



---

**Universidad de Valladolid**

Facultad de Ciencias

## **TRABAJO FIN DE GRADO**

Grado en Química

### **SÍNTESIS DE MONÓMEROS m-TERFENILDICARBOXÍLICOS PARA LA PREPARACIÓN DE MEMBRANAS DE NATURALEZA POLIAMÍDICA.**

*Autor: Luis Eduardo Alonso Pastor*

*Tutor/es: Alfonso González Ortega*



**RESÚMEN**



Mediante la reacción de Suzuki-Miyaura se han obtenido una serie de ácidos m-terfenilo-3,3"-dicarboxílico con diferentes sustituyentes en la posición 5'. El acoplamiento se ha realizado a partir del ácido 3-carboxi-fenilborónico y los correspondientes derivados de 1,3-dibromobenceno sustituidos en C-5, utilizando catalizadores de  $(PPh_3)_4Pd^0$ . Se pretende preparar estos compuestos con un rendimiento y coste razonables, así como proporcionar una descripción experimental detallada y reproducible. En última instancia, en investigaciones posteriores a este TFG, los derivados terfenílicos se emplearán como comonómeros, junto a diaminas, en la formación de las membranas poliamídicas.

A series of m-terphenil-3, 3' - dicarboxylic acids with different substituent at position 5' have been obtained through the Suzuki-Miyaura reaction. The coupling has been made from 3-carboxy-phenylboronic acid and the corresponding derivatives of 1, 3-dibromobenzene substituted at C-5, using  $(PPh_3)_4Pd_0$  as catalyst. The aim of this project is to prepare these compounds with a reasonable yield and cost, as well as providing a detailed and reproducible experimental description. In subsequent projects, terphenil's derivatives will be employed as comonomers, along with diamines, in the formation of polyamides membranes.



## ÍNDICE





## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	3
2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO .....	11
3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	15
3.1 Reacción de Suzuki-Miyaura .....	16
3.2 Síntesis de terfenilos .....	20
4. RESULTADOS.....	23
4.1 Consideraciones de estrategia general .....	24
4.2 Ácido m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (1).....	25
4.2.1 Síntesis del ácido 3-carboxi-fenilborónico (8).....	25
4.2.2 Síntesis del ácido m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (1) .....	27
4.2.3 ANEXO. Síntesis del dicloruro de ácido m-terfenilo- 3,3''-dicarboxílico (10) .....	28
4.2.4. Procedimiento experimental .....	29
4.3 Ácido 3'-tercbutil m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (2) .....	32
4.3.1 Síntesis del ácido 3'-tercbutil-m-terfenilo- 3,3''-dicarboxílico (2) .....	32
4.3.2 Procedimiento experimental .....	34

4.4 Ácido 3'-trimetilsilil- m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (3).....	35
4.4.1 Síntesis del (3,5-dibromofenil)trimetilsilano (12).....	36
4.4.2 Síntesis del ácido 3'-trimetilsilil-m-terfenilo- 3,3''-dicarboxílico (3) .....	37
4.4.3 Procedimiento experimental .....	37
4.5 Ácido 3'- <i>terc</i> butildimetilsilil- <i>m</i> -terfenilo-3,3''-dicarboxílico (4).....	41
4.5.1 Síntesis del <i>terc</i> tbutil-(3,5-dibromofenil)-dimetilsilano (16).....	41
4.5.2 Síntesis del ácido 3'- <i>terc</i> butildimetilsilil- <i>m</i> -terfenilo- 3,3''-dicarboxílico (4) .....	42
4.5.3 Procedimiento experimental .....	43
5. EXPERIMENTAL .....	47
6. ANEXO. ESPECTROS .....	62
7. CONCLUSIONES .....	66

## **1. INTRODUCCIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN.

En las últimas décadas la Tecnología de Membranas ha despertado el máximo interés tanto a nivel académico como industrial, ya que posee una importancia crucial en el empleo de nuevas tecnologías que permitan un desarrollo sostenible y con poco impacto ambiental. Así, diversas técnicas convencionales se han visto desplazadas por diferentes procesos, basados en el empleo de membranas como elemento separador, mucho más rápidos, eficaces y económicos.

Hoy en día, debido a la gran variedad morfológica, estructural y de composición que presentan los distintos materiales agrupados bajo el nombre genérico de membrana, resulta difícil dar una definición concluyente de aquello a lo que nos referimos cuando hablamos de membranas. Una definición comúnmente aceptada es la siguiente: *“una membrana es una región física que actúa de barrera entre dos fluidos y que restringe o favorece el movimiento de uno o más componentes de los fluidos a través de ella, dando lugar a un proceso de separación”*<sup>1-4</sup>.

---

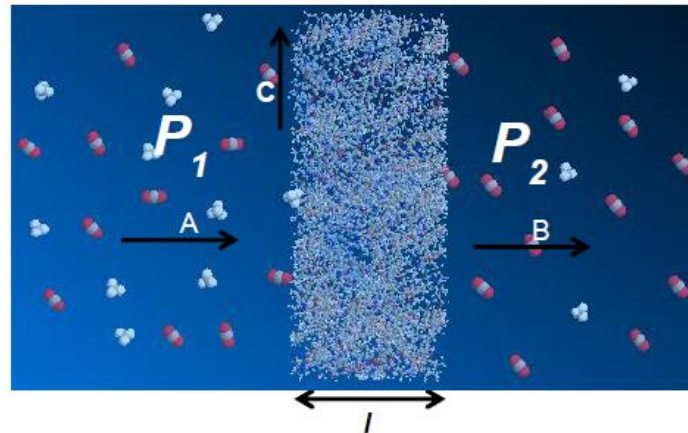
<sup>1</sup> H.K. Lonsdale, Editorial. J. Membr. Sci., **1987**, 34,125-126.

<sup>2</sup> R.W. Baker, Membrane Technology and Applications. Ed. Wiley, **2004**.

<sup>3</sup> Y. Osada, T. Nakagawa, Membrane Science and Technology, Marcel Dekker Inc., **1992**.

<sup>4</sup> A. Hernández, F. Tejerina, J.I. Arribas, L. Martínez, F. Martínez, Microfiltración, ultrafiltración y ósmosis inversa, Universidad de Murcia, **1990**.

La *membrana* separa una corriente de fluido entrante en dos partes: el flujo que pasa a través de la membrana, enriquecido en determinados componentes y un concentrado que es rico en los componentes que no difunden a través de la membrana (Figura 1.1)<sup>5</sup>.



A: Alimentación; B: Permeado; C: Concentrado; l: espesor,  $P_1 > P_2$   
 Figura 1.1.- Proceso de separación de gases en una membrana densa.

Dentro de los posibles materiales que se pueden emplear en la fabricación de membranas para procesos de separación de gases, los materiales polímeros son claramente los representantes más utilizados, aunque no debe desdeñarse la utilización en determinadas aplicaciones de materiales inorgánicos como las zeolitas o las perovskitas.

Una membrana óptima para procesos de separación es aquella que posee a la vez elevados valores de permeabilidad (flujo) y selectividad (capacidad de separación). Se ha demostrado empíricamente y de forma teórica, que existe una relación inversa entre permeabilidad y selectividad<sup>6,7</sup>, es decir que polímeros que poseen coeficientes de permeabilidad elevados presentan selectividades bajas y viceversa. Esta relación inversa, prácticamente universal, es el principal inconveniente que presentan las membranas frente a otros procesos de purificación de gases, puesto que cuando se consigue un aumento de permeabilidad, se produce simultáneamente una disminución de selectividad<sup>8</sup>.

<sup>5</sup> T. Aoki, Macromolecular Design of Permselective Membranes. Polymer Sci., **1999**, 24, 951-993.

<sup>6</sup> L.M. Robeson, Correlation of separation factor versus permeability for polymeric membranes. J. Membr. Sci., **1991**, 62, 165-185.

<sup>7</sup> L.M. Robeson, W.F. Burgoyne, M. Langsam, A.C. Savoca, C.F. Tien, High Performance polymers for membrane separation. Polymer, **1994**, 35, 4970-4978. 57

<sup>8</sup> W.J. Koros, R.T. Chern, Separation of Gaseous Mixtures using Polymer membranes. Handbook of Separation Process Technology, R.W. Rousseau, Ed. Wiley, New York **1987**.

Dado que en el desarrollo de nuevas membranas para separación de gases se pretenden alcanzar altas permeabilidades y selectividades, es necesario llegar a una solución de compromiso. En los últimos años han aparecido aproximaciones que permiten mejorar uno de estos dos parámetros sin perjudicar de forma importante el otro<sup>9</sup>. Estas aproximaciones son:

- a) Búsqueda de nuevos sistemas que posean, al mismo tiempo, una elevada fracción de volumen libre (FFV) y una elevada rigidez en su estructura.
- b) Aumento de la capacidad de interacción de un gas con el material de la membrana, lo que aumenta su solubilidad y mejora la separación.
- c) Combinación de ambos puntos (a y b).

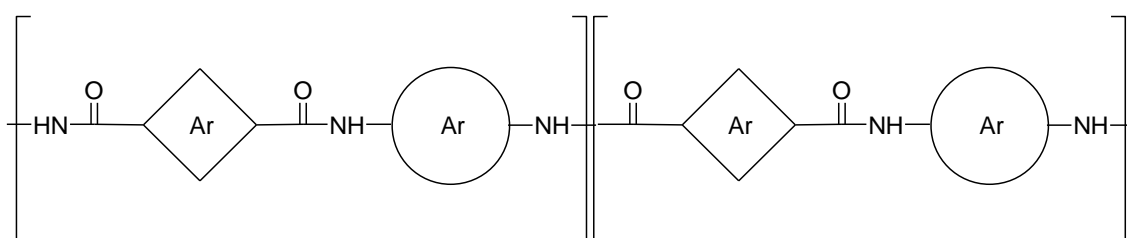
Las ventajas que ofrecen los polímeros en la preparación de membranas para la separación de gases se pueden resumir en tres aportaciones básicas:

- Posibilidad de variar sus configuraciones moleculares, aspecto que va a incidir en la permeabilidad y selectividad de las membranas formadas a partir de ellos.
- Facilidad de procesado en diversas formas físicas, lo cual es una ventaja desde el punto de vista tecnológico.
- Existencia de una gran variedad de polímeros que se pueden diseñar, mediante síntesis de nuevos monómeros o modificación de las estructuras poliméricas, lo que permite escoger el más interesante para diseñar una membrana determinada y con unas aplicaciones concretas.

---

<sup>9</sup> J.Y. Park, D.R. Paul, Correlation and prediction of gas permeability in glassy polymer membrane materials via a modified free volume based group contribution method. *J. Membr. Sci.*, **1997**, 125, 23-39.

A lo largo de los últimos años el Grupo de Investigación SMAP (Superficies y Materiales Porosos) de la Universidad de Valladolid ha adquirido una amplia experiencia en la preparación y estudio de membranas<sup>10-15</sup>. Como continuación, en su último proyecto pretenden obtener polímeros de elevada porosidad, es decir, con altas fracciones de volumen libre, para emplearlos en procesos de permeación en fase gaseosa a través de membranas. Una parte del mismo se enfocará a la obtención de nuevos TR-PBOs (Thermally Rearranged Polymers) incluyendo aquellos que proceden de poliimidas (alfa-TR-PBOs) y de poliamidas (beta-TR-PBOs). El procedimiento metodológico consistirá en sintetizar diversas copoliimidas y copoliamidas con el fin de disminuir la temperatura del proceso de reorganización térmica (TR) y de mejorar las propiedades mecánicas de estos materiales, con respecto a los obtenidos anteriormente.



Poliamida

<sup>10</sup> D.M. Muñoz, A E. Lozano, J.G. de la Campa, J. de Abajo. Monomer reactivity and steric factors affecting the synthesis of aromatic polyamides. *J. High Perform. Polym.* **2007**, 19, 592-602.

<sup>11</sup> D. Muñoz, A.E. Lozano, J.G. de la Campa, J. de Abajo, Monomer reactivity and steric factors affecting the synthesis of aromatic polyamides. *High Perform. Polym.* **2007**, 19, 592-602

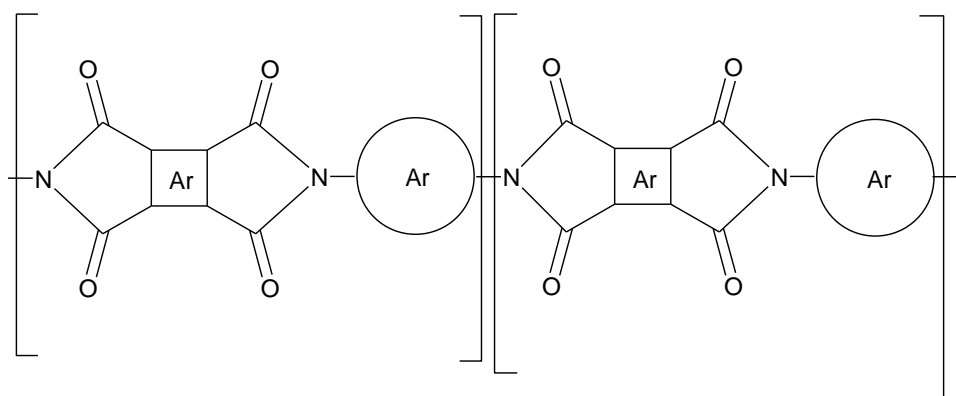
<sup>12</sup> D.M. Muñoz, M. Calle, J.G. de La Campa, J. de Abajo, A.E. Lozano, An Improved Method for Preparing Very High Molecular Weight Polyimides. *Macromolecules*, **2009**, 42, 5892–5894.

<sup>13</sup> M. Calle, A.E. Lozano, Y.M. Lee. Formation of thermally rearranged (TR) polybenzoxazoles: effect of synthesis routes and polymer form. *Eur. Polym. J.*, **2012**, 48, 1313-1322.

<sup>14</sup> S.H. Han, H.J. Kwon, K.Y. Kim, J.G. Seong, C.H. Park, S. Kim, C.M. Doherty, A.W. Thornton, A.J. Hill, A.E. Lozano, K.A. Berchtold, Y.M. Lee, Tuning microcavities in thermally rearranged polymer membranes for CO<sub>2</sub> capture. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2012**, 14, 4365-4373

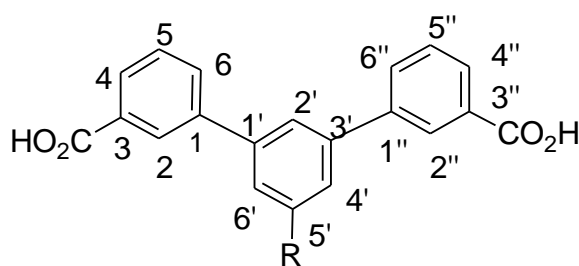
<sup>15</sup> B. Comesaña, M. Calle, H.J. Jo, A. Hernández, J. G. de la Campa, J. de Abajo, A.E. Lozano, Y.M. Lee, Thermally Rearranged Polybenzoxazoles Membranes with Biphenyl Moieties: Monomer Isomeric Effect. *J. Membr. Sci.*, **2014**, 450, 369-379.





Poliimida.

En las primeras etapas del proyecto, el departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valladolid participa en la síntesis de los monómeros requeridos y, en concreto, el TRABAJO FIN DE GRADO que se presenta aborda la síntesis de una serie de ácidos m-terfenil-3,3"-dicarboxílicos en la que se variará el tamaño del sustituyente en 5'. En última instancia modificará de manera sistemática la aproximación y cohesión entre las cadenas poliméricas y por tanto las características de las membranas.



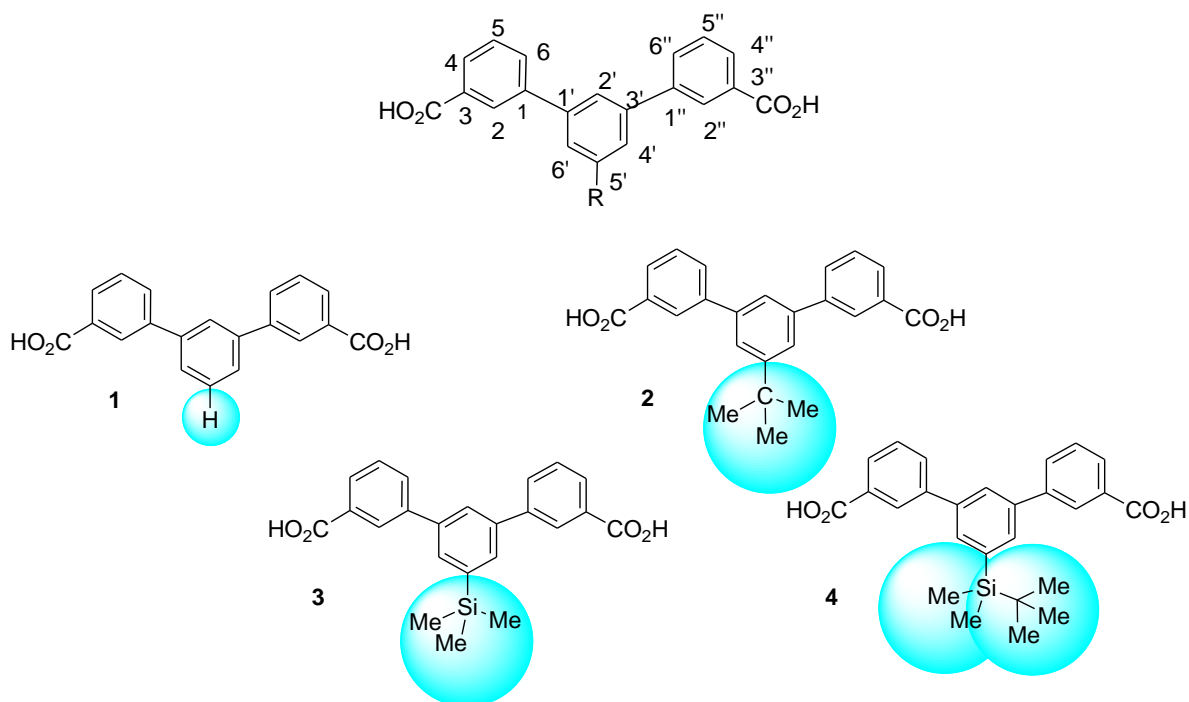


## **2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO**



## 2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

Como se ha indicado en la introducción, el TRABAJO FIN DE GRADO que se presenta se encuadra en el campo de la Síntesis de Compuestos Orgánicos y no en el de membranas. Su objetivo es la preparación de los diácidos del esquema 2.1.



Esquema 2.1

Los monómeros hay que prepararlos a coste razonable y en cantidad suficiente para acometer la síntesis y estudio de las membranas finales. No se trata, por tanto, de encontrar un método necesariamente novedoso, sino que se contrastarán y escalarán otros anteriores sobre el *conocimiento básico de reactividad y síntesis*.

Se pretende llegar a procedimientos experimentales que cumplan los siguientes requisitos:

- 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.

Las características estructurales de los monómeros buscados permiten aplicar el criterio de SIMETRÍA en el análisis retrosintético, que en nuestro caso nos lleva, casi exclusivamente, hasta reactivos comerciales. Con esta premisa, una vez revisada la bibliografía (cap. 2), se han propuesto las siguientes etapas en el plan de trabajo:

#### ***Obtención de ácidos *m*-terfenilo-3,3''-dicarboxílicos***

- a. *Ácido *m*-terfenilo-3,3''-dicarboxílico*
- b. *Ácido 3'-terbutil-*m*-terfenilo-3,3''-dicarboxílico*
- c. *Ácido 3'-trimetilsilil-*m*-terfenilo-3,3''-dicarboxílico*
- d. *Ácido 3'-tercbutildimetilsilil-*m*-terfenilo-3,3''-dicarboxílico*

### **3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**



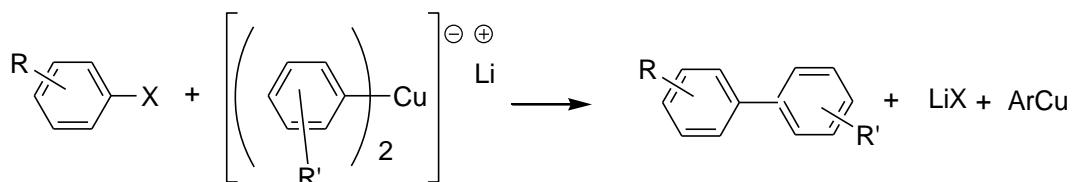


### 3. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

La revisión bibliográfica incluida en este apartado recoge síntesis previas de estructuras moleculares referibles a nuestros monómeros, precedidas de consideraciones sobre la reacción de Suzuki-Miyaura en la que se basa nuestra metodología de acoplamiento diarílico.

Son diversas las reacciones descritas para los acoplamientos diarílicos.<sup>16</sup> De entre todas destacan los reactivos de Gilman y la reacción de Suzuki-Miyaura:

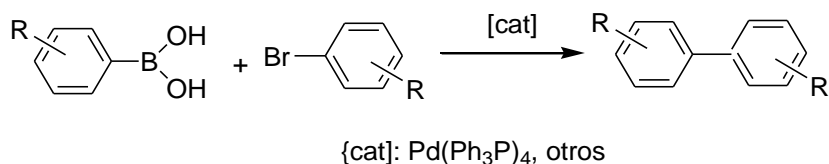
- Reacción de halogenuros arílicos con reactivos de Gilman (organocupratos).



Esquema 3.1

<sup>16</sup> J. March. *Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms, and structure*. J. Wiley & Sons, New York, **1992**, pp: 539, 665-666, 680-681, 715-720, 724, 726-727.

- Reacción de Suzuki-Miyaura.



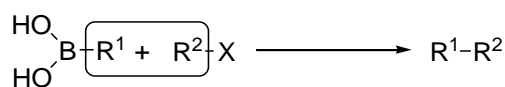
*Esquema 3.2*

Respecto a la reacción con organocupratos (esquema 3.1) la reacción de Suzuki-Miyaura, la que nosotros hemos utilizado, presenta una serie de ventajas tales como:

- Es más compatible con parte de los sustituyentes aromáticos.
- El metal se utiliza en cantidades catalíticas.
- Los compuestos de paladio son menos tóxicos que los compuestos de cobre.

### **3.1. Reacción de Suzuki-Miyaura**<sup>17-19</sup>

Consiste en un acoplamiento C-C a partir de un derivado bórico ( $R^1\text{-B(OH)}_2$ ) y un organohalogenuro ( $R^2\text{-X}$ ) en presencia de una base y un catalizador de paladio. Esta reacción es particularmente útil para la preparación de compuestos de biarilo.



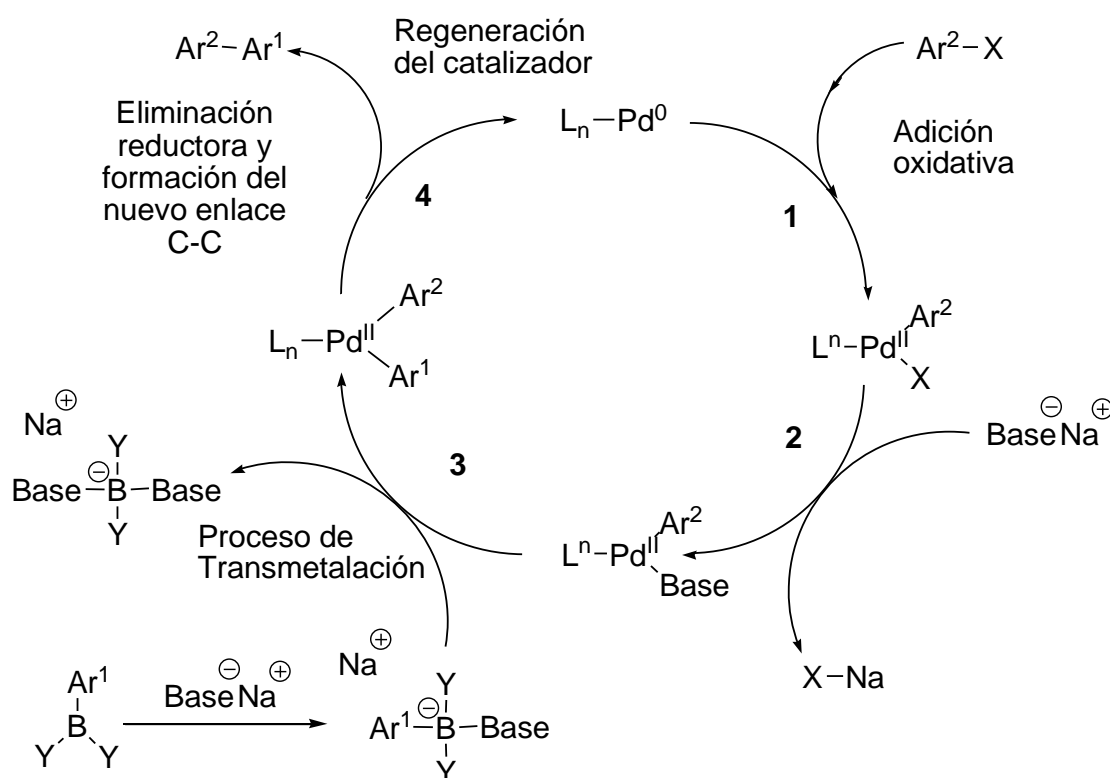
*Esquema 3.3*

<sup>17</sup> N. Miyaura; A. Suzuki. "Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds". *Chemical Reviews*, **1995**, 95 (7): 2457–2483.

<sup>18</sup> A. Suzuki. "Recent advances in the cross-coupling reactions of organoboron derivatives with organic electrophiles, 1995–1998". *Journal of Organometallic Chemistry*, **1999**, 576: 147–168.

<sup>19</sup> K. Matos, J. A. Soderquist. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 461–470.

En la siguiente figura se muestra de forma simplificada una interpretación mecánica:

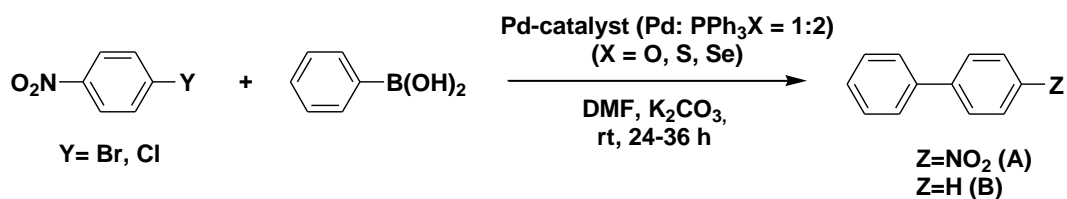


Esquema 3.4

El primer paso (1) consiste en una adición oxidativa de R´X al complejo de Pd(0) para dar un nuevo intermedio de Pd<sup>II</sup> con el halógeno y Ar<sup>2</sup> como ligandos. En las siguientes etapas (2 y 3), con la participación de la base y el reactivo aril-borónico, se intercambia el ligando halogenado por el segundo arilo. En el último paso (4), mediante una eliminación reductiva (Pd<sup>II</sup>→ Pd<sup>0</sup>), los grupos arilo se acoplan para dar un nuevo enlace carbono-carbono y el compuesto Ar-Ar´ es liberado.

En la bibliografía podemos encontrar numerosas publicaciones sobre la influencia de los ligandos, del estado de oxidación del paladio, de los sustituyentes aromáticos y del tipo de halógeno. Por ejemplo, es muy ilustrativo el trabajo de P.Das, U. Bora, A. Tairai, C. Sharma.<sup>20</sup>

<sup>20</sup> P.Das, U. Bora, A. Tairai, C. Sharma. *Tetrahedron Letter*. **2010**, 51, 1479-1482.



Entry	Substrate (Y)	Catalyst	Yield <sup>a</sup> (%) <sup>b</sup>	
			A	B <sup>c</sup>
1	Br	PdCl <sub>2</sub>	65	25
2	Br	PdCl <sub>2</sub> /PPh <sub>3</sub>	75	Nil
3	Br	PdCl <sub>2</sub> /2PPh <sub>3</sub> O	90	Trace
4	Br	[PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> ]	97	7
5	Br	PdCl <sub>2</sub> /2PPh <sub>3</sub> S	86	Trace
6	Br	[PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> S) <sub>2</sub> ]	95	6
7	Br	PdCl <sub>2</sub> /2 PPh <sub>3</sub> Se	80	Trace
8	Br	[PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> Se) <sub>2</sub> ]	92	Trace
9	Cl	PdCl <sub>2</sub>	13	nil
10	Cl	PdCl <sub>2</sub> /2 PPh <sub>3</sub> O	60	Trace
11	Cl	[PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> ]	76	Trace
12	Cl	PdCl <sub>2</sub> /2PPh <sub>3</sub> S	50	21
13	Cl	[PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> S) <sub>2</sub> ]	68	12
14	Cl	PdCl <sub>2</sub> /2PPh <sub>3</sub> Se	48	Trace
15	Cl	[PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> Se) <sub>2</sub> ]	54	16

<sup>a</sup> Reaction conditions: 0.5 mmol of Ar-Y, 0.55 mmol of Ar-B(OH)<sub>2</sub>, 1.5 mmol K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub> (2 mol %), ligand (4 mol %), DMF (3 ml), reaction time for Ar-Br is 24 h and for Ar-Cl is 36 h.

<sup>b</sup> Isolated yield.

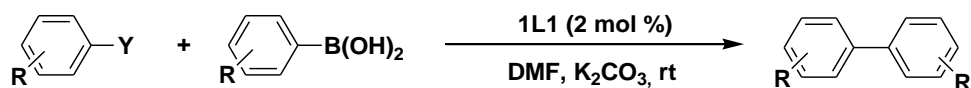
<sup>c</sup> Determined with respect to initial amount of Ar-B(OH)<sub>2</sub> used.

Tabla 3.1

Dichos autores llegaron a la conclusión de que en N,N-DMF, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y condiciones aeróbicas a temperatura ambiente la ausencia de ligandos origina buenos rendimientos aunque va acompañada de la formación de una gran cantidad de productos secundarios. El uso de ligandos mejoran el rendimiento y reducen la cantidad de subproductos. Entre los tres ligandos, el óxido de fosfina presenta la mayor actividad mientras que el seleniuro de fosfina presenta la menor actividad.

Normalmente, en la reacción de Suzuki-miyaura, los catalizadores generados in situ y los prefabricados suelen dar resultados diferentes. El uso de catalizadores preformados originan rendimientos superiores. A pesar de que la razón de estas diferencias no están claras, una posible explicación podría ser el bajo índice de formación del complejo in situ a temperatura ambiente.

Los arilcloro requieren tiempos de reacción más largos que los arilbromo y sus rendimientos son menores.



Entry	Y	R	R'	Time <sup>b</sup> (h)	Yield <sup>c</sup> (%)
1	Br	H	H	24	82
2	Br	4-CHO	H	16	90
3	Br	4-NO <sub>2</sub>	H	16	97
4	Br	4-COOH	H	18	92
5	Br	4-COOMe	H	18	91
6	Br	4-OMe	H	30	72
7	Cl	H	H	36	45
8	Cl	4-CHO	H	30	64
9	Cl	4-COOH	H	30	43
10	Cl	4-COOMe	H	30	46
11	Cl	4-NO <sub>2</sub>	H	30	76
12	Cl	4-OMe	H	36	32
13	Br	4-NO <sub>2</sub>	4-OMe	16	82
14	Br	4-NO <sub>2</sub>	3-NO <sub>2</sub>	18	76
15	Cl	4-NO <sub>2</sub>	4-OMe	36	56
16	Cl	4-NO <sub>2</sub>	3-NO <sub>2</sub>	36	58

<sup>a</sup> Reaction conditions: Ar-Y (0.5 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (0.55 mmol), [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (2 mol %), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 mmol), DMF (3 ml).

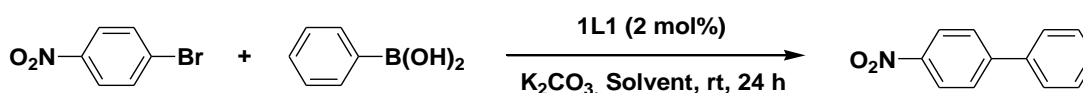
<sup>b</sup> Reactions were monitored by TLC.

<sup>c</sup> Isolated yield.

Tabla 3.2

De forma general se puede observar (tabla 3.2) que al emplear derivados de arilbromo con sustituyentes extractores de densidad electrónica (NO<sub>2</sub>, CHO y CO<sub>2</sub>Me), estos experimentan reacciones de acoplamiento con rendimientos cercanos al cuantitativo (90-97 %), mientras que los correspondientes arilcloro derivados solo dan rendimientos de buenos a moderados (hasta un 76 %). Los arilbromo o arilcloro derivados no activados, como el 4-bromobenceno y 4-bromoanisol, dan el producto de acoplamiento con rendimientos inferiores.

A parte del ácido fenilborónico, fueron empleados otros ácidos como el ácido 4-tolilborónico y el ácido 3-nitrofenilborónico, obteniéndose los productos de acoplamiento con elevados rendimientos.



Entry	Solvent	Yield <sup>a</sup> (%)
1	THF	57
2	CH <sub>3</sub> CN	59
3	DMF	97
4	<i>i</i> -PrOH	62
5	H <sub>2</sub> O	No reaction
6	<i>i</i> -PrOH/H <sub>2</sub> O, 1:1	90
7	DMF/H <sub>2</sub> O, 1:1	66

<sup>a</sup> Isolated yield.

Tabla 3.3

La última información que se puede extraer del trabajo de P.Das, U. Bora, A. Tairai, C. Sharma.<sup>14</sup> se refiere a los disolventes. La reacción tiene lugar usando tanto disolventes póricos como apróticos, aunque como se puede observar en la tabla 3.3, los resultados

difieren considerablemente dependiendo cual sea el disolvente. Los mejores resultados se obtienen cuando se utiliza DMF y no tiene lugar si se emplea agua.

Aunque el último párrafo pueda sugerir que el agua dificulta el proceso, esto no es así. El agua ayuda a la disolución de la base inorgánica. Además las investigaciones de K. Kosaka, Y. Ohta, T. Yokozawa,<sup>21</sup> recogidas en la tabla 3.4, indican que el acoplamiento de Suzuki-Miyaura se favorece con una pequeña cantidad de la misma.

Entry	3	H <sub>2</sub> O/THF (v/v)	Time [h]	Conversion of 3 [%] <sup>b)</sup>	Conversion of 4 [%] <sup>b)</sup>	Yield of 5 [%] <sup>b)</sup>	Yield of 6 [%] <sup>b)</sup>	5/6
1	3a	0.08	2	82	33	2	20	10/90
2	3b	0.08	2	95	24	3	21	12/88
3	3c	0.08	2	105	27	2	25	8/92
4	3d	0.08	24	65	20	3	14	17/83
5	3b	0	168	17	5	2	4	31/69
6	3d	0	24	44	20	4	9	31/69
7	3e	0	48	22	10	2	5	25/75

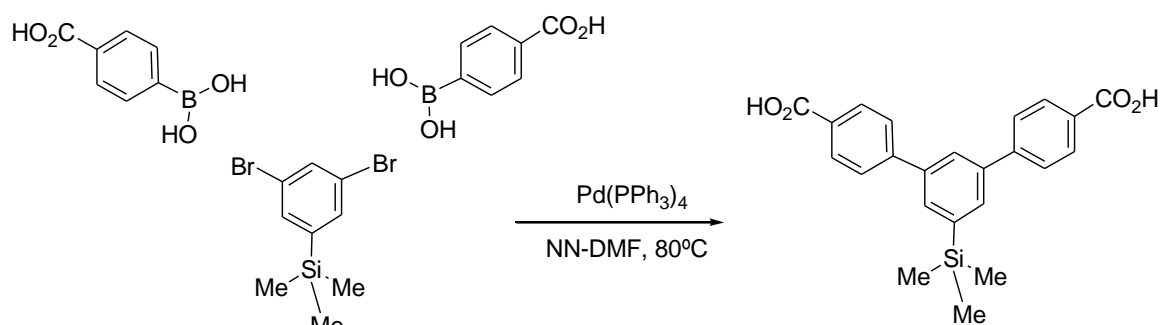
<sup>a)</sup>Reaction of 0.5 equiv of 3 with 4 was carried out in the presence of 1 mol% of 2 in THF ([4]<sub>0</sub> = 0.1 M)/(water) at room temperature;

<sup>b)</sup>Determined by gas chromatography.

Tabla 3.4

### 3.2. Síntesis de terfenilos.

La síntesis de meta-terfenilos más próxima a nuestro caso la encontramos en un trabajo de E. J. F. Klotz, T. D. W. Claridge, y H. L. Anderson.<sup>22</sup> Solo difiere en la posición de los grupos carboxílicos (esquema 3.3). Es una doble reacción de Suzuki-Miyaura a partir de ácido 4-carboxi-fenilborónico y (3,5-dibromofenil)-trimetil-silano y con buen rendimiento global.



Esquema 3.3

<sup>21</sup> K. Kosaka, Y. Ohta, T. Yokozawa. *Macromol. Rapid Commun.* **2015**, 36, 373-377.

<sup>22</sup> E. J. F. Klotz, T. D. W. Claridge, and H. L. Anderson. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15374-15375.

## **4. RESULTADOS**





#### **4. RESULTADOS**

Han sido numerosas las singularidades encontradas en tipos de reacción aparentemente similares, por ello, aun a riesgo de ser reiterativos en la exposición de resultados, se ha preferido describir como apartados independientes la síntesis de cada monómero junto a la de sus precursores. Al final de cada uno de ellos, puesto que la síntesis es realmente el objetivo, se incluye una descripción detallada del procedimiento y observaciones experimentales.

Los siguientes apartados, que se ajustan a las etapas previstas en el plan de trabajo, van precedidos de uno sobre consideraciones generales.

*4.1. Consideraciones de estrategia general*

*4.2. Síntesis de ácido m-terfenilo-3,3"-dicarboxílico*

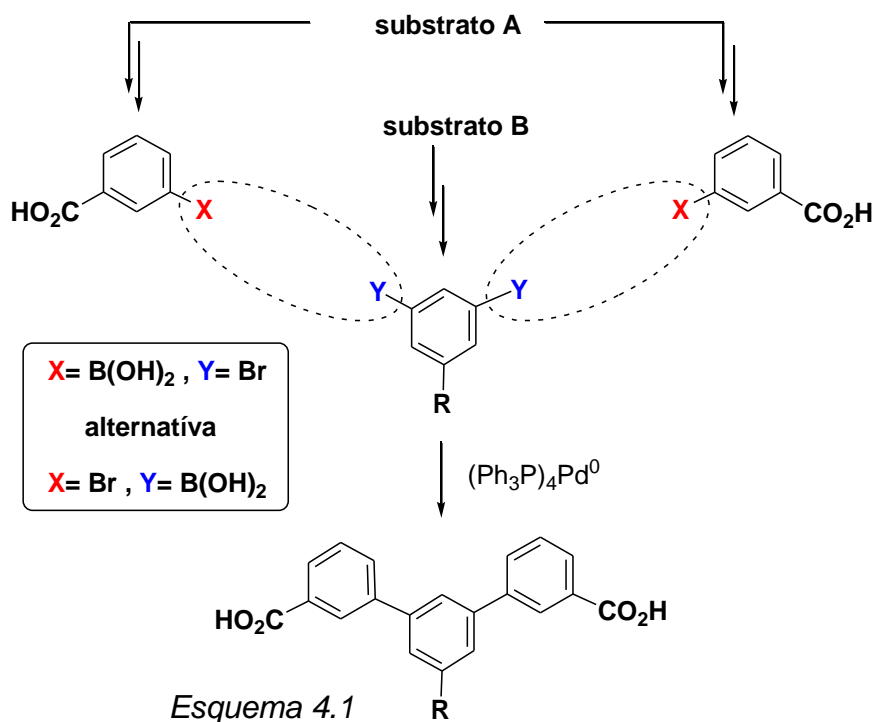
*4.3. Síntesis de ácido 3'-tercbutil-m-terfenilo-3,3"-dicarboxílico*

*4.4. Síntesis de ácido 3'-trimetilsilil-m-terfenilo-3,3"-dicarboxílico*

*4.5. Síntesis de ácido 3'-tercbutildimetilsilil-m-terfenilo-3,3"-dicarboxílico*

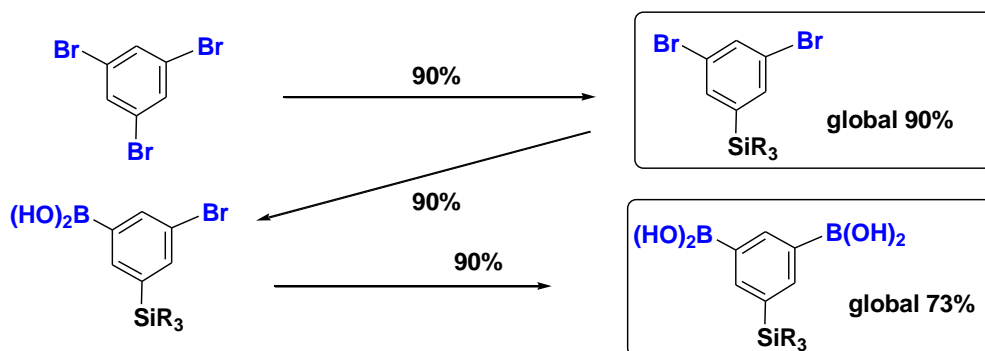
#### 4.1. CONSIDERACIONES DE ESTRATEGIA GENERAL

Como se indicó en la introducción, las características estructurales de los monómeros buscados permiten aplicar un diseño de SÍNTESIS CONVERGENTE SIMÉTRICA, en la que el acoplamiento de Suzuki-Miyaura es la etapa clave del proceso (*esquema 4.1*).



Entre las dos alternativas (ambas factibles) se eligió aquella en la que el derivado de ácido benzoico portaba a su vez el grupo borónico. El motivo es doble:

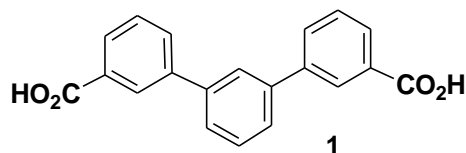
- De una parte el reactivo simétrico pasa indefectiblemente por el derivado dihalogenado, parece lógico usarlo directamente sin necesidad de convertir los dos átomos de halógeno en sendos grupos borónicos.



Esquema 4.2. Ejemplo aplicado al derivado sililado con un supuesto teórico del 90% por etapa

b) En segundo lugar, la información bibliográfica sobre el acoplamiento de Suzuki-Miyaura<sup>17-22</sup> y la síntesis de los substratos<sup>22-26</sup> era más próxima a este diseño.

#### 4.2. ÁCIDO m-TERFENILO-3,3''-DICARBOXÍLICO (1)



Es el monómero más sencillo de los cuatro terfenilos a sintetizar. Requiere disponer de ácido 3-carboxi-fenilborónico (**8**) y 1,3-dibromobenceno (**9**) (comercial).

##### 4.2.1. Síntesis del ácido 3-carboxi-fenilborónico (8)

El éster metílico del ácido 3-carboxi-fenilborónico es comercial, pero por su elevado precio (266,50 € / 25 g) pareció oportuno abordar la síntesis mediante un llamativo procedimiento que permite el intercambio selectivo magnesiano-halógeno permaneciendo inalterados los ésteres presentes.

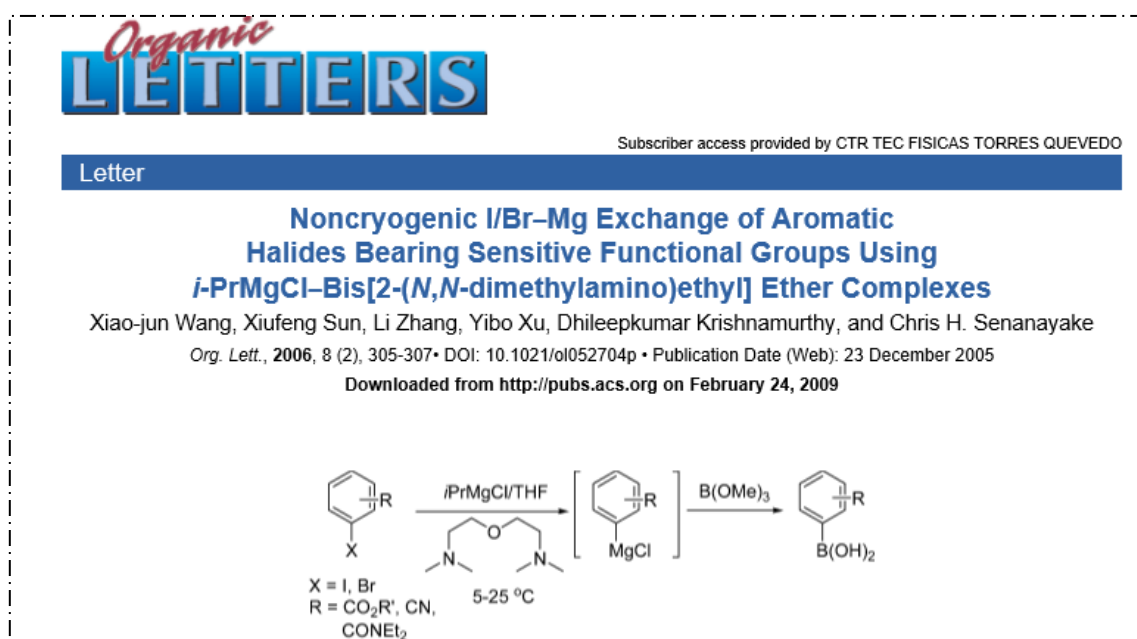


Figura 4.1

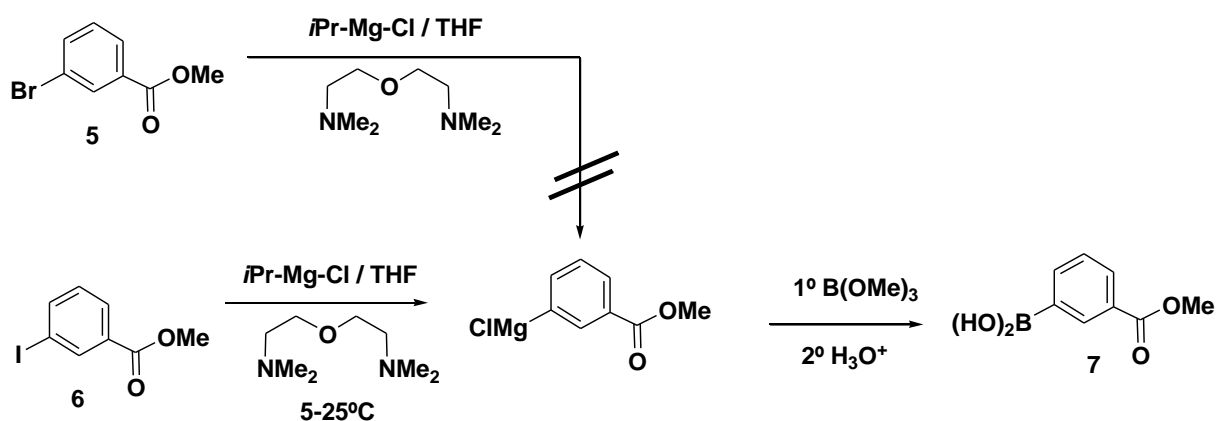
<sup>23</sup> J.D.Daniel Rehm, B. Ziemer, G. Szeimies. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2079-2085.

<sup>24</sup> Z. Bo and A. D. Schlüter. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5327-5332.

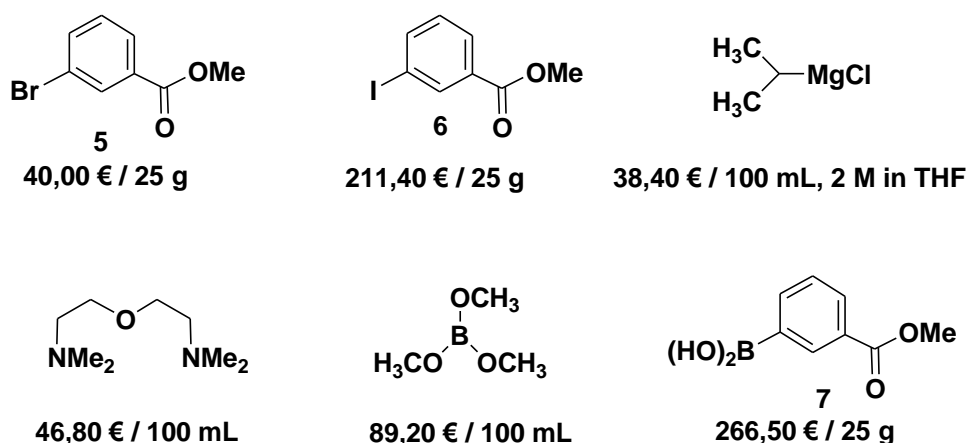
<sup>25</sup> A. Nagaki, K. Imai, H. Kim and J. Yoshida. *RSC Adv.* **2011**, 1, 758-760.

<sup>26</sup> J. Graff, T. Debende, J. Praz, L. Guénée and A. Alexakis. *Organic Letters.* **2013**, 15 (16), 4270-4273.

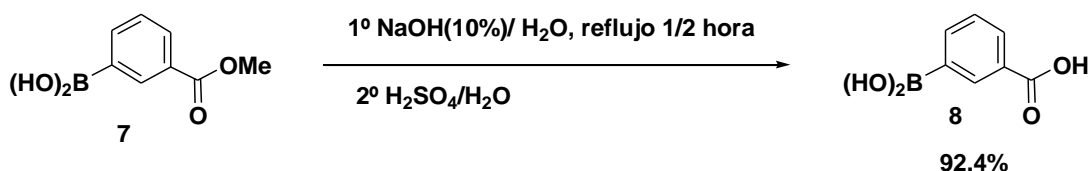
Seguendo el procedimiento general descrito por los autores se intentó obtener el intermedio de síntesis **7** a partir de 3-bromobenzato de metilo (**5**), pero resultaron infructuosas todas las condiciones ensayadas. El compuesto de partida permaneció prácticamente intransformado (esquema 4.3).



Repetida la experiencia a partir del 3-iodobenzato de metilo (**6**), mucho más caro, si se llegó al ácido 3-metoxycarbonil-fenilborónico (**7**) con una eficacia del 72% (estimado por HRMN en el concentrado de reacción). En este punto, después de un balance de costes y tiempo, se consideró oportuno adquirir el producto comercial.



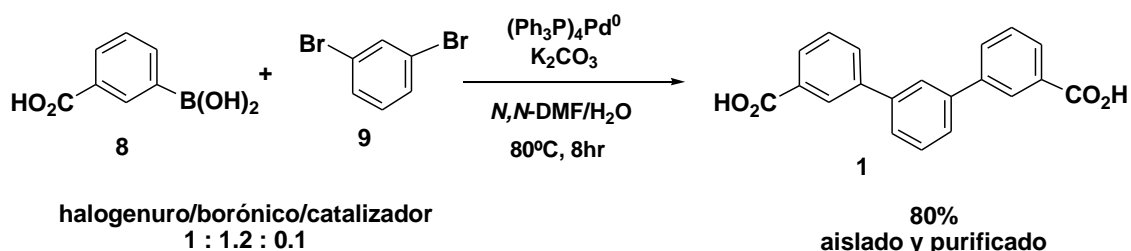
A partir del éster comercial **7**, mediante saponificación convencional (1/2 hora a reflujo en disolución acuosa de NaOH al 10%) se obtuvo el ácido 3-carboxi-fenilborónico (**8**) con un 92.4 % (esquema 4.4).



Esquema 4.4

#### 4.2.2. Síntesis del ácido m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (1)

En el acoplamiento de Suzuki elegido para la etapa clave se siguieron las mismas condiciones descritas por E. J. F. Klotz, T. D. W. Claridge y H. L. Anderson.<sup>22</sup>



Esquema 4.5

La elección no solo se debió a la proximidad estructural de la molécula objetivo, sino además por el precio del catalizador. Por ejemplo, compárense los 136.00 € / 5 g del tetrakis(trifenil)fosfina paladio(0) (Pd<sup>0</sup> (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>), frente a los 249.50 € / 5 g del dicloruro de [bis-(difenilfosfina)ferroceno] paladio(II) (PdCl<sub>2</sub>(dppf)). Aunque para éste último reactivo podemos encontrar acoplamientos diarílicos con buenos rendimientos, también lo han sido los conseguidos por nosotros después de todo el proceso de aislamiento y purificación (80%).

No debemos pasar por alto una serie de detalles e inconvenientes que aparecen a lo largo del experimento.

Normalmente en la reacción de Suzuki Miyaura acaba apareciendo un precipitado negro como consecuencia de la degradación parcial del complejo de tetrakis(trifenil)fosfina-paladio(0), por ello, frecuentemente se fracciona la adición del catalizador en dos o tres porciones. Nosotros observamos que la degradación se aceleraba cada vez que se destapaba el reactor para añadir el sólido y se minimizaba utilizando disolventes desoxigenados, atmosfera rigurosamente inerte y una adición única de reactivos.

La aparición del precipitado negro no implica necesariamente una disminución de la eficacia química, pero si puede complicar las operaciones de aislamiento y purificación.

Según avanza la reacción va apareciendo un sólido blanco, cuyo color queda enmascarado en las últimas etapas de la reacción por el precipitado negro de derivados de paladio. Se trata de la sal dipotásica del ácido m-terfenilo-3,3"-dicarboxílico, insoluble en el seno de la reacción (N,N-DMF/H<sub>2</sub>O; 4,5 :1) y en el medio acuoso de la hidrólisis. La baja solubilidad también la ha manifestado el diácido, el cual requiere disolventes eficaces (como por ejemplo N,N-DMF) para conseguir su disolución.

La baja solubilidad, que en ocasiones facilita el aislamiento de los compuestos, ha complicado la eliminación de los precipitados de paladio. Los lechos de zeolitas resultan poco eficaces dado el gran volumen de N,N-DMF que se requiere para disolver el diácido.

Entre las diferentes opciones de actuación, una vez concluida la reacción, se eligió el siguiente procedimiento:

- 1) Neutralizar con HCl y diluir con agua para asegurar la precipitación de los ácidos orgánicos en el medio acuoso.
- 2) Filtrar el precipitado y lavarlo con agua.
- 3) Tratar con ácido acético caliente para eliminar otros ácidos (más solubles), distintos del buscado.
- 4) Disolver en N,N-DMF y filtrar en placa de poro número 5 o lecho de zeolita para eliminar en la medida de lo posible los precipitados de paladio.
- 5) Rediluir en agua acidulada (HCl 1%) hasta la reprecipitación del ácido m-terfenilo-3,3"-dicarboxílico, filtrar y lavar con agua.

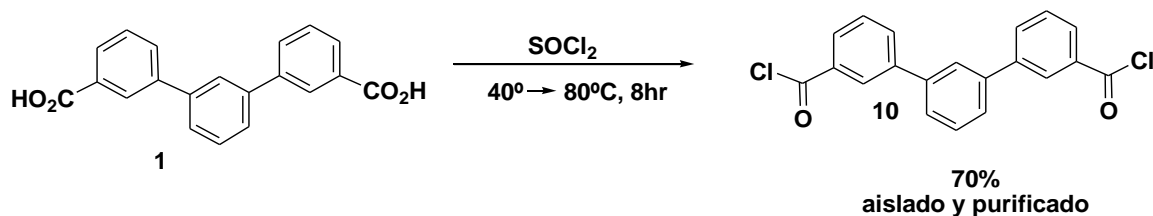
Dependiendo de la eficacia de la eliminación de los precipitados de paladio, resulta un sólido que varía del blanco hasta el gris. La pureza, que muestran los espectros de H-RMN, es técnicamente suficiente para las posteriores transformaciones a dicloruro de ácido.

#### **4.2.3. ANEXO. Síntesis del dicloruro de ácido m-terfenilo-3,3"-dicarboxílico (10)**

Estrictamente los monómeros a emplear en la polimerización son los dicloruros de ácido, pero dada su inestabilidad no es aconsejable la preparación hasta la disponibilidad de la

serie de diaminas (comonómeros). No obstante, como prueba única orientativa, se ha sintetizado el dicloruro del ácido m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico.

Mediante un procedimiento convencional en presencia de cloruro de tionilo (reactivo y disolvente), se obtiene el dicloruro con excelentes rendimientos (esquema 4.6).

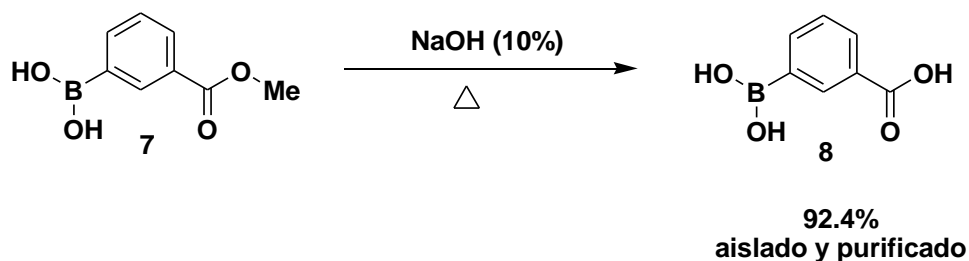


Esquema 4.6

A diferencia del diácido **1**, el dicloruro de ácido **10** es muy soluble en disolventes orgánicos, lo que ha permitido su recristalización en tolueno anhidro.

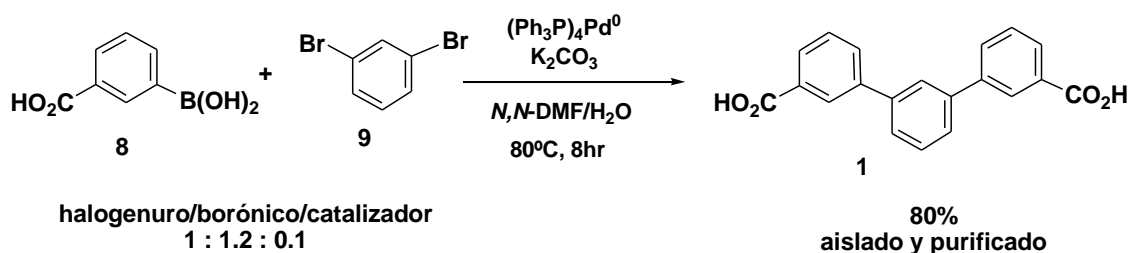
#### 4.2.4. Procedimiento experimental.

##### **4.2.4.1 Saponificación del ácido 3-metoxicarbonil-fenilborónico (7). Síntesis del ácido 3-carboxi-fenilborónico (8)**



En un matraz de fondo redondo de 500 mL de capacidad se añaden 77.395 mmol (15 g) de 3-metoxicarbonil-fenilborónico y 200 mL de una disolución acuosa de NaOH al 10%. La mezcla se calienta a reflujo durante 30 min. La disolución resultante es incolora y transparente, con una pequeña cantidad de precipitado blanco. A continuación se deja enfriar y se filtra en un embudo de placa de poro 3 para eliminar impurezas insolubles. La disolución resultante del filtrado se transvasa a un vaso de precipitados de 500 mL de capacidad y, con refrigeración en un baño de agua-hielo, se añade H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (¡cuidado! la reacción es exotérmica) hasta pH 1. Se obtiene un precipitado blanco muy fino el cual se deja envejecer en el frigorífico. Por último se filtra, se lava con agua y se deja secar al aire. Se obtienen 11,9 g (92.4 %) de un sólido blanco p.f. > 230°C.

#### 4.2.4.2 Síntesis del ácido *m*-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (1)



En un matraz de fondo redondo de 500 mL se añaden 30.157 mmol (5g) de ácido-3-carboxifenilborónico, 1.181 mmol (1.362g) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 360mL de N,N-dimetilformamida previamente desoxigenada (nota 1) y una varilla imantada de tamaño medio.

A continuación se desoxigena la disolución (nota 1), para ello primero se hace vacío, se para el vacío y se borbotea nitrógeno para compensar la depresión. Se repite esta operación 5 ó 6 veces. Una vez realizadas las purgas se añaden 12.462 mmol (1.5 mL) de 1,3-dibromobenceno y se realiza una última purga haciendo un ligero vacío (nota 2). La disolución presenta un color amarillo-naranja y es transparente.

Seguidamente, con agitación magnética, se añaden 255.296 mmol (79 mL) de una disolución de carbonato potásico (3.2 M) previamente desoxigenada (nota 1). Al añadir la sal la disolución se decolora tomando un color amarillo muy claro y aparece un precipitado blanco (nota 3). La reacción se calienta a una temperatura de 85°C y se mantiene a esta temperatura durante ocho horas. A los poco minutos aparece un sólido en suspensión (nota 4), la disolución mantiene el color amarillo pálido. A medida que avanza la reacción aumenta la cantidad de sólido en suspensión y toma un color gris oscuro.

Transcurridas ocho horas, se enfría el matraz de reacción en un baño de agua hielo y a continuación se transfieren a un erlenmeyer de 3000 mL. Se añade hielo y se adiciona HCl/H<sub>2</sub>O (50:50) hasta un pH=1 (¡cuidado! hay efervescencia), aparece un fino precipitado. La suspensión se guarda en el frigorífico durante toda la noche para que el sólido envejezca. Posteriormente se filtra a vacío en una placa de poro 3, se obtiene un sólido de color oscuro. Al sólido obtenido se le añade ácido acético y se calienta hasta el punto de ebullición (nota 5). Se deja enfriar y se filtra obteniéndose un sólido de color gris-negro (nota 6).



A continuación se disuelve en N,N-DMF y se filtra en una placa de poro número 5 o lecho de zeolita para eliminar en la medida de lo posible los precipitados de paladio. Se rediluye en agua acidulada (HCl 1%) hasta la reprecipitación del ácido m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico, se filtra y lava con agua. (Nota 7). Una vez seco se obtienen 3.2 g (80%) del producto final (sólido blanco p.f. > 230°C).

Notas:

Nota 1: Es crítico que la reacción tenga lugar en atmosfera rigurosamente inerte (N<sub>2</sub>), ya que el oxígeno degrada el catalizador, precipitando como un sólido negro (Pd (0) u óxido de paladio) durante el transcurso de la reacción.

Nota 2: El vacío debe ser ligero ya que hay riesgo de perder el 1,3-dibromobenceno por evaporación.

Nota 3: El precipitado que se observa es K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> insoluble en el seno de la reacción (N,N-DMF/H<sub>2</sub>O). También es insoluble en H<sub>2</sub>O, por lo que no se puede recurrir a la extracción ácido-base para su aislamiento.

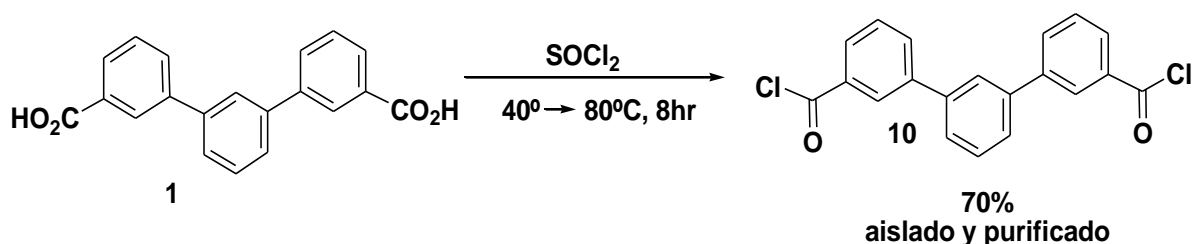
Nota 4: El sólido en suspensión que aparece es la sal dipotásica del ácido m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico, insoluble en el seno de la reacción (N,N-DMF/H<sub>2</sub>O)

Nota 5: Se realiza un lavado en ácido acético caliente para eliminar otros ácidos (más solubles) distintos al buscado.

Nota 6: El color negro del sólido se debe a las impurezas de paladio.

Nota 7: Dependiendo de la eficacia de la eliminación de los precipitados de paladio, resulta un sólido que varía del blanco hasta el gris.

#### 4.2.4.3 Síntesis del dicloruro del ácido m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (10).



En un matraz de fondo redondo de 100 mL de capacidad, equipado de reflujo y agitación magnética, se pesan 15.707 mmol (5g) de ácido m-terfenilo-3,3"-dicarboxílico (**1**). Bajo atmosfera de nitrógeno se añaden 156.269 mmol (11,35 mL) de cloruro de tionilo. La reacción se inicia a 50 °C con abundante desprendimiento de gases (nota 1). Transcurridas 4 horas el desprendimiento de gases cesó y se disolvió todo el sólido. A continuación se aumenta la tempera hasta alcanzar 80°C y se mantiene así durante 2 horas.

Transcurrido este tiempo se sustituye el refrigerante de reflujo por un equipo de destilación a vacío (nota 2) y se elimina la mayor parte del cloruro de tionilo. Se añaden 22,70 mL de tolueno seco y se destila a vacío (nota 3). El residuo obtenido de la destilación se recrystaliza en tolueno, obteniéndose 3.905 g (70%) del producto final. Sólido blanco pf = 130°C.

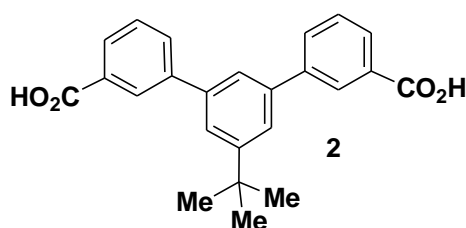
Notas:

Nota 1: Los gases que se desprenden son cloruro de hidrógeno (ClH) y dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>).

Nota 2: La destilación se lleva a cabo con un ligero vacío y en atmosfera inerte de N<sub>2</sub>. para minimizar la hidrolisis de los cloruros de ácido.

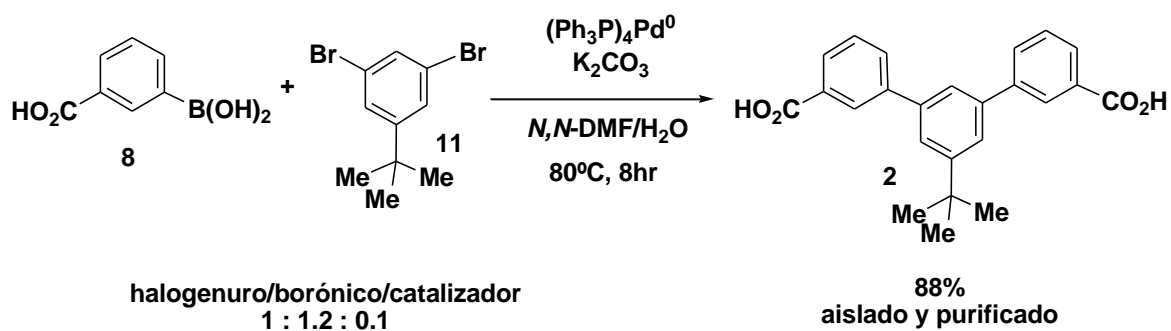
Nota 3: El objetivo de la destilación es eliminar las últimas trazas de cloruro de tionilo. Se lleva a cabo en las mismas condiciones descritas en la Nota 2.

### 4.3 ÁCIDO 3'-TERCBUTIL m-TERFENILO-3,3"-DICARBOXÍLICO (2)



#### 4.3.1 Síntesis del ácido 3'-tercbutil-m-terfenilo-3,3"-dicarboxílico (2)

De los dos reactivos que se precisan, el 1-terbutil-3,5-dibromobenceno (**11**) es comercial y el ácido 3-carboxi-fenilborónico (**8**) se preparó a partir de su éster metílico **7** (véase apartado 4.2.1).



*Esquema 4.8*

Ha sido el terfenilo que menos complicaciones ha dado siguiendo el procedimiento anterior, alcanzándose un rendimiento del 88%.

De manera reiterada se ha logrado repetir el proceso sin la degradación del catalizador. La reacción finalizaba como una disolución amarilla si el catalizador se adicionaba de una sola vez antes del desoxigenado de las disoluciones.

Además, mientras que el diácido es insoluble en agua, si lo son sus sales sódicas. Ello ha permitido separarlo mediante extracciones ácido-base de otros componentes de la mezcla de reacción.

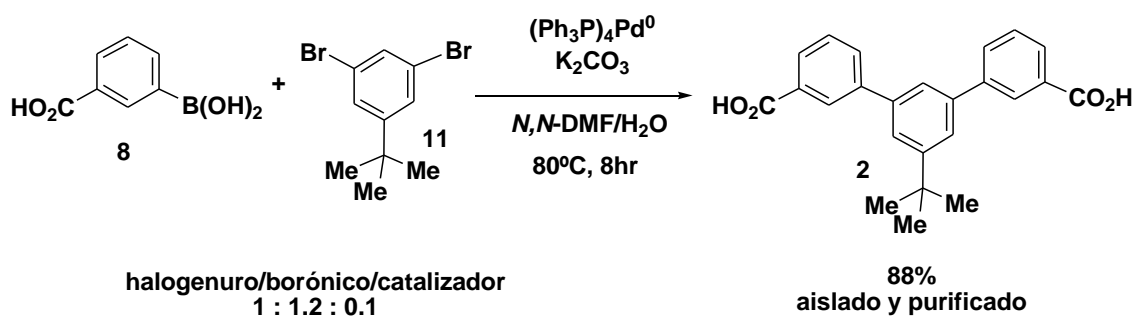
En definitiva, el procedimiento de aislamiento y purificación, cuyas etapas básicas se detallan a continuación, ha resultado más sencillo y eficaz que el caso del ácido m-terfenilo-3,3"-dicarboxílico (**1**).

- 1) Neutralizar la disolución final de reacción con HCl y diluir con agua para asegurar la precipitación de los ácidos orgánicos en el medio acuoso.
- 2) Filtrar el precipitado y lavarlo con agua.
- 3) Disolución de los ácidos en NaOH/H<sub>2</sub>O (10%).
- 4) Filtración para eliminar componentes insolubles.
- 5) Reprecipitación del ácido por neutralización hasta pH≈1, filtración y lavado con agua.
- 6) Secado y lavado con tolueno.

En el apartado 5<sup>o</sup> se obtiene un sólido untuoso que retiene gran cantidad de agua. No es aconsejable sacarlo de los embudos de filtración en esas condiciones, conviene secarlos previamente en el propio embudo de placa.

#### 4.3.2 Procedimiento experimental

##### 4.3.2.1 *Síntesis del ácido 3'-tercbutil-m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (2)*



En un matraz de fondo redondo de 500 mL se añaden 12.462 mmol (3.639 g) de 1,3-dibromo-5-tercbutilbenceno, 30.157 mmol (5 g) de ácido-3-carboxifenilborónico, 1.181 mmol (1.362 g) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 360 mL N,N-dimetilformamida previamente desoxigenada (nota 1) y una varilla inmantada de tamaño medio. Se desoxigena la disolución (nota 1), mediante purgas alternativas de vacío/borboteo de nitrógeno (se repite esta operación 5 ó 6 veces).

Seguidamente se añaden 255.296 mmol (79.780 mL) de una disolución de carbonato potásico (3.2 M) previamente desoxigenada (nota 1). La reacción se calienta a una temperatura de 85°C y se agita magnéticamente a esta temperatura durante ocho horas. Inicialmente la disolución tiene un color amarillo y es transparente, con un precipitado blanco en el fondo del matraz (nota 2). El color amarillo y la transparencia se mantienen durante todo el tiempo de reacción, el precipitado inicial adherido a la pared adquiere un tono grisáceo (nota 3).

Transcurridas las ocho horas, se enfría el matraz de reacción en un baño de agua hielo y se transfieren a un erlenmeyer de 3000 mL. Se añade hielo a la suspensión y se adiciona HCl (50:50) hasta un pH=1 (¡cuidado! hay efervescencia), aparece un precipitado. A continuación se añade agua hasta completar un volumen total de 1500 mL (nota 4). La mezcla se guarda en el frigorífico durante toda la noche para que el sólido envejezca.

Posteriormente el sólido de color oscuro se filtra a vacío en una placa de poro 3. En la misma placa en la cual se ha filtrado, se disuelve el precipitado en 35 mL de NaOH (2M), se

filtra a vacío y el residuo se lava con 5 mL de NaOH (2M) (nota 5). A los filtrados básicos reunidos, los cuales tienen un color rojo oscuro, se añade HCl (50:50) hasta pH=1, apareciendo un precipitado blanco que se filtra a vacío en una placa de poro 3. El sólido obtenido se lava 4 veces con agua y se deja secar (nota 6). Una vez seco se lava con tolueno caliente. Se obtienen 4.10 g (88%) de un sólido blanco pf > 230°C.

Notas:

Nota 1: Es crítico que la reacción tenga lugar en atmósfera rigurosamente inerte (N<sub>2</sub>), ya que el oxígeno degrada el catalizador, precipitando como un sólido negro (Pd (0) u óxido de paladio) durante el transcurso de la reacción.

Nota 2: El precipitado que se observa es K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> insoluble en el seno de la reacción (N,N-DMF/H<sub>2</sub>O).

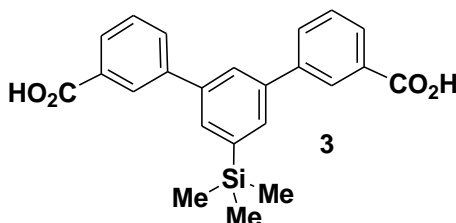
Nota 3: El tono gris se debe a una ligera degradación del catalizador.

Nota 4: El ácido 3'-terbutil-m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico es soluble en N,N-DMF e insoluble en agua. Se necesita una cierta cantidad de agua en la mezcla N,N-DMF/agua para que precipite prácticamente la totalidad del compuesto. Experimentalmente se determinó que dicha cantidad era la óptima.

Nota 5: Los residuos sólidos insolubles en NaOH/H<sub>2</sub>O y la placa fritada retienen disolución, por eso se lavan con disolución básica.

Nota 6: El compuesto retiene una gran cantidad de agua. Conviene no manipularlo mientras este húmedo.

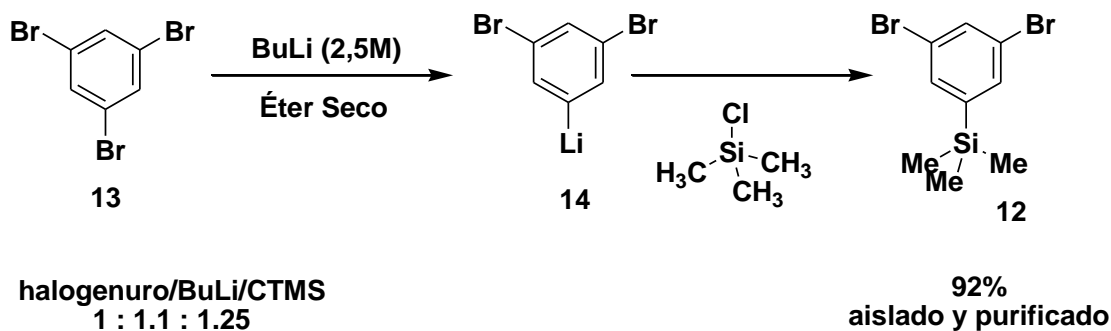
#### 4.4. ÁCIDO 3'-TRIMETILSILIL- m-TERFENILO-3,3''-DICARBOXÍLICO (3)



Para la síntesis de este monómero ha sido necesario preparar, a parte del ácido 3-carboxifenilborónico (**8**), el (3,5-dibromofenil)trimetilsilano (**12**).

#### 4.4.1 Síntesis del (3,5-dibromofenil)trimetilsilano (**12**)

Son varios los autores<sup>22-26</sup> que describen la síntesis del (3,5-dibromofenil)trimetilsilano (**12**) mediante un procedimiento muy similar. Básicamente se trata de una reacción de transmetalación a partir de 1,3,5-tribromobenceno (**13**) y butillitio, seguida de la reacción del aril-litio intermedio **14** con trimetilclorosilano (esquema 4.9).



Esquema 4.9

La reacción selectiva de solamente uno de los tres bromos se consigue mediante el control de la proporción de reactivos ( $\approx 1:1$ ), de la temperatura y el disolvente.

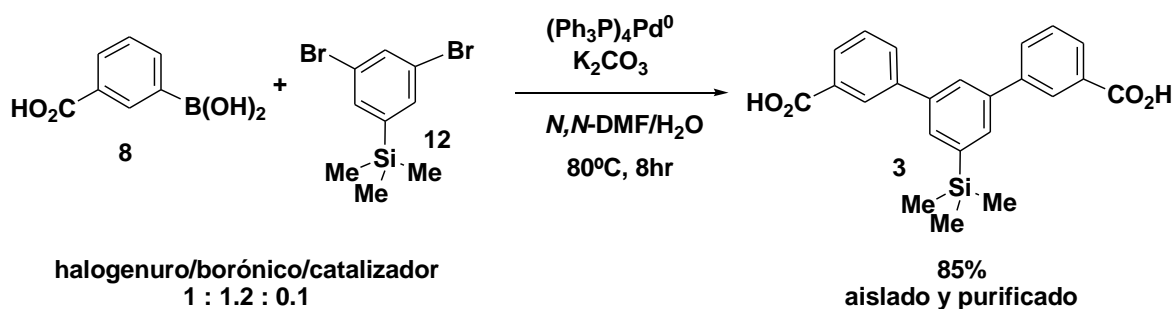
En los dos artículos<sup>22,26</sup> que nos han servido de referencia trabajan a escala de 5-10 g del 1,3,5 – tribromobenceno (**13**). Ya que este compuesto es relativamente caro (... €), los primeros ensayos se hicieron a escala mucho menor (0.2 – 0.5 g), todos ellos fracasaron, hasta el punto de que se estuvo a punto de renunciar al compuesto **12**. Aunque no es una explicación plenamente satisfactoria, el problema podría deberse a que un tiempo de transmetalación relativamente grande provoca la degradación del intermedio litiado. Solo cuando se partió de 5 g de 1,3,5-tribromobenceno (**13**) se consiguieron reproducir los rendimientos descritos por los autores.

En nuestras condiciones experimentales llegamos a alcanzar excelentes rendimientos prácticos ( $\approx 92\%$ ) cuando se partió de 1,3,5-tribromobenceno (**13**) purificado por recristalización. El concentrado de reacción se podía utilizar directamente en reacciones posteriores.

Si se parte de 1,3,5-tribromobenceno comercial (98% de pureza) el concentrado de reacción está fuertemente coloreado. Una percolación en gel de sílice usando pentano como disolvente es necesaria para la purificación de **12**.

En aquellos experimentos en los que el rendimiento químico teórico (estimado por H-RMN) no supero el 85%, la recristalización en pentano (u otro disolvente apolar) no es una solución eficaz. Dada la gran solubilidad de **12** los rendimientos prácticos disminuyen drásticamente.

#### 4.4.2 Síntesis del ácido 3'-trimetilsilil-m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (3)



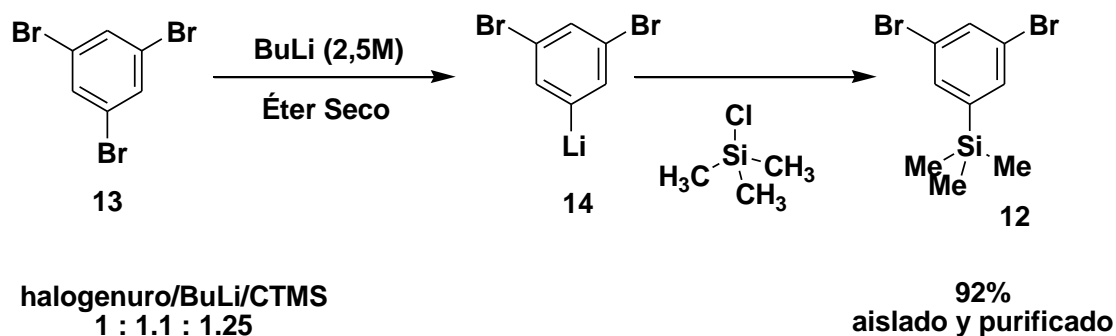
Esquema 4.10

Como en la síntesis del ácido 3'-terbutil-m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (**2**), la reacción de acoplamiento diarílico ha transcurrido dentro de lo deseable y son aplicables los mismos comentarios.

La principal diferencia se sitúa en una actuación preventiva. La presencia del enlace C-Si aconseja no utilizar concentraciones elevadas de ácido o tiempos prolongados innecesarios en agua acidulada. Por eso las neutralizaciones de medios básicos, para provocar la precipitación de **3**, deberán hacerse en frío, sin superar el pH=2 y filtrando seguidamente el sólido.

#### 4.4.3 Procedimiento experimental

##### 4.4.3.1 Síntesis del (3,5-dibromofenil)trimetilsilano (12)



En un matraz de 250 mL de capacidad, equipado con una varilla imantada de tamaño medio, se pesan 5g (15.883 mmol) de 1, 3, 5-tribromobenceno recristalizado. Se cierra el matraz con un septum y se inertiza mediante cuatro purgas consecutivas vacío/nitrógeno. Seguidamente, mediante jeringa hipodérmica se añaden 120 mL de éter seco y se mantiene una agitación constante hasta la completa disolución del sólido. La disolución resultante es transparente e incolora (nota 1).

Se introduce el matraz en un baño de acetona/aire líquido a -70 °C y se esperan 10 minutos para que se atempere. El descenso de temperatura va acompañado de la aparición de un precipitado de 1,3,5-tribromobenceno.

A continuación, mediante un goteo rápido (aproximadamente 2 minutos) se añaden 7mL (17.5 mmol) de n-BuLi 2,5 M en hexano. Durante la adición del n-BuLi debe haber una agitación enérgica y controlando que la temperatura no aumente (Nota 2). La reacción se mantiene con agitación entre -70 °C y -65°C durante 20 minutos (Nota 3).

Transcurridos los 20 minutos subenfriamos la disolución hasta -78 °C y se añaden mediante un goteo rápido (aproximadamente 1 minuto) 2,5 mL (19,698 mmol) de clorotrimetilsilano recién destilado, controlando la temperatura y añadiendo aire líquido al baño si fuese necesario (Nota 2). Seguidamente se retira el baño de acetona/aire líquido y, con agitación enérgica, se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente (Nota 4).

Transcurrida 1h 30min, desde que se retiró el baño refrigerador, la reacción se hidroliza con 50 mL de agua y se agita durante 2-3 minutos. Se decanta y se extrae la fase acuosa dos veces con 25 mL de éter etílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución saturada de NaCl, secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran en el rotavapor. El concentrado (un aceite), después de someterlo a vacío ( $\approx$  1 mbar) durante una hora para eliminar las trazas de disolvente, proporciona 4.84 g (92%) de un sólido incoloro pf = 40°C.

Notas:

Nota 1: Si se usa 1,3,5-tribromobenceno comercial (98%) resulta una disolución naranja-marrón, color que permanece a lo largo del proceso.

Nota 2: Adiciones bruscas del reactivo provocan zonas puntuales de elevada temperatura acompañadas de descomposición del producto deseado.

Nota 3: A medida que transcurre la reacción desaparece el precipitado inicial de **13** y en las últimas etapas precipita el compuesto monolitiado **14**.



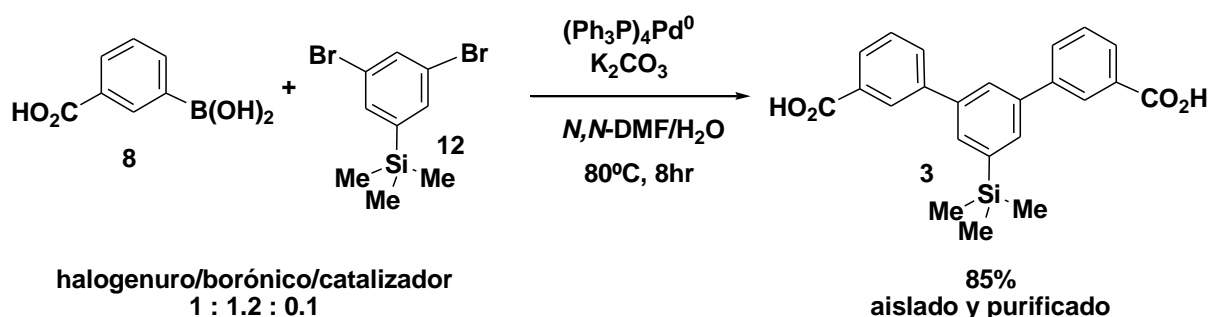
Nota 4: A medida que aumenta la temperatura y avanza la reacción se disuelve el intermedio litiado y aparece un nuevo precipitado de LiCl.

Nota 5: Si se usa 1,3,5-tribromobenceno comercial (98%) resulta un concentrado de color marrón.

Para eliminar la coloración marrón se debe de realizar una percolación:

En una columna de cromatografía, con un diámetro de 21 mm, se añaden una suspensión de 16 g de gel de sílice en pentano y se deja sedimentar. A continuación se disuelve la muestra ( $\approx 4,8$  g) en 4 mL de pentano y se introduce en la columna. Se eluye con 80 mL de pentano y se obtienen, después de concentrar, 3,55 g (72.4 %) de un sólido blanco.

#### 4.4.3.2 Síntesis del ácido 3'-trimetilsilil-m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (3)



En un matraz de fondo redondo de 500 mL se añaden 12.462 mmol (3.837 g) de (3,5-dibromofenil)trimetilsilano (12). 30.157 mmol (5 g) de ácido-3-carboxifenilborónico, 1.181 mmol (1.362 g) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 360 mL N,N-dimetilformamida previamente desoxigenada (nota 1) y una varilla inmantada de tamaño medio. Se desoxigena la disolución (nota 1), mediante purgas alternativas de vacío/borboteo de nitrógeno (se repite esta operación 5 ó 6 veces).

Seguidamente se añaden 255.296 mmol (79.780 mL) de una disolución de carbonato potásico (3.2 M) previamente desoxigenada (nota 1). La reacción se calienta a una temperatura de 85°C y se agita magnéticamente a esta temperatura durante ocho horas. Inicialmente la disolución tiene un color amarillo y es transparente, con un precipitado blanco en el fondo del matraz (nota 2). El color amarillo y la transparencia se mantienen durante

todo el tiempo de reacción, el precipitado inicial adherido a la pared adquiere un tono grisáceo (nota 3).

Transcurridas las ocho horas, se enfría el matraz de reacción en un baño de agua hielo y se transfieren a un erlenmeyer de 3000 mL. Se añade hielo a la suspensión y se adiciona HCl (50:50) hasta un pH=2 (¡cuidado! hay efervescencia), aparece un precipitado. A continuación se añade agua hasta completar un volumen total de 1500 mL (nota 4).

Posteriormente el sólido se filtra a vacío en una placa de poro 3. En la misma placa en la cual se ha filtrado, se disuelve el precipitado en 35 mL de NaOH (2M), se filtra a vacío y el residuo se lava con 5 mL de NaOH (2M) (nota 5). A los filtrados básicos reunidos, los cuales tienen un color rojo oscuro, se añade HCl (50:50) hasta pH=2, apareciendo un precipitado blanco que se filtra a vacío en una placa de poro 3. El sólido obtenido se lava 4 veces con agua y se deja secar (nota 6). Una vez seco se lava con tolueno caliente. Se obtienen 4.1 g (85%) de un sólido blanco  $pf > 230^{\circ}C$ .

Notas:

Nota 1: Es crítico que la reacción tenga lugar en atmósfera rigurosamente inerte ( $N_2$ ), ya que el oxígeno degrada el catalizador, precipitando como un sólido negro (Pd (0) u óxido de paladio) durante el transcurso de la reacción.

Nota 2: El precipitado que se observa es  $K_2CO_3$  insoluble en el seno de la reacción (N,N-DMF/ $H_2O$ ).

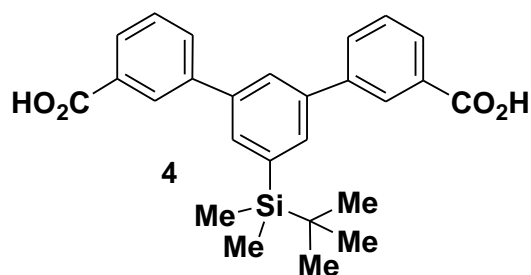
Nota 3: El tono gris se debe a una ligera degradación del catalizador.

Nota 4: El ácido 3'-trimetilsilil-m-terfenilo-3,3"-dicarboxílico es soluble en N,N-DMF e insoluble en agua. Se necesita una cierta cantidad de agua en la mezcla N,N-DMF/agua para que precipite prácticamente la totalidad del compuesto.

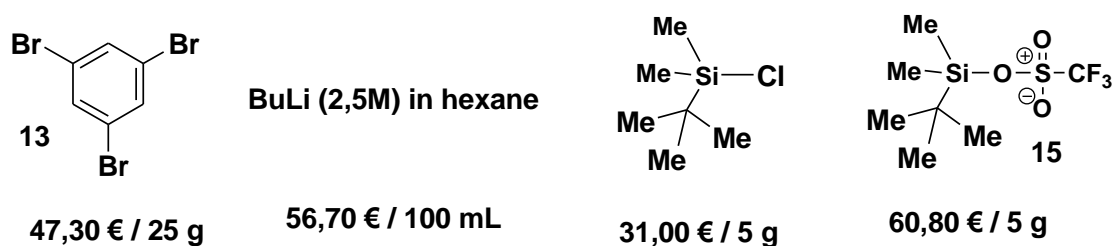
Nota 5: Los residuos sólidos insolubles en NaOH/ $H_2O$  y la placa fritada retienen disolución, por eso se lavan con disolución básica.

Nota 6: El compuesto retiene una gran cantidad de agua. Conviene no manipularlo mientras este húmedo

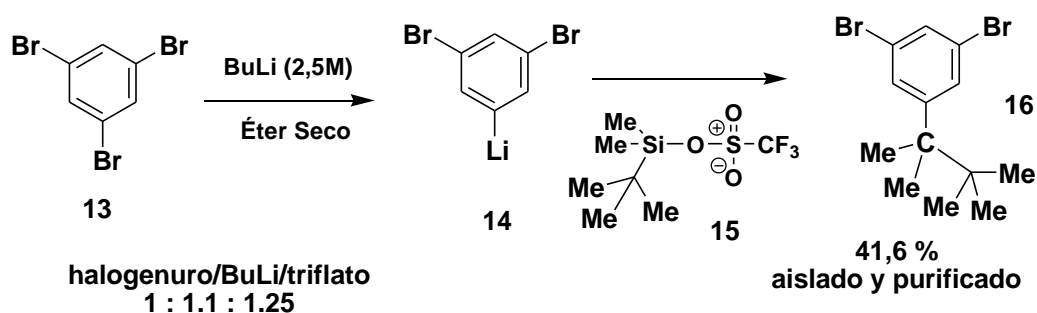
#### 4.5 ÁCIDO 3'-TERCBUTILDIMETILSILIL-m-TERFENILO-3,3''-DICARBOXÍLICO (4)



Aunque la complejidad estructural de **4** no es muy superior a la de su homólogo trimetilsililado **3**, si hay una diferencia sustancial en el coste de reactivos. Ello nos ha limitado a la realización de una sola experiencia por etapa sintética (excepción de la primera).



##### 4.5.1 Síntesis del tertbutil-(3,5-dibromofenil)-dimetilsilano (16)



La extrapolación del procedimiento aplicado al (3,5-dibromofenil)trimetilsilano (**12**) (de excelentes rendimientos) a la síntesis del tertbutil-(3,5-dibromofenil)-dimetilsilano (**16**) no produjo los resultados deseados cuando se partió de tertbutilclorodimetilsilano.

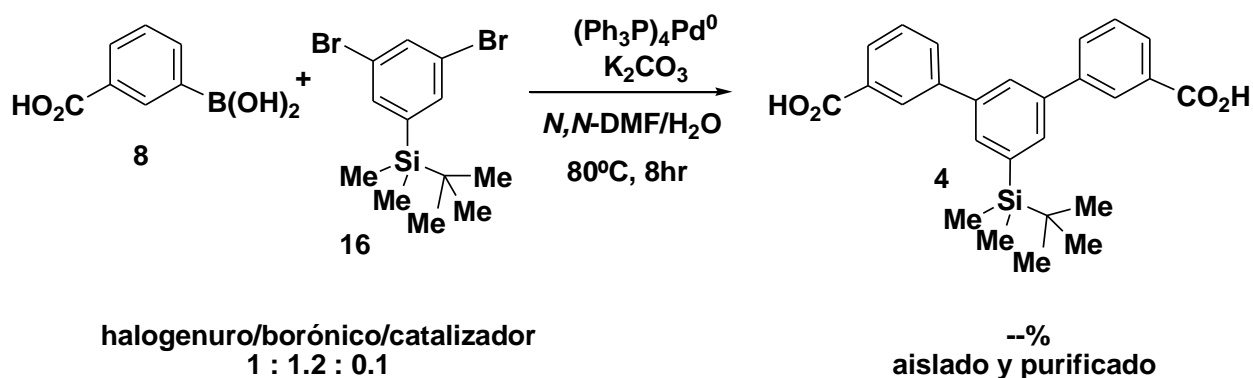
Por el gran volumen del sustrato se necesitaba un grupo saliente más eficaz que el cloro. Repetido el ensayo con el correspondiente trifluorometanosulfonato (**15**) si se obtuvo **16** con un rendimiento del 75% (estimado por H-RMN) en la mezcla de reacción. La riqueza de la mezcla final disminuyó al aumentar la proporción de triflato (**15**), lo que se atribuyó a la presencia de H<sub>2</sub>O o ácido trifluorometanosulfónico en el producto comercial.

A partir del concentrado de reacción del 75% se aisló y purificó el compuesto deseado por recristalización en pentano, obteniéndose tan solo un rendimiento global del 41.6%.

El elevado valor de los R<sub>f</sub> (>0.7) en pentano y su similitud con los de las impurezas (1,3,5-tribromobenceno y 1,3-dibromobenceno) imposibilitan la purificación por cromatografía en gel de sílice.

La destilación a vacío o la sublimación tampoco han servido, ya que los tratamientos térmicos provocan la rápida degradación de **16**.

#### 4.5.2 Síntesis del ácido 3'-tercbutildimetilsilil-m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (**4**).

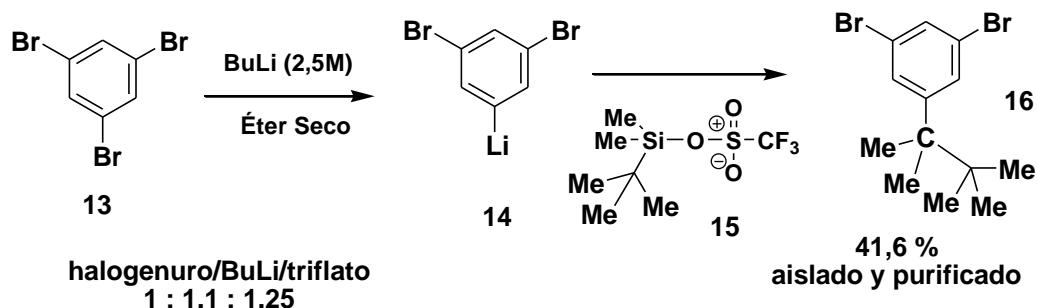


La degradación térmica que se observaba, incluso en la recristalización, era una característica poco favorable de cara a la reacción de Suzuki-Miyaura a 80°C. Los acoplamientos si se produjeron, pero resulto una mezcla de terfenilos entre los que el diácido deseado **4** no era aparentemente el producto mayoritario.

No se repitieron más experiencias. En el caso de que el comportamiento de la serie de membranas aconseje la síntesis de **4**, esta deberá ensayarse con catalizadores y disolventes que permitan el acoplamiento a temperaturas más bajas.

### 4.5.3 Procedimiento experimental

#### 4.5.3.1 Síntesis del *tercbutil-(3,5-dibromofenil)-dimetilsilano (16)*



En un matraz de 250 mL de capacidad se introduce un agitador magnético de tamaño medio y se pesan 2 g (6.355 mmol) de 1, 3, 5 – tribromobenceno recristalizado. Se cierra el matraz con un septum y se inertiza mediante cuatro purgas consecutivas vacío/nitrógeno. Mediante jeringa hipodérmica se añaden 67 mL de éter seco y se mantiene una agitación constante hasta la completa disolución del sólido. La disolución resultante es transparente e incolora.

Se introduce el matraz en un baño de acetona/aire líquido a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se esperan 10 minutos para que se atempere. El descenso de temperatura va acompañado de la aparición de un precipitado de 1,3,5- tribromobenceno.

A continuación, mediante un goteo rápido (aproximadamente 60 segundos) se añaden 2.8 mL (7 mmol) de *n*-BuLi 2,5 M en hexano. Durante la adición del *n*-BuLi debe de haber una agitación enérgica y se debe de controlar que la temperatura no aumente (Nota 1). La reacción se mantiene con agitación constante a una temperatura entre  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos (Nota 2).

Transcurridos los 20 minutos subenfriamos la disolución hasta  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añaden mediante un goteo rápido (aproximadamente 1 minuto) 1.834 mL (7.944 mmol) de *tert*-butildimetilsilil-trifluorometanosulfonato. Seguidamente se retira el baño de acetona/aire líquido y, con agitación enérgica, se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente (1h).

Nada más retirar el baño de acetona/aire líquido la mezcla de reacción tiene un color naranja intenso y está turbia, a los pocos minutos se vuelve transparente y oscurece. A partir de ese punto pierde intensidad y a la hora de reacción la disolución es transparente y naranja intensa.

Transcurrida 1h, desde que se retiró el baño refrigerador, la reacción se hidroliza con 80 mL de agua y se agita durante 10 minutos. Se decanta y se extrae la fase acuosa dos veces

con 50 mL de éter etílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución saturada de NaCl, secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran en el rotavapor. Se obtiene un aceite de color naranja oscuro que solidifica después de tenerlo 30 min a vacío ( $\approx$  1 mbar).

A continuación al sólido obtenido se le añaden 10 mL de hexano y se calienta con carbón activo para su decoloración. Después de filtrar y recrystalizar a -30 °C (nota 3) se obtienen 0.88 g (41,6 %) de un sólido de color naranja claro  $pf=94^{\circ}C$ .

Notas:

Nota 1: Adiciones bruscas del reactivo provocan zonas puntuales de elevada temperatura acompañadas de descomposición del producto deseado.

Nota 2: A medida que transcurre la reacción desaparece el precipitado inicial de **13** y en las últimas etapas precipita el compuesto monolitiado **14**.

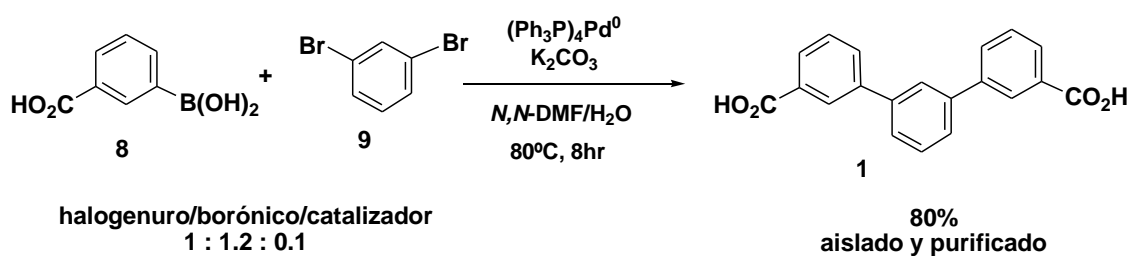
Nota 3: La recrystalización no es un buen método de purificación ya que se pierde una gran cantidad de producto, pero ha resultado mejor que la destilación, sublimación o cromatografía.

## **5. EXPERIMENTAL**





### Síntesis del ácido *m*-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (1)



En un matraz de fondo redondo de 500 mL se añaden 30.157 mmol (5 g) de ácido-3-carboxifenilborónico, 1.181 mmol (1.362 g) de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 360mL de *N,N*-dimetilformamida previamente desoxigenada (nota 1) y una varilla imantada de tamaño medio.

A continuación se desoxigena la disolución (nota 1), para ello primero se hace vacío, se para el vacío y se borbotea nitrógeno para compensar la depresión. Se repite esta operación 5 ó 6 veces. Una vez realizadas las purgas se añaden 12.462 mmol (1.5 mL) de 1,3-dibromobenceno y se realiza una última purga haciendo un ligero vacío (nota 2). La disolución presenta un color amarillo-naranja y es transparente.

Seguidamente, con agitación magnética, se añaden 255.296 mmol (79 mL) de una disolución de carbonato potásico (3.2 M) previamente desoxigenada (nota 1). Al añadir la sal la disolución se decolora tomando un color amarillo muy claro y aparece un precipitado blanco (nota 3). La reacción se calienta a una temperatura de 85°C y se mantiene a esta temperatura durante ocho horas. A los pocos minutos aparece un sólido en suspensión (nota 4), la disolución mantiene el color amarillo pálido. A medida que avanza la reacción aumenta la cantidad de sólido en suspensión y toma un color gris oscuro.

Transcurridas ocho horas, se enfría el matraz de reacción en un baño de agua hielo y a continuación se transfieren a un erlenmeyer de 3000 mL. Se añade hielo y se adiciona HCl/H<sub>2</sub>O (50:50) hasta un pH=1 (¡cuidado! hay efervescencia), aparece un fino precipitado. La suspensión se guarda en el frigorífico durante toda la noche para que el sólido envejezca.

Posteriormente se filtra a vacío en una placa de poro 3, se obtiene un sólido de color oscuro. Al sólido obtenido se le añade ácido acético y se calienta hasta el punto de ebullición (nota 5). Se deja enfriar y se filtra obteniéndose un sólido de color gris-negro (nota 6).

A continuación se disuelve en N,N-DMF y se filtra en una placa de poro número 5 o lecho de zeolita para eliminar en la medida de lo posible los precipitados de paladio. Se rediluye en agua acidulada (HCl 1%) hasta la reprecipitación del ácido m-terfenilo-3,3'-dicarboxílico, se filtra y lava con agua. (Nota 7). Una vez seco se obtienen 3.2 g (80%) del producto final (sólido pf > 230°C).

Notas:

Nota 1: Es crítico que la reacción tenga lugar en atmósfera rigurosamente inerte (N<sub>2</sub>), ya que el oxígeno degrada el catalizador, precipitando como un sólido negro (Pd (0) u óxido de paladio) durante el transcurso de la reacción.

Nota 2: El vacío debe ser ligero ya que hay riesgo de perder el 1,3-dibromobenceno por evaporación.

Nota 3: El precipitado que se observa es K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> insoluble en el seno de la reacción (N,N-DMF/H<sub>2</sub>O). También es insoluble en H<sub>2</sub>O, por lo que no se puede recurrir a la extracción ácido-base para su aislamiento.

Nota 4: El sólido en suspensión que aparece es la sal dipotásica del ácido m-terfenilo-3,3'-dicarboxílico, insoluble en el seno de la reacción (N,N-DMF/H<sub>2</sub>O)

Nota 5: Se realiza un lavado en ácido acético caliente para eliminar otros ácidos (más solubles) distintos al buscado.

Nota 6: El color negro del sólido se debe a las impurezas de paladio.

Nota 7: Dependiendo de la eficacia de la eliminación de los precipitados de paladio, resulta un sólido que varía del blanco hasta el gris.

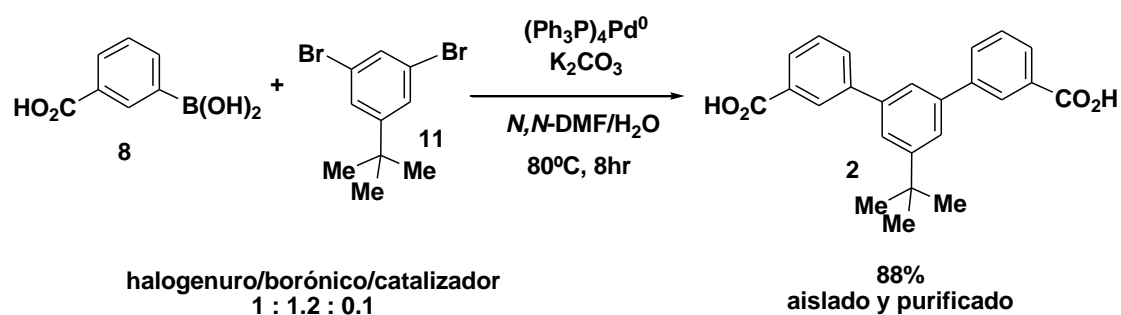
#### H-RMN

$\delta = 12.99$  (s ancho; 2H),  $\delta = 8.23$  (d.d.; J=1.9, 1.9 Hz; 2H),  $\delta = 8$  (d.d.d.; J=7.8, 1.8, 1.2 Hz; 2H),  $\delta = 7.97 - 7.85$  (multiplete, 3H),  $\delta = 7.69$  (d.d.; J=1.8, 1.8 Hz, 2H),  $\delta = 7.63 - 7.50$  (multiplete, 3H).

#### $^{13}\text{C}$ -RMN

$\delta = 167.65$  (C),  $\delta = 140.77$  (2C),  $\delta = 140.6$  (2 C),  $\delta = 131.95$  (2 CH),  $\delta = 131.88$  (2 CH),  $\delta = 130.32$  (2 C),  $\delta = 129.77$  (C),  $\delta = 128.88$  (2 CH),  $\delta = 127.97$  (2 CH),  $\delta = 126.86$  (2 CH),  $\delta = 125.73$  (C).

### Síntesis del ácido 3'-tercbutil-m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (2)



En un matraz de fondo redondo de 500 mL se añaden 12.462 mmol (3.639 g) de 1,3-dibromo-5-tercbutilbenzoceno, 30.157 mmol (5 g) de ácido-3-carboxifenilborónico, 1.181 mmol (1.362 g) de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 360 mL N,N-dimetilformamida previamente desoxigenada (nota 1) y una varilla inmantada de tamaño medio. Se desoxigena la disolución (nota 1), mediante purgas alternativas de vacío/borboteo de nitrógeno (se repite esta operación 5 ó 6 veces).

Seguidamente se añaden 255.296 mmol (79.780 mL) de una disolución de carbonato potásico (3.2 M) previamente desoxigenada (nota 1). La reacción se calienta a una temperatura de 85°C y se agita magnéticamente a esta temperatura durante ocho horas. Inicialmente la disolución tiene un color amarillo y es transparente, con un precipitado blanco en el fondo del matraz (nota 2). El color amarillo y la transparencia se mantienen durante todo el tiempo de reacción, el precipitado inicial adherido a la pared adquiere un tono grisáceo (nota 3).

Transcurridas las ocho horas, se enfría el matraz de reacción en un baño de agua hielo y se transfieren a un erlenmeyer de 3000 mL. Se añade hielo a la suspensión y se adiciona HCl (50:50) hasta un pH=1 (¡cuidado! hay efervescencia), aparece un precipitado. A continuación se añade agua hasta completar un volumen total de 1500 mL (nota 4). La mezcla se guarda en el frigorífico durante toda la noche para que el sólido envejezca.

Posteriormente el sólido de color oscuro se filtra a vacío en una placa de poro 3. En la misma placa en la cual se ha filtrado, se disuelve el precipitado en 35 mL de NaOH (2M), se filtra a vacío y el residuo se lava con 5 mL de NaOH (2M) (nota 5). A los filtrados básicos reunidos, los cuales tienen un color rojo oscuro, se añade HCl (50:50) hasta pH=1, apareciendo un precipitado blanco que se filtra a vacío en una placa de poro 3. El sólido obtenido se lava 4 veces con agua y se deja secar (nota 6). Una vez seco se lava con tolueno caliente. Se obtienen 4.10 g (88%) de un sólido blanco pf > 230°C.

Notas:

Nota 1: Es crítico que la reacción tenga lugar en atmósfera rigurosamente inerte (N<sub>2</sub>), ya que el oxígeno degrada el catalizador, precipitando como un sólido negro (Pd (0) u óxido de paladio) durante el transcurso de la reacción.

Nota 2: El precipitado que se observa es K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> insoluble en el seno de la reacción (N,N-DMF/H<sub>2</sub>O).

Nota 3: El tono gris se debe a una ligera degradación del catalizador.

Nota 4: El ácido 3'-terbutil-m-terfenilo-3,3"-dicarboxílico es soluble en N,N-DMF e insoluble en agua. Se necesita una cierta cantidad de agua en la mezcla N,N-DMF/agua para que precipite prácticamente la totalidad del compuesto. Experimentalmente se determinó que dicha cantidad era la óptima.

Nota 5: Los residuos sólidos insolubles en NaOH/H<sub>2</sub>O y la placa fritada retienen disolución, por eso se lavan con disolución básica.

Nota 6: El compuesto retiene una gran cantidad de agua. Conviene no manipularlo mientras este húmedo.

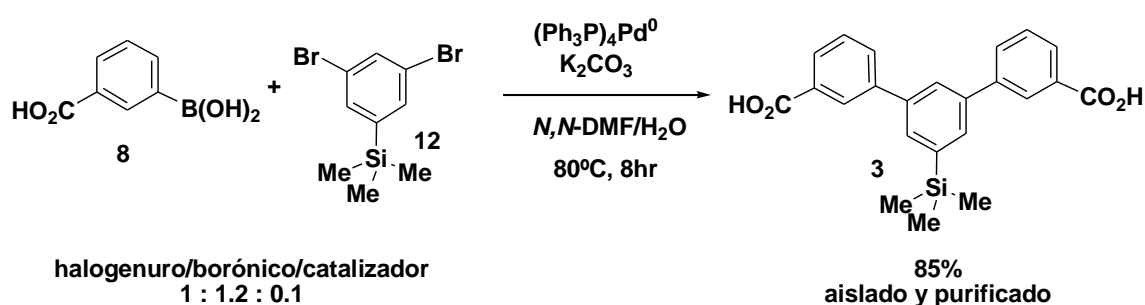
#### H-RMN

$\delta$  =13.09 (s ancho; 2H),  $\delta$  =8.20 (d.d.; J=3.4, 1.8 Hz; 2H),  $\delta$  =7.99 (d.d.d.; J=7.9, 3.4, 1.8 Hz; 2H),  $\delta$  =7.93 (d.d.d.; J=7.6, 3.4, 1.8 Hz, 2H),  $\delta$  =7.69 (d.; J=1.8 Hz; 2H),  $\delta$  =7.65 (d.d.; J=1.8, 1.8 Hz; 1H),  $\delta$  =1.38 (s; 9H).

#### <sup>13</sup>C-RMN

$\delta$  =167.67 (C),  $\delta$  =152.8 (C),  $\delta$  =141.31 (2 C),  $\delta$  =140.53 (2 C),  $\delta$  =132.04 (2 CH),  $\delta$  =132.0 (2 C),  $\delta$  =129.69 (2 CH),  $\delta$  =128.76 (2 CH),  $\delta$  =128.03 (2 CH),  $\delta$  =123.83 (2 CH),  $\delta$  =123.37 (CH),  $\delta$  =35.19 (2 C),  $\delta$  =31.58 (3 CH<sub>3</sub>).

#### Síntesis del ácido 3'-trimetilsilil-m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (3)



En un matraz de fondo redondo de 500 mL se añaden 12.462 mmol (3.837 g) de (3,5-dibromofenil)trimetilsilano (12) 30.157 mmol (5 g) de ácido-3-carboxifenilborónico, 1.181 mmol (1.362 g) de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 360mL N,N-dimetilformamida previamente desoxigenada (nota 1) y una varilla imantada de tamaño medio. Se desoxigena la disolución (nota 1), mediante purgas alternativas de vacío/borboteo de nitrógeno (se repite esta operación 5 ó 6 veces).

Seguidamente se añaden 255.296 mmol (79.780 mL) de una disolución de carbonato potásico (3.2 M) previamente desoxigenada (nota 1). La reacción se calienta a una temperatura de 85°C y se agita magnéticamente a esta temperatura durante ocho horas. Inicialmente la disolución tiene un color amarillo y es transparente, con un precipitado blanco en el fondo del matraz (nota 2). El color amarillo y la transparencia se mantienen durante todo el tiempo de reacción, el precipitado inicial adherido a la pared adquiere un tono grisáceo (nota 3).

Transcurridas las ocho horas, se enfría el matraz de reacción en un baño de agua hielo y se transfieren a un erlenmeyer de 3000 mL. Se añade hielo a la suspensión y se adiciona HCl (50:50) hasta un pH=2 (¡cuidado! hay efervescencia), aparece un precipitado. A continuación se añade agua hasta completar un volumen total de 1500 mL (nota 4).

Posteriormente el sólido se filtra a vacío en una placa de poro 3. En la misma placa en la cual se ha filtrado, se disuelve el precipitado en 35 mL de NaOH (2M), se filtra a vacío y el residuo se lava con 5 mL de NaOH (2M) (nota 5). A los filtrados básicos reunidos, los cuales tienen un color rojo oscuro, se añade HCl (50:50) hasta pH=2, apareciendo un precipitado blanco que se filtra a vacío en una placa de poro 3. El sólido obtenido se lava 4 veces con agua y se deja secar (nota 6). Una vez seco se lava con tolueno caliente. Se obtienen 4.1 g (85%) de un sólido blanco  $pf > 230^{\circ}C$ .

Notas:

Nota 1: Es crítico que la reacción tenga lugar en atmósfera rigurosamente inerte ( $N_2$ ), ya que el oxígeno degrada el catalizador, precipitando como un sólido negro (Pd (0) u óxido de paladio) durante el transcurso de la reacción.

Nota 2: El precipitado que se observa es  $K_2CO_3$  insoluble en el seno de la reacción (N,N-DMF/ $H_2O$ ).

Nota 3: El tono gris se debe a una ligera degradación del catalizador.

Nota 4: El **ácido** 3'-trimetilsilil-m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico es soluble en N,N-DMF e insoluble en agua. Se necesita una cierta cantidad de agua en la mezcla N,N-DMF/agua para que precipite prácticamente la totalidad del compuesto.

Nota 5: Los residuos sólidos insolubles en NaOH/ $H_2O$  y la placa fritada retienen disolución, por eso se lavan con disolución básica.

Nota 6: El compuesto retiene una gran cantidad de agua. Conviene no manipularlo mientras este húmedo

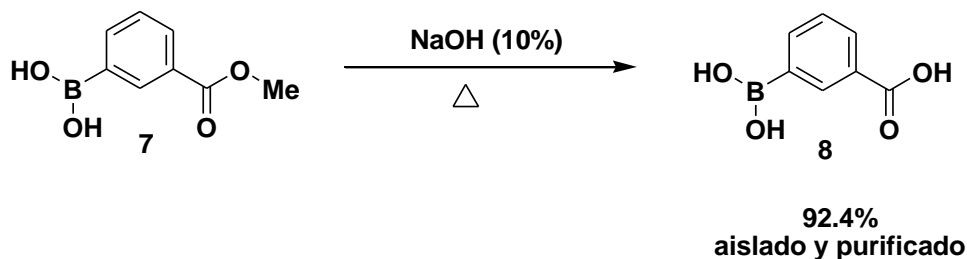
H-RMN

$\delta = 13.08$  (s ancho; 2H),  $\delta = 8.21$  (d.d.; J=1.5, 1.5 Hz; 2H),  $\delta = 7.99$  (d.d.d.; J=7.7, 2, 1.1 Hz; 2H),  $\delta = 7.94$  (d.d.d.; J=7.7, 1.5, 1.1 Hz; 2H),  $\delta = 7.87$  (d,d.; J=1.8, 1.8 Hz; 1H),  $\delta = 7.76$  (d.; J=1.8 Hz; 2H),  $\delta = 7.60$  (d,d.; J=7.7, 7.7 Hz; 2H),  $\delta = 0.32$  (s; 9H).

<sup>13</sup>C-RMN

$\delta = 167.6$  (C),  $\delta = 142.33$  (C),  $\delta = 141.1$  (2 C),  $\delta = 140.1$  (2 C),  $\delta = 132.07$  (2 CH),  $\delta = 131.99$  (2 CH),  $\delta = 131.52$  (2 CH),  $\delta = 129.73$  (2 CH),  $\delta = 128.83$  (2 CH),  $\delta = 128.05$  (2 CH),  $\delta = 126.68$  (CH),  $\delta = -0.67$  (3 CH<sub>3</sub>).

### **Saponificación del ácido 3-metoxycarbonil-fenilborónico. Síntesis del ácido 3-carboxi-fenilborónico (8)**



En un matraz de fondo redondo de 500 mL de capacidad se añaden 77.395 mmol (15 g) de 3-metoxycarbonil-fenilborónico y 200 mL de una disolución acuosa de NaOH al 10%. La mezcla se calienta a reflujo durante 30 min. La disolución resultante es incolora y transparente, con una pequeña cantidad de precipitado blanco. A continuación se deja enfriar y se filtra en un embudo de placa de poro 3 para eliminar impurezas insolubles. La disolución resultante del filtrado se transvasa a un vaso de precipitados de 500 mL de capacidad y, con refrigeración en un baño de agua-hielo, se añade H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (¡cuidado! la reacción es exotérmica) hasta pH 1. Se obtiene un precipitado blanco muy fino

el cual se deja envejecer en el frigorífico. Por último se filtra, se lava con agua y se deja secar al aire. Se obtienen 11,9 g (92.4 %) de un sólido blanco pf > 230°C.

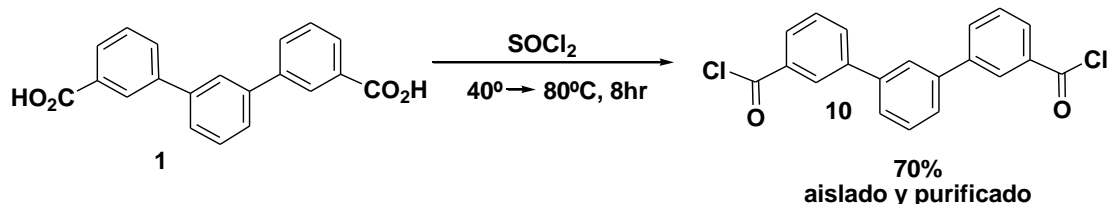
#### H-RMN

$\delta = 12.80$  (s ancho; 1H),  $\delta = 8.37$  (d.d.; J=2.4, 2.4 Hz; 1H),  $\delta = 8.17$  (s ancho; 2H),  $\delta = 7.97$  (d.d.d.; J=7.5, 2.4, 2.4 Hz; 1H),  $\delta = 7.93$  (d.d.d.; J=7.5, 2.4, 2.4 Hz; 1H),  $\delta = 7.42$  (d.d.; J=7.5, 7.5 Hz, 1H)

#### <sup>13</sup>C-RMN

$\delta = 168,1$  (C),  $\delta = 138.85$  (CH),  $\delta = 135$  (2 CH),  $\delta = 131$  (CH),  $\delta = 130$  (CH),  $\delta = 128$  (CH y C)

### **Síntesis del dicloruro del ácido m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (10)**



En un matraz de fondo redondo de 100 mL de capacidad, equipado de reflujo y agitación magnética, se pesan 15.707 mmol (5 g) de ácido m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (1). Bajo atmosfera de nitrógeno se añaden 156.269 mmol (11,35 mL) de cloruro de tionilo. La reacción se inicia a 50 °C con abundante desprendimiento de gases (nota 1). Transcurridas 4 horas el desprendimiento de gases cesó y se disolvió todo el sólido. A continuación se aumenta la tempera hasta alcanzar 80°C y se mantiene así durante 2 horas.

Transcurrido este tiempo se sustituye el refrigerante de reflujo por un equipo de destilación a vacío (nota 2) y se elimina la mayor parte del cloruro de tionilo. Se añaden 22,70 mL de tolueno seco y se destila a vacío (nota 3). El residuo obtenido de la destilación se recristaliza en tolueno, obteniéndose 3.905 g (70%) del producto final. Sólido blanco pf = 130°C.



Notas:

Nota 1: Los gases que se desprenden son cloruro de hidrógeno (ClH) y dióxido de azufre (SO<sub>2</sub>).

Nota 2: La destilación se lleva a cabo con un ligero vacío y en atmósfera inerte de N<sub>2</sub>. para minimizar la hidrólisis de los cloruros de ácido.

Nota 3: El objetivo de la destilación es eliminar las últimas trazas de cloruro de tionilo. Se lleva a cabo en las mismas condiciones descritas en la Nota 2.

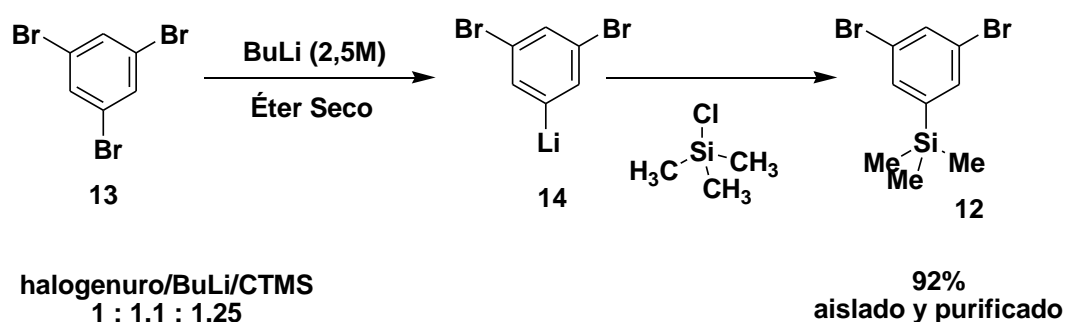
H-RMN

$\delta$  = 8.37 (d.d.; J=1.9, 1.9 Hz; 2H),  $\delta$  = 8.17 (d.d.d.; J=8, 1.8, 1.2 Hz; 2H),  $\delta$  = 7.96 (d.d.d.; J=8, 1.8, 1.2 Hz; 2H),  $\delta$  = 7.80 (d.d.; J=1.8, 1.8 Hz; 1H),  $\delta$  = 7.69 – 7.8+5 (multiplete, 5H).

<sup>13</sup>C-RMN

$\delta$  = 168.35 (C),  $\delta$  = 141.83 (2 C),  $\delta$  = 140.25 (2 C),  $\delta$  = 133.97 (2 CH),  $\delta$  = 132.6 (2C),  $\delta$  = 130.48 (2 CH),  $\delta$  = 129.89 (2 CH),  $\delta$  = 129.82 (C),  $\delta$  = 129.55 (2 CH),  $\delta$  = 127.05 (2 CH),  $\delta$  = 126.08 (C).

### Síntesis del (3,5-dibromofenil)trimetilsilano (12)



En un matraz de 250 mL de capacidad, equipado con una varilla imantada de tamaño medio, se pesan 5g (15.883 mmol) de 1, 3, 5–tribromobenceno recristalizado. Se cierra el matraz con un septum y se inertiza mediante cuatro purgas consecutivas vacío/nitrógeno. Seguidamente, mediante jeringa hipodérmica se añaden 120 mL de éter seco y se mantiene una agitación constante hasta la completa disolución del sólido. La disolución resultante es transparente e incolora (nota 1).

Se introduce el matraz en un baño de acetona/aire líquido a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se esperan 10 minutos para que se atempere. El descenso de temperatura va acompañado de la aparición de un precipitado de 1,3,5-tribromobenceno.

A continuación, mediante un goteo rápido (aproximadamente 2 minutos) se añaden 7 mL (17.5 mmol) de n-BuLi 2,5 M en hexano. Durante la adición del n-BuLi debe de haber una agitación enérgica y controlando que la temperatura no aumente (Nota 2). La reacción se mantiene con agitación entre  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $-65^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos (Nota 3).

Transcurridos los 20 minutos subenfriamos la disolución hasta  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añaden mediante un goteo rápido (aproximadamente 1 minuto) 2,5 mL (19,698 mmol) de clorotrimetilsilano recién destilado, controlando la temperatura y añadiendo aire líquido al baño si fuese necesario (Nota 2). Seguidamente se retira el baño de acetona/aire líquido y, con agitación enérgica, se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente (Nota 4).

Transcurrida 1h 30min, desde que se retiró el baño refrigerador, la reacción se hidroliza con 50 mL de agua y se agita durante 2-3 minutos. Se decanta y se extrae la fase acuosa dos veces con 25 mL de éter etílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución saturada de NaCl, secan con  $\text{MgSO}_4$  y se concentran en el rotavapor. El concentrado (un aceite), después de someterlo a vacío ( $\approx 1\text{ mbar}$ ) durante una hora para eliminar las trazas de disolvente, proporciona 4.84 g (92%) de un sólido incoloro  $\text{pf} = 40^{\circ}\text{C}$ .

Notas:

Nota 1: Si se usa 1,3,5-tribromobenceno comercial (98%) resulta una disolución naranja-marrón, color que permanece a lo largo del proceso.

Nota 2: Adiciones bruscas del reactivo provocan zonas puntuales de elevada temperatura acompañadas de descomposición del producto deseado.

Nota 3: A medida que transcurre la reacción desaparece el precipitado inicial de **13** y en las últimas etapas precipita el compuesto monolitiado **14**.

Nota 4: A medida que aumenta la temperatura y avanza la reacción se disuelve el intermedio litiado y aparece un nuevo precipitado de LiCl.

Nota 5: Si se usa 1,3,5-tribromobenceno comercial (98%) resulta un concentrado de color marrón. Para eliminar esta coloración se debe de realizar una percolación:

En una columna de cromatografía, con un diámetro de 21 mm, se añaden una suspensión de 16 g de gel de sílice en pentano y se deja sedimentar. A continuación se disuelve la

muestra ( $\approx 4,8$  g) en 4 mL de pentano y se introduce en la columna. Se eluye con 80 mL de pentano y se obtienen, después de concentrar, 3.55 g (72.4 %) de un sólido blanco.

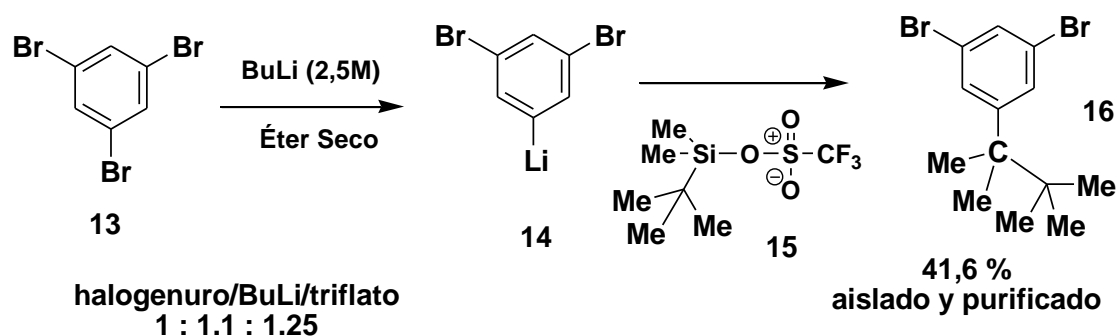
H-RMN

$\delta = 7.62$  (d.d.;  $J=1.7, 1.7$  Hz; 1H),  $\delta = 7.49$  (d.;  $J=1.7$  Hz; 2H),  $\delta = 0.25$  (s; 9H).

$^{13}\text{C}$ -RMN

$\delta = 146.0$  (C),  $\delta = 134.4$  (2CH),  $\delta = 134.1$  (CH),  $\delta = 123.1$  (2 C),  $\delta = -1.38$  (3  $\text{CH}_3$ ).

#### Síntesis del *tercbutil-(3,5-dibromofenil)-dimetilsilano (16)*



En un matraz de 250 mL de capacidad se introduce un agitador magnético de tamaño medio y se pesan 2 g (6.355 mmol) de 1, 3, 5 – tribromobenceno recristalizado. Se cierra el matraz con un septum y se inertiza mediante cuatro purgas consecutivas vacío/nitrógeno. Mediante jeringa hipodérmica se añaden 67 mL de éter seco y se mantiene una agitación constante hasta la completa disolución del sólido. La disolución resultante es transparente e incolora.

Se introduce el matraz en un baño de acetona/aire líquido a  $-78$  °C y se esperan 10 minutos para que se atempere. El descenso de temperatura va acompañado de la aparición de un precipitado de 1,3,5- tribromobenceno.

A continuación, mediante un goteo rápido (aproximadamente 60 segundos) se añaden 2.8 mL (7 mmol) de n-BuLi 2,5 M en hexano. Durante la adición del n-BuLi debe de haber una agitación enérgica y se debe de controlar que la temperatura no aumente (Nota 1). La reacción se mantiene con agitación constante a una temperatura entre -70 °C y -65°C durante 20 minutos (Nota 2).

Transcurridos los 20 minutos subenfriamos la disolución hasta -78 °C y se añaden mediante un goteo rápido (aproximadamente 1 minuto) 1.834 mL (7.944 mmol) de tercbutildimetilsilil-trifluorometanosulfonato. Seguidamente se retira el baño de acetona/aire líquido y, con agitación enérgica, se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente (1h).

Nada más retirar el baño de acetona/aire líquido la mezcla de reacción tiene un color naranja intenso y está turbia, a los pocos minutos se vuelve transparente y oscurece. A partir de ese punto pierde intensidad y a la hora de reacción la disolución es transparente y naranja intensa.

Transcurrida 1h, desde que se retiró el baño refrigerador, la reacción se hidroliza con 80 mL de agua y se agita durante 10 minutos. Se decanta y se extrae la fase acuosa dos veces con 50 mL de éter etílico. Las fases orgánicas reunidas se lavan con disolución saturada de NaCl, secan con MgSO<sub>4</sub> y se concentran en el rotavapor. Se obtiene un aceite de color naranja oscuro que solidifica después de tenerlo 30 min a vacío ( $\approx$  1 mbar).

A continuación al sólido obtenido se le añaden 10 mL de hexano y se calienta con carbón activo para su decoloración. Después de filtrar y recrystalizar a -30 °C (nota 3) se obtienen 0.88 g (41,6 %) de un sólido de color naranja claro  $p_f=94^\circ\text{C}$ .

Notas:

Nota 1: Adiciones bruscas del reactivo provocan zonas puntuales de elevada temperatura acompañadas de descomposición del producto deseado.

Nota 2: A medida que transcurre la reacción desaparece el precipitado inicial de **13** y en las últimas etapas precipita el compuesto monolitiado **14**.

Nota 3: La recrystalización no es un buen método de purificación ya que se pierde una gran cantidad de producto, pero ha resultado mejor que la destilación, sublimación o cromatografía.

#### H-RMN

$\delta = 7.64$  (d.d.; J=1.9, 1.9 Hz; 1H),  $\delta = 7.48$  (d.; J=1.8 Hz; 2H),  $\delta = 0.86$  (s; 9H),  $\delta = 0.25$  (s; 6H),

#### <sup>13</sup>C-RMN

$\delta = 143.5$  (C),  $\delta = 135.4$  (2CH),  $\delta = 134.1$  (CH),  $\delta = 122.9$  (2 C),  $\delta = 26.33$  (3 CH<sub>3</sub>),  $\delta = -6.29$  (2 CH<sub>3</sub>),



## **6. CONCLUSIONES**





## 6. CONCLUSIONES

En un amplio proyecto sobre la preparación y estudio de membranas de naturaleza poliamídicas se ha procedido a la síntesis de una serie de ácidos metaterfenilo-3,3'-dicarboxílicos diversamente sustituidos en C-5.

De las experiencias a partir de ácidos 3-carboxi-fenilborónicos y derivados de m-dibromobenceno se pueden extraer las dos conclusiones siguientes:

1. La reacción de Suzuki-Miyaura, utilizando catalizadores de  $(\text{PPH}_3)_4\text{Pd}^0$  en N,N-DMF, se ha mostrado como un procedimiento químico eficaz en la creación de sistema terfenílicos funcionalizados.
2. La única limitación se ha dado, no en la creación del sistema terfenílico, sino en la estabilidad de algunos de los sustituyentes.

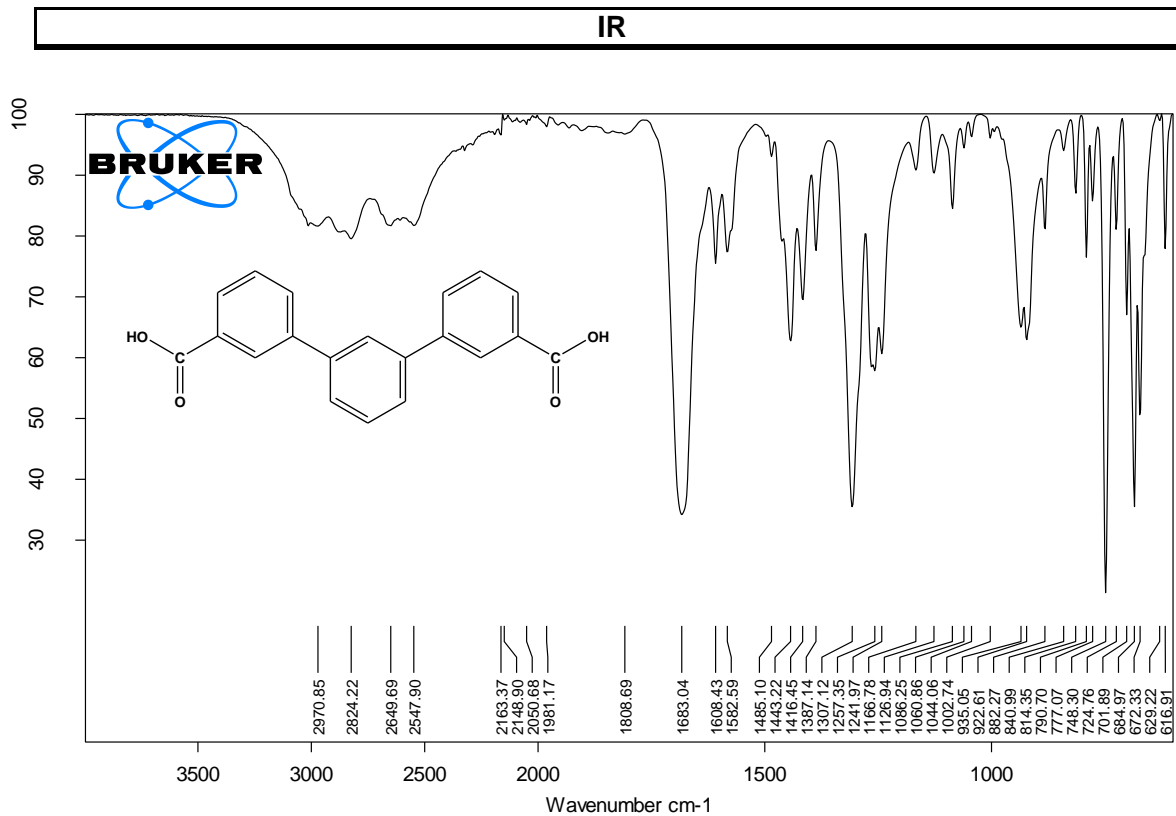


## **ANEXO. ESPECTROS**



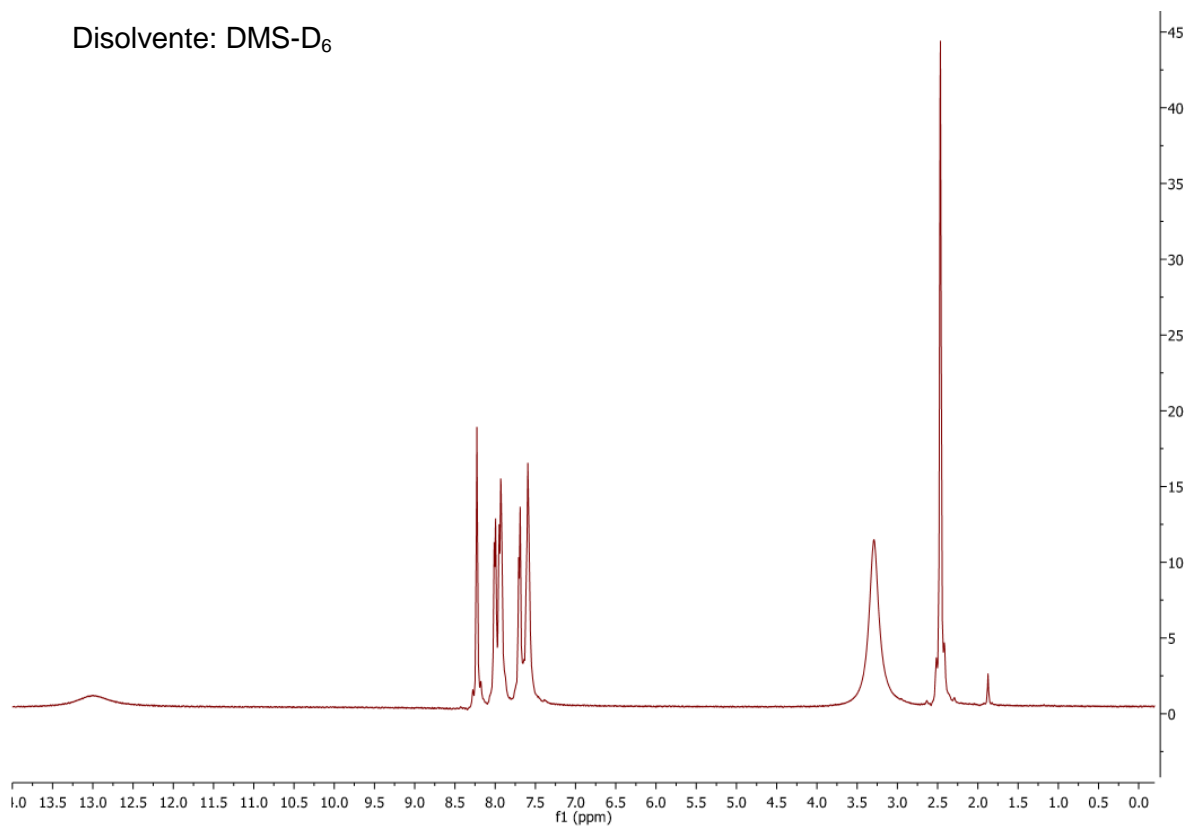
- Ácido m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (1)

Sólido blanco con un punto de fusión superior a 230 °C.



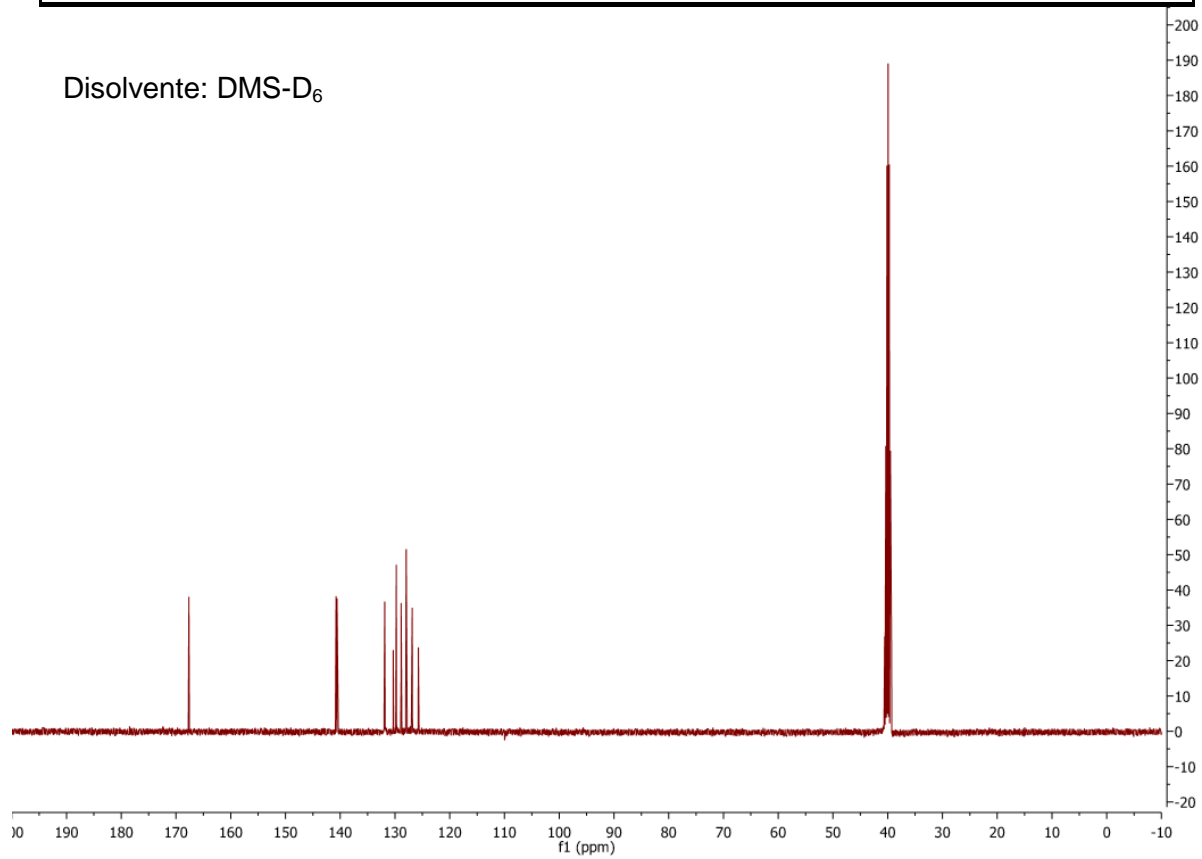
# H-RMN

Disolvente: DMS-D<sub>6</sub>



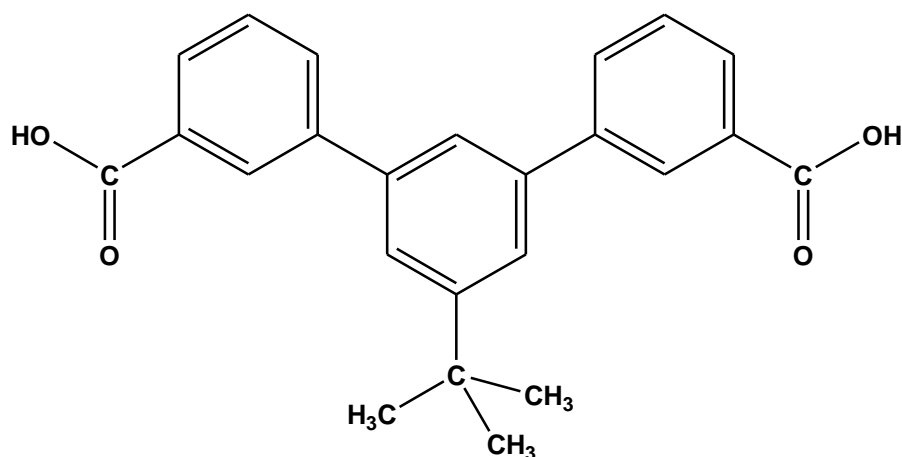
# <sup>13</sup>C-RMN

Disolvente: DMS-D<sub>6</sub>

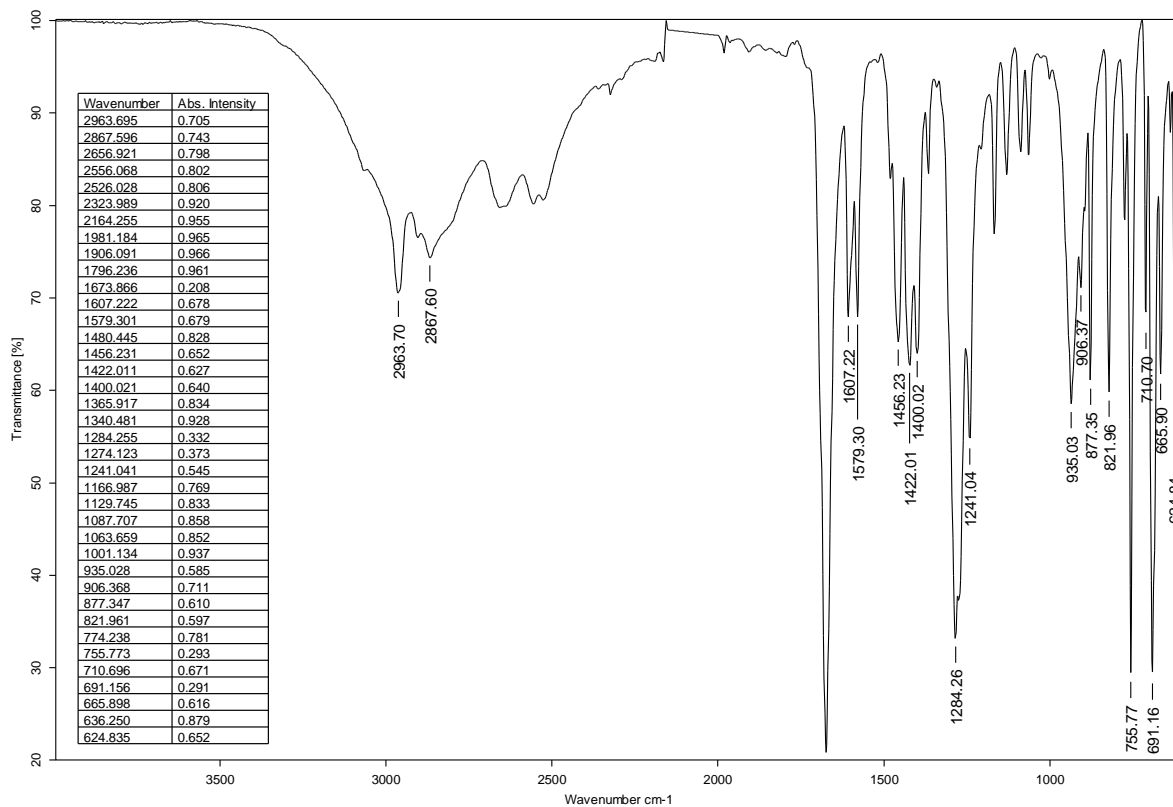


- **Ácido 3'-terbutil-m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (2)**

Sólido blanco con un punto de fusión superior a 230 °C.

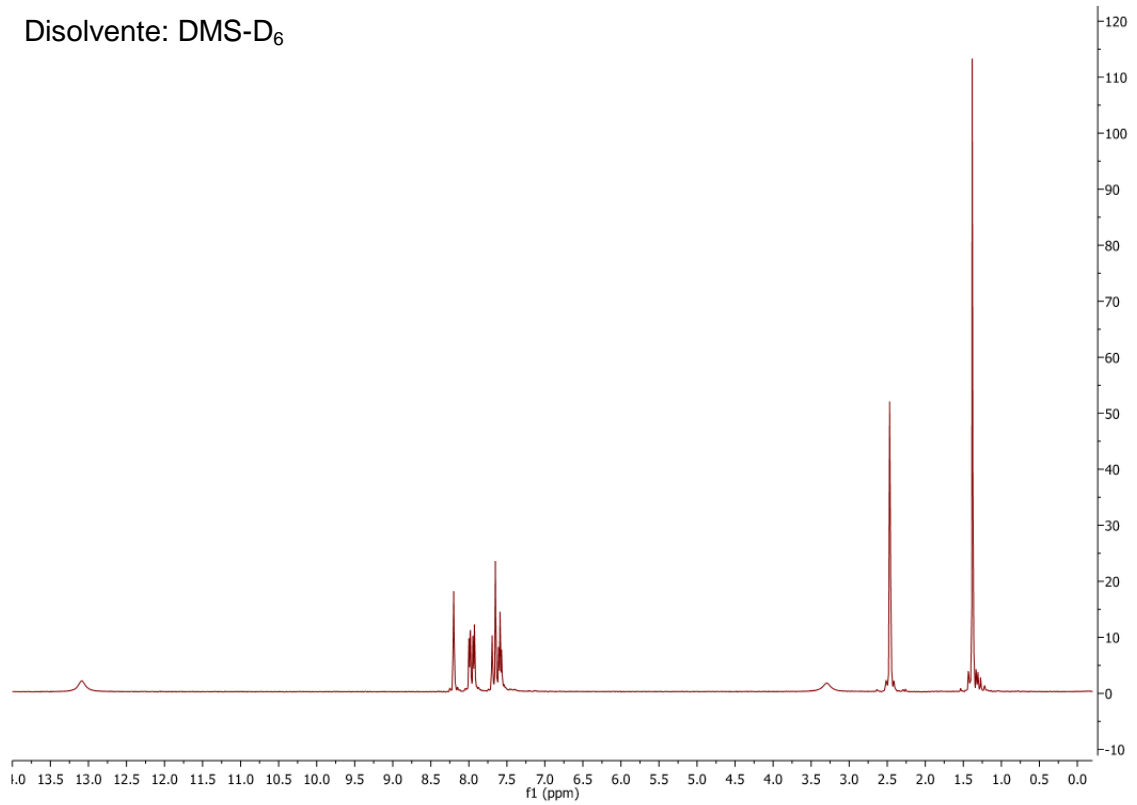


IR



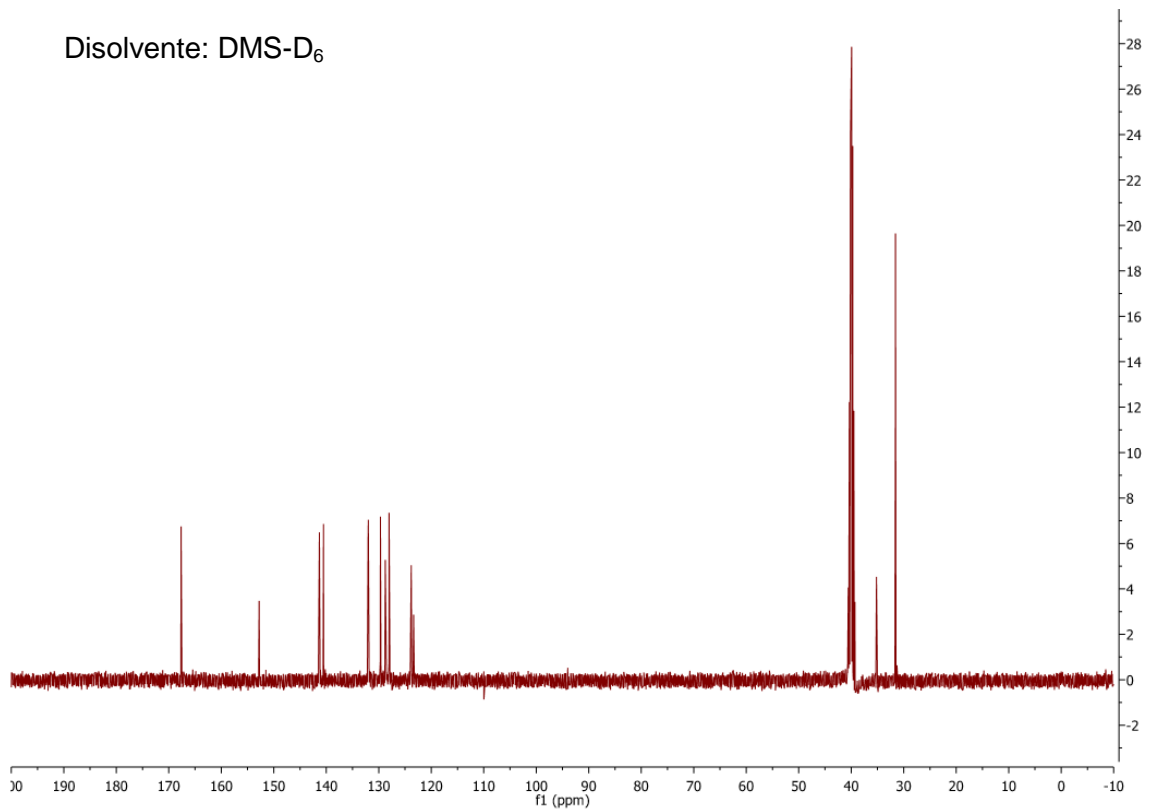
# H-RMN

Disolvente: DMS-D<sub>6</sub>



# <sup>13</sup>C-RMN

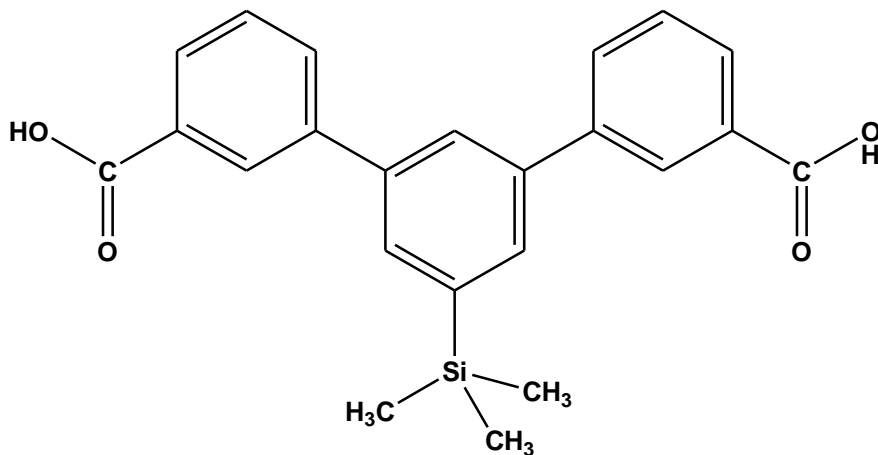
Disolvente: DMS-D<sub>6</sub>



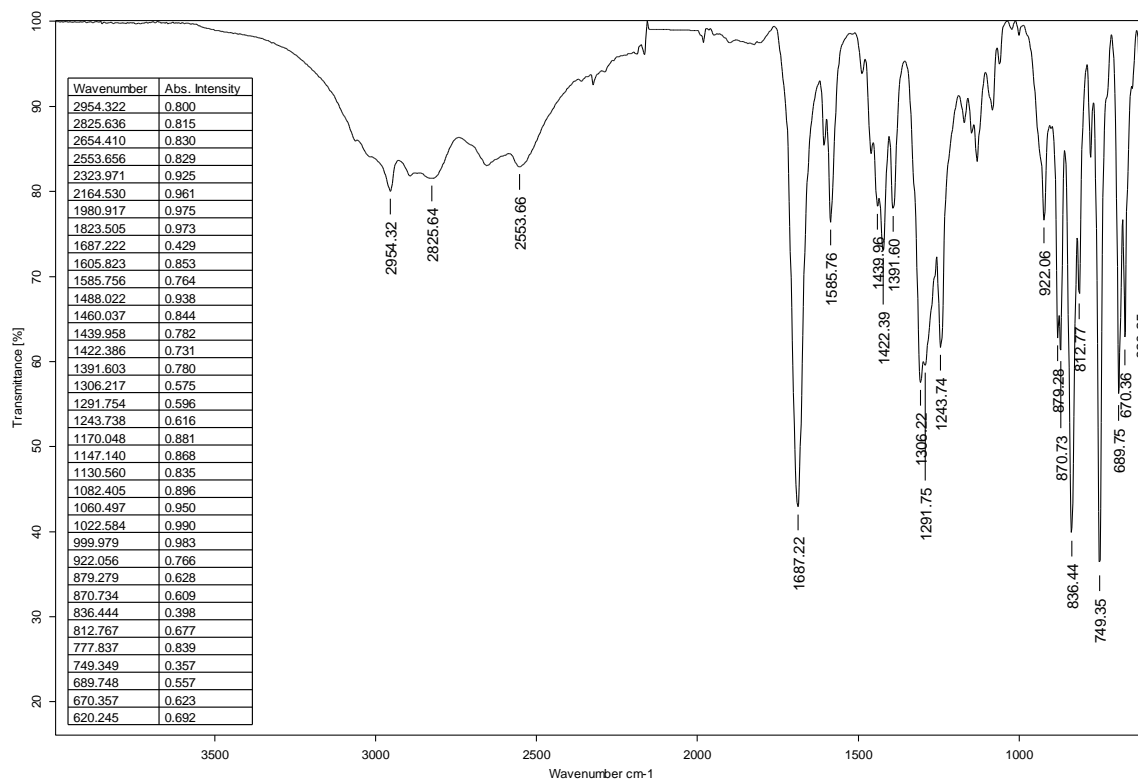


- **Ácido 3'-trimetilsilil-m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (3)**

Sólido blanco con un punto de fusión superior a 230 °C.

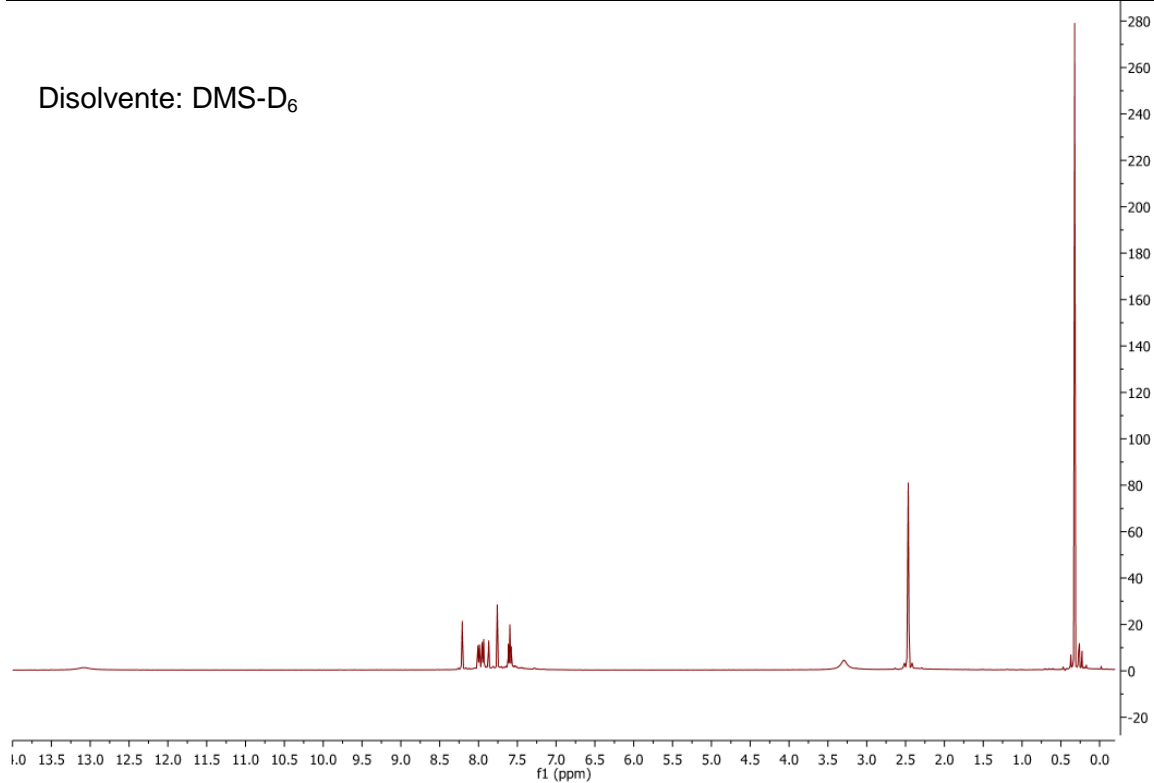


IR



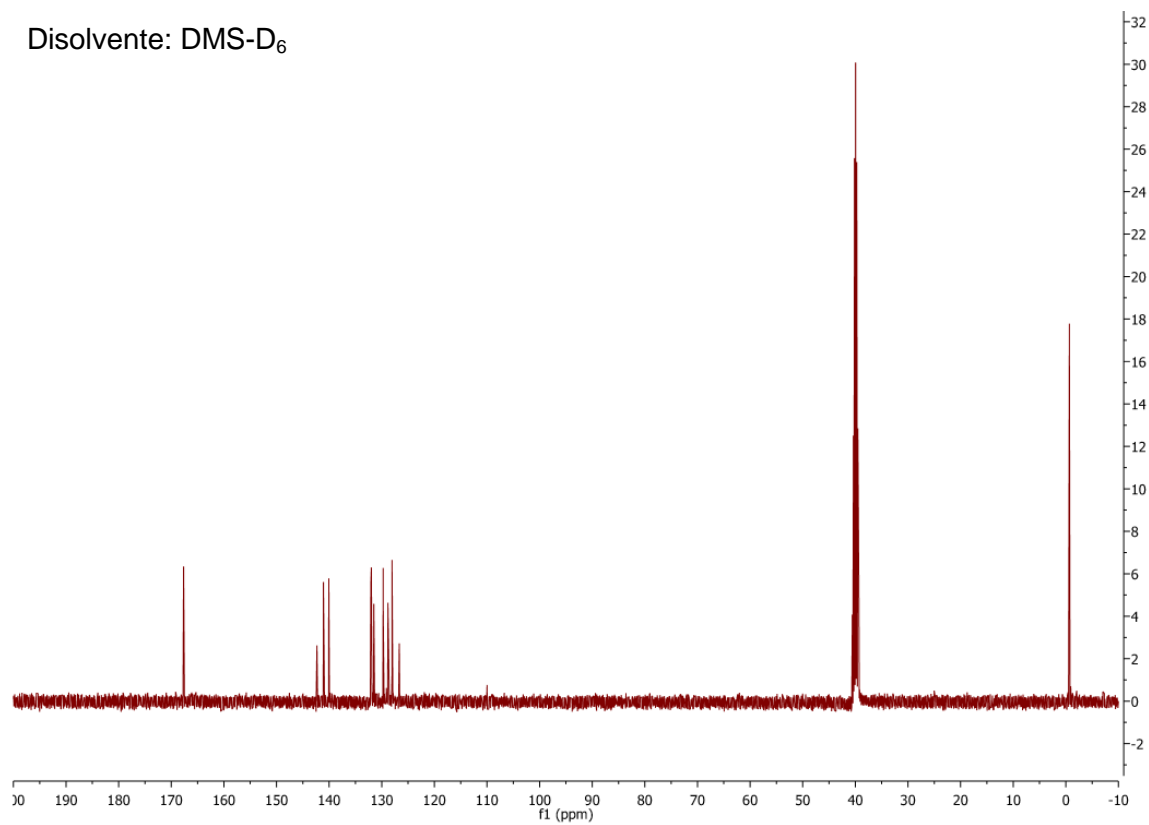
# H-RMN

Disolvente: DMS-D<sub>6</sub>



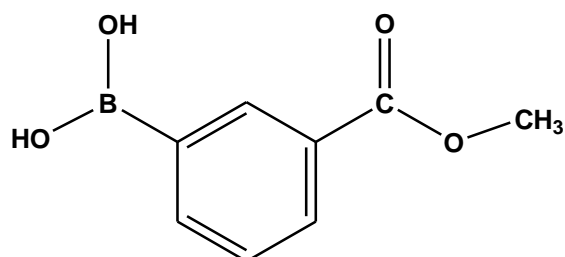
# <sup>13</sup>C-RMN

Disolvente: DMS-D<sub>6</sub>



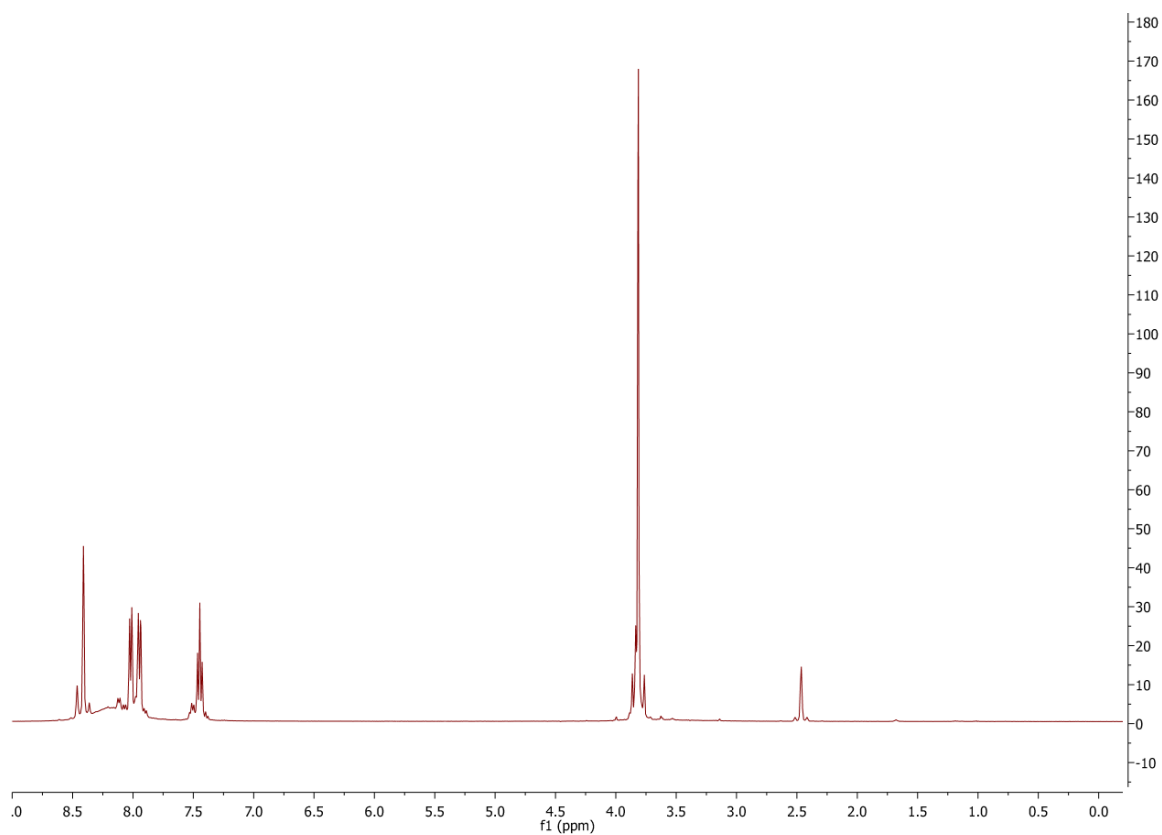
- Ácido 3-(metoxicarbonil)fenilborónico (7)

Sólido blanco con un punto de fusión de 207 °C



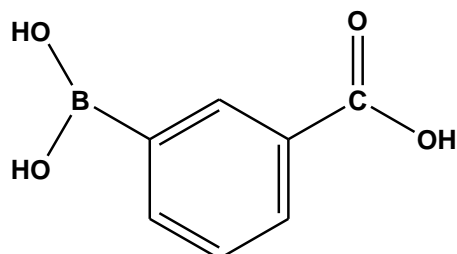
H-RMN

Disolvente: CDCl<sub>3</sub>

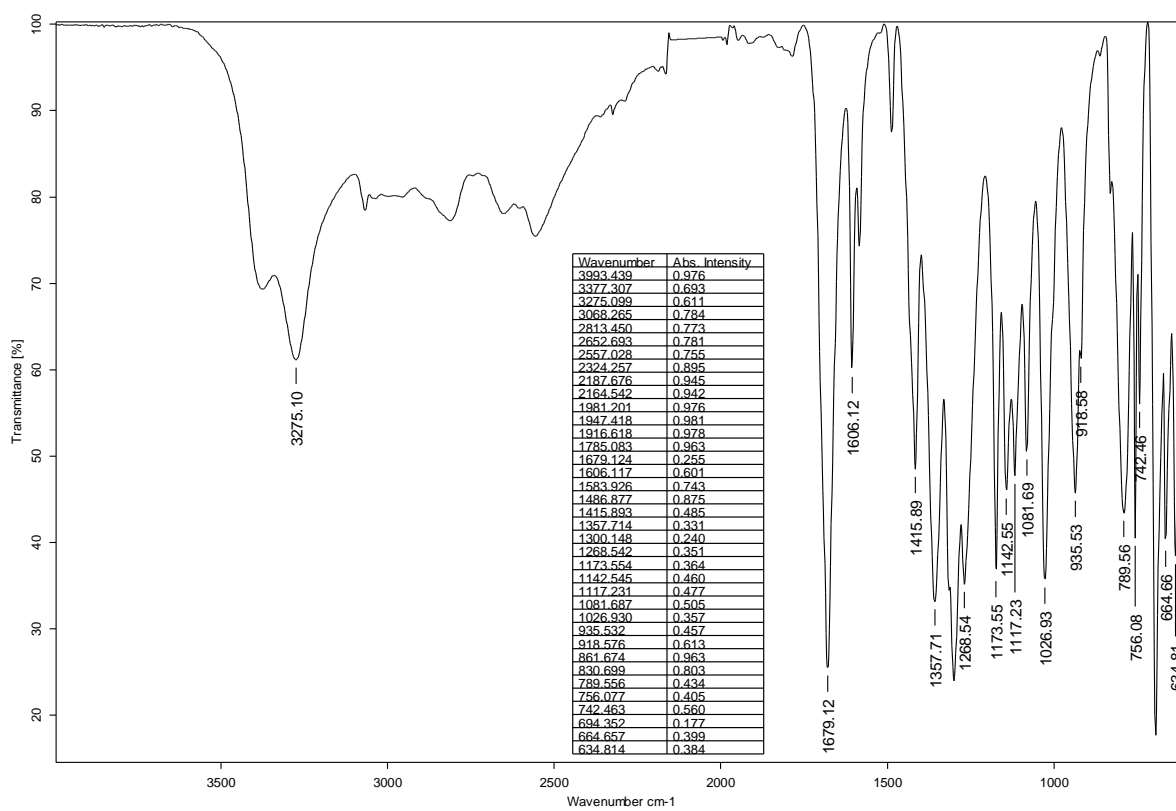


- **Ácido 3-carboxi-fenilborónico (8)**

Sólido blanco con un punto de fusión superior a 230 °C.

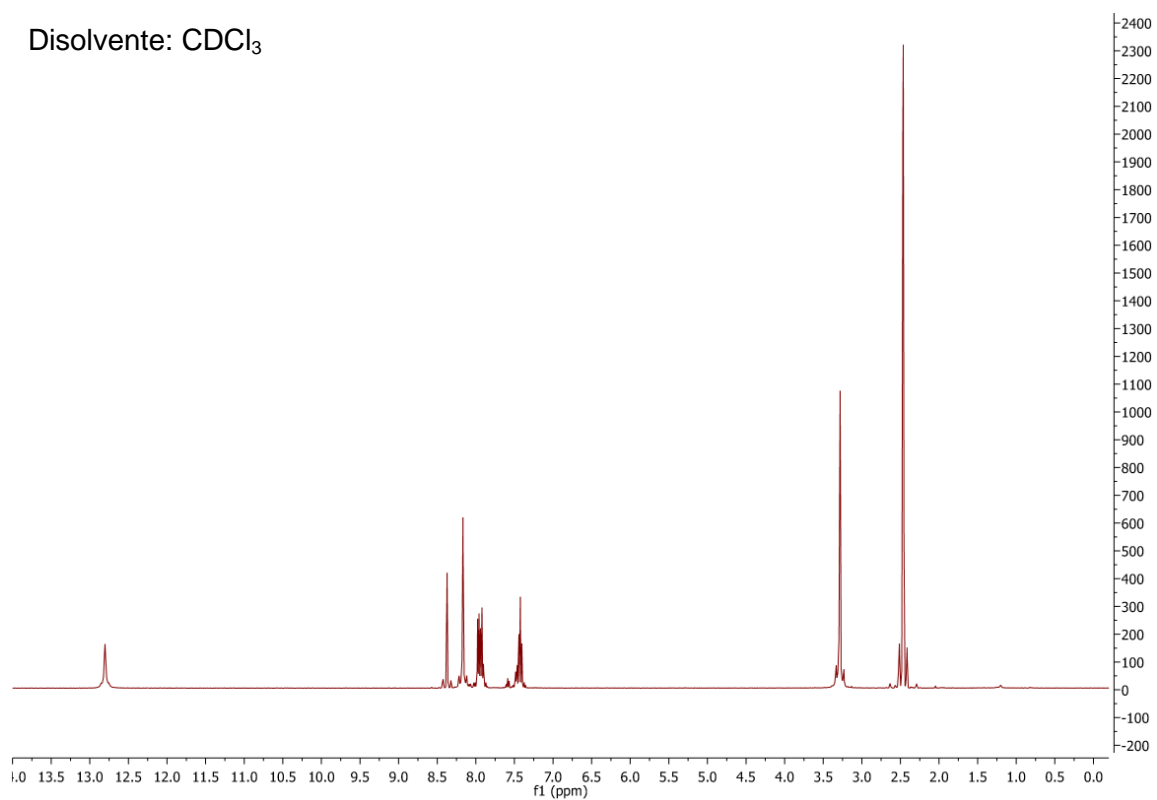


IR



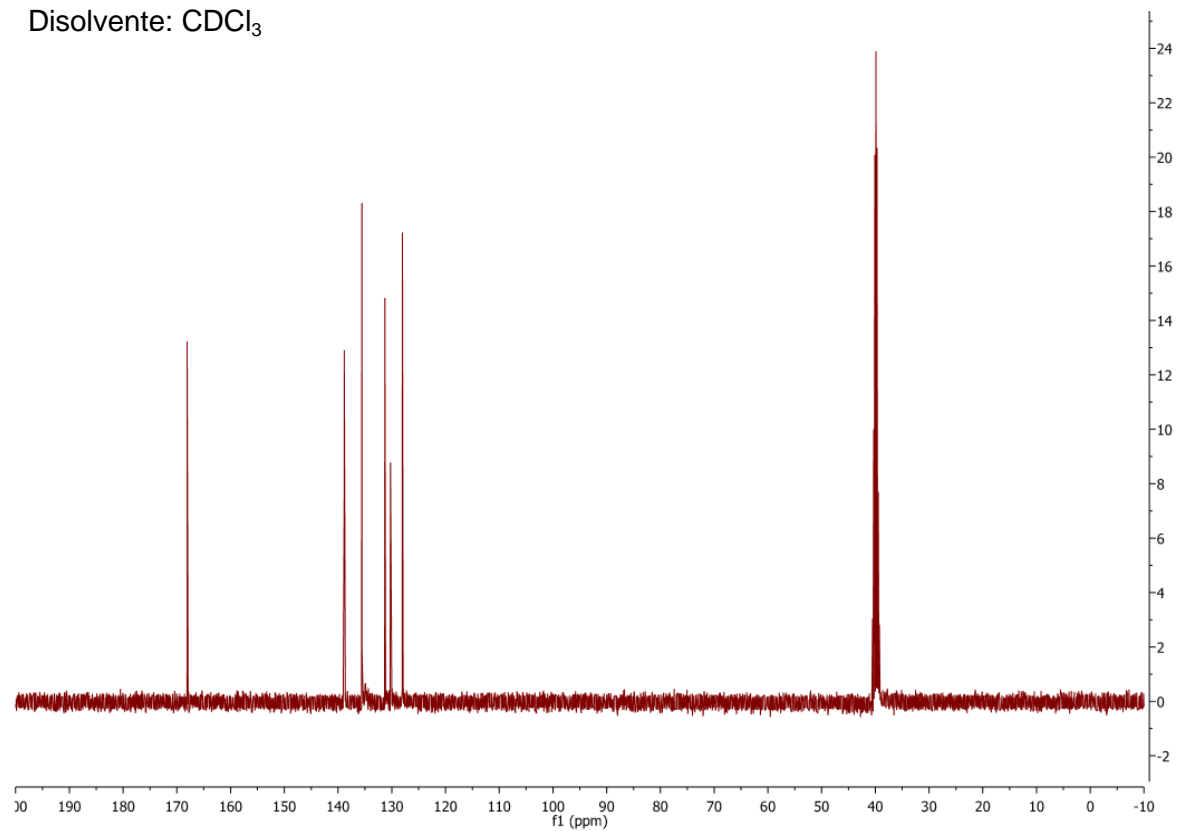
# H-RMN

Disolvente:  $\text{CDCl}_3$



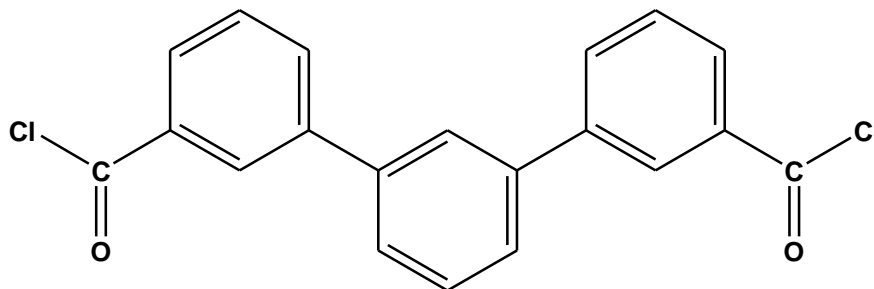
# $^{13}\text{C}$ -RMN

Disolvente:  $\text{CDCl}_3$

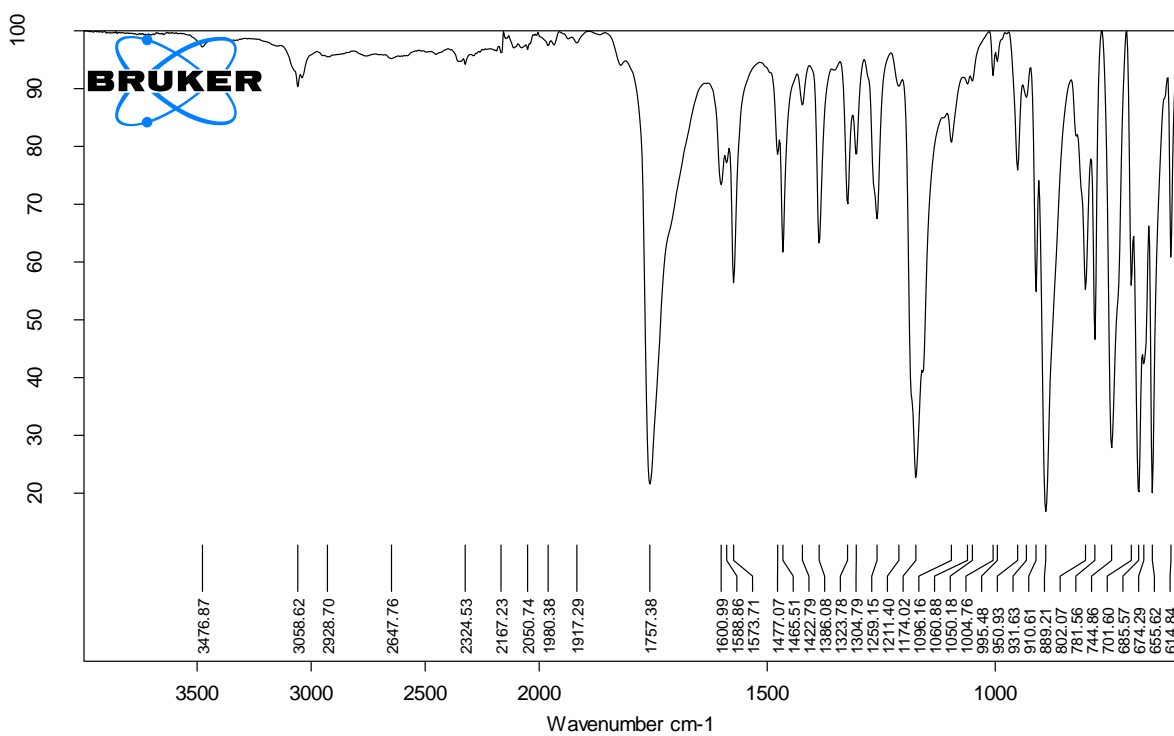


- **Dicloruro de ácido m-terfenilo-3,3''-dicarboxílico (10)**

Sólido blanco con un punto de fusión de 130°C.

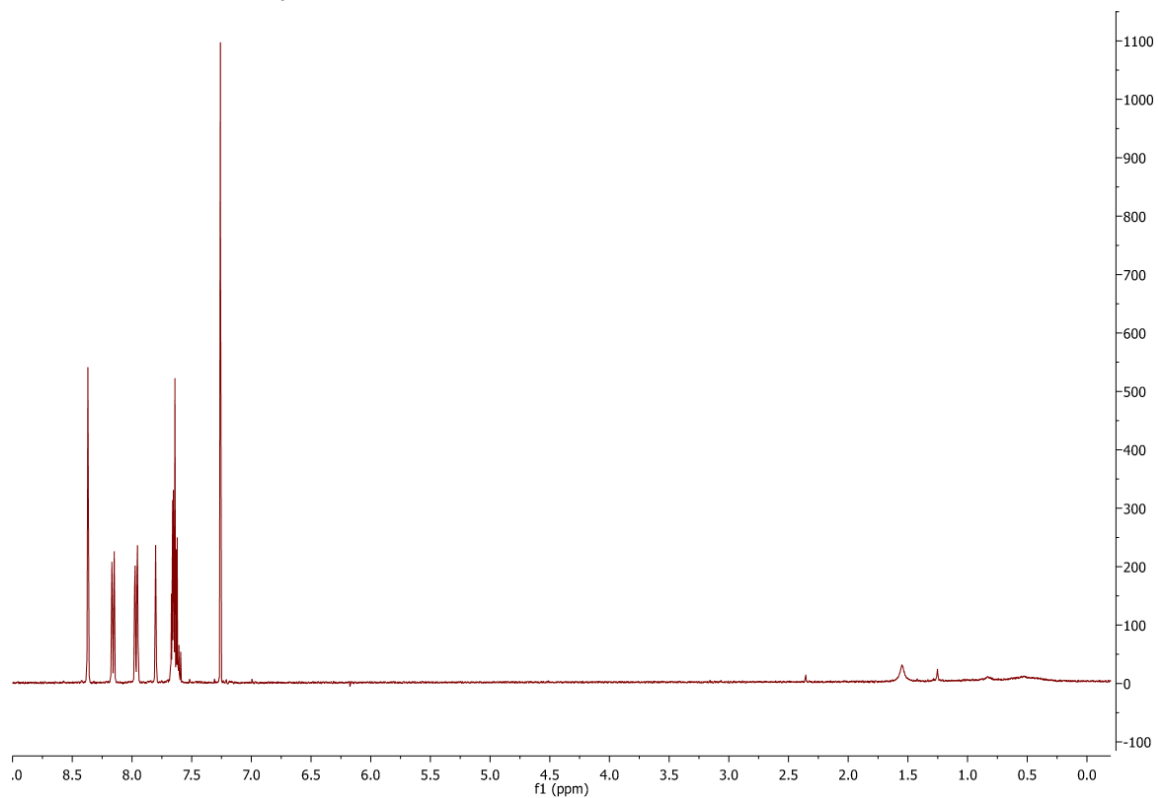


IR



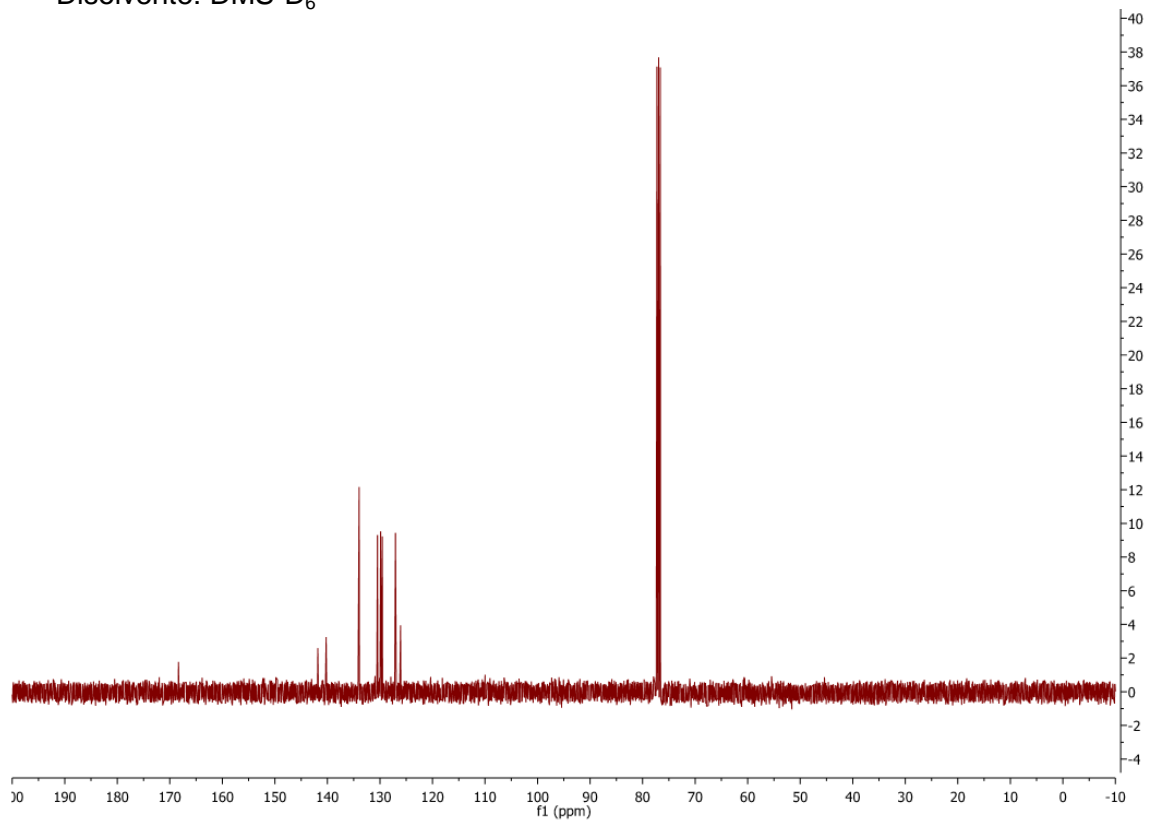
# H-RMN

Disolvente: DMS-D<sub>6</sub>



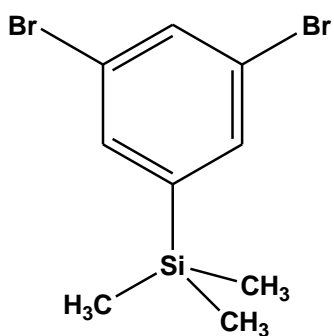
# <sup>13</sup>C-RMN

Disolvente: DMS-D<sub>6</sub>

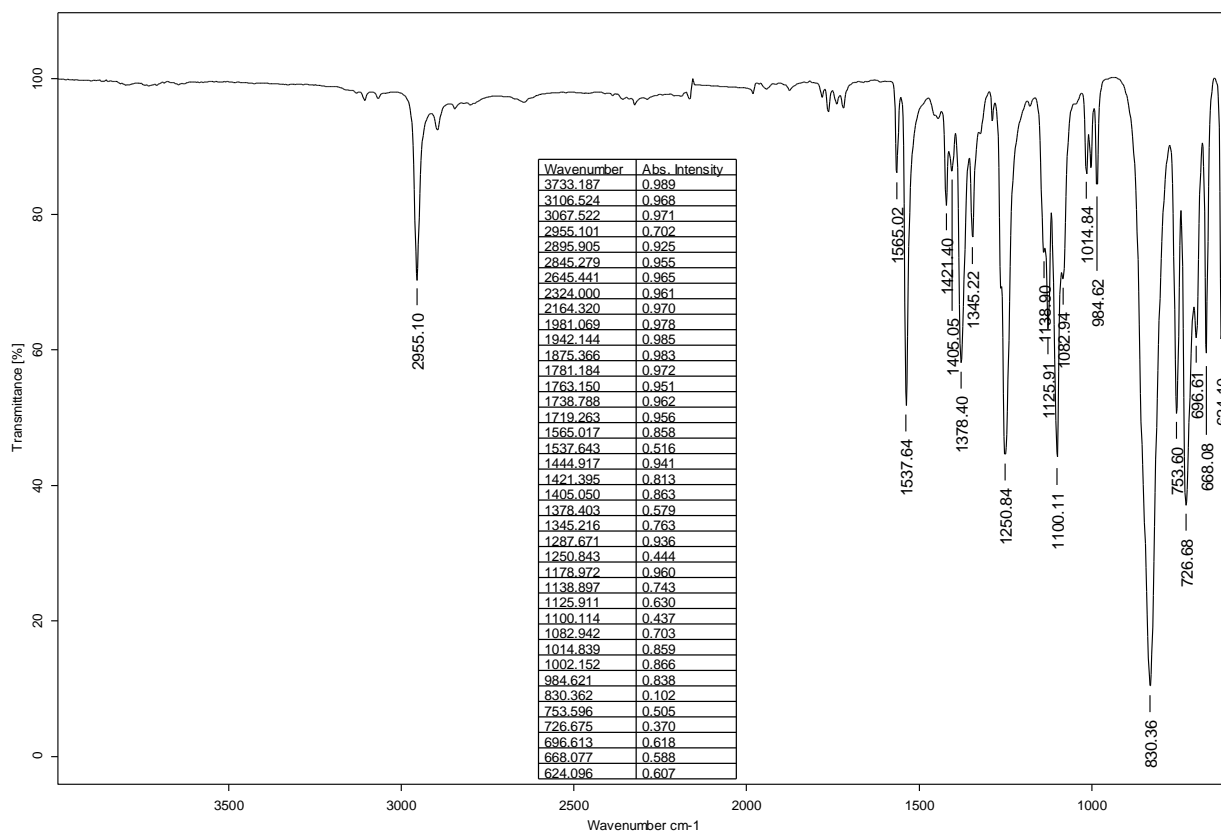


- **3,5-dibromofenil)trimetilsilano (12)**

Sólido blanco con un punto de fusión de 40 °C.



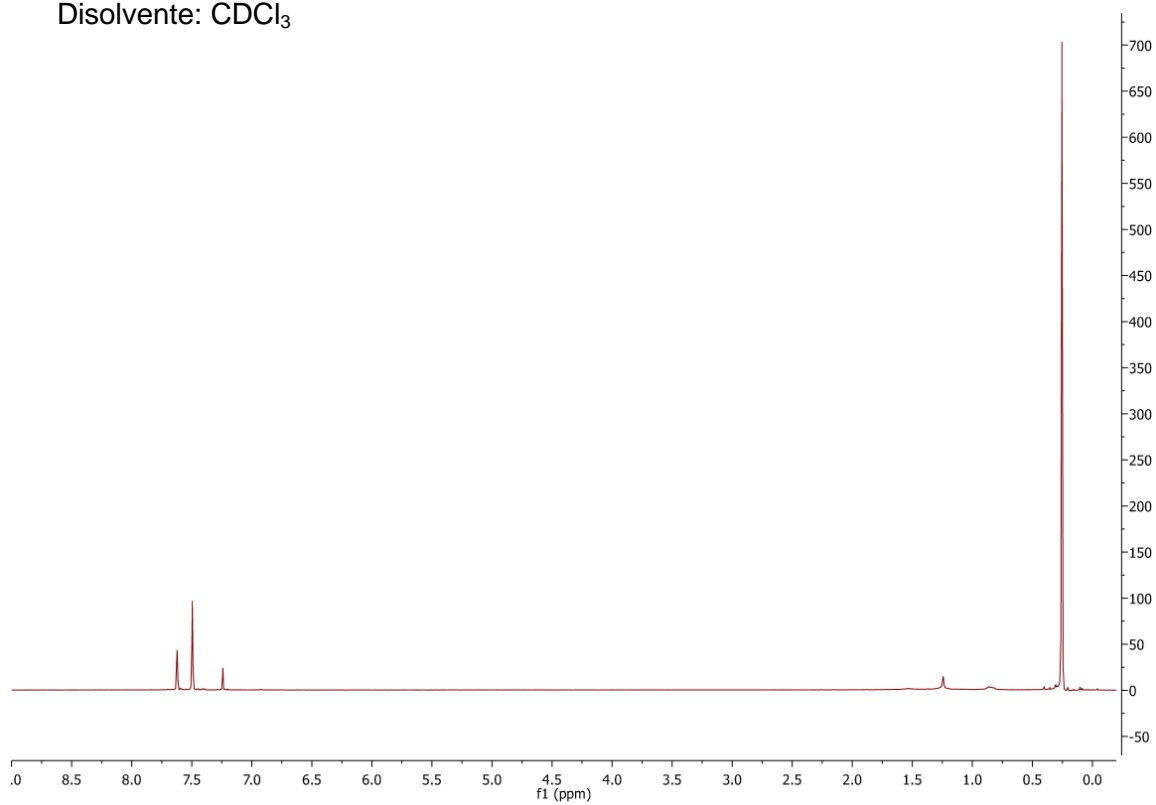
IR





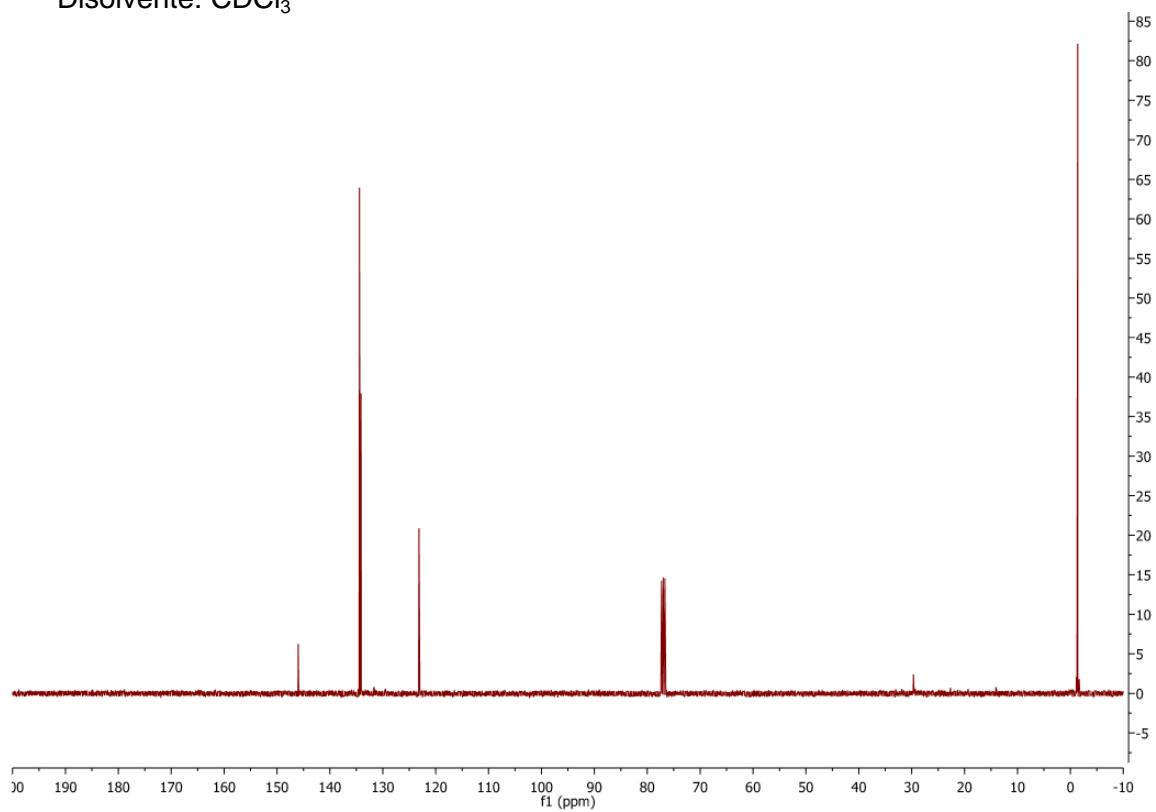
# H-RMN

Disolvente:  $\text{CDCl}_3$



# $^{13}\text{C}$ -RMN

Disolvente:  $\text{CDCl}_3$

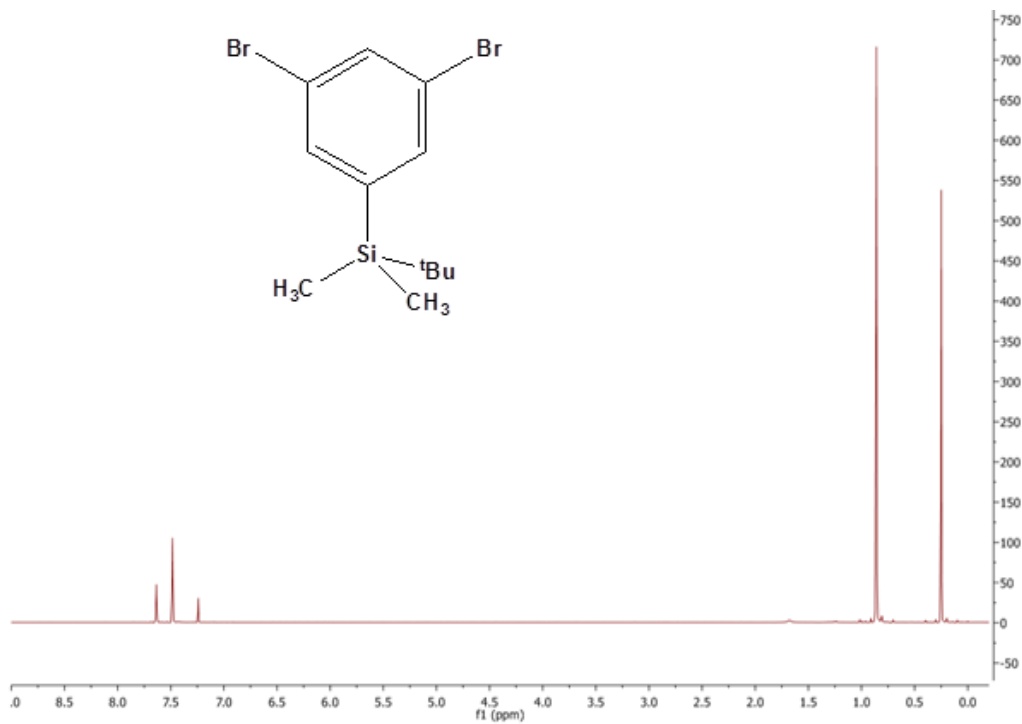


- **Ter-butil(3,5-dibromofenil)dimetilsilano (16)**

Sólido naranja claro de punto de fusión 94 °C.

### H-RMN

Disolvente: CDCl<sub>3</sub>



### <sup>13</sup>C-RMN

Disolvente: CDCl<sub>3</sub>

