



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Máster en Técnicas Avanzadas en Química.
Análisis y Control de Calidad Químicos

Síntesis de monómeros meta-terfenildicarboxílicos.

Autor: Silvia García Pérez

Tutor: Alfonso González Ortega

RESUMEN.

RESUMEN:

Este trabajo consiste en una incursión en la síntesis de monómeros meta-terfenildicarboxílicos. Mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura se han preparado una serie de ácidos meta-terfenilo-3,3''-dicarboxílicos y otra análoga de ácidos meta-terfenilos-4,4''-dicarboxílicos, con diferentes sustituyentes en la posición 5'.

Tras una revisión bibliográfica se ha determinado el acoplamiento a partir del ácido 3-carboxi-fenilborónico (ácido 4-carboxi-fenilborónico en la otra serie) y los correspondientes derivados de 1,3-dibromobenceno sustituidos en la posición 5', utilizando como catalizador tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0).

Todos los compuestos han sido caracterizados por resonancia magnética nuclear (RMN). Los derivados obtenidos se utilizarán, en investigaciones posteriores a este trabajo, como comonómeros, junto a diaminas, para la obtención de poliamidas utilizadas en membranas.

ABSTACT:

This work consists of an incursion in the synthesis of meta-terphenyl-dicarboxylic acids. A serie of meta-terphenyl-3,3''-dicarboxylic acid and another analog of meta-terphenyl-4,4''-dicarboxylic acid, with different substituents in the 5' position have been prepared through the Suzuki-Miyaura coupling reaction.

After a literature review, the coupling was determined from 3-carboxy-phenylboronic acid (4-carboxy-phenylboronic acid in the other series) and the corresponding derivatives of 1,3-dibromobenzene substituted in the 5 'position, using as catalyst tetrakis (triphenylphosphine) palladium (0).

All compounds have been characterized by nuclear magnetic resonance (NMR). The derivatives will be used, in investigations subsequent to this work, as comonomers, along with diamines, to obtain polyamides used in membranes.

ABREVIATURAS.

- DMF: N, N-dimetilformamida.
- g: Gramo.
- h: Hora
- HOMO: Orbital molecular ocupado de mayor energía (Highest Occupied Molecular Orbital)
- LUMO: Orbital desocupado de menor energía (Lowest Unoccupied Molecular Orbital)
- M: Molar.
- Min: Minuto.
- mg: Miligramo.
- mL: Mililitro.
- mmol: Milimol.
- TMS: Tetrametilsilano.
- °C: Grado centígrado.

ABREVIATURAS EMPLEADAS EN RMN.

- RMN: Resonancia magnética nuclear.
- RMN de ^1H : Resonancia magnética nuclear de protón.
- RMN de ^{13}C : Resonancia magnética nuclear de carbono 13.
- δ : Desplazamiento químico.
- Hz: Hertzios.
- J: Constante de acoplamiento.
- ppm: Partes por millón.
- s: Singlete.
- d: Doblete.
- t: Triplete.
- m: Multiplete.
- br: Señal ancha (broad)

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	11
1.1. EMPLEO DE DERIVADOS DE META-TERFENILO COMO MONÓMEROS.....	12
1.2. REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO DE SUZUKI-MIYAUURA.	14
1.2.1. ELECCIÓN DEL CATALIZADOR Y DE LOS REACTIVOS.....	16
2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	19
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	21
3.1. CONSIDERACIONES GENERALES.	21
3.1.1. OBTECIÓN DEL FRAGMENTO CON EL GRUPO CARBOXILO.	22
3.1.2. REACCION DE ACOLPLAMIENTO DE SUZUKI-MIYAUURA.	23
3.2. OBTENCIÓN DE LOS DERIVADOS DEL GRUPO A.	28
3.3. OBTENCIÓN DE LOS DERIVADOS DEL GRUPO B.	29
3.4. OBTENCIÓN DE LOS DERIVADOS DEL GRUPO C.	30
3.5. CARACTERIZACIÓN DE LOS DERIVADOS.	32
3.5.1. SERIE DEL ÁCIDO META-TERFENILO-3, 3''-DICARBOXÍLICO.....	32
3.5.2. SERIE DEL ÁCIDO META-TERFENILO-4, 4''-DICARBOXÍLICO.....	33
3.5.3. GRUPO A.....	35
3.5.4. GRUPOS B Y C.	36
4. CONCLUSIONES.....	39
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	41
5.1. SÍNTESIS DE LOS REACTIVOS DE PARTIDA	41
5.1.1. SÍNTESIS DEL ÁCIDO 4-BORONICOBENZÓICO	41
5.1.2. SÍNTESIS DEL ÁCIDO 3-BORONICOBENZÓICO.	42
5.1.3. SÍNTESIS DE (3,5-DIBROMOFENIL) TRIMETILSILANO.	42
5.2. SINTESIS DE DERIVADOS META-TERFENILO-DICARBOXÍLICO.....	44

5.2.1. SÍNTESIS DEL ÁCIDO 5'-TERT-BUTIL-META-TERFENILO-3,3''-DICARBOXÍLICO.	44
5.2.2. SÍNTESIS DEL ÁCIDO META-TERFENILO-3,3''-DICARBOXÍLICO.	45
5.2.3. SÍNTESIS DEL ÁCIDO 5'-TRIMETILSILILO-META-TERFENILO-3,3''- DICARBOXÍLICO.....	47
5.2.4. SÍNTESIS DEL ÁCIDO 5'-TERT-BUTIL-META-TERFENILO-4,4''-DICARBOXÍLICO.	48
5.2.5. SÍNTESIS DEL ÁCIDO META-TERFENILO-4,4''-DICARBOXÍLICO.	49
5.2.6. SÍNTESIS DEL ÁCIDO 5'-TRIMETILSILILO-META-TERFENILO-4,4''- DICARBOXÍLICO.....	51
6. BIBLIOGRAFÍA	53
7. LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS.....	55
ANEXO.....	57
ÁCIDO 4-BORONICOBENZÓICO	57
ESPECTRO ¹ H.....	57
ESPECTRO ¹³ C.....	57
ÁCIDO 3-BORONICOBENZÓICO	58
ESPECTRO ¹ H.....	58
ESPECTRO ¹³ C.....	58
(3,5-DIBROMOFENIL) TRIMETILSILANO.....	59
ESPECTRO ¹ H.....	59
ESPECTRO ¹³ C.....	59
ÁCIDO 5-TERT-BUTIL-META-TERFENILO-3,3''-DICARBOXÍLICO.	60
ESPECTRO ¹ H.....	60
ESPECTRO ¹³ C.....	60
ÁCIDO META-TERFENILO-3,3''-DICARBOXÍLICO	61
ESPECTRO ¹ H.....	61

ESPECTRO ¹³ C.....	61
ÁCIDO 5'-TRIMETILSILILO-META-TERFENILO-3,3''-DICARBOXÍLICO	62
ESPECTRO ¹ H.....	62
ESPECTRO ¹³ C.....	62
ÁCIDO 5'-TERT-BUTIL-META-TERFENILO-4,4''-DICARBÓXILICO.	63
ESPECTRO ¹ H.....	63
ESPECTRO ¹³ C.....	63
ÁCIDO META-TERFENILO-4,4''-DICARBOXÍLICO	64
ESPECTRO ¹ H.....	64
ESPECTRO ¹³ C.....	64
ÁCIDO 5'-TRIMETILSILILO-META-TERFENILO-4,4''-DICARBOXÍLICO.....	65
ESPECTRO ¹ H.....	65
ESPECTRO ¹³ C.....	65

1. INTRODUCCIÓN

Los materiales poliméricos se llevan usando desde tiempos prehistóricos. Los polímeros son abundantes en la naturaleza y en los sistemas vivos. Materiales como la madera, cuero y las fibras naturales han adquirido un gran uso. Mientras los polímeros naturales conservan sus propiedades intrínsecas, actualmente los materiales sintéticos se utilizan más. Los primeros materiales poliméricos sintetizados por el ser humano, creados por modificación de los materiales naturales, fueron en la segunda parte de la década de los 90. En el periodo 1950-1970 se empezó a generar de manera industrial los polímeros. Estos primeros polímeros son los llamados plásticos en nuestra sociedad.¹

Un polímero es un compuesto orgánico, natural o sintético, de elevado peso molecular constituido por unidades estructurales repetitivas que se componen básicamente de carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno. Dan lugar a cadenas de gran tamaño formadas por la unión covalente de varias unidades monoméricas, por lo tanto este tipo de compuestos son macromoléculas.

Estos compuestos se producen por la unión de cientos de miles de moléculas pequeñas denominadas monómeros. Los monómeros son los pequeños eslabones que se repiten para formar un polímero mediante un proceso llamado polimerización. Los productos obtenidos son cadenas de gran tamaño, de las formas más diversas. Algunas son lineales mientras que otras poseen ramificaciones. Cuando el polímero se obtiene mediante la unión de un mismo tipo de monómero dan lugar a homopolímeros, mientras que cuando se tienen monómeros diferentes se obtienen heteropolímeros (también llamados copolímeros).²

POLÍMEROS	
HOMOPOLÍMERO	HETEROPOLÍMERO
LINEAL	RAMIFICADO

TABLA 1. Tipos de polímeros mencionados.

Hay infinidad de compuestos químicos que se utilizan como monómeros, en este Trabajo Fin de Máster se van a tratar derivados meta-terfenil dicarboxílicos como monómeros.

1.1. EMPLEO DE DERIVADOS DE META-TERFENILO COMO MONÓMEROS

El terfenilo es un hidrocarburo policíclico que consiste en un anillo de benceno central con dos sustituyentes fenilo, y que posee una deslocalización extendida. Esta deslocalización hace que estos compuestos posean una elevada estabilidad térmica. Dependiendo de la posición de unión de los tres ciclos que componen este derivado se tendrá un terfenilo u otro:

ORTO-TERFENILO	META-TERFENILO	PARA-TERFENILO

Tabla 2. Isómeros del terfenilo

En este trabajo se utiliza el isómero meta. La numeración de las posiciones es la siguiente:

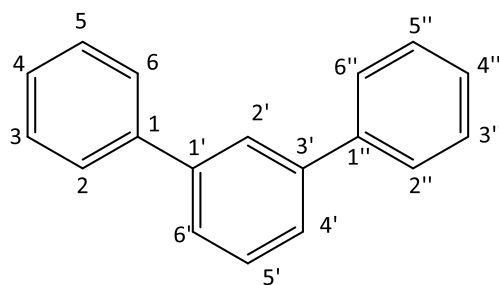


Figura 1. Molécula de meta-trifenileno con numeración en sus posiciones

Cuando se sustituye la molécula con dos grupos carboxilos, permite una posterior funcionalización a cloruros de ácido, más reactivos, y que, cuando se hacen reaccionar con compuestos que poseen diaminas, exceptuando diaminas terciarias, dan lugar a poliamidas en reacciones de polimerización:

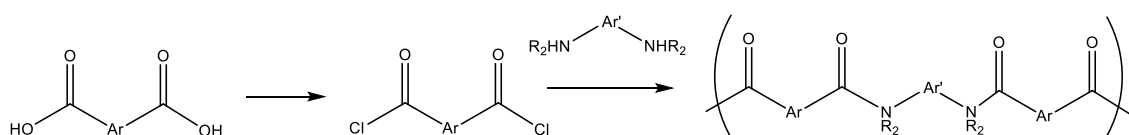
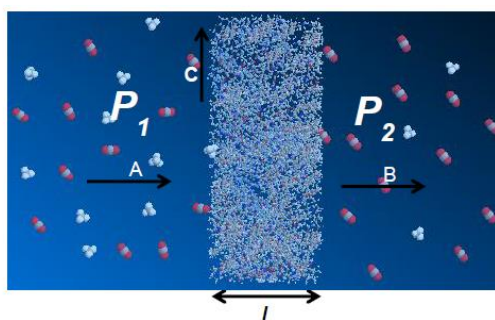


Figura 2. Obtención de poliamidas. Ar y Ar' hacen referencia a los derivados aromáticos que poseen los grupos funcionales. Los derivados aromáticos pueden ser iguales en los dos monómeros o ser diferentes.

Las poliamidas se han utilizado como material polimérico a la hora de generar membranas por el Grupo de Investigación SMAP (Superficies y Materiales Porosos) de la Universidad de Valladolid.³⁻⁵

Una membrana se puede definir como una región física que actúa de barrera entre dos fluidos a través de ella, dando lugar a un proceso de separación. De tal manera que la membrana separa una corriente de fluido inicial en dos corrientes alternativas: permeado, que es el fluido que atraviesa la membrana; y un concentrado que se corresponde con los componentes que no atraviesan la membrana.⁶



A: Alimentación; B: Permeado; C: Concentrado; l: espesor, P_1, P_2

Figura 3. Proceso de separación de gases en una membrana densa

Una de las aplicaciones de las membranas consiste en la separación de gases en un fluido, que es para lo que se van a utilizar las poliamidas obtenidas a partir de los monómeros derivados de meta-terfenilos. Este tipo de membranas deben tener elevados valores de permeabilidad (que dejen pasar gran cantidad de fluido a través de ellas) y elevados valores de selectividad (capacidad de separar unas moléculas determinadas sin separar otras a su vez). Ambas propiedades son inversamente proporcionales, ya que cuanto mayor permeabilidad posee una membrana, menor es su selectividad, lo cual es un inconveniente.⁶ El uso de materiales poliméricos para obtener las membranas es muy útil ya que, debido a la gran variedad de polímeros que se pueden obtener, se pueden modificar los valores de permeabilidad y selectividad para que sean adecuados al proceso de separación que se requiera.⁷

1.2. REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO DE SUZUKI-MIYAURA.

La reacción principal para la síntesis de los productos finales es la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura. Es una reacción catalizada por un metal, generalmente paladio, entre un alquín (vinil), aril, o alquínil organoborato (generalmente un ácido borónico o un éster borónico, en casos especiales se puede utilizar aril trifluoroborano) y un haluro o triflato en condiciones básicas. Esta reacción se utiliza para generar enlaces carbono-carbono obteniendo sistemas conjugados de alquenos, estirenos o biaril compuestos⁸.

La primera publicación de esta reacción fue en el 1981⁸. Desde entonces la reacción ha sido muy estudiada debido a su gran importancia, además fue galardonada con el Premio Nobel de Química en el año 2010⁹.

El mecanismo de reacción consta de tres etapas:

- i. Adición oxidante.
- ii. Transmetalación.
- iii. Eliminación reductora. Regeneración del catalizador y obtención del producto de acoplamiento.

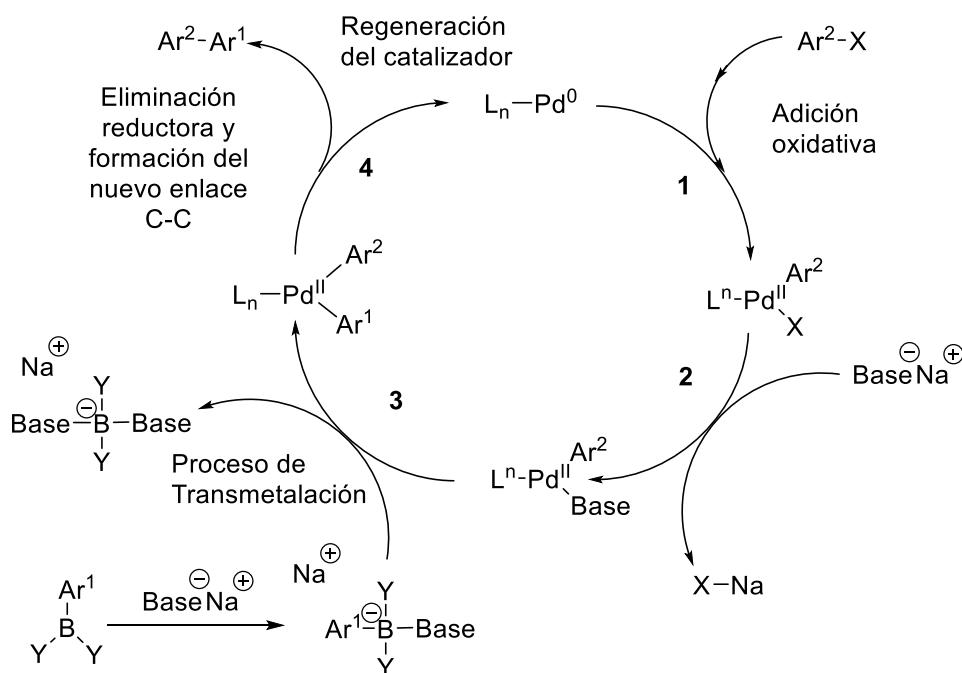


Figura 4. Esquema catalítico de la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura

La primera etapa es una adición oxidante. Es la etapa determinante de la velocidad en el ciclo catalítico. Se produce una oxidación del centro metálico del catalizador pasando de Pd (0) a Pd (II), ya que se adicionan los dos electrones del enlace X-Y del reactivo.

En este tipo de reacciones, sobre todo en el estado de transición, que supone juntar los dos reactivos, es desfavorable termodinámicamente, por conceptos de entropía, ya que se parten de dos moléculas para acabar teniendo sólo una. Además el derivado de paladio posee cuatro sustituyentes (el catalizador utilizado en este TFM es tetrakis (trifenilfosfina) paladio, Pd (PPh₃)₄), lo cual hace que sea una molécula muy voluminosa, por lo que dificulta la aproximación de los reactivos. La ventaja de este catalizador es que cuanto mayor es el número de ligandos fosfinas que posee el metal, mayor densidad electrónica posee lo que le confiere mayor basicidad, haciendo que el par electrónico que tiene que aportar sea más fácilmente oxidable. Por todo ello es la etapa que posee una energía de activación mayor ¹⁰.

A continuación tiene lugar la transmetalación, la cual es iniciada por una base para facilitar la transferencia del grupo arilo o alquilo del organoborato al complejo de paladio.

Por último tiene lugar el proceso de eliminación reductora. Para que tenga lugar este proceso tiene que existir una interacción entre los dos orbitales de los ligandos que se van a eliminar. Por lo que tienen que encontrarse en una posición relativa *cis*. Si los ligandos estuvieran en *trans* respectivamente no se podría dar la eliminación reductora^{11,12}. Los ligandos voluminosos favorecen este proceso, ya que conforme aumenta su tamaño, existirá una mayor repulsión entre ellos generando una tendencia a encontrarse lo más lejos posibles, haciendo que los ligandos que queremos que interactúen se encuentren más cerca en el espacio, favoreciendo la interacción orbital.^{10,12}

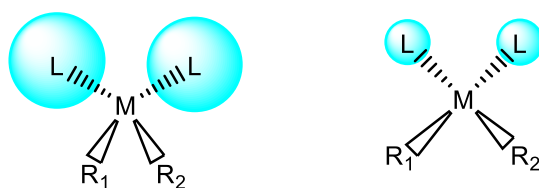


Figura 5. Comparativa del efecto del tamaño de los ligandos del catalizador en el proceso de eliminación reductora

1.2.1. ELECCIÓN DEL CATALIZADOR Y DE LOS REACTIVOS.

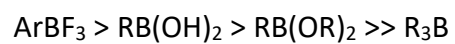
Desde los 80 la reacción de Suzuki se ha mejorado considerablemente. Los ligandos que se utilizan en el catalizador de paladio son ricos en electrones, facilitando la etapa de adición oxidante, y voluminosos, facilitando el solapamiento orbital de la eliminación reductora. Debido a ello uno de los ligandos más habituales son las fosfinas¹³.

La especie electrofílica son los derivados halogenados que llevan el uno de los restos hidrogenocarbonados que se quieren acoplar. Los haluros de arilo son activados por grupos extractores de densidad electrónica en las posiciones orto o para, lo que aumenta su reactividad en adiciones oxidantes comparado con los grupos dadores de densidad electrónica. Teniendo en cuenta el grupo saliente, es decir, el halógeno correspondiente el orden de reactividad es el siguiente:¹⁴.



Como boranos se emplean ácidos borónicos, ésteres y trifluoro derivados. La reactividad del borano se pone en juego en la etapa de transmetalación. Esta etapa es una reacción

ácido/base por lo que su reactividad dependerá de su acidez de Lewis. Los grupos extractores de densidad electrónica aumentan la reactividad del borano, de tal manera que la tendencia general de la reactividad de estos compuestos es la siguiente:



La selección del borano depende de su compatibilidad con su pareja electrófila y con el resto R del borano que se desee ^{14,10}.

2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

Los objetivos del presente Trabajo Fin de Máster son los siguientes:

1. Preparación y caracterización de una serie de tres derivados del ácido meta-terfenilo-3,3''-dicarboxílico, modificando el sustituyente en la posición 5' con hidrógeno, tert-butilo y trimetilsililo.
2. Preparación y caracterización de una serie de tres derivados del ácido meta-terfenilo-4,4''-dicarboxílico, modificando el sustituyente en la posición 5' con hidrógeno, tert-butilo y trimetilsililo.

Para llevar a cabo estos objetivos se ha procedido según el siguiente plan de trabajo:

1. Búsqueda y lectura de documentación bibliográfica sobre el tema de trabajo asignado.
2. Síntesis y caracterización de los productos iniciales, siguiendo protocolos establecidos y optimizándolos si fuera necesario, incluyendo el trabajo en atmósfera inerte.
3. Redacción de la memoria y preparación de la presentación oral de la misma.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Este trabajo se centra en la síntesis química de los siguientes seis derivados, agrupados en dos series:

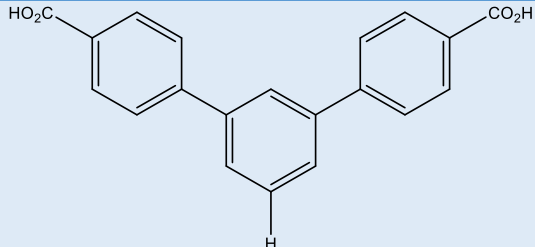
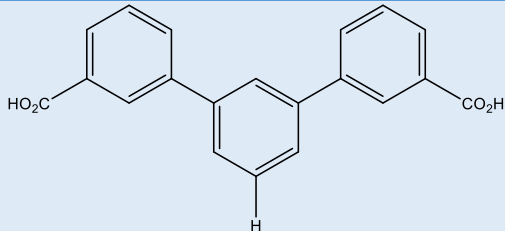
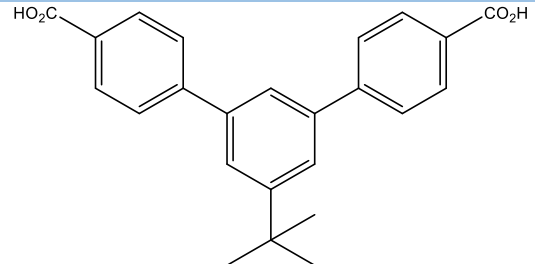
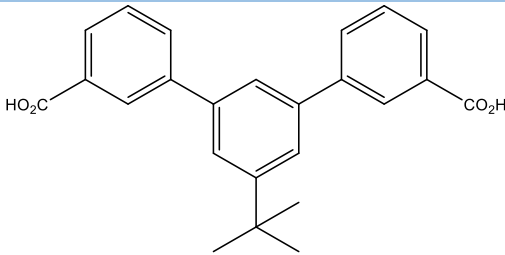
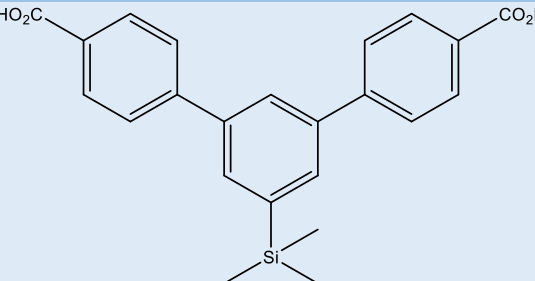
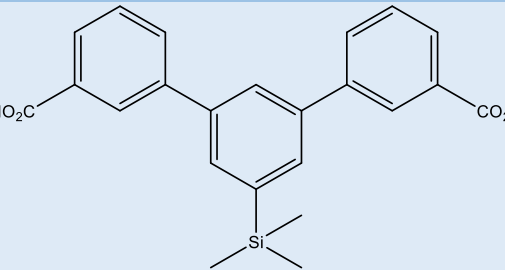
GRUPO	SERIE DEL ÁCIDO META-TERFENILO-3, 3''-DICARBOXÍLICO	SERIE DEL ÁCIDO META-TERFENILO-4, 4''-DICARBOXÍLICO
GRUPO A		
GRUPO B		
GRUPO C		

TABLA 3. Serie de productos de síntesis del TFM

En el primer apartado se van a realizar unas consideraciones generales que sirven para todas las reacciones y posteriormente se tratarán cuestiones correspondientes a cada grupo de compuestos, ya que se han observado diferencias dependiendo de cuál sea sustituyente de la posición 5', pero, dentro de un mismo grupo, no se han observado diferencias en cuanto a la posición de los sustituyentes carboxilos.

3.1. CONSIDERACIONES GENERALES.

La reacción de Suzuki es la etapa clave del proceso de síntesis. En nuestro caso es una doble reacción de acoplamiento, de tal manera que se pueden tener dos posibles rutas sintéticas^a:

^a En el ejemplo se utiliza una de las series de los derivados sintetizados, para los derivados de la otra serie se realizarían las mismas consideraciones.

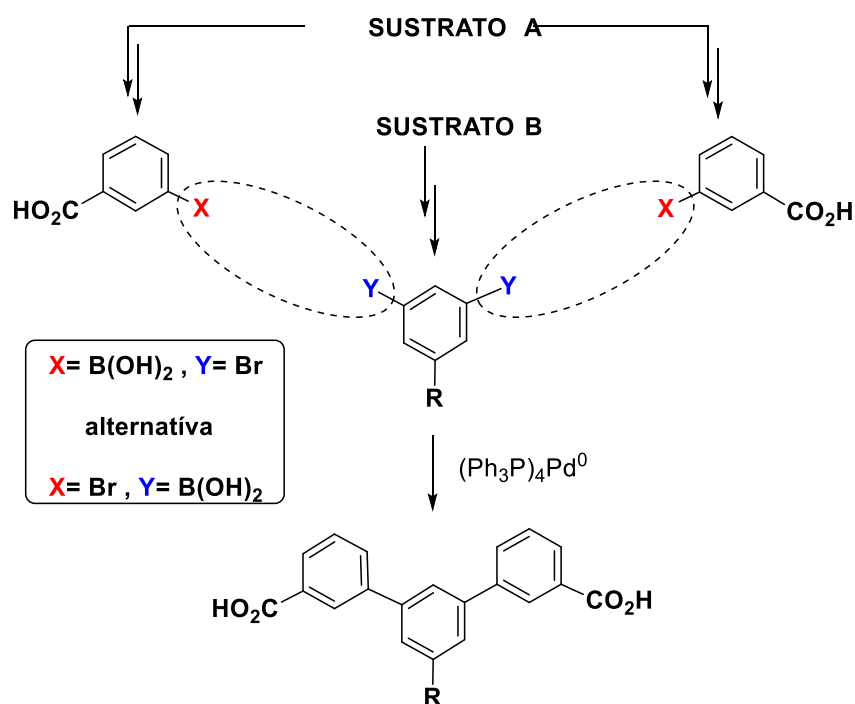


Figura 6. Posibles rutas sintéticas para la obtención de los productos buscados. Para los derivados con los grupos carboxilo en las posiciones 3 y 3' sería análogo.

Ambas rutas son factibles, pero se eligió aquella en la que el derivado de ácido benzoico tenía a su vez el sustituyente borónico. Lo cual es debido a que si se quiere tener el derivado diborado con el resto R a determinar hay que partir del dihalogenuro de bromo transformando los sustituyentes bromados por los borados. Este paso se evita si se parte de este sustrato como halogenuro. A su vez la información bibliográfica obtenida en síntesis de sustratos semejantes empleaba el derivado de ácido benzoico con el grupo borónico integrado¹⁵⁻¹⁸.

3.1.1. OBTENCIÓN DEL FRAGMENTO CON EL GRUPO CARBOXILO.

En todos los casos se parte del éster comercial, el cual cuando es tratado con una disolución acuosa de hidróxido sódico al 10% y manteniéndolo 30 min a reflujo da lugar a la sal sódica correspondiente. Cuando se hace reaccionar esta sal con ácido sulfúrico da lugar al derivado carboxílico deseado:

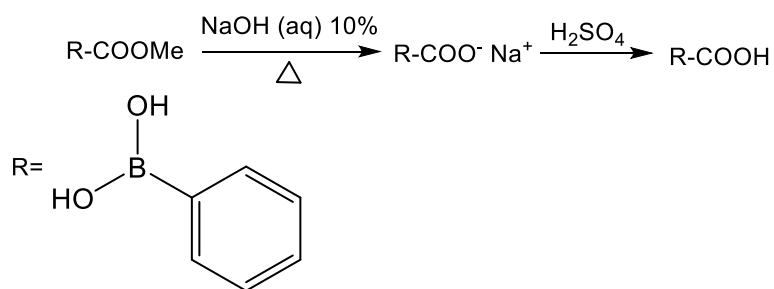


Figura 7. Obtención del fragmento que posee en grupo carboxilo a partir del éster comercial.

Es una reacción sencilla que no acarreo problemas. Además se obtuvo el compuesto deseado con un rendimiento superior al 90%.

3.1.2. REACCION DE ACOLPLAMIENTO DE SUZUKI-MIYAURA.

Una vez se tienen los reactivos de partida, se realiza la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura. Para ello se lleva a cabo el siguiente procedimiento:

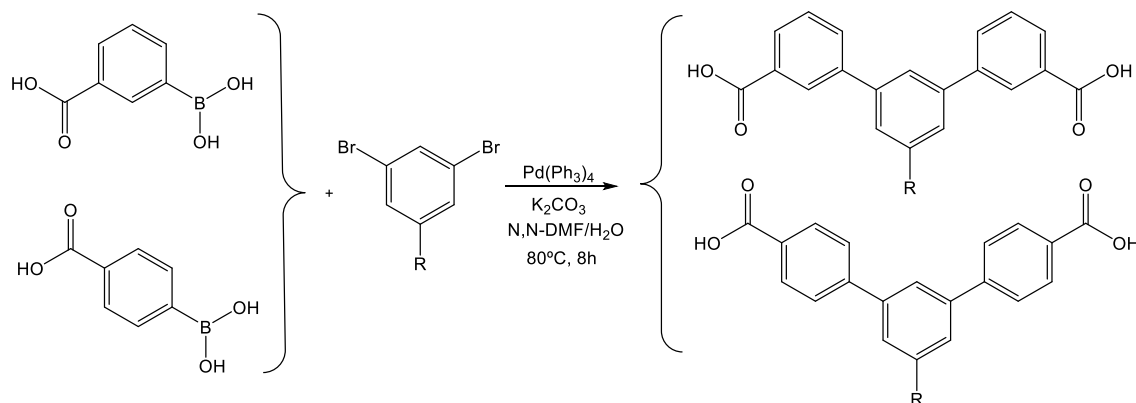


Figura 8. Reacción de acoplamiento y condiciones para la obtención de los diferentes productos

El catalizador que se ha utilizado ha sido tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0).

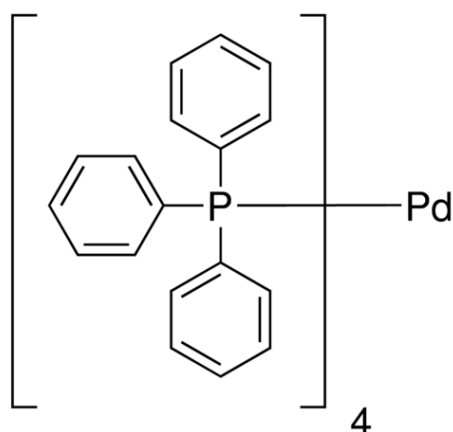


Figura 9. Tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0).

Es un catalizador comercial el cual, debido a sus ligandos, le hace muy adecuado para catalizar la reacción.

La primera etapa consiste en una adición oxidante entre el metal del catalizador y el enlace Br-C del reactivo bromado. Al tener un enlace polar R-X se produce una adición oxidante de tipo S_N2, la cual se inicia con un ataque S_N2 por el par electrónico del metal sobre el C. De tal manera que el nucleófilo es el metal, por lo que es favorable que se encuentre en bajos estados de oxidación, y además, los ligandos trifenil fosfina actúan como ligandos dadores de densidad electrónica, debido al par electrónico libre que posee el átomo de fósforo, lo cual favorece la basicidad del centro metálico.

El par electrónico del metal se introduce en el orbital antienlazante del enlace C-Br, y el par electrónico del enlace polar se introduce en el orbital vacío del metal.

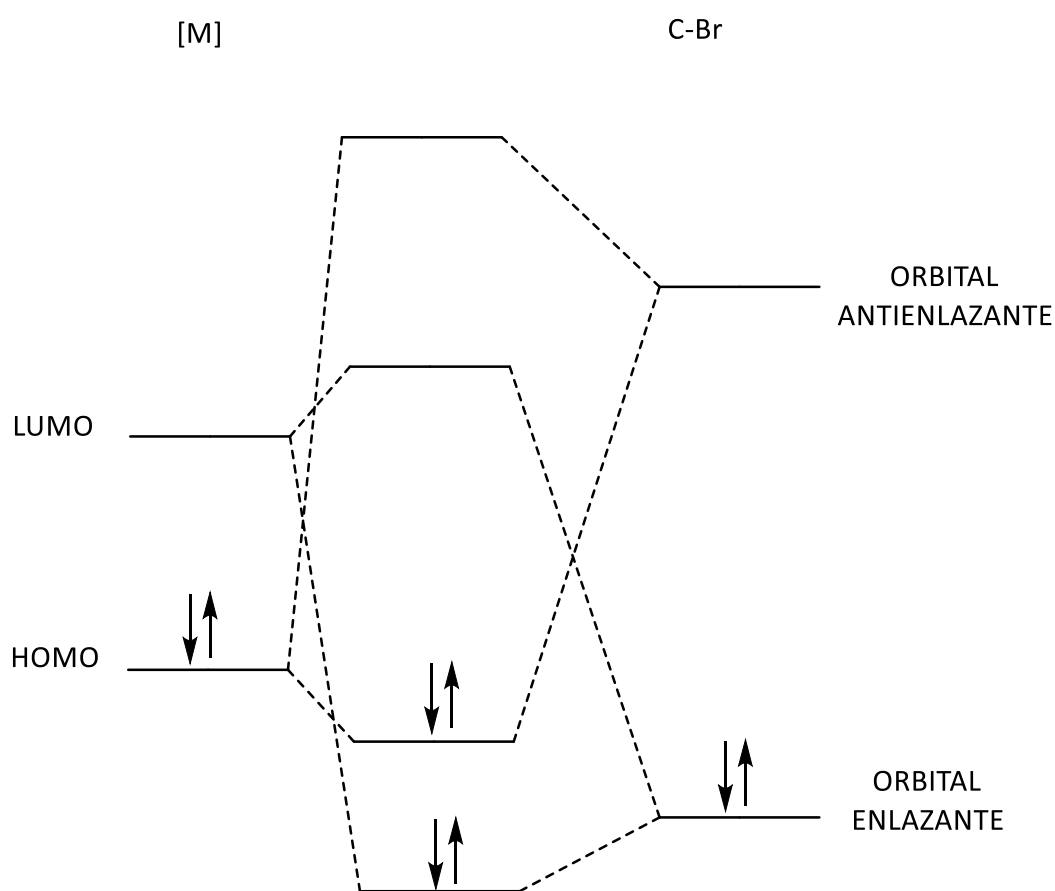


Figura 10. Reorganización electrónica en la etapa de adición oxidante.

En disolución, el derivado de paladio puede perder uno o dos de sus ligandos pudiendo dar lugar a otros dos derivados, que poseen el mismo poder catalítico:

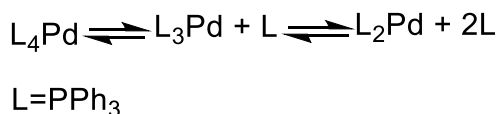


Figura 11. Equilibrios que puede sufrir el derivado de paladio en disolución.

Como se pueden tener varias especies catalíticas, se va a representar el número de ligandos del catalizador como n .

Una vez se encuentran en el mismo medio de reacción ambos reactivos se produce el ataque S_N2 del metal sobre el átomo de carbono:

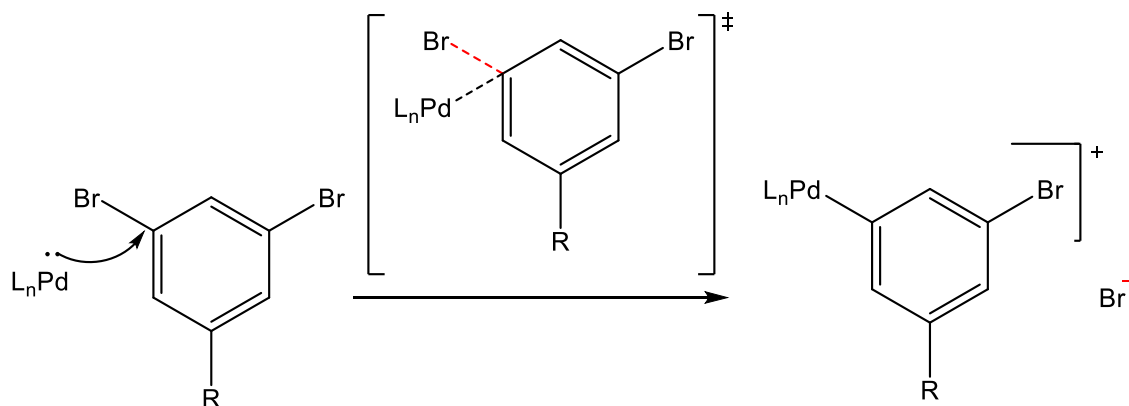


Figura 12. Ataque del par electrónico del paladio sobre el átomo de carbono.

Destacar que este ataque conlleva una inversión de la configuración del átomo de carbono, en nuestro caso ese átomo no es un estereocentro por lo que no afecta.

Posteriormente se coordina el anión sobre el paladio para obtener una molécula neutra. Esta coordinación es una etapa muy importante ya que se pueden obtener dos complejos diferentes: la especie *cis* y la especie *trans*.

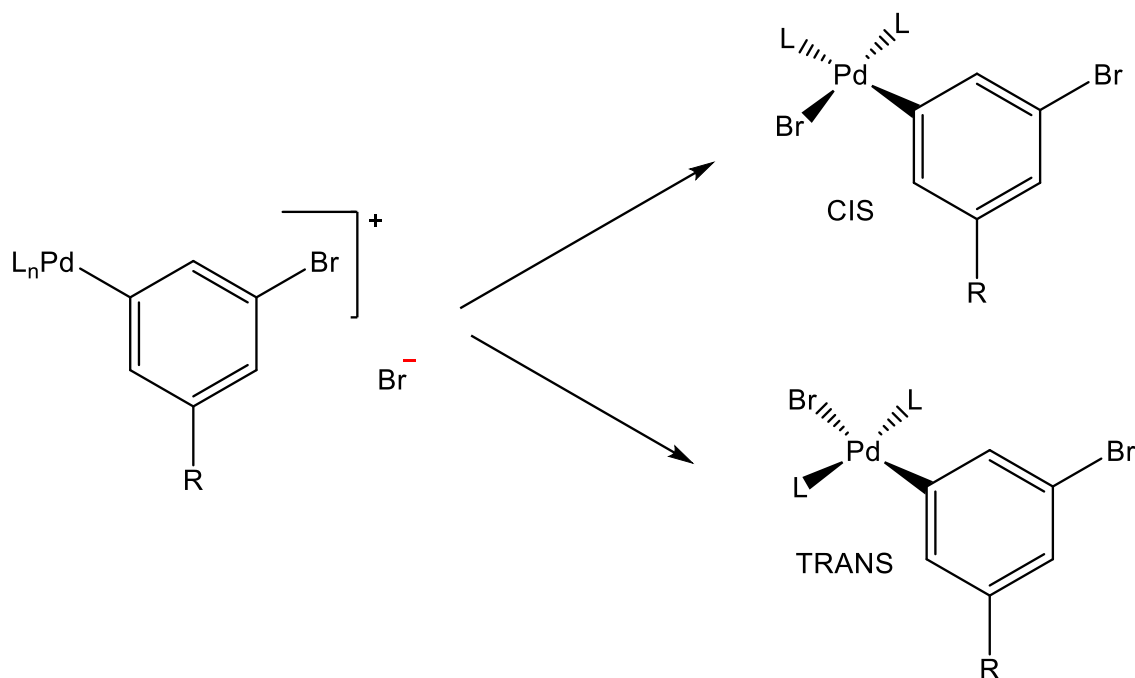


Figura 13. Posibles especies que se obtienen al finalizar la etapa de adición oxidante.

La especie que se forme en esta etapa es muy importante ya que determinará si la etapa de eliminación reductora requiere de una mayor o menor energía de activación.

A continuación tienen lugar dos transmetalaciones para obtener el complejo que posee los dos fragmentos hidrocarbonados que se quieren acoplar:

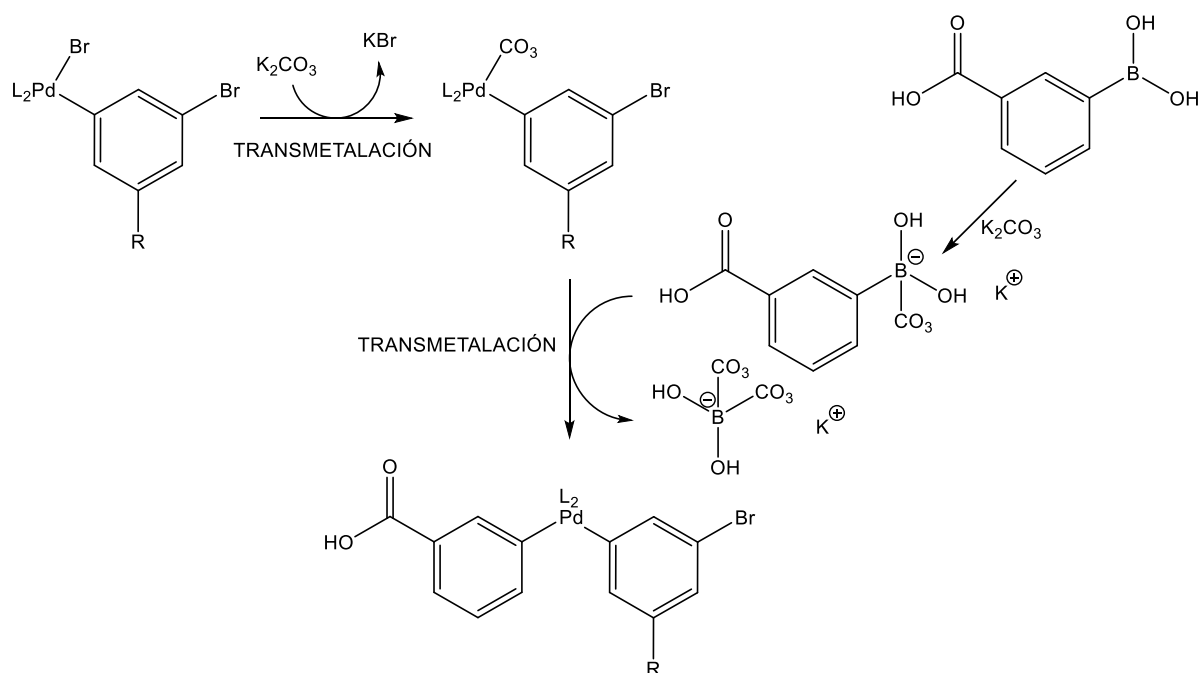
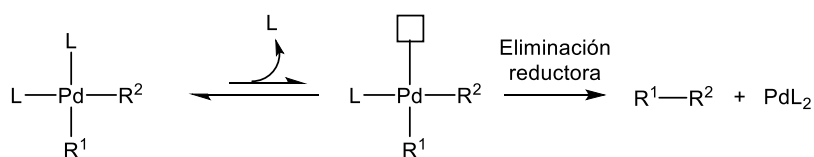


Figura 14. Etapas de transmetalación.

La siguiente etapa es la eliminación reductora. En esta etapa es donde entra en juego la disposición relativa de los ligandos del metal, ya que hay variaciones en el valor de la energía de activación dependiendo de cómo se encuentren, ya que para que se produzca la eliminación se necesita que haya interacción entre los orbitales de los fragmentos que se van a acoplar, lo cual se consigue cuando se encuentran en una posición relativa *cis*.

DISPOSICIÓN RELATIVA CIS



DISPOSICIÓN RELATIVA TRANS

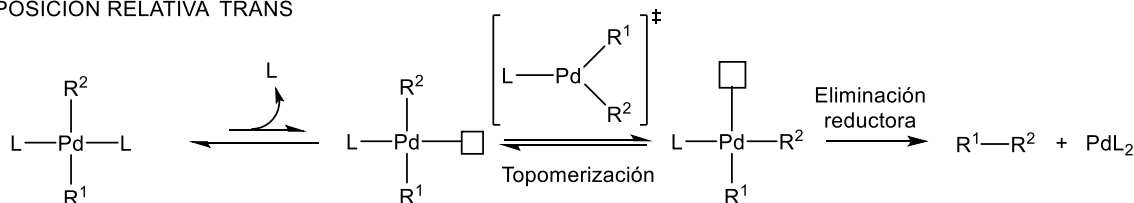


Figura 15. Vías que pueden darse en la etapa de eliminación reductora, dependiendo de la disposición relativa de los ligandos en el complejo de paladio. El cuadrado representa una vacante.

En ambos casos lo primero que se produce es la extracción de uno de los ligandos de trifenilfosfina dejando una vacante en el complejo. Cuando se tiene la disposición *cis* a

continuación se daría el proceso de eliminación reductora, mientras que cuando se tiene la disposición trans se produce una topomerización pasando por un estado intermedio, que es una situación de elevada energía. Si no se pasará por este estado no se podría plantear el acoplamiento ya que no hay disposición orbital que permita el acoplamiento entre los dos fragmentos.

Con esta etapa se obtiene el producto deseado y se regenera el catalizador.

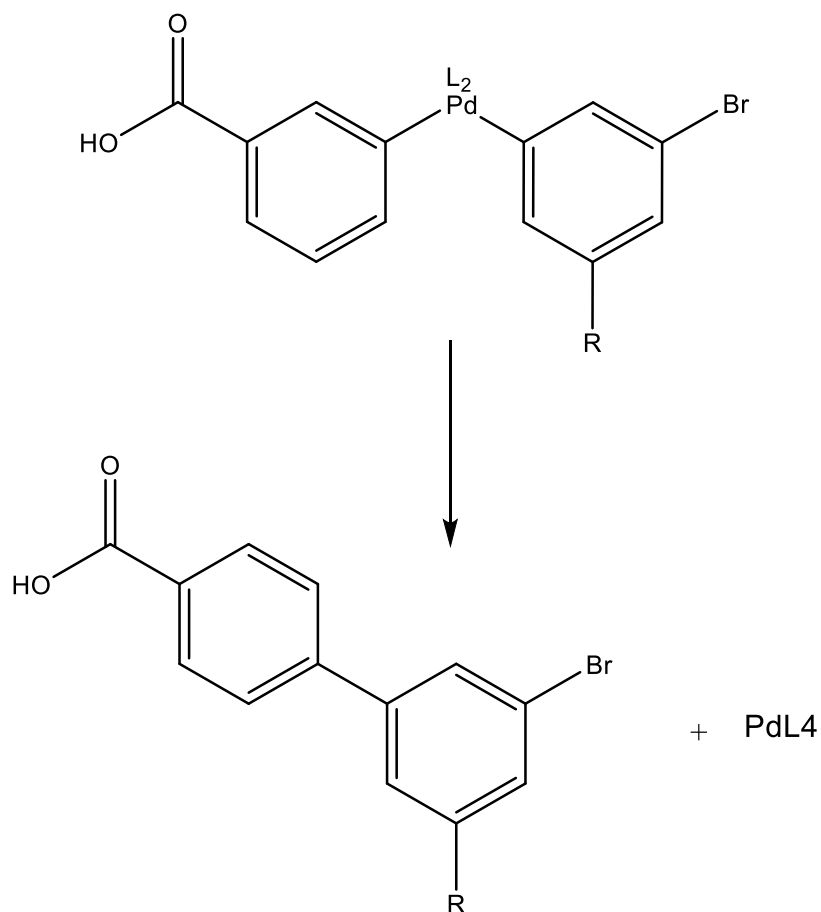


Figura 16. Productos finales de la etapa de eliminación reductora.

El mismo proceso tendría lugar en el otro átomo de bromo, dando lugar al producto final deseado:

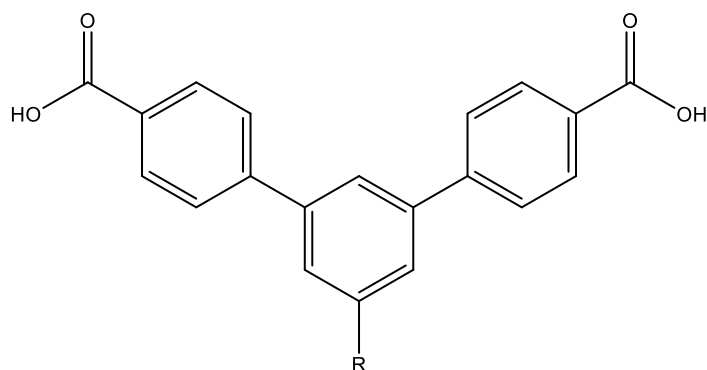


Figura 17. Producto final buscado.

Una vez explicado el mecanismo para la reacción de acoplamiento se van a describir las reacciones individuales para cada grupo de compuestos de cada serie^b.

3.2. OBTENCIÓN DE LOS DERIVADOS DEL GRUPO A.

En la reacción de acoplamiento se siguieron las mismas condiciones descritas por E. J. F. Klotz, T. D. W. Claridge y H. L. Anderson¹⁹.

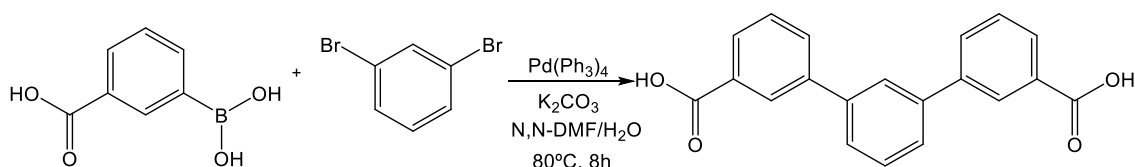


Figura 18. Reacción para la obtención de los derivados con un H en la posición 5'.

A lo largo de la reacción tienen lugar algunos inconvenientes.

Generalmente cuando finaliza la reacción de acoplamiento aparece un precipitado negro, como consecuencia de la degradación parcial del catalizador. Para evitar esta degradación se fracciona la adición del catalizador en dos o tres porciones. Experimentalmente se pudo observar que la degradación aumentaba cuando se destapaba el recipiente de reacción para adicionar el sólido y se minimizaba cuando se empleaban disolventes desoxigenados, atmósfera rigurosamente inerte y se realizaba una única adición de los reactivos.

La aparición de este precipitado negro no implica una disminución en la eficacia de la reacción, pero sí que puede complicar las operaciones de aislamiento y purificación.

Conforme avanza la reacción aparece un sólido blanco, cuyo color queda enmascarado en las últimas etapas de la reacción por el precipitado negro de degradación del catalizador. Este precipitado blanco se corresponde con la sal dipotásica del ácido meta-

^b La información de esta reacción ha sido obtenida de la siguiente referencia bibliográfica¹².

terfenilo-dicarbóxico, que es insoluble en el medio de reacción (N, N-DMF/H₂O, en una relación 4.5:1) y en el medio acuoso de la hidrólisis posterior. Esta baja solubilidad también la presenta el diácido, por ello se emplean disolventes eficaces como la DMF, para conseguir su disolución.

Esta baja solubilidad, que en ocasiones facilita el aislamiento de los compuestos, complica la eliminación de los precipitados de paladio.

Para eliminarlo hay varias opciones, la que se eligió fue la siguiente:

- i. Neutralizar con ácido clorhídrico y diluir posteriormente con agua para asegurar la precipitación de los diácidos en el medio acuoso.
- ii. Filtrar el precipitado y lavarlo con agua.
- iii. Tratarlo con ácido acético caliente para eliminar otros ácidos, más solubles, diferentes del buscado.
- iv. Disolver en DMF y filtrar en placa o en un lecho de zeolitas, para eliminar, en la medida de lo posible, los precipitados de paladio.
- v. Rediluir en una disolución de ácido clorhídrico al 1%, hasta la reprecipitación del diácido, filtrar y lavar con agua.

El color del sólido obtenido depende de la eficacia a la hora de eliminar esos residuos de paladio, por lo tanto varía desde blanco hasta gris.

3.3. OBTENCIÓN DE LOS DERIVADOS DEL GRUPO B.

La reacción llevada a cabo fue la siguiente:

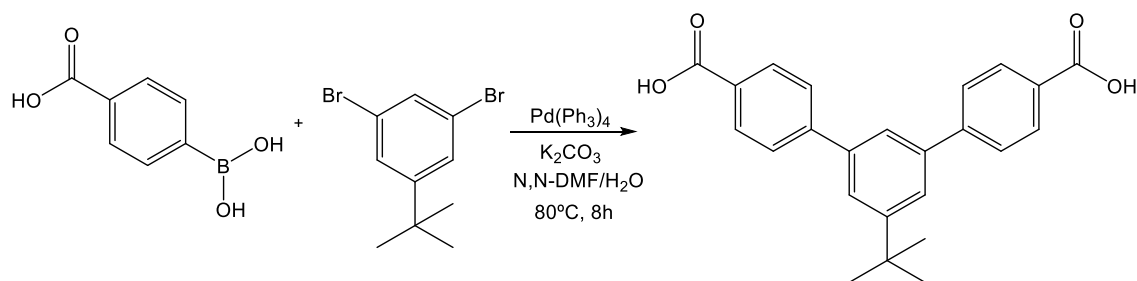


Figura 19. Reacción para la obtención de los derivados con un resto tert-butilo en la posición 5'.

Como en el caso anterior, el derivado dibromado es comercial, y el ácido se preparó a partir del éster también comercial.

En este caso la reacción se llevó a cabo con menos complicaciones, en comparación con el resto de los terfenilos sintetizados. Se obtuvo un rendimiento final cercano al 90% y el proceso se realizó sin observar degradación del catalizador.

Debido a la no degradación del catalizador se obtuvo una disolución amarilla cuando se adicionaba el catalizador de una única vez antes de los disolventes de reacción y de la disolución de carbonato.

Destacar que el diácido es insoluble en agua, pero sus sales sí que son solubles. Esto ha permitido su separación mediante extracciones ácido-base de otros componentes de la mezcla de reacción.

Por todo ello el procedimiento de aislamiento y purificación ha sido más sencillo y eficaz que en el caso anterior (aparatado 3.2.). Las etapas que se llevaron a cabo fueron las siguientes:

- i. Neutralizar la disolución obtenida empleando ácido clorhídrico y una posterior dilución con agua. Con ello se aseguraba la precipitación de los ácidos orgánicos en el medio acuoso.
- ii. Filtrar el precipitado obtenido y lavarlo con agua.
- iii. Disolver los ácidos en una disolución de hidróxido sódico al 10%.
- iv. Filtrar la disolución para eliminar posibles componentes insolubles.
- v. Reprecipitar el ácido mediante una neutralización con ácido hasta obtener un valor de pH cercano a 1 y lavar la torta obtenida con agua. En este paso se obtiene un sólido muy gelatinoso por lo que no es conveniente sacarlo del embudo de placa filtrante hasta que no esté completamente seco.
- vi. Secar el sólido obtenido y lavarlo con tolueno.

3.4. OBTENCIÓN DE LOS DERIVADOS DEL GRUPO C.

Para la obtención de los derivados de este grupo hay que realizar la síntesis del derivado sililado ya que éste no es comercial.

Para llevarla a cabo se siguió el siguiente esquema reactivo:

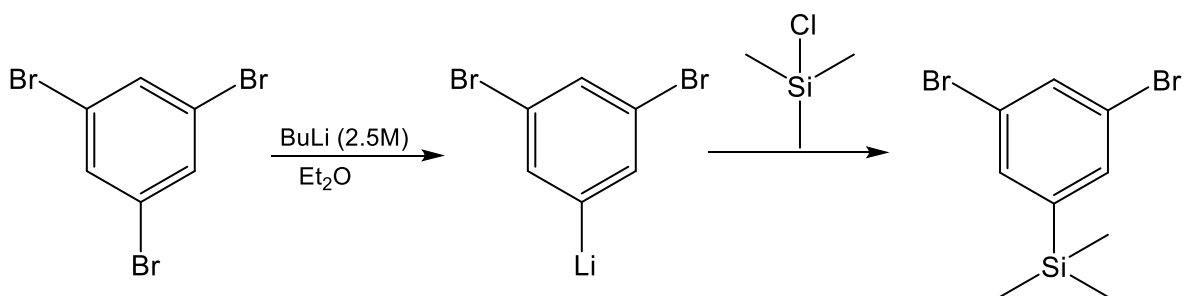


Figura 20. Esquema reactivo para la obtención del reactivo sililado.

La primera etapa consiste en una reacción de transmetalación. Para que únicamente se sustituya uno de los bromos la proporción del 1,3,5-tribromobenceno tiene que ser la misma que la de butillito, una relación por tanto, 1:1, teniendo además un control de la temperatura y del disolvente empleado.

Se observó también que el derivado comercial bromado funcionaba mejor en la reacción cuando se recristalizaba en hexano. Con ello se eliminaba la coloración naranja del derivado comercial para obtener un cristalizado incoloro.

Una vez se tenía sintetizado este derivado se llevaba a cabo la reacción de acoplamiento:

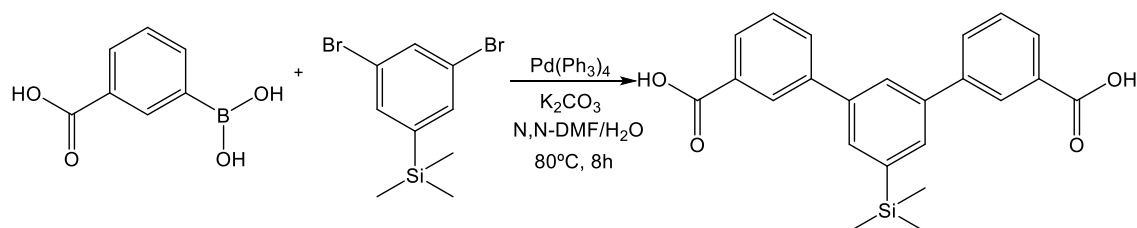


Figura 21. Reacción de acoplamiento para la obtención de los derivados con un grupo $\text{Si}(\text{Me})_3$ en la posición 5'.

En este caso la reacción tuvo lugar de manera análoga a la del grupo B, de tal manera se pueden aplicar las mismas consideraciones.

La principal diferencia respecto del resto de derivados radica en que la presencia del enlace C-Si hace que sea aconsejable no utilizar elevadas concentraciones de ácido o tiempos elevados de contacto con disoluciones ácidas. Debido a ello cuando se realizan las precipitaciones en medios ácidos para obtener el diácido final deberán llevarse a cabo en frío, no bajar de un pH cercano a 2 y filtrar el sólido con la mayor rapidez.

3.5. CARACTERIZACIÓN DE LOS DERIVADOS.

Todos los productos obtenidos aislables se caracterizaron mediante RMN para asegurarse de tener el producto deseado puro sin presencia de impurezas que pudieran perjudicar las reacciones posteriores.

Para ello se han realizado espectros de RMN de ^1H y ^{13}C empleando como disolvente dimetilsulfóxido deuterado. Los espectros han sido registrados en el aparato Bruker AV-400 y Agilent 500. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) relativos a la señal de tetrametilsilano (TMS) para ambos núcleos.

La asignación completa de las señales que aparecen en los espectros de los compuestos para ambos núcleos esta descrita en el apartado experimental y los espectros se adjuntan en un anexo.

En este apartado se van a describir los espectros de ^1H de los diferentes productos.

Primero unas características generales de cada serie y luego de cada uno de los grupos que la componen.

3.5.1. SERIE DEL ÁCIDO META-TERFENILO-3, 3''-DICARBOXÍLICO

Todos estos derivados poseen simetría y dos derivados para-sustituídos, lo que les hace ser unos compuestos que se pueden asignar fácilmente por RMN de ^1H ya que sus hidrógenos forman un sistema de espín AA'XX', por lo que se observan dos dobletes que poseen efecto tejado entre sí lo que indica que hay acoplamiento entre ellos:

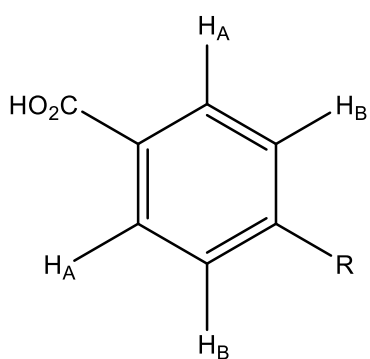
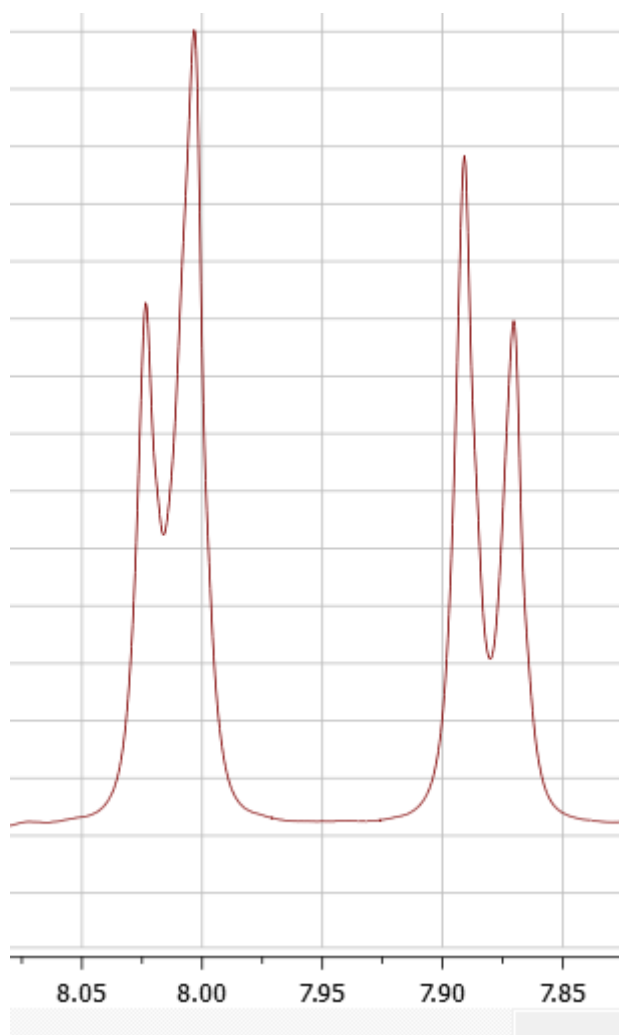


Figura 22. Izda.: Esquema de un sistema para-sustituido. Los Ha darían lugar a uno de los dobletes, y los Hb al otro. Drcha.: Imagen de los dobletes obtenidos.



Además se tiene que observar un singlete ancho a desplazamientos altos ($\approx 13\text{ppm}$) correspondiente al H del ácido carboxílico.

Las demás señales variarían en función del resto R que posea el derivado bromado que se utiliza en la reacción de acoplamiento.

3.5.2. SERIE DEL ÁCIDO META-TERFENILO-4, 4''-DICARBOXÍLICO

Cuando se tiene un fenilo con sustituyentes en la posición meta, como es el caso de este tipo de derivados, que poseen dos fenilos con este tipo de sustitución.

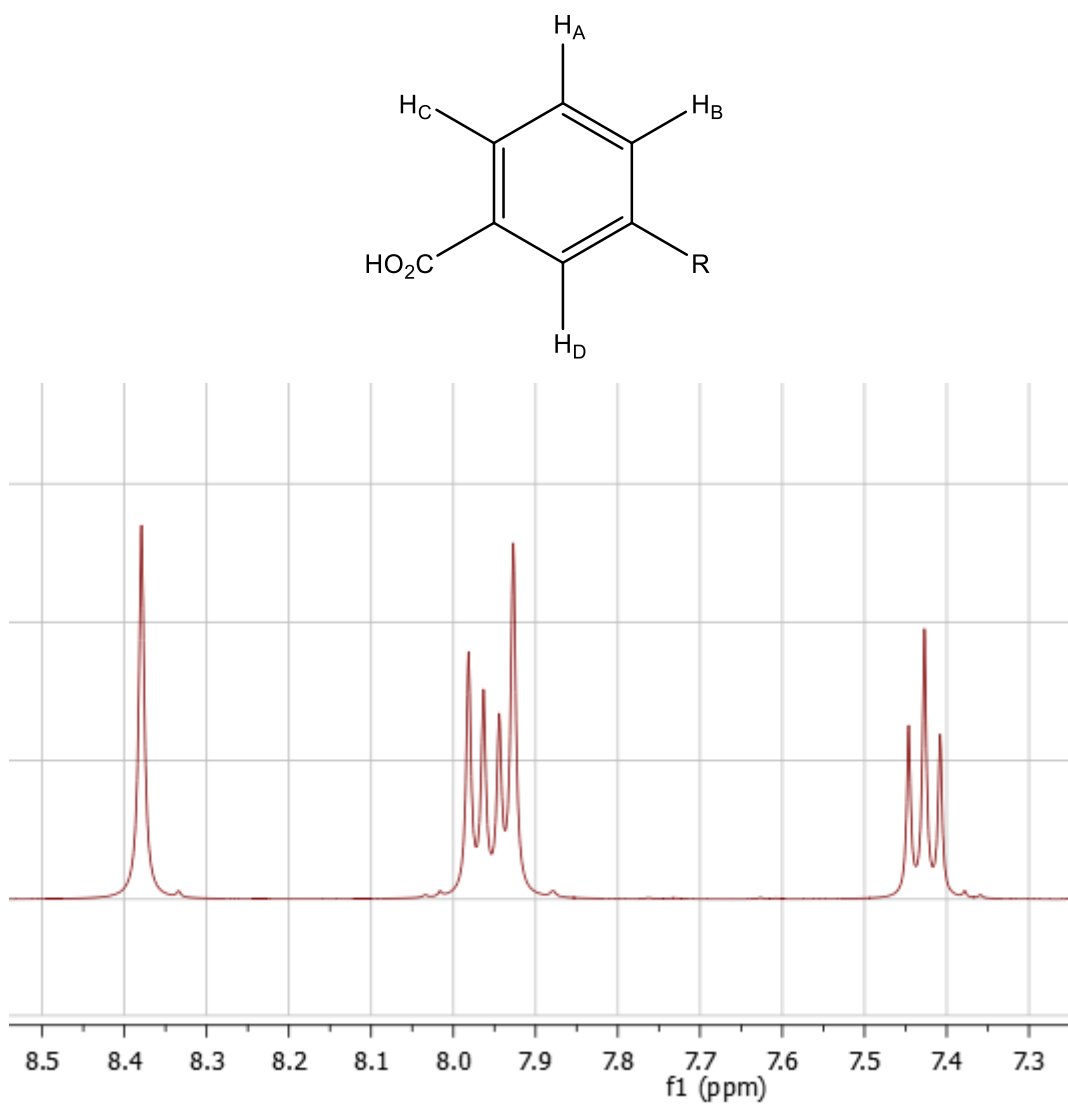


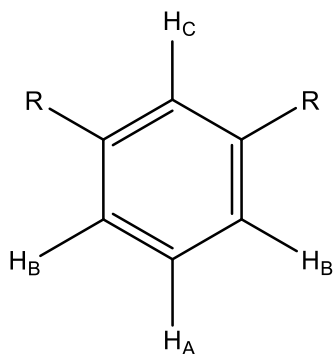
Figura 23. Señales de un fenilo con sustituyentes en meta.

El H_a puede acoplarse con los H que posee a sus lados, dando lugar a un triplete. A su vez H_c y H_b por acoplamiento con H_a dan lugar a dos dobletes, uno por cada H, que se corresponden con las 4 señales centrales. Por último, H_d no tiene acoplamientos por lo que se observa como un singlete.

En estos derivados, igual que en los de la serie anterior poseen un singlete ancho en torno a un desplazamiento de 13ppm que se corresponde con los hidrógenos ácidos de los grupos carbonilos.

3.5.3. GRUPO A.

Los derivados de este grupo se caracterizan por poseer el siguiente fenilo central:



En todos los derivados de terfenilo existe un plano de simetría que divide la molécula. Este plano atraviesa el resto R (el cual en este caso es un H, representado por el subíndice A) y el H que se encuentra en para respecto a él (en la imagen se representa como H_C). Por todo ello se esperan 3 señales diferentes, una por cada tipo de hidrógenos que tiene la molécula, con las siguientes multiplicidades:

- H_a: triplete
- H_b: doblete
- H_c: singlete

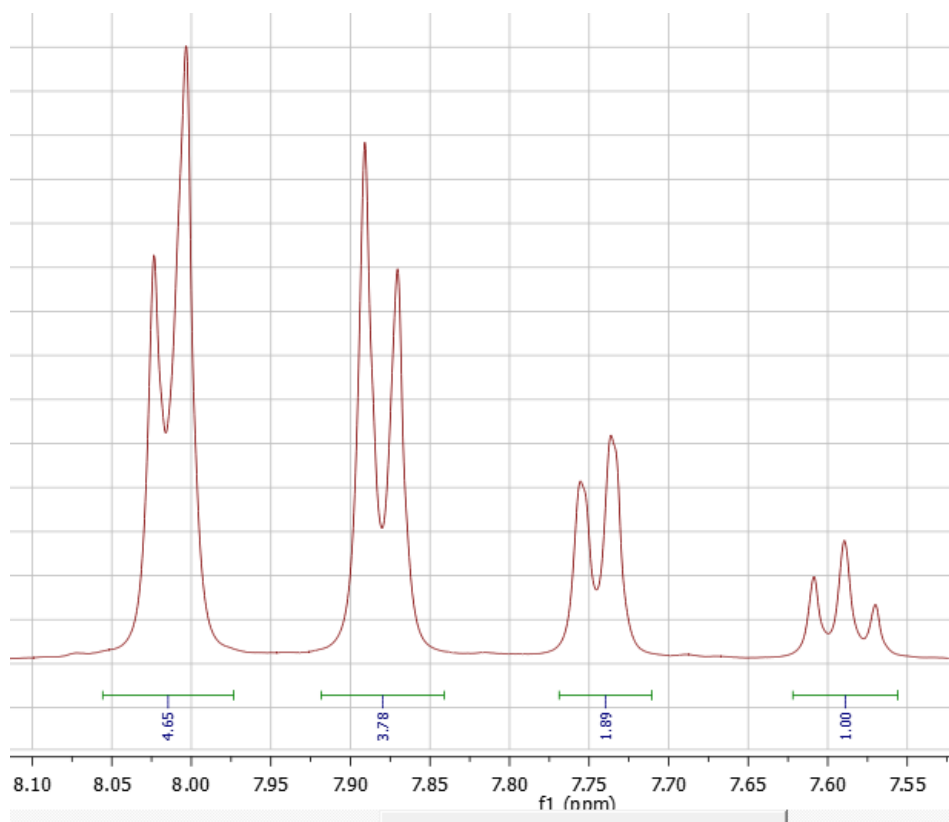


Figura 24. Zona aromática donde se ven las señales características de este derivado.

Lo primero que se aprecia en la imagen es que estamos ante un derivado con sustitución *para* como se comentó en el apartado anterior, se observa también la señal triplete y la señal doblete. La señal singlete no se observa, pero teniendo en cuenta los valores de las integrales, parece que se encuentra solapada con el doblete de la izquierda del sistema AA'XX'.

3.5.4. GRUPOS B Y C.

En este caso se pueden agrupar ambos grupos ya que el fenilo central es prácticamente idéntico en cuanto a las señales que aparecen en RMN de protón.

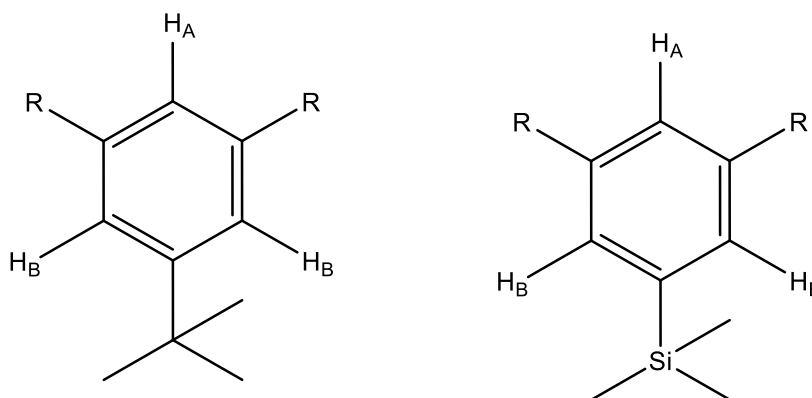


Figura 25. Fenilo central de los grupos B (izda.) y C (drcha.).

En ambos casos para los hidrógenos A y B obtendríamos un singlete. Los metilos son químicamente equivalentes debido al giro que se produce en el enlace sencillo del carbono del grupo tert-butilo (o el silicio en el otro caso) y el carbono del ciclo aromático. Además al no acoplarse con ningún núcleo a mayores todos sus hidrógenos aparecerán en una única señal singlete en el espectro.

Como el silicio no afecta al número de señales ni a su multiplicidad, los resultados obtenidos para el caso del espectro del tert-butilo serían análogos.

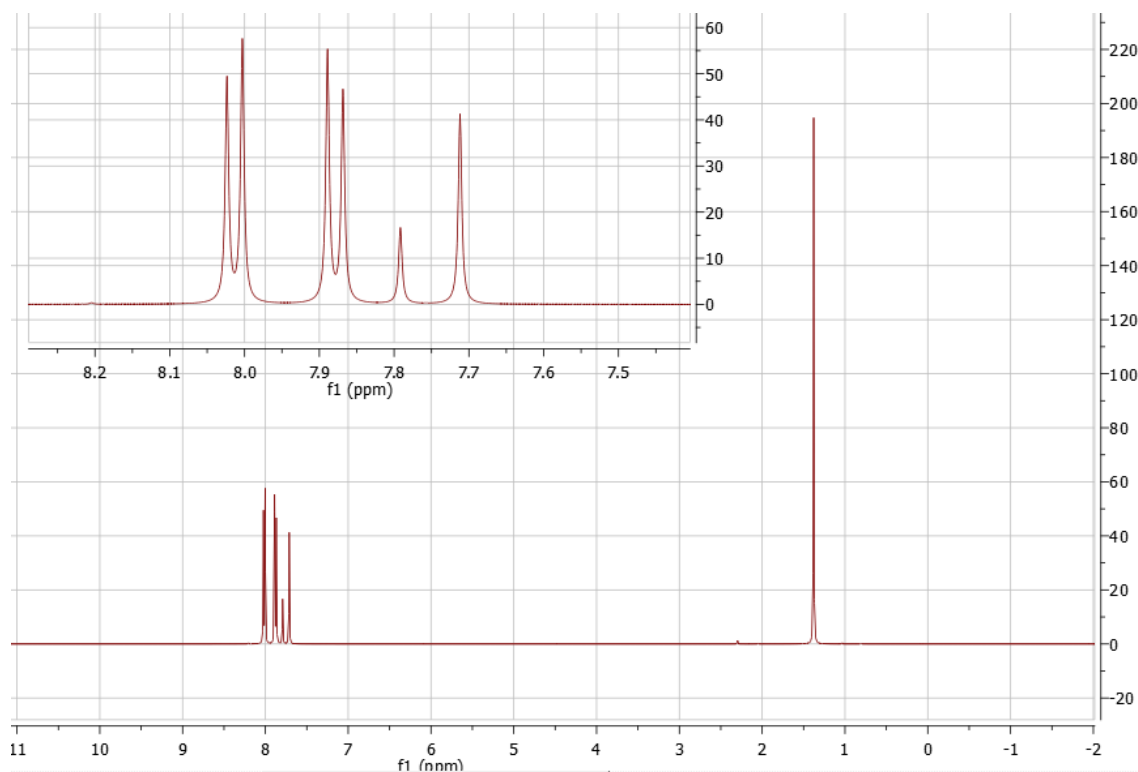


Figura 26. Espectro obtenido para el grupo B del derivado que posee los grupos carbonilos en la posición 4, 4'' respectivamente.

En el espectro se aprecia la señal correspondiente al sistema AA'XX', y a continuación los dos singletes de los dos hidrógenos del fenilo.

A valores bajos de ppm se observa otro singlete correspondiente a los hidrógenos de los metilos.

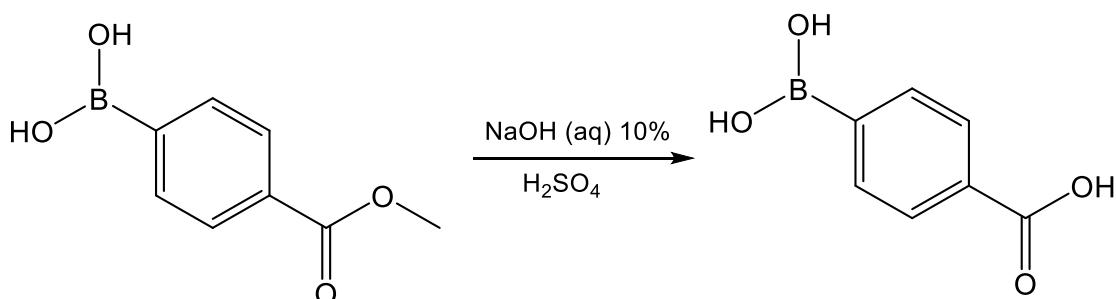
4. CONCLUSIONES.

1. Se han preparado y caracterizado los tres derivados del ácido meta-terfenilo-3,3''-dicarboxílico, modificando el sustituyente en la posición 5' con hidrógeno, tert-butilo y trimetilsililo.
2. Se han preparado y caracterizado los tres derivados del ácido meta-terfenilo-4,4''-dicarboxílico, modificando el sustituyente en la posición 5' con hidrógeno, tert-butilo y trimetilsililo.
3. Se han propuesto soluciones a diferentes problemas que han surgido en la etapa experimental.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. SÍNTESIS DE LOS REACTIVOS DE PARTIDA

5.1.1. SÍNTESIS DEL ÁCIDO 4-BORONICOBENZÓICO



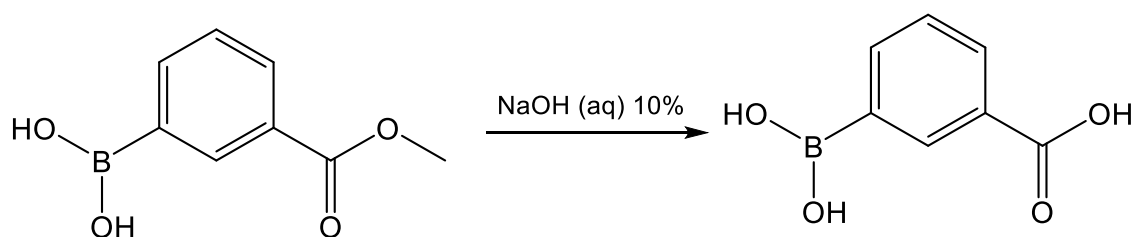
En un matraz se depositan 50.00g (277.82 mmol) de ácido 4-metoxicarbonil-fenilborónico. Sobre el sólido blanco se adicionan 600mL de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 10%. Se observa la formación de una suspensión. La mezcla se calienta a reflujo durante 30min. Cuando comienza a elevarse la temperatura en el interior del matraz se observa la completa disolución del sólido dando lugar a una disolución transparente de color amarillo. Pasados los 30 min del reflujo se enfría la disolución en un baño de hielo. Una vez se ha disminuido la temperatura se procede a su filtración para eliminar posibles impurezas que hayan podido formarse durante el proceso. Sobre la disolución resultante se adiciona hielo y se va adicionando mediante goteo ácido sulfúrico concentrado, con agitación continua, hasta obtener un pH≈1. Durante el proceso de acidificación va formándose un sólido de color blanco. Cuando la disolución ha alcanzado el pH deseado se introduce en el frigorífico durante 1h para que el sólido envejezca. Una vez pasada la hora se filtra la disolución y se lava la torta húmeda con agua. Se obtiene un sólido de color blanco que se deja secar al aire.

Rendimiento: 46.34g (95%)

RMN de ¹H (DMSO-D₆): 12.75 (s, 1H, -OH), 8.21 (s, 2H, B-OH), 7.95 (d, J_{HH}= 7.7Hz, 2H, CH_{AR}), 7.86 (d, J_{HH}= 7.7Hz, 2H, CH_{AR}).

RMN de ¹³C: 167.90 (C), 134.53 (2CH), 133.84 (C), 132.33 (C), 128.52 (2CH).

5.1.2. SÍNTESIS DEL ÁCIDO 3-BORONICOBENZÓICO.

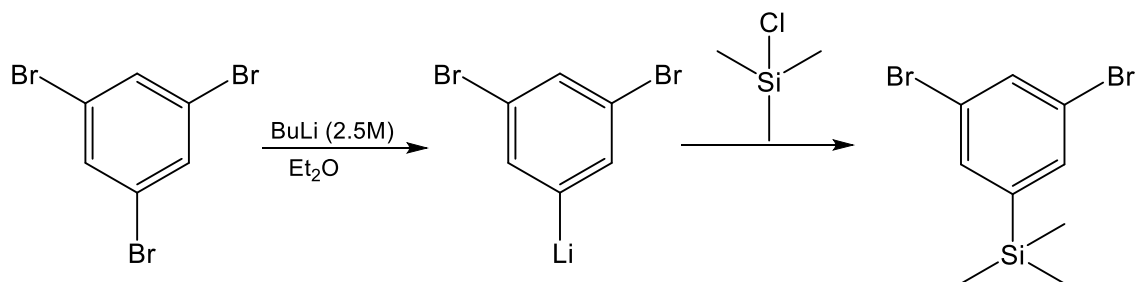


En un matraz se depositan 24.83 g (137.97 mmol) de ácido 3-metoxicarbonilborónico. Sobre este sólido blanco se adicionan 320mL de una disolución acuosa de hidróxido sódico al 10%, observando la disolución del sólido blanco. La mezcla se pone a reflujo durante 30 min. Pasado ese tiempo se enfría la disolución a temperatura ambiente. Se obtiene una disolución de color amarillo, con una elevada turbidez. Para eliminar posibles impurezas que se hayan podido formar en el proceso se filtra la disolución. A continuación se traspasa la disolución a un Erlenmeyer, se adiciona hielo y se va goteando poco a poco ácido sulfúrico concentrado manteniendo agitación constante hasta que la disolución posea un pH≈1. Al ir acidificando la disolución se va formando un sólido blanco. Cuando la disolución alcanza el pH deseado se deja envejecer en el frigorífico durante 1h. Pasado ese tiempo se filtra el sólido, se lava con agua, y se deja secar al aire.

Rendimiento: 21.71g (94.8%)

RMN de ¹H (DMSO): 12.82 (s ancho, 1H, CO-OH), 8.20 (s ancho, 2H, B-OH), 7.97 (dd, J_{HH}=7.97Hz, 1H, CH_{AR}), 7.96 (dd, J_{HH}=7.87Hz, 1H, CH_{AR}), 7.43 (dd, J_{HH}=7.43Hz, 1H, CH_{AR}).
RMN de ¹³C (DMSO): 168.12 (C), 137.87 (CH), 135.58 (2CH), 131.30 (CH), 130.26 (CH), 128.05 (CH y C).

5.1.3. SÍNTESIS DE (3,5-DIBROMOFENIL) TRIMETILSILANO.



En esta reacción lo primero que hay que hacer es recrystalizar el 1,3,5-tribromobenceno comercial, ya que posee algún tipo de aditivo que hace que la reacción no funcione bien.

Para ello se disuelve una gran cantidad del derivado comercial en la menor cantidad de hexano caliente. Posteriormente se filtra. Al filtrarlo se observa que comienza a cristalizar un sólido en forma de agujas. Se deja unos minutos que cristalice la mayor parte y posteriormente se filtra obteniendo unas agujas transparentes^c.

En un matraz se depositan 5.000g (15.88 mmol) de 1,3,5-tribromobenceno recristalizado. Se inertiza el matraz mediante cuatro ciclos vacío/nitrógeno. Se adicionan 120mL de éter seco. Se agita la mezcla hasta la disolución del sólido, obteniendo una disolución transparente e incolora. Se introduce el matraz en un baño de acetona y nitrógeno líquido a -70°C. Se esperan 10 min para que la disolución alcance esa temperatura. Al bajar la temperatura se observa que aparece un precipitado correspondiente al reactivo bromado. Cuando ha pasado ese tiempo se gotean con agitación vigorosa^d 7mL (17.5 mmol) de n-butillitio 2.5M en hexano. Una vez se ha adicionado todo el reactivo litiado se mantiene en torno a -70°C durante aproximadamente 20min. Se observa que conforme avanza la reacción el precipitado que había aparecido al principio correspondiente al 1,3,5-tribromobenceno va desapareciendo. Pasados los 20 min se observa que ha aparecido un nuevo precipitado correspondiente al derivado monolitiado buscado. Se enfría la disolución a -78°C y se adicionan mediante un goteo rápido 2.5mL (19.70 mmol) de clorotrimetilsilano destilado. Esta etapa es exotérmica por lo que hay que controlar bien la temperatura y adicionar nitrógeno líquido si fuera necesario. Cuando se ha adicionado todo el reactivo se quita del baño frío y se deja con agitación vigorosa a temperatura ambiente. Se deja 1h 30min hasta que la suspensión alcanza la temperatura ambiente^e. Pasado ese tiempo se hidroliza la reacción añadiendo 50mL de agua y se agita durante unos minutos. Se forman dos fases, se separan los extractos y la fase acuosa se lava con 2x25mL de éter dietílico, obteniendo una segunda fracción orgánica. Se juntan todas las fases orgánicas y se lavan con una disolución saturada de cloruro sódico. Se vuelven a extraer, se secan

^c El sólido comercial es naranja. Lo negativo de esta purificación es que se pierde una cantidad no despreciable del derivado, pero es necesaria para que la reacción se lleve a cabo.

^d Si no se agita de manera vigorosa se provoca un aumento de temperatura en la zona donde cae el reactivo litiado, lo que hace que en ese espacio al tener una temperatura elevada se descomponga el producto buscado.

^e Conforme va subiendo la temperatura de la suspensión se va disolviendo el precipitado que había inicialmente correspondiente con el derivado monolitiado. Cuando se alcanzó la temperatura ambiente se observa otro precipitado, correspondiente con el cloruro de litio que se forma al realizar la sustitución.

con sulfato de magnesio anhidro y se llevan a residuo en el rotavapor. Se obtiene un aceite el cual se seca en una bomba de alto vacío dando lugar a un sólido incoloro.

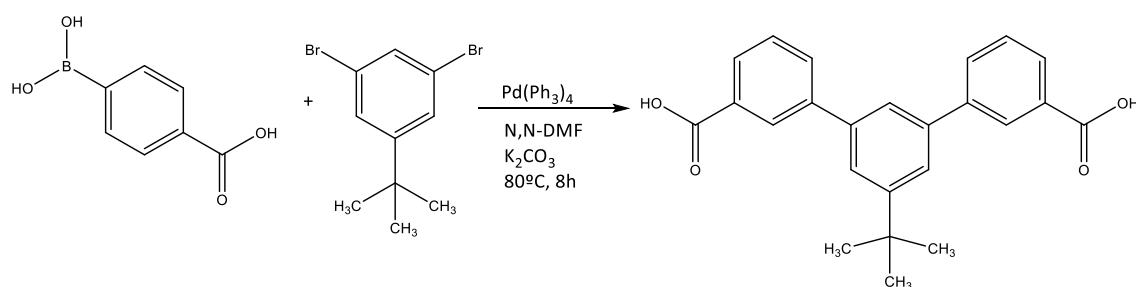
Rendimiento: 4.84g (92%)

RMN de ^1H : 7.62 (dd, $J_{\text{HH}}=1.7$ Hz, 1H, CH_{AR}), 7.49 (d, $J_{\text{HH}}=1.7$ Hz, 2H, CH_{AR}), 0.25 (s, 9H, - CH_3)

RMN de ^{13}C : 146.0 (C), 134.4 (2CH), 123.1 (2C), -1.38 (3 CH_3).

5.2. SINTESIS DE DERIVADOS META-TERFENILO-DICARBOXÍLICO.

5.2.1. SÍNTESIS DEL ÁCIDO 5'-TERT-BUTIL-META-TERFENILO-3,3''-DICARBOXÍLICO.



En un matraz se adicionan 4.938g (29.74 mmol) del ácido 4-boronicobenzoico, 3.690g (12.73 mmol) de 1,3-dibromo-5-(tertbutil) benceno y 1.338g (1.16 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0). Sobre estos sólidos se adicionan 360mL de N, N-dimetilformamida, previamente desoxigenada, obteniendo una disolución transparente de color amarillo. A continuación se realiza una desoxigenación de la disolución. Sobre ella se adiciona 80mL de una disolución de carbonato potásico 3.2M^{f} . Se vuelve a desoxigenar la mezcla una vez más^g. Una vez desoxigenada se calienta a 85°C durante 8h con agitación constante.

Pasado ese tiempo se tiene una disolución de color grisáceo (el color es debido a la descomposición parcial del catalizador) con un precipitado blanco (correspondiente al carbonato potásico). Esta suspensión se trasvasa a un erlenmeyer, se adiciona hielo y

^f Al adicionar esta disolución se observa la precipitación de un sólido blanco. Este sólido es el carbonato que precipita al no ser soluble en dimetilformamida.

^g La disolución no debe de poseer oxígeno, ya que este reacciona con el catalizador degradándolo, el cual precipita como óxido de paladio o paladio metálico, por eso se realizan tantas desoxigenaciones.

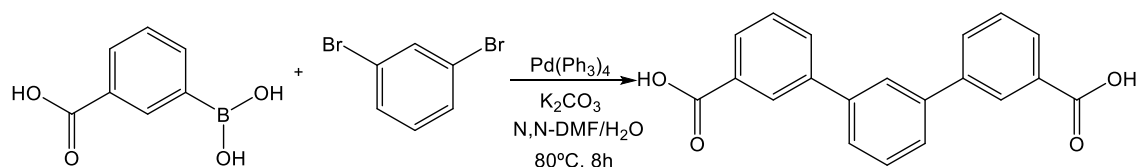
sobre esa mezcla se va goteando ácido clorhídrico al 37% con agitación continua hasta que la mezcla posea un pH≈1^h. Cuando se tiene el pH deseado se observa que ha precipitado una gran cantidad de un sólido de color amarillo. A continuación se añade agua hasta tener un volumen total de 1500mLⁱ. Se deja envejecer el sólido en el frigorífico durante toda la noche. Posteriormente se filtra. El sólido obtenido se disuelve en una disolución de NaOH 2M, empleando la mínima cantidad. Una vez filtrada, se obtiene una disolución de color oscuro y quedan unos residuos sólidos en la placa. Sobre el filtrado básico se adiciona hielo y se gotea ácido clorhídrico al 37% hasta alcanzar un valor de pH≈1. Cuando se tiene el valor del pH deseado ha precipitado un sólido de color blanco. Este sólido se filtra en un embudo de placa^j. Posteriormente se deja secar al aire obteniendo un sólido blanquecino^k.

Rendimiento: 4.30g (90%)

RMN de ¹H: 13.09 (s ancho, 2H, CO-OH), 8.20 (dd, J_{HH}= 3.4; 1.8Hz, 2H, CH_{AR}), 7.99 (dd, J_{HH}=7.9; 3.4; 1.8Hz, 2H, CH_{AR}), 7.93 (ddd, J_{HH}=7.9; 3.4; 1.8Hz, 2H, CH_{AR}), 7.69 (d, J_{HH}=1.8 Hz, 2H, CH_{AR}), 7.65 (dd, J_{HH}=1.8; 1.8 Hz, 1H, CH_{AR}) 1.38 (s, 9H, CH₃).

RMN de ¹³C: 167.67 (C), 141.31 (2C), 140.53 (2C), 132.04 (2CH), 132.0 (2C), 129.69 (2CH), 128.76 (2CH), 128.03 (2CH), 123.83 (2CH), 123.37 (CH), 35.19 (2C), 31.58 (3CH₃).

5.2.2. SÍNTESIS DEL ÁCIDO META-TERFENILO-3,3"-DICARBOXÍLICO.



En un matraz se adicionan 4.958g (29.86 mmol) de ácido 4-boronicobenzoico y 1.350g (1.17 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0). Sobre esta mezcla se adicionan 360

^h El hielo se adiciona ya que esta reacción es muy exotérmica. Hay que tener mucho cuidado ya que se genera efervescencia durante el proceso y si la adición del ácido se hace rápidamente puede que las espumas rebasen el recipiente.

ⁱ El producto deseado es soluble en dimetilformamida pero insoluble en agua, de tal manera que para que su precipitación sea completa se adiciona una cantidad de agua. De manera experimental se determinó que esa cantidad era la óptima.

^j Se obtiene un sólido gelatinoso de muy lenta filtración.

^k Las notas anotaciones de esta reacción son análogas a todas las reacciones de Suzuki posteriores, por lo que se omitirán para evitar repetitividad.

mL de N, N-dimetilformamida, previamente desoxigenada. Se deja en agitación unos minutos, obteniendo una disolución transparente de color amarillo^l y posteriormente se vuelve a desoxigenar la mezcla. Sobre esta solución se adicionan 1.5 mL de 1,3-dibromobenceno^m (12.46 mmol) y 79 mL de una disolución de carbonato potásico 3.2M previamente desoxigenada. Al adicionar esta disolución se observa un precipitado de carbonato potásico en el matraz. A continuación se calienta a 80°C durante 8h con agitación constante.

Pasado ese tiempo se tiene una suspensión, la cual se enfría en un baño de hielo hasta temperatura ambiente. Posteriormente la suspensión se trasvasa a un erlenmeyer, se añade hielo y se va goteando con agitación continua ácido clorhídrico al 37% hasta que la mezcla posee un pH≈1. Cuando se alcanza el valor de pH deseado se tiene una gran cantidad de precipitado de color grisáceo. Se deja envejecer el sólido en el frigorífico durante unas horas, después se filtra. El sólido obtenido se reprecipita en ácido acético y posteriormente se filtra.

El sólido filtrado se disuelve en N, N-dimetilformamida y se filtra de nuevo, para eliminar posibles impurezas que se hayan formado en la reacción correspondientes con los derivados de paladio. Sobre la disolución filtrada se reprecipita el sólido añadiendo ácido clorhídrico al 1% hasta tener un valor de pH≈1. Cuando se ha alcanzado ese valor de pH se filtra el sólido y se lava con agua. Se deja secar al aire obteniendo un sólido de color grisáceoⁿ.

Rendimiento: 3.12g (78%)

RMN de ¹H: 12.99 (s ancho; 2H, CO-OH), 8.23 (dd; J_{HH} =1.9, 1.9 Hz; 2H, CH_{AR}), d =8 (dd; J_{HH} =7.8, 1.8Hz; 2H, CH_{AR}), d =7.97 – 7.85 (m, 3H, CH_{AR}), d =7.69 (dd; J_{HH} =1.8, 1.8 Hz, 2H, CH_{AR}), 7.63 – 7.50 (m, 3H, CH_{AR}).

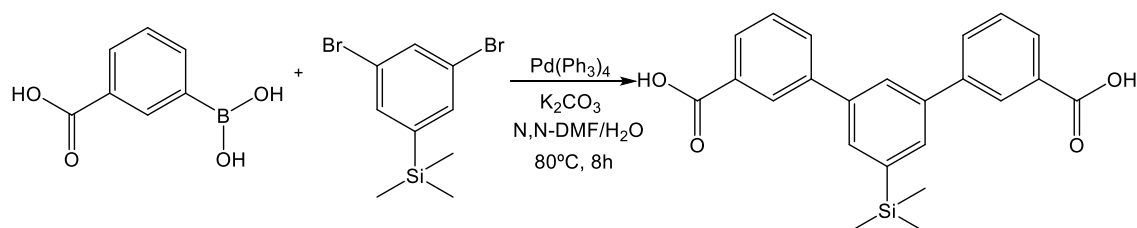
RMN de ¹³C: 167.65 (C), 140.77 (2C), 140.6 (2C), 131.95 (2CH), d131.88 (2CH), 130.32 (2 C), 129.77 (C), 128.88 (2CH), 127.97 (2CH), 126.86 (2CH), 125.73 (C).

^l El color amarillo es debido al catalizador de paladio que posee esa tonalidad.

^m En este caso no se realizan más desoxigenaciones posteriores, ya que el 1,3-dibromobencilo es muy volátil y al hacer vacío podría evaporarse.

ⁿ La tonalidad grisácea es debido a algún resto de paladio (0) que se haya quedado insertado en la red cristalina.

5.2.3. SÍNTESIS DEL ÁCIDO 5'-TRIMETILSILILO-META-TERFENILO-3,3''-DICARBOXÍLICO



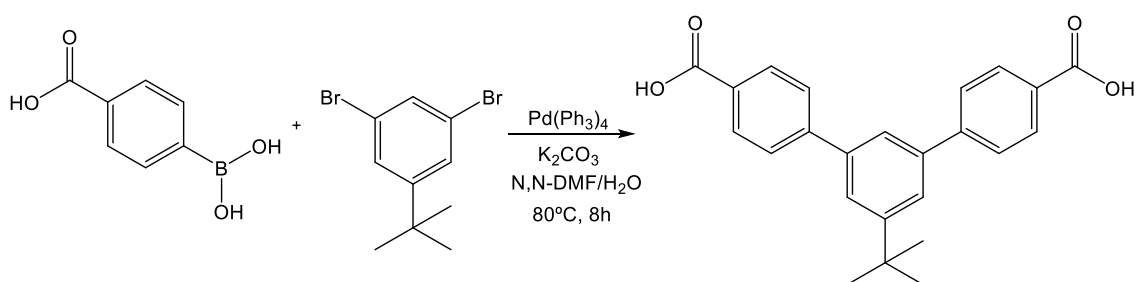
En un matraz se depositan 3.837g (12.46 mmol) de (3,5-dibromofenil) trimetilsilano, 5.000g (30.157 mmol) de ácido 3-boronicobenzoico, 1.362g (1.18 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) y 360mL de N, N-dimetilformamida previamente desoxigenada. Se agita la mezcla unos minutos obteniendo una disolución transparente de color amarillo (debido a que el catalizador de paladio posee esa tonalidad). Posteriormente se adicionan 80mL de una disolución de carbonato potásico 3.2M, previamente desoxigenada. Al adicionar esta disolución parte del carbonato precipita en el medio como un sólido de color blanco. Se desoxigena la mezcla de reacción y posteriormente se calienta a 80°C durante 8h con agitación continua. Pasado ese tiempo se introduce el matraz en un baño de hielo para que alcance la temperatura ambiente. Se observa que se tiene una disolución de color amarilla con un precipitado de color grisáceo (debido a que se han adherido trazas de paladio sobre el carbonato que había precipitado anteriormente). La suspensión se trasvasa a un Erlenmeyer donde se adiciona a su vez hielo y se va goteando poco a poco ácido clorhídrico al 37% con agitación continua hasta que la mezcla tiene un pH≈1. Cuando se alcanza ese valor del pH se observa que ha precipitado un sólido blanquecino. A continuación se adiciona agua hasta que el volumen de la mezcla sea 1500 mL. Posteriormente el sólido obtenido se filtra. El sólido obtenido se redissuelve en la mínima cantidad posible de una disolución de hidróxido sódico 2M. La disolución de color oscuro obtenida se acidifica con ácido clorhídrico al 37% hasta alcanzar un pH ≈1. Cuando se alcanza ese valor de pH se observa que ha precipitado una gran cantidad de un sólido blanco. Se introduce la suspensión en el frigorífico unas horas para que envejezca. Después se filtra y se lava con agua. Se deja secar al aire y una vez seco se lava con tolueno caliente.

Rendimiento: 4.1g (85%)

RMN de ^1H : 13.08 (s ancho; 2H, CO-OH), 8.21 (dd; $J_{\text{HH}} = 1.5, 1.5$ Hz; 2H, CH_{AR}), 7.99 (dd; $J_{\text{HH}} = 7.7, 2, 1.1$ Hz; 2H, CH_{AR}), 7.94 (dd; $J_{\text{HH}} = 7.7, 1.5, 1.1$ Hz; 2H, CH_{AR}), 7.87 (dd; $J_{\text{HH}} = 1.8, 1.8$ Hz; 1H, CH_{AR}), 7.76 (d; $J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz; 2H, CH_{AR}), 7.60 (d.; $J_{\text{HH}} = 7.7, 7.7$ Hz; 2H), 0.32 (s; 9H, CH_3).

RMN de ^{13}C : 167.6 (C), 142.33 (C), 141.1 (2 C), d = 140.1 (2C), 132.07 (2 CH), 131.99 (2CH), 131.52 (2CH), 129.73 (2CH), 128.83 (2CH), 128.05 (2CH), 126.68 (CH), -0.67 (3 CH_3).

5.2.4. SÍNTESIS DEL ÁCIDO 5'-TERT-BUTIL-META-TERFENILO-4,4''-DICARBOXÍLICO.



En un matraz se adicionan 5.000g (30.16 mmol) del ácido 4-boronicobenzoico, 3.690g (12.73 mmol) de 1,3-dibromo-5-(tertbutil) benceno y 1.362g (1.18 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0). Sobre estos sólidos se adicionan 360mL de N, N-dimetilformamida, previamente desoxigenada, obteniendo una disolución transparente de color amarillo. A continuación se realiza una desoxigenación de la disolución. Sobre ella se adiciona 80mL de una disolución de carbonato potásico 3.2M^o. Se vuelve a desoxigenar la mezcla una vez más^p. Una vez desoxigenada se calienta a 85°C durante 8h con agitación constante.

Pasado ese tiempo se tiene una disolución de color grisáceo (el color es debido a la descomposición parcial del catalizador) con un precipitado blanco (correspondiente al carbonato potásico). Esta suspensión se trasvasa a un erlenmeyer, se adiciona hielo y sobre esa mezcla se va goteando ácido clorhídrico al 37% con agitación continua hasta

^o Al adicionar esta disolución se observa la precipitación de un sólido blanco. Este sólido es el carbonato que precipita al no ser soluble en dimetilformamida.

^p La disolución no debe de poseer oxígeno, ya que este reacciona con el catalizador degradándolo, el cual precipita como óxido de paladio o paladio metálico, por eso se realizan tantas desoxigenaciones.

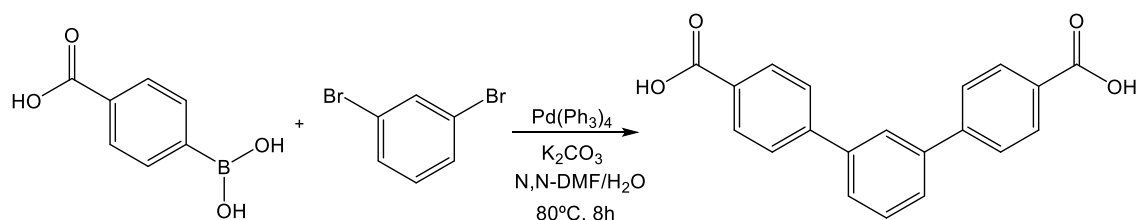
que la mezcla posea un pH≈1^q. Cuando se tiene el pH deseado se observa que ha precipitado una gran cantidad de un sólido de color amarillo. A continuación se añade agua hasta tener un volumen total de 1500mL^r. Se deja envejecer el sólido en el frigorífico durante toda la noche. Posteriormente se filtra. El sólido obtenido se disuelve en una disolución de NaOH 2M, empleando la mínima cantidad. Se obtiene una disolución de color oscuro y quedan unos residuos sólidos en la placa. Sobre estos filtrados básicos se adiciona hielo y se gotea ácido clorhídrico al 37% hasta alcanzar un valor de pH≈1. Cuando se tiene el valor del pH deseado ha precipitado un sólido de color blanco. Este sólido se filtra en un embudo de placa^s. Posteriormente se deja secar al aire obteniendo un sólido blanquecino.

Rendimiento: 4.256g (89%)

RMN de ¹H: 12.95 (s, 2H, CO-OH), 8.01 (d, J_{HH} =8.2 Hz, 4H, CH_{AR}), 7.88 (D, J_{HH} =8.4 Hz, 4H, CH_{AR}), 7.79 (s, 2H, CH_{AR}), 7.71 (s, 2H, CH_{AR}), 1.38 (s, 9H, CH₃).

RMN de ¹³C: 167.67 (C), 141.31 (2C), 140.53 (2C), 132.04 (2CH), 132.0 (2C), 129.69 (2CH), 128.76 (2CH), 128.03 (2CH), 123.83 (2CH), 123.37 (CH), 35.19 (2C), 31.58 (3CH₃).

5.2.5. SÍNTESIS DEL ÁCIDO META-TERFENILO-4,4"-DICARBOXÍLICO.



En un matraz se adicionan 5.000g (30.16 mmol) de ácido 4-boronicobenzoico y 1.362g (1.18 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0). Sobre esta mezcla se adicionan 360 mL de N, N-dimetilformamida, previamente desoxigenada. Se deja en agitación unos

^q El hielo se adiciona ya que esta reacción es muy exotérmica. Hay que tener mucho cuidado ya que se genera efervescencia durante el proceso y si la adición del ácido se hace rápidamente puede que las espumas rebasen el recipiente.

^r El producto deseado es soluble en dimetilformamida pero insoluble en agua, de tal manera que para que su precipitación sea completa se adiciona una cantidad de agua. De manera experimental se determinó que esa cantidad era la óptima.

^s Al adicionar el hielo el sólido precipita en bloque rápidamente debido a las bajas temperaturas, capturando moléculas de disolvente entre sus cristales obteniendo un sólido gelatinoso de muy lenta filtración.

minutos, obteniendo una disolución transparente de color amarillo^t y posteriormente se vuelve a desoxigenar la mezcla. Sobre esta solución se adicionan 1.5 mL de 1,3-dibromobenceno^u (12.46 mmol) y 79 mL de una disolución de carbonato potásico 3.2M previamente desoxigenada. Al adicionar esta disolución se observa un precipitado de carbonato potásico en el matraz. A continuación se calienta a 80°C durante 8h con agitación constante.

Pasado ese tiempo se tiene una suspensión, la cual se enfría en un baño de hielo hasta temperatura ambiente. Posteriormente la suspensión se trasvasa a un erlenmeyer, se añade hielo y se va goteando con agitación continua ácido clorhídrico al 37% hasta que la mezcla posee un pH≈1. Cuando se alcanza el valor de pH deseado se tiene una gran cantidad de precipitado de color grisáceo. Se deja envejecer el sólido en el frigorífico durante unas horas, después se filtra. El sólido obtenido se reprecipita en ácido acético y posteriormente se filtra.

El sólido filtrado se disuelve en N, N-dimetilformamida y se filtra de nuevo, para eliminar posibles impurezas que se hayan formado en la reacción correspondientes con los derivados de paladio. Sobre la disolución filtrada se reprecipita el sólido añadiendo ácido clorhídrico al 1% hasta tener un valor de pH≈1. Cuando se ha alcanzado ese valor de pH se filtra el sólido y se lava con agua. Se deja secar al aire obteniendo un sólido de color grisáceo^v.

Rendimiento: 3.2g (80%)

RMN de ¹H: 13.07 (s ancho, 1H, CO-OH), 8.01 (d, J_{HH} =8.1 Hz, 5H, CH_{AR}), 7.88 (d, J_{HH} =8.2 Hz, 4H, CH_{AR}), 7.75 (d, J_{HH} =7.7 Hz, 2H, CH_{AR}), 7.59 (t, J_{HH} = 7.7 Hz, 1H, CH_{AR})

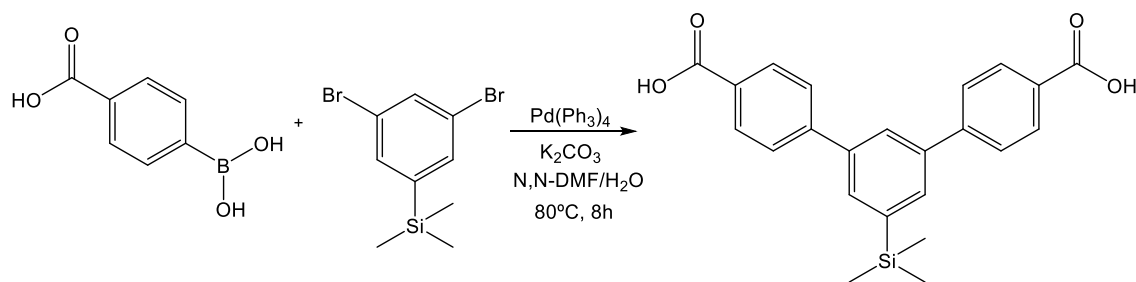
RMN de ¹³C: 167.65 (C), 140.77 (2C), 140.6 (2C), 131.95 (2CH), d131.88 (2CH), 130.32 (2C), 129.77 (C), 128.88 (2CH), 127.97 (2CH), 126.86 (2CH), 125.73 (C).

^t El color amarillo es debido al catalizador de paladio que posee esa tonalidad.

^u En este caso no se realizan más desoxigenaciones posteriores, ya que el 1,3-dibromobencilo es muy volátil y al hacer vacío podría evaporarse.

^v La tonalidad grisácea es debido a algún resto de paladio (0) que se haya quedado insertado en la red cristalina.

5.2.6. SÍNTESIS DEL ÁCIDO 5'-TRIMETILSILILO-META-TERFENILO-4,4''-DICARBOXÍLICO



En un matraz se depositan 3.850g (12.62 mmol) de (3,5-dibromofenil) trimetilsilano, 5.000g (30.157 mmol) de ácido 4-boronicobenzoico, 1.362g (1.18 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) y 360mL de N, N-dimetilformamida previamente desoxigenada. Se agita la mezcla unos minutos obteniendo una disolución transparente de color amarillo (debido a que el catalizador de paladio posee esa tonalidad). Posteriormente se adicionan 80mL de una disolución de carbonato potásico 3.2M, previamente desoxigenada. Al adicionar esta disolución parte del carbonato precipita en el medio como un sólido de color blanco. Se desoxigena la mezcla de reacción y posteriormente se calienta a 80°C durante 8h con agitación continua. Pasado ese tiempo se introduce el matraz en un baño de hielo para que alcance la temperatura ambiente. Se observa que se tiene una disolución de color amarilla con un precipitado de color grisáceo (debido a que se han adherido trazas de paladio sobre el carbonato que había precipitado anteriormente). La suspensión se trasvasa a un Erlenmeyer donde se adiciona a su vez hielo y se va goteando poco a poco ácido clorhídrico al 37% con agitación continua hasta que la mezcla tiene un pH≈1. Cuando se alcanza ese valor del pH se observa que ha precipitado un sólido blanquecino. A continuación se adiciona agua hasta que el volumen de la mezcla sea 1500 mL. Posteriormente el sólido obtenido se filtra. El sólido obtenido se redissuelve en la mínima cantidad posible de una disolución de hidróxido sódico 2M. La disolución de color oscuro obtenida se acidifica con ácido clorhídrico al 37% hasta alcanzar un pH ≈1. Cuando se alcanza ese valor de pH se observa que ha precipitado una gran cantidad de un sólido blanco. Se introduce la suspensión en el frigorífico unas horas para que envejezca. Después se filtra y se lava con agua. Se deja secar al aire y una vez seco se lava con tolueno caliente.

Rendimiento: 4.3g (89%)

RMN de ^1H : 13.01 (s ancho, 1H, CO-OH), 7.99 (d, $J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, 5H, CH_{AR}), 7.87 (d, $J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz, 4H, CH_{AR}), 7.77 (d, $J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, 2H, CH_{AR}), 7.56 (t, $J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, 1H, CH_{AR})

RMN de ^{13}C : 167.75 (C), 140.77 (2C), 140.59 (2C), 131.94 (2CH), 131.88 (2CH), 130.32 (2C), 130.01 (C), 128.85 (2CH), 127.97 (2CH), 126.80 (2CH), 125.63 (C).

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Allen, G. Polymeric materials. *Contemp. Phys.* **16**, 35–49 (1975).
2. Santos García, M. M. *Polímeros: producción industrial, reciclado y degradabilidad. Apuntes de la asignatura.* (2019).
3. Elsevier Science (Firm), M., Lozano, A. E. & Lee, Y. M. *European polymer journal. European Polymer Journal* **48**, (Pergamon).
4. Muñoz, D. M., Lozano, A. E., Campa, J. G. D. La & De Abajo, J. Monomer Reactivity and Steric Factors affecting the Synthesis of Aromatic Polyamides. *High Perform. Polym.* **19**, 592–602 (2007).
5. Ferrero, E. *et al.* Synthesis and Characterization of Aromatic Polyamides Containing Alkylphthalimido Pendent Groups. *J Polym Sci Part A Polym Chem* **40**, 3711–3724 (2002).
6. Aoki, T. Macromolecular design of permselective membranes. *Prog. Polym. Sci.* **24**, 951–993 (1999).
7. Park, J. Y. & Paul, D. R. Correlation and prediction of gas permeability in glassy polymer membrane materials via a modified free volume based group contribution method. *J. Memb. Sci.* **125**, 23–39 (1997).
8. Miyaura, * N, Yanagi, T. & Suzuki, A. *THE PALLADIUM-CATALYZED CROSS-COUPLING REACTION OF PHENYLBORONIC ACID WITH HALOARENES IN THE PRESENCE OF BASES. SYNTHETIC COMMUNICATIONS* **11**, (1981).
9. The Nobel Prize in Chemistry 2010. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2010/summary/>. (Accessed: 7th July 2019)
10. Suzuki, A. Organoborane coupling reactions (Suzuki coupling). *Proc. Jpn. Acad, Ser. B* **80**, 359–371 (2004).
11. Oscar Navarro, Roy A. Kelly, I. and & Nolan*, S. P. A General Method for the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling of Sterically Hindered Aryl Chlorides: Synthesis of Di- and Tri-ortho-substituted Biaryls in 2-Propanol at Room Temperature. (2003). doi:10.1021/JA038631R
12. Espinet, P. *Catálisis homogénea y química organometálica. Apuntes de la asignatura.* (2018).

13. Miyaura, N. & Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **95**, 2457–2483 (1995).
14. Chemler, S. R., Trauner, D. & Danishefsky, S. J. The B-Alkyl Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction: Development, Mechanistic Study, and Applications in Natural Product Synthesis A list of abbreviations can be found at the end of the article. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **40**, 4544–4568 (2001).
15. P. M. & Nury, P. Copper-Catalyzed Desymmetrization of N-Sulfonylaziridines with Methylmagnesium Halides. (1999). doi:10.1021/OL990650B
16. Nagaki, A., Imai, K., Kim, H. & Yoshida, J. Flash synthesis of TAC-101 and its analogues from 1,3,5-tribromobenzene using integrated flow microreactor systems. *RSC Adv.* **1**, 758 (2011).
17. Z. B. & Schlüter*, A. D. Synthesis of Low-Generation, Aryl-/Alkyl-Type, Nonpolar Dendrons Carrying Protected Hydroxyalkyl Groups in the Periphery. (2002). doi:10.1021/JO025742K
18. Kaszynski, P., Friedli, A. C. & Michl, J. Toward a molecular-size tinkertoy construction set. Preparation of terminally functionalized [n]staffanes from [1.1.1]propellane. *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 601–620 (1992).
19. Klotz, E. J. F., Claridge, T. D. W. & Anderson, H. L. Homo- and Hetero-[3]Rotaxanes with Two π -Systems Clapsed in a Single Macrocyclic. *J. AM. CHEM. SOC* **128**, 30 (2006).

7. LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS:

Figura 1. Molécula de meta-trifenileno con numeración en sus posiciones	13
Figura 2. Obtención de poliamidas. Ar y Ar' hacen referencia a los derivados aromáticos que poseen los grupos funcionales. Los derivados aromáticos pueden ser iguales en los dos monómeros o ser diferentes.	13
Figura 3. Proceso de separación de gases en una membrana densa.....	13
Figura 4. Esquema catalítico de la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura	15
Figura 5. Comparativa del efecto del tamaño de los ligandos del catalizador en el proceso de eliminación reductora	16
Figura 6. Posibles rutas sintéticas para la obtención de los productos buscados. Para los derivados con los grupos carboxilo en las posiciones 3 y 3'' sería análogo.....	22
Figura 7. Obtención del fragmento que posee en grupo carboxilo a partir del éster comercial.	23
Figura 8. Reacción de acoplamiento y condiciones para la obtención de los diferentes productos.....	23
Figura 9. Tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0).....	23
Figura 10. Reorganización electrónica en la etapa de adición oxidante.....	24
Figura 11. Equilibrios que puede sufrir el derivado de paladio en disolución.	24
Figura 12. Ataque del par electrónico del paladio sobre el átomo de carbono.	25
Figura 13. Posibles especies que se obtienen al finalizar la etapa de adición oxidante.	25
Figura 14. Etapas de transmetalación.	26
Figura 15. Vías que pueden darse en la etapa de eliminación reductora, dependiendo de la disposición relativa de los ligandos en el complejo de paladio. El cuadrado representa una vacante.	26
Figura 16. Productos finales de la etapa de eliminación reductora.....	27
Figura 17. Producto final buscado.....	28
Figura 18. Reacción para la obtención de los derivados con un H en la posición 5'.....	28
Figura 19. Reacción para la obtención de los derivados con un resto tert-butilo en la posición 5'.....	29
Figura 20. Esquema reactivo para la obtención del reactivo sililado.....	31

Figura 21. Reacción de acoplamiento para la obtención de los derivados con un grupo $\text{Si}(\text{Me})_3$ en la posición 5'.	31
Figura 22. Izda.: Esquema de un sistema para-sustituido. Los Ha darían lugar a uno de los dobletes, y los Hb al otro. Drcha.: Imagen de los dobletes obtenidos.	33
Figura 23. Señales de un fenilo con sustituyentes en meta.	34
Figura 24. Zona aromática donde se ven las señales características de este derivado.	35
Figura 25. Fenilo central de los grupos B (izda.) y C (drcha.).	36
Figura 26. Espectro obtenido para el grupo B del derivado que posee los grupos carbonilos en la posición 4, 4" respectivamente.	37

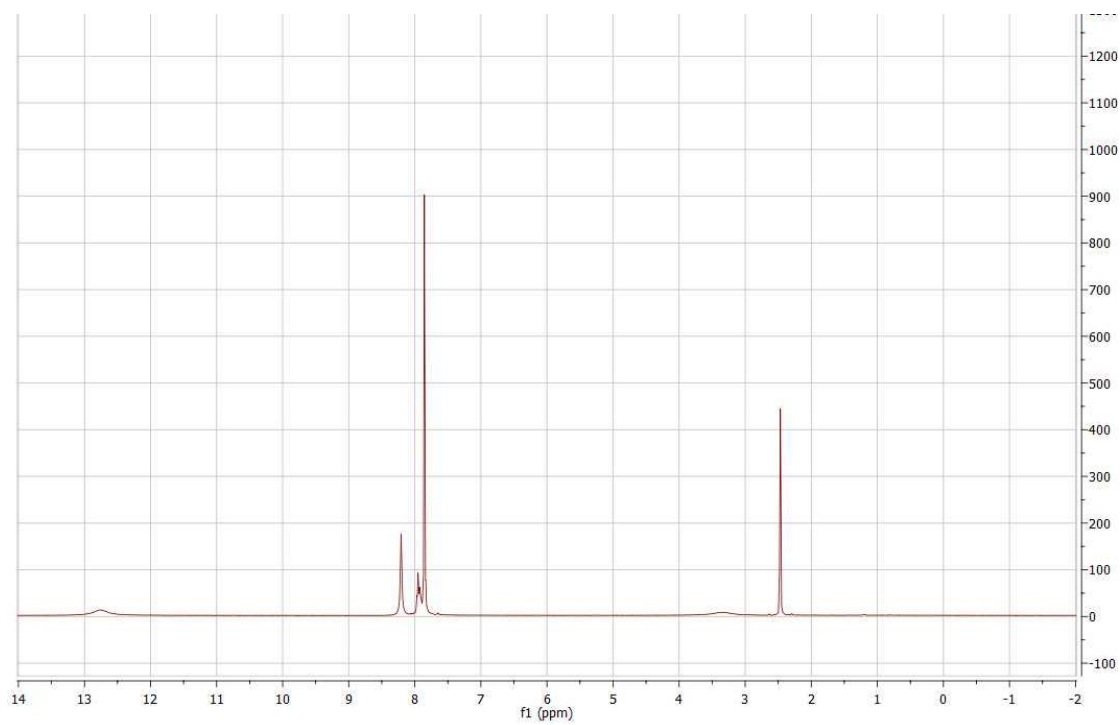
TABLAS:

TABLA 1. Tipos de polímeros mencionados.	12
Tabla 2. Isómeros del terfenilo.	12
TABLA 3. Serie de productos de síntesis del TFM	21

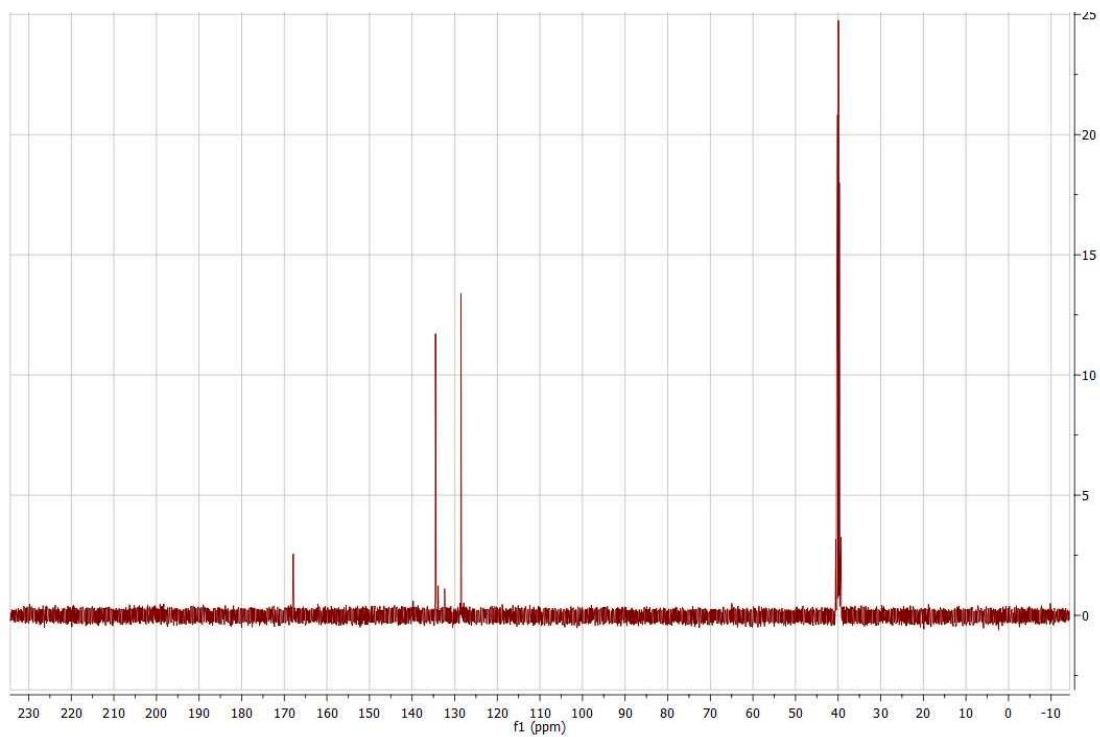
ANEXO

ÁCIDO 4-BORONICOBENZÓICO

ESPECTRO ^1H

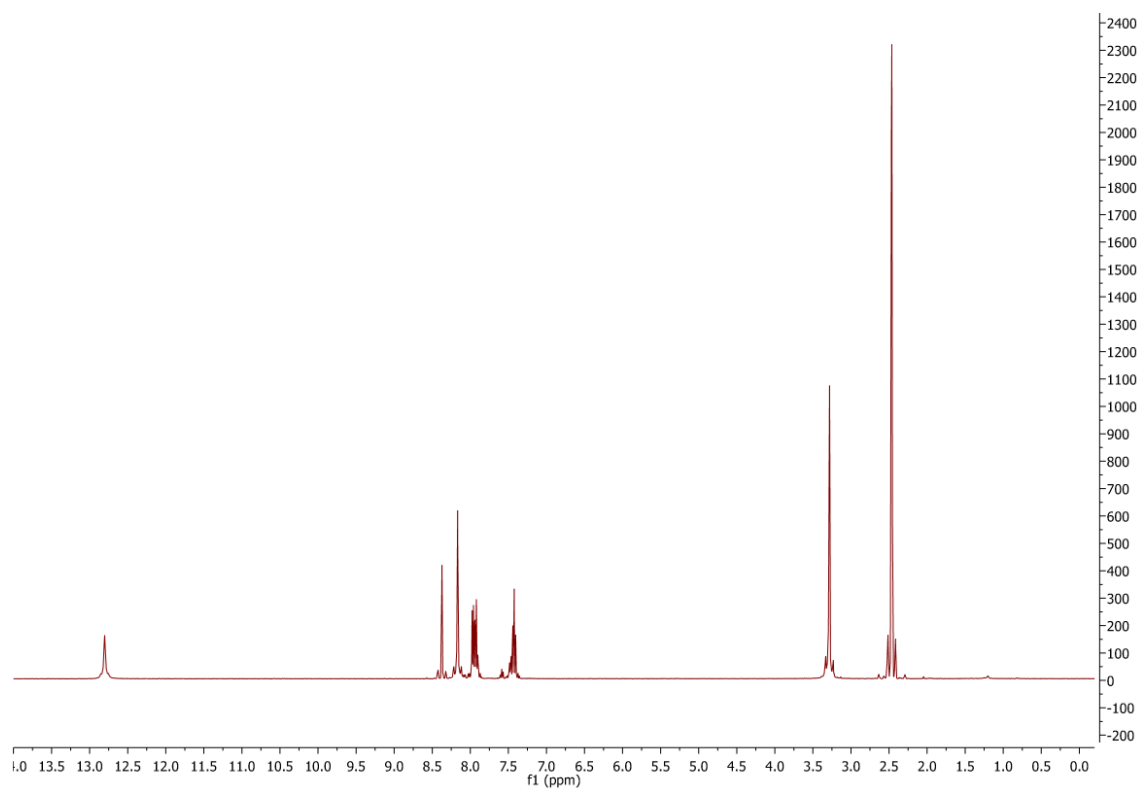


ESPECTRO ^{13}C

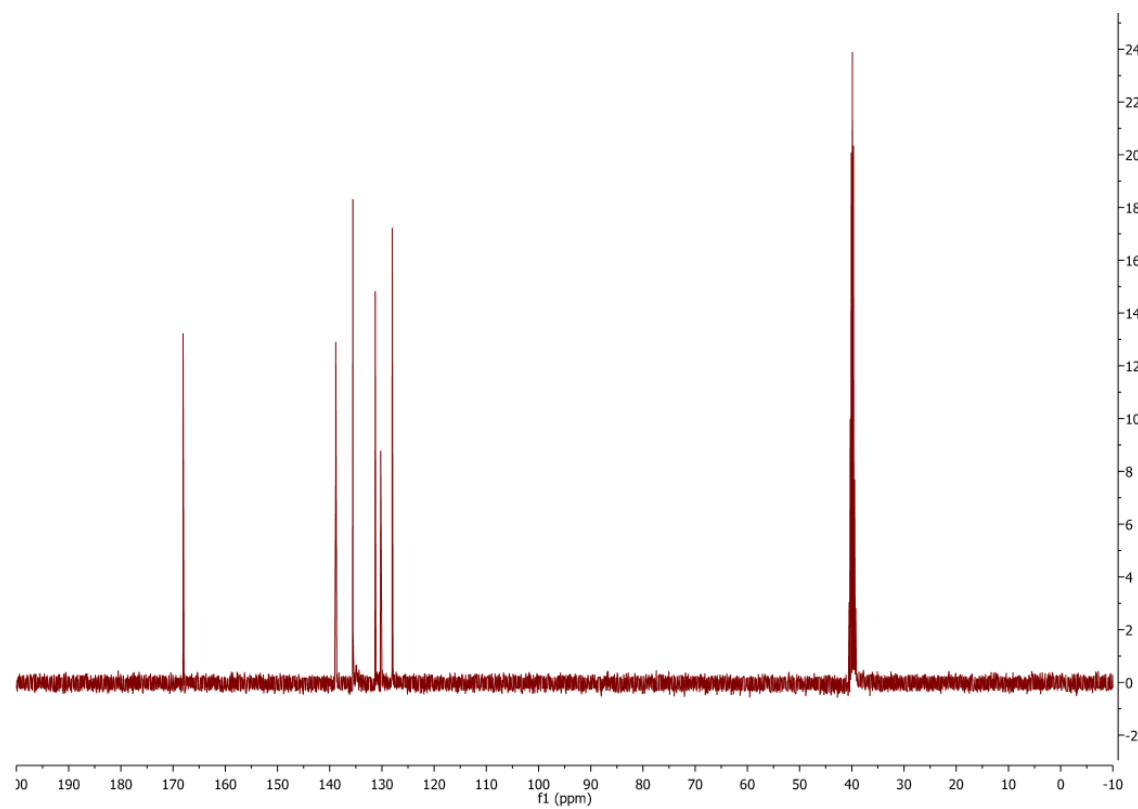


ÁCIDO 3-BORONICOBENZÓICO

ESPECTRO ^1H

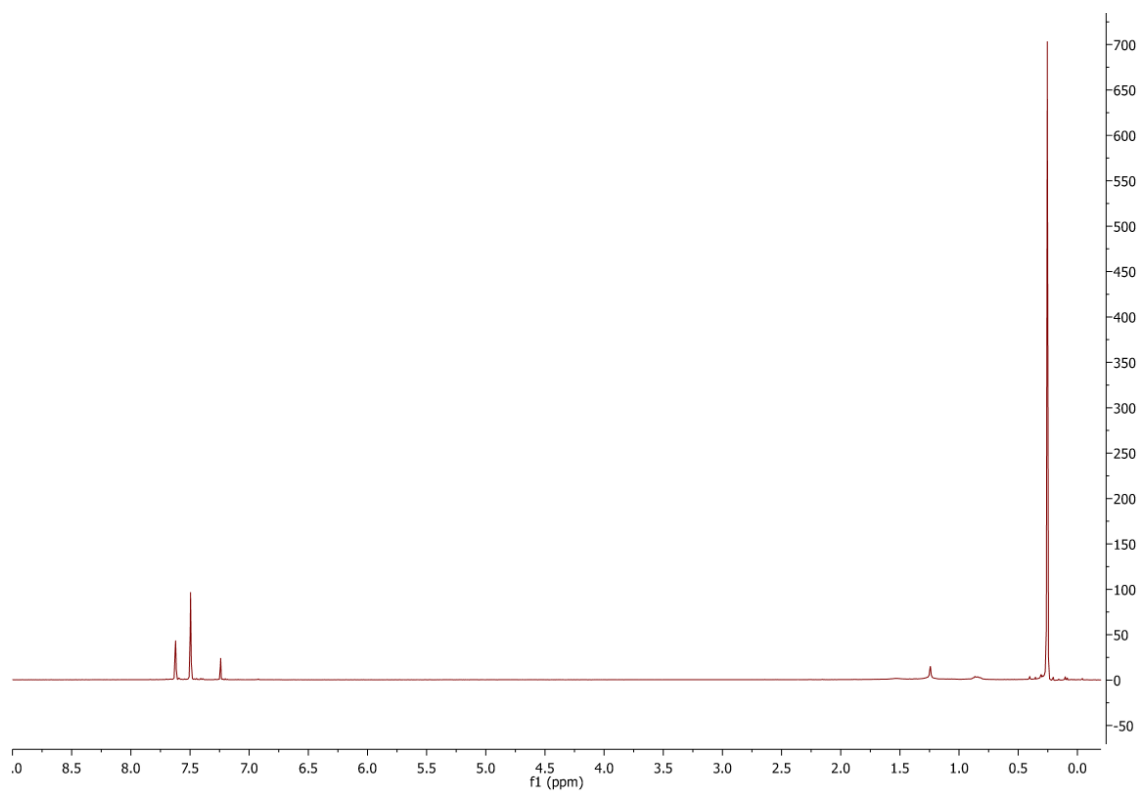


ESPECTRO ^{13}C

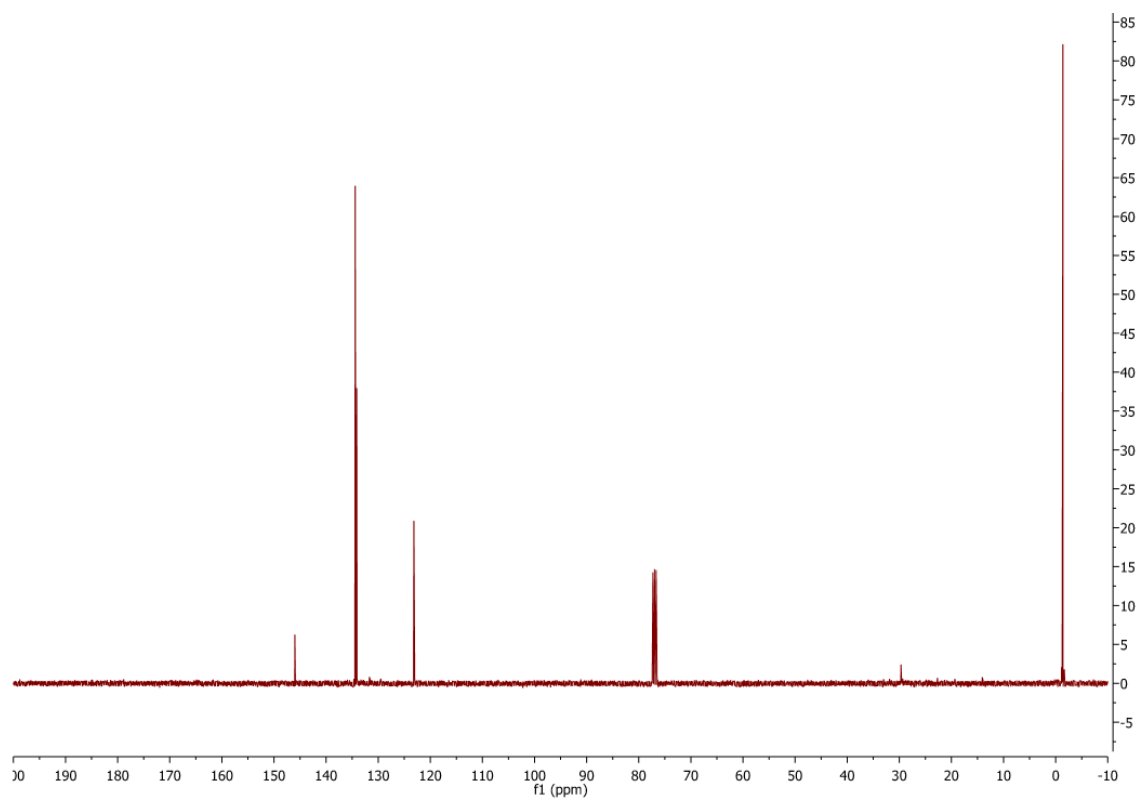


(3,5-DIBROMOFENIL) TRIMETILSIANO

ESPECTRO ^1H

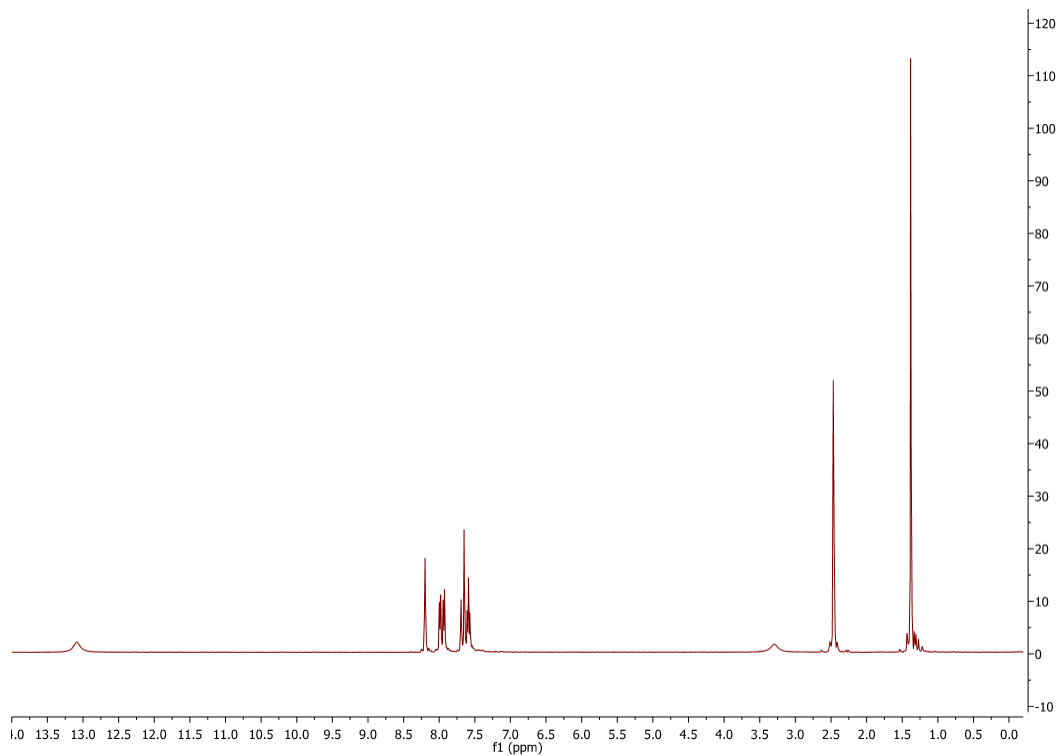


ESPECTRO ^{13}C

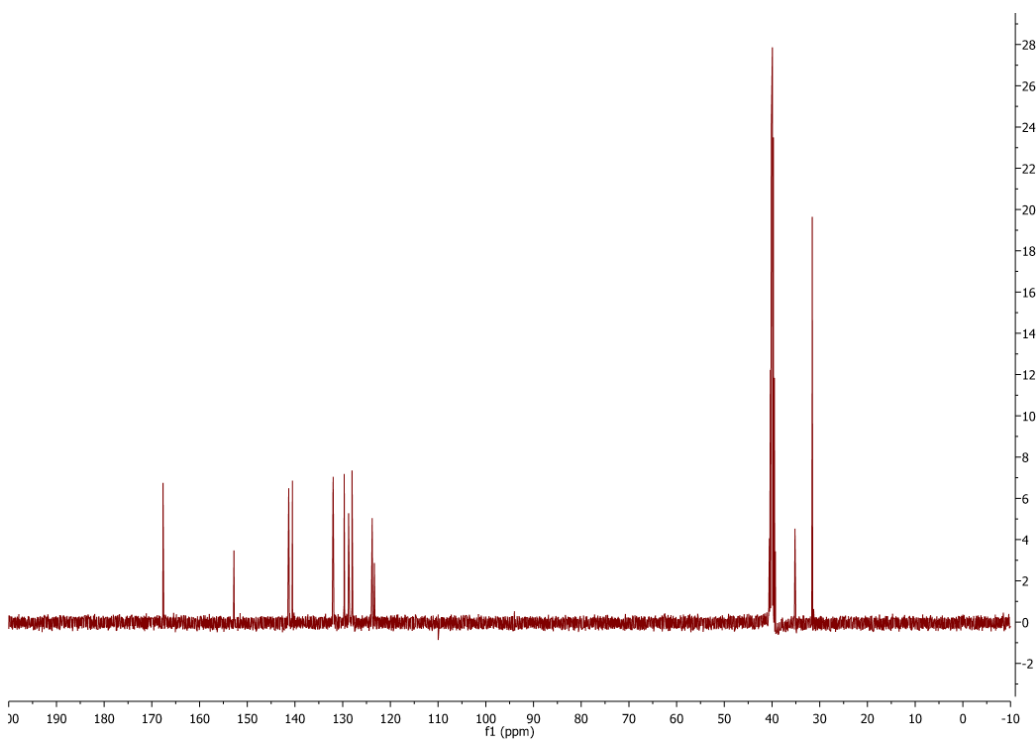


ÁCIDO 5-TERT-BUTIL-META-TERFENILO-3,3''-DICARBOXÍLICO.

ESPECTRO ^1H

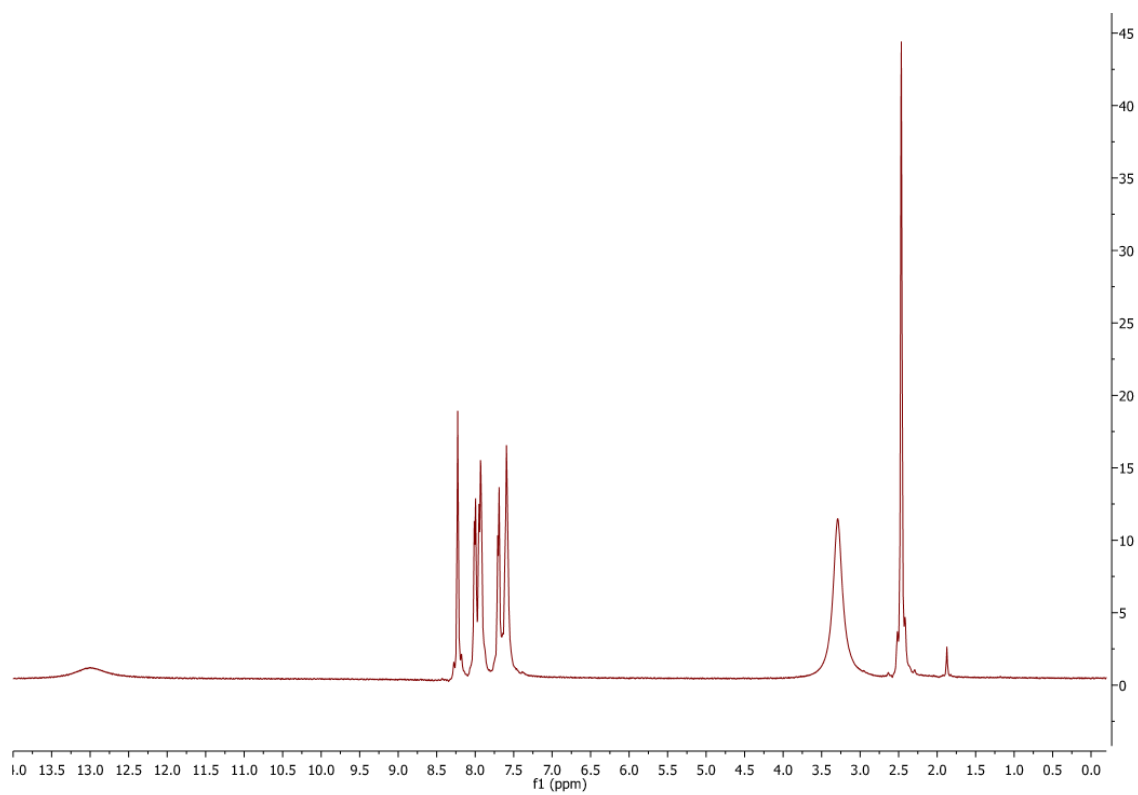


ESPECTRO ^{13}C

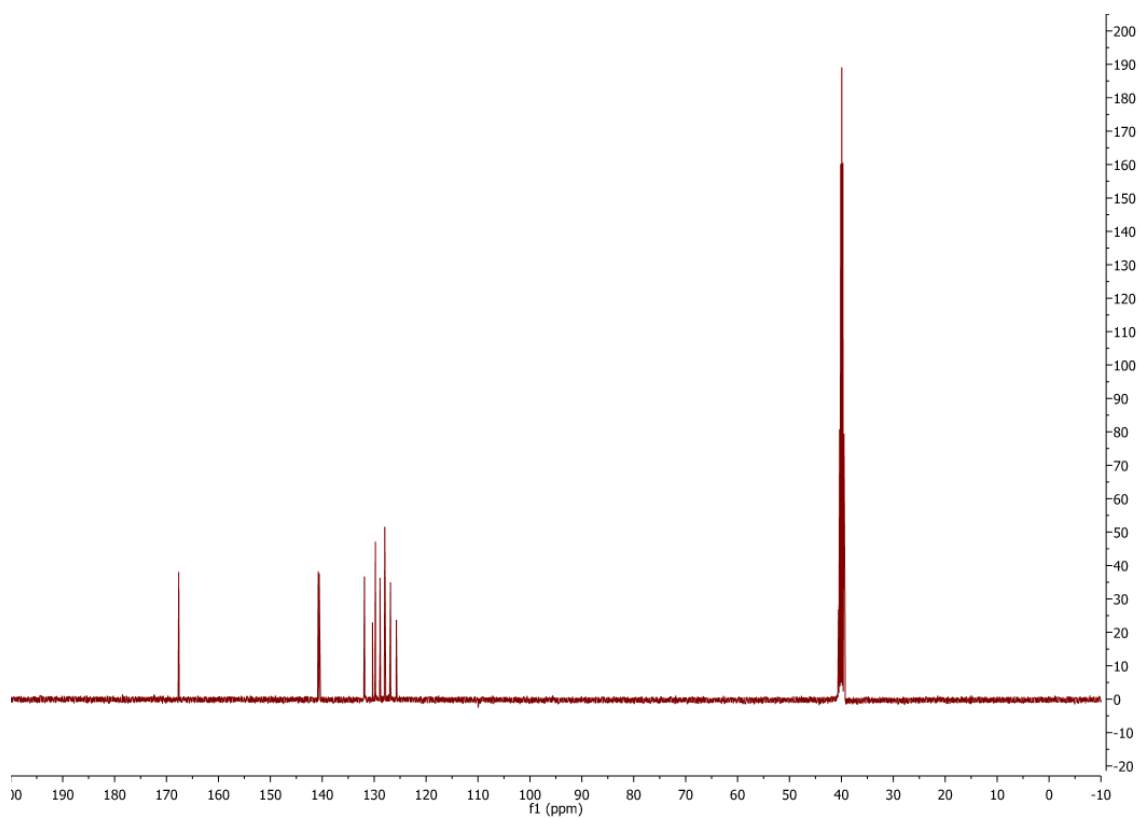


ÁCIDO META-TERFENILO-3,3"-DICARBOXÍLICO

ESPECTRO ^1H

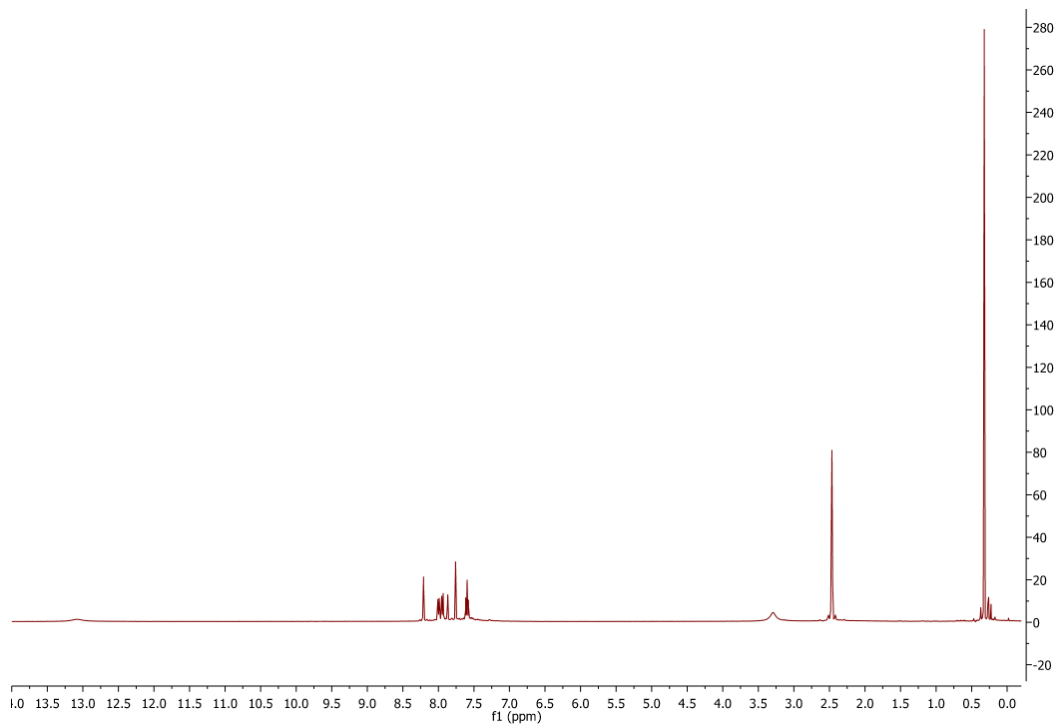


ESPECTRO ^{13}C

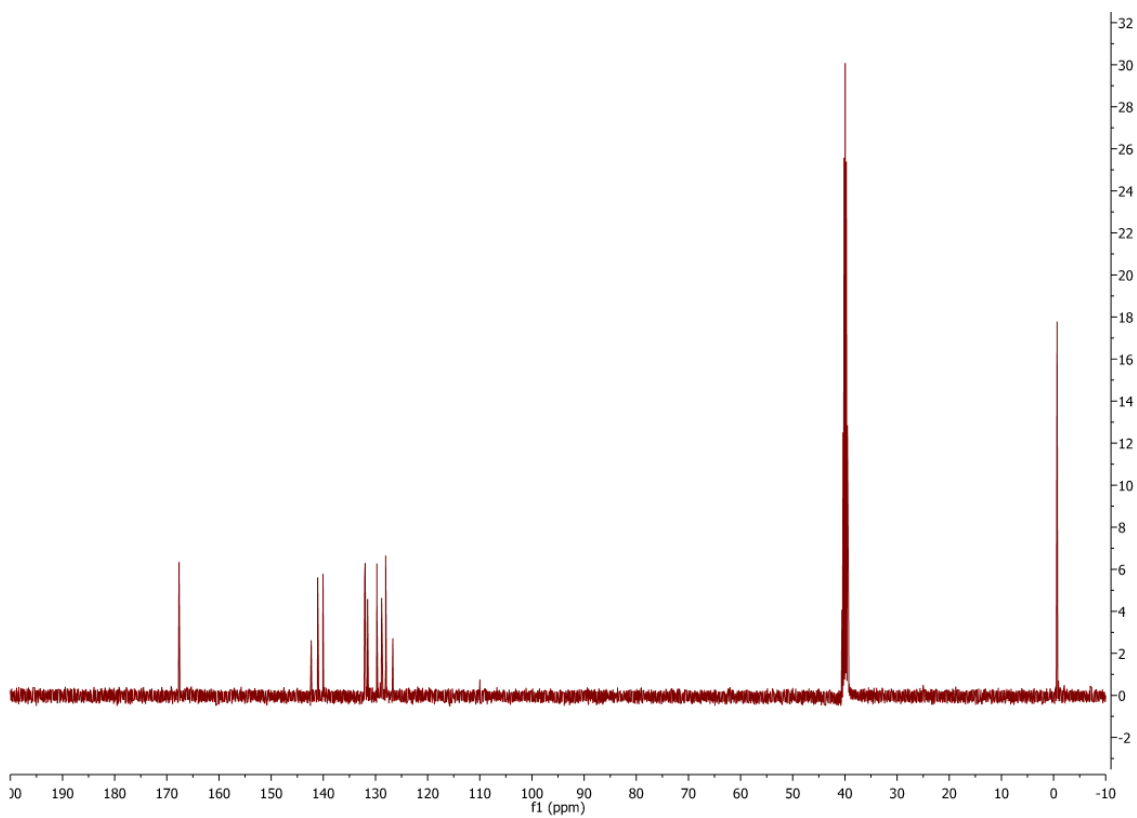


ÁCIDO 5'-TRIMETILSILILO-META-TERFENILO-3,3''-DICARBOXÍLICO

ESPECTRO ^1H

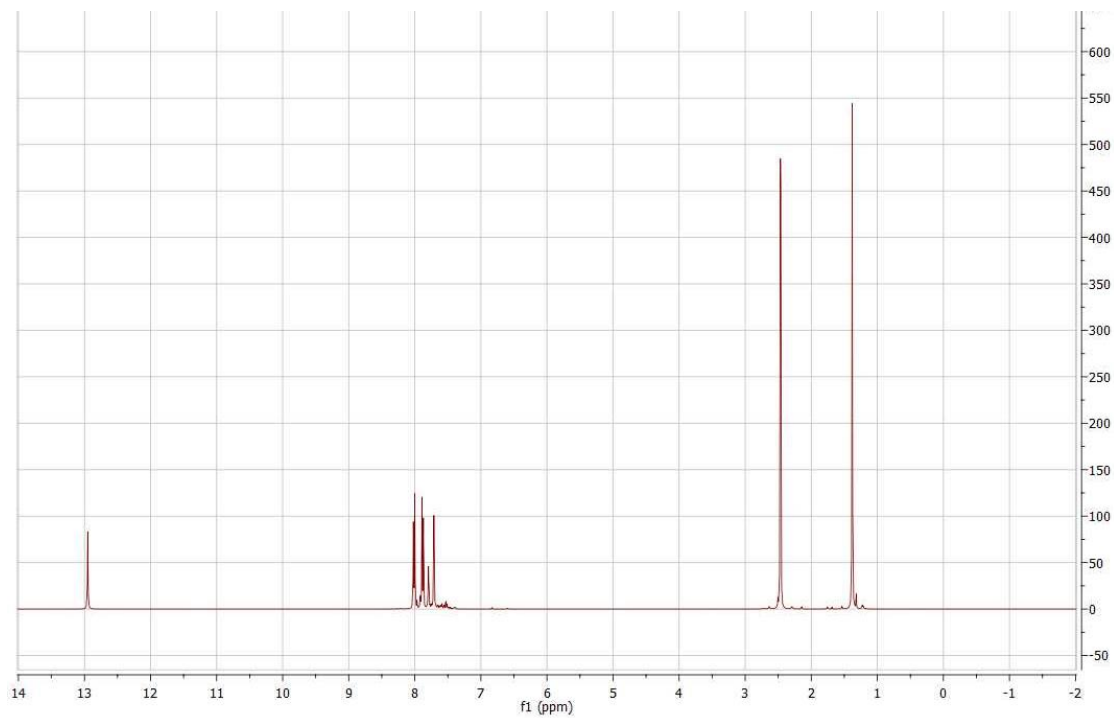


ESPECTRO ^{13}C

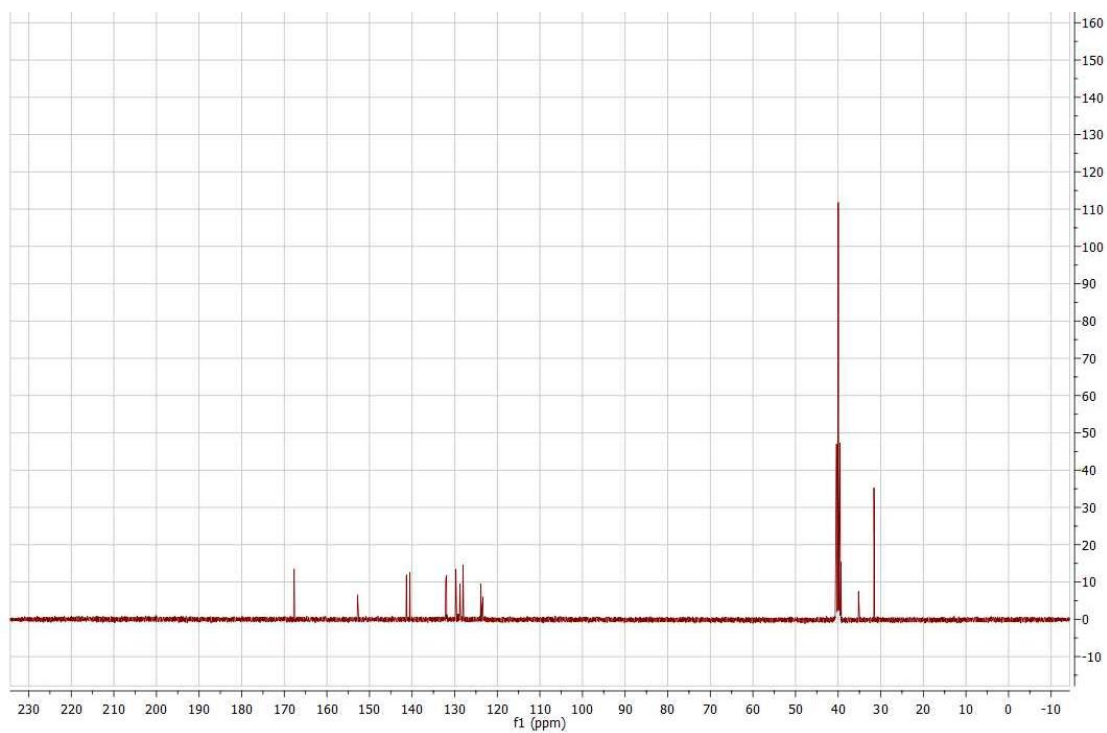


ÁCIDO 5'-TERT-BUTIL-META-TERFENILO-4,4''-DICARBÓXILICO.

ESPECTRO ^1H

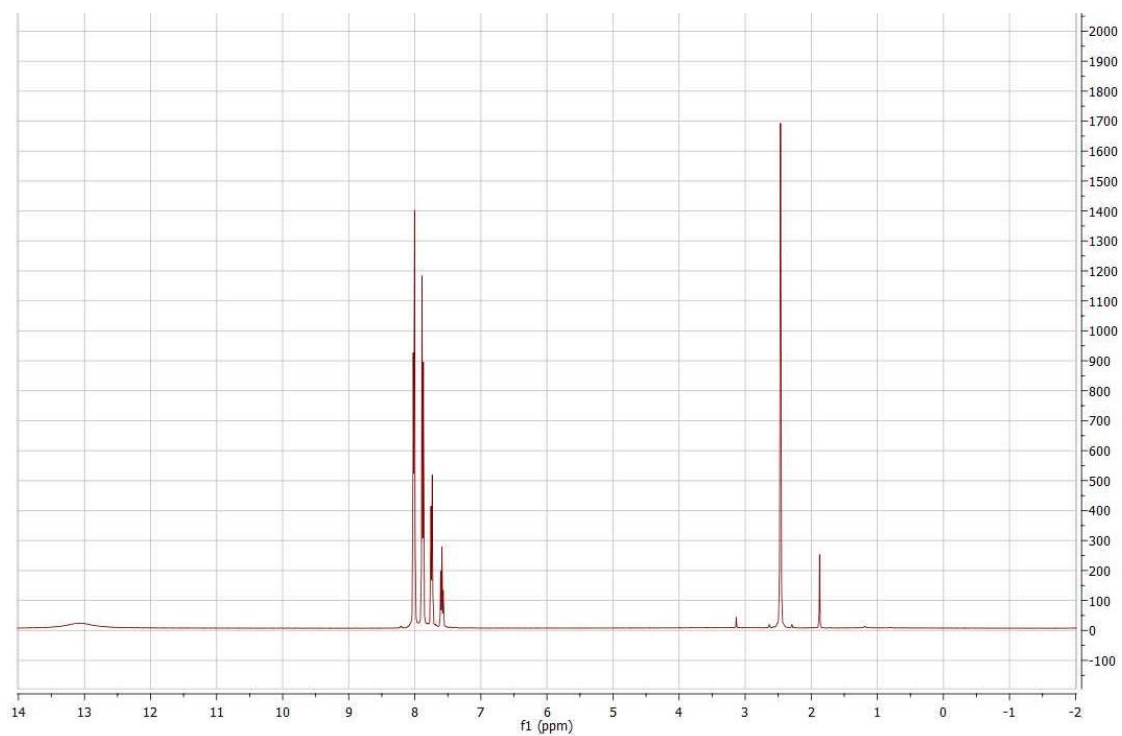


ESPECTRO ^{13}C

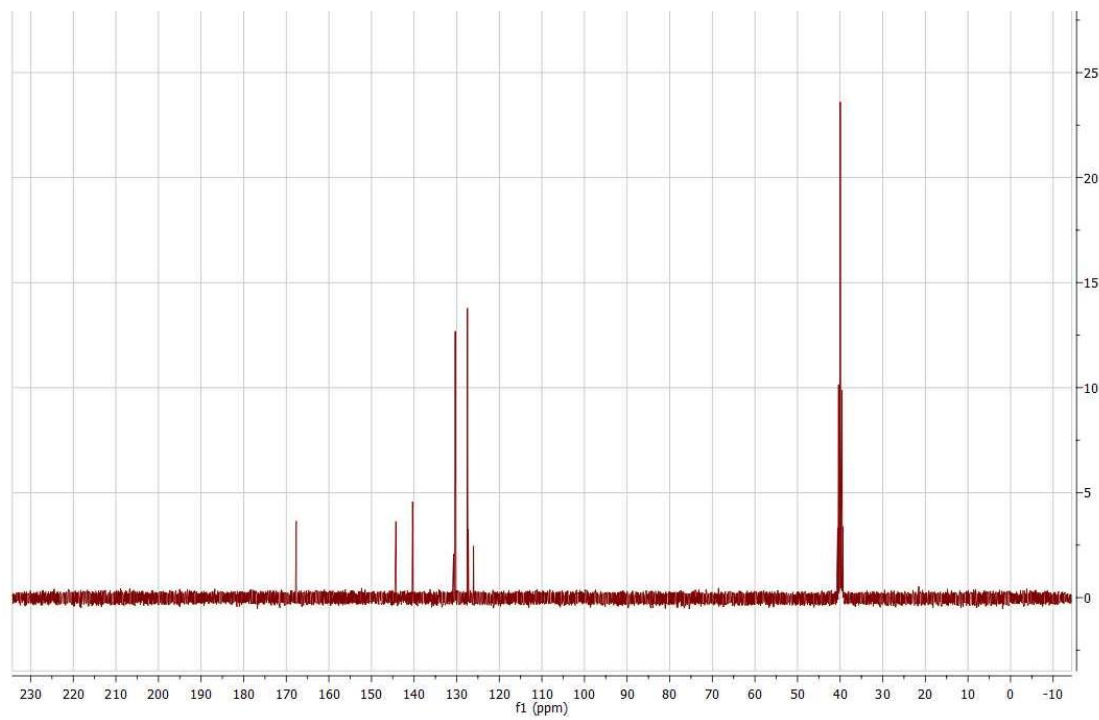


ÁCIDO META-TERFENILO-4,4"-DICARBOXÍLICO

ESPECTRO ^1H

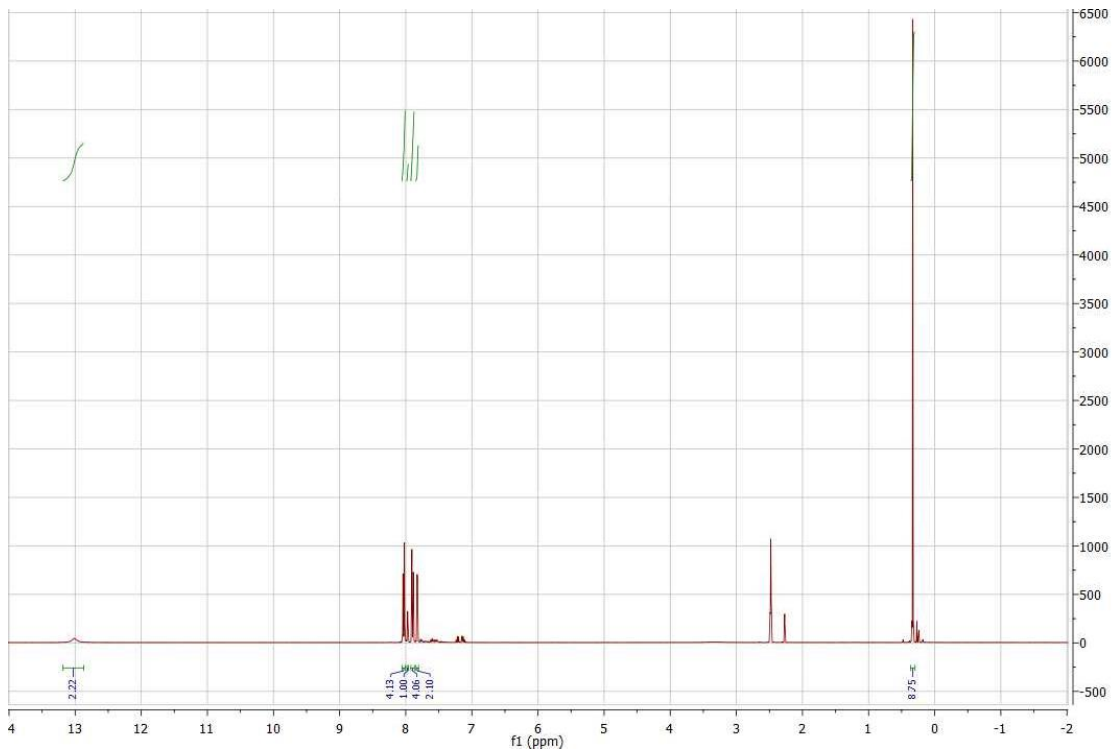


ESPECTRO ^{13}C



ÁCIDO 5'-TRIMETILSILILO-META-TERFENILO-4,4''-DICARBOXÍLICO.

ESPECTRO ^1H



ESPECTRO ^{13}C

