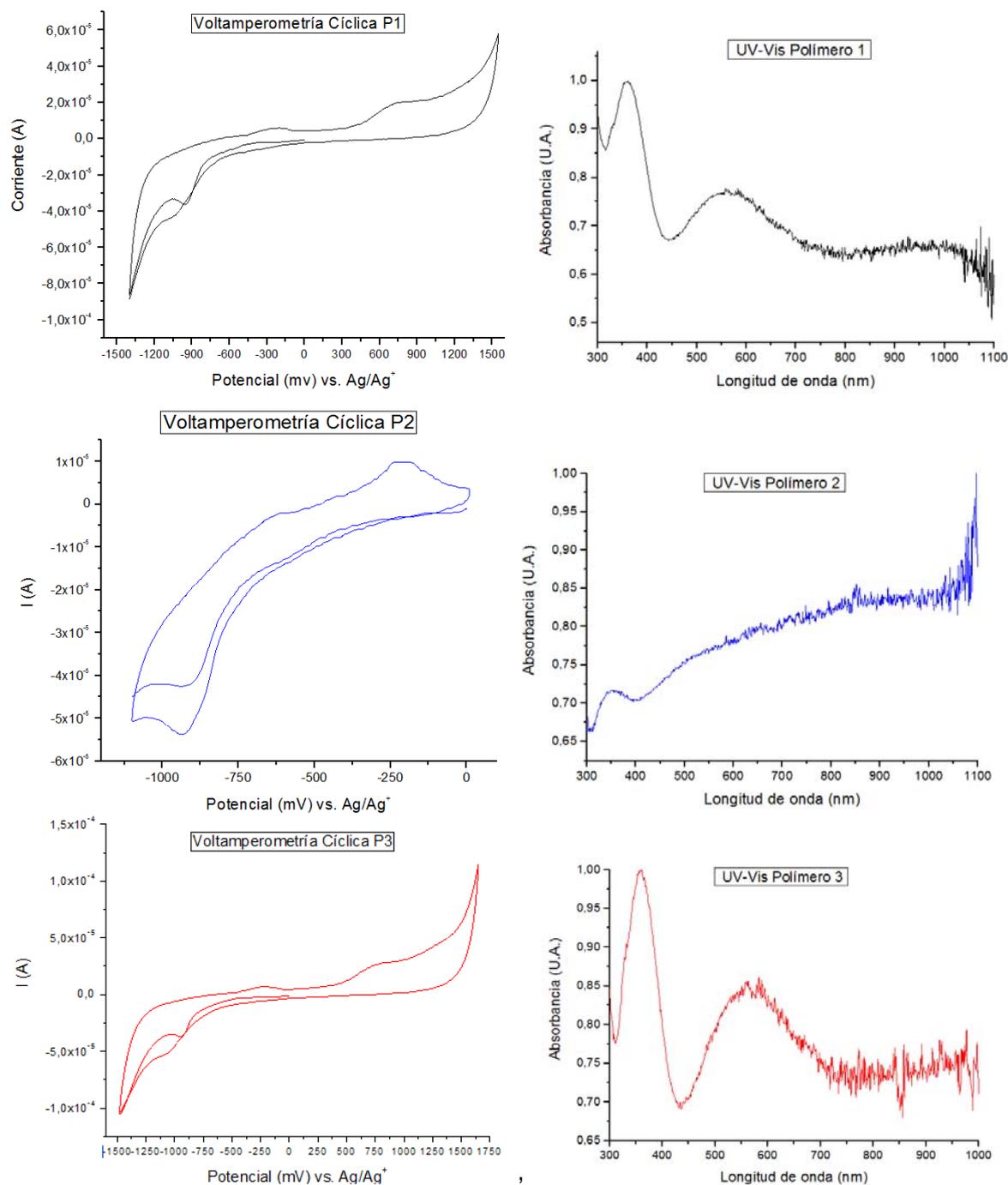


Figura 3.10 Espectros de UV-Vis y Voltamperogramas (ACN 0.1 M de TBABF₄ con $v=0.01$ mV/s usando un E.R. Ag/Ag) de los Polímeros P1, P2 y P3.

Los datos más relevantes de estas gráficas se recogen en la Tabla 3.5, excepto para el polímero **P2** cuya película se oxidó, impidiendo su correcta caracterización. Los espectros de UV-Vis de los polímeros **P1** y **P3** muestran 2 picos máximos de absorción en 358 nm y 567 nm para **P1**; 358 y 579 nm para **P3**. El pico de 358 nm puede deberse transiciones electrónicas del anillo aromático puente. Los picos de 567 y 579 nm son los de menor energía y muestran las transiciones π - π^* que reflejan la extensión del sistema de electrones π y la coplanaridad de las cadenas poliméricas que se encuentran como agregados en la película, mientras mayor la longitud de onda del pico máximo mayor será la conjugación en el polímero.¹² Además, con los picos de absorción máximos se determinó el bandgap óptico de los polímeros, que se calcula a partir de la longitud de onda (λ^{onset} , Figura 3.11) que es convertida a energía mediante la ecuación de Planck (Ecuación 1). En los voltamperogramas se encuentran los potenciales de oxidación y reducción onset, que son convertidos a energía de los niveles LUMO y HOMO, mediante las ecuaciones 2 y 3 y la energía de bandgap se obtiene por la diferencia entre el valor de energía de LUMO y el valor de energía del HOMO.⁶⁰

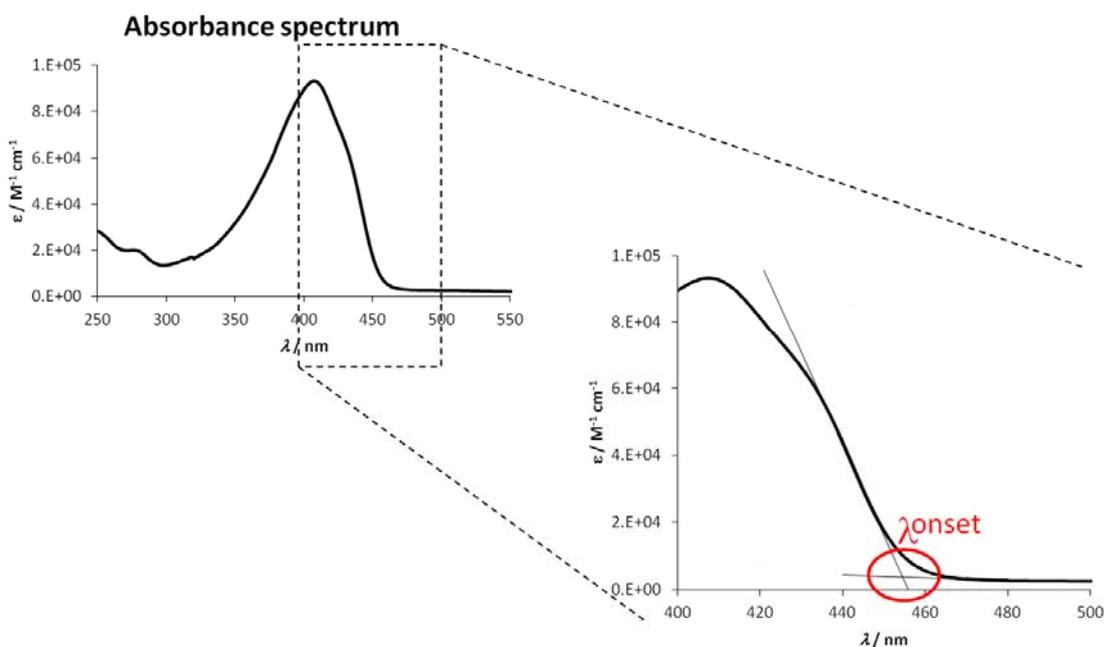


Figura 3.11 Determinación de la longitud de onda onset a partir de un espectro de absorción.

$$E_{\text{óptico}}^{\text{gap}} = \frac{hc}{\lambda_{\text{onset}}} \quad (1)$$

$$E_{\text{óptico}}^{\text{gap}} = \frac{1239.84187 \text{ eV nm}}{\lambda_{\text{onset}}(\text{nm})} \quad (eV) \quad (1)$$

$$E_{HOMO} = -e(E_{ox}^{onset} + 4.8)(eV) \quad (2)$$

$$E_{LUMO} = -e(E_{red}^{onset} + 4.8)(eV) \quad (3)$$

$$E_{elec}^{gap} = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (eV) \quad (4)$$

Donde:

h es la constante de Planck

C es la velocidad de la luz y

e es un factor de conversión 1eV/V.

El bandgap de los polímeros **P1** y **P3** es muy similar al del PEDOT, esto puede ser evidencia de que el diseño de estos comparte muchas características estructurales con el PEDOT.

Siguiendo las reglas de diseño en celdas solares propuestas por Scharber y colaboradores⁶¹ en las cuales se asumen una movilidad de los acarreadores de carga igual a $10^{-3} \text{ cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ un factor de llenado de 0.65 y una morfología óptima en la posible celda solar, se puede estimar la eficiencia de fotoconversión máxima $\eta_{\text{máx}}$ desde el bandgap óptico y los valores de E^{LUMO} , introduciendo estos valores en la gráfica mostrada en la Figura 3.12

Tabla 3.5. Caracterización de películas de **P1** y **P2** y posible eficiencia de fotoconversión.

Material	λ_{max} (nm)	E^{gap}			E^{HOMO} eV	E^{LUMO} eV	E^{gap}	
		Óptico eV	E red. (V)	E ox. (V)			Electroq. eV	$\eta_{\text{máx}}$
P1	567	1.72	-0.944	0.589	-4.889	-3.366	1.53	4
P3	579	1.69	-0.990	0.680	-4.980	-3.310	1.67	4
PEDOT	610	1.6-1.7	-0.650	-0.130				

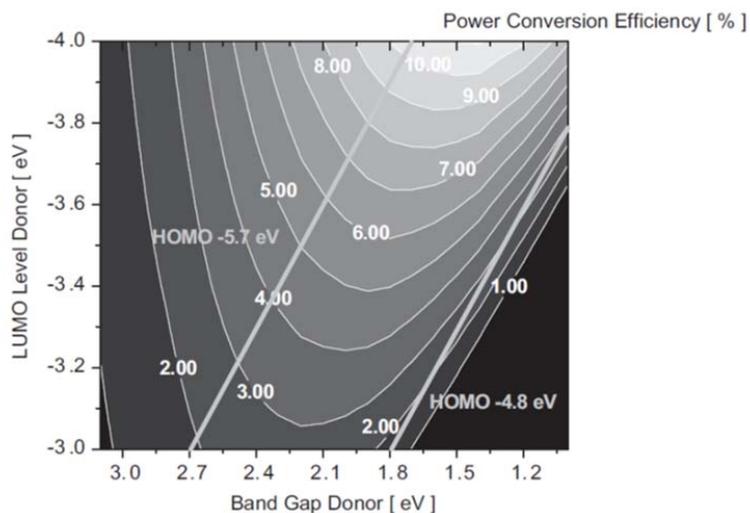
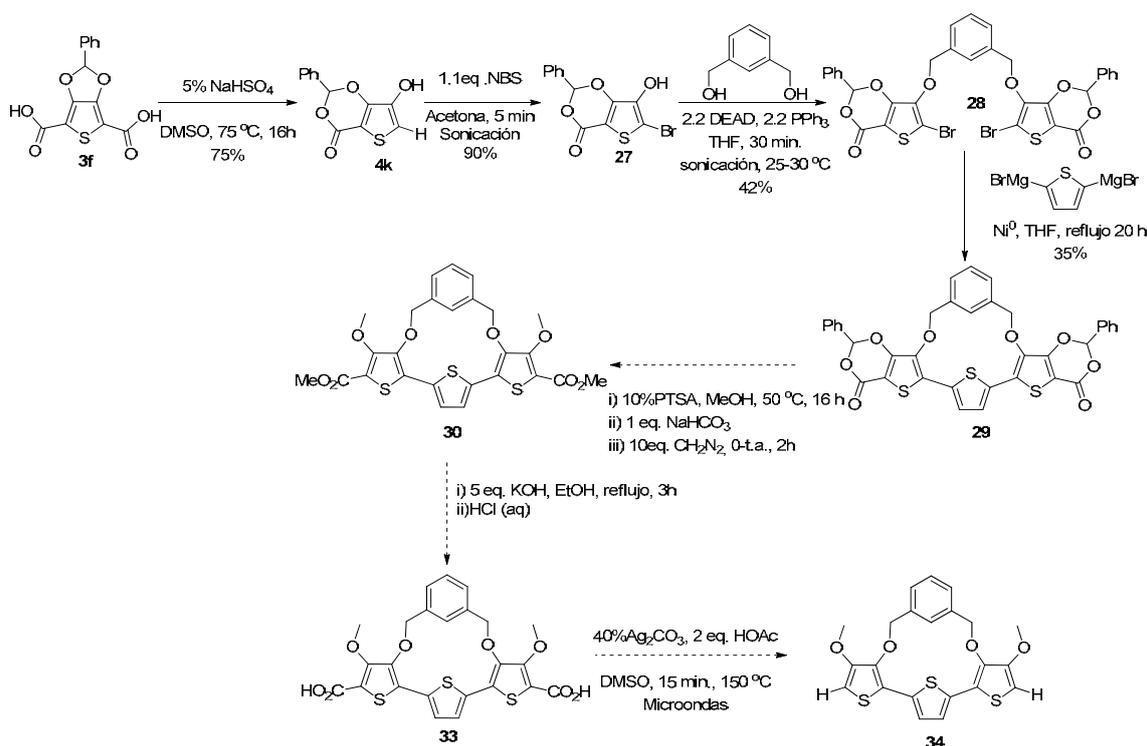


Figura 3.12 Gráfica de contornos para estimar la eficiencia máxima en una celda solar orgánica.⁶¹

La eficiencia máxima teórica de 4 es un valor medianamente bueno, ya que podría ser mejorado si se consigue obtener un polímero donador-aceptor a partir de un monómero que ya tenga instalado el grupo electroattractor, evitando los entrecruzamientos de cadenas que se dan durante la polimerización de **25**, los mismos que disminuyen la extensión de la conjugación incrementando el bandgap.

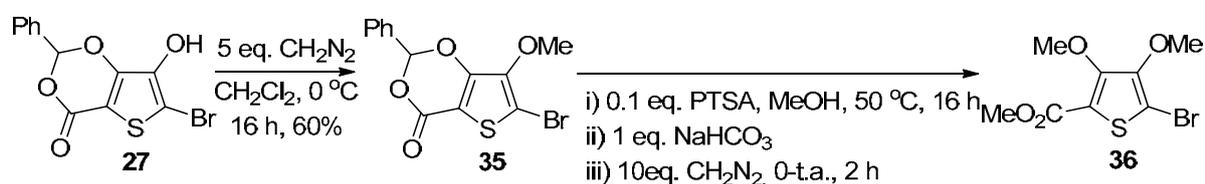
Finalmente, se intentó alcanzar los tertiofenos-3,4-dialcoxisustituidos con puente α,α' -*m*-dioxileno, a partir de la molécula **4k** mediante la ruta de síntesis propuesta en el Esquema 3.10.



Esquema 3.10 Ruta de síntesis alternativa para la obtención de tertiofenos-3,4-dialcoxisustituidos.

La molécula **4k** se pudo preparar en un rendimiento del 75% a partir del compuesto **3f**, mediante un calentamiento de 16 h en DMSO a 75 °C, en presencia de una pequeña cantidad de NaHSO₄. Este compuesto fue purificado por columna cromatográfica utilizando como eluyente mezclas de hexano:acetona debido a su alta polaridad. El compuesto **27** fue preparado con un rendimiento de 90% mediante bromación con NBS en acetona, esta reacción fue asistida por sonicación. Se decidió bromar el compuesto **4k** antes de la reacción de Mitsunobu para mejorar la solubilidad de los intermediarios y productos, y además para aumentar la acidez del hidroxilo y favorecer el acoplamiento con el diol.⁶² Fue necesario realizar un experimento ¹H-¹HCOSY para el compuesto **27** y corroborar su estructura, ya que el proton bencílico tiene un desplazamiento químico similar al de un hidrógeno α de tiofeno. La metodología de Mitsunobu desarrollada previamente en la formación de los puentes tipo **9** permitió obtener el compuesto **28** en un rendimiento del 42%. Este compuesto es clave para insertar grupos arilos en sistema de bis-3,4-dialcoxitiofenos con puente α, α'-*m*-dioxixileno. Para esto se exploró la reacción de Kumada, formando el reactivo de Grignard del 2,5-dibromotiofeno por intercambio halógeno/metal con el bromuro de etilmagnesio, calentando la mezcla por 2 h a temperatura de reflujo de THF. Posteriormente, se agregaron el catalizador de Ni(dppp)Cl₂ y el compuesto **28**

disuelto en THF, Después de 20 h de reacción se consumió la materia prima y se observó la formación de un precipitado marrón, insoluble en diclorometano, AcOEt y parcialmente soluble en DMSO y EtOH; después del análisis espectroscópico de ^1H RMN donde se observan señales en 6.63 (s, 2H) y 6.50 (s, 2H) que corresponden al carbono trisustituido de la lactona y los hidrógenos β del anillo de tiofeno respectivamente y además en 5.13 (s, 4H) señal que corresponde al metileno del sistema de *m*-dioxileno, estas señales son claras evidencias de que el producto obtenido es el compuesto tertiofénico **29** en 35% de rendimiento. Para explorar la reacción de desprotección/metilación se metiló con diazometano el compuesto **27** obteniéndose en un 60% el compuesto **35**. Este compuesto fue sometido a las condiciones de reacción mostradas al pasar de **29** a **30** en el Esquema 3.10, obteniéndose el compuesto **36** en forma impura en un rendimiento de 35% para dos pasos de reacción (Esquema 3.11)



Esquema 3.11 Reacción de desprotección del bencilideno en la molécula modelo **35**.

Dado que la secuencia desprotección/metilación da resultados no satisfactorios, y aunado a la baja solubilidad de **29**, se abandonó esta ruta de síntesis, buscando mejorar la solubilidad de los intermediarios en una nueva propuesta de síntesis que se resume en la sección de perspectivas. El resto de reacciones (saponificación y protodescarboxilación) en la ruta del compuesto **4k** no han sido aplicadas, pero han sido ampliamente exploradas en otros compuestos antes descritos, por lo que si se logra mejorar la síntesis del compuesto **29**, se habrá completado la ruta de síntesis de los derivados tertiofénicos.

CONCLUSIONES

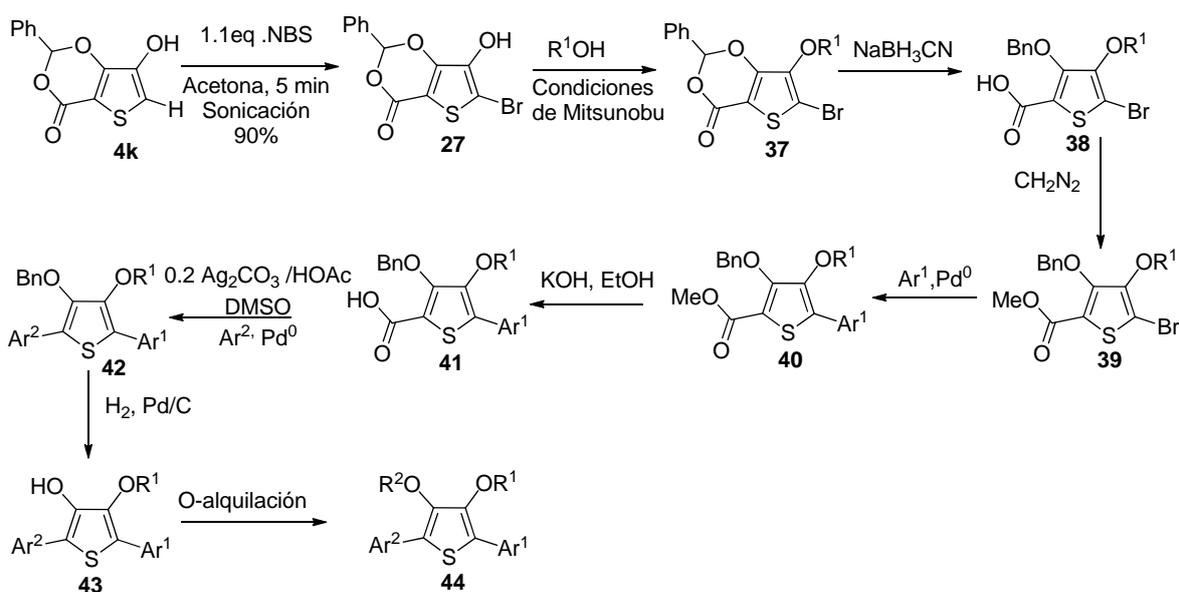
- Tres sistemas de bis-3,4-dialcoxitiófenos con puente α,α' -*m*-dioxileno fueron sintetizados en rendimientos entre el 15 y 30% en una propuesta sintética de 6 etapas. Se encontró que la selección del derivado monoprotegido, así como el uso de la reacción de Mitsunobu asistida por sonicación, son clave en la formación del puente α,α' -*m*-dioxileno. También se probó una ruta de 4 etapas basada en la transesterificación del 3,4-dimetoxitiófeno, con rendimientos inferiores.
- Las moléculas **20**, **21**, **22**, **23** y **24** que son derivados de los bistiofenos con puente α,α' -*m*-dioxileno podrían ser utilizadas en la construcción de materiales π -conjugados;

éstas, a excepción de **23**, son el primer ejemplo de 3,4-dialcoxitofenos con diferentes sustituyentes alcóxido en las posiciones 3 y 4.

- Los sistemas bistiofénicos con puente α,α' -m-dioxileno no generan polímeros conductores orgánicos al someterlos a oxidación anódica (polimerización electroquímica).
- Se prepararon dos polímeros con bloques aceptor-donador a partir del derivado dibromado **20** con bandgaps similares al del PEDOT y con picos de absorbancia en la región de visible. Además, son solubles en cloroformo, por lo que podrían ser utilizados como material donador en la fabricación de celdas solares orgánicas. Su eficiencia de conversión máxima podría aumentar si se consigue minimizar los defectos de entrecruzamiento.
- Se encontró una ruta sintética para alcanzar los sistemas de tertiofeno a partir de la molécula **4k**, que presenta una regioquímica capaz de originar sistemas π -conjugados con gran versatilidad estructural (ver perspectivas).

PERSPECTIVAS

- La molécula **23** (ver Anexo 1) mostró ser muy plana y ordenada en agregados moleculares, por lo que los polímeros preparados a partir de ésta tendrían interesantes propiedades dignas de ser abordadas en otro estudio.
- Se puede explorar la introducción de grupos voluminosos en las moléculas **12**, **13** y **14** para la preparación de tertiofenos 3,4-dialcoxisustituídos siguiendo la ruta de reacción del Esquema 3.4.
- Se pueden construir sistemas tipo donador-aceptor desde **28**, introduciendo diferentes grupos electroattractores y evaluar moléculas π -conjugadas tipo **29** en dispositivos electrónicos orgánicos como celdas solares, OFETs, etc.
- Se propone la siguiente ruta sintética basada en el compuesto **4k** para la obtención de sistemas π -conjugados altamente funcionalizados. Las reacciones clave de esta ruta son la desprotección selectiva de la lactona **37** y el proceso protodescarboxilación/acoplamiento del segundo grupo arilo para obtener **42**. Esta ruta presenta intermediarios solubles y manejables durante casi todas las etapas de síntesis.



Esquema 3.11 Propuesta de ruta de síntesis de sistemas π -conjugados altamente funcionalizados con base de 3,4-dialcoxitiofeno.

PARTE EXPERIMENTAL

Información General

Los experimentos de voltamperometría cíclica se llevaron a cabo utilizando un potenciostato-galvanostato Autolab PGSTAT30 en una celda electroquímica de tres electrodos: electrodo de referencia Ag/Ag^+ , electrodo de trabajo de carbón vítreo y contraelectrodo de platino. Los experimentos de UV-Vis fueron efectuados en un espectrofotómetro GENESYS 10S UV-VIS. Todas las reacciones de microondas se llevaron a cabo en frascos cerrados utilizando un reactor Synthos 3000 de Anton Parr. Los espectros de 1H RMN fueron obtenidos a 300 MHz en un espectrómetro Bruker Avance, a 500 MHz en un espectrómetro Varian NMRSystem y fueron referenciados al pico residual de 7.26 ppm ($CDCl_3$), 2.09 ppm (acetona- d_6) y 2.50 ppm (DMSO- d_6). Los espectros de ^{13}C RMN, fueron obtenidos a 75 MHz en un espectrómetro Bruker Avance, a 125 MHz en un espectrómetro Varian NMRSystem y fueron referenciados al pico del disolvente en 77 ppm ($CDCl_3$), 29.9 y 206.7 ppm (acetona- d_6), 39.5 ppm (DMSO- d_6).

Síntesis de 2,5-dicarbetoxy-3,4-dimetoxitiofeno (**2g**)⁶³

Una solución de diazometano (100 mmol) (preparado *in situ* de 10 g de *N*-metil *N*-nitroso-úrea y de 30 ml de KOH 30%)³ en 100 mL de éter etílico se adicionó lentamente a un matraz de fondo

redondo de 200 mL conteniendo 2.602 g (10 mmol) de **1** y 20 mL de CH₂Cl₂. La mezcla se agitó magnéticamente por 2 h a 0 °C. Posteriormente, en un embudo de separación se añadieron 50 ml de HCl 5% para remover el exceso CH₂N₂. La fase orgánica se lavó con 2 x 50 mL de una solución de K₂CO₃ al 5%, se concentró con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El producto obtenido 2.80g (10 mmol, 100%) **2g**, se utilizó sin más purificación y sus propiedades espectroscópicas coinciden con las descritas en la literatura.

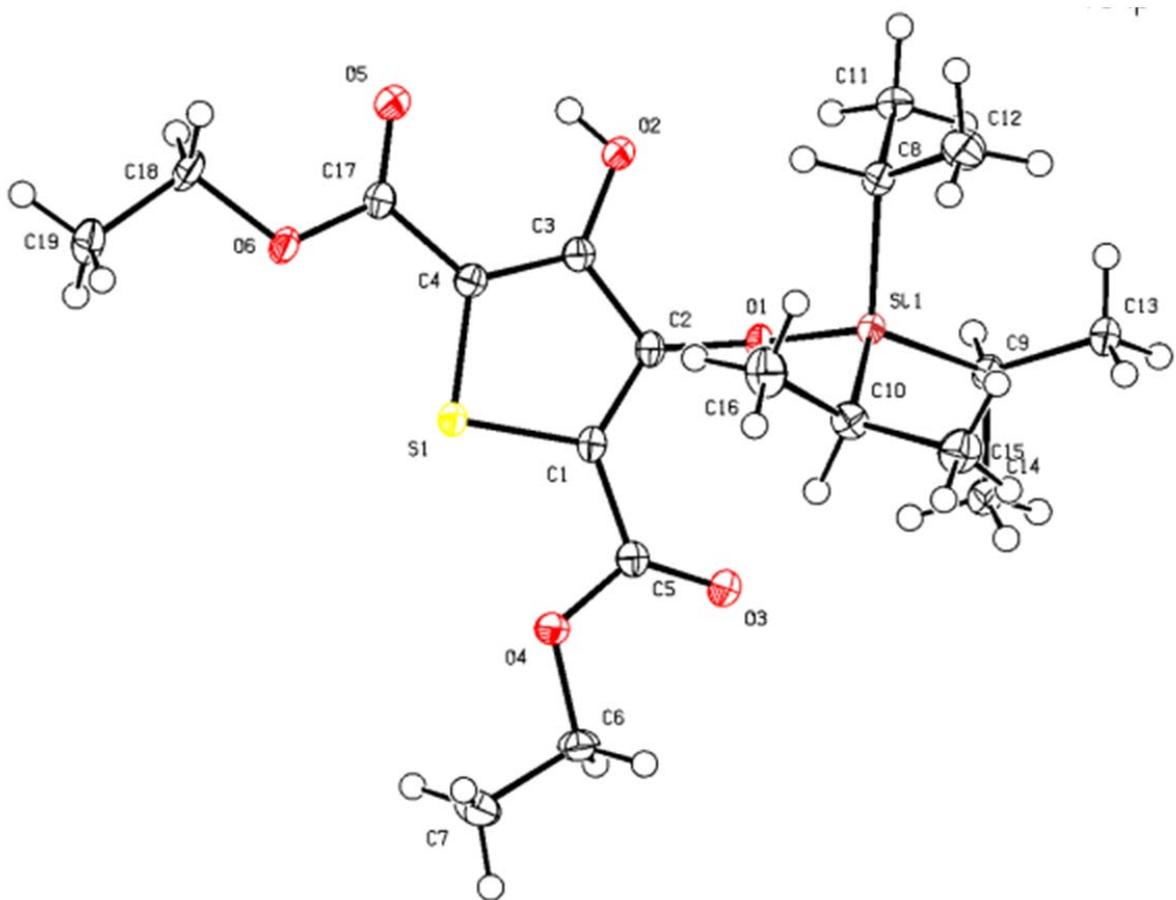
Síntesis de 2,5-dicarbetoxi-3-hidroxi-4-metoxitiofeno (8a)

En un matraz de fondo redondo de 50 mL de 3 bocas equipado con agitador magnético y refrigerante se colocaron 25 mL de *N, N*-dimetilformamida anhidra y 0.440 g (11 mmol) de NaH (60% en dispersión en aceite), La suspensión se agitó bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo a 0 °C, después se adicionaron 0.8 mL (0.683 g, 11 mmol) de etanotiol con una jeringa. El baño de hielo fue removido después de 20 min de iniciada la reacción y la agitación se mantuvo por 10 min más. Luego, se añadieron 2.8 g (10 mmol) del compuesto **2g** en una sola porción y se calentó la mezcla a reflujo durante 3 h, en un baño de aceite y bajo atmósfera de N₂. Una vez que se enfrió, el crudo de reacción se colocó en un embudo de separación y se adicionó 100 mL de agua destilada fría. Posteriormente, se hicieron 2 extracciones de 25 mL cada una con éter para eliminar la materia prima que no reaccionó. La fase acuosa fue acidificada con HCl 10% y el producto fue extraído con 3 fracciones de éter de 250 mL cada una. Las capas éteras se juntaron y se lavaron con 100 mL de salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y el producto se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en éter etílico para dar 2.25 g (8.2 mmol, 82%) del compuesto **8a**. Sólido blanco (éter etílico). p.f.= 60-62 °C. ¹H RMN: (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 9.51 (s, 1H), 4.41-4.33 (m, 4H, *J*= 7.5 Hz), 4.08 (s, 3H) 1.40-1.36 (m, 6H, *J*= 7.5 Hz). ¹³C RMN: (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.7, 160.8, 155.5, 149.5, 119.3, 106.4, 61.7, 61.4, 61.2, 14.1. IR ν (cm⁻¹): 3332, 2932, 1676, 1499, 1308, 1215, 1154, 1079, 1012, 767, 661. AE: encontrado: C=48.85, H=5.19; calculado: C=48.17, H=5.14. EM-IE m/z [M+H]= 275; C₁₁H₁₄O₆S: 274.05.

Síntesis de 2,5-dicarbetoxi-3-hidroxi-4-(triisopropilsililoxi)tiofeno (8b)

A un matraz de fondo redondo de 200 mL secado a la flama y con agitador magnético se adicionaron 5.205 g (20 mmol) del compuesto **1**, 3.08 mL (2.22 g, 22 mmol) de Et₃N 99.5% y 80 mL of CH₂Cl₂. La mezcla se mantuvo a 0 °C en un baño de hielo. Después de 5 min de agitación se agregaron 4.85 mL (4.37 g, 22 mmol) de TIPSCI 97%, gota a gota, con una jeringa y se dejó la agitación por 3 h, bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante y 80 mL de una

solución saturada de NH_4Cl se agitaron en un embudo de separación. La fase orgánica se lavó con 100 mL de salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo fue purificado por columna cromatográfica flash en silica-gel utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano: CH_2Cl_2 con polaridad creciente hasta (95:5) para dar 7.94 g (19.09 mmol, 95%) de monosilil éter **8b**. Cristales amarillos (acetona). p.f.= 62-63 °C. ^1H RMN: (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), 9.38 (s, 1H), 4.31 (c, 2H, $J= 7.5$ Hz), 4.28 (c, 2H, $J= 7.5$ Hz), 1.35-1.26 (m, 9H) 1.04 (d, 18H, $J= 7.5$ Hz). ^{13}C RMN: (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.0, 161.3, 154.8, 146.1, 116.7, 105.4, 61.6, 61.0, 17.8, 14.3, 14.2, 13.6. IR ν (cm^{-1}): 3338, 2946, 2870, 1716, 1700, 1502, 1308, 1201, 675. AE: encontrado: C=55.43, H=7.58; calculado: C=54.78, H=7.74. EM-IE m/z $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7]= 373$; $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{SSi}$: 416.17. De una disolución de **8b** en acetona mediante evaporación lenta se obtuvo un monocristal cuya estructura de DRX se muestra a continuación:



Fórmula Química	C ₁₉ H ₃₂ O ₆ SSi	
Peso Molecular	416.52 g/mol	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de Onda	0.71073 Å	
Tamaño del cristal	0.33 x 0.20 x 0.17 mm	
Sistema cristaino	Monoclínico	
Grupo espacial	P21/n	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 5.0552(3) Å	α = 90°
	b = 16.5581(10) Å	β = 93.3097(13)°
	c = 23.4490(15) Å	γ = 90°
Volumen	1959.(2) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculado)	1.480 g/cm ³	
Coefficiente de absorción	0.303 mm ⁻¹	
F(000)	912	

Figura 3.13. Estructura de **8b** obtenida por DRX de monocristal.

Síntesis de 2,5-dicarbetoxi-3-(tert-butildimetilsililoxi)-4-hidroxitiofeno (**8c**)

En un matraz de fondo redondo de 200 mL secado a la flama y con agitador magnético a 0°C en un baño de hielo se agregaron 2.602 g (10 mmol) del compuesto **1**, 1.03 g (15 mmol) de imidazol 99% y 100 mL de DMF. Después de 5 min se añadieron 1.86 g (12 mmol) de TBDMSCI 97% y se dejó la agitación durante 3 h, bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se agitó con 100 mL de una solución saturada de NH₄Cl en un embudo de separación. La fase orgánica se lavó con 100 mL de NaHCO₃ y 100 mL de salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo fue purificado por columna cromatográfica flash en silica-gel utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano:CH₂Cl₂ con polaridad creciente hasta (95:5) para dar 7.94 g (19.09 mmol, 95%) de monosilil éter **8c** (2.78.g, 74%). Cristales blancos (acetona). p.f.= 48-51 °C. ¹H RMN: (CDCl₃) δ (ppm), 9.42 (s, 1H), 4.41-4.29 (m, 4H, *J*= 7.2 Hz), 1.40-1.33 (m, 6H, *J*= 7.2 Hz) 1.03 (s, 9H), 0.25 (s, 6H). ¹³C RMN: (CDCl₃) δ (ppm): 165.9, 161.3, 155.0, 145.5, 117.3, 105.6, 61.6, 61.0, 25.5, 18.5, 14.3, 14.2, -4.1. IR ν (cm⁻¹): 3250, 2987,

2934, 1714, 1487, 1369, 1254, 1246, 1156, 1048, 1004, 767, 745, 694 EM-ESI m/z [M+Na]= 397.1110; calculado para C₁₆H₂₆O₆SSiNa: 397.1117; C₁₆H₂₆O₆SSi: 374.12

Síntesis de 2,5-dicarbeto-3-(benciloxi)-4-hidroxitiofeno- (8d)

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 25 mL (secado a la flama) y con agitador magnético purgado con N₂ se colocaron 0.5 g (1.436 mmol) del compuesto **2f**, 0.150 g (1.58 mmol) de LiBF₄ 98% y 10 mL de tolueno seco. Después, 3 mL (0.426 g, 3.mmol) de una solución 1 M de DIBALH en hexanos se agregó gota a gota. La reacción se calentó por una noche, a 60 °C en un baño de aceite. Al siguiente día, la reacción fue neutralizada con 5 mL de MeOH añadido gota a gota, 5 mL de agua, 5 mL de una solución saturada de NH₄Cl y 5 mL de diclorometano. La hidrólisis se dejó por 1.5 h. A la mezcla resultante se le agregó 60 mL de H₂O/salmuera 1:1, se filtró con celita y se extrajo con CH₂Cl₂ 3 x 30 mL. La solución se secó con CaCl₂ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo fue purificado por columna cromatográfica flash en silica-gel utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano:CH₂Cl₂ con polaridad creciente hasta (95:5) para dar 0.10 g (0.286 mmol, 20%) del compuesto **8d**. Sólido blanco (AcOEt). p.f.= 106-108 °C. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), 9.5 (s, 1H), 7.52-7.49 (d, 2H, *J*= 6.6 Hz), 7.39-7.31 (m, 3H) 5.34 (s, 2H), 4.38-4.39 (m, 4H, *J*= 7.2 Hz), 1.40-1.36 (t, 3H, *J*= 6.9 Hz), 1.37-1.32 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz) ¹³C RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.8, 160.9, 155.8, 148.1, 136.6, 128.4, 128.3, 120.6, 106.5, 75.1, 61.7, 61.4, 25.5, 14.2. IR ν (cm⁻¹): 3308, 1716, 1682, 1503, 1370, 1294, 1204, 1171, 1047, 1019. AE: encontrado: C=58.35, H=5.23; calculado: C=58.27, H=5.18. EM-IE m/z [M]= 350; C₁₇H₁₈O₆S: 350.08.

Síntesis de 2,5-dicarbeto-3-aceto-4-hidroxitiofeno (8e)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL secado a la flama se colocaron 2.602 g (10 mmol) del compuesto **1**, 2.54 g de I₂ (10 mmol) y 30 mL de CHCl₃, la mezcla fue purgada con N₂ y finalmente se adicionó con una jeringa 1.13 mL (1.225 g, 12 mmol) de Ac₂O > 99% recién destilado. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h con un baño de aceite, se enfrió a temperatura ambiente y se mezcló con 100 mL de agua y 100 mL de CH₂Cl₂ en un embudo de separación. La fase orgánica se lavó con 50 mL de una solución de Na₂S₂O₃ al 10%, 100 mL de una solución de NaHCO₃ saturada y 100 mL de H₂O, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter frío para dar 2.33 g (7.7 mmol, 77%) del compuesto **8e**. Sólido blanco (AcOEt). p.f. = 81-83 °C. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 4.43- 4.29 (m, 4H, *J*= 7.2 Hz), 2.37(s, 3H) 1.41-1.36 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz), 1.38-1.33 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.0, 165.93, 160.243, 155.03, 152.02,

107.47, 107.30, 62.14, 62.05, 20.57, 14.41, 14.32.). IR ν (cm^{-1}): 3355, 2980, 1785, 1717, 1673, 1172, 1015, 769. AE: encontrado: C=48.09, H=4.49; calculado: C=47.68, H=4.67. EM-IE m/z [M]= 302. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{S}$: 302.05.

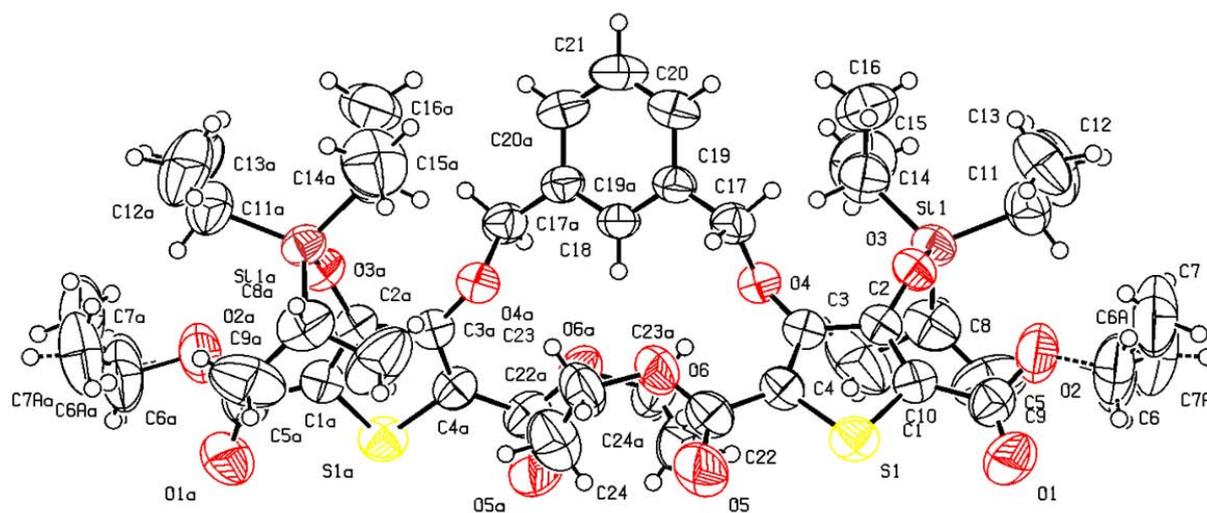
Síntesis de 1,3-bis(2,5-dicarbetoxi-4-metoxitien-3-iloximetil)benceno (9a)

Método A: 0.672 g (16 mmol) de diazometano (preparado *in situ* de *N*-metil *N*-nitroso-úrea y una solución de KOH 30%)³ disuelto en 16 mL de éter etílico se adicionaron lentamente a un matraz de fondo redondo con una disolución con 1.000 g (1.60 mmol) del compuesto **9a** y 10 mL de CH_2Cl_2 . La mezcla se agitó magnéticamente por 2 h a 0 °C. Después, ésta se mezcló con 25 mL de HCl al 5% para remover el exceso CH_2N_2 en un embudo de separación. La fase orgánica se lavó con dos fracciones de 25 mL de K_2CO_3 al 5%, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por columna cromatográfica flash en silica-gel utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano:AcOEt con polaridad creciente (80:20) para dar 957.8 mg (1.488 mmol, 92%) del compuesto **9a**. Además, El método B descrito para **9b** fue adaptado y aplicado a 0.277 g (1 mmol) del compuesto **8a** para dar 0.091 g (0.14 mmol, 28%) del compuesto **9a**. Sólido blanco (recristalizado de acetona). p.f.= 110-112 °C. ^1H RMN: (CDCl_3) δ (ppm): 7.59 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H) 7.42-7.39 (m, 2H), 5.22 (s, 4H), 4.36-4.33 (m, 8H), 3.97 (s, 6H) 1.40-1.34 (m, 12H) ^{13}C RMN: (CDCl_3) δ (ppm):160.5, 154.2, 152.5, 136.8, 128.7, 128.3, 128.0, 120.3, 119.5, 76.0, 62.0, 61.4, 14.1. IR ν (cm^{-1}): 2987, 2944, 1711, 1491, 1281, 1255, 158, 1051, 1022, 767. AE: encontrado: C=54.5, H=5.18; calculado: C=55.37, H=5.27. EM-IE m/z [M]= 650; $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_{12}\text{S}_2$: 650.15

Síntesis de 1,3-bis(2,5-dicarbetoxi-4-triisopropiloxitiofeno-3-ilometil)benceno (9b)

Método A: En un matraz de fondo redondo de 25 mL secado toda la noche en una estufa y con agitador magnético se colocaron 0.832 g (2 mmol) del compuesto **8b**, 0.140 g (1 mmol) de 1,3-bis(hidroximetil)benceno (obtenido por reducción de ácido isoftálico 99% con LiAlH_4 95% en THF, 80 %), y 0.577 g (2.2 mmol) de trifenilfosfina 97% . Se purgó con N_2 y se añadió 5 mL de THF seco vía cánula. La mezcla se agitó y 1.34 mL (0.418 g, 2.4 mmol) de azodicarboxilato de dietilo (DEAD) 40% se añadió gota a gota con una jeringa. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después, se calentó a reflujo durante 16 h en baño de aceite y bajo atmósfera inerte. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó 10 mL de hexano frío y se agitó 0.5 h. El sólido formado (óxido de trifenilfosfina) se filtró al vacío, el residuo fue concentrado y purificado. El residuo fue purificado por columna cromatográfica flash en silica-gel utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano:AcOEt con polaridad creciente hasta (95:5)

para dar 0.300 g (0.32 mmol, 32%) de un aceite verde correspondiente al compuesto **9b**. **Método B:** En un matraz de fondo redondo de 25 mL secado toda la noche en una estufa y con agitador magnético se colocaron 0.832 g (2 mmol) del compuesto **8b**, 0.140 g (1 mmol) de 1,3-bis(hidroximetil)benceno y 0.577 g (2.2 mmol) de trifenilfosfina 97% . Se purgó con N₂ y se añadió 0.66 mL de THF seco vía cánula. La mezcla 3 M se puso en un baño sónico 50-60 Hz y se sometió a sonicación durante 10 min, mientras que 1 mL (0.383 g, 2.2 mmol) de DEAD 40% era añadido gota a gota con una jeringa. Finalizada la adición, la mezcla se sometió a sonicación por 0.5 h a una temperatura de 25-30 °C. Después, se concentró a presión reducida y el residuo resultante fue purificado por columna cromatográfica flash en silica-gel utilizando como eluyente una mezcla *n*-Hexano:AcOEt con polaridad creciente hasta (95:5) para dar 0.560 g (0.60 mmol, 60%) del compuesto **9b**. Cristales amarillos (acetona). p.f.= 78-79 °C. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.47-7.28 (m, 4H), 5.18(s, 4H), 4.33-4.28 (m, 8H), 1.37-1.29 (m, 18H) 1.04-1.00 (d, 36H, *J*= 7.4 Hz). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):161.2, 161.0, 152.4, 150.8, 136.8, 128.5, 127.9, 127.6, 119.1, 116.4, 76.5, 61.6, 61.1, 18.0, 14.5, 14.4, 13.9. IR ν (cm⁻¹): 2941, 2865, 1719, 1494, 1298, 1242, 1046, 802, 675. AE: encontrado: C=59.17, H=7.30; calculado: C=59.068, H=7.54. EM-FAB m/z [M - EtOH]= 889 C₄₆H₇₀O₁₂S₂Si₂: 934.38. De una disolución de **9b** en acetona mediante evaporación lenta se obtuvo un monocristal cuya estructura de DRX se muestra a continuación:



Fórmula Química	C ₄₆ H ₇₀ O ₁₂ S ₂ Si ₂
Peso Molecular	935.32 g/mol
Temperatura	293(2) K
Longitud de Onda	0.71073 Å
Tamaño del cristal	0.26 x 0.31 x 0.43 mm
Hábito cristalino	Prisma incoloro
Sistema cristaino	monoclínico
Grupo espacial	C 1 2/c 1
Dimensiones de la celda unitaria	a = 20.299(7) Å α = 90° b = 17.430(6) Å β = 107.095(8)° c = 15.271(5) Å γ = 90°
Volumen	5164.(3) Å ³
Z	4
Densidad (calculado)	1.203 g/cm ³
Coefficiente de absorción	0.205 mm ⁻¹
F(000)	2008

Figura 3.14. Estructura de **9b** obtenida por DRX de monocristal.

Síntesis de 1,3-bis(2,5-dicarbetoxi-4-*t*-butildimetilsililoxitien-3-iloximetil)benceno (9c)

El método B descrito para el compuesto **9b** fue aplicado a 0.750 g (2 mmol) del compuesto **8c** para dar 0.338 g (0.397 mmol, 40%) del compuesto **9c**. Sólido blanco (AcOEt). p.f.= 121-123 °C. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.36-7.12 (m, 4H), 5.01(s, 4H), 4.23-4.13 (m, 8H), 1.24-1.15 (m, 12H) 0.83 (s, 18H), 0.02 (s, 12H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):161.0, 160.7, 152.2, 149.9, 136.6, 128.4, 128.1, 127.8, 119.8, 116.9, 76.1, 61.3, 61.0, 25.6, 18.4, 14.3, 14.2, -4.26. IR v (cm⁻¹): 2931, 2858, 1711, 1489, 1283, 1245, 1157, 1049, 831, 784. EM-IE m/z [M-C₄H₉]= 794. AE: Encontrado: C=56.4, H=6.87; calculado C=56.44, H=6.87; C₄₀H₅₈O₁₂S₂ Si₂: 850.29.

Síntesis de 1,3-bis(2,5-dicarbetoxi-4-benciloxitien-3-iloximetil)benceno (9d)

El método B descrito para el compuesto **9b** fue aplicado a 0.350 g (1 mmol) del compuesto **8d** para dar 0.044 g (0.054 mmol, 11%) del compuesto **9d**. Sólido blanco (AcOEt). p.f.= 147-149 °C. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.52-7.27 (m, 14H), 5.16-5.14 (d, 8H), 4.38-4.39 (m, 8H), 1.40-1.30 (m, 12H) ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):160.6, 160.5, 153.0, 152.9, 136.6, 136.2, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 120.5, 76.4, 76.2 61.4, 14.2. IR v (cm⁻¹): 2982, 1712,

1490, 1366, 1262, 1171, 105, 768, 697. AE: encontrado: C= 62.41, H=5.50; calculado: C=62.83, H=5.27. EM-IE m/z [M]= 802; C₄₂H₄₂O₁₂S₂: 802.21.

Síntesis de 1,3-bis(2,5-dicarbetoxi-4-acetoxitien-3-iloximetil)benceno (9e)

El método B descrito para el compuesto **9b** fue aplicado a 0.3023 g (1 mmol) del compuesto **8e** para dar 0.092 g (0.13 mmol, 26%) del compuesto **9e**. Aceite amarillo. ¹H RMN: (300MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.52-7.36(m, 4H), 5.20 (s, 4H), 4.40-4.28 (m, 8H, J= 7.2 Hz), 2.25 (s, 6H), 1.39-1.34 (t, 6H, J= 7.2 Hz), 1.37-1.32 (t, 4H, J= 7.2 Hz) ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ(ppm):167.94, 160.17, 159.77, 152.06, 143.55, 136.80, 128.62, 127.98, 127.65, 122.45, 120.44, 76.43, 61.62, 20.26, 14.16, 14.08. IR ν (cm⁻¹): 2982, 1783, 1708, 1487, 1367, 1292, 1179, 1040, 854, 768. AE: encontrado: C= 54.35, H=4.78; calculado C=54.38, H=4.85. EM-IE m/z [M+H-CH₃CO]= 664; C₃₂H₃₄SO₁₄S₂:706.14.

Síntesis de 1,3-bis(2,5-dicarbetoxi-4-triisopropiloxitien-3-iloximetil)-5-metilbenceno (10)

En un matraz de fondo redondo de 25 mL secado toda la noche en una estufa y con agitador magnético se colocaron 0.832 g (2 mmol) del compuesto **8b**, 0.152 g (1 mmol) de 1,3-bis(hidroximetil)-5-metilbenceno [obtenido por solvólisis del 1,3-bis(bromometil)-5-metilbenceno en una disolución a reflujo de dioxano:agua 1:1 con 10 equivalentes de CaCO₃ (62.5%).⁶⁴ El derivado bromado fue obtenido por una doble bromación por radicales libres del mesitileno 98% con NBS 99% y benceno como disolvente (63%)] y 0.577 g (2 mmol) de trifenilfosfina 97%. El matraz se purgó con N₂ y se añadieron 0.66 mL de THF seco vía cánula. La mezcla 3 M en el derivado 10 min, al mismo tiempo 1 mL (0.383g, 2.2 mmol) de DEAD fue agregado gota a gota con una jeringa. Después, se concentró a presión reducida y el residuo resultante fue purificado por columna cromatográfica flash en silica-gel utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano:AcOEt con polaridad creciente hasta (95:5) para dar 0.437 g (0.46 mmol, 46%) del compuesto **10**. Cristales amarillos (acetona). p.f.= 113-115 °C. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.29 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 5.15 (s, 4H), 4.36-4.27 (m, 8H), 1.37-1.25 (m, 18H) 1.03-1.01 (d, 36H, J= 7.5 Hz). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 161.0, 160.8, 152.2, 150.5, 136.8, 136.4, 128.5, 124.7, 118.7, 116.1, 76.4 61.3, 60.8, 17.8, 17.7 14.3, 14.2, 13.8. IR ν (cm⁻¹): 2942, 2866, 17110, 1491, 1284, 1242, 1053, 1116, 1017, 882, 679. AE: encontrado C=59.22, H=7.48; calculado: C59.46, H=7.64. EM-ESI m/z [M+Na] = 971.3972. C₄₇H₇₂O₁₂S₂Si₂: 948.40.

Síntesis de 1,3-bis(2,5-dicarbetoxi-4-triisopropilxitién-3-iloximetil)-5-bromobenceno (11)

En un matraz de fondo redondo de 25 mL secado toda la noche en una estufa y con agitador magnético se colocaron 0.832 g (2 mmol) del compuesto **8b**, 0.220 g (1 mmol) de 1,3-bis(hidroximetil)-5-bromobenceno [obtenido por reducción de ácido 5-bromoisoftálico con LiAlH_4 95% en THF, 50 %. El ácido fue obtenido por la bromación del ácido isoftálico con NBS en ácido sulfúrico]⁶⁵ y 0.577 g de trifenilfosfina 97% (2 mmol). El matraz se purgó con N_2 y se adicionó 0.66 mL de THF seco vía cánula. El matraz se purgó con N_2 y se añadieron 0.66 mL de THF seco vía cánula. La mezcla de concentración 3 M en el derivado **10** se sonicó por 10 min, al mismo tiempo 1 mL (0.383g, 2.2 mmol) de DEAD fue agregado gota a gota con una jeringa. Finalizada la adición, la mezcla fue sometida a sonicación por 0.5 h más. Después, se concentró a presión reducida y el residuo resultante fue purificado por columna cromatográfica flash en silica-gel utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano:AcOEt con polaridad creciente hasta (95:5) para dar 0.554 g (0.54mmol, 54%) del compuesto **11**. Cristales amarillos (recristalizado de acetona) p.f. 95-98 °C. ^1H RMN: (CDCl_3) δ (ppm): 7.50-7.48 (d, 2H), 7.40-7.38 (d, 2H), 5.19 (s, 4H), 4.36-4.27 (m, 8H), 1.38-1.25 (m, 18H) 1.05-1.01 (m, 36H). ^{13}C RMN: (CDCl_3) δ (ppm):161.0, 160.7, 152.1, 150.5, 138.7, 136.5, 130.4, 128.2, 127.7, 118.9, 116.1, 76.3 61.3, 60.9, 17.8, 17.7 14.3, 14.2, 13.7. IR ν (cm^{-1}): 2940, 2856, 1711, 1436, 1284,1055, 882, 798, 676. EM-ESI m/z ESI m/z [$\text{M}+2+\text{Na}$]=1037.2856, calculado para $\text{C}_{46}\text{H}_{69}\text{BrNaO}_{12}\text{S}_2\text{Si}_2$: 1035.2850; $\text{C}_{46}\text{H}_{69}^{79}\text{BrO}_{12}\text{S}_2\text{Si}_2$: 1012.30

Síntesis de 1,3-bis(2,5-dicarbetoxi-4-hidroxitién-3-iloximetil)benceno (12)

En un matraz de fondo redondo de 25 mL secado toda la noche en una estufa y con agitador magnético se colocaron 2.0 g (2.14 mmol) del compuesto **9b**, en 40 mL de THF recién destilado. Después, 2.602 g (8 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado 97% TBAF·3H₂O (pesado bajo corriente de N_2) se agregó lentamente. La reacción fue purgada con N_2 y se agitó entre 1-1.5 h, bajo atmósfera inerte, a temperatura ambiente y en oscuridad. La mezcla resultante se puso en un embudo de separación con 40 mL de NH_4Cl . Después se extrajo la fase orgánica con 2 porciones de 40 mL de CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se recolectaron, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por columna cromatográfica flash en silica-gel (10 cm de altura) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano:AcOEt con polaridad creciente hasta (60:40) para dar 1.119 g (1.80 mmol, 84%) del compuesto **12**. Sólido blanco (acetona) p.f.= 140-142 °C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.51 (s, 2H) 7.59 (s, 1H), 7.50-7.48 (dd, 2H,), 7.39-7.36 (t,

1H), 5.33 (s, 4H) 4.41-4.36 (c, 4H, $J=7.5$ Hz), 4.35-4.31 (c, 4H, $J=7.5$ Hz), 1.40-1.37 (t, 6H, $J=7.5$ Hz) 1.35-1.32 (t, 6H, $J=7.5$ Hz). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.7, 160.9, 155.7, 148.0, 136.8, 128.5, 128.0, 127.8, 120.6, 106.5, 74.9, 61.7, 61.4, 14.2. IR ν (cm^{-1}): 3308, 2982, 1719, 1499, 1298, 1203, 1043, 768. AE: encontrado: C=53.29, H=4.85.; calculado C=54.02, H=4.86. EM-IE m/z [M]= 622; $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_{12}\text{S}_2$: 622.12.

Síntesis de 1,3-bis(2,5-dicarbetoxi-4-hidroxitien-3-iloximetil)-5-metilbenceno (13)

El procedimiento B descrito para el compuesto **9b** se repitió para 1.8 g (1.896 mmol) del compuesto **10** para dar 1.014g (1.59 mmol, 84%) del compuesto **13**. Sólido blanco (AcOEt). p.f. 133-136 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.50 (s, 2H) 7.39 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 5.28 (s, 4H) 4.42-4.30 (m, 8H, $J=7.2$ Hz), 2.37 (s, 3H), 1.41-1.37 (t, 6H, $J=7.2$ Hz), 1.36-1.32 (t, 6H, $J=7.2$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.7, 160.9, 155.8, 148.1, 138.2, 136.7, 128.8, 125.0, 120.7, 106.5, 75.0, 61.7, 61.4, 21.3, 14.2. IR ν (cm^{-1}): 3299, 2977, 1721, 1684, 1502, 1302, 1192, 1047, 767. AE: encontrado: C=55.20, H=5.26; calculado: C=54.71, H=5.07. EM-IE m/z [M]=636; $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_{12}\text{S}_2$: 636.13.

Síntesis de 1,3-bis(2,5-dicarbetoxi-4-hidroxitien-3-iloximetil)-5-bromobenceno (14)

El procedimiento B descrito para el compuesto **9b** para 2.0 g (1.97 mmol) del compuesto **11** para dar 1.119 g (1.595 mmol, 81%) del compuesto **14**. Sólido blanco (AcOEt). p.f.= 112-114 °C. ^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.53-9.52 (d, 2H) 7.68-7.60 (d, 2H), 7.51-7.35 (dd, 1H), 5.33-5.30 (d, 4H) 4.43-4.30 (m, 8H), 1.41-1.31 (m, 12H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.7, 165.8, 160.9, 160.8, 155.7, 155.5, 148.0, 147.6 139.0, 136.7, 130.7, 128.5, 128.0, 127.8, 125.0, 122.5, 120.7, 120.6, 106.7, 106.5, 74.9, 73.9, 61.8, 61.7, 61.6, 61.5, 14.7. IR ν (cm^{-1}): 3308, 2981, 1718, 1663, 1499, 1299, 1207, 1178, 1042, 1010, 768, 651. AE: encontrado: C=49.64, H=4.32; calculado C=47.94, H=4.17. EM-ESI [M+2+Na]= 725.0167, calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{BrNaO}_{12}\text{S}_2$: 723.0182; $\text{C}_{28}\text{H}_{29}^{79}\text{BrO}_{12}\text{S}_2$: 700.03.

Síntesis de 1,3-bis(2,5-dicarbetoxi-4-metoxitien-3-iloximetil)-5-metilbenceno (15)

El procedimiento A descrito para la preparación de **9a** a partir de **12** fue aplicado a 0.900 g (1.413 mmol) del compuesto **13** para dar 0.835 g (1,27 mmol, 89%) del compuesto **15**. Sólido blanco (AcOEt). p.f.= 111-113 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.38 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 5.18 (s, 4H) 4.39-4.31 (m, 8H), 2.39 (s, 3H), 1.41-1.39 (t, 6H), 1.36-1.32 (t, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160.6, 154.3, 152.6, 138.6, 136.7, 129.0, 125.1, 120.4, 119.5, 76.1, 62.0,

61.3, 21.3, 14.2. IR ν (cm^{-1}) 2987, 2943, 1705, 1493, 1356, 1286, 1253, 1161, 1051, 1022, 940, 852, 767. AE: Encontrado: C= 56.40, H=5.48; calculado: C=56.01, H=5.46. EM-IE m/z [M]=664; $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_{12}\text{S}_2$: 664.16.

Síntesis de 1,3-bis(2,5-dicarbetoxi-4-metoxitien-3-ilometil)-5-bromobenceno (16)

El procedimiento A descrito para la preparación de **9a** a partir de **12** fue aplicado a 1.00 g (1.42 mmol) del compuesto **14** para dar 0.926 g (1.27 mmol, 89%) del compuesto **16**. Sólido blanco (AcOEt). p.f.= 108-110 °C. ^1H NMR: (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.69-7.68 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 5.22-5.19 (d, 4H), 4.37-4.32 (m, 8H), 3.97 (s, 6H) 1.40-1.32 (m, 12H) ^{13}C NMR: (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160.5, 160.4, 155.5, 154.3, 154.1, 152.6, 152.2, 139.0, 136.8, 130.8, 130.7, 128.7, 128.2, 128.2, 128.0, 125.9, 122.6, 120.4, 119.7, 76.1, 75.0, 62.1, 62.0, 61.5, 61.4, 14.2. IR ν (cm^{-1}): 2984, 1714, 1497, 1277, 1254, 1161, 1052, 1023, 952, 76. AE: encontrado: C= 50.86, H=4.71; calculado: C=49.39, H=4.56. EM-IE m/z [M+2]=730. $\text{C}_{30}\text{H}_{33}^{79}\text{BrO}_{12}\text{S}_2$: 728.06.

Síntesis de 1,3-bis(2,5-dicarboxi-4-metoxitien-3-iloimetil)benceno (17)

En un matraz de fondo redondo de 50 mL secado toda la noche en una estufa con refrigerante se colocaron 0.800 g (1.22 mmol) del compuesto **14**, 0.800 g (12.2 mmol) de KOH 85%, y 15 mL de EtOH seco. La mezcla fue calentada a reflujo por 3 h en un baño de aceite y bajo atmósfera de N_2 . Terminado el calentamiento la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La disolución se puso en un vaso de precipitados con agitador magnético y se agregaron 25 mL de agua destilada, la mezcla se agitó y se enfrió a casi 0 °C en un baño de hielo. Después, se agregó gota a gota desde un embudo de adición una solución de HCl 2 M pH= 0. El ácido carboxílico precipitó como un sólido blanco, que se filtró en un Buchner y se lavó con agua destilada fría. El sólido se secó al vacío en un desecador por al menos 24 h. Se obtuvo 0.611 g (1.134 mmol, 93%) del compuesto **17**. Sólido blanco. p.f.= 197-200 °C ^1H RMN: (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7.46 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 5.11 (s, 4H), 3.77 (s, 6H). ^{13}C RMN: (75 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 162.6, 154.5, 152.6, 137.5, 129.5, 129.0, 128.8, 121.4, 120.6, 76.2, 62.6. IR ν (cm^{-1}): 3548, 2944, 2856, 1682, 1489, 1287, 1197, 1042, 767. AE: encontrado: C= 50.64, H=3.48; calculado: C=49.07, H=3.37. EM-IE m/z [M-3 CO_2]= 406. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_{12}\text{S}_2$: 538.02.

Síntesis de 1,3-bis(2,5-dicarboxi-4-metoxitien-3-iloimetil)-5-metilbenceno (18)

El método descrito para la preparación de **17** a partir del compuesto **14** fue aplicado a 0.750 g (1.15 mmol) del compuesto **15**, con 0.760 g (11.5 mmol) de KOH 85%, y 15 mL de etanol seco

dando 0.514 g (0.931 mmol, 81%) del compuesto **18**. Sólido beige. p.f.= 179-181 °C. ¹H RMN: (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.48-7.46 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 5.17 (s, 4H), 3.97 (s, 6H), 2.38 (s, 3H). ¹³C RMN: (75MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 161.8, 153.4, 151.7, 137.6, 136.2, 128.5, 125.0, 120.8, 119.9, 75.6, 61.4, 20,8.). IR ν (cm⁻¹): 2946, 2879, 1681, 1489, 1279, 1166, 1034, 940, 851, 773, 678, 470. AE: encontrado: C= 48.82, H=3.59; calculado: C=50.00, H=3.65. EM-IE m/z [M-2CO₂]= 464. C₂₃H₂₀O₁₂S₂: 552.04.

Síntesis de 1,3-bis(2,5-dicarboxi-4-metoxitien-3-iloximetil)-5-bromobenceno (19)

El método descrito para la preparación de **17** a partir del compuesto **14** fue aplicado a 0.800 g (1.01 mmol) del compuesto **16**, con 0.670 g (10.1 mmol) de KOH 85%, y 15 mL de EtOH seco para dar 493 mg (0.799 mmol, 80%) del compuesto **19**. Sólido blanco. p.f.= 180-182 °. ¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.58 (s, 2H), 7.42 (d, 1H), 5.11 (s, 4H), 3.790 (s, 6H). ¹³C NMR: (75 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 161.5, 153.5, 153.3, 139.0 136.4, 130.3, 126.4, 121.4, 120.4, 119.6, 74.2, 61.7. IR ν (cm⁻¹): 2945, 2872, 1678, 1489, 1278, 1162, 1072, 1041, 469. AE: encontrado: C= 41.56, H=2.70; Calculado C=42.80, H=2.78 %. EM-IE m/z [M-4CO₂]= 472. C₂₂H₁₇⁷⁹BrO₁₂S₂:615.93.

Síntesis de of 1,3-bis(4-metoxitien-3-iloximetil)benceno (20)

Método A: En un matraz de fondo redondo de 25 mL (secado toda la noche en una estufa) con refrigerante y agitador mecánico se colocaron 0.270 g (0.5 mmol) del compuesto **17**, 0.055 g de Ag₂CO₃ (0.20 mmol), 56 µL de AcOH (0.060 g, 1 mmol) y 1 mL de DMSO como disolvente. La mezcla se calentó a 120 °C en un baño de aceite durante 16 h con agitación magnética y bajo atmósfera inerte. Después del calentamiento, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con 2 mL de HCl 2M y se filtró al vacío. A continuación al filtrado se le hicieron 5 extracciones con 5 mL de AcOEt cada una. Se juntaron las fases orgánicas la mezcla se lavó con 2 porciones de salmuera de 25 mL cada una, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por columna cromatográfica flash en silica-gel utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano:AcOEt con polaridad creciente hasta (85:15) para dar 0.111 g (0.305 mmol, 61%) del compuesto **20**. **Método B:** En un frasco de microondas con agitador magnético una mezcla de 0.270 g (0.5 mmol) de **17**, 0.055 g de Ag₂CO₃ (0.20 mmol), y 1 mL de DMSO como disolvente, se agitó magnéticamente durante 5 minutos. Después, se añadieron 0.06 g (56 µL, 1 mmol) de AcOH, el vial de microondas se cerró y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 15 min. Después del calentamiento con microondas, se trabajó la reacción de la misma forma que en el método A

para obtener 0.149 g (0.41 mmol, 80%) del compuesto **20**. Sólido blanco (AcOEt) p.f.= 100 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.48 (m, 1H), 7.37 (m, 3H), 6.20-6.17 (dd, 4H) 5.07 (s, 4H), 3.85 (s, 6H), ¹³C RMN: (CDCl₃) δ (75 MHz, ppm): 148.2, 146.5, 136.9, 128.8, 127.3, 126.7, 98.3, 96.1, 72.2, 57.5. IR v (cm⁻¹): 3105, 2860, 1568, 1500, 1371, 1269, 1141, 990, 862, 741. AE: encontrado: C= 59.02, H=4.96; calculado: C=59.65, H=5.01. EM-IE m/z [M]= 362. C₁₈H₁₈O₄S₂: 362.06.

Síntesis de of 1,3-bis(4-metoxitien-3-iloximetil)-5-metilbenceno (**21**)

El método A y el método B utilizados en la protodescarboxilación del compuesto **17** se aplicaron en dos experimentos independientes con 0.138 g (0.25 mmol) del compuesto **18** para dar 0.054 g (0.143 mmol, 57%) de **21** por el método A y 0.066 g (0.175 mmol, 70%) de **21** por el método B. Sólido blanco (AcOEt). p.f.= 97-100 °C. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.26-7.25 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.20-6.17 (dd, 4H) 5.03 (s, 4H), 3.86 (s, 6H), 2.34 (s, 3H) ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148.2, 146.6, 138.7, 136.8, 128.0, 123.9, 98.3, 96.1, 72.3, 57.5, 21.3. IR v (cm⁻¹): 3105, 2925, 2858, 1566, 1503, 1361, 1205, 1140, 989, 864, 848, 746. AE: Encontrado: C= 58.43, H=5.50; calculado: C=60.61, H=5.35. EM-IE m/z [M]= 376. C₁₉H₂₀O₄S₂: 376.08.

Síntesis de of 1,3-bis(4-metoxitien-3-iloximetil)-5-bromobenceno (**22**)

El método A y el método B utilizados en la protodescarboxilación del compuesto **17** se aplicaron en dos experimentos independientes con 0.154 g (0.25 mmol) del compuesto **19** para dar 0.064 g (0.145 mmol, 58%) de **22** por el método A y 0.077 g (0.175 mmol, 70%) del compuesto **22** por el método B. Sólido blanco (AcOEt). p.f.= 124-126 °C. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.54 (s, 2H), 7.40-7.37 (d, 1H), 6.20 (s, 4H) 5.08-5.04 (d, 4H), 3.87 (s, 6H). ¹³C RMN: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148.2, 146.5, 146.2, 139.1 137.0, 130.1, 128.9, 127.3, 126.7, 125.0 123.0, 98.7, 98.4, 96.4, 96.2, 72.1, 71.4, 57.6. IR v (cm⁻¹): 3105, 2917, 1565, 1365, 1204, 1140, 994, 864, 759, 744. AE: encontrado: C=50.25, H=4.02; calculado C=48.98, H=3.88. EM-IE m/z [M-2MeOH]= 376. C₁₈H₁₇⁷⁹BrO₄S₂: 439.98.

Síntesis de (**23**)

Ver Anexo 1

Síntesis de 1,3-bis(2,5-dibromo-4-metoxitien-3-iloximetil)benceno (**24**)

En un matraz de 100 mL se colocaron 40 mL de CH₂Cl₂ y se añadieron 0.725 g (2 mmol) del compuesto **20** y 1.566 g (8.8 mmol) de NBS 99%. Después el matraz se tapó y se colocó en un baño sónico (50-60 Hz) y se sometió a sonicación durante 5 min, se evaporó el disolvente y el residuo resultante fue purificado por columna cromatográfica flash en silica-gel utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano:CH₂Cl₂ con polaridad creciente hasta (90:10) para dar 1.299 g (1.92 mmol, 96%) de un aceite morado oscuro correspondiente al compuesto **24**. Este aceite que fue purificado como un sólido blanco por precipitación con acetona obteniéndose 1.010 g (1.5 mmol, 75%) de **24**. p.f.= 74-76 °C. ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.56-7.43 (d, 4H), 5.10 (s, 4H), 3.9 (s, 6H) ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 148.8, 146.7, 138.7, 135.5, 128.7, 128.4, 128.3, 96.1, 94.9, 75.1, 61.1. IR ν (cm⁻¹): 2939, 1565, 1492, 1346, 1161, 1028, 995. EM-IE m/z [M]= 678 EM-ESI m/z [M+4+Na]= 700.6921, calculado para C₂₄H₂₀NaO₄S₂:696.6959; C₁₈H₁₄⁷⁹Br₄O₄S₂= 673.71

Síntesis de 2,5-dibromo-3-(3-(5-bromo-4-metoxitien-3-iloximetil)benciloxi)-4-metoxitiofeno (**25a**)

En un matraz de fondo redondo de 25 mL de 3 bocas secado a la flama, con refrigerante y agitador magnético, se colocaron 0.100 g (0.15 mmol) de **24**, 0.012 g (0.3 mmol) de NaBH₄ 98%, 0.002 g (0.0075 mmol), Pd(OAc)₂, y 0.007 g (0.015 mmol) 99.9% de dicitclohexilfosfinono-2',6'-dimetoxibifenil (S-Phos) 97%, se purgó el matraz con N₂ y se agregaron 3 mL de acetonitrilo seco. A continuación, la mezcla fue calentada a reflujo por 24 h en un baño de aceite y bajo atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió y se trató con 20 mL de agua y se extrajo con 3 fracciones de 15 mL de CH₂Cl₂. Las fracciones orgánicas se juntaron y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Se concentró a presión reducida y el residuo fue purificado por columna cromatográfica flash en silica-gel utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano:CH₂Cl₂ con polaridad creciente hasta (85:15), obteniéndose 0.033 g (0.0555 mmol, 37%) de un aceite naranja correspondiente al compuesto **25**. Además, se recuperó 0.0415 g (0.0615 mmol) de materia prima. ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.57-7.32 (m, 4H), 6.16 (s, 1H), 5.12 (s, 4H), 3.90 (s, 6H). IR ν (cm⁻¹):3111, 2935, 1564, 1492, 1343, 1155, 1031, 1021, 696. EM-IE m/z [M-Br]= 519. C₁₈H₁₅⁷⁹Br₃O₄S₂: 595.80.

Síntesis de 1,3-bis(5-bromo-4-metoxitien-3-iloximetil)benceno (26c)

En un matraz de fondo redondo de 25 mL de 3 bocas secado a la flama, con refrigerante y agitador magnético, se colocaron 0.064 g (0.1 mmol) de **24**, se purgó el matraz con N₂ y se agregaron 2 mL de THF seco recientemente destilado. La mezcla se agitó hasta solubilizar **24**, y posteriormente se añadió gota a gota 0.6 mL (0.047 g, 0.4 mmol) de una solución 1 M de *t*-BuMgCl en THF con una jeringa. A continuación, la mezcla fue calentada a reflujo por 3 h en un baño de aceite y bajo atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió, se neutralizó con 2 mL de una solución NH₄Cl saturado en un embudo de separación y se extrajo con 2 fracciones de 15 mL de CH₂Cl₂, las fracciones orgánicas se juntaron y se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Se concentró a presión reducida y el residuo fue purificado por columna cromatográfica flash en silica-gel utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano:CH₂Cl₂ con polaridad creciente hasta (85:15), obteniéndose 0.040 g (0.077 mmol, 77%) de un aceite naranja correspondiente al compuesto **26**. El producto es una en de regioisómeros. ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.58-7.36 (m, 4H), 6.15 (s, 2H), 5.11 (s, 4H), 3.92-3.91 (d, 6H). IR ν (cm⁻¹): 3111, 2962, 1566, 1497, 1360, 1203, 1139, 1010, 863, 748, 690. EM-IE m/z [M+H-Br]= 441. C₁₈H₁₆⁷⁹Br₂O₄S₂:517.89.

Síntesis de 7-hidroxi-2-fenil-4H-tieno[3,2-d][1,3]dioxin-4-ona (4k)

En un matraz de 100 mL de una boca con agitador magnético, se colocaron 0.500 g (2 mmol) de **3f** y (0.120 g (1mmol) de NaHSO₄ y 30 mL de DMSO anhidro. Se purgó con N₂ y se calentó por 16 h a 80 °C. Después se enfrió a temperatura ambiente y se colocó en un embudo de separación con 75 mL de agua:salmuera 2:1 y se hicieron 3 extracciones con acetato de etilo de 25 mL, se juntaron las fracciones orgánicas y se lavó con 2 porciones de 25 mL de salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida; el sólido negro resultante se suspendió en 15 mL de CH₂Cl₂ y se filtró para eliminar benzaldehído en el filtrado. Se obtuvieron 3.72 g (15 mmol, 75%) de un sólido marrón. Además se puede purificar por columna cromatográfica flash en silica-gel utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano:acetona con polaridad creciente hasta (75:25). Las propiedades espectroscópicas del compuesto **4k** se encuentran detalladas en el capítulo 1.

Síntesis de 6-bromo-7-hidroxi-2-fenil-4H-tieno[3,2-d][1,3]dioxin-4-ona (27)

En un matraz de 100 ml se colocaron 40 ml de CH₂Cl₂ y se añadieron 0.725 g (2 mmmol) del compuesto **4k** y 0.391 g (2.2 mmol) de NBS 99%. Después el matraz se tapó y se colocó en un baño sónico (50-60Hz) y se sometió a sonicación durante 5 min; se evaporó el disolvente y el

residuo resultante fue purificado por columna cromatográfica flash en silica-gel utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano:AcOEt con polaridad creciente hasta (50:50) para dar 0.586 g del compuesto **27** (1.8 mmol, 90%) como un sólido amarillo. El producto se guardó en el congelador bajo atmósfera de nitrógeno, para evitar su descomposición. Esta reacción se repitió en esta escala tantas veces fue necesario (acetona). p.f.= 157-160 °C. ¹H NMR: (300 MHz, acetona-d₆) δ (ppm): 9.65 (s, 1H), 7.71-7.68 (dd, 2H), 7.53-7.51 (dd, 3H), 6.86 (s, 1H). ¹³C NMR: (75 MHz, acetona-d₆) δ (ppm): 157.3, 153.2, 142.3, 134.5, 131.3, 129.4, 127.6, 106.7, 103.4, 102.7 IR ν (cm⁻¹): 2923, 2854, 1499, 1461, 1372, 1150, 1017, 881. AE: encontrado: C=45.99, H=2.22; calculado C=44.06, H=2.16. EM-ESI m/z [M+2+Na]= 350.9109, calculado para C₁₂H₇⁷⁹BrNaO₄S: 348.9141. EM-IE m/z [M+2]= 328; C₁₂H₇⁷⁹BrO₄S: 325.92.

Síntesis de 1,3-bis((6-bromo-2-fenil-4*H*-tieno[3,2-*d*][1,3]dioxin-4-ona-7-iloxi)metil)benceno (28)

El método A descrito para la preparación del compuesto **9b** fue aplicado a 0.652 g (2 mmol) del compuesto **27**. Esta reacción se repitió 5 veces para dar 10 g de crudo de reacción. El crudo fue purificado por columna cromatográfica flash (de 4 cm de diámetro) en silica gel (15 cm) en silica-gel utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano:AcOEt con polaridad creciente hasta (50:50), para dar 1.590 g (2.1 mmol, 42%) del compuesto **28**. La precipitación de este producto en éter etílico frío, se usó como método posterior de purificación, obteniendo un sólido blanco. p.f.= 143-146 °C). ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.65-7.62 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 3.99 (s, 3H) ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156.7, 153.9, 143.6, 133.0, 130.7, 128.7, 126.6, 110.6, 106.8, 102.5, 60.7. IR ν (cm⁻¹): 2932, 2854, 1727, 1487, 1423, 1373, 1276, 1069, 760, 697 AE: encontrado: C= 45.94, H=2.78; calculado: C=45.76, H=2.66. EM-ESI m/z [M+2+Na]=778.8848, calculado para C₃₂H₂₀⁷⁹Br₂NaO₈S₂: 776.8859; C₃₂H₂₀⁷⁹Br₂O₈S₂: 753.90

Síntesis de Heptaciclo[22.7.0.1^{4,8}.1^{20,23}.0^{12,17}.0^{26,31}]14,29-difenil-16,27-2*H*-16,27-diona-2,10,13,15,28,38-hexaoxa-18,25,33-tritia-tritricont-1(24),4,6,8,11(19),12(17),20,22,26(31)-decaeno (29)

En un matraz de fondo redondo de 25 mL de 3 bocas secado a la flama, con refrigerante y agitador magnético, se colocaron 3 mL de THF seco recientemente destilado y 0.120 mL (0.260g, 1 mmol) de dibromotiofeno, se purgó el matraz con N₂ y se agregaron gota a gota 6 mL de una solución 0.5 M de EtMgBr en hexanos, desde una jeringa. A continuación, la mezcla fue calentada a reflujo por 2 horas bajo atmósfera de N₂. Después, se enfrió a temperatura

ambiente y se agregó 0.054 g (0.10 mmol) del catalizador Ni(dppp)Cl₂ y 0.750 g (1mmol) de **28** disuelto en 5 mL de THF; la adición se hizo gota a gota. Después, se calentó la mezcla a reflujo hasta la desaparición de la materia prima. Después de 20 h de reacción, se formó un precipitado rojizo, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se agregó 20 mL de agua y después 50 mL de acetato de etilo, pero al no disolverse el precipitado se separó la fase acuosa y se filtró la fase orgánica, el precipitado se secó al vacío obteniéndose 0.240 g (0.353 mmol, 35%) del compuesto **29**. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida y el residuo fue purificado por columna cromatográfica flash en silica-gel utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano:AcOEt con polaridad creciente hasta (80:20), obteniéndose 0.030 g (0.044 mmol, 4.4%) de la materia prima **28**. Sólido rojizo. Temperatura de descomposición= 96-99 °C, p.f.=238-242 °C. El producto mostró gran insolubilidad en AcOEt, acetona, diclorometano, cloroformo, y solubilidad parcial en MeOH y DMSO por lo tanto solo se hizo un experimento de ¹H NMR con 1 mg de muestra. ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.59-7.56 (s, 4H), 7.48-7.44 (m, 4H), 7.33 (s, 3H), 6.63 (s, 2H), 6.50 (s, 2H), 5.13 (s, 4H). IR ν (cm⁻¹): 2982, 1714, 1605, 1441, 1293, 1028, 698. C₃₆H₂₂O₈S₃: 678.05

Síntesis de 6-bromo-7-metoxi-2-fenil-4H-tieno [3,2-d][1,3]dioxin-4-ona (35)

Una solución de diazometano (10 mmol) (preparado *in situ* de *N*-metil *N*-nitroso-úrea y de KOH 30%)³ en 10 mL de éter etílico se adicionó lentamente a un matraz de fondo redondo de 200 mL conteniendo 0.520 g (2 mmol) del compuesto **25** y 40 mL de una mezcla de CH₂Cl₂:acetona 1:1. La mezcla se agitó magnéticamente por 16 h de 0 °C a temperatura ambiente. Después, se trató con 15 mL de HCl al 5% para remover el exceso de CH₂N₂ en un embudo de separación. La fase orgánica se lavó con dos fracciones de 15 mL de K₂CO₃ al 5%, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por columna cromatográfica flash en silica-gel utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano:AcOEt con polaridad creciente (75:25) para dar 0.394 g (1.16 mmol, 58%) del compuesto **35**. (AcOEt). p.f.= 92 °C ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.65-7.62 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 3.99 (s, 3H) ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 156.7, 153.9, 143.6, 133.0, 130.7, 128.7, 126.6, 110.6, 106.8, 102.5, 60.7. IR ν (cm⁻¹): 2949, 1726, 1486, 1411, 1366, 1299, 1082, 1015, 923, 750, 693. AE: encontrado: C= 45.94, H=2.78; Calculado: C=45.76, H=2.66. EM-IE m/z [M+2]= 343. C₁₃H₉⁷⁹BrO₄S: 339.94.

Síntesis de 5-bromo-2-carbometoxi-3,4-dimetoxitiofeno- (36)

En un matraz de fondo redondo de una boca de 25 mL secado a la flama con agitador mecánico y refrigerante, se colocaron 0.170 g (0.5 mmol) de **35**, 0.01 g de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado y 5 mL de metanol. La mezcla se calentó a 50 °C por 16 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se agregó de 0.084 g de NaHCO₃ y se agitó por 30 min. Después se colocó en un baño de hielo y se añadió lentamente 0.420 g (10 mmol) de diazometano recién preparado disuelto en 5 mL de éter etílico y la mezcla se agitó por 3 horas de 0 °C a temperatura ambiente. Después, se mezcló con 15 mL de HCl al 5% para remover el exceso CH₂N₂ en un embudo de separación. La fase orgánica se lavó con dos fracciones de 15 mL de K₂CO₃ al 5%, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por columna cromatográfica flash en silica-gel utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano:AcOEt con polaridad creciente (90:10) para dar 0.044 g (0.175 mmol, 35%) de **36** como un aceite rojizo. En mezcla con más productos. ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). C₈H₉⁷⁹BrO₄S:279.94.

Síntesis del Polímero P1

En un matraz de fondo redondo de 25 mL de 3 bocas secado a la flama, con refrigerante y agitador magnético, se colocaron 3 mL de THF seco recientemente destilado y 0.100 g (0.15 mmol) del compuesto **24**, se purgó el matraz con N₂ y se agregaron gota a gota 0.8 mL de una solución 1 M de *t*-BuMgBr en THF, desde una jeringa. A continuación, la mezcla fue calentada a reflujo por 2 horas bajo atmósfera de N₂. Después, se enfrió a temperatura ambiente y se agregó 0.008 g (0.015 mmol) del catalizador Ni(dppp)Cl₂ y 0.090 g (0.3 mmol) de 4,7-dibromo-2,1,3-benzotiadiazol. Después, se calentó la mezcla a reflujo hasta la desaparición de la materia prima, esto tomó 20 h de reacción; después, se agregó 10 mL metanol y se filtró un precipitado rojizo, se lavó con acetona y se secó al vacío obteniéndose 0.020 g (21%) de **P1**. IR v (cm⁻¹): (C=C), 1499, 1473, (C-O) 1090, (C-Br) 585. UV-Vis λ (nm) 358, 567.

Síntesis del Polímero P2

El procedimiento aplicado para obtener **P1** se repitió para **P2**, cambiando únicamente los 0.8 mL de una solución 1 M de *t*-BuMgBr por 1.5 mL de una solución 0.5 M de EtMgBr en hexanos, obteniéndose 0.052 g (55%) de un precipitado negro **P2**. IR v (cm⁻¹): (C=C), 1487, 1437, (C-O) 1035, (C-Br) 548.

Síntesis del Polímero P3

El procedimiento aplicado para obtener **P1** se repitió para **P3**, cambiando los 0.8 ml de una solución 1 M de *t*-BuMgBr por 1.5 mL de una solución 0.5 M de EtMgBr en hexanos y los 0.090 g 4,7-dibromo-2,1,3-benzotiadiazol por 0.07 mL (0.150 g, 0.6 mmol) de dibromotiofeno obteniéndose 0.058 g (73%) de un precipitado negro **P3**. IR ν (cm^{-1}): IR ν (cm^{-1}): (C=C), 1587, 1409, (C-O) 1032, (C-Br) 549. UV-Vis λ (nm) 358, 579.

REFERENCIAS

1. Hall, N. Twenty-five years of conducting polymers. *Chem. Commun.* **2003**, (1), 1-4.
2. MacDiarmid, A. G., "Synthetic metals": A novel role for organic polymers (nobel lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40 (14), 2581-2590.
3. Bredas, J. L.; Street, G. B., Polarons, bipolarons, and solitons in conducting polymers. *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18 (10), 309-315.
4. In *Design and synthesis of conjugated polymers*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2010; pp I-XV.
5. Das, T. K.; Prusty, S., Review on conducting polymers and their applications. *Polym-Plast Technol.* **2012**, 51 (14), 1487-1500.
6. Roncali, J., Synthetic principles for bandgap control in linear π -conjugated systems. *Chem. Rev.* **1997**, 97 (1), 173-206.
7. Brédas, J. L., Relationship between band gap and bond length alternation in organic conjugated polymers. *J. Chem. Phys.* **1985**, 82 (8), 3808-3811.
8. Brédas, J. L.; Street, G. B.; Thémans, B.; André, J. M., Organic polymers based on aromatic rings (polyparaphenylene, polypyrrole, polythiophene): Evolution of the electronic properties as a function of the torsion angle between adjacent rings. *J. Chem. Phys.* **1985**, 83 (3), 1323-1329.
9. Hernandez, V.; Castiglioni, C.; Del Zoppo, M.; Zerbi, G., Confinement potential and π -electron delocalization in polyconjugated organic materials. *Physical Review B* **1994**, 50 (14), 9815-9823.
10. van Mullekom, H. A. M.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W., Band-gap engineering of donor-acceptor-substituted π -conjugated polymers. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4 (7), 1235-1243.
11. Beaujuge, P. M.; Fréchet, J. M. J., Molecular design and ordering effects in π -functional materials for transistor and solar cell applications. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133 (50), 20009-20029.

12. Osaka, I.; McCullough, R. D., Advanced functional regioregular polythiophenes. In *Design and synthesis of conjugated polymers*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2010; pp 91-145.
13. Mishra, A.; Ma, C.-Q.; Bäuerle, P., Functional oligothiophenes: Molecular design for multidimensional nanoarchitectures and their applications. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (3), 1141-1276.
14. Gronowitz, S.; Hörnfeldt, A.-B., *Thiophenes*. Academic Press: London, 2004; p 986.
15. Meijere, A.; François, D.; Editores, *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*. Second Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH: 2008; p 946.
16. Roncali, J.; Lemaire, M.; Garreau, R.; Garnier, F., Enhancement of the mean conjugation length in conducting polythiophenes. *Synth. Met.* **1987**, *18* (1-3), 139-144.
17. Roncali, J.; Yassar, A.; Garnier, F., Electrosynthesis of highly conducting poly(3-methylthiophene) thin films. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, (9), 581-582.
18. Yassar, A.; Roncali, J.; Garnier, F., Conductivity and conjugation length in poly(3-methylthiophene) thin films. *Macromolecules* **1989**, *22* (2), 804-809.
19. Yamamoto, T.; Morita, A.; Miyazaki, Y.; Maruyama, T.; Wakayama, H.; Zhou, Z. H.; Nakamura, Y.; Kanbara, T.; Sasaki, S.; Kubota, K., Preparation of π -conjugated poly(thiophene-2,5-diyl), poly(p-phenylene), and related polymers using zerovalent nickel complexes. Linear structure and properties of the π -conjugated polymers. *Macromolecules* **1992**, *25* (4), 1214-1223.
20. McCullough, R. D.; Lowe, R. D.; Jayaraman, M.; Anderson, D. L., Design, synthesis, and control of conducting polymer architectures: Structurally homogeneous poly(3-alkylthiophenes). *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (4), 904-912.
21. Rughooputh, S. D. D. V.; Hotta, S.; Heeger, A. J.; Wudl, F., Chromism of soluble polythienylenes. *J. Polym. Sci., Part B: Polym. Phys.* **1987**, *25* (5), 1071-1078.
22. (a) McCullough, R. D.; Lowe, R. D., Enhanced electrical conductivity in regioselectively synthesized poly(3-alkylthiophenes). *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, (1), 70-72; (b) McCullough, R. D.; Tristram-Nagle, S.; Williams, S. P.; Lowe, R. D.; Jayaraman, M., Self-orienting head-to-tail poly(3-alkylthiophenes): New insights on structure-property relationships in conducting polymers. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (11), 4910-4911.
23. Chen, T.-A.; Wu, X.; Rieke, R. D., Regiocontrolled synthesis of poly(3-alkylthiophenes) mediated by rieke zinc: Their characterization and solid-state properties. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (1), 233-244.

24. (a) Loewe, R. S.; Ewbank, P. C.; Liu, J.; Zhai, L.; McCullough, R. D., Regioregular, head-to-tail coupled poly(3-alkylthiophenes) made easy by the grim method: Investigation of the reaction and the origin of regioselectivity. *Macromolecules* **2001**, *34* (13), 4324-4333; (b) Loewe, R. S.; Khersonsky, S. M.; McCullough, R. D., A simple method to prepare head-to-tail coupled, regioregular poly(3-alkylthiophenes) using grignard metathesis. *Adv. Mater.* **1999**, *11* (3), 250-253.
25. Roncali, J.; Blanchard, P.; Frere, P., 3,4-ethylenedioxythiophene (edot) as a versatile building block for advanced functional [small pi]-conjugated systems. *J. Mater. Chem.* **2005**, *15* (16), 1589-1610.
26. Bleiholder, C.; Werz, D. B.; Köppel, H.; Gleiter, R., Theoretical investigations on chalcogen-chalcogen interactions: What makes these nonbonded interactions bonding? *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (8), 2666-2674.
27. Turbiez, M.; Frère, P.; Allain, M.; Videlot, C.; Ackermann, J.; Roncali, J., Design of organic semiconductors: Tuning the electronic properties of π -conjugated oligothiophenes with the 3,4-ethylenedioxythiophene (edot) building block. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11* (12), 3742-3752.
28. Dietrich, M.; Heinze, J.; Heywang, G.; Jonas, F., Electrochemical and spectroscopic characterization of polyalkylenedioxythiophenes. *J. Electroanal. Chem.* **1994**, *369* (1-2), 87-92.
29. Zotti, G.; Zecchin, S.; Schiavon, G.; Louwet, F.; Groenendaal, L.; Crispin, X.; Osikowicz, W.; Salaneck, W.; Fahlman, M., Electrochemical and xps studies toward the role of monomeric and polymeric sulfonate counterions in the synthesis, composition, and properties of poly(3,4-ethylenedioxythiophene). *Macromolecules* **2003**, *36* (9), 3337-3344.
30. Roncali, J., Conjugated poly(thiophenes): Synthesis, functionalization, and applications. *Chem. Rev.* **1992**, *92* (4), 711-738.
31. Kitamura, C.; Tanaka, S.; Yamashita, Y., Synthesis of new narrow bandgap polymers based on 5,7-di(2-thienyl)thieno[3,4-b]pyrazine and its derivatives. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, (13), 1585-1586.
32. Tanaka, S.; Yamashita, Y., Synthesis of a narrow band gap heterocyclic polymer: Poly-4,6-di(2-thienyl)thieno[3,4-c][1,2,5]thiadiazole. *Synth. Met.* **1993**, *55* (2-3), 1251-1254.
33. Suzuki, T.; Fujii, H.; Yamashita, Y.; Kabuto, C.; Tanaka, S.; Harasawa, M.; Mukai, T.; Miyashi, T., Clathrate formation and molecular recognition by novel chalcogen-cyano interactions in tetracyanoquinodimethanes fused with thiadiazole and selenadiazole rings. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (8), 3034-3043.

34. (a) Akoudad, S.; Roncali, J., Electrogenerated poly(thiophenes) with extremely low bandgap. *Synth. Met.* **1999**, *101* (1–3), 149; (b) Raimundo, J.-M.; Blanchard, P.; Brisset, H.; Akoudad, S.; Roncali, J., Proquinoid acceptors as building blocks for the design of efficient [small pi]-conjugated fluorophores with high electron affinity. *Chem. Commun.* **2000**, (11), 939-940; (c) Casado, J.; Ortiz, R. P.; Ruiz Delgado, M. C.; Hernández, V.; López Navarrete, J. T.; Raimundo, J.-M.; Blanchard, P.; Allain, M.; Roncali, J., Alternated quinoid/aromatic units in terthiophenes building blocks for electroactive narrow band gap polymers. Extended spectroscopic, solid state, electrochemical, and theoretical study. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109* (35), 16616-16627.
35. Sotzing, G. A.; Reynolds, J. R.; Steel, P. J., Electrochromic conducting polymers via electrochemical polymerization of bis(2-(3,4-ethylenedioxy)thienyl) monomers. *Chem. Mater.* **1996**, *8* (4), 882-889.
36. Sotzing, G. A.; Reynolds, J. R.; Steel, P. J., Poly(3,4-ethylenedioxythiophene) (pedot) prepared via electrochemical polymerization of edot, 2,2'-bis(3,4-ethylenedioxythiophene) (biedot), and their tms derivatives. *Adv. Mater.* **1997**, *9* (10), 795-798.
37. Cisneros-Perez, P. A. Contribución a la síntesis de sistemas bis-tiofenicos con puente α,α' -dioxi-*m*-xileno como unidad central. Informe de Trabajo de Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México, México, 2010.
38. Ouk, S.; Thiebaud, S.; Borredon, E.; Legars, P.; Lecomte, L. C., O-methylation of phenolic compounds with dimethyl carbonate under solid/liquid phase transfer system. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (14), 2661-2663.
39. Mirrington, R. N.; Feutril, G. I., Orcinol monomethyl ether. *Organic Synthesis, Coll. Vol.* **1988**, *6*, 859.
40. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W., Protection for phenols and catechols. In *Greene's protective groups in organic synthesis*, John Wiley & Sons, Inc.: 2006; pp 367-430.
41. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W., Protection for the hydroxyl group, including 1,2- and 1,3-diols. In *Greene's protective groups in organic synthesis*, John Wiley & Sons, Inc.: 2006; pp 16-36.
42. Takano, S.; Kurotaki, A.; Sekiguchi, Y.; Satoh, S.; Hiramata, M.; Ogasawara, K., Selective manipulation of hydroxy groups in (2s,3s)-threitol. *Synthesis* **1986**, *1986* (10), 811-817.
43. Frontana-Urbe, B. A.; Heinze, J., Efficient route for the synthesis of 3,4-cycloalkoxy-2,5-diethoxycarbonyl-thiophenes obtained with bulky alkyl dibromides using trialkylamines as base-solvent. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (27), 4635-4640.

44. Yadav, G. D.; Bisht, P. M., Novelty of microwave assisted liquid–liquid phase transfer catalysis in enhancement of rates and selectivities in alkylation of phenols under mild conditions. *Catal. Commun.* **2004**, *5* (5), 259-263.
45. Sarju, J.; Danks, T. N.; Wagner, G., Rapid microwave-assisted synthesis of phenyl ethers under mildly basic and nonaqueous conditions. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (41), 7675-7677.
46. Lepore, S. D.; He, Y., Use of sonication for the coupling of sterically hindered substrates in the phenolic Mitsunobu reaction. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (21), 8261-8263.
47. Kim, W. K.; Ryu, W. S.; Han, I.-S.; Kim, C. K.; Lee, I., Theoretical studies on the gas-phase nucleophilic substitution reactions of benzyl chlorides with phenoxides and thiophenoxides. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11* (2), 115-124.
48. Galabov, B.; Nikolova, V.; Wilke, J. J.; Schaefer, H. F.; Allen, W. D., Origin of the sn_2 benzylic effect. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (30), 9887-9896.
49. Heinze, J.; Frontana-Urbe, B. A.; Ludwigs, S., Electrochemistry of conducting polymers-persistent models and new concepts. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (8), 4724-4771.
50. Carreno, M. C.; Garcia Ruano, J. L.; Sanz, G.; Toledo, M. A.; Urbano, A., N-bromosuccinimide in acetonitrile: A mild and regioselective nuclear brominating reagent for methoxybenzenes and naphthalenes. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (16), 5328-5331.
51. Amb, C. M.; Rasmussen, S. C.; Sterics versus electronics: Regioselective cross-coupling of polybrominated thiophenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008* (5), 801-804.
52. Arsenyan, P.; Paegle, E.; Belyakov, S., A novel method for the bromination of thiophenes. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (1), 205-208.
53. (a) Liu, J.; Loewe, R. S.; McCullough, R. D., Employing maldi-ms on poly(alkylthiophenes): Analysis of molecular weights, molecular weight distributions, end-group structures, and end-group modifications. *Macromolecules* **1999**, *32* (18), 5777-5785; (b) Liu, J.; Sheina, E.; Kowalewski, T.; McCullough, R. D., Tuning the electrical conductivity and self-assembly of regioregular polythiophene by block copolymerization: Nanowire morphologies in new di- and triblock copolymers. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (2), 329-332.
54. Gronowitz, S., Metalation of 3-alkylthiophenes and halogen-metal exchange of 2,5-dibromo-3-alkylthiophenes. *Chem. Scrip.* **1974**, *5* (5), 217-226.
55. Xie, Y.; Wu, B.-M.; Xue, F.; Ng, S.-C.; Mak, T. C. W.; Hor, T. S. A., Catalytic and stoichiometrically directed synthesis of less accessible bromothiophenes and bromobithiophenes. Trapping and characterization of catalytic intermediates of trans-

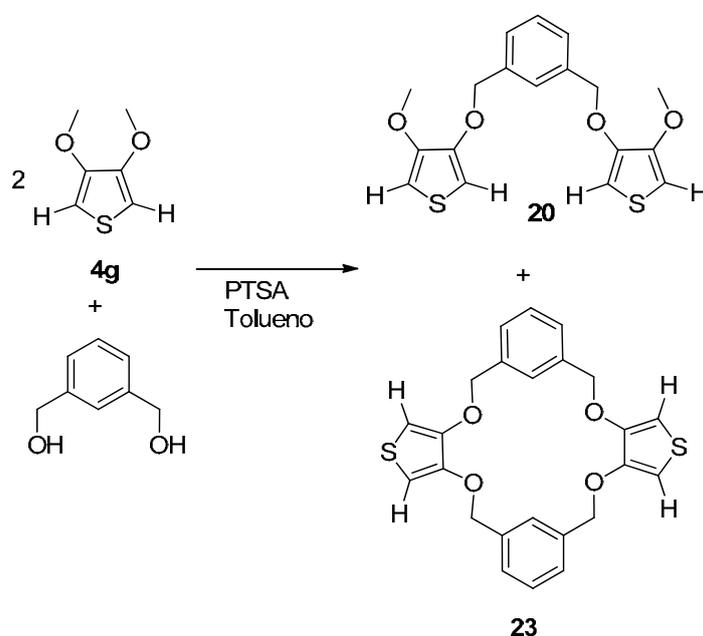
- PdBr(C₄H₄-nBrn-1S-C)(PPh₃)₂ (n = 1-4), trans-PdBr(C₈H₄Br₂-C)(PPh₃)₂, and trans,trans-Pd₂Br₂(μ-C₈H₆-nBrn-2S₂-C,C')(PPh₃)₄ (n = 2, 4). *Organometallics* **1998**, *17* (18), 3988-3995.
56. Kociensky, P. J., Hydroxyl protecting groups. In *Protecting groups*, Third Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2005; pp 187-275.
57. Ireland, R. E.; Anderson, R. C.; Badoud, R.; Fitzsimmons, B. J.; McGarvey, G. J.; Thaisrivongs, S.; Wilcox, C. S., The total synthesis of ionophore antibiotics. A convergent synthesis of lasalocid a (x537a). *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (7), 1988-2006.
58. Kularatne, R. S.; Magurudeniya, H. D.; Sista, P.; Biewer, M. C.; Stefan, M. C., Donor-acceptor semiconducting polymers for organic solar cells. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2013**, *51* (4), 743-768.
59. (a) Kellogg, R. M.; Schaap, A. P.; Harper, E. T.; Wynbert, H., Acid-catalyzed brominations, deuterations, rearrangements, and debrominations of thiophenes under mild conditions. *The J. Org. Chem.* **1968**, *33* (7), 2902-2909; (b) Pilgram, K.; Zupan, M.; Skiles, R., Bromination of 2,1,3-benzothiadiazoles. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7* (3), 629-633.
60. Hou, J.; Tan, Z. a.; Yan, Y.; He, Y.; Yang, C.; Li, Y., Synthesis and photovoltaic properties of two-dimensional conjugated polythiophenes with bi(thienylenevinylene) side chains. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (14), 4911-4916.
61. Scharber, M. C.; Mühlbacher, D.; Koppe, M.; Denk, P.; Waldauf, C.; Heeger, A. J.; Brabec, C. J., Design rules for donors in bulk-heterojunction solar cells-towards 10 % energy-conversion efficiency. *Adv. Mater.* **2006**, *18* (6), 789-794.
62. Kumara Swamy, K. C.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Pavan Kumar, K. V. P., Mitsunobu and related reactions: Advances and applications. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (6), 2551-2651.
63. Overberger, C. G.; Lal, J., The preparation of 3,4-dimethoxy-2,5-dicarbethoxythiophene. 3,4-dimethoxythiophene. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73* (6), 2956-2957.
64. Smith, J. G.; Dibble, P. W.; Sandborn, R. E., The preparation and reactions of naphtho[1,2-c]furan and naphtho[2,3-c]furan. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (20), 3762-3768.
65. Rajesh, K.; Somasundaram, M.; Saiganesh, R.; Balasubramanian, K. K., Bromination of deactivated aromatics: A simple and efficient method. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (15), 5867-5869.

ANEXO 1

SÍNTESIS DEL COMPUESTO 20 POR TRANSETERIFICACIÓN

El compuesto **20** se pudo preparar por medio de la reacción de transesterificación del 3,4-dimetoxitiofeno **4g** con α, α' -*m*-dihidroxileno. Para llevar a cabo la formación de **20** se debe tener en cuenta la posible formación de un puente de 18 miembros por la reacción de 2 moléculas de **2g** y 2 moléculas del dialcohol. Por lo tanto, para evitar esta reacción secundaria, se realizó la transesterificación en condiciones de alta dilución, los resultados se muestran en la Tabla A1.

Tabla A1 Resultados en la formación de **20** en condiciones de transesterificación.



Ejemplo	T (°C)	Tiempo (h)	Dilución	%Rendimiento	
				20	23
1	110	60	1:10	9	-
2	110	48	1:5	40	5
3	70	96	1:5	17	-

Dilución mmol **4g**:mL tolueno

Después de 60 h de reflujo y con una dilución 1:10, se obtuvo **20** en un 9% de rendimiento y se logró recuperar el 23% de materia prima (ejemplo 1, Tabla A1). Se asumió que la falta de reactividad era por la alta dilución, por lo que esta redujo a 1:5, con esto se alcanzó un

rendimiento del 40% en la formación del puente **20** luego de 48 h de reacción (ejemplo 2, Tabla A1). El producto **20** que se obtiene por esta metodología, purificado por columna es un aceite café que no pudo ser recristalizado al sólido blanco que se obtiene por la metodología del derivado monoprotectado **8b**. El origen de las impurezas del producto **20** obtenido por transesterificación, podrían ser productos de descomposición del dialcohol. Para superar esta dificultad se redujo la temperatura a 70 °C sin mejora en el rendimiento, esto debido a la falta de solubilidad del alcohol en tolueno lo que limita la reactividad del sistema. El rendimiento global máximo alcanzado desde **1** con la metodología de transesterificación fue de 24%. Además, se logró aislar en un rendimiento del 5% el heterociclo de 18 miembros **23**, al someter al 3,4-dimetoxitiofeno a las condiciones del ejemplo 2 de la Tabla A1. La estructura de este compuesto fue elucidada por DRX de monocristal (ver Figura A1), a partir del compuesto puro obtenido por repetidas precipitaciones en acetona fría desde un aceite café. El análisis de la estructura cristalina de **23**, muestra que los anillos de tiofeno se encuentran coplanares y que además existen interacciones intermoleculares por apilamientos π entre sistemas aromáticos tiofeno-benceno, estas dos características podrían originar polítiofenos con un ordenado ensamblaje molecular, característica importante en la construcción de dispositivos electrónicos orgánicos como por ejemplo las celdas orgánicas solares.¹

Parte Experimental:

Síntesis de of 1,3-bis((4-metoxitien-3-iloxi)metil)benceno (**20**)

Método C: En un matraz bola de 25 mL (secado toda la noche en una estufa) con refrigerante y agitador mecánico se colocaron 0.160 g (1.11 mmol) de 3,4-dimetoxitiofeno, 0.7 mg (0.5 mmol) of α,α' -*m*-dihidroxileno, y 0.02 g (0.01 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado y 5 mL de tolueno seco. La mezcla se calentó a reflujo durante 48 h bajo atmósfera de N₂. Después, se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua y se secó con Na₂SO₄ anhidro. El tolueno fue removido a presión reducida en un rotavapor. El residuo resultante fue purificado por columna cromatográfica flash en silica-gel utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano:AcOEt con polaridad creciente hasta (85:15) para dar un aceite café que fue purificado por precipitación con acetona, dando dos productos un sólido blanco en baja cantidad (**23**) y 72.4 mg (0.199 mmol, 40%) del compuesto **20** (como aceite).

Síntesis de Dibenzo[f,g;o,p]-ditieneo[3,4-b;3,4-k]-1,4,10,13-tetraoxa, 5H, 9H, 14H, 18H-ciclooctadecanonaneno(23)

Este compuesto fue obtenido como producto secundario durante la síntesis del compuesto **20** por el método C. Se obtuvo 11 mg (0.025 mmol, 5%) of **23**. Sólido blanco (recristalizado de CDCl₃). Temperatura de descomposición= 223 °C. ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.99 (s, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.22-7.19 (d, 4H), 6.25 (s, 4H), 5.12 (s, 8H) ¹³C NMR: (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 146.8, 137.5, 127.8, 126.1, 125.4, 97.4, 71.3. IR ν (cm⁻¹): 2923, 2854, 1499, 1461, 1372, 1150, 1017, 881. EM-ESI m/z [M+Na]= 459.0701; calculado para C₂₄H₂₀NaO₄S₂: 459.0701; C₂₄H₂₀O₄S₂: 436.08

Fórmula Química	C ₂₄ H ₂₀ O ₄ S ₂	
Peso Molecular	436.52	
Temperatura	100(2) K	
Longitud de Onda	0.71073 Å	
Tamaño del cristal	0.33 x 0.20 x 0.17 mm	
Sistema cristaino	Monoclínico	
Grupo espacial	P21/n	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 5.0552(3) Å	α = 90°
	b = 16.5581(10) Å	β = 93.3097(13)°
	c = 23.4490(15) Å	γ = 90°
Volumen	1959.(2) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculado)	1.480 g/cm ³	
Coefficiente de absorción	0.303 mm ⁻¹	
F(000)	912	

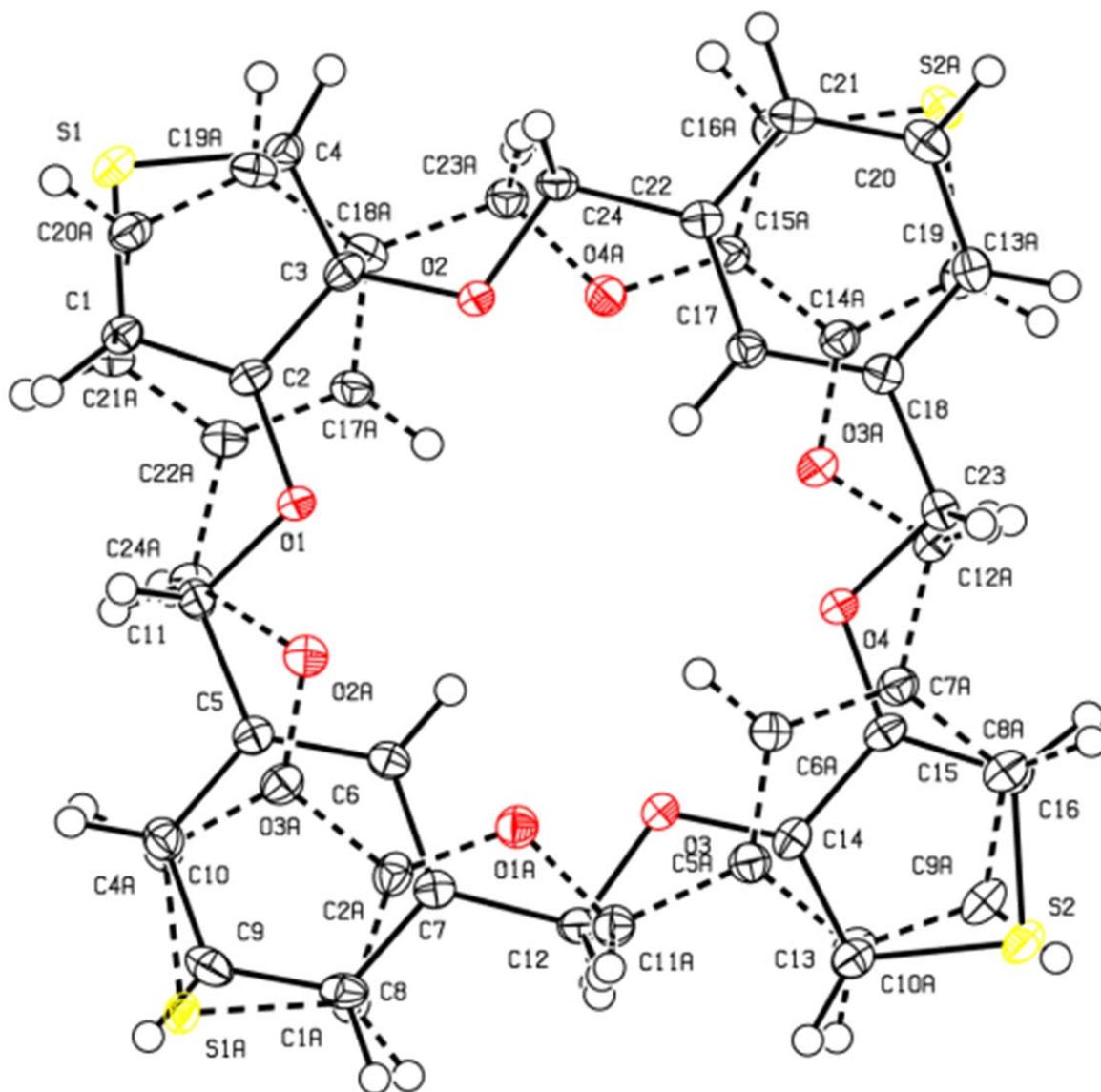


Figura A1. Estructura del compuesto **23** obtenida por DRX de monocristal.

REFERENCIA

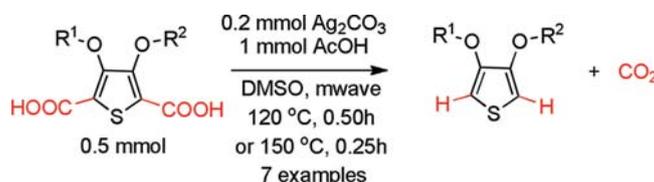
1. Beaujuge, P. M.; Fréchet, J. M. J., Molecular design and ordering effects in π -functional materials for transistor and solar cell applications. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (50), 20009-20029.

DIPROTODECARBOXYLATION REACTIONS OF 3,4-DIALKOXYTHIOPHENE-2,5-DICARBOXYLIC ACIDS MEDIATED BY Ag_2CO_3 AND MICROWAVES

Pablo A. Cisneros-Pérez, Diego Martínez-Otero, Erick Cuevas-Yáñez, and Bernardo A. Uribe-Frontana

Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable, UAEM-UNAM, Toluca, Estado de México, Mexico

GRAPHICAL ABSTRACT



Abstract An efficient and rapid method is reported to obtain 3,4-dialkoxythiophenes from 3,4-dialkoxythiophene-2,5-dicarboxylic acids through a diprotodecarboxylation reaction with $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{AcOH}$ as a catalytic system and microwave heating in dimethylsulfoxide (DMSO) as solvent. This methodology lets us obtain for the first time good performance with thiophenes bearing strong electron-donating groups such as alkoxides. This methodology eliminates the usage of harmful quinoline as solvent, as well as the long reaction times typically used (12–18 h) to obtain the 3,4-dialkoxythiophenes. The reaction of 7 diacids showed good yields (60–89%) following 20 min of microwave heating in a temperature range of 120–150 °C.

[Supplementary materials are available for this article. Go to the publisher's online edition of Synthetic Communications[®] for the following free supplemental resource(s): Full experimental and spectral details.]

Keywords Ag_2CO_3 ; 3,4-dialkoxythiophene-2,5-dicarboxylic 3,4-dialkoxythiophenes; microwaves; protodecarboxylation

INTRODUCTION

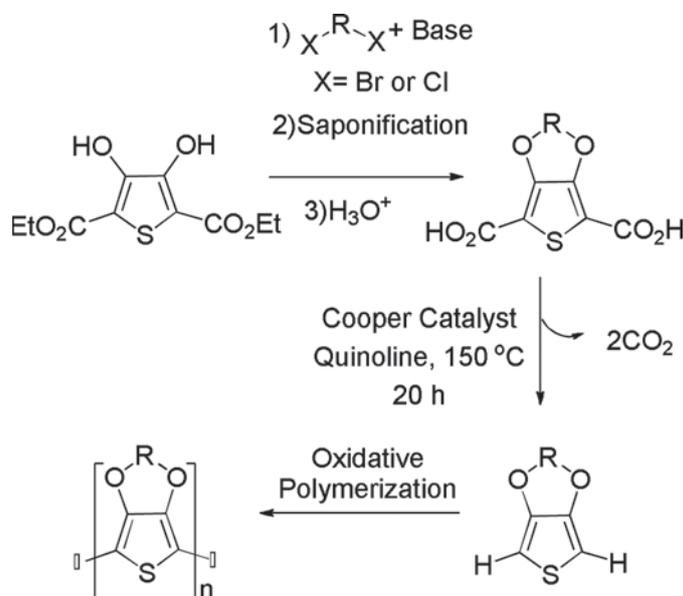
3,4-Dialkoxythiophenes are very important substances in the preparation of oligothiophenes and polythiophenes,^[1] which have interesting electronic properties and find applications in electronic devices fabrication, as organic light-emitting diodes (OLEDs)^[2a] and organic field-effect transistors (OFETs),^[2b] electrochromic materials,^[2c] biosensors,^[2d] chemosensors,^[2e] organic solar cells,^[2f] etc. One of the

Received April 4, 2013.

Address correspondence to Bernardo A. Uribe-Frontana, Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable, UAEM-UNAM, Carretera Toluca-Atlacomulco Km 14.5, Campus UAEMéx “San Cayetano” Toluca, C.P. 50200, Estado de México, Mexico. E-mail: bafrontu@unam.mx

best known and useful polythiophenes is polyethylenedioxythiophene (PEDOT). This polymer, when oxidized, has excellent conductivity (ca. 300 S/cm), is almost transparent, and shows great chemical stability to the environmental conditions.^[3] In the classic synthesis of 3,4-dialkoxythiophenes such as 3,4-diethylenedioxythiophene (EDOT, **2a**), the monomeric precursor requires a double aromatic protodecarboxylation reaction from a thiophene bearing two carboxyl groups in positions 2 and 5 (Scheme 1).^[4] The main disadvantages of this reaction are the long reaction time ($t > 12$ h), high temperatures ($T \geq 150$ °C) incompatible with some sensible functional groups attached to the thiophene ring,^[5] and poor yields with electron-rich aromatic compounds as EDOT that do not react completely^[6] (in the range of 45–64% from diacid).^[4b] Generally, this process is carried out using a copper catalyst and the toxic and not environmentally friendly solvent quinoline.

In recent years more efficient protodecarboxylation methodologies for electron-rich and electron-poor aromatic systems have been reported. Using the expensive palladium(II) trifluoroacetate as catalyst, it is possible to decarboxylate electron-rich aromatic systems. A method having broader scope was described by Gooßen,^[7] who improved the protodecarboxylation of aromatic systems mediated by copper catalyst with microwaves; unfortunately the inconvenient of using high temperatures (160–190 °C) and the moderate yields (62%) reported with thiophene derivatives makes its use unattractive with our starting materials. A third methodology, developed independently by Gooßen et al.^[8a,8b] and Larrosa et al.,^[8c,8d] uses Ag (I) as catalyst. In Larrosa's methodology, the temperature does not reach more than 120 °C and has been efficiently applied to some heteroatomic systems.^[8d] Nevertheless, it has not been adapted to microwave heating and has been scarcely applied to some thiophene derivatives. Larrosa only reported transformations with



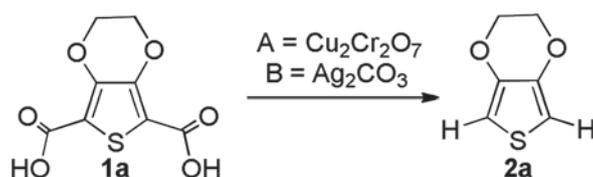
Scheme 1. Classical synthetic route to obtain 3,4-dialkoxythiophenes and poly-3,4-dialkoxythiophenes.

halogen-substituted thiophenes, and there are no reports of protodecarboxylations of thiophenes bearing strong electron-donating groups such as alkoxides. Thus, considering that as far as we know this procedure has never been used with the 3,4-dialkoxythiophene-2,5-dicarboxylic acids, in addition to the utility and value of the 3,4-dialkoxythiophenes, it was decided to attempt Larrosa's methodology with microwave heating for this thiophene family. Our intent was to eliminate the use of quinoline as the solvent and to reduce both the reaction time and temperature.

DISCUSSION

In our initial studies, 3,4-diethylendioxythiophene-2,5-dicarboxylic acid (**1a**) was used as a model compound. The classical reaction with $\text{Cu}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ and quinoline, but using microwave heating instead of an oil bath, was carried out at 150°C only for comparative purposes (entry 1, Table 1). This reaction occurred in a 78% yield in only 15 min. This represents a substantial reduction in time and energy compared with conventional heating where 20 h reactions are required (see Scheme 1).^[4] The

Table 1. Optimization of diprotodecarboxylation conditions^a



Entry	Solvent	AcOH (mmol)	Catalyst (% mol)	T ($^\circ\text{C}$)	Time (h)	Yield (%)
1	Quinoline	—	A (34)	150 ^b	0.25	78
2	DMSO	0.05	B (20)	120	16	54
3	DMSO	0.05	B (40)	120	16	35
4	DMSO	0.5	B (20)	120	16	57
5	DMSO	1	B (20)	120	16	62
6	DMSO	0.5	B (40)	120	16	35
7	DMSO	1	B (40)	120	16	78
8	DMSO	0.05	B (40)	120 ^b	0.33	11
9	DMSO	1	B (40)	120 ^b	0.5	66
10	DMSO	1	B (40)	120 ^b	0.5	75 ^c
11	DMSO	2	B (40)	120 ^b	0.33	61
12	DMSO	2	B (40)	120 ^b	0.5	48
13	DMSO	2	B (40)	120 ^b	0.5	60 ^c
14	DMSO	1	B (80)	120 ^b	0.5	75
15	DMSO	1	B (60)	85 ^b	0.5	0
16	DMSO	2	B (40)	100 ^b	0.5	17
17	DMSO	1	B (40)	150 ^b	0.25	89 ^c
18	DMSO	10	B(40)	150 ^b	0.33	81 ^{c,d}

^aIn all experiments, 0.5 mmol of diacid was used.

^bWith microwave heating (temperature of IR sensor).

^cThe acid and catalyst were stirred for 5 min before adding AcOH and start microwave heating.

^dUsing 5 mmol.

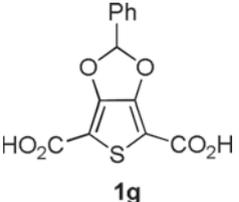
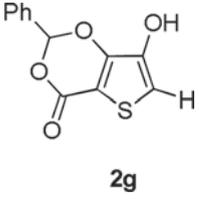
reaction conditions used by Lu et al.^[8d] for other compounds [10% mol Ag_2CO_3 for carboxylic group, 0.05 mmol AcOH, dimethylsulfoxide (DMSO), 120 °C, 16 h] in our hands and using compound **1a** and conventional oil bath heating, gave a moderate yield of 54% (entry 2, Table 1), which is lower than using the Cu catalyst. An increment in the amount of Ag_2CO_3 without adding more AcOH decreased the yield to 35% (entry 3, Table 1). This can be attributed to the AcOH neutralization with Ag_2CO_3 excess. Kozłowski determined that in aromatic protodecarboxylation mediated by $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$, the rate-limiting step is the protonation of Aryl-Pd intermediate, and thus 10-fold excess of the compound source of proton (CF_3COOH) was required to complete the reaction.^[6b,8d] After exploring different conditions (entries 3–6, Table 1), the compound **1a** was protodecarboxylated in a yield similar to that with Cu catalyst and conventional heating, when 1 mmol of AcOH and 40% mol of Ag_2CO_3 were used (entry 7, Table 1) after 16 h. These conditions are more convenient than the classical synthesis depicted in Scheme 1, because the reaction occurs at a temperature that is 30 °C lower, uses DMSO rather than quinoline as solvent, and uses a readily available and inexpensive proton source. Unfortunately a long reaction time was necessary for complete disappearance of the starting material using conventional heating. Therefore, to decrease the reaction time, microwave heating was explored.^[9,10] Heating for 0.5 h at 120 °C, with the optimized conditions found with conventional heating for the diprotodecarboxylation reaction, afforded an acceptable yield of 66% (entry 9, Table 1). However, a yield of 75% was reached when the experiment was repeated, after first stirring the carboxylic diacid and Ag_2CO_3 in DMSO for 5 min, before the addition of AcOH and microwave heating (entry 10, Table 1). This pretreatment substantially favored the reactions (entries 12 and 13, Table 1). With a large excess of Ag catalyst, the yield is also good (entry 14, Table 1) and equivalent to that found with prestirring (entry 10, Table 1), demonstrating the advantage of this operation; nevertheless further experiments demonstrated that 40% per mol of compound (20% per mole of carboxylic group) was enough for carry out the reaction efficiently at low temperatures. A larger excess of the proton source compound was not beneficial for the reaction and the yield was lower (entries 11–13, Table 1). The use of temperatures lower than 120 °C provokes a drastic decrease of the yield (entries 15 and 16, Table 1). This temperature is in accordance with the increment in pressure inside the reaction tube of reaction of the microwave reactor observed when the temperature reaches 110 °C (Fig. SI-1), indicating that the diprotodecarboxylation reaction initiates at this temperature. Using the best conditions found for dicarboxylic compound **1a** at 120 °C (1 mmol AcOH + 40% mol Ag catalyst, corresponding to 20% per mole of carboxylic group + prestirring), the reaction was carried out at 150 °C during 15 min of microwave heating, leading to a greater yield very close to 90% (entry 17, Table 1). Finally, when the reaction was scaled to 5 mmol using 150 °C (entry 18, Table 1) the product **2a** was obtained in a yield of 81%. In this reaction, the internal pressure in the vessel reached a constant maximum value of 12 bars after 20 min, which is a convenient and safe value for the reaction vessels used with the microwave system (max 30 bar). The utility and safety of the reaction conditions for larger-scale transformations was therefore demonstrated. The protodecarboxylation optimized conditions were tested with six additional analogs of 3,4-dialkoxythiophene-2,5-dicarboxylic acids (**1b–1g**), and the results are shown in Table 2.

Table 2. Diprotodecarboxylation of 3,4-dialkoxythiophene-2,5-dicarboxylic acids, **1a–1g**

Entry	Protodecarboxylated		Yield (%)		
	Diacid	Product	Lit. Yield	120 °C 0.5 h	150 °C 0.25 h
1			54 ^[12]	75	89
2			60 ^[4b]	78	81
3			64 ^[4b]	83	86
4			54 ^[4b]	53	76
5			45 ^[4b]	78	80
6			—	44	56

(Continued)

Table 2. Continued

Entry	Protodecarboxylated		Yield (%)		
	Diacid	Product	Lit. Yield	120 °C 0.5 h	150 °C 0.25 h
7	 <p style="text-align: center;">1g</p>	 <p style="text-align: center;">2g</p>	—	22 ^b	37 ^b

^aUsing 0.5 mmol of compound **1**, 1 mmol of AcOH, 40% mol Ag₂CO₃, prestirring of diacid and catalyst, and microwave heating.

^bMain product.

The 3,4-dialkoxythiophenes **2a–2e** had been prepared by means of the classic method with the Cu catalyst-quinoline system,^[4b,11] and for comparison the reported yields are depicted also in Table 2. As occurred with compound **1a**, the corresponding 3,4-dialkoxythiophenes were obtained in greater yields and shorter heating times (0.5 h) using lower temperature (120 °C) than the previously reported with Cu catalyst and without the harmful solvent quinoline (entries 2–5, Table 2). Increasing temperature to 150 °C resulted in a slight increase in yield (3–23% depending upon the product) with a time of reaction of only 15 min. Nevertheless, in the case of sensitive compounds, limiting the microwave heating to 120 °C is enough to obtain the target compounds in good yields. O-Alkyl substituted derivatives such as **2f** are prepared throughout trans-etherification of 3,4-dimethoxy-thiophene,^[2g,12a] a compound that is relatively unstable. The present method overcomes this difficulty. The double protodecarboxylation of **1g** was not possible to achieve, because of a fast intramolecular reaction between the acetal and one carboxylic group of the diacid that produces, mainly lactone **2g** and benzaldehyde. The identity of this compound was confirmed by NMR (see Supporting Information) and x-ray crystallography (Fig. 1). The two enantiomers are present in the crystal of compound **2g** as a racemate and it shows planarity among the thiophene ring, the carboxylic group, the hydroxyl group, and the ethereal oxygen. Carbon 6 is 0.635 Å out from this plane, so the conformation

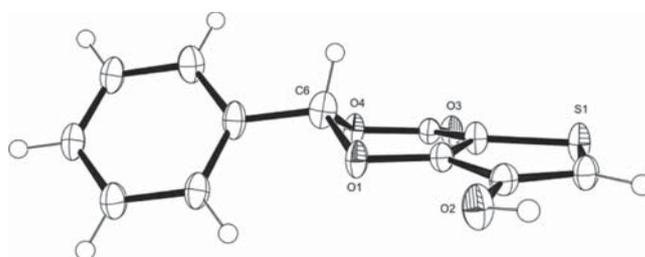
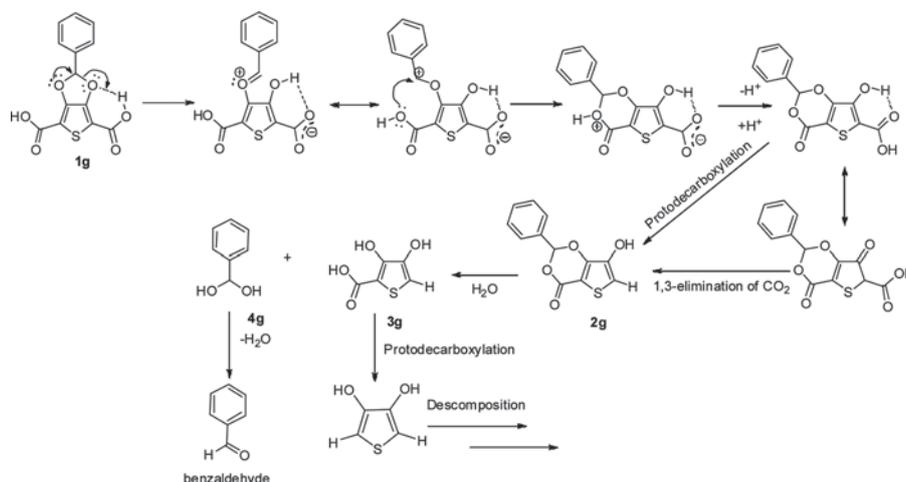


Figure 1. Crystal structure of **2g**. Ellipsoids are drawn at the 50% probability level for non-H atoms.



Scheme 2. Proposed mechanism reaction to achieve **2g**.

of the six-membered ring is half-chair, the same conformation to reported in compounds with similar six-membered ring fused to benzene.^[13]

To determine if the intramolecular reaction of **1g** occurs before or after the protodecarboxylation reaction, it was followed by 1H NMR, heating the NMR tube containing all the required reactants, but without the catalyst (Ag_2CO_3) (Fig. SI-2). The experiment showed that spontaneous decarboxylation was possible when temperature reaches $55^\circ C$, resulting in products **2g** and benzaldehyde. The same products were detected if the protodecarboxylation reaction is attempted without AcOH (to minimize the acetal opening), showing that the reaction is not catalyzed by this acid. A mechanism to explain the transformation of **1g** to **2g** is proposed in Scheme 2, where an intramolecular hydrogen bonding between the acetal unit of **1g** and the acidic proton of one of the carboxylic acids promotes the 1,3-dioxalane system opening. At the end of this rearrangement only one carboxylic acid is available to react in the protodecarboxylation reaction.

CONCLUSION

In conclusion, Larrosa et al.'s protodecarboxylation procedure was modified and adapted to carry out efficiently and rapidly diprotodecarboxylation of 3,4-dialkoxythiophen-2,5-dicarboxylic acids using 40% mol Ag_2CO_3 (20% per mole of carboxylic group), 2 equivalents of AcOH, and pre-stirring of the diacid and the catalyst prior to microwave heating in the temperature range $120-150^\circ C$. This methodology was applied to seven different substrates showing greater yields than the classical Cu catalyst-quinoline protocol, eliminating the harmful quinoline and saving energy because of the short time required in the reaction.

EXPERIMENTAL

All microwave reactions were carried out in closed vials using microwave reactor Synthos 3000 from Anton Paar. Anhydrous DMSO, glacial AcOH, copper

chromite, AgNO₃, and anhydrous Na₂CO₃ were purchased from Sigma Aldrich, and Merck Mallinckrodt, and used without further purification. ¹H NMR spectra were recorded at 300 MHz and are referenced to the residual solvent peak at 7.26 ppm (CDCl₃), 2.09 ppm (acetone-d₆), and 2.50 ppm (DMSO-d₆). ¹³C NMR spectra were recorded at 75 MHz and are referenced to the solvent peak at 77.0 ppm (CDCl₃), 29.9 and 206.7 ppm (acetone-d₆), and 39.5 ppm (DMSO-d₆).

General Procedure for Protodecarboxylation of 3,4-Dialcoxythiophene-2,5-dicarboxylic Acids

The mixture of 3,4-dialcoxythiophene-2,5-dicarboxylic acid (0.5 mmol) and Ag₂CO₃ (0.20 mmol, 55.15 mg) in DMSO (1.0 mL) was magnetically stirred. After 5 min, AcOH (1 mmol, 56 μl) was added, the microwave tube was closed, and the mixture was heated using the microwave reactor. The reaction was carried out for 30 min for the experiments conducted at 120 °C and for 20 min when they were carried out at 150 °C. After microwave heating, the reaction was cooled to room temperature and quenched with 2 M HCl (2 mL), the mixture was filtered, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (5 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 × 25 mL) and dried (Na₂SO₄). Concentration under reduced pressure gave a crude product, which was purified by flash chromatography in silica gel using n-hexane-CH₂Cl₂ 80:20 as eluent.

ACKNOWLEDGMENTS

P. A. C. P. thanks the CONACYT for doctoral fellowship. Funding through PAPIIT Project IN202011 and CONACYT Project 179356 is also acknowledged. Nieves Zavala Segovia, Alejandra Nuñez Pineda, Rubén Gaviño-Ramirez, Isabel Chavez Uribe, Angeles Peña Gonzalez, and Lizbeth Triana Cruz are recognized by their technical support in this work.

REFERENCES

1. (a) Roncali, J.; Blanchard, P.; Frère, P. *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 1589–1610; (b) Mishra, A.; Ma, C. Q.; Bäuerle, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1141–1276.
2. (a) Panchamukhi, S. I.; Belavagi, N.; Rabinal, M. H.; Khazi, I. A. *J. Fluorescence* **2011**, *21*, 1515–1519; (b) Durban, M. M.; Kazarinoff, P. D.; Luscombe, C. K. *Macromolecules* **2010**, *43*, 6348–6352; (c) Sahin, O.; Oskan, I.; Ozturk, T. *Synth. Metals* **2011**, *161*, 183–187; (d) Rozlosnik, N. *Anal. Bioanal. Chem.* **2009**, *395*, 637–645; (e) Batista, R. M. F.; Oliveira, E.; Nuñez, C.; Costa, S. P. G.; Lodeiro, C.; Raposo, M. M. M. *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22*, 362–366; (f) Qi, Z. J.; Wei, B.; Sun, Y. M.; Wang, X. M.; Kang, F.; Hong, M. X.; Tang, L. L. *Polym. Bull.* **2011**, *66*, 905–915.
3. (a) Heywang, G.; Jonas, F. *J. Electroanal. Chem.* **1992**, *4*, 116–118; (b) Dietrich, M.; Heinze, J.; Heywang, G.; Jonas, F. *J. Electroanal. Chem.* **1994**, *369*, 87–92; (c) Groenendaal, L. B.; Jonas, F.; Freitag, D.; Pielartzik, H.; Reynolds, J. R. *Adv. Mater.* **2000**, *12*, 481–494.
4. (a) Bayer, A. G. Eur. Patent. 339340, **1988**; (b) Kumar, A.; Welsh, D. M.; Morvant, M. C.; Piroux, F.; Abboud, K. A.; Reynolds, J. R. *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 896–902; (c) Welsh, D. M.; Kumar, A.; Meijer, E. W.; Reynolds, J. R. *Adv. Mater.* **1999**, *11*, 1379–1382;

- (d) Zong, K.; Madrigal, L.; Groenendaal, L. B.; Reynolds, J. R. *Chem. Commun.*, **2002**, 2498–2499.
5. (a) Lomas, J. S.; Adenier, A.; Gao, K.; Maurel, F.; Vaissermannb, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 216–224; (b) Dickstein, J. S.; Mulrooney, C. A.; O'Brien, E. M.; Morgan, B. J.; Kozlowski, M. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2441–2444.
6. (a) Cairncross, A.; Roland, J. R.; Henderson, R. M.; Sheppard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *92*, 3187–3189; (b) Cohen, T.; Schambach, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *92*, 3189–3190; (c) Cohen, T.; Berninger, R. W.; Wood, J. T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 837–848.
7. (a) Gooßen, L. K.; Thiel, W. R.; Rodríguez, N.; Linder, C.; Melzera, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241–2246; (b) Gooßen, L. J.; Manjolinho, F.; Khan, B. A.; Rodríguez, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2620–2623.
8. (a) Gooßen, L. K.; Linder, C.; Rodríguez, N.; Lange, P. P.; Fromm, A. *Chem. Commun.*, **2009**, 7173–7175; (b) Gooßen, L. K.; Rodríguez, N.; Linder, C.; Lange, P. P.; Fromm, A. *Chem. Cat. Chem.* **2010**, *2*, 430–442; (c) Cornella, J.; Sánchez, C.; Banawa, D.; Larrosa, I. *Chem. Commun.*, **2009**, 7176–7178; (d) Lu, P.; Sánchez, C.; Cornella, J.; Larrosa, I. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 5710–5713.
9. In *Microwaves in Organic Synthesis*, 2nd. ed.; A. Loupy, Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, 2006, Vol. 1, Chapter 1.
10. For examples of heating with microwaves using Cu catalyst, review (a) Frederiksen, L. B.; Grobosch, T. H.; Jones, J. R.; Lu, S. Y.; Zhao, C. C. *J. Chem. Res. Synop.*, **2000**, 42–43; (b) Allen, D.; Callaghan, O.; Cordier, F. L.; Dobson, D. R.; Harris, J. R.; Hotten, T. M.; Owton, W. M.; Rathmell, R. E.; Wood, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9645–9647; (c) Gooßen, L. J.; Manjolinho, F.; Khan, B. A.; Rodríguez, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2620–2623.
11. Coffey, M.; McKellar, B. R.; Reinhardt, B. A.; Nojakowski, T.; Feld, W. A. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2205–2212.
12. (a) Iwatsuki, S.; Kubo, M.; Itoh, Y. *Chem. Lett.* **1993**, 1085–1088; (b) Merz, A.; Rehm, C. *J. Prakt. Chem.* **1996**, *338*, 672–674; (c) Von Kieseritzky, F.; Allared, F.; Dahlstedt, E.; Hellberg, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6049–6050.
13. For example, (a) Tisdale, E. J.; Vong, B. G.; Li, H.; Kim, S. H.; Chowdhury, C.; Theodorakis, E. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6873–6887; (b) Liu, L.; Li, Y.; Liu, S.; Zheng, Z.; Chen, X.; Zhang, H.; Guo, L.; Che, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2836–2839.

Síntesis de Sistemas bis-tiofénicos con puente α,α' -dioxi-m-xileno

PABLO A. CISNEROS PÉREZ^{a*}, BERNARDO A. FRONTANA URIBE^a

^a Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEMéx-UNAM, Km 14.5 Carretera Toluca-Atlacomulco, Campus UAMéx, San Cayetano-Toluca, C.P. 50200, Estado de México, México.

*Correspondencia: pablocisneros84@yahoo.com

Recibido: 08 de junio de 2012 / Aceptado: 18 de junio de 2013

Resumen

Las reacciones de formación de aril-alkil éteres mediante las reacciones de Mitsunobu y de Williamson fueron evaluadas en la síntesis de sistemas bis-tiofénicos con puente α,α' -dioxi-m-xileno. Se obtuvieron rendimientos más altos y una purificación más fácil al utilizar la metodología de Mitsunobu en baño sónico.

Palabras clave: puente α,α' -dioxi-m-xileno, Williamson, Mitsunobu, 3,4-dialcoxitiófeno.

Synthesis of Bis-thiophenic Systems with a α,α' -dioxym-xylene bridge.

Abstract

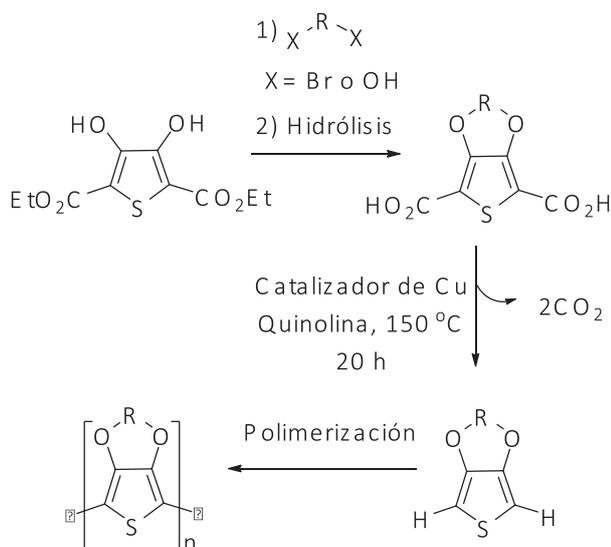
Mitsunobu's and Williamson's reactions for aryl-alkyl ether formation reactions were tested in the synthesis of bis-thiophenic systems with a α,α' -dioxym-xylene bridge. Higher yields and easier purification were obtained using Mitsunobu methodology in a sonic bath.

Keywords: α,α' -dioxym-xylene bridge, Williamson, Mitsunobu, 3,4-dialcoxythiophene

1. Introducción

La gran variabilidad y versatilidad estructural que se puede alcanzar con sistemas basados en tiofeno, permite modular propiedades físicas y químicas de estas moléculas para su uso en aplicaciones tecnológicas [1]. Los sistemas diseñados a partir del 3,4-dialcoxitiófeno son importantes intermediarios en la preparación de oligotiofenos y politiofenos, compuestos que han mostrados interesantes propiedades electrónicas con aplicaciones en la fabricación de dispositivos

electrónicos como OLEDs [2a], OFETs [2b], materiales de electrodo [2c], materiales electrocrómicos [2d], biosensores [2e], quimiosensores [2f], celdas solares orgánicas [2g], etc. El poli-3,4-etilendioxitiofeno (PEDOT) es quizás el ejemplo más conocido y útil de este tipo de moléculas. Este polímero conductor en su forma oxidada tiene una conductancia de casi 300 mS/cm [3]. La síntesis clásica del PEDOT y de otros poli-3,4-dialcoxitiufenos se muestra en el esquema 1.



Esquema 1. Síntesis clásica de los poli-3,4-dialcoxitiófenos.

En el diseño de moléculas con posibles aplicaciones como los polímeros conductores, un parámetro importante es la reducción del ancho de la banda prohibida. Las estrategias que se siguen para reducirla van encaminadas a controlar aspectos como la desviación de la planaridad, reactividad de especies intermedias durante el crecimiento de la cadena polimérica, defectos de conjugación, factores estéricos que pudieran afectar las interacciones entre cadenas poliméricas, etc [4]. Un correcto control de la desviación de la planaridad en la cadena polimérica permite que la extensión en la conjugación de la misma sea mayor, esto se traduce en una reducción del ancho de banda prohibida [5]. Una limitante en los polímeros conductores con base en tiofeno es la pobre solubilidad en disolventes orgánicos, lo que hace difícil su posible uso en aplicaciones tecnológicas. Ambos parámetros pueden ser controlados si se introducen cuidadosamente dentro de la cadena polimérica unidades alifáticas o aromáticas [6].

La introducción del puente α,α' -dioxi-*m*-xileno entre dos unidades de un 3,4-dialcoxitiófeno es una propuesta novedosa para reducir el ancho de banda prohibida por medio del control de la planaridad y mejorar la solubilidad en este tipo de sistemas. En la formación de este tipo de puentes en la que un éter aril-aquil es creado, se usan frecuentemente la reacción de Williamson o la reacción de Mitsunobu, mismas que han sido útiles en la síntesis de macromoléculas como ciclofanos [7a] y dendrímeros [7b], respectivamente. En

este artículo se informan los avances en la síntesis de sistemas bis-tiofénicos con puente α,α' -dioxi-*m*-xileno por medio de las reacciones de Williamson y Mitsunobu.

2. Parte experimental

2.1 General: Todos los reactivos utilizados durante la síntesis fueron adquiridos desde Aldrich-Sigma. El compuesto 1 fue sintetizado en el laboratorio de acuerdo a los procedimientos descritos en la literatura [8].

2.2 Síntesis de tetraetil 4,4'-((1,3-fenilenbis(metilen))bis(oxy))bis(3-hidroxitiófeno-2,5-dicarboxilato) (4a), esquema 2: En un matraz bola de 3 bocas secado durante toda una noche en la estufa se colocó la DMF (10 mL) y se agregó 0.5 g (1.92 mmol) de 1 y 0.237 g (0.872 mmol) de 2a. Se calentó a 90 °C con baño de aceite, se acondicionó un aparato de reflujo, todo bajo atmósfera de N₂ y agitación magnética. Con una cánula y una bomba se adicionó lentamente durante 18 h 420 μ L (1.744 mmol) de N(*n*-Bu)₃. Terminada la adición se calentó por 2 horas más a 90 °C. Terminadas las 20 h de calentamiento se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se agregaron 25 mL de éter etílico y 5 mL de agua y se filtró el sólido que se forma (bromuro de tetrabutilamonio). Al filtrado se le agregaron 30 mL de éter etílico y se separaron las fases. Se hicieron 3 extracciones de 30 mL cada una sobre la fase acuosa. Se reunieron las porciones orgánicas y se hicieron dos lavados con 65 mL de una mezcla agua:salmuera 100:30. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente al vacío, se obtuvieron 418 mg de crudo de reacción que se separó en una columna cromatográfica (2 cm) de SiO₂-gel utilizando como eluyente mezclas de *n*-hexano:CH₂Cl₂. Finalmente se precipitó el producto deseado en acetona fría. Se obtuvieron 74 mg del producto deseado correspondiente a 12% de rendimiento. Sólido blanco (p.f. 140-142 °C). IR ν (cm⁻¹) 3308, 2982, 1719, 1499, 1298, 1203, 1043, 768. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J (Hz): 9.51(s, 2H) 7.60(s, 1H), 7.50(dd, 7, 1 Hz, 2H), 7.37(t, J=7.5, 1H), 5.33(s, 4H) 4.38(q, J=7, 4H), 4.34(q, J=7, 4H), 1.39(t, J=7, 6H), 1.34(t, J=7, 6H). RMN de

^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.7, 160.9, 155.8, 148.0, 136.8, 128.6, 128.1, 127.8, 120.6, 106.5, 74.9, 61.7, 61.4, 14.2. EM-IES m/z para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_{12}\text{S}_2$ $[\text{M}-1]^* = 621.1027$. Análisis Elemental Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_{11}\text{S}_2$: C=54.016, H=4.856 Encontrado C=53.29, H=4.852.

2.3 Síntesis de dietil 3-hidroxi-4-((trisiopropilsilil)oxi) tiofeno-2,5-dicarboxilato (3a) esquema 4:

En un matraz de 50 mL secado por una noche en la estufa se colocó, 0.262 g (1 mmol) de **1** y 0.103 g (1.5 mmol) de imidazol. Se purga con N_2 y se puso en un baño de hielo a 0°C . Se adicionaron 10 mL de DMF y se agita magnéticamente por 10 minutos adicionando gota a gota 260 μL (1.2 mmol) TIPSCl. Se agitó magnéticamente durante 20 minutos más después de agregar todo el TIPSCl. Se detuvo la agitación magnética y se agregó 50 mL de éter etílico, y se filtró al vacío el sólido formado. A continuación se hicieron 3 lavados de 20 mL cada uno con: NH_4Cl , NaHCO_3 , y salmuera. Se secó el disolvente con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente al vacío. Se obtuvieron 0.363 g de crudo que se purificaron utilizando cromatografía flash utilizando como eluyente una mezcla de n-hexano: CH_2Cl_2 9:1. Se obtuvieron 313.4 mg del producto puro **3a** correspondiente al 75% de rendimiento. Al repetir la reacción en una escala 10 veces mayor el rendimiento aumento al 96%. Cristales amarillos (P.f. $62-63^\circ\text{C}$). IR ν (cm^{-1}) 3338, 2946, 2870, 1716, 1700, 1502, 1308, 1201, 675. RMN de ^1H : (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 9.38 (s, 1H), 4.31 (q, J =, 2H), 4.28 (q, J =, 2), 1.35-1.26 (m, 9H) 1.04 (d, J =7.5, 18H). RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.0, 161.3, 154.8, 146.1, 116.7, 105.4, 61.6, 61.0, 17.8, 14.35, 14.33, 14.2, 4.17, 13.6. EM-IE m/z $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{SSi}$ $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_7] = 373$. Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{46}\text{H}_{70}\text{Si}_2\text{O}_{12}\text{S}_2$: C=59.068% H=7.543%. Encontrado: C=59.17% H=7.296%.

2.4 Síntesis de dietil 3-acetoxi-4-hidroxitiofeno-2,5-dicarboxilato (3b), esquema 4:

En un matraz bola de una boca de 25 mL secado durante toda una noche en la estufa, se colocaron 0.260 g (1 mmol) de **1** y 0.254 de **12** (1 mmol) y 3 mL de

CHCl_3 , se purgó el sistema con N_2 y se adicionó 113.5 μL (1.2 mmol) de Ac_2O con una cánula. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h en un baño de aceite. Después de terminado el calentamiento la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se colocó en un embudo de separación y se agregó 20 mL de agua y 20 mL de CH_2Cl_2 . Se mezcló y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 y finalmente agua. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío el disolvente. Se obtuvieron 0.233 g de un aceite amarillo, que se recristalizó de éter etílico, esto corresponde a un 77% de rendimiento. IR ν (cm^{-1}) 3355, 2980, 1785, 1717, 1673, 1172, 1015, 769. RMN de ^1H : (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 9.34 (s, 1H), 4.43- 4.36(q, 2H), 4.36-4.29 (q, J= 7, 2H), 2.37(s, 3H) 1.41-1.36 (t, J =7, 3H), (t, 1.38-1.33 J =7, 3H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 167.0, 165.93, 160.243, 155.03, 152.02, 107.47, 107.30, 62.14, 62.05, 20.57, 14.41, 14.32. EM-IE m/z $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{S} = 302$. Análisis Elemental: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{S}$: C=47.677% H=4.668%. Encontrado: C=48.09% H=4.487%.

2.5 Síntesis de α,α' -dihidroxi-m-xileno (2b), esquema 5:

Método A: En un matraz de una boca de 100 mL se colocó 5 g de CaCO_3 (50 mmol), 1.32 g de α,α' -dibromo-m-xileno (**2a**). Se agregaron 35 mL de agua destilada y 25 mL de dioxano. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h en un baño de aceite y bajo atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se trasvasó a un vaso de precipitación en el cual se neutralizó con HCl al 10% el exceso de CaCO_3 con agitación magnética. La disolución obtenida se extrajo con 3 fracciones de 50 mL de AcOEt. Se juntaron las fracciones, y se secó con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente al vacío. Se obtuvo un aceite amarillo, que se precipitó de cloroformo, para obtener 0.482 g de un sólido amarillo, correspondiente al 70% de rendimiento. **Método B.** En un matraz bola de 50 mL con agitación magnética y bajo atmósfera de N_2 se disolvieron en 20 mL de THF seco 1.66 g (10 mmol) de ácido isoftálico. En otro matraz de 1 boca de 100 mL se colocan 30 mL de THF seco y se lleva a un baño de hielo, después se adiciona lentamente 1.138 g (30 mmol) de LiAlH_4 (la

reacción puede ser violenta si existe una pequeña cantidad de agua en el THF) esto con agitación magnética y bajo atmósfera de N_2 . Minutos después de agregar el $LiAlH_4$, se agregó lentamente con una cánula la disolución del ácido. Se agitó durante 1 h de 0 °C a temperatura ambiente. Luego se calienta a reflujo la mezcla por 16 h, con un baño de aceite. Después se enfría hasta temperatura ambiente y se adicionan 1.2 mL de agua, 1.2 mL de una solución de NaOH al 15% y 3.4 mL de agua, con agitación magnética por 30 minutos. Se filtró al vacío la mezcla, quedando un precipitado blanco. Se evaporó el disolvente al vacío, resultando un aceite rojizo, que se precipitó de $CHCl_3$ como un sólido rojizo, obteniéndose 0.91 g de 2b correspondientes al 66% de rendimiento. Sólido amarillo (p.f.= 52-54 °C). RMN de 1H : (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.32(m, 4H), 3.25(s, 4H). Las demás propiedades espectroscópicas se encuentran descritas en la literatura [8].

2.6 Síntesis de tetraetil 4,4'-((1,3-fenilenbis(metilen))bis(oxi))bis(3-((triiisopropilsilil)oxi)tiofeno-2,5-dicarboxilato) 4b, esquema 6: Método A: En un matraz de 10 mL de un matraz bola secado durante toda la noche, se colocaron 0.416 g (1 mmol) de 3a 0.069 g (0.5 mmol) de 2b y 0.577 g (2.2 mmol) de trifenílfosfina. Se purgó con N_2 , y se adicionó 5 mL de THF seco. La mezcla se agitó magnéticamente y se agregó gota a gota 1.32 mL azodicarboxilato de etilo (DEAD) (2.4 mmol). La mezcla se agitó por una hora a temperatura ambiente. Después se calentó a reflujo durante 16 h con baño de aceite y bajo atmósfera de N_2 . Terminado el calentamiento se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente. Se agregan 10 mL de n-hexano frío y se agita magnéticamente la mezcla durante 30 min. Se filtró al vacío el óxido de fosfina formado, y se evaporó el disolvente al vacío obteniéndose un aceite amarillo que fue purificado por cromatografía flash utilizando una mezcla eluyente de n-hexano:AcOEt. Se obtuvo un aceite verdoso, que fue precipitado de éter etílico consiguiendo de este modo 0,150 g correspondiente al 32% de rendimiento del producto 4b. Método B: En un matraz de 5 mL de un matraz bola secado durante toda la noche, se colocaron 0.416 g (1

mmol) de 3a, 0.069 g (0.5 mmol) de 2b y 0.577 g de trifenílfosfina (2 mmol). Se purgó con N_2 , y se adicionó 0.5 mL de THF seco. La mezcla fue puesta bajo baño ultrasónico de 20 kHz y calentado a 30 °C durante 10 min y simultáneamente se agregó gota a gota 1.32 mL azodicarboxilato de etilo (DEAD) (2.4 mmol). Terminada la adición se dejó 30 min más bajo agitación ultrasónica. Terminado el calentamiento se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se agregaron 10 mL de n-hexano frío y se agitó magnéticamente la mezcla durante 30 min. Se filtró al vacío el óxido de fosfina formado, y se evaporó el disolvente al vacío obteniéndose un aceite amarillo que fue purificado por cromatografía flash utilizando una mezcla eluyente de n-hexano:AcOEt. Se obtuvo un aceite verdoso, que fue precipitado de éter etílico consiguiendo de este modo 0,243 g de 4b correspondiente al 52% de rendimiento.

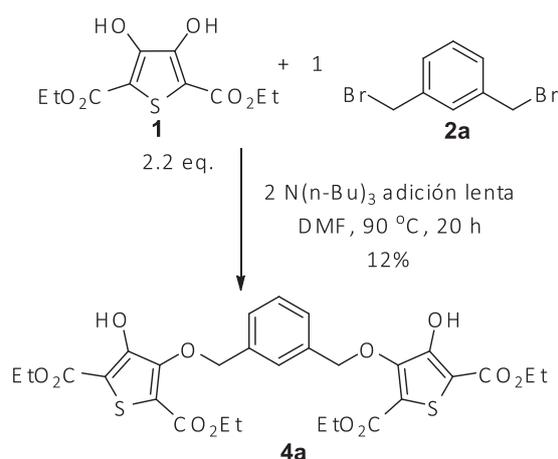
Cristales verdes. IR ν (cm⁻¹) 2941, 2865, 1719, 1494, 1298, 1242, 1046, 802, 675. RMN de 1H : (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.47.7.28 (m, 4H), 5.18(s, 4H), 4.33-4.28 (m, 8H), 1.37-1.29(m, 18H) 1.04-1.00 (m, 36H). ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 161.24, 160.97, 152.38, 1150.77, 136.78, 128.47, 127.96, 127.62, 119.09, 116.36, 61.56, 61.10, 18.04, 14.55, 14.38, 13.94. EM-FAB m/z $C_{46}H_{64}Si_2O_{11}S_2$ [M - ETOH]= 889. Análisis Elemental: Calculado para $C_{46}H_{70}Si_2O_{12}S_2$: C=59.068% H=7.54%. Encontrado: C= 59.17% H=7.296%.

2.7 Síntesis tetraetil 4,4'-((1,3-fenilenbis(metilen))bis(oxi))bis(3-acetoxitiofeno-2,5-dicarboxilato) 4c, esquema 6: Método A: En un matraz de 10 mL de un matraz bola secado durante toda la noche, se colocaron 0.302 g (1 mmol) de 3b , 0.069 g (0.5 mmol) de 2b y 0.577 g de trifenílfosfina (2.2 mmol). Se purgó con N_2 , y se adicionaron 5 mL de THF seco. La mezcla se agitó magnéticamente y se agregó gota a gota 1.32 mL azodicarboxilato de etilo (DEAD) (2.4 mmol). La mezcla se agitó por una hora a temperatura ambiente. Después se calentó a reflujo durante 16 h con baño de aceite y bajo atmósfera de N_2 . Terminado el calentamiento se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente. Se agrega-

ron 10 mL de n-hexano frío y se agita magnéticamente la mezcla durante 30 min. Se filtró al vacío el óxido de fosfina formado, y se evaporó el disolvente al vacío obteniéndose un aceite amarillo que fue purificado por cromatografía flash utilizando una mezcla eluyente de n-hexano:AcOEt. Se obtuvo un aceite verdoso, que fue precipitado de éter etílico consiguiendo de este modo 0,067 g del compuesto 4c correspondiente al 19% de rendimiento. Método B: En un matraz bola de 5 mL secado durante toda la noche, se colocaron 0.416 g (1 mmol) de 3b, 0.069 g de de 2b y 0.577 g (2.2 mmol) de trifenilfosfina. Se purgó con N_2 , y se adicionaron 0.5 mL de THF seco. La mezcla fue puesta bajo agitación ultrasónica de 20 kHz y calentado a 30 °C durante 10 min y simultáneamente se agregó gota a gota 1.32 mL azodicarboxilato de etilo (DEAD) (2.4 mmol). Terminada la adición se dejó 30 min más bajo baño sónico. Terminado el calentamiento se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente. Se agregan 10 mL de n-hexano frío y se agita magnéticamente la mezcla durante 30 min. Se filtró al vacío el óxido de fosfina formado, y evaporando el disolvente al vacío se obtiene un aceite amarillo que fue purificado por cromatografía flash utilizando una mezcla eluyente de n-hexano:AcOEt. Se obtuvo un aceite verdoso, que fue precipitado de éter etílico consiguiendo de este modo 0,092 g correspondiente al 26% de rendimiento. Aceite amarillo. IR ν (cm⁻¹) 2982, 1783, 1708, 1487, 1367, 1292, 1179, 1040, 854, 768. RMN de ¹H: (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.52-7.36(m, 4H), 5.20(s, 4H), 4.40-4.28 (m, 8H), 2.25 (s, 6H), 1.38-1.31(m, 12H). ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.94, 160.17, 159.77, 152.06, 143.55, 136.80, 128.62, 127.98, 127.65, 122.45, 120.44, 76.43, 61.62, 20.26, 14.16, 14.08. EM-FAB m/z C₄₆H₆₄Si₂O₁₁S₂ [M - ETOH]= 889. Análisis Elemental: Calculado para C₄₆H₇₀Si₂O₁₂S₂: C=59.068 % H=7.54%. Encontrado: C= 59.17% H=7.296%.

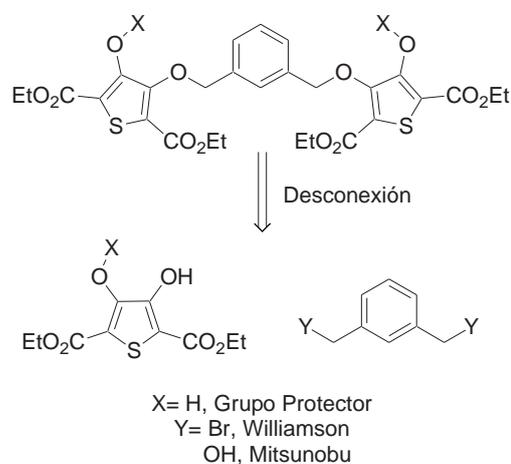
3. Resultados y discusión

3.1 Síntesis de sistemas bis-tiofénicos con puente α,α' -dioxi-m-xileno por medio de la reacción de Williamson.



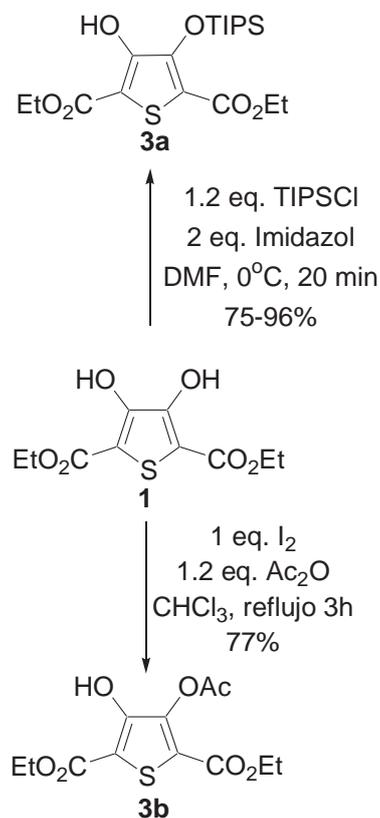
Esquema 2. Síntesis de 4a utilizando la reacción de Williamson.

La O-alkilación directa sobre 1 con el derivado dibromado del m-xileno utilizando la adición lenta de tributilamina (durante 18 h) como base genera el producto 4a en un bajo rendimiento del 12%. Además la reacción da una mezcla de productos con baja solubilidad, difícil de separar por métodos convencionales. Con la adición lenta se pretendía generar el nucleófilo monodesprotonado de 1 y que en la presencia de suficiente dibromado formará 4a. La formación de un ciclo de 9 miembros entre 1 y 2a está restringida por factores termodinámicos. La falta de selectividad en la reacción es atribuida al bajo control de formación del derivado monodesprotonado de 1, es así que, el dianión de 1 se pudo observar por ¹H RMN como uno de los subproductos en este y varios experimentos similares [10]. Esto también sugiere que la doble O-alkilación es un proceso relativamente lento.



Esquema 3. Formación de sistemas bis-tiofénicos con puente α,α' -dioxi-m-xileno.

Para mejorar la selectividad de la reacción y obtener productos con una mayor solubilidad se decidió monoproteger uno de los dos grupos hidroxilos de **1**, los resultados se muestran en el esquema 4. Para ello el empleo del grupo TIPS y el grupo acetato.



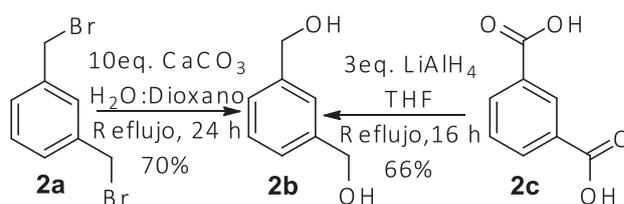
Esquema 4. Monoprotección de **1** con TIPS y Ac.

Después de ajustar condiciones de reacción de la monoprotección de uno de los grupos hidroxilos de **1** con triisopropilsilano [11] y con acetilo [12], se obtuvieron los compuestos **3a** y **3b** respectivamente en buenos rendimientos. Con **3a** se probaron varias condiciones de reacción para la O-alkilación con **2a** utilizando como base K_2CO_3 , NEt_3 , $N(n-Bu)_3$ y DMF como disolvente. En ninguno de los experimentos probados, se pudo obtener el producto deseado **4b**, debido a que en condiciones básicas el compuesto **3a** se descompone en la materia prima **1** [10].

3.2 Síntesis de sistemas bis-tiofénicos con puente α,α' -dioxi-m-xileno por medio de la reacción de Mitsunobu.

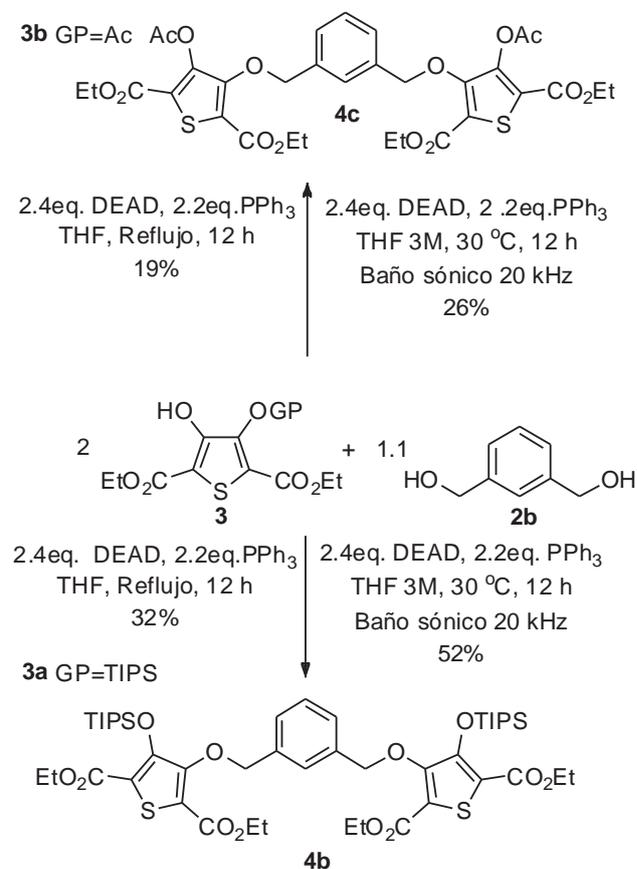
En vista del poco éxito alcanzado con la reacción de Williamson, se decidió explorar el alcance de la

reacción de Mitsunobu, utilizando los derivados monoprotectados para poder controlar directamente la selectividad de la reacción. Esta reacción presenta condiciones más suaves, compatibles con moléculas tipo **3a** y **3b**. Además esta reacción ha sido probada con éxito en la preparación de sistemas análogos a los del presente trabajo [13]. Para ello se requirió el derivado dihidroxilado del m-xileno **2b** que se preparó, a partir del compuesto dibromado **2a** [14] y también por reducción del ácido isoftálico con $LiAlH_4$ [15].



Esquema 5. Síntesis de **2b**.

En el siguiente esquema se resumen las condiciones ensayadas para la obtención de la molécula **4b** utilizando la reacción de Mitsunobu:



Esquema 6. Síntesis de **4b** y **4c** por medio de la reacción de Mitsunobu.

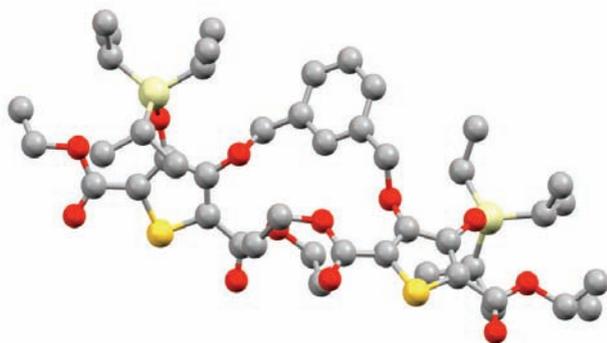


Figura 1. Estructura de 4b por Difracción de Rayos X.

Tabla 1. Datos cristalográficos para 4b.

Fórmula química	C ₄₆ H ₂₀ O ₁₂ S ₂ Si ₂	
Peso molecular	935.32	
Temperatura	293(2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Tamaño del cristal	0.26 x 0.31 x 0.43 mm	
Hábito cristalino	Incoloro. Prisma	
Sistema de cristalización	Monoclínico	
Grupo espacial	C 1 2/c 1	
Dimensiones celda unitaria	a = 20.299(7) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 17.430(6) Å	$\beta = 107.095(8)^\circ$
	c = 15.271(5) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	5164.(3) Å ³	
Z	4	
Densidad (calculada)	1.203 Mg/cm ³	
Coefficiente de absorción	0.205 mm ⁻¹	
F(000)	2008	

En términos generales la reacción de Mitsunobu permite acceder de manera más eficiente a los sistemas que se habían propuesto en este trabajo. Se debe destacar que el procedimiento llevado a cabo en baño sónico

[14] permite disminuir el tiempo de reacción notablemente. El aumento del rendimiento es también resultado de este proceso y se repite tanto para el producto 4b y el producto 4c. Además se superaron las dificultades de purificación del producto que se tenía con 4a sintetizado mediante la reacción de Williamson.

En este trabajo se presenta por primera vez la síntesis de sistemas bis-tiofénicos con puente α, α' -dioxi-m-xileno en rendimientos aceptables para el tipo de reacción y con tiempos de reacción optimizados gracias al uso del baño sónico.

4. Conclusiones

- La reacción de Mitsunobu permite acceder a sistemas bis-tiofénicos con puente α, α' -dioxi-m-xileno, en rendimientos superiores y en menores tiempos de reacción, que la reacción de Williamson.
- La O-alkilación de sistemas monoprottegidos 3a y 3b es más selectiva que O-alkilación directa sobre la molécula 1.
- La purificación de mezclas de reacción por Mitsunobu, es más fácil que por Williamson, en la obtención de sistemas bis-tiofénicos con puente α, α' -dioxi-m-xileno.

Agradecimientos:

Agradecemos grandemente a la Universidad Nacional Autónoma de México. Además a las M. en C. María de las Nieves Zavala Segovia, Alejandra Núñez Pineda, Lizbeth Triana Cruz y a la Dra. en C. Marisol Reyes Lezema, por su apoyo en la obtención de datos espectroscópicos. Este trabajo fue financiado parcialmente con el proyecto PAPIT CTN IN202011.

