



## **Descarboxilación de dos ésteres alílicos de ácidos areno carboxílicos mediada por catalizadores de paladio, hacia la síntesis de 3,4-dialcoxitiofenos**

**Pablo Andrés Cisneros-Pérez<sup>1\*</sup> y Bernardo Antonio Frontana-Uribe<sup>2,3</sup>**

<sup>1)</sup> Universidad Regional Amazónica IKIAM, Km 7 vía a Muyuna, Tena, C.P. 150150, Napo, Ecuador.

<sup>2)</sup> Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior Ciudad Universitaria, C.P. 04510, DF, México.

<sup>3)</sup> Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable, UAE Méx-UNAM, Carretera Toluca-Atacomulco Km 14.5, Campus UAEMéx, San Cayetano-Toluca, C.P. 50200, Estado de México, México.

(\*) [pablo.cisneros@ikiam.edu.ec](mailto:pablo.cisneros@ikiam.edu.ec)

**Recibido:** 21/05/2018

**Revisado:** 05/07/2018

**Aceptado:** 06/08/2018

### **Resumen**

Se sintetizaron dos moléculas modelo el dimetoxibenzoato de alilo (**1**) y el 2,5-dicarbaloxi-3,4-etilendioxitiofeno (**2a**). Estas se sometieron a las condiciones de reacción de descarboxilación mediada por Pd<sup>0</sup> para β-cetoésteres alílicos. La eliminación de CO<sub>2</sub> del compuesto **1** solo fue posible cuando un segundo catalizador de Pd<sup>II</sup> se adicionó a la reacción. Bajo estas condiciones fue posible la formación de un producto de homoacoplamiento con impedimento estérico **3**. Una especie electrofílica de Pd<sup>II</sup> parece ser necesaria para generar productos de descarboxilación aromática desde un éster alílico. Sin embargo, la reacción requiere calentamiento prolongado y no alcanza un alto rendimiento.

**Palabras claves:** descarboxilación; areno; alcoxitiofeno; catalizador de Pd; éster alílico; biaril

### **Abstract**

Two model molecules, allyl 2,6-dimethoxybenzoate (**1**) and 2,5-dicarballyloxy-3,4-ethylendioxy-thiophene (**2a**), were synthesized. These were subjected to the same conditions as the decarboxylation of allyl-β-ketoesters mediated by Pd<sup>0</sup> catalyst. The CO<sub>2</sub> elimination for **1** was possible only when a second catalyst of Pd<sup>II</sup> was added. Under these conditions a homocoupling product (**3**) was possible. An electrophilic Pd<sup>II</sup> species seems to be necessary to generate the decarboxylated products, but this requires a long reaction time and the yields are moderated.

**Keywords:** Decarboxylation; Arene; Aalkoxythiophene; Pd catalyst; Allyl ester; Biaryl

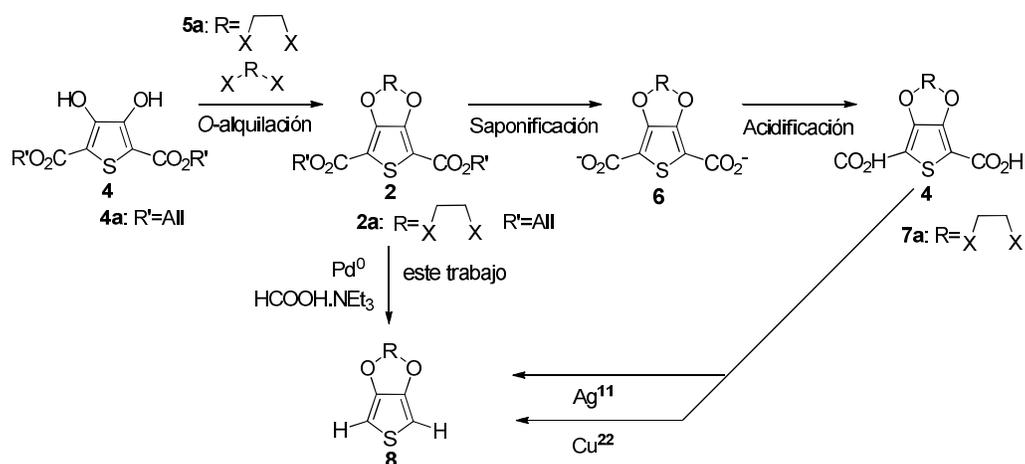
### **Introducción**

La descarboxilación aromática es una reacción catalizada por metales ampliamente usada en la síntesis de compuestos aromáticos<sup>1</sup>. Existen tres principales metodologías de descarboxilación basadas en catalizadores de cobre<sup>2-5</sup>, plata<sup>6-7</sup> y Pd<sup>8</sup>. La última aplicada solamente en ácidos de arenos con grupos electrodonadores. Los ácidos carboxílicos de arenos sustituidos son una alternativa a los compuestos organometálicos en la síntesis de compuestos biarílicos, por medio de reacciones de acoplamiento descarboxilativo<sup>9-10</sup>. La descarboxilación con el sistema catalítico Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/AcOH ha sido utilizada con éxito en la preparación de sistemas 3,4-dialcoxitiofeno<sup>11</sup>. Estos compuestos son útiles en la fabricación de materiales electrónicos orgánicos<sup>12-17</sup>. Sin embargo, con esta metodología no se puede obtener el producto de doble descarboxilación del ácido 2-feniltieno[3,4-d][1,3]dioxol-4,6-dicarboxílico. Este diácido sufre una transformación espontánea a temperaturas más altas que 50 °C en el disolvente DMSO<sup>11</sup>. La reacción de descarboxilación para este diácido catalizada por Pd(CF<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>, con DMSO como ligante y DMF como disol-

vente a 70 °C, tampoco ha dado resultado<sup>18</sup>. Por lo tanto, una metodología de descarboxilación que ocurra a una temperatura menor que 50 °C y/o que sea compatible para grupos sensibles al medio básico, es necesaria.

Por otro lado, la reacción de descarboxilación mediada por Pd<sup>0</sup> de los β-cetoésteres alílicos ocurre a temperatura ambiente y condiciones suaves<sup>19</sup>. Estas condiciones de reacción han sido aplicadas en la reacción de alilación descarboxilativa de ésteres alílicos de ácidos acetilénicos (obteniéndose productos con enlace C-C sp-sp<sup>3</sup>)<sup>20</sup> y de ácidos de cumarinas (obteniéndose productos con enlace C-C sp<sup>2</sup>-sp<sup>3</sup>)<sup>21</sup>. Estos ejemplos indican que la reacción de descarboxilación de ésteres alílicos puede ser llevada a cabo sin la presencia de un grupo ceto en la posición β del correspondiente grupo carboxilo.

Se puede visualizar una posible ventaja de la reacción de descarboxilación de ésteres alílicos en la preparación de 3,4-dialcoxitiofenos (esquema 1). Esta consiste en eliminar los pasos de reacción saponificación y acidificación de la ruta de síntesis



**Esquema 1.** Preparación de 3,4-dialcoxitiofenos a través de una reacción descarboxilación aromática mediada por metales. El protocolo de descarboxilación clásico se hace *via* los compuestos 2-6-7; en este trabajo se propone hacerlo mediante la reacción de descarboxilación de ésteres dialílicos 2a.

típica<sup>22-23</sup>, haciendo que la obtención de estos compuestos sulfurados sea más directa. Además, se podrían instalar en la etapa de *O*-alquilación sustituyentes tipo 5 que tengan grupos funcionales sensibles al medio básico o ácido. En este trabajo, se informan los resultados alcanzados en la descarboxilación mediada por Pd de dos ésteres alílicos de areno y tiofeno.

## Parte experimental

### Información general:

Los espectros de <sup>1</sup>H 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<sub>3</sub>). Los espectros de <sup>13</sup>C RMN, fueron obtenidos a 75 MHz en un espectrómetro Bruker Avance, a 125 MHz en un espectrómetro Varian NMR System y fueron referenciados respecto al pico del disolvente residual en 77 ppm (CDCl<sub>3</sub>).

### Síntesis de tiodiglicolato de dialilo 14:

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 mL se colocaron 2,30 g (15 mmol) de ácido tiodiglicólico 98 %, 5 mL (4,27 g, 72,4 mmol) de alcohol alílico y 0,171 g (0,9 mmol) de ácido *p*-toluen sulfónico 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<sub>3</sub> y después con 25 mL de salmuera. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose 2,83 g (12,3 mmol, 82%) de un líquido amarillo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5,97-5,89 (ddd, 2H, *J*<sub>3</sub>= 6 Hz), 5,37-5,34 (d, 2H, *J*<sub>1</sub>= 17 Hz), 5,28-5,26 (d, 2H, *J*<sub>2</sub>= 10,5 Hz) 4,65-4,63 (d, 4H, *J*= 6 Hz), 3,42 (s, 4H). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 169,4;

131,5;118,8; 66,0; 33,3. IR ν (cm<sup>-1</sup>): 2945, 1729, 1273, 1120, 986, 927, 682. EM-IE, [M]= 230; C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S: 230,06.

### Síntesis de oxalato de dialilo 15:

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*-toluen sulfónico 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<sub>3</sub> y después con 25 mL de salmuera. Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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<sup>24</sup>.

### Síntesis de 2,5-dicarbaliloxi-3,4-dihidroxitiofeno 4a:

En un baño de hielo se colocó un matraz de fondo redondo de una boca de 25 mL y un 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 μl (0,255 g, 1,5 mmol) de oxalato de dialilo y finalmente se adicionó gota a gota el 0,256 g (1 mmol) del éster 14. 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 pH ≤ 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 4a. Polvo blanco (precipitado de agua). p.f. = 108-110 °C. <sup>1</sup>H RMN

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 9,28 (s, 2H), 6,04-5,92 (ddd, 2H,  $J_3=5,6$  Hz), 5,44-5,39 (d, 2H,  $J_1=17$  Hz), 5,34-5,31 (d, 2H,  $J_2=10$  Hz), 4,84-4,81 (d, 4H,  $J=5,6$  Hz). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 165,3; 151,9; 131,0; 119,3; 107,1; 66,0. IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 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; C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>S: 284,04.

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

En un matraz de fondo redondo de 25 mL de una boca y con agitador magnético se colocó 3 mL de HMPA anhidra; a continuación, se agregaron 0,115 g (0,5 mmol) de ácido **7a** (preparado de acuerdo a la referencia **11**) y 0,172 g (1,25 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla se agitó por 15 min y se adicionó 140  $\mu$ L (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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10 %. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida en un rotavapor. El residuo se purificó en una columna cromatográfica flash de gel de sílice 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 **2a** (0,385 mmol, 77 %). p.f.= 133-135 °C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 6,03-5,95 (ddd, 2H,  $J_3=5,5$  Hz), 5,44-5,39 (dc, 2H,  $J_1=17,5$ ,  $J_4=1,5$  Hz), (dc, 2H,  $J_2=11,5$ ,  $J_4=1,5$  Hz), 4,79-4,77 (d, 4H,  $J=5,6$  Hz), 4,40 (s, 4H). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 160,4; 145,2; 131,6; 118,7; 111,7; 65,7; 64,7. IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2944, 1694, 1677, 1376, 1304, 1157, 1092, 1021, 765. EM-IE, [M]=310; EM-ES, [M-1]=309,0435, calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>O<sub>6</sub>S: 309,0427; C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>S: 310,05.

#### Síntesis de 2,6-dimetoxibenzoato de alilo **1**:

El compuesto **1** se obtuvo por dos métodos diferentes:

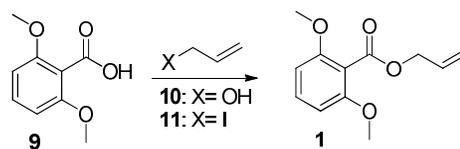
**Método A:** En un matraz de fondo redondo de 25 mL de 1 boca y con agitador magnético se colocó 5 mL de HMPA anhidra a continuación se agregaron 0,560 g (3 mmol) de ácido **9** y 0,620 g (4,5 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La mezcla se agitó por 15 min y se adicionó 360  $\mu$ L (0,66 g, 3,9 mmol) de yoduro de alilo. La reacción se calentó a 80 °C en un baño de aceite durante 24 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 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 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10 %. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida en un rotavapor. El residuo se purificó en una columna cromatográfica flash de gel de sílice 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 **1**.

**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 **9**, 140  $\mu$ L (0,120 g, 2 mmol) de alcohol alílico y 0,577 g (2 mmol) de trifetilfosfina 97 %. El matraz fue purgado con N<sub>2</sub> y fue agregado vía cánula 0,66 mL de tetrahidrofurano (THF). 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 gel de sílice 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 **1**. Cristales incoloros (AcOEt) p.f. = 56-57 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (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,  $J_3=5,7$  Hz), 5,44-5,39 (dc, 1H,  $J_1=17,1$  Hz,  $J_4=1,5$  Hz), 5,28-5,23 (dc, 1H,  $J_3=10,5$  Hz,  $J_4=1,5$  Hz), 4,84-4,81 (dt, 2H,  $J_1=5,7$  Hz,  $J_2=1,5$  Hz). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 166,1; 157,3; 132,1; 131,0; 117,8; 113,0; 103,9; 65,7; 55,9. IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 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; C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>S: 222,09.

## Resultados y discusión

La reacción de descarboxilación de  $\beta$ -cetoésteres mediada por un catalizador de Pd<sup>0</sup> fue probada primero en la molécula **1**. Este éster fue sintetizado con un rendimiento de 60 % mediante la reacción del ácido 2,6-dimetoxibenzoico **9** (el cual está disponible comercialmente) con yoduro de alilo y/o alcohol alílico (esquema 2). El ácido **9** ha sido utilizado previamente como molécula modelo en reacciones de descarboxilación mediadas por un catalizador de Pd(II)<sup>8</sup> debido a que el carbono *ipso* se encuentra en posición orto a dos grupos electrodonadores, los mismos que según la evidencia experimental favorecen la eliminación de CO<sub>2</sub> cuando se utiliza Pd(CF<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> como catalizador<sup>25</sup>.

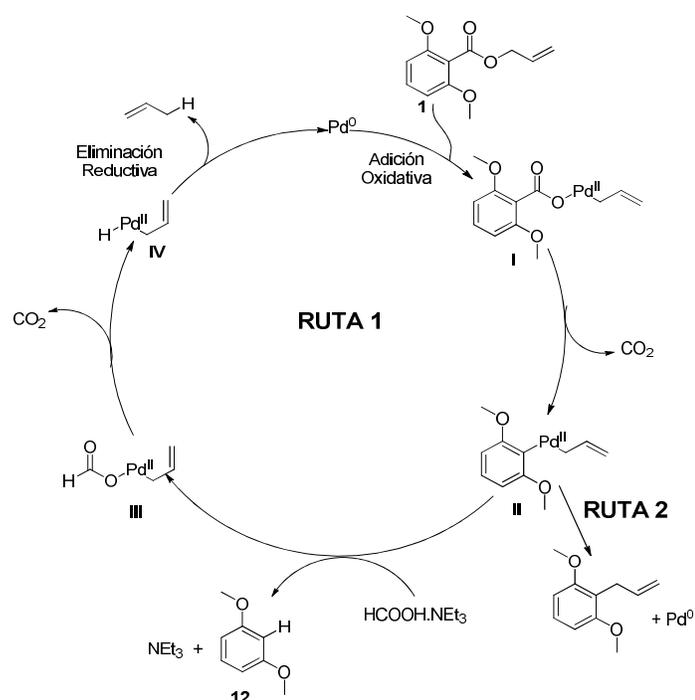


**X= OH:** 1.1 AlI-OH, 1.1 eq DEAD, 1.1 PPh<sub>3</sub>, THF, 30 °C  
0.5 h, ultrasonido, 60%

**X= I:** 1.3 eq. AlI-I; 1.5 eq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, HMPA, 80 °C, 20 h, 60%

**Esquema 2.** Síntesis del compuesto **1** por dos métodos.

Una vez sintetizado el compuesto **1** se procedió a probar la reacción de descarboxilación. La hipótesis que se manejó fue que el intermediario **I** (una especie con centro metálico de Pd<sup>II</sup> que resulta por adición oxidativa del catalizador de Pd<sup>0</sup> sobre el doble enlace del éster alílico, ver esquema 3) podría sufrir descarboxilación debido al ataque del areno activado al centro metálico formando el intermediario **II**, en una forma similar a lo que ocurre en las reacciones de descarboxilación en las que se emplea como catalizador Pd(CF<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>. En aquel tipo de reacciones, se forman especies de Pd<sup>II</sup> electrofílico, debido a que este metal está coordinado a dos ligantes electroattractores (CF<sub>3</sub>COO)<sup>25</sup>. De esta manera el intermediario **II** puede ser protonado por HCOOH·NEt<sub>3</sub> generando el producto de descarboxilación **12** y Pd<sup>0</sup> una vez que los intermediarios **III** y **IV** han sufrido la eliminación de CO<sub>2</sub> y protono respectivamente.



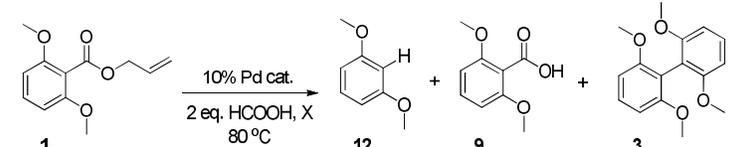
**Esquema 3.** Hipótesis propuesta para la descarboxilación del éster alílico **1**.

Los experimentos de descarboxilación del éster **1** se llevaron a cabo a una temperatura de 80 o 110 °C, para favorecer la **eliminación** de CO<sub>2</sub> del éster. Además, en todos los experimentos se utilizó un exceso de HCOOH que actúa como agente reductor, y fuente de protón en la reacción (tabla 1). La reacción se probó con el catalizador Pd[P(Ph)<sub>3</sub>]<sub>4</sub> en una relación del 10 % al sustrato en dos disolventes diferentes tolueno (con NEt<sub>3</sub> como base) y DCE (sin ninguna base). El único producto que se obtuvo fue el ácido **9** (tabla 1, ejemplos a-b). A partir del ejemplo c y hasta el ejemplo j se utilizaron catalizadores de Pd<sup>II</sup> para la remoción del grupo alilo. Cabe resaltar que los catalizadores de Pd<sup>II</sup> se reducen a Pd<sup>0</sup> en presencia de los ligantes trifenilfosfina y trifenilfosfito. La especie de Pd<sup>0</sup> formada a partir de esta reacción es la que se incor-

pora al ciclo catalítico. En primer lugar, se evaluó el catalizador Pd(OAc)<sub>2</sub> con ligantes fosfina y fosfito, en DMF como disolvente (tabla 1, ejemplos c-e). Tampoco se consiguió el compuesto **12** con este catalizador. En los experimentos de a-e, se utilizó 10% mol de catalizador en relación al sustrato de acuerdo al procedimiento informado por Tunge<sup>20</sup> para la descarboxilación-alilación de ésteres alílicos de ácidos acetilénicos. En esta serie de experimentos se evidenció la desprotección del grupo carboxilato.

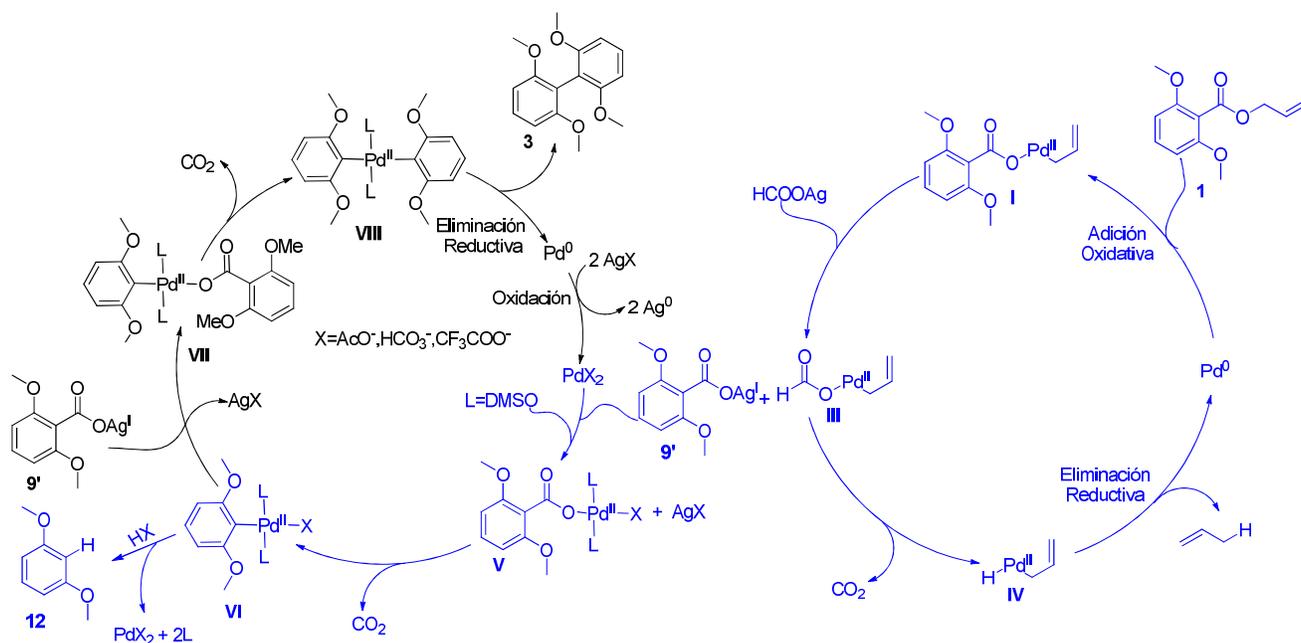
En reacciones de acoplamiento descarboxilativo mediadas por sales de Pd<sup>II</sup>, se utiliza con frecuencia la base Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sup>26-28</sup>. En ellas, el correspondiente carboxilato de plata (I) (de areno o heteroareno) reacciona con la sal de Pd<sup>II</sup> por intercambio de anión, formando una especie de Pd<sup>II</sup> con dos diferentes aniones carboxilato. La especie en cuestión sufre eliminación de CO<sub>2</sub>, resultando en un intermediario de areno-Pd<sup>II</sup>, el mismo que está coordinado a DMSO que actúa como ligante y que se adiciona cuando empieza la reacción. Por lo tanto, en los demás ejemplos, el Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> fue utilizado en vez de NEt<sub>3</sub> y DMSO (al 5 % en volumen) como segundo ligante. Estas reacciones fueron monitoreadas por 20 h y los resultados de esta estrategia se muestran en la tabla 1 (ejemplos f-j). En los experimentos f-h se utilizó un exceso de sal de Pd<sup>II</sup> con respecto al ligante trifenilfosfina, de manera que el exceso de sal de Pd<sup>II</sup> sirva como segundo catalizador una vez formado el carboxilato de plata. Además, se adicionó un exceso de Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para asegurar la formación *in situ* de formiato de plata (I). Tanto la sal de Pd como la de Ag fueron adicionadas al inicio de la reacción. En estos casos el ácido 2,6-dimetoxibenzoico se obtuvo como producto principal.

Además, se observó que el rendimiento de reacción es sensible a la cantidad de base utilizada (ejemplo g, tabla 1). La reacción de reducción que sufre el catalizador de Pd<sup>II</sup> (a pesar del exceso) por el ligante trifenilfosfina parece ser una reacción competitiva, la cual afecta directamente la formación de especies activas de descarboxilación y por lo tanto, impide que se efectúe la reacción deseada. Tomando en cuenta lo anterior, en los ejemplos i y j se intentó la reacción, adicionando un exceso de Pd(CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub> una vez que se ha llevado a cabo la formación del 2,6-dimetoxibenzoato de plata (I) **9'**, que se estimó en 2 h de acuerdo al ejemplo a. Además, para que la trifenilfosfina no reduzca el nuevo catalizador adicionado se agregaron 2 h después de comenzada la reacción dos aditivos, DIAD en el experimento i y CBr<sub>4</sub>/alcohol alílico, en el experimento j. En ambos casos se agregaron antes que la cantidad extra del catalizador de Pd<sup>II</sup>. De esta forma al usar DIAD como aditivo se obtuvieron los compuestos **12** y **3** en 5 % y 47 % de rendimiento, esto significa un rendimiento ligeramente superior a 50 % de productos de descarboxilación. El compuesto de homoacoplamiento **3** ha sido obtenido previamente por medio de una metodología tipo Ullman por el grupo de Koning durante la síntesis de quinonacardinalina **3** un compuesto biológicamente activo<sup>29</sup>.

**Tabla 1:** Estudios de descarboxilación del éster alílico del ácido 2,6-dimetoxibenzoico.


Ejemplo	Catalizador de Pd	Solvente	DMSO	Base		t (h)	% Rendimiento			
				5 %	X		Equiv.	12	9	3
a	Pd[P(Ph) <sub>3</sub> ] <sub>4</sub>	Tolueno	No		NEt <sub>3</sub> <sup>a</sup>	2.5	2	-	85	-
b	Pd[P(Ph) <sub>3</sub> ] <sub>4</sub>	DCE	No		-	-	6	-	91	-
c	Pd(OAc) <sub>2</sub> / 2PPh <sub>3</sub>	DMF	No		NEt <sub>3</sub> <sup>a</sup>	2	1.5	-	65	-
d	Pd(OAc) <sub>2</sub> / 2PPh <sub>3</sub>	DMF	No		NEt <sub>3</sub> <sup>a</sup>	2.5	12	-	72	-
e	Pd(OAc) <sub>2</sub> / 2P(OPh) <sub>3</sub>	DMF	No		NEt <sub>3</sub> <sup>a</sup>	2.5	4	-	70	-
f	Pd(OAc) <sub>2</sub> / 0.4PPh <sub>3</sub> <sup>b</sup>	Tolueno <sup>c</sup>	Si		Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2.5	20	-	82	-
g	Pd(CF <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> / 1PPh <sub>3</sub>	Tolueno <sup>c</sup>	Si		Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1.25	20	-	48	-
h	Pd(OAc) <sub>2</sub> / 0.66PPh <sub>3</sub> <sup>d</sup>	Tolueno <sup>c</sup>	Si		Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	3	20	-	90	-
i	Pd(OAc) <sub>2</sub> / 2PPh <sub>3</sub> <sup>e</sup>	Tolueno <sup>c</sup>	Si		Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.75 <sup>f</sup>	20	5	-	47
j	Pd(OAc) <sub>2</sub> / 2PPh <sub>3</sub> <sup>g</sup>	Tolueno <sup>c</sup>	Si		Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.75 <sup>f</sup>	20	-	41	8

<sup>a</sup>Adición lenta; <sup>b</sup>Usando Pd(OAc)<sub>2</sub> 25% mol y Cu<sub>2</sub>O 10% mol. <sup>c</sup>Calentamiento a 110 °C. <sup>d</sup>Usando Pd(OAc)<sub>2</sub> 30% mol. <sup>e</sup>Además, se adicionaron después Pd(CF<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> 20% mol y DIAD 0.2 eq. <sup>f</sup>Usando HCOOH 1.5 eq. <sup>g</sup>Además, después de dos horas se adicionaron Pd(CF<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> 20% mol y CBr<sub>4</sub>/alcohol alílico 0.2 eq.

**Esquema 4.** Mecanismo propuesto para la descarboxilación del éster alílico **1**.

Además, La molécula biarílica **3** no se aisló durante el desarrollo de la metodología de homo y heteroacoplamiento descarboxilativo mediado por sales de Pd<sup>II</sup> informado por el grupo de Deng<sup>27</sup>. Esta es la primera vez que se informa una reacción de homoacoplamiento aril-aril a partir de un éster alílico de ácido benzoico. Con el otro aditivo CBr<sub>4</sub>/alcohol alílico se obtuvo el sistema

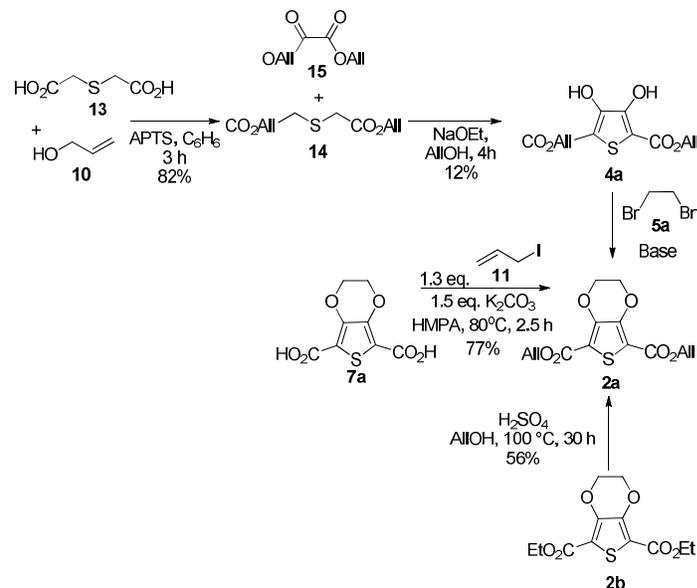
biarílica como producto de descarboxilación en bajo rendimiento, y con el ácido **9** como producto mayoritario. Finalmente, para demostrar que el intermediario de Pd<sup>II</sup> **II** no es lo suficientemente electrofílico para sufrir una reacción de descarboxilación, se efectuó un experimento en ausencia de fuente de protón, en el que 2 h después de empezada la reacción se observó la precipitación de un polvo negro que se

atribuye a Pd elemental. La formación de los productos **3** y **12** se racionalizó en el esquema 4, inspirados en los trabajos de Tsuji<sup>19</sup> y Larrosa<sup>26</sup>.

El éster alílico **1** en presencia de un catalizador de Pd<sup>0</sup> sufre adición oxidativa para formar el intermediario **I**, el cual produce benzoato de plata (I) **9'** y el intermediario **III** (el mismo que después de eliminar CO<sub>2</sub> y propeno, genera el catalizador de Pd<sup>0</sup>) en la presencia de formiato de plata. La especie **9'** puede ser protonada y generar el ácido 2,6-dimetoxibenzoico **9** (ejemplo j, tabla 1). La especie **9'** sufre una reacción de transmetalación con la sal de Pd<sup>II</sup> para producir el intermediario **V**. El cual experimenta eliminación de CO<sub>2</sub> para originar la especie aril-Pd **VI**, la cual puede ser protonada por especies ácidas y producir el compuesto **12**. Además, el intermediario **VI** puede sufrir intercambio de anión con el carboxilato de plata (I) **9'** dando lugar al intermediario **VII**, el cual sufre eliminación de CO<sub>2</sub> dando origen a la especie **VIII**. Este intermediario experimenta eliminación reductiva para generar el compuesto **3** y una especie de Pd<sup>0</sup>, el mismo que en presencia de especies de plata (I) puede ser oxidada a sales de Pd(II) que sirven como catalizador en la reacción de descarboxilación.

Los resultados alcanzados en la producción del compuesto de descarboxilación **12** a partir del éster alílico **1**, demostraron que la descarboxilación del heterociclo **2a** podía ser factible, en condiciones relativamente más suaves si comparamos con las metodologías basadas catalizadores de Cu<sup>2-5</sup> y/o Ag<sup>6-7</sup>. Como se mencionó anteriormente la eliminación de CO<sub>2</sub> mediada por catalizadores de Pd<sup>II</sup> es favorecida cuando el compuesto areno está sustituido por grupos electrodonadores. De acuerdo al mecanismo propuesto para la descarboxilación de ácidos aromáticos mediada por sales de Pd<sup>II</sup><sup>8</sup>, en el benzoato coordinado al centro metálico, el fragmento de areno activado ataca al metal Pd<sup>II</sup> electrofílico en forma similar a lo que ocurre en una sustitución electrofílica aromática. Además, el Pd<sup>II</sup> está coordinado a ligandos DMSO. Trasladando esto para el caso del anillo de tiofeno, la posición  $\alpha$  sufre reacciones de sustitución electrofílica con mayor facilidad que los sistemas areno<sup>30</sup>. Además, en el caso de los 3,4-dialcoxitiofenos esta posición está muy activada por el efecto electrónico del sustituyente alcóxido como ha sido demostrado en la electropolimerización del etilendioxitiofeno<sup>31</sup>. Se pensó que estos dos factores podrían favorecer la descarboxilación en las moléculas tipo **2**. Para probar esta idea, como primer paso era necesario obtener eficientemente el éster **2a**. La ruta sintética hacia este compuesto requiere la preparación del compuesto 2,5-dicarboxiloxi-3,4-dihidroxitiofeno **4a**, el cual después de la reacción de *O*-alquilación con 1,2-dibromoetano proporcionaría el compuesto deseado **2a**. El primer intento para preparar eficientemente el compuesto **4a** fue por medio de la reacción de Hinsberg (esquema 5), que es la metodología preferida para obtener ésteres del ácido 2,5-dicarboxiloxi-3,4-dihidroxitiofeno<sup>32</sup>. La primera reacción entre

el ácido tioglicólico **13** y alcohol alílico **10** tuvo un rendimiento del 82%, cuando se empleó una trampa de Dean-Stark. Sin embargo, en el paso de condensación con el oxalato de etilo se obtiene como subproducto de reacción el 2,5-dicarboxi-3,4-dihidroxitiofeno. El uso de sodio metálico como base, da lugar al mismo subproducto. El tiofeno **4a** fue obtenido como un solo producto con un rendimiento del 12 % cuando se utilizó el oxalato de dialilo **15**. Dos métodos alternativos para preparar la molécula **2a** fueron ensayados (esquema 5). El primero consiste en la alquilación del ácido 2,5-dicarboxiloxi-3,4-etilendioxitiofeno **7a** con yoduro de alilo. El compuesto **7a** puede ser sintetizado con buen rendimiento de acuerdo a lo informado en la literatura<sup>11</sup>. La reacción de *O*-alquilación de **7a** tuvo un rendimiento del 77 % cuando se llevó a cabo con el disolvente HMPA. El segundo ensayo consistió en una reacción de transesterificación del compuesto **2b** en alcohol alílico utilizando H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> como catalizador, esto permitió la conversión de **2b** en **2a** en 56 % luego de 30 h de reflujo.



Esquema 5. Rutas de síntesis del éster **2a**.

La reacción de descarboxilación del compuesto **2a** se llevó a cabo en forma similar a lo ocurrido con el éster **1**, pero no se logró aislar 3,4-etilendioxitiofeno **8a** u otro producto de descarboxilación. La falta de reactividad en el sistema de tiofeno puede ser atribuida a la baja solubilidad de las especies carboxilato en tolueno y/o al bajo carácter electrofílico del catalizador de paladio.

La difenil-(2,3,4,5-tetrafluorofenil)fosfina es un ligante que ha sido probado en la reacción de acoplamiento aril-alquil de Negishi con catalizador de paladio, y no se obtuvo el correspondiente producto de acoplamiento. Al contrario, se obtuvo eficientemente un producto de deshalogenación del halogenuro de arilo. En otras palabras, este ligante evitó la eliminación reductiva en especies tipo **II** (ruta 2, esquema 4)<sup>33</sup>. Por lo

tanto, parece plausible utilizar esta fosfina electroattractora confiera el carácter electrofílico al centro metálico en una hipotética especie de paladio tipo **I** (esquema 3), el mismo que podría ser atacado por un fragmento areno o heteroareno activado, produciendo un intermediario tipo **II**. Esta especie de Pd<sup>II</sup> podría ser protonada por ácido fórmico como fue propuesto para el intermediario **II** (esquema 3) y, de esta manera se podría evitar el uso de Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base y aditivo.

## Conclusiones

Se demostró que la descarboxilación directa del éster alílico del ácido 2,6-dimetoxibenzoico es posible cuando la reacción se realiza con combinación de catalizadores Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub> 10 % mol y Pd(CF<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> 20 % en tolueno con DMSO al 5 %, utilizando 1,5 eq HCOOAg y 0,2 eq de DIAD como aditivos. En estas condiciones de reacción fue posible tener dos productos de descarboxilación **12** y **3** en un rendimiento global de 52 %, en un proceso que implica al menos dos reacciones consecutivas en el mismo matraz. El procedimiento podría ser mejorado y probado en la síntesis de sistemas biarílicos con impedimento estérico. Un catalizador diseñado para los requerimientos electrónicos descritos podría mejorar el desempeño de la reacción. La aplicación de este proceso como tal en la síntesis de 3,4-dialcoxitiófenos requiere un estudio más profundo, pero los resultados mostrados abren la posibilidad de desarrollar una ruta sintética con otro catalizador o bajo condiciones de reacción diferentes.

## Referencias

- LJ Goossen, G Deng, G.; LM Levy. Synthesis of biaryls via catalytic decarboxylative coupling. **Science**, **313**, 662-664 (2006).
- A Cairncross, JR Roland, RM Henderson, WA Sheppard. Organocopper intermediates via decarboxylation of cuprous carboxylates. **J. Am. Chem. Soc.**, **92**, 3187-3189, (1970).
- T Cohen, RA Schambach. Copper-quinoline decarboxylation. **J. Am. Chem. Soc.**, **92**, 3189-3190 (1970).
- T Cohen, RW Berninger, JT Wood. Products and kinetics of decarboxylation of activated and unactivated aromatic cuprous carboxylates in pyridine and in quinoline. **J. Org. Chem.**, **43**, 837-848 (1978).
- LJ Goossen, WR Thiel, N Rodríguez, C Linder, B Melzer. Copper-catalyzed protodecarboxylation of aromatic carboxylic acids. **Adv. Synth. Catal.**, **349**, 2241-2246 (2007).
- LJ Goossen, C Linder, N Rodriguez, PP Lange, A Fromm. Silver-catalysed protodecarboxylation of carboxylic acids. **Chem. Commun.**, **46**, 7173-7175 (2009).
- P Lu, C Sanchez, J Cornella, I Larrosa. Silver-catalyzed protodecarboxylation of heteroaromatic carboxylic acids. **Org. Lett.**, **11**, 5710-5713 (2009).
- JS Dickstein, CA Mulrooney, EM O'Brien, BJ Morgan, MC Kozlowski. Development of a catalytic aromatic decarboxylation reaction. **Org. Lett.**, **9**, 2441-2444 (2007).
- Z Shen, Z Ni, S Mo, J Wang, Y Zhu. Palladium-catalyzed intramolecular decarboxylative coupling of arene carboxylic acids/esters with aryl bromides. **Chem. Eur.**, **18**, 4859-4865(2012).
- JJ Dai, JH Liu, DF Luo, L Liu. Pd-catalysed decarboxylative Suzuki reactions and orthogonal Cu-based O-arylation of aromatic carboxylic acids. **Chem. Commun.**, **47**, 677-679 (2011).
- PA Cisneros-Pérez, D Martínez-Otero, E Cuevas-Yañez, BA Uribe-Frontana. Diprotodecarboxylation Reactions of 3,4-Dialkoxythiophene-2,5- dicarboxylic Acids Mediated by Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and Microwaves. **Synth. Commun.**, **44**, 222-230 (2014).
- SA Mauger, AJ Moulé. Characterization of new transparent organic electrode materials. **Org. Electron.**, **12**, 1948-1956 (2011).
- Q Yan, Y Zhou, BB Ni, Y Ma, J Wang, J Pei, Y Cao. Organic semiconducting materials from sulfur-hetero benzo[k]fluoranthene derivatives: Synthesis, photophysical properties, and thin film transistor fabrication. **J. Org. Chem.**, **73**, 5328-5339 (2008).
- AL Dyer, EJ Thompson, JR Reynolds. Completing the color palette with spray-processable polymer electrochromics. **ACS Appl. Mater. Interfaces**, **3**, 1787-1795 (2011).
- N Rozlosnik. New directions in medical biosensors employing poly(3,4-ethylenedioxy thiophene) derivative-based electrodes. **Anal. Bioanal. Chem.**, **395**, 637-645, (2009).
- RMF Batista, E Oliveira, C Nuñez, SPG Costa, C Lodeiro, MMM Raposo. Synthesis and evaluation of new thienyl and bithienyl-bis-indolylmethanes as colorimetric sensors for anions. **J. Phys. Org. Chem.**, **22**, 362-366 (2009).
- PM Beaujuge, J Subbiah, KR Choudhury, S Ellinger, TD McCarley, F So, JR Reynolds. Green dioxothiophene-benzothiadiazole donor-acceptor copolymers for photovoltaic device applications. **Chem. Mater.**, **22**, 2093-2106 (2010).
- PA Cisneros-Pérez. Tesis Doctoral, Universidad Nacional Autónoma de México, 2014.
- J Tsuji, M Nisar, I Shimizu. Facile palladium-catalyzed decarboxylation reaction of allylic beta-keto esters. **J. Org. Chem.**, **50**, 3416-3417 (1985).
- DK Rayabarapu, JA Tunge. Catalytic decarboxylative sp<sup>3</sup>-sp<sup>3</sup> coupling. **J. Am. Chem. Soc.**, **127**, 13510-13511 (2005).
- R Jana, R Trivedi, JA Tunge. Mild decarboxylative allylation of coumarins. **Org. Lett.**, **11**, 3434-3436 (2009).
- A Kumar, DM Welsh, MC Morvant, F Piroux, KA Abboud, JR Reynolds. Conducting poly(3,4-alkylenedioxythiophene) derivatives as fast electrochromics with high-contrast ratios. **Chem. Mater.**, **10**, 896-902 (1998).
- DM Welsh, A Kumar, EW Meijer, JR Reynolds. Enhanced contrast ratios and rapid switching in electrochromics based on

- poly(3,4-propylenedioxythiophene) derivatives. **Adv. Mater.**, **11**, 1379-1382 (1999).
24. D Imao, A Itoi, A Yamazaki, M Shirakura, R Ohtoshi, K Ogata, Y Ohmori, T Ohta, Y Ito. Easy access to esters with a benzylic quaternary carbon center from diallyl malonates by palladium-catalyzed decarboxylative allylation. **J. Org. Chem.**, **72**, 1652-1658 (2007).
25. D Tanaka, SP Romeril, AG Myers. 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.**, **127**, 10323-10333 (2005).
26. J Cornella, H Lahlali, I Larrosa. Decarboxylative homocoupling of (hetero)aromatic carboxylic acids. **Chem. Commun.**, **46**, 8276-8278 (2010).
27. K Xie, S Wang, Z Yang, J Liu, AWang, X Li, Z Tan, CC Guo, W Deng. Synthesis of Biaryls by Pd-Catalyzed Decarboxylative Homo- and Heterocoupling of Substituted Benzoic Acids. **Eur. J. Org. Chem.**, **49**, 5787-5790 (2011).
28. K Xie, Z Yang, X Zhou, X Li, S Wang, Z Tan. X An, CC Guo. Pd-catalyzed decarboxylative arylation of thiazole, benzoxazole, and polyfluorobenzene with substituted benzoic acids. **Org. Lett.**, **12**, 1564-1567 (2010).
29. S Govender, EM Mmutlane, WAL van Otterlo, CB de Koning. Bidirectional racemic synthesis of the biologically active quinonecardinalin 3. **Org. Biomol. Chem.**, **5**, 2433-2440 (2007).
30. T Eicher, S Hauptmann. The Chemistry of Heterocycles. Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
31. M Dietrich, J Heinze, G Heywang, F Jonas. Electrochemical and spectroscopic characterization of polyalkylenedioxythiophenes. **J. Electroanal. Chem.**, **369**, 87-92 (1994)
32. A Kumar, BD Tilak. Ester of thiodiglycollic & thiopropionic acids & 2,5-dicarboxy-3,4-dihydroxythiophene as potential slow activity anticancer agents. **Indian J. Chem.**, **25B**, 880-882 (1988)
33. E Gioria, JM Martínez-Illarduya, D García-Cuadrado, JA Miguel, M Genov, P Espinet. Phosphines with Tethered Electron-Withdrawing Olefins as Ligands for Efficient Pd-Catalyzed Aryl-Alkyl Coupling. **Organometallics**, **32**, 4255-4261 (2013).