



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

Trabajo Fin de Grado

Grado en Química

SÍNTESIS DE 1,3,5 TRIARILBENCENOS.

Autor: Rodrigo Méndez García

Tutor/es: Alfonso González Ortega

RESUMEN

Existe actualmente un gran interés, tanto industrial como social, por el desarrollo de metodologías eficientes y medioambientalmente respetuosas para la síntesis de derivados de 1,3,5-triarilbenceno, con el fin de evitar los efectos adversos de las sustancias utilizadas en el proceso actual. Estas metodologías implican el uso de catalizadores benignos y reciclables, simplicidad operativa del proceso, así como una conversión económica y eficiente del producto.

El objetivo de este trabajo es testar el alcance sintético de todas aquellas reacciones que implican el uso de catalizadores potentes, como el SiCl_4 y el ácido trifluorometanosulfónico, y de otros más benignos, como es el caso del ácido paratoluensulfónico y el ácido dodecilbencenosulfónico, que cumplen con los principios de la química verde y se aplican en la síntesis de los derivados a través de la ciclotrimerización de acetofenonas. Se pretende preparar estos compuestos con un rendimiento y coste razonables y proporcionar una descripción detallada del proceso.

Palabras clave: *1,3,5-triarylbenzenos, ciclotrimerización, química verde.*

ABSTRACT

There is currently at the present time a great interest, both industrial and social, in the development of efficient environmentally friendly methodologies for the synthesis of 1,3,5-triarylbenzene derivatives in order to avoid the undesirable effects of the substances used so far in the process. This involves the use of benign and recyclable catalysts, operational simplicity of the process, as well as an economic and efficient conversion of the product.

This paper aims to test the synthetic scope of those reactions involving the use of powerful catalysts, such as SiCl_4 and trifluoromethanesulfonic acid, as well as more benign ones, as is the case of the paratoluensulfonic acid and dodecylbenzenesulfonic acid, that comply with the principles of green chemistry and are applied in the synthesis of 1,3,5-triarylbenzenes through the cyclotrimerization of acetophenones. We intend to prepare these compounds with reasonable performance and cost and provide a detailed description of the process.

Keywords: *1,3,5-triarylbenzenes, cyclotrimerization, green chemistry.*

Abreviaturas

135-TPB – 1,3,5 Trifenilbenceno

135-TBB – 1,3,5 Tribifenilbenceno

135-TTB – 1,3,5 Tritolilbenceno

PTSA – Ácido paratoluensulfónico

DBSA – Ácido dodecilbencenosulfónico

TFMSA – Ácido trifluorometanosulfónico

NCP – Nanoclinoptilolito

HDTMA – Hexadecil-trimetilamonio

HPAs - Heteropoliácidos

ÍNDICE:

1.-INTRODUCCIÓN	1
2.-OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	15
3.- RESULTADOS	19
4.-EXPERIMENTAL	31
5.-CONCLUSIONES.....	41
6.-ANEXO. ESPECTROS	45

1.-INTRODUCCIÓN

1.-INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la síntesis de compuestos como los triarilbencenos π conjugados ha sido objeto de un creciente interés debido a las múltiples aplicaciones que presentan en el área industrial. Las propiedades de estos compuestos como materiales resistentes, polímeros conductores y diodos emisores de luz resultan idóneas en el campo de los dispositivos de electrodo, entre otros. Como consecuencia de lo anterior se han desarrollado diferentes métodos de síntesis de los triarilbencenos π conjugados,^{1-7*} entre los más destacados se encuentran:

- a) La triple condensación de alquinos catalizado por complejos formados por metales de transición como Nb, Co, Ir, Pd y Rh. Sin embargo, este método es poco viable, como señalan Phatangare and Padalkar² y Zhao and colleagues,³ debido a la utilización de productos de partida costosos y difícilmente accesibles, el bajo rendimiento en cuanto a la cantidad de producto obtenido y la necesidad de emplear metales como catalizadores.
- b) Reacciones de acoplamiento de 1,3,5-trihalobencenos con organometálicos, proporciona mejores resultados y sin el empleo de metales.^{3,4} Este método tiene entre otros inconvenientes⁷ el empleo de cantidades estequiométricas, las múltiples etapas y la producción de desechos tóxicos.
- c) Síntesis por ciclotrimerización de aril-metil-cetonas, un procedimiento más sencillo que los anteriores y del que se han desarrollado numerosas metodologías.^{3-5,7,8} El principal problema que presenta este tipo de síntesis es el uso de catalizadores metálicos.

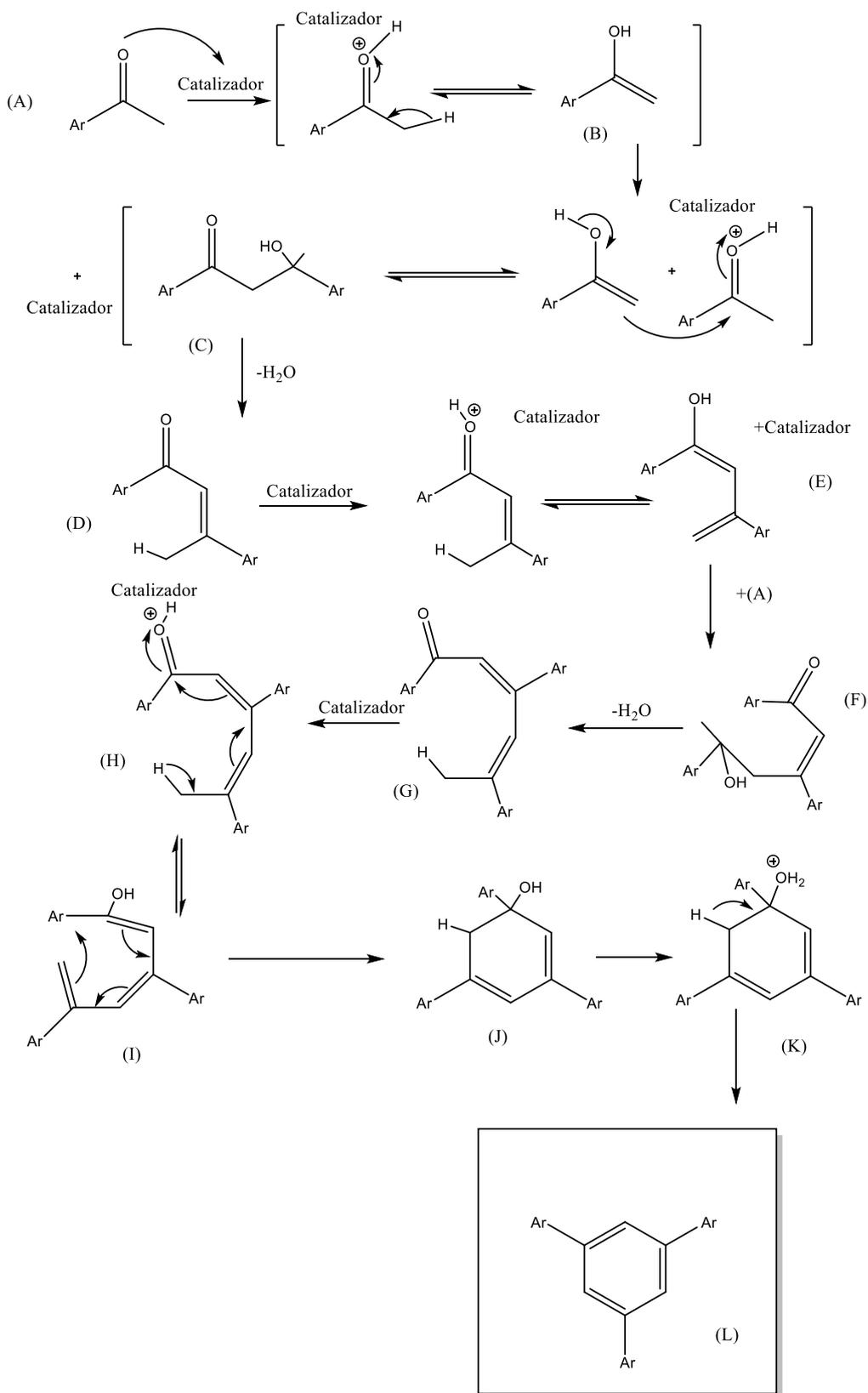
* 1. Iranpoor N, Zeynizaded B. October **1998**
2. Phatangare K, Padalkar V. 2009;(March **2013**)
3. Zhao Y, Li J, Li C, Yin K, Jia X. **2010**
4. Prasad D, Preetam A, Nath M. **2013**
5. Safaei HR, Davoodi M, Shekouhy M. (July **2013**)
6. Deng K, Huai Q, Shen Z, Li H, Liu C, Wu Y. **2015**
7. Wagh GD, Akamanchi KG. **2017**
8. Tayebee R, Jarrahi M, Maleki B, Razi MK, Mokhtari ZB, Baghbanian SM. **2015**

Como ejemplo ilustrativo se podrían citar los estudios^{1*} de los distintos cloruros metálicos (ácidos de Lewis) en ausencia de disolvente. Dentro de los catalizadores utilizados en estos estudios, el TiCl_3 muestra un rendimiento mayor (cerca al 100%) frente al resto (FeCl_3 , AlCl_3 , TiCl_4 , SnCl_4 ...).

La mayoría de las síntesis estudiadas sobre el 1,3,5-triarilbenceno son procesos costosos, de accesibilidad inadecuada bajo condiciones de operación severas y ambientalmente adversos.

En cuanto al mecanismo general se describe como posibilidad la ciclotrimerización de acetofenonas, como muestra el esquema 1.1:

* 1. Iranpoor N, Zeynizaded B. October 1998



ESQUEMA 1.1: Mecanismo general para la ciclotrimerización de acetofenonas catalizadas por un ácido

La protonación de la acetofenona con ayuda del catalizador ácido, la posterior epimerización (tautomerización ceto-enólica) del compuesto protonado da lugar a la forma enol (B), Interaccionando con otra molécula aril-metil-cetona protonada mediante una condensación. La posterior deshidratación y dipnona producida, con ayuda del catalizador ácido es protonada e interacciona nuevamente con otra molécula (A), llevándolo al intermedio de reacción (F), que sufrirá una posterior deshidratación y reorganización electrónica produciéndose la ciclación del compuesto (J), que, por último, será nuevamente deshidratado. Permiten obtener numerosos derivados del 1,3,5-trifenilbenceno deseado (L).

Debido a la importancia de tales compuestos y a la problemática que conllevan los procedimientos de síntesis, la mayoría de los autores ^{3-5,7*} coinciden en señalar la necesidad de encontrar una alternativa que cumpla en lo posible los requisitos de una química verde y con un rendimiento considerable. Un proceso químico ecológico, empleando catalizadores eficientes en ausencia de disolventes, que permitan obtener una conversión económica del producto.

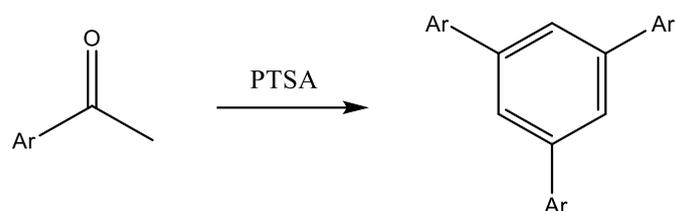
Estudios como los llevados a cabo por Shirota and colleagues⁹ demuestran que la reacción catalizada en presencia de tolueno como disolvente disminuyen cuantitativamente su rendimiento hasta un 63%.

Una de estas alternativas es la síntesis mediante el catalizador ácido paratoluensulfónico PTSA (TsOH·H₂O), que como dice Zhao (2010)³:

[...] ha atraído mucha atención de los químicos orgánicos sintéticos y ha sido ampliamente aplicado para una plétora de transformaciones orgánicas debido a su relativa no toxicidad, disponibilidad inmediata y es bastante insensible.

*3. Zhao Y, Li J, Li C, Yin K, Jia X. **2010**
5. Safaei HR, Davoodi M, Shekouhy M. (July **2013**)
7. Wagh GD, Akamanchi KG. **2017**
9. Okumoto K, Shirota **2003**

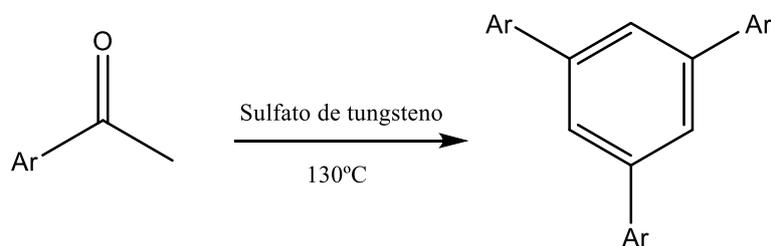
Este procedimiento ambientalmente benigno y sencillo, que pretende sustituir a los anteriormente descritos para la síntesis de 1,3,5 triarilbencenos a partir de aril-metil-cetonas bajo condiciones libres de disolventes (Esquema 1.2), sigue el mecanismo general de ciclotrimerización catalizado por ácidos (Esquema 1.1).



ESQUEMA 1.2: *Reacción general para la síntesis de 1,3,5-triarilderivados catalizados por ácido paratoluensulfónico.*

Un ejemplo de catalizador verde utilizado en este procedimiento, es el sulfato de tungsteno, ligeramente ácido, no corrosivo, fácilmente preparable, reutilizable y de gran eficacia contrastada en numerosas reacciones.^{7*}

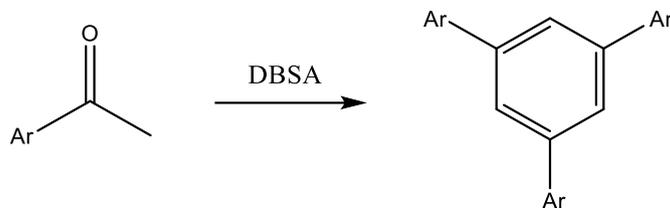
El alcance del sustrato fue estudiado usando una gran variedad de aril-metil-cetonas, la reacción catalizada se realizó con éxito⁷ para el caso del 1,3,5-trifenilbenceno en condiciones libres de disolvente a 130 °C (esquema 1.3), de acuerdo con mecanismo general de ciclotrimerización catalizado por ácidos (Esquema 1.1).



ESQUEMA 1.3: *Reacción general para la síntesis de 1,3,5-triarilderivados catalizados por sulfato de tungsteno.*

* 7. Wagh GD, Akamanchi KG.2017

Como tercera opción surge el catalizador ácido dodecilbencenosulfónico (DBSA),^{4*} un ácido de Brønsted, barato no higroscópico, no volátil y estable al aire, que cataliza la síntesis de derivados de 1,3,5-triarilbencenos (Esquema 1.4) con altos rendimientos a partir de la condensación de aril-metil-cetonas siguiendo el esquema común (Esquema 1.1) en condiciones libres de disolvente.



ESQUEMA 1.4: *Reacción general para la síntesis de 1,3,5-triarilderivados catalizados por ácido dodecilbencenosulfónico.*

La síntesis de 1,3,5-triarilbencenos con el catalizador nanoclinoptilolito (NCP)⁸ se encuadra a sí mismo dentro de los procedimientos de química verde. En este caso el catalizador es una zeolita, un compuesto formado por aluminosilicatos cristalinos microporosos, que en su interior alberga iones de metales alcalinos y moléculas de agua, que le propician una alta porosidad y elevada superficie, cuya naturaleza es modificada por hexadecil-trimetilamonio (HDTMA, un tensioactivo catiónico). Permitiendo alojar una amplia variedad de cationes inorgánicos y orgánicos que neutralizan la carga negativa de la estructura.

Una zeolita que, gracias a la presencia de un surfactante de cadena larga, un material que posea propiedades hidrofóbicas y organofílicas,

El proceso opera mediante intercambio iónico (cationes inorgánicos con los orgánicos) que se absorben en la superficie del NCP. Fenómeno conocido como solubilización de superficie, fundamental para la consiguiente aproximación de sustratos orgánicos.

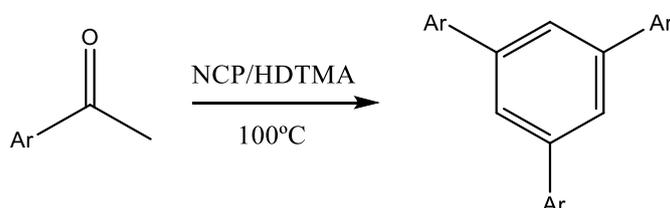
* 4. Prasad D, Preetam A, Nath M. **2013**

8. Tayebee R, Jarrahi M, Maleki B, Razi MK, Mokhtari ZB, Baghbanian SM. **2015**

Dada la capacidad catalítica de las zeolitas numerosas especies susceptibles de ser modificadas, por lo que números estudios como, los de Tayabee R and collegues,^{8*} entre otros, investigan el alcance de estos catalizadores en síntesis orgánica, el efecto del tamaño de la partícula y cantidad de la superficie modificada de NCP. Su actividad podría explicarse como mecanismos de ácidos de Brønsted y de Lewis (Esquema 1.1).

También ha sido comparado en diferentes estudios⁸ con otros catalizadores (CuCl₂, SnCl₄, PTSA...) en relación con las condiciones de temperatura, tiempos de reacción, % de catalizador empleado y rendimientos obtenidos. Según Tayabee R and collegues,⁸ se obtuvieron resultados mejores que la mayoría de los catalizadores convencionales.

Ha sido considerado ⁸ eficiente en la síntesis de 1,3,5-triarilbencenos (Esquema 1.5) presentando numerosas ventajas tales como: la capacidad de reutilización (hasta 6 ciclos útiles sin pérdidas significativas de productividad); simplicidad operativa; cortos tiempos de reacción; condiciones suaves y la no utilización de disolventes, además de su bajo coste económico. En definitiva, un catalizador sumamente interesante y benigno con el medio ambiente.



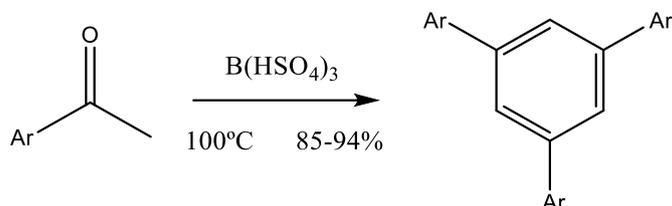
ESQUEMA 1.5: *Reacción general para la síntesis de 1,3,5-triarilbencenos catalizados por ácido nanoclinoptilolito modificado por hexadecil-trimetilamonio.*

Otro catalizador igualmente destacado por su eficacia y capacidad de reutilización (hasta quince ciclos útiles de reacción), es el ácido sulfúrico de boro B(HSO₄)₃ en la síntesis por ciclotrimerización de aril-metil-cetonas⁵ permite obtener compuestos 1,3,5-triarilbencenos derivados con un alto porcentaje de rendimiento sin formación de subproductos ni el empleo de reactivos tóxicos.

* 5. Safaei HR, Davoodi M, Shekouhy M. (July **2013**)

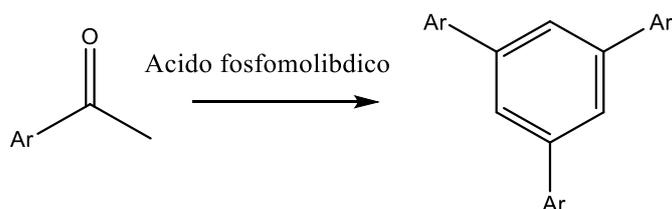
8. Tayebee R, Jarrahi M, Maleki B, Razi MK, Mokhtari ZB, Baghbanian SM. **2015**

La ciclotrimerización es un proceso notablemente sencillo, económico, realizado bajo condiciones libre de disolvente, donde el catalizador es fácilmente reutilizable mediante simples filtraciones por su baja solubilidad y que cumple los principios de una química sostenible.



ESQUEMA 1.6: *Reacción general para la síntesis de 1,3,5-triarilderivados catalizados por ácido sulfúrico de boro.*

Por último, distintos estudios ^{2*} han abordado los heteropoliácidos (HPAs) como catalizadores en numerosas reacciones orgánicas de la industria farmacéutica y química fina, destacando su aplicación en la síntesis de 1,3,5-triarilbencenos. Como en los casos anteriormente citados, los HPAs han ido ganando importancia a lo largo de las últimas décadas debido a las condiciones favorables que presenta su empleo, gran selectividad, reacciones suaves, minimización de residuos; un ejemplo de este grupo es el ácido fosfomolibdico usado en la obtención de 1,3,5-triarilderivados (Esquema 1.7).



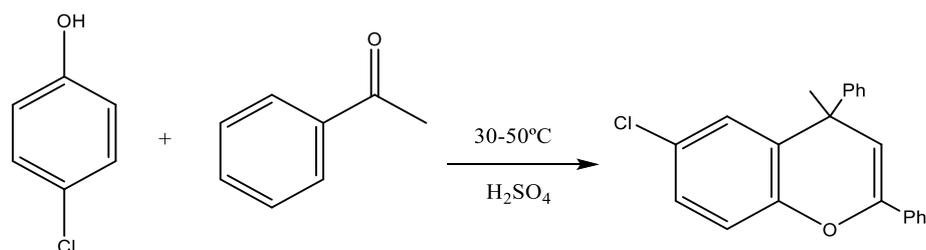
ESQUEMA 1.7: *Reacción general para la síntesis de 1,3,5-triarilderivados catalizados por ácido fosfomolibdico.*

* 2. Phatangare K, Padalkar V. 2009;(March 2013)

La reacción catalizada por dicho ácido fue ² comparada con diferentes ácidos (TiCl₄, H₂SO₄, HCl, FeCl₃ ...) demostrando ser un catalizador útil, económico, de simplicidad operativa, reciclable, con altas tasas de productividad, lo que le convierten en un método novedoso y adecuado para la síntesis de 1,3,5-triarilbenos.

- d) Un nuevo mecanismo de síntesis de 1,3,5-triarilbencenos fue el reportado por Deng K et al.⁶ que surge del reordenamiento de las dipnonas catalizado por el ácido paratoluensulfónico (PTSA) bajo condiciones más suaves de temperatura que las anteriormente citadas.^{3*}

Este mecanismo,⁶ fue descubierto de forma fortuita al intentar sintetizar cromenos (Esquema 1.8).

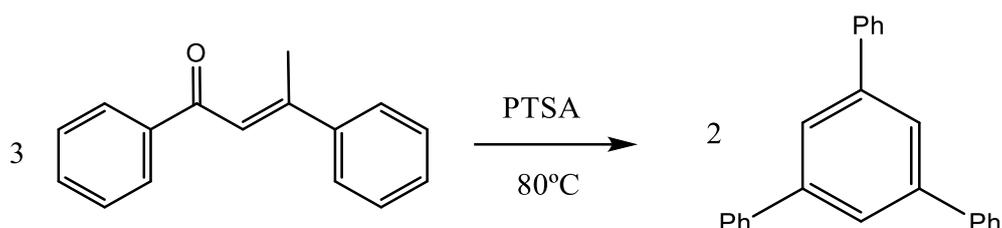


ESQUEMA 1.8: Reacción para la síntesis de 4H-cromeno catalizados por ácido sulfúrico.

El ensayo de síntesis con ácido sulfúrico con el objeto de obtener cromenos-4H, resultó un fracaso, observándose al mismo tiempo que a temperaturas ligeramente superiores del orden de 60-80° C se obtenía 1,3,5-trifenilbenceno (TPB) como subproducto en un 15 %. Se realizaron diferentes pruebas para evitar esta reacción lateral, haciendo reaccionar la correspondiente dipnona, en lugar de la acetofenona, con el clorofenol, y de forma inesperada se observó el reordenamiento de la dipnona para obtener el trifenilbenceno (TPB).

* 2. Phatangare K, Padalkar V. 2009;(March **2013**)
3. Zhao Y, Li J, Li C, Yin K, Jia X. **2010**
6. Deng K, Huai Q, Shen Z, Li H, Liu C, Wu Y.**2015**

El gran potencial que presenta la reacción, lo convirtieron en centro de atención,⁶ para optimizar las condiciones de reordenamiento de las dipnonas. La síntesis fue estudiada en distintas condiciones de catalizador ácido (ácido sulfúrico, FeCl₃, ácido paratoluensulfónico...) y temperatura, destacando el ácido paratoluensulfónico como catalizador más eficiente (Esquema 1.9).

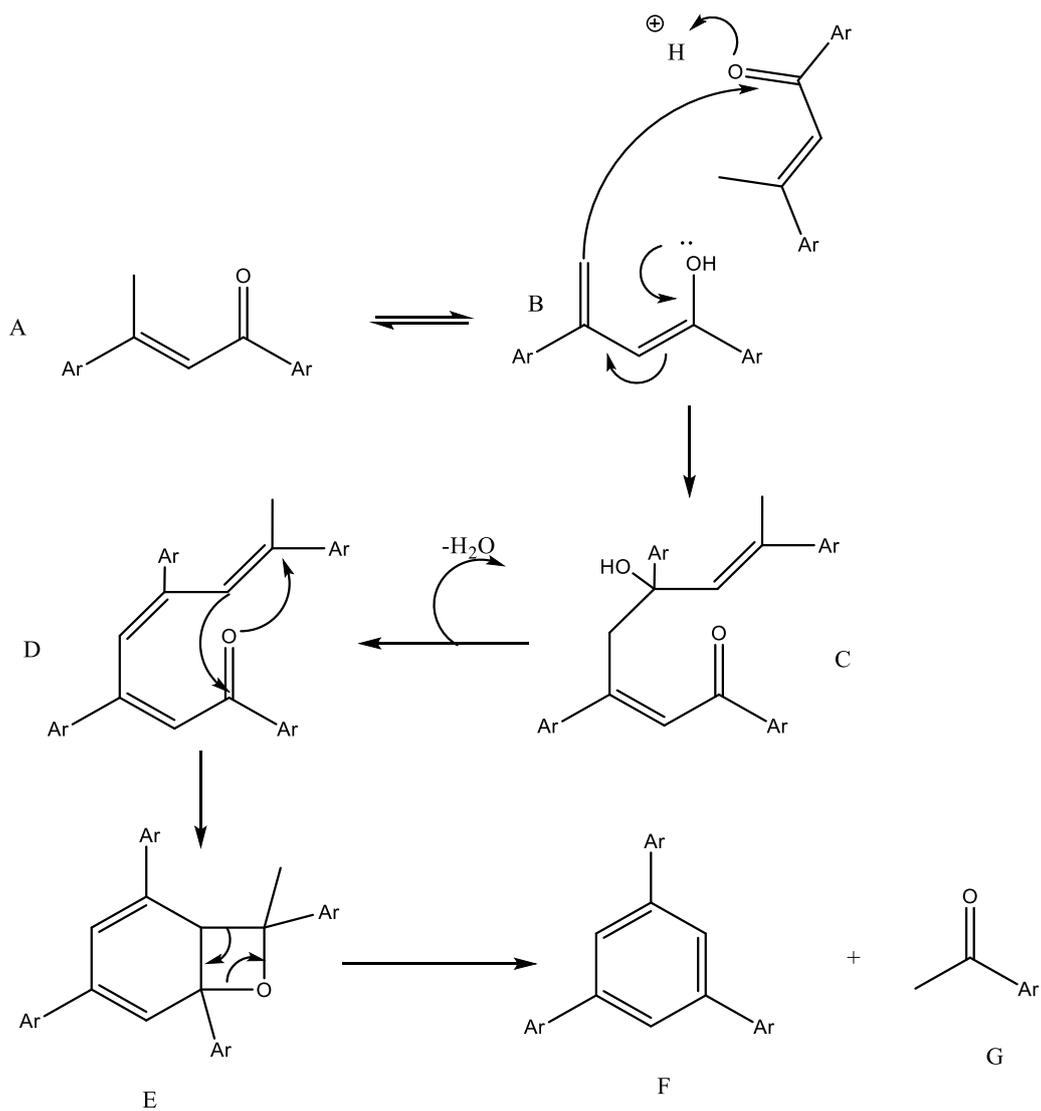


ESQUEMA 1.9: Condiciones óptimas para el reordenamiento de dipnona catalizada por ácido paratoluensulfónico (PTSA) a trifenilbenceno (TPB).

Deng K and colleagues,^{6*} nos ilustra un posible mecanismo de reorganización de las dipnonas a 1,3,5-Triarilbenos (Esquema 1.10).

El consiguiente mecanismo se basa en la reorganización de dipnonas catalizadas por un ácido, donde una molécula de dipnona (A) mediante la tautomerización ceto-enólica llega al compuesto (B), produciéndose una reacción de condensación aldólica con otra molécula de dipnona (A), el siguiente paso es la deshidratación del compuesto y reacción intramolecular de ciclación (electrociclación) llegando al intermedio de reacción (E), que mediante una reorganización electrónica causada por la tensión estérica produce el derivado 1,3,5-triarilbenceno y la acetofenona correspondiente que volverá a interactuar con una molécula de dipnona en su forma enólica y después del correspondiente proceso de reorganización llega de nuevo a una nueva molécula de 1,3,5-triarilbenceno.

* 6. Deng K, Huai Q, Shen Z, Li H, Liu C, Wu Y. 2015

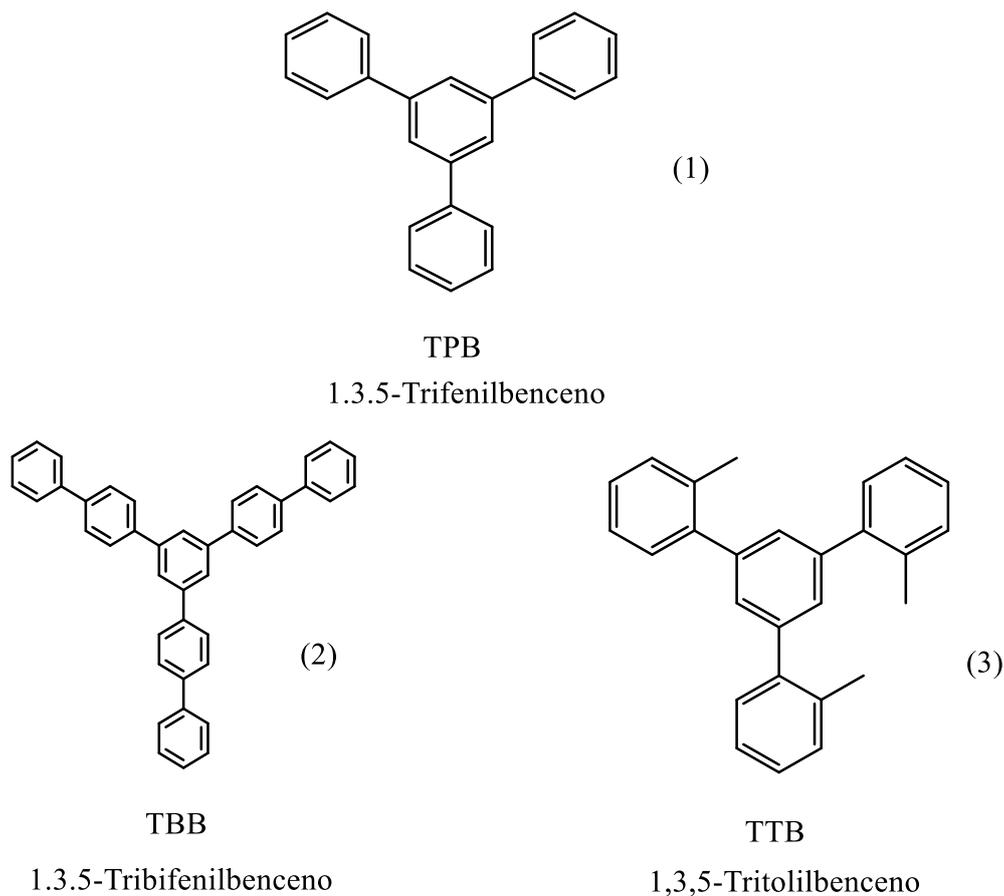


ESQUEMA 1.10: Mecanismo general de reordenación de diphenonas catalizadas por ácido.

2.-OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

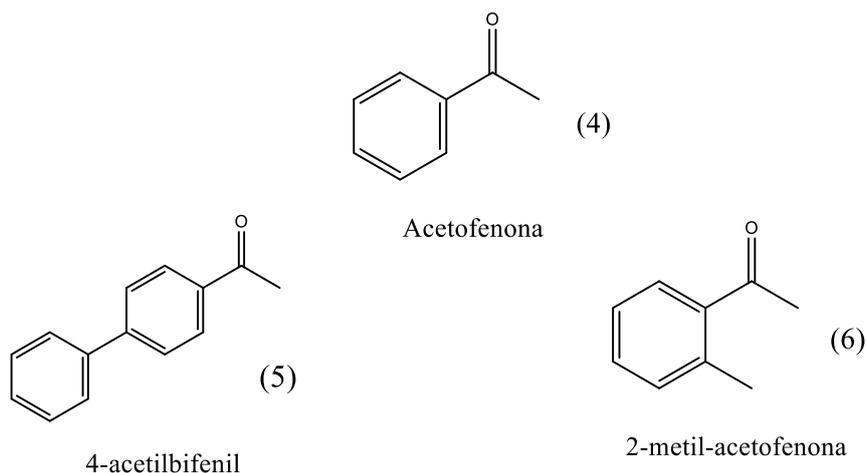
2.-OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

Como sugiere la revisión teórica anterior, el TRABAJO FIN DE GRADO que se presenta se encuadra en el campo de la síntesis de compuestos orgánicos. Su objetivo fue la preparación de los derivados 1,3,5-triarilbencenos del esquema 2.1.



Esquema 2.1: 1,3,5-triarilbencenos derivados.

Los tres derivados de 1,3,5-triarilbencenos planteados, serán estudiados mediante la ciclotrimerización de sus aril-metil-cetonas correspondientes de partida (Esquema 2.2) facilitada por la catálisis de ácido dodecilbencenosulfónico (DBSA), ácido trifluorosulfónico (TFMSA), ácido paratoluensulfónico (PTSA) y tetracloruro de silicio (SiCl_4).



Esquema 2.2: aril-metil-cetonas de partida.

Los productos se preparan a un coste razonable y en cantidad suficiente. No se trata, por lo tanto, de encontrar un método necesariamente novedoso, sino de contrastar y escalar otros anteriores sobre el conocimiento básico de reactividad y síntesis.

Se pretende llegar a procedimientos experimentales que cumplan las siguientes premisas:

- a) Que sean reproducibles.
- b) Que sean escalables.
- c) Que su coste esté proporcionado a los objetivos.
- d) Que la descripción detallada del experimento permita alcanzar los puntos anteriores.

Una vez revisada la bibliografía (Introducción, capítulo 1), se han propuesto las siguientes etapas en el plan de trabajo:

- Obtención de:
 - a. 1,3,5-Trifenilbenceno (TPB) (1)
 - b. 1,3,5-Tribifenilbenceno (TBB) (2)
 - c. 1,3,5-Tritolilbenceno (TTB) (3)

3.- RESULTADOS

3.- RESULTADOS

Los siguientes apartados, en los que se exponen los resultados y su discusión, se ajustan a las etapas previstas en el plan de trabajo (capítulo 2).

Se discuten métodos ensayados para la síntesis de tres 1,3,5-triarilbencenos:

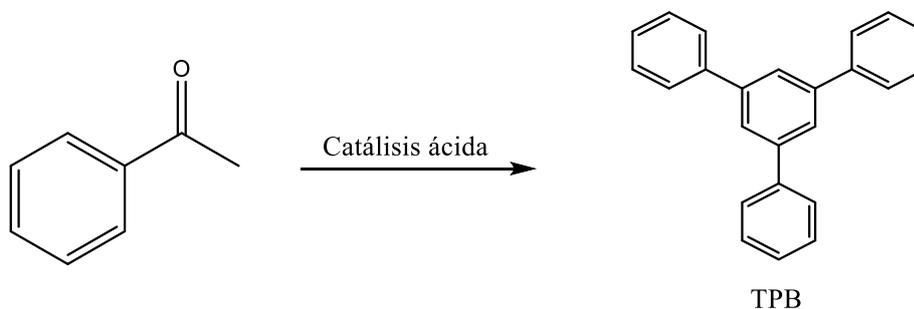
3.1.- 1,3,5-Trifenilbenceno (TPB)

3.2.- 1,3,5-Tribifenilbenceno (TBB)

3.3.- 1,3,5-Tritolilbenceno (TTB)

Se pretende testar las referencias bibliográfica^{3,4,10-12*} elegidas para la síntesis de los 1,3,5 triarilbencenos objetivo. Determinando su veracidad y escalabilidad determinaremos el alcance sintético de las mismas.

3.1 Síntesis del trifenilbenceno (TPB) (1)



Esquema 3.1: Esquema general de síntesis de 1,3,5trifenilbenceno catalizado por distintos ácidos

Aunque en la bibliografía³ se encuentran procedimientos descritos con catálisis acida y reacciones de acoplamiento catalizada por metales. Por razones estrictamente económicas se han utilizado medios ácidos próticos o de Lewis (esquema 3.1). Entre las

*3. Zhao Y, Li J, Li C, Yin K, Jia X. **2010**

4. Prasad D, Preetam A, Nath M. **2013**

10. Zhao Y, Li J, Li C, Yin K, Jia X. mat.suplementario **2010**

11. Alfonso Gonzalez Ortega, Lopez-iglesias B, Suarez-garcía F, Aguilar-lugo C, et al. **2017**

12. Argent SP, Tarassova I, Greenaway A, et al. **2016**

distintas opciones se han explorado aquellas que utilizan ácido paratoluensulfónico (PTSA), ácido trifluorometanosulfónico (TFMSA) y tetracloruro de silicio (SiCl₄).

Cuando se procedió a la catálisis con ácido paratoluenosulfónico según describe la bibliografía³ a escala micro (0,3 gramos, 3 mmol) se alcanzaron los rendimientos previstos (91%). Sin embargo, en el proceso de escalado (hasta 5 gramos 41,6 mmol) los resultados no alcanzaron esos valores. No consiguiendo mejorarlos en las distintas condiciones de tiempo y proporción de reactivos (Tabla 3.1).

Tabla 3.1: Rendimientos obtenidos en la obtención del trifenilbenceno con distintas proporciones de acetofenona de partida, catalizadas con PTSA.

Cetona (g)	Ácido (% moles)	t ^a (°c)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^a
acetofenona (0,3)	PTSA (10)	130	10	91%
acetofenona (3)	PTSA (10)	130	12	%<60
acetofenona (5)	PTSA (10)	130	12	%<50

^a Proporción estimada por resonancia magnética nuclear en la masa de reacción.

Como segunda alternativa para la síntesis del 1,3,5-trifenilbenceno se ensayó como catalizador el ácido trifluorometanosulfónico (TFMSA), del cual no se dispone bibliografía para este caso, aunque sí para otros análogos.¹² Se observó la misma problemática en su intento de escalado, obteniendo mejores rendimientos, sin llegar a los deseados, incluso doblando el tiempo y proporciones catalíticas (Tabla 3.2).

Tabla 3.2: Rendimientos obtenidos en la obtención del trifenilbenceno con distintas proporciones de acetofenona de partida, catalizadas con TFMSA.

Cetona (g)	Ácido(%moles)	t ^a (°c)	Tiempo (h)	Rendimiento(%) ^a
acetofenona (2,5)	TFMSA (20)	130	7	%<60
acetofenona (5)	TFMSA (20)	130	14	%<50

^a Proporción estimada por resonancia magnética nuclear en la masa de reacción.

Ante el fracaso de los procesos de escalado se recurrió a la catálisis con tetracloruro de silicio (SiCl_4), único procedimiento descrito en la bibliografía^{11*} que utiliza cantidades significativas como es nuestro objetivo, partiendo de 10 gramos de acetofenona (0,083 moles) y 28 ml de tetracloruro de silicio (0,25 moles) mediante agitación magnética y calefacción a 120° C durante 12 horas.

En este caso se reproducen los rendimientos esperados (72%), llegando a mejorarlos (Tabla 3.3).

Tabla 3.3: *Rendimientos obtenidos en la obtención del trifenilbenceno con distintas proporciones de acetofenona de partida, catalizadas con SiCl_4 .*

Cetona (g)	Ácido(%moles)	t ^a (°c)	Tiempo (h)	Rendimiento(%) ^a
acetofenona (10)	SiCl_4 (300)	120	12	94
acetofenona (20)	SiCl_4 (300)	130	12	94
acetofenona (30)	SiCl_4 (300)	130	12	93

^a *Proporción estimada por resonancia magnética nuclear en la masa de reacción.*

El procedimiento es técnicamente simple y el producto final se aísla por simple filtración una vez finalizada la reacción. Pero, lamentablemente, tanto el reactivo como la reacción no se pueden calificar de química verde: se desprenden grandes cantidades de cloruro de hidrogeno y el residuo (que se utiliza en exceso) debe ser procesado como un contaminante halogenado.

Un último factor a considerar es la comparación económica entre los productos (en general de coste elevado) preparados en el laboratorio y los adquiridos de los centros comerciales habituales. Este caso resulta muy ilustrativo dado que durante el periodo de

* 11. Alfonso Gonzalez Ortega, Lopez-iglesias B, Suarez-garcía F, Aguilar-lugo C, et al. **2017**
 12. Argent SP, Tarassova I, Greenaway A, et al. **2016**

estudio el 1,3,5-trifenilbenceno apareció en el mercado a un precio de 6.5 €/gramo al 97% de pureza.^{13*}

La estimación de costes para 16 gramos de 1,3,5-trifenilbenceno sintetizado en el laboratorio fue la siguiente:

20 gramos acetofenona 5,29 €¹³

87,19 gramos SiCl₄ 51,11 € (sigma aldrich)¹³

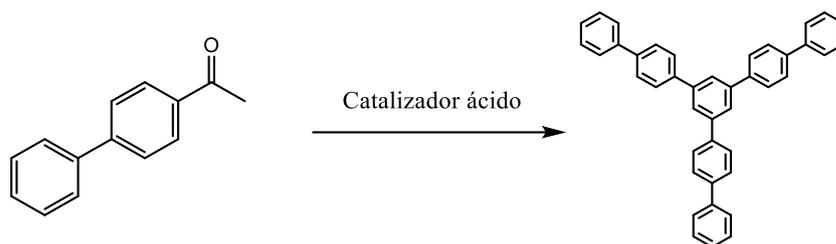
120 ml etanol absoluto 2,66€ (letsrab)¹³

TOTAL 59€/ 16 gramos =3,7 € /gramo

En la estimación anterior no se incluye gasto de personal, energía, mantenimiento de quipos, procesado de residuos, etc. Se concluye que la metodología estudiada aporta beneficios de 2,8 € por cada gramo sintetizado.

* 13. <https://www.sigmaldrich.com/spain.html>. (2019) ultima vez visitado (19/05/2019).
<https://www.letsrab.es>. (2019) ultima vez visitado (19/05/2019).

3.2 Síntesis del tribifenilbenceno (TBB) (2)



Esquema 3.2: Esquema general de síntesis de 1,3,5tribifenilbenceno catalizado por distintos ácidos.

En el estudio del tribifenilbenceno (esquema 3.2) solo se ha encontrado bibliografía para catálisis con ácido dodecibenzenosulfónico (DBSA),^{4*} no obstante se ha seguido con la línea anteriormente citada trifenilbenceno usando catálisis con ácido paratoluensulfónico (PTSA), ácido trifluorometanosulfónico (TFMSA), además del dodecibenzenosulfónico (DBSA).

En la síntesis del tribifenilbenceno catalizada por DBSA, según describe la bibliografía,⁴ se partió de 3 mmol de 4-acetilbifenil con 20% en moles de ácido (a calefacción durante 3-8 horas a 130° C y en ausencia disolvente). El proceso se completó con un procedimiento estándar aparentemente sencillo: neutralización básica con NaHCO₃, extracción acetato de etilo y secado a vacío.

Sin embargo, por el carácter detergente del dodecibenzenosulfónico en las extracciones acuosas aparecen espumas que dificultan (por no decir que impiden) el proceso de decantación. El problema se ve agravado por la baja solubilidad del 1,3,5 tribifenilbenceno, que requiere grandes cantidades de disolvente orgánico. A las escalas micro en las que se realizaron los ensayos se pudieron obviar relativamente estas dificultades, alcanzando excelentes rendimientos (92%).

En el escalado a 5 y 20 gramos (25/101 mmol) de 4-acetilbifenilo no resultó tan fácil superar los inconvenientes de decantación y solubilidad, A tan fin, aprovechando la baja solubilidad del tribifenilbenceno, se diseñó un procedimiento para eliminar el ácido DBSA mediante simples lavados selectivos con disolventes orgánicos.

* 4. Prasad D, Preetam A, Nath M. 2013

Tras diferentes pruebas de solubilidad del DBSA con distintos disolventes (acetona, metanol, acetato de etilo...) se observó que tratando la mezcla con acetona, el DBSA ocluido es eliminado, reproduciéndose los rendimientos previstos^{4*} (Tabla 3.4) con distintas proporciones de reactivos.

Tabla 3.4: Rendimientos obtenidos en la obtención del tribifenilbenceno con distintas proporciones de acetofenona de partida, catalizadas con DBSA.

Cetona (g)	Ácido(%moles)	t ^a (°c)	Tiempo (h)	Rendimiento(%) ^a
4-acetilbifenil (0,3g)	DBSA (20)	130	10	92%
4-acetilbifenil (5g)	DBSA (20)	130	10	91%
4-acetilbifenil(30g)	DBSA (20)	130	10	84%

^a Proporción estimada por resonancia magnética nuclear en la masa de reacción.

Cuando se procedió a la catálisis con ácido paratoluensulfónico a partir de 4-acetilbifenil (3 mmol) y 0.3 mmol de catalizador se alcanzaron rendimientos excelentes, sin embargo en su escalado se aprecia una disminución considerable de su rendimiento. Por lo que se recurre a ligeras modificaciones en su procedimiento, añadiendo porciones exactas de ácido durante periodos de 6-10 horas, mejorando cuantitativamente los rendimientos, del 93% usando dos porciones del 20 % en moles de ácido(Tabla 3.5).

* 4. Prasad D, Preetam A, Nath M. 2013

Tabla 3.5: Rendimientos obtenidos en la obtención del tribifenilbenceno con distintas proporciones de acetofenona de partida, catalizadas con PTSA.

Cetona (g)	Ácido(%moles)	t ^a (°c)	Tiempo (h)	Rendimiento(%) ^a
4-acetilbifenil (0,3g)	PTSA (10)	130	12	92%
4-acetilbifenil (5g)	PTSA (10)	130	20	%<60
4-acetilbifenil (5g)	PTSA (20)	130	20	93%

^a Proporción estimada por resonancia magnética nuclear en la masa de reacción.

En el tercer método de estudio se recurrió a la catálisis con ácido trifluorometanosulfónico usando una proporción catalítica del 10% en moles de ácido.

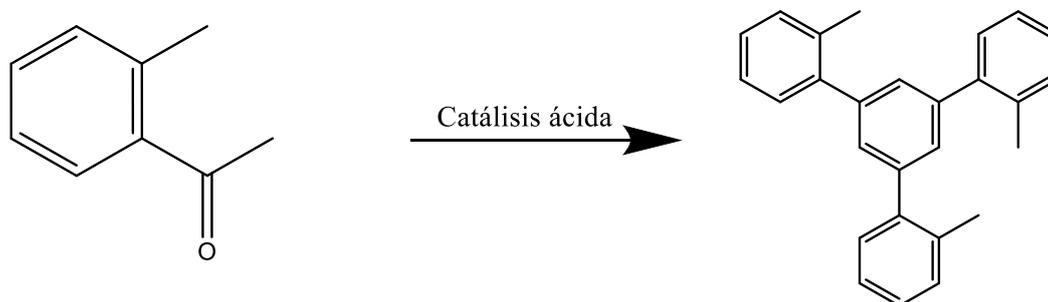
Como en la síntesis catalizada con PTSA, se observa la misma problemática. A escala micro se obtienen buenos resultados, sin embargo al aumentar dicha escala se aprecia una disminución del producto, corregida con la adición de porciones exactas de ácido en periodos de 6-10 horas, llegando a mejorar incluso los rendimientos obtenidos con el PTSA (95%)(Tabla 3.6).

Tabla 3.6: Rendimientos obtenidos en la obtención del tribifenilbenceno con distintas proporciones de acetofenona de partida, catalizadas con TFMSA.

Cetona (g)	Ácido(%moles)	t ^a (°c)	Tiempo (h)	Rendimiento(%) ^a
4-acetilbifenil (0,3g)	TFMSA (10)	130	12	95%
4-acetilbifenil (5g)	TFMSA (10)	130	12	%<70
4-acetilbifenil (5 g)	TFMSA (20)	130	20	94%

^a Proporción estimada por resonancia magnética nuclear en la masa de reacción.

3.3 Síntesis del tritolilbenceno (TTB) (3)



Esquema 3.3: Esquema general de síntesis de 1,3,5tritolilbenceno catalizado por distintos ácidos

El estudio de los 1,3,5 triarilbencenos (esquema 3.3), con la síntesis del tritolilbenceno empleando catalizadores como ácido trifluorometanosulfónico (TFMSA) y ácido paratoluensulfónico (PTSA), de los que se dispone de bibliografía conocida,^{3,10,12*} junto con el ácido dodecilbencenosulfónico (DBSA) ya utilizado anteriormente.

Partimos del estudio a pequeña escala (5 gramos de cetona), con el ácido trifluorometanosulfónico (TFMSA), pese a ser el único de ellos que presenta referencias bibliográficas¹² a gran escala (20 gramos de cetona con un 10% de catalizador ácido), con la intención de corroborar los rendimientos dados.¹² Se observa que ni siquiera en pequeñas cantidades los rendimientos se cumplen, apreciándose una pequeña mejoría con el aumento de tiempos de reacción mediante calefacción.

Como era de prever al escalar dichas reacciones hasta cantidades de 15 y 20 gramos no se obtienen resultados deseados, siendo menor del 89% descrito en la bibliografía¹² (Tabla 3.7).

* 3. Zhao Y, Li J, Li C, Yin K, Jia X. **2010**
10. Zhao Y, Li J, Li C, Yin K, Jia X. mat.suplementario **2010**
12. Argent SP, Tarassova I, Greenaway A, et al. **2016**

Tabla 3.7: Rendimientos obtenidos en la obtención del tritolilbenceno con distintas proporciones de acetofenona de partida, catalizadas con TFMSA.

Cetona (g)	Ácido(%moles)	t ^a (°c)	Tiempo (h)	Rendimiento(%) ^a
o-toliletanona (5g)	TFMSA (10)	130	24	%<70
o-toliletanona (15g)	TFMSA (10)	130	24	%<70
o-toliletanona (20 g)	TFMSA (10)	130	24	%<70

^a Proporción estimada por resonancia magnética nuclear en la masa de reacción.

Como segundo intento se recurre a la catálisis con ácido paratoluensulfónico, sus referencias¹⁰ parten escala micro (0,3 gramos de cetona), obteniendo un rendimiento inferior del 50%, lejano al 70 % citado en la referencia.¹⁰

Los ensayos resultaron fallidos, variando las distintas condiciones de tiempo y proporción de reactivos (Tabla 3.8). En la búsqueda de solucionar el problema, se añaden las porciones catalíticas de una sola vez, obteniendo un resultado aún más desfavorable.

Tabla 3.8: Rendimientos obtenidos en la obtención del tritolilbenceno con distintas proporciones de acetofenona de partida, catalizadas con PTSA.

Cetona (g)	Ácido(%moles)	t ^a (°c)	Tiempo (h)	Rendimiento(%) ^a
o-toliletanona (0,3g)	PTSA (10)	130	24	%<50
o-toliletanona (5g)	PTSA (20)	130	24	%<50
o-toliletanona (5g)	PTSA (60)	130	48	%<50
o-toliletanona (5g)	PTSA (60) ^b	130	24	%<50

^a Proporción estimada por resonancia magnética nuclear en la masa de reacción.

^b La proporción catalítica es añadida de golpe

Se concluye la síntesis del tritolilbenceno, empleando ácido dodecibencenosulfónico (DBSA), a escala de 2 y 5 gramos de cetona con 20% en moles de ácido, mejorando levemente los resultados anteriormente descritos aumentando condiciones de tiempo y catalizador ácido (Tabla 3.9).

Tabla 3.9: Rendimientos obtenidos en la obtención del tritolilbenceno con distintas proporciones de acetofenona de partida, catalizadas con DBSA.

Cetona (g)	Ácido(%moles)	t ^a (°c)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^a
o-toliletanona (2g)	DBSA (20)	130	24	51%
o-toliletanona (5g)	DBSA (20)	130	24	50%

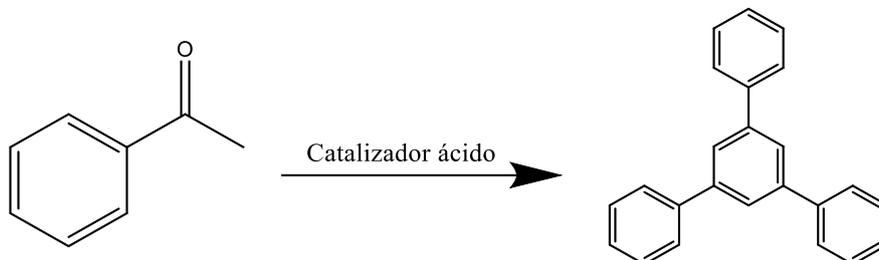
^a Proporción estimada por resonancia magnética nuclear en la masa de reacción.

Se concluye que ningún catalizador da buenos resultados en la síntesis del tritolilbenceno, siendo la más próxima a los rendimientos deseados la catalizada por el ácido trifluorometanosulfónico.

4.-EXPERIMENTAL

4.-EXPERIMENTAL

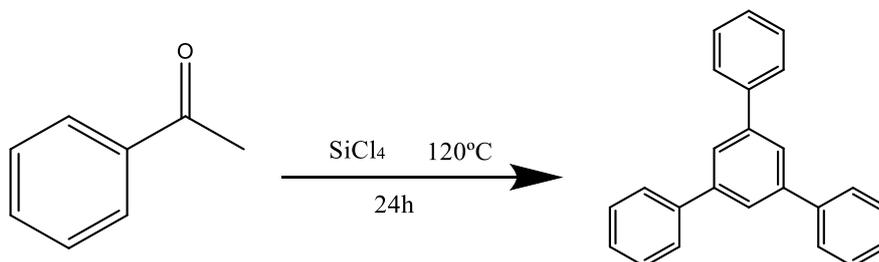
- **Síntesis de 1,3,5-trifenilbenceno (TPB) (1)**



Esquema 4.1: Esquema general de síntesis de 1,3,5-trifenilbenceno catalizado por distintos ácidos

Catalizado con:

A) Tetracloruro de silicio (SiCl₄):



Esquema 4.1.1: Esquema de síntesis de 1,3,5-trifenilbenceno catalizada con SiCl₄

En un matraz de 500 ml de dos bocas, equipado con agitación magnética, refrigerante de reflujo y tubo de cloruro cálcico, se prepara una mezcla de 29,13 ml de acetofenona (0,2496 mmol) y 180 ml de etanol absoluto a 0 °C (nota 1), con barrido de nitrógeno para crear atmosfera inerte.

Se añade gota a gota 86,34 ml de tetracloruro de silicio (nota 2), con un embudo de adición. Inmediatamente se formó un precipitado blanco.

La mezcla es sumergida en un baño de silicona (120°C) a reflujo durante 24 horas, para asegurar la completa formación del producto. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el producto blanco se filtró, lavo con etanol frío y recrystalizó en isopropanol. El producto se secó a 120° C durante 3 horas a vacío, se obtuvo un sólido blanco (p.f. 172-174°C) con un rendimiento del 93%.

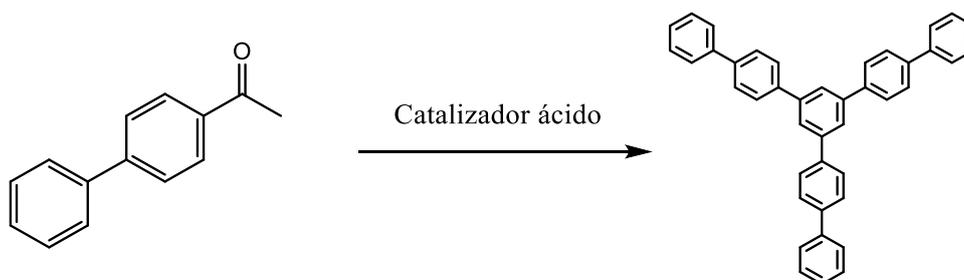
Notas:

1. La mezcla a medida que va transcurriendo el tiempo, va formando una disolución que va adquiriendo tonalidades desde amarillo-anaranjado a rojizo-rojizo oscuro.
2. El tetracloruro de silicio es añadido durante una hora aproximadamente, mediante goteo con un embudo de adición.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}}(\text{ppm}) = 7.77(\text{s}, 3\text{H}), 7.67-7.72(\text{d}, 6\text{H}), 7.51-7.43(\text{t}, 6\text{H}), 7.34-7.42(\text{t}, 3\text{H})$

$^{13}\text{C-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}}(\text{ppm}) = 142.6-141.2-128.6-127.7-127.2-125.1$

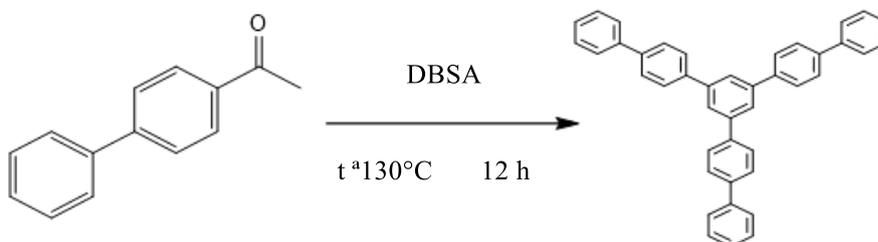
- Síntesis de 1,3,5-tribifenilbenceno (TBB) (2)



Esquema 4.2: Esquema general de síntesis de 1,3,5tribifenilbenceno catalizado por distintos ácidos

Catalizado con:

A) Ácido dodecibenzenosulfónico (DBSA):



Esquema 4.2.1: Esquema de síntesis de 1,3,5tribifenilbenceno catalizado por ácido dodecibenzenosulfónico.

En un matraz de 250 ml de dos bocas, equipado con agitación magnética y refrigerante, se prepara una mezcla de 30 gramos de acetofenona (152.82 mmol) y 9.41 ml de ácido dodecibencenosulfónico (30,57 mmol) (nota1), con barrido de nitrógeno.

La mezcla es sumergida en un baño de silicona a 130° C y la reacción es seguida mediante TLC (hexano y hexano acetato 10:1). Después de 12 horas a temperatura constante (nota2) se da por concluida la reacción (nota 3). Una vez fría, el ácido (ácido dodecibencenosulfónico) presente en el residuo solido fue eliminado mediante lavados con acetona y posteriormente tratado con una disolución saturada de carbonato potásico (nota 4). La disolución lavada, es filtrada y secada a vacío, obteniéndose 22,87 gramos (84 %) de un sólido blanco de punto de fusión (p.f. 235-237 °C).

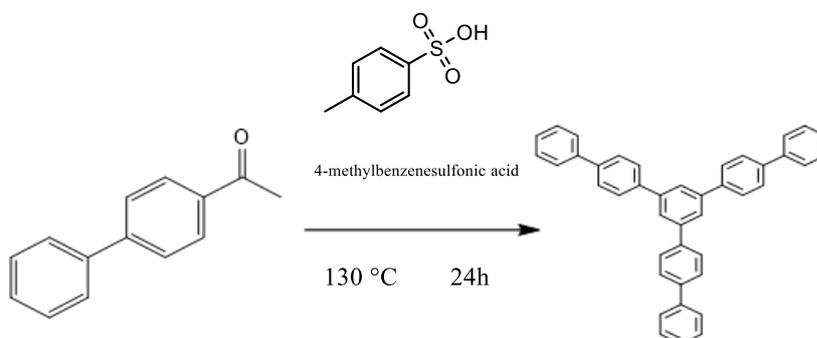
Notas:

1. El DBSA tiene una viscosidad elevada, lo que dificulta su medición, por lo que ha de calentarse suavemente en un baño de silicona.
2. La mezcla según se calienta, va formando una disolución que adquiere tonalidades más oscuras, desde color naranja a rojo oscuro.
3. La masa de reacción toma una coloración rojizo-crema.
4. El sólido es tratado primero con la acetona para eliminar el DBSA ocluido en él, evitando la problemática que conlleva debido a su carácter detergente, formando espumas que dificultan el proceso de decantación. Al ser tratado con carbonato potásico, el sólido de color crema rojizo, pierde su tonalidad tomando un color blanquecino.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ_{H} (ppm) = 7.34-7.45(t, 3H), 7.48-7.52(t, 6H), 7.64-7.7(d, 6H), 7.7-7.78(d, 6H), 7.79-7.86(d, 6H), 7.91(s, 3H).

¹³C-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) = 143,1-141,8-141,0-128,0-125,0-127,6-127,5-127,1-126,8-125,0

B) Ácido paratoluensulfónico (PTSA):



Esquema 4.2.2: Esquema de síntesis de 1,3,5tribifenilbenzeno catalizado por ácido paratoluensulfónico.

En un matraz de 50 ml de una boca, equipado con agitación magnética y refrigerante, se prepara una mezcla de 5 gramos de 4-acetilbifenil (25,47 mmol) y 0,3 gramos de ácido paratoluensulfónico (2,54 mmol).

La mezcla es sumergida en un baño de silicona a 130° C y la reacción es seguida mediante TLC (hexano y hexano acetato 10:1). Después de 12 horas a temperatura constante (nota 1), es añadida otra proporción catalítica de ácido (nota 2) en condiciones de temperatura y tiempo idénticas. Dándose por concluida la reacción (nota 3).

El sólido resultante, es tratado con una disolución saturada de carbonato potásico y cloroformo (nota 4), a reflujo a temperatura constante de 60°C. La disolución es filtrada y el sólido lavado con acetona, obteniendo 4,22 gramos (93% rendimiento) de un sólido blanco con punto de fusión (p.f. 235-237 °C)

Notas:

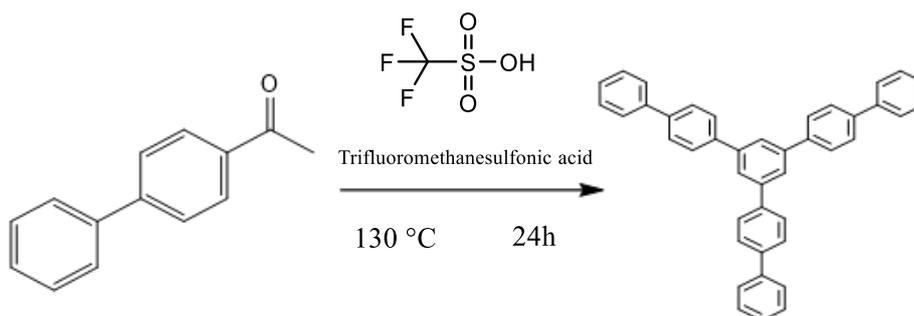
1. Mediante TLC se muestra una cantidad considerable de producto de partida sin reaccionar, apreciándose unos cristales en la boca del matraz, cristales de ácido paratoluensulfónico sublimados sin reaccionar.
2. 2,54 mmol de ácido paratoluensulfónico
3. El sólido obtenido toma una tonalidad rojiza intensa.

4. El carbonato potásico es empleado para neutralizar los restos de ácido paratoluensulfónico ocluido en el sólido y el cloroformo, con el fin de disolver el sólido.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ_H(ppm) = 7.34-7.45(t, 3H), 7.48-7.52(t, 6H), 7.64-7.7(d, 6H), 7.7-7.78(d, 6H), 7.79-7.86(d, 6H), 7.91(s, 3H).

¹³C-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ_C(ppm) = 143,1-141,8-141,0-128,0-125,0-127,6-127,5-127,1-126,8-125,0

C) Ácido trifluorometanosulfónico



Esquema 4.2.3: Esquema de síntesis de 1,3,5tribifenilbenceno catalizado por ácido trifluorometanosulfónico.

En un matraz de 50 ml de una boca, equipado con agitación magnética y refrigerante, se prepara una mezcla de 5 gramos de 4-acetilbifenil (25,47 mmol) y 0,38 gramos de ácido trifluorometanosulfónico (2,54 mmol).

La mezcla es sumergida en un baño de silicona a 130° C y la reacción es seguida mediante TLC (hexano y hexano acetato 10:1). Después de 12 horas a temperatura constante (nota1), es añadida otra proporción catalítica de ácido (nota 2) en condiciones de temperatura y tiempo idénticas. Dándose por concluida la reacción (nota 3).

El sólido resultante, es tratado con una disolución saturada de carbonato potásico y cloroformo (nota 4), a reflujo a temperatura constante de 60°C. La disolución es filtrada y el sólido lavado con acetona, obteniendo 4,27 gramos (94% rendimiento) de un sólido blanco con punto de fusión (p.f 235-237 °C).

Notas:

1. Mediante TLC se muestra una cantidad considerable de producto de partida sin reaccionar.
2. 2,54 mmol de ácido trifluorometanosulfónico.
3. El sólido obtenido toma una tonalidad negra, mostrando las pruebas de cromatografía baja concentración del producto de partida.
4. El carbonato potásico es empleado para neutralizar los restos de ácido paratoluensulfónico ocluido en el sólido y el cloroformo, con el fin de disolver el sólido.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{H}}(\text{ppm}) = 7.34-7.45(\text{t}, 3\text{H}), 7.48-7.52(\text{t}, 6\text{H}), 7.64-7.7(\text{d}, 6\text{H}), 7.7-7.78(\text{d}, 6\text{H}), 7.79-7.86(\text{d}, 6\text{H}), 7.91(\text{s}, 3\text{H})$.

¹³C-RMN (500 MHz, CDCl₃): $\delta_{\text{C}}(\text{ppm}) = 143,1-141,8-141,0-128,0-125,0-127,6-127,5-127,1-126,8-125,0$

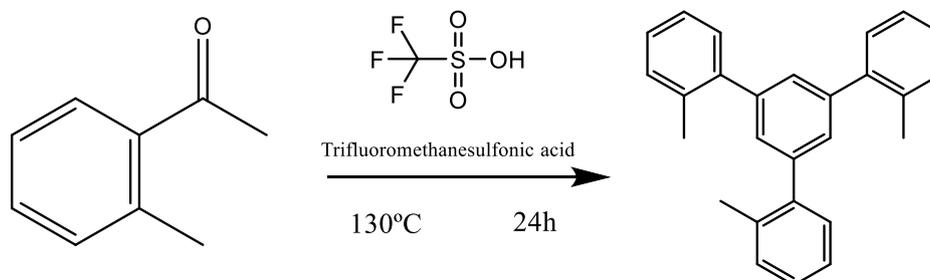
- **Síntesis de 1,3,5-Treitilbenceno (TTB) (3)**



Esquema 4.3: Esquema general de síntesis de 1,3,5-tritolilbenceno catalizado por distintos ácidos.

Catalizado con:

A) Ácido trifluorometanosulfónico (TFMSA)



Esquema 4.3.1: Esquema de síntesis de 1,3,5tribifenilbenceno catalizado por ácido trifluorometanosulfónico.

En un matraz de 50 ml dos bocas, equipado con agitación magnética y refrigerante de bolas, con barrido de nitrógeno para crear atmosfera inerte, se prepara una mezcla de 20 gramos de o-tolil etanona(149 mmol) y 2,23 gramos de ácido trifluorometanosulfónico (14,9 mmol).

La mezcla es sumergida en un baño de silicona, después de 24 horas a temperatura constante se da por concluida la reacción (nota1). Una vez fría es tratada con diclorometano (nota 2), extraída con agua y disolución saturada de sal, dejándolo secar en sulfato de magnesio.

La disolución es filtrada y concentrada al rota-vapor, seguidamente de una recrystalización en metanol (25 ml) y acetona (25 ml) (nota 2).

El residuo obtenido, nuevamente es llevado a sequedad y disuelto en diclorometano para realizar una percolación en columna (nota 3). Recogiendo y concentrando los tubos de interés obtenidos tras ella, concentrando y secándolos a vacío (nota4).

La masa de reacción es recrystalizada nuevamente en acetona y filtrada, se obtienen 10.07 gramos (58% de rendimiento) de un sólido blanco con punto de fusión (p.f. 135-137 °C).

Notas:

1. Mediante TLC se muestra una baja concentración de producto de partida sin reaccionar.
2. Dejándolo cristalizar durante 2 horas a temperatura ambiente.
3. Con el fin de quitar la coloración negruzca de nuestro sólido
4. Obteniéndose una masa untuosa amarillenta-blanquecina

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{H}}(\text{ppm}) = 7.21(\text{s}, 3\text{H}), 7.23(\text{d}, 3\text{H}), 7.24(\text{d}, 3\text{H}), 7.27(\text{t}, 3\text{H}), 7.28(\text{t}, 3\text{H})$.

$^{13}\text{C-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta_{\text{C}}(\text{ppm}) = 141.5-141.3-135.2-130.9-130.2-128.4-127.8-126.2-20.7$

5.-CONCLUSIONES

5.-CONCLUSIONES

En un proyecto sobre el estudio y síntesis de 1,3,5-triarilbencenos derivados se ha procedido a la síntesis de 1,3,5-trifenilbenceno, 1,3,5-tribifenilbenceno y 1,3,5-tritolilbenceno.

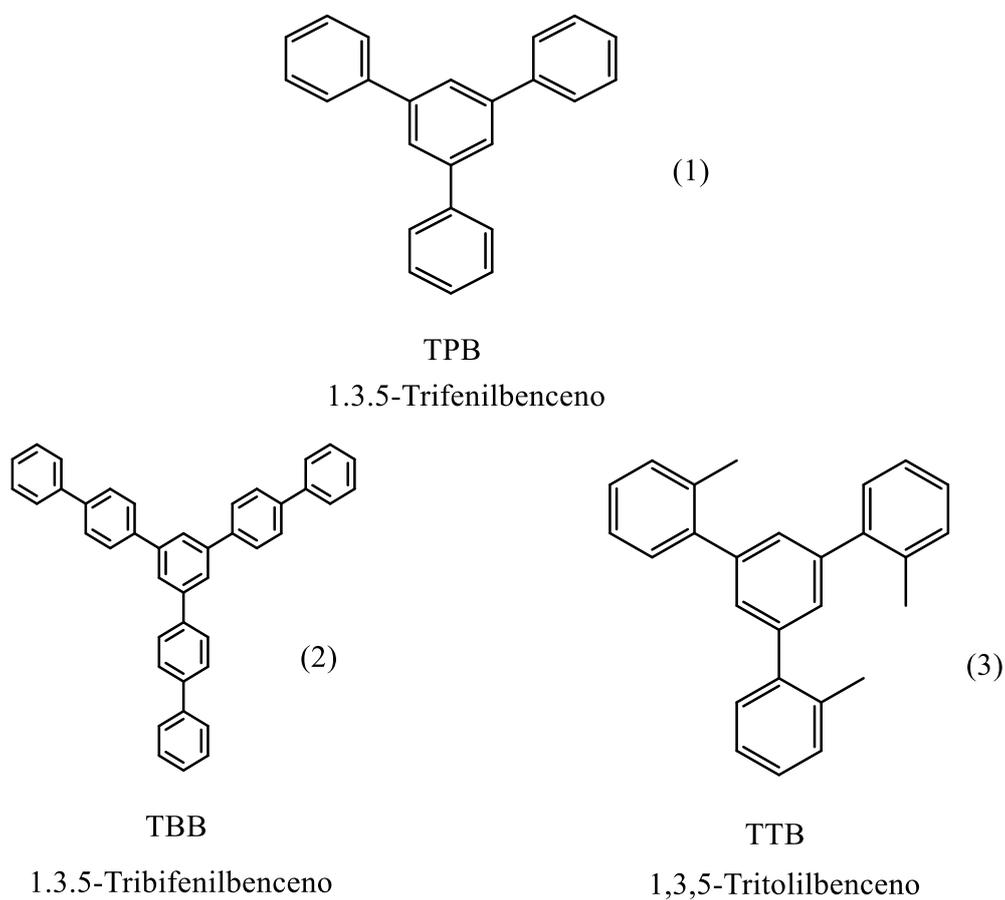
Revisadas y comprobadas experimentalmente las síntesis descritas para los compuestos anteriores, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. La síntesis de 1,3,5-trifenilbenceno (TPB) a partir de acetofenona catalizada con tetracloruro de silicio fue el mejor método de los descritos.
2. En la obtención de 1,3,5-tribifenilbenceno (TBB) y 1,3,5-tritolilbenceno (TTB), la mejor metodología fue mediante la catálisis con ácido trifluorometanosulfónico (TFMSA).

6.-ANEXO. ESPECTROS

6.-ANEXO. ESPECTROS

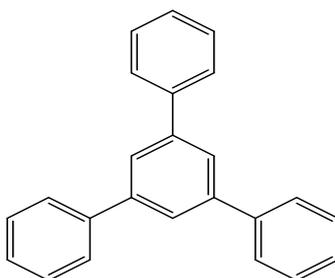
Se incluyen los espectros de los productos finales ordenados por su numeración correlativa (Esquema 6.1).



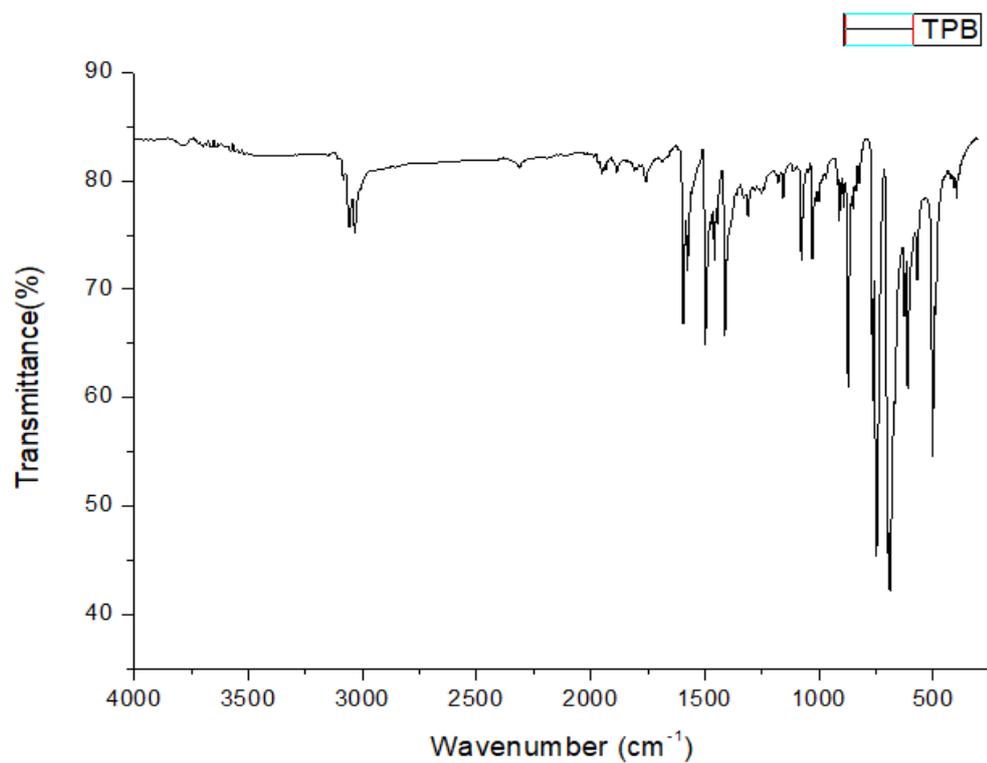
Esquema 6.1: 1,3,5-triarilbenceno derivados.

1,3,5-Trifenilbenceno(TPB) (1)

Sólido blanco con punto de fusión 172-174°C

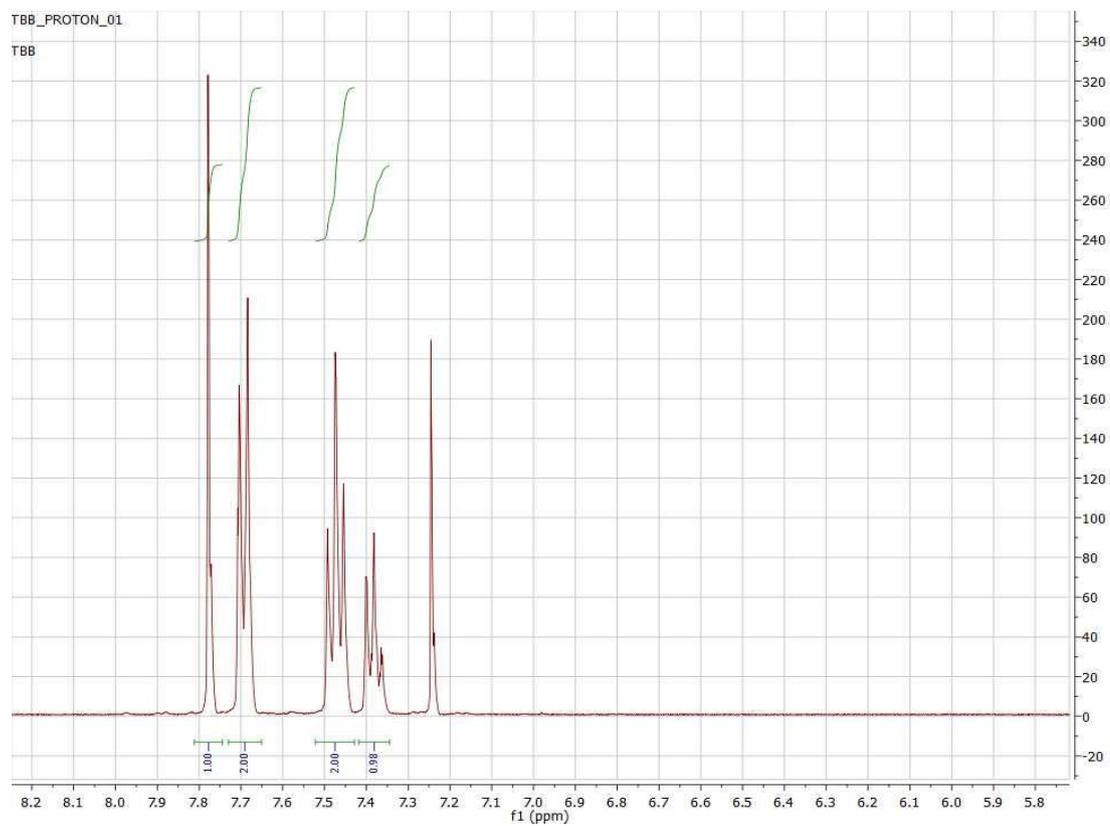


IR



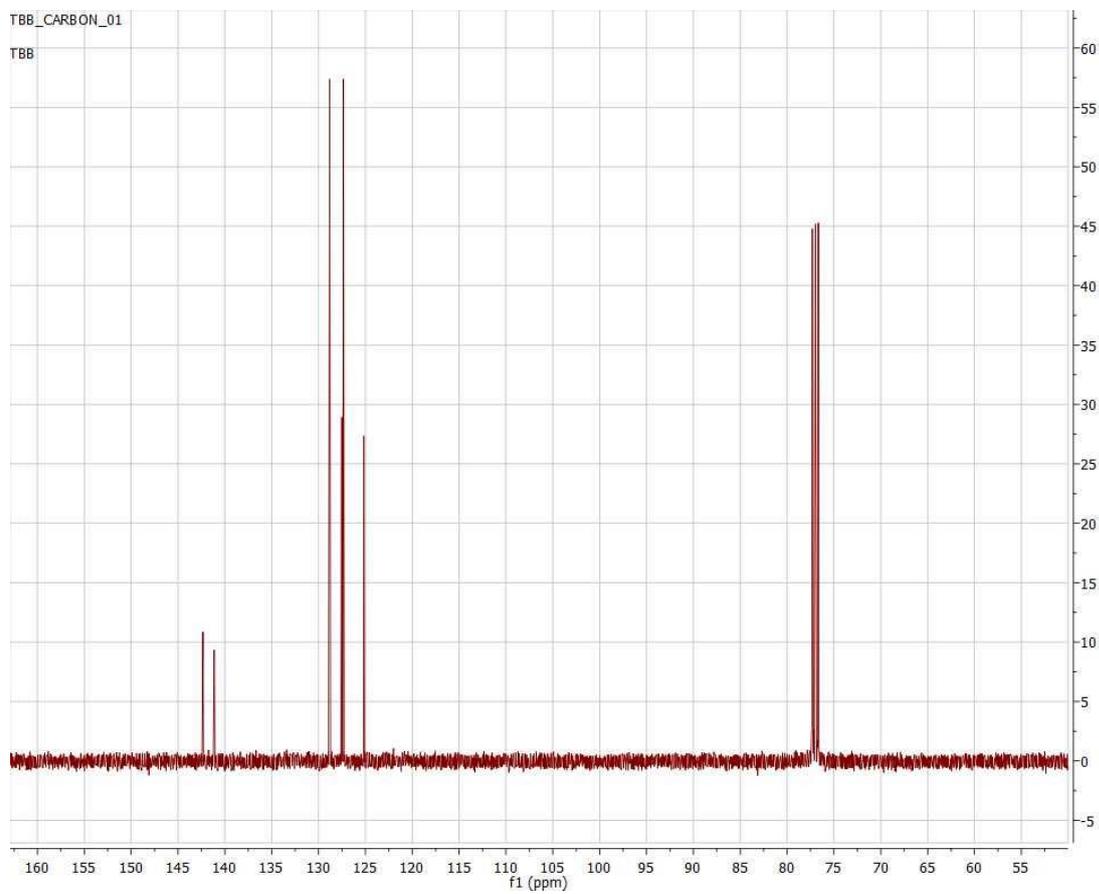
¹H-RMN

Disolvente: CDCl₃



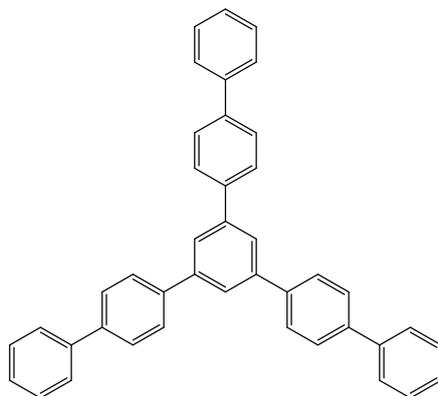
¹³C-RMN

Disolvente: CDCl₃

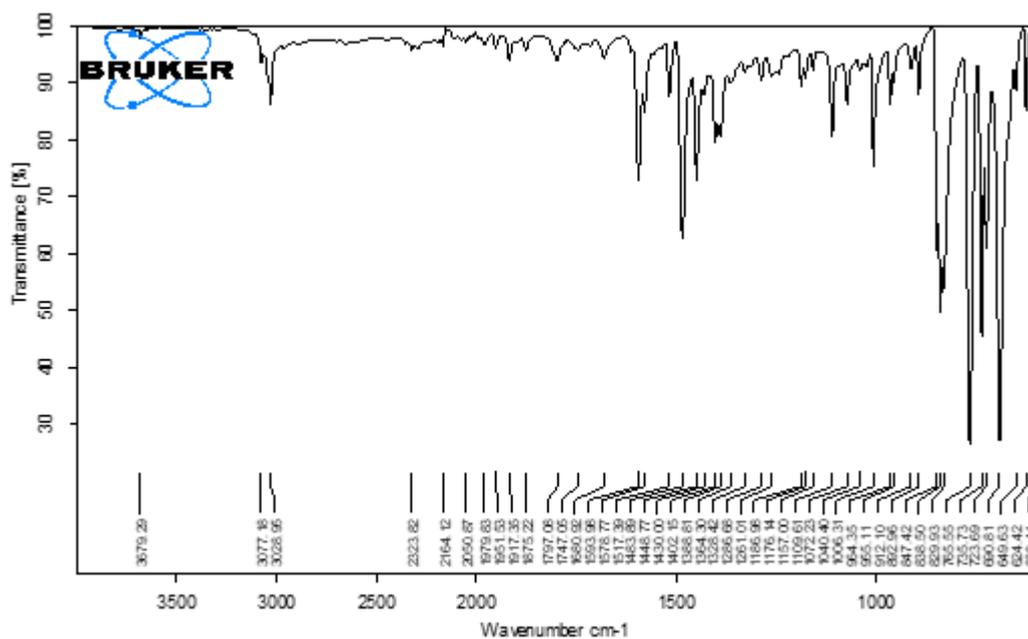


1,3,5-Tribinilbenzeno(TBB) (2)

Sólido blanco con punto de fusión 235-237 °C.

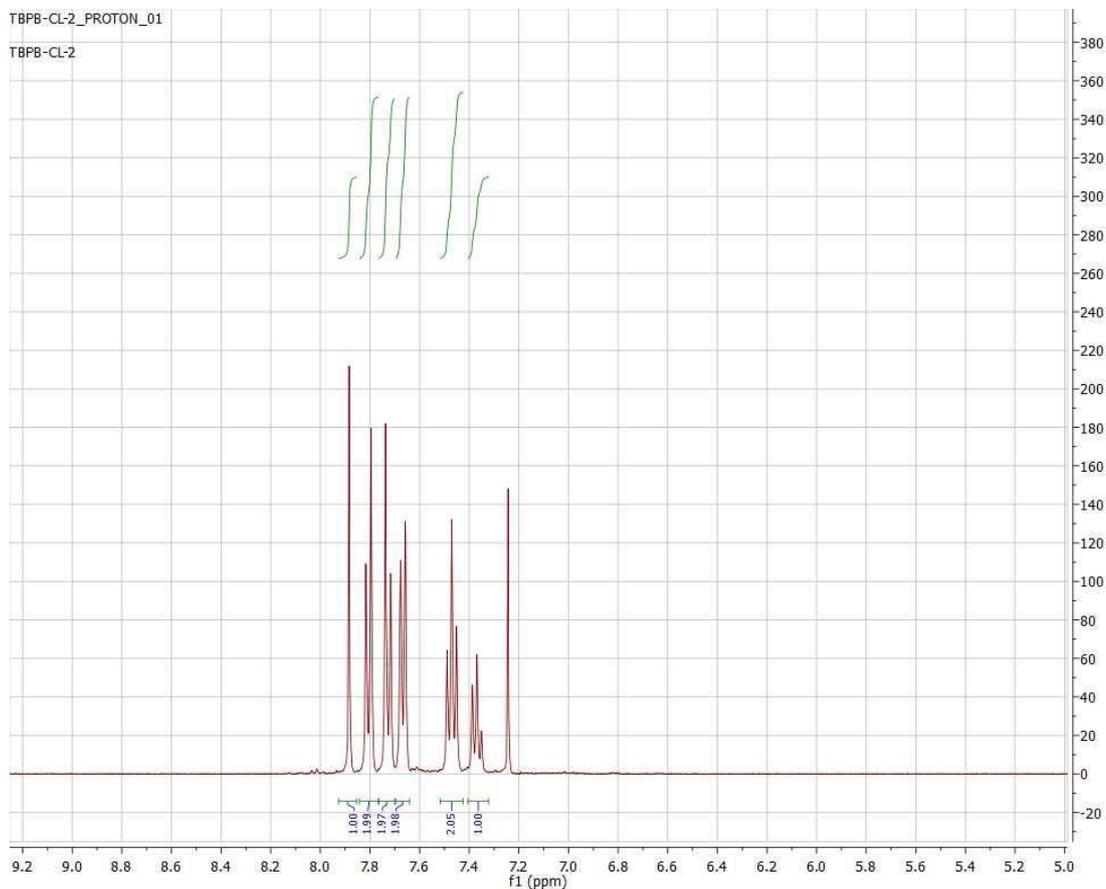


IR



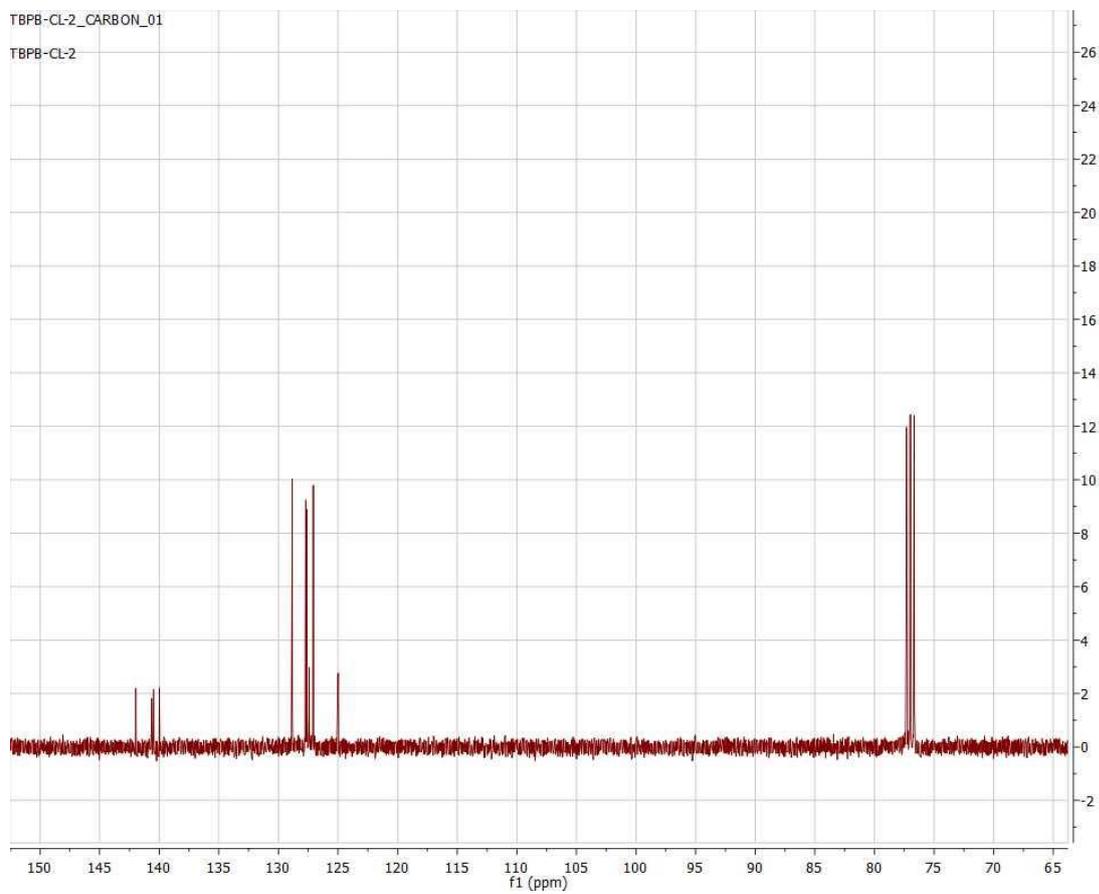
¹H-RMN

Disolvente: CDCl₃



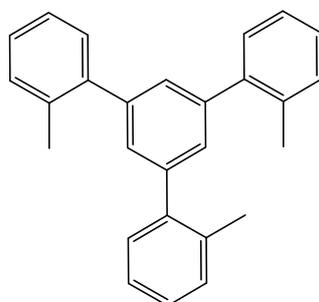
¹³C-RMN

Disolvente: CDCl₃

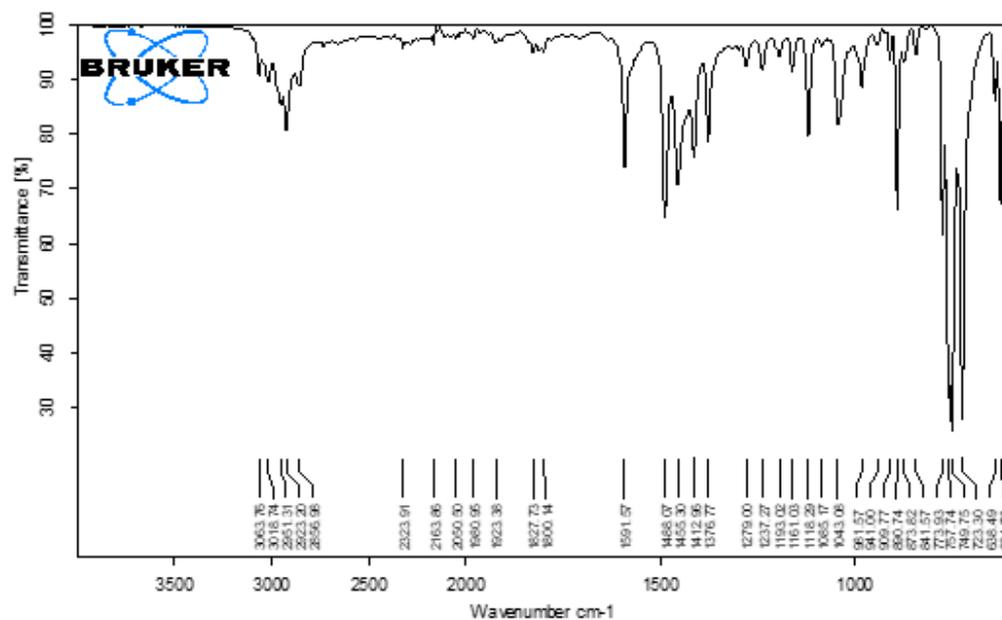


1,3,5-Tritolilbenceno(TTB) (3)

Sólido blanco con punto de fusión 135-137°C.

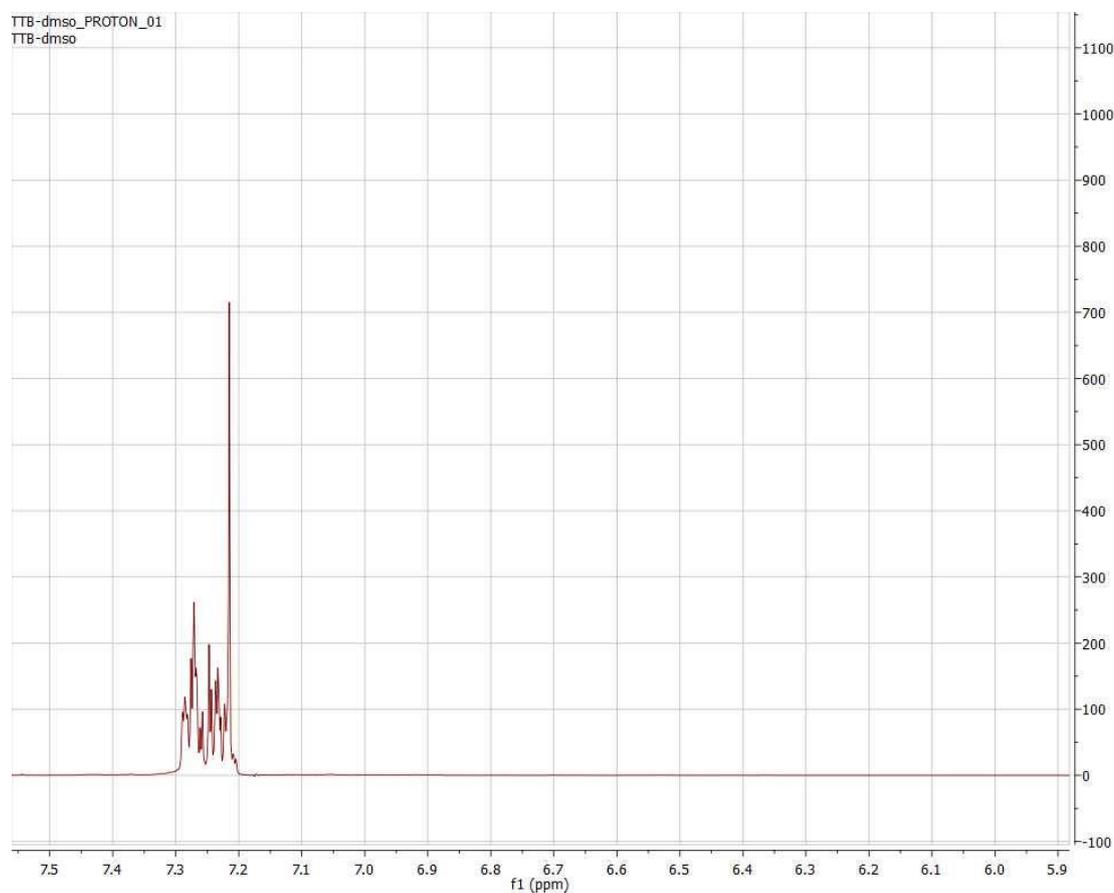


IR



¹H-RMN

Disolvente: DMSO



 ¹³C-RMN

Disolvente: DMSO

