

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
ESCOLA DE DOCTORAT I FORMACIÓ CONTINUADA
DEPARTAMENT DE QUÍMICA

**OXAZOLIDINONAS, PALADIO, CADENAS
PERFLUORADAS Y NANOPARTÍCULAS: UN
EJERCICIO DE CATÁLISIS**

Silvia Villarroya Lidon
Bellaterra 2002

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
ESCOLA DE DOCTORAT I FORMACIÓ CONTINUADA
DEPARTAMENT DE QUÍMICA

OXAZOLIDINONAS, PALADIO, CADENAS PERFLUORADAS Y NANOPARTÍCULAS: UN EJERCICIO DE CATÁLISIS

Memoria presentada en la Escuela de
Doctorado de la *Universitat Autònoma
de Barcelona*, para aspirar al grado de
Doctor en Química, por

Sílvia Villarroya Lidón

Revisada por el director:

Prof. Marcial Moreno Mañas
Catedrático de Química Orgánica
Cerdanyola del Vallés, Octubre de 2002

Nunca ignores lo inesperado

Algo tiene que sorprenderte y tu habilidad
como investigador es la de dejarte
sorprender y buscar humildemente las
respuestas hasta que la anomalía esté
explicada.

A mis padres
A mis hermanas
A todos vosotros por estar ahí

ÍNDICE

PRÓLOGO	I
CAPÍTULO I. N-ARILVINOLOXAZOLIDINONAS	1
I.1. INTRODUCCIÓN Y PRECEDENTES	3
I.1.1. Importancia y aplicaciones de las 1,3-oxazolidin-2-onas.....	3
I.1.2. Precedentes de la preparación de 1,3-oxazolidin-2-onas.....	5
I.1.3. Alilación de nucleófilos bajo catálisis por Pd(0), reacción de Tsuji-Trost.....	8
I.1.4. Precedentes de alilaciones de nucleófilos bifuncionales con derivados del (Z)-2-buten-1,4-diol bajo catálisis por Pd(0).....	11
I.1.5. Precedentes en el grupo de investigación de alilación de sustratos nitrogenados relativamente ácidos y poco nucleófilos.....	15
I.1.5.1. Con carbonatos alílicos sencillos.....	15
I.1.5.2. Con bis-carbonatos derivados del (Z) y (E)-2-buten-1,4-diol.....	17
I.2. OBJETIVOS	19
I.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	21
I.3.1. Estudio de la reactividad de la 4-nitroanilina con el (Z)-1,4-bis-(etoxicarboniloxi)-2-buten-1,4-diol bajo catálisis por Paladio(0).....	21
I.3.2. Reacción de anilinas con el bis-carbonato (Z)-1 bajo catálisis por Pd(0).....	21
I.3.3. Estudio estructural de 3a y 4a	25
I.3.4. Propuesta mecanística.....	30
I.4. DESCRIPCIÓN EXPERIMENTAL DEL CAPÍTULO I	35
I.4.1. PREPARACIÓN DE LOS COMPLEJOS DE Pd UTILIZADOS COMO SISTEMAS CATALÍTICOS.....	37
I.4.1.1. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0).....	37
I.4.1.2. Bis(dibencilidenacetona)paladio(0).....	37
I.4.1.2. Bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio(0).....	38
I.4.2. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE PARTIDA.....	39
I.4.2.1. (Z)-1,4-bis(etoxicarboniloxi)but-2-eno, (Z)- 1	39
I.4.2.2. (E)-2-buten-1,4-diol.....	39
I.4.2.3. Preparación del (E)-1,4-bis(etoxicarbonil)but-2-eno, (E)- 1	40
I.4.3. PREPARACIÓN DE N-(ARIL)-4-VINIL-1,3-OXAZOLIDIN-2-ONAS.....	41
I.4.3.1. Procedimiento general de obtención de N-(aril)-4-vinil-1,3-oxazolidin-2-onas, 3	41
I.4.3.2. Reacción entre (Z)- 1 y 3,5-dinitroanilina, 2a	47
I.4.3.3. Reacción entre (Z)- 1 y 3,5-bis(trifluorometil)anilina, 2d	48
I.4.3.4. Reacción entre (Z)- 1 y 3,5-dicloroanilina, 2e	49
I.4.4. OTROS EXPERIMENTOS REALIZADOS.....	51
I.4.4.1 Reacción entre el bis-carbonato (Z)- 1 y algunas anilinas en presencia de base pero ausencia de Pd.....	51

I.3.4.1.1. Preparación del carbamato-carbonato, 10b	51
I.4.4.1.2. Obtención de <i>N</i> -(4-nitrofenil)-4-vinil-1,3-oxazolidin-2-ona, 3b , a partir del carbamato-carbonato, 10b , bajo catálisis por Pd(0).....	52
I.4.4.1.3. Intento de preparación del carbamato-carbonato, 10m	52
I.4.4.2. Reacción entre <i>N</i> -etoxicarbonilanilinas y (Z)-1,4-bis(etoxicarboniloxi) but-2-eno, (Z)-1.....	53
I.4.4.2.1. <i>N</i> -(4-nitrofenil)carbamato de etilo, 13b	53
I.3.4.2.2. Reacción entre <i>N</i> -(4-nitrofenil)carbamato de etilo, 13b y (Z)-1,4-bis(etoxicarboniloxi)but-2-eno, (Z)-1.....	54
I.3.4.2.3. Preparación del <i>N</i> -(3,5-dinitrofenil)carbamato de etilo, 13a	55
I.3.4.2.4. Reacción entre <i>N</i> -(3,5-dinitrofenil)carbamato de etilo 13a y (Z)-1,4-bis(etoxicarboniloxi)but-2-eno, (Z)-1.....	55
I.3.4.2.5. Reacción entre <i>N</i> -metil-4-cloroanilina, 15k y (Z)-1,4-bis(etoxicarboniloxi)but-2-eno, (Z)-1.....	56
I.3.4.2.5. Reacción entre <i>N</i> -metil-4-nitroanilina, 15b y (Z)-1,4-bis(etoxicarboniloxi)but-2-eno, (Z)-1.....	57
CAPÍTULO II. PERFLUOROALQUILACIÓN DE AROMÁTICOS	59
II.1. INTRODUCCIÓN Y PRECEDENTES	61
II.1.1. Compuestos orgánicos con cadenas perfluoroalquílicas.....	61
II.1.2. Aplicaciones de los compuestos perfluorados.....	61
II.1.2.1. Tensioactivos, repelentes textiles y colorantes.....	61
II.1.2.2. Compuestos biológicamente activos.....	62
II.1.3. Métodos de obtención. Introducción de cadenas perfluoroalquílicas en moléculas orgánicas.....	63
II.1.4. Precedentes de perfluoroalquilación de compuestos aromáticos.....	64
II.2. OBJETIVOS	71
II.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	73
II.3.1. Intentos de perfluoroalquilación de benzaldehidos.....	73
II.3.2. Perfluoroalquilación de diferentes anilinas.....	75
II.3.2.1. Efecto del disolvente.....	76
II.2.3.2. Resultados con algunas anilinas <i>p</i> -sustituidas y <i>o</i> -sustituidas.....	77
II.3.3.3. Uso de α,ω -yodoperfluoroalcanos I(CF ₂) _n I en la perfluoroalquilación de anilinas.....	83
II.3.4. Perfluoroalquilación de fenoles y anisoles.....	87
II.3.5. Hipótesis mecanística.....	89
II.3.6. Intentos de perfluoroalquilación en presencia de otros complejos de cobre(I).....	92
II.3.7. Intentos de perfluoroalquilación por otros métodos descritos en la bibliografía.....	93
II.4. DESCRIPCIÓN EXPERIMENTAL DEL CAPÍTULO I	97
II.4.1. REACCIÓN ENTRE HEPTADEC AFLUORO-1-YODOOCTANO Y DIFERENTES BENZALDEHIDOS.....	99
II.4.1.1. Reacción de perfluoroalquilación del 4-clorobenzaldehido, 18a	99
II.4.1.2. Procedimiento general de perfluoroalquilación de benzaldehidos, 18	100
II.4.1.2.1. Perfluoroalquilación de 4-clorobenzaldehido, 18a	100

II.4.1.2.2. Perfluoroalquilación de 4-N,N-dimetilamino benzaldehido, 18b	101
II.4.1.2.3. Perfluoroalquilación de 4-metoxibenzaldehido, 18c	102
II.4.2. PERFLUOROALQUILACIÓN DE ANILINAS EN PRESENCIA DE Cu ₂ O.....	104
Procedimiento general de perfluoroalquilación de anilinas, 2	104
II.4.2.1. Reacción de perfluoroalquilación de anilina, 2i	104
II.4.2.1.1. Relación molar 2i / C ₈ F ₁₇ I : 1.0 / 3.0.....	104
II.4.2.1.2. Relación molar 2i / C ₈ F ₁₇ I : 1.0 / 6.0.....	105
II.4.2.2. Reacción de perfluoroalquilación de la p-toluidina, 2ñ	106
II.4.2.3. Reacción de perfluoroalquilación de la 2,6-dimetilanilina, 2p	106
II.4.2.4. Reacción de perfluoroalquilación de la 4-cloroanilina, 2k	107
II.4.2.4.1. Adición B.....	107
II.4.2.4.1. Adición A.....	107
II.4.2.5. Reacción de perfluoroalquilación de la 4-trifluorometilanilina, 2i	109
II.4.2.6. Reacción de perfluoroalquilación de la 4- <i>terc</i> -butilanilina, 2n	110
II.4.2.6.1. Con yoduro de perfluorooctilo.....	110
II.4.2.6.2. Con yoduro de perfluorohexilo.....	110
II.4.2.6.3. Con yoduro de perfluorodecilo.....	111
II.4.2.7. Reacción de perfluoroalquilación de la 4-bromoanilina, 2o	112
II.4.2.8. Reacción de perfluoroalquilación de la <i>N,N</i> -dimetanilina, 2q	113
II.4.2.8.1. Relación molar 2q / C ₈ F ₁₇ I : 1.0 / 4.0.....	113
II.4.2.8.2. Relación molar 2q / C ₈ F ₁₇ I : 1.0 / 8.0.....	114
II.4.2.9. Reacción de perfluoroalquilación de la 1,4-fenilendiamina, 2r	114
II.4.2.10. Reacción de perfluoroalquilación de la 4,4'-metilendianilina, 30	114
II.4.3. PERFLUOROALQUILACIÓN DE ANISOLES EN PRESENCIA DE Cu ₂ O.....	116
Procedimiento general de perfluoroalquilación de anisoles, 37	116
II.4.3.1. Reacción de perfluoroalquilación del anisol, 37a	116
II.4.3.2. Reacción de perfluoroalquilación del 4-metilanisol, 37b	117
II.4.3.2.1. Utilizando DMSO como disolvente.....	117
II.4.3.2.2. Utilizando sulfolano como disolvente.....	118
II.4.3.3. Reacción de perfluoroalquilación del 4-bromoanisól, 37c	118
II.4.3.4. Reacción de perfluoroalquilación del ácido 4-metoxibenzóico, 37d	119
II.4.5. PERFLUOROALQUILACIÓN DE FENOLES EN PRESENCIA DE Cu ₂ O.....	120
Procedimiento general de perfluoroalquilación de fenoles, 36	120
II.4.5.1. Reacción de perfluoroalquilación del fenol, 36a	120
II.4.5.2. Reacción de perfluoroalquilación del 2- <i>terc</i> -butilfenol, 36b	121
II.4.5.3. Reacción de perfluoroalquilación del 2,6-dimetoxifenol, 36c	122
II.4.6. USO DE α,ω -YODOPERFLUOROALCANOS I(CF ₂) _n I EN LA PERFLUOROALQUILACIÓN DE ANILINAS.....	123
II.4.6.1. Reacción entre 4- <i>terc</i> -butilanilina, 2n y 1,6-diiodoperfluorohexano.....	123

II.4.6.2. Reacción entre anilina, 2l y 1,6-diiodoperfluorohexano.....	124
II.4.6.2.1. Relació molar 2l / I(CF ₂) ₆ I = 1.0 / 1.6.....	124
II.4.6.2.2. Relació molar 2l / I(CF ₂) ₆ I = 1.0 / 1.0.....	124
II.4.7. INTENTOS DE PERFLUOROALQUILACIÓN DE ANILINAS CON OTROS COMPLEJOS DE Cu(I).....	125
II.4.7.1. Intento de reacción entre 4-metilnilina, 2ñ y yoduro de perfluorooctilo bajo catálisis por PPh ₃	126
II.4.7.2. Intento de reacción entre 4- <i>terc</i> -butilnilina, 2n y yoduro de perfluorooctilo mediada por AIBN.....	126
II.4.7.3. Reacción de yoduro de perfluorooctilo con 4- <i>terc</i> -butilnilina, 2n mediada en presencia de Na ₂ S ₂ O ₄	127
II.4.7.4. Reacción de yoduro de perfluorooctilo con 4- <i>terc</i> -butilnilina, 2n catalizada por Ru ₃ (CO) ₁₂	127
CAPÍTULO III. NANOPARTÍCULAS DE Pd ESTABILIZADAS POR PRODUCTOS POLIFLUORADOS. PREPARACIÓN Y ACCIÓN CATALÍTICA.....	129
III.1. INTRODUCCIÓN Y PRECEDENTES.....	131
III.1.1. Tendencias actuales en catálisis.....	131
III.1.2. Concepto de catálisis bifásica.....	137
III.1.3. La química de coloides de metales de transición.....	143
III.1.3.1. Introducción.....	143
III.1.3.2. Métodos de preparación de nanopartículas metálicas.....	145
III.1.3.2.1. Consideraciones generales.....	145
III.1.3.2.2. Estabilización de nanopartículas metálicas.....	145
III.1.3.2.3. Reducción química de una sal metálica.....	147
III.1.3.2.4. Síntesis electroquímica.....	149
III.1.3.2.5. Descomposición térmica, sonoquímica y por métodos fotoquímicos.....	150
III.1.3.2.6. Reducción del ligando y su separación del organometálico.....	150
III.1.3.2.7. Deposición del metal en fase vapor.....	150
III.1.3.2.8. Preparación de coloides metálicos en microemulsiones, micelas, micelas Inversas y vesículas.....	151
III.1.3.3. Caracterización de nanopartículas metálicas.....	151
III.1.3.4. Aplicaciones.....	153
III.1.3.5. Precedentes de reacciones catalizadas por nanopartículas de Pd.....	155
III.1.3.6. Nanopartículas metálicas solubles en fase fluorada.....	158
III.1.3.7. Precedentes de recuperación de sistemas coloidales después de la catálisis.....	160
III.2. ANTECEDENTES Y OBJETIVOS.....	161
III.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	163
III.3.1. Planteamiento inicial.....	163
III.3.2. Resultados obtenidos en el intento de preparación de la bis(dibencilidenacetona)paladio(0) perfluorada , Pd _x (dba-R _F) _y	164
III.3.3. Estudio de la actividad catalítica de las nanopartículas de Pd(0).....	172
III.3.3.1. Actividad catalítica de Pd _n [dba-R _F] en acoplamientos cruzados de Suzuki.....	172

III.3.3.2. Actividad catalítica de Pd _n [dba-R _F] en reacciones de Heck.....	176
III.3.5. Otros posibles estabilizadores.....	181
III.3.6. Estudio de la actividad catalítica de las nanopartículas de Pd(0) estabilizadas con L4, L9, L10, y L11.....	190
III.3.7. Otros ligandos altamente perfluorados.....	191
III.4. DESCRIPCIÓN EXPERIMENTAL DEL CAPÍTULO III.....	195
III.4.1. PREPARACIÓN DE COMPUESTOS PERFLUOALQUILADOS.....	197
III.4.1.1. Preparación de 4,4'-bis(perfluorooctil)dibencilidenacetona, dba-R_F	197
III.4.1.1.1. 4-Yodobenzoato de metilo, 45	197
III.4.1.1.2. 4-Perfluorooctilbenzoato de metilo, 46	197
III.4.1.1.3. Alcohol 4-perfluorooctilbencílico, 47	198
III.4.1.1.4. 4-Perfluorooctilbenzaldehído, 48	199
III.4.1.1.5. 4,4'-Bis(perfluorooctil)dibencilidenacetona, dba-R_F	199
III.4.1.2. Procedimiento general de perfluoroalquilación de derivados aromáticos.....	200
III.4.1.2.1. Perfluorooctilbenceno, L1	201
III.4.1.2.2. 1,2-Bis(perfluorooctil)benceno, L2	201
III.4.1.2.3. 1,3-Bis(perfluorooctil)benceno, L3	202
III.4.1.2.4. 1,4-Bis(perfluorooctil)benceno, L4	202
III.4.1.2.5. 1,3,5-Tris(perfluorooctil)benceno, L13	203
III.4.1.2.5.1. Intento de preparación a partir del 1,3,5-triyodobenceno, 60	203
III.4.1.2.5.2. A partir del 1,3,5-tribromobenceno, 62	204
III.4.1.3. Síntesis de F21C6F21, L10	204
III.4.1.3.1. F21C6F21I2.....	204
III.4.1.3.2. F21C6F21 a partir de F21C6F21I2.....	205
III.4.1.4. Síntesis del disulfuro de 1,1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-tridecafluorooctano, L11	206
III.4.1.4.1. Vía ácido tioacético.....	206
III.4.1.4.2. Vía la Sal de Bunte.....	207
III.4.1.4.3. Vía tiourea.....	207
III.4.2. PREPARACIÓN DE NANOPARTÍCULAS.....	209
III.4.2.1. Nanopartículas de Pd(0) estabilizadas por 4,4'-bis(perfluorooctil)dibencilidenacetona, dba-R_F	209
III.4.2.1.1. Pd _n [dba-R _F] (lote 1).....	209
III.4.2.1.2. Pd _n [dba-R _F] (lote 2).....	209
III.4.2.1.3. Pd _n [dba-R _F] (lote 3).	210
III.4.2.1.4. Pd _n [dba-R _F] (lote 4).	210
III.4.2.2. Preparación de nanopartículas de Pd(0) estabilizadas por el 1,4-bis(perfluorooctil)benceno, L4	211
III.4.2.2.1. Con exceso de Pd.....	211
III.4.2.2.2. Con exceso de L4	212
III.4.2.3. Preparación de nanopartículas de Pd(0) estabilizadas por 1H,1H-pentadecafluorooctilamina, L9	212

III.4.2.4. Preparación de nanopartículas de Pd(0) estabilizadas por F21C6F21:1,1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,17,17,18,18,19,19,20,20,21,21,22,22,23,23,24,24,25,25,26,26,26-pentadecafluorohexacosano, L10	213
III.4.2.5. Preparación de nanopartículas de Pd(0) estabilizadas por el CF ₃ (CF ₂) ₅ (CH ₂) ₂ S-S(CH ₂) ₂ (CF ₂) ₅ CF ₃ , L11	214
III.4.2.6. Preparación de nanopartículas de Pd(0) estabilizadas por la 2,4,6-tris(perfluorooctil)anilina, L12	215
III.4.2.7. Preparación de nanopartículas de Pd(0) estabilizadas por el 1,3,5-tris(perfluorooctil)benceno, L13	215
III.4.2.8. Preparación de nanopartículas de Pd(0) estabilizadas por el oligómero L14	216
III.4.2.9. Intento de preparación de nanopartículas de Pd(0) con C ₈ F ₁₇ CH=CH ₂ , L5	217
III.4.2.10. Intento de preparación de nanopartículas de Pd(0) con perfluorooctilbenceno, L1	217
III.4.2.11. Intento de preparación de nanopartículas de Pd(0) con 1,2-bis(perfluorooctil)benceno, L2	218
III.4.2.12. Intento de preparación de nanopartículas de Pd(0) con 1,3-bis(perfluorooctil)benceno, L3	218
III.4.2.13. Intento de preparación de nanopartículas de Pd(0) con la sal sódica del ácido heptadecafluorononanoico, L6	219
III.4.2.14. Intento de preparación de nanopartículas de Pd(0) con el ácido heptadecafluorononanoico, L7	219
III.4.2.15. Intento de preparación de nanopartículas de Pd(0) con la sal potásica del ácido perfluorooctansulfónico, L8	220
III.4.2.16. Intento de preparación de nanopartículas de Pd(0) con el 4-perfluorooctilbenzaldehído, 48	220
III.4.2.17. Intentos de preparación de nanopartículas de Pd(0) con los disolventes perfluorados Galden HT-135 y Bromuro de perfluorooctilo (C ₈ F ₁₇ Br).....	221
III.4.3. ENSAYOS DE CATÁLISIS EN PRESENCIA DE NANOPARTÍCULAS DE Pd(0).....	222
III.4.3.1. Reacciones de Suzuki catalizadas por nanopartículas de Pd(0) estabilizadas por 4,4'-bis(perfluorooctil)dibencilidenacetona, dba-R _F	222
III.4.3.1.1. Caso 1.....	222
III.4.3.1.2. Caso 2. Estudio de la evolución de la reacción. Mejora del TON.....	223
III.4.3.2. Reacciones de Heck catalizadas por nanopartículas de Pd(0) estabilizadas por 4,4'-bis(perfluorooctil)dibencilidenacetona, dba-R_F	224
III.4.3.2.1. Reacción de Heck entre acrilato de etilo, 52 y yodobenceno, 51 . Caso 1.....	224
III.4.3.2.2. Reacción de Heck entre acrilato de etilo, 52 y yodobenceno, 51 . Caso 2.....	225
III.4.3.2.3. Reacción de Heck entre acrilato de etilo, 52 y yodobenceno, 51 . Caso 3.....	226
III.4.3.2.4. Reacción de Heck entre cinamato de etilo, 53 y yodobenceno, 51	227
III.4.3.2.5. Reacción de Heck entre cinamonitrilo, 54 y yodobenceno, 51	228
III.4.4.3. Reacción de Heck entre acrilato de etilo, 52 y yodobenceno, 51 bajo catálisis por nanopartículas de Pd(0) estabilizadas por otros compuestos polifluorados.....	229
CONCLUSIONES	231
ÍNDICE DE FÓRMULAS	235
ANEXO 1	241

PRÓLOGO

PUBLICACIONES

La presente Tesis Doctoral ha dado lugar, de momento, a las siguientes publicaciones:

Palladium(0)-Catalyzed Reaction of Acidic Anilines with (Z)-2-Butene-1,4-diol Biscarbonate. Preparation of N-Aryl-4-vinyloxazolidin-2-ones

Moreno Mañas, M.; Morral, L.; Pleixats, R.; Villarroya, S.
European Journal of Organic Chemistry, **1999**, 181-186.

Copper(I) Oxide Mediated Perfluoroalkylation of Anilines

Moreno Mañas, M.; Pleixats, R.; Villarroya, S.
Synlett, **1999**, 1996-1998.

Fluorous Phase Soluble Palladium Nanoparticles as Recoverable Catalysts for Suzuki Cross-Coupling and Heck Reactions

Moreno Mañas, M.; Pleixats, R.; Villarroya, S.
Organometallics, **2001**, 20, 4524-4528.

Palladium Nanoparticles Stabilised by Polyfluorinated Chains

Moreno Mañas, M.; Pleixats, R.; Villarroya, S.
Chemical Communications, **2002**, 60-61.

ABREVIATURAS

ν (en IR)	Número de onda (cm^{-1})
AcOEt	Acetato de etilo
AE	Análisis Elemental
AIBN	Azabis(2-metilpropionitrilo)
anh.	anhidro
Atm. N_2	Atmósfera de nitrógeno
Bu	Butil
Bzl	Bencilo
ca	Circa = aproximadamente
Cat.	catalizador
CCF	Cromatografía en capa fina
CG	Cromatografía de Gases
Col.	colaboradores
d	días
d (en p.f.)	descomposición
dba	Dibencilidenacetona o 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona.
dba- R_F	Derivado polifluorado de dibencilidenacetona
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppb	1,2-Bis(difenilfosfino)butano
dppe	1,2-Bis(difenilfosfino)etano
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EM	Espectrometría de Masas
eq.	Equivalentes (en el sentido de relación molar respecto el reactivo limitante)
Et	etil
Et_2O	Éter etílico
Exp.	Experimento
FAB-EM	<i>Fast Atom Bombardment -Mass Spectrometry</i>
Freon 113 o FC 113	1,1,2-triclorotrifluoroetano
h	Horas
ICP	<i>Inductively Coupled Plasma</i>
IR	Espectroscopía de infrarojo
L	Ligando
Lit.	Literatura
m/z	Relación masa/carga
MALDI-TOF-MS	<i>Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight-Mass Spectrometry</i>

Me	Metil
NaOAc	Acetato sódico
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
Nu	Nucleófilo
P. f.	Punto de fusión
P.eb.	Punto de ebullición
Ph	Fenil
PM	Peso molecular
rdto	Rendimiento
R _F	Cadena perfluoroalquílica (C _n F _{2n+1})
SET	<i>Single electron transfer</i>
t amb.	Temperatura ambiente
TEM	<i>Transmission Electronic Microscopy</i>
THF	Tetrahidrofurano
TOF	<i>Turn Over Frequency</i>
TON	<i>Turn Over Number</i>
Tr	Tiempo de retención
Ts	tosilo

Abreviaturas utilizadas en resonancia

δ	Desplazamiento químico (ppm)
¹³ C-RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono
¹ H-RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
Abs. Compl.	Absorción compleja
d	Doblete
dd	Doble doblete
ddd	Doble doble doblete
DEPT	<i>Distorsionless Enhancement by polarization transfer</i>
dt	Doble triplete
J	Constante de acoplamiento (Hz)
m	Multiplete
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
q	Quadrupele
s	Singlete
t	Triplete
TMS	Tetrametilsilano

CONSIDERACIONES GENERALES

ESPECTROSCOPIA Y ESPECTROMETRIA

◆ **Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear:** Servicio de RMN de la *Universitat Autònoma de Barcelona*.

Los espectros de RMN han sido registrados en un aparato Bruker AC250: 250 MHz para ^1H -RMN y 62.5 MHz para ^{13}C -RMN.

Cuando se utiliza CDCl_3 como disolvente, la referencia interna es tetrametilsilano.

◆ **Espectroscopía Infrarroja.** Los espectros infrarrojos (IR) han sido registrados con un Espectrofotómetro Nicolet FT-IR 510 ZDX, con transformada de Fourier.

◆ Espectrometría de masas

Servicio de Análisis de la *Universitat Autònoma de Barcelona*: Espectros de masas (EM) registrados en un espectrómetro Hewlett-Packard 5989A, utilizando la técnica de impacto electrónico a 70 eV o la ionización química con amoníaco.

Servicio de Espectrometría de Masas del Centro de Nuevos Materiales de Aragón (CSIC) de Zaragoza. Los espectros de masas de bombardeo rápido de átomos (FAB) han sido realizados en un espectrómetro VG Autospec, utilizando como iones de bombardeo cationes Cs^+ a 32 eV. Se ha utilizado una matriz de alcohol 3-nitrobencílico.

Los espectros de masas de ionización por desorción con láser asistido por matriz (MALDI-TOF-MS) han sido registrados en el Instituto de Biología Fundamental de la *Universitat Autònoma de Barcelona* en un espectrómetro de masas Bruker modelo Biflex con Modus Reflecton. La ionización se realiza con un láser a 330 nm con un voltaje de 19Kvolts y se utiliza una matriz de ácido- α -ciano-4-hidroxicinámico en todas las muestras, excepto que se especifique lo contrario.

Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Córdoba: Espectros de masas de alta resolución.

DIFRACCIÓN DE RAYOS X

La difracción de rayos X ha sido realizada en el Departamento de Cristalografía y Mineralogía de la Facultad de Ciencias de la *Universitat Autònoma de Barcelona*, en un aparato Enrapp Nonius CAD4, con radiación monocromática de Molibdeno $\text{K}\alpha$.

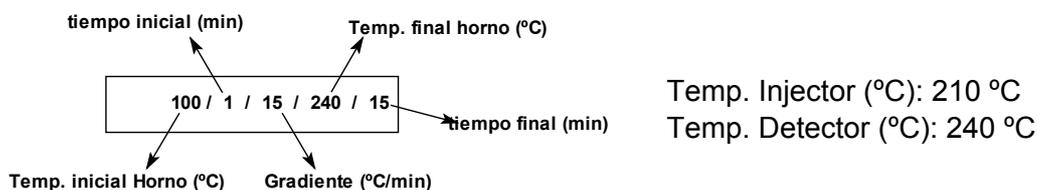
CROMATOGRAFÍA

- ◆ **Cromatografía de gases:** Se han utilizado dos cromatógrafos diferentes:

Modelo Hewlett-Packard 5890 Serie II Plus acoplado a un integrador Hewlett-Packard 3396 Serie II, con una columna HP-5 (cross-linked 5% Ph-Me silicona) de 30 m x 0.32 mm x 0.25 μ m.

Modelo Hewlett-Packard 5890A acoplado a un integrador Hewlett-Packard 3390A con una columna capilar HP Ultra 1 (cross-linked de dimetilsilicona) de 12 m x 0.20 mm x 0.33 μ m.

Las condiciones cromatográficas que se han utilizado se especifican en la siguiente parte experimental con la siguiente anotación:



- ◆ **Cromatografía en capa fina :** Cromatofolios Scharlau Alugram G/UV₂₆₄ de 0.25 mm de grosor.

- ◆ **Cromatografía en columna :** Gel de sílice de 230-400 mesh para columnas a presión

ANÁLISIS ELEMENTAL

Servicio de Análisis de la *Universitat Autònoma de Barcelona*.

Servicio de Microanálisis del Centro Superior de Investigaciones Científicas. Se realizan algunos de los análisis elementales de C, H, N y S, además de los de Cl.

Sección de Análisis Elemental y Molecular de los Servicios Científicotécnicos de la *Universitat de Barcelona*. La determinación de Pd se realiza por la técnica de plasma de inducción acoplado (ICP) en un aparato multicanal "Perkin Elmer" modelo Optima 3200 RL, en condiciones estándar. Calibrado con cinco patrones preparados con HCl 1% y HClO₄ 1%. La muestra es diluida 1/5 y 1/10 con HCl 1% y HClO₄ 1%. Los patrones y las muestras se pasan dos veces por el aparato para mejorar la precisión. La preparación de la muestra consiste en una digestión con HNO₃ y HClO₄ ("Baker Instra") con tubos de pyrex de 250 mL con condensadores. La muestra digerida se trata con HCl y se enrasa hasta 50 mL con HCl 1%. El ensayo se lleva a cabo por duplicado y el resultado se expresa en % (peso/peso) sobre muestra húmeda.

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN

Servicio de Microscopía Electrónica de la *Universitat Autònoma de Barcelona*. La microscopía electrónica de transmisión se lleva a cabo con un Microscopio Electrónico

modelo Hitachi H-7000 (100 kV). El material coloidal es dispersado en bromuro de perfluorooctilo en la mayoría de los casos, o en algún caso, en Freon 113. Una gota de esta dispersión se deposita sobre una rejilla que previamente ha sido recubierta por un delgado film de carbono (4-6 nm). Se deja evaporar y secar al aire. Se registran las imágenes con una magnificación electroóptica de 100000:1 o 200000:1.

TRATAMIENTO DE LAS IMÁGENES. ESTUDIO ESTADÍSTICO

Para calcular el diámetro de las nanopartículas se utiliza el program Leica Qwin v.2.3. Los datos obtenidos se expresan en forma de Histograma utilizando el programa estadístico SPSS 10.0 for Windows.

UTILLAGAGE DE LABORATORIO

Los puntos de fusión no corregidos han sido determinados con un bloque Kofler (firma Reichert).

Los disolventes se han destilado a presión reducida en rotavapores de la casa Büchi y de la casa Heidolph.

Las destilaciones de muestras pequeñas se han realizado en un microdestilador de bolas, modelo KRV65 / 30 de la casa Büchi.

Los disolventes han sido utilizados directamente o purificados y anhidrizados mediante procedimientos estándar.

En todas las reacciones catalizadas por Pd(0), las manipulaciones de los reactivos se llevan a cabo en balones de tipo Schlenk y balones de dos bocas, bajo atmósfera inerte de argón o nitrógeno. El trasvase de las disoluciones se hace con la ayuda de cánulas y jeringas.

De los productos ya descritos en la bibliografía se aportan exclusivamente los datos físicos y espectroscópicos que son necesarios para identificarlos.

Activación del Cobre[†]

Se añaden unos cristales de yodo sobre una suspensión de cobre (3.18 g, 50 mmol) en 20 mL de acetona a temperatura ambiente. Después de 30 minutos se filtra el sólido y se lava con acetona/HCl (50/50) primero y luego con acetona sola.

[†] Furniss, B.S.; Hannaford, A.J.; Smith, P.W.G.; Tatchell, A.R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry 5th Ed.* Longman: Singapore, **1989**, p.426.

CAPÍTULO I

***N*-ARILVINILOXAZOLIDINONAS**

INTRODUCCIÓN Y PRECEDENTES

I.1.1. Importancia y aplicaciones de las 1,3-oxazolidin-2-onas

Las 1,3-oxazolidin-2-onas constituyen una importante clase de compuestos que contienen un anillo de cinco miembros con dos heteroátomos¹.

El estudio de las 1,3-oxazolidin-2-onas ha despertado un gran interés en los últimos años a causa de sus aplicaciones en el campo farmacéutico. Algunas *N*-aril-1,3-oxazolidin-2-onas, por ejemplo la **Befloxacina**² (**figura 1**), constituyen una nueva clase de inhibidores selectivos y reversibles de la monoamina oxidasa A, una importante enzima implicada en la degradación de varias aminas neurotransmisoras.

Otras 1,3-oxazolidin-2-onas, como la **DuP 105** y la **DuP 721**, forman parte de un nuevo grupo de agentes antibacterianos, los cuales presentan actividad *in vitro* contra diferentes bacterias como *Staphylococci*, *Streptococci* y *Enterococci*³ (**figura 1**).

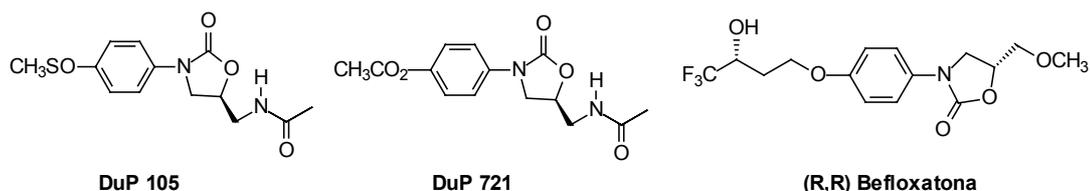


Figura 1. Ejemplos de *N*-aril-1,3-oxazolidin-2-onas con actividad biológica.

En “The Index Merck” se recogen también varios ejemplos de oxazolidin-2-onas con actividad biológica. La **Furazolidona** se incluye en la categoría terapéutica de antiinfeccioso (*Trichomonas*) y de antimicrobiano en el campo de la veterinaria; la **Metaxolona** es un relajante muscular y la **Furaltadona** presenta actividad antibacteriana específicamente contra infecciones de *Staphylococcus* (**figura 2**).

Por otra parte, se han preparado polímeros de 2-oxazolidinonas⁴. En la mayoría de casos, el heterociclo está enlazado a la cadena polimérica a través del átomo de nitrógeno. Estos polímeros presentan múltiples aplicaciones: transportadores de biocidas, agentes secuestrantes de metales pesados, polímeros enlazados a ligandos de catalizadores metálicos, etc...

¹ Dyen, M.E.; Swern, D. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 197-246.

² Jegham, S.; Nedelec, A.; Burnier, Ph.; Guminski, Y.; Puech, F.; Koenig, J.J.; George, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (25), 4453-4454.

³ Gregory, W.A.; Britelli, D.R.; Wang, C.-L.J.; Wuonola, M.A.; McRipley, R.J.; Eustice, D.C.; Eberly, V.S.; Bartholomew, P.T.; Slee, A.M.; Forbes, M. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1673-1681.

⁴ Ishikawa, T.; Nishizuka, H.; Kawai, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3559-3564.

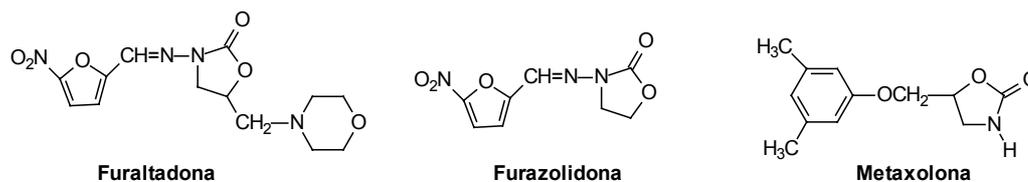


Figura 2. Ejemplos de 1,3-oxazolidin-2-onas con actividad biológica.

Por otro lado, pueden considerarse como precursores de β -aminoalcoholes, dado que su hidrólisis conduce a este tipo de compuestos¹ (**figura 3**). Esta unidad de aminoalcohol se encuentra en un gran número de compuestos bioactivos y puede ser utilizada como un sintón quiral para la síntesis de productos ópticamente activos.

Concretamente, compuestos como el ácido 2-amino-3-butenóico, 2-amino-3-buten-1-ol y sus derivados cíclicos (4-vinil-1,3-oxazolidin-2-ona) también han suscitado un creciente interés debido a su importante actividad biológica (**figura 3**).

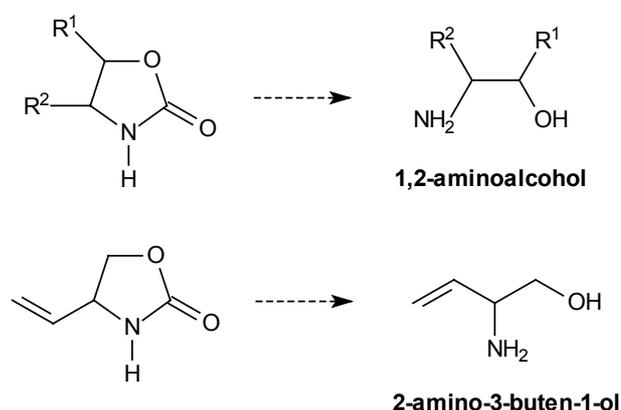


Figura 3. Las 1,3-oxazolidin-2-onas como precursores de β -aminoalcoholes.

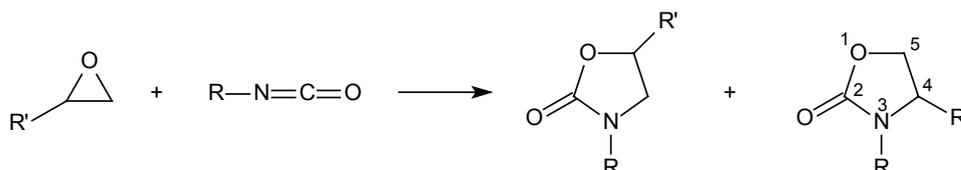
Muchos métodos descritos en la bibliografía para la obtención de oxazolidinonas 4,5-disustituidas utilizan β -aminoalcoholes como precursores⁵. Por esta razón, últimamente se han desarrollado otras alternativas sintéticas que se verán en el siguiente apartado.

En la mayoría de los casos, sólo uno del par de enantiómeros es farmacológicamente activo mientras el otro es inocuo o perjudicial para la salud humana. Por esta razón, el desarrollo de métodos para la síntesis estereoselectiva de oxazolidinonas también ha atraído una atención importante.

⁵ Ager, D.J.; Prakash, I.; Schaad, D.R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835-875.

I.1.2. Precedentes de la preparación de 1,3-oxazolidin-2-onas

El método estándar y más común de preparación de 1,3-oxazolidin-2-onas bajo condiciones neutras es la cicloadición térmica o catalítica entre oxiranos y isocianatos⁶ (**esquema 1**). Esta reacción tiene lugar en disolventes como dimetilformamida, acetonitrilo o dioxano y en algunos casos en su ausencia. En la mayoría de los casos se requiere una temperatura de reacción elevada (temperaturas de 150 °C o superiores). Para mejorar el rendimiento y la regioselectividad de esta reacción se han estudiado muchos catalizadores, como aminas primarias o secundarias, sales de amonio cuaternario, ZnCl₂, FeCl₃, AlCl₃, LiCl, anión carboxilato, etc...



Esquema 1. Síntesis de 1,3-oxazolidin-2-onas mediante la cicloadición de oxiranos con isocianatos.

Como se observa en el **esquema 1**, la reacción de isocianatos con epóxidos sustituidos no simétricos puede dar lugar a dos regioisómeros según cual sea la dirección de apertura del epóxido. De esta manera podemos tener las 1,3-oxazolidin-2-onas 3,4-disustituidas y las 1,3-oxazolidin-2-onas 3,5-disustituidas. De forma general, para oxiranos monosustituidos este método da lugar a las oxazolidin-2-onas 5-sustituidas⁶.

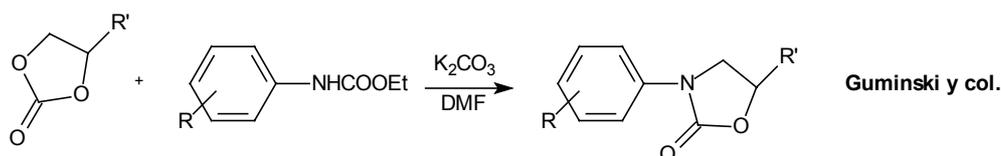
Sin embargo, existen ciertos catalizadores que favorecen la formación del isómero 4-sustituido. Fujiwara y colaboradores describen que la presencia de Ph₄SbI como catalizador, conduce a la formación selectiva de 1,3-oxazolidin-2-onas 3,4-disustituidas⁷.

Por otro lado, las oxazolidin-2-onas pueden ser preparadas mediante la reacción de carbonatos cíclicos con isocianatos (**esquema 2**). Esta reacción tiene lugar en presencia de agentes ácidos o básicos como LiCl, ZnCl₂, SnCl₄, K₂CO₃, Na₂CO₃, piridina, *N*-metilmorfolina... Guminski y colaboradores describen la síntesis de *N*-ariloxazolidinonas por reacción de 1,3-dioxolan-2-onas con *N*-arilcarbamatos en presencia de K₂CO₃⁸. En este caso, el isocianato se genera *in situ* a partir del carbamato gracias a la presencia de la base.

⁶ a) Herweh, J.E.; Foglia, T.A.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4029-4033. b) Braun, D.; Weinert, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 221-224. c) Braun, D.; Weinert, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 200-209. d) Gregory, W.A.; Brittelli, D.R.; Wang, C.-L.J.; Wuonola, M.A.; McRipley, R.J.; Eustice, D.C.; Eberly, V.S.; Bartholomew, P.T.; Slee, A.M.; Forbes, M. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1673-1681.

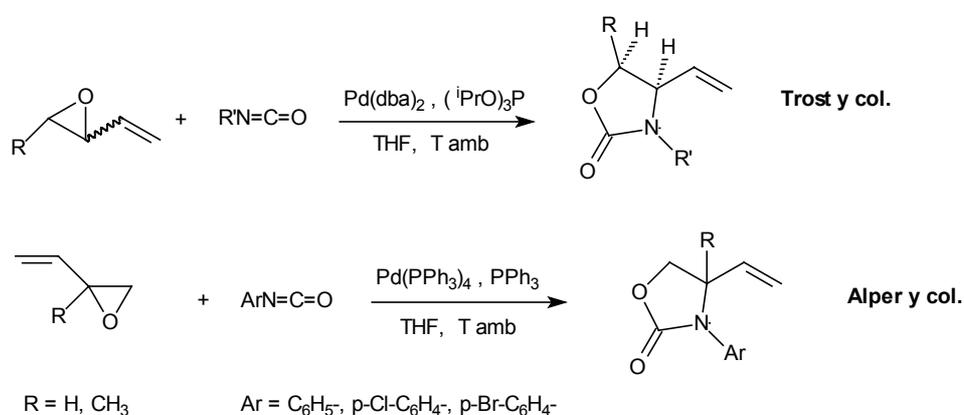
⁷ Fujiwara, M.; Baba, A.; Matsuda, H. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, *25*, 1351-1357.

⁸ Jegham, S.; Nedelec, A.; Burnier, Ph.; Guminski, Y.; Puech, F.; Koenig, J.J.; George, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (25), 4453-4454.



Esquema 2. Preparación de *N*-aril-1,3-oxazolidin-2-onas a partir de carbonatos cíclicos e isocyanatos generados *in situ*.

Respecto a la obtención de 4-viniloxazolidin-2-onas, los grupos de Trost y de Alper⁹ desarrollaron un método eficaz consistente en la cicloadición de epóxidos vinílicos con isocyanatos bajo catálisis de Pd(0) (**esquema 3**). Trost estudió la estereoquímica de la reacción y observó que se obtenía mayoritariamente el producto *cis*.



Esquema 3. Obtención de 4-vinil-1,3-oxazolidin-2-onas a partir de epóxidos vinílicos e isocyanatos bajo catálisis de Pd(0).

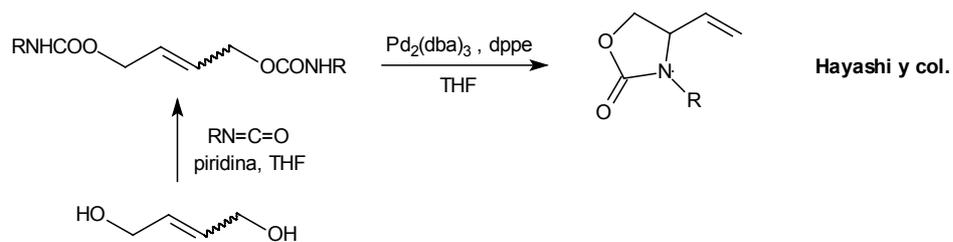
Hayashi y colaboradores describieron la ciclación de dicarbamatos derivados del 2-buten-1,4-diol catalizada por Pd(0), en presencia de diferentes fosfinas bidentadas como dppe, dppf y dppb, para dar lugar a las 4-vinil-1,3-oxazolidin-2-onas con elevados rendimientos¹⁰ (**esquema 4**).

Otras recientes preparaciones de oxazolidin-2-onas bajo catálisis de Pd(0) consisten en la ciclación de *N*-tosilcarbamatos propargílicos o de *N*-tosilcarbamatos alenílicos¹¹.

⁹ a) Trost, B.M.; Sudhakar, A.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7933-7935. b) Larksarp, C.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3709-3715.

¹⁰ Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4837-4840.

¹¹ a) Arcadi, A.; *Synlett* **1997**, 941-943. b) Bouyssi, D. Cavicchioli, M.; Balme, G. *Synlett* **1997**, 944-946. c) Kimura, M.; Fugami, K.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (24), 6377-6379. d) Kimura, M.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (12), 3764-3772.



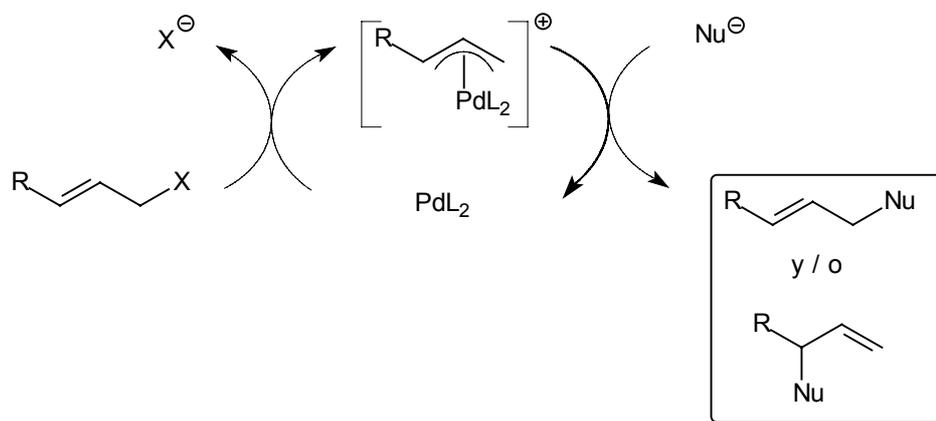
Esquema 4. Obtención de 4-vinil-1,3-oxazolidin-2-onas a partir de la ciclación de 2-buten-1,4-dicarbamatos

I.1.3. Alilación de nucleófilos bajo catálisis por Pd(0), reacción de Tsuji-Trost

La alilación de nucleófilos catalizada por Pd(0) o reacción de Tsuji-Trost, se ha convertido en un importante método sintético de formación de enlaces C-C y C-heteroátomo gracias a su versatilidad, a su amplio margen de aplicaciones y a la facilidad de su procedimiento experimental¹².

En el **esquema 5** se representa el ciclo catalítico que tiene lugar en este tipo de reacciones. En primer lugar un sistema alílico reacciona con la especie de paladio(0) para formar el complejo catiónico de η^3 -alilpaladio(II). Esto es posible porque la especie PdL₂ está coordinativamente insaturada y puede coordinarse al doble enlace C-C. Esta especie catiónica fuertemente electrofílica puede reaccionar con un nucleófilo para formar los productos de alilación correspondientes, recuperándose la especie catalítica.

La reacción global consiste en el desplazamiento de un grupo saliente X en posición alílica por un nucleófilo.



Esquema 5. Ciclo catalítico de la reacción de alilación de Tsuji-Trost.

¹² Para revisión ver: a) Trost, B. M.; Verhoeven, T.R. Organopalladium Compounds in Organic Synthesis and in Catalysis. En *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G.; Stone, F.G.A.; Abel, E.W. Eds.; Pergamon Press: New York, **1982**, Vol. 8, Chapter 57. b) Trost, B.M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385-393. c) Trost, B.M. *Chemtracts-Organic Chemistry*. **1988**, *1*, 415-435. d) Trost, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1173-1192. e) Godleski, S.A. Nucleophiles with Allyl-Metal Complexes. In *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon Press: New York, **1991**, Vol. 4, Chapter 3.3. f) Tsuji, J.; Minami, I. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 140-145 g.) Tsuji, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4361-4401. h) Heck, R.F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press, London, **1985**. i) Consiglio, G.; Waymouth, R.M. *Chem Rev.* **1989**, *89*, 257-276. j) Frost, C.G.; Horwath, J.; Williams, J.M.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3* 1089-1122. k) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysis*; John Wiley & Sons, **1995**. l) Harrington, P.J. Transition Metal Allyl Complexes: Pd, W, Mo-assisted Nucleophilic Attack. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Wilkinson, G.; Stone, F.G.A.; Abel, E.W. Eds.; Pergamon Press: New York, **1995**, Vol. 12, Chapter 8.2. m) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1996**, *66*, 73-129. n) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R. *Pd-Catalyzed Allylation with Allyl Carbonates*. En *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Ed. E. Negishi, John Wiley and Sons, **2002**.

Este tipo de química presenta un problema de regioselectividad en el electrófilo. El ataque del nucleófilo al complejo catiónico puede ocurrir por los dos carbonos terminales del sistema alílico, pudiéndose formar los dos posibles regioisómeros. En general, se obtiene mayoritariamente el producto lineal, ya que está favorecido por factores estéricos, pero también deben tenerse en cuenta los factores electrónicos. Respecto a la regioselectividad en el electrófilo en la reacción de Tsuji-Trost el grupo del Prof. Marcial Moreno-Mañas ha hecho contribuciones importantes¹³.

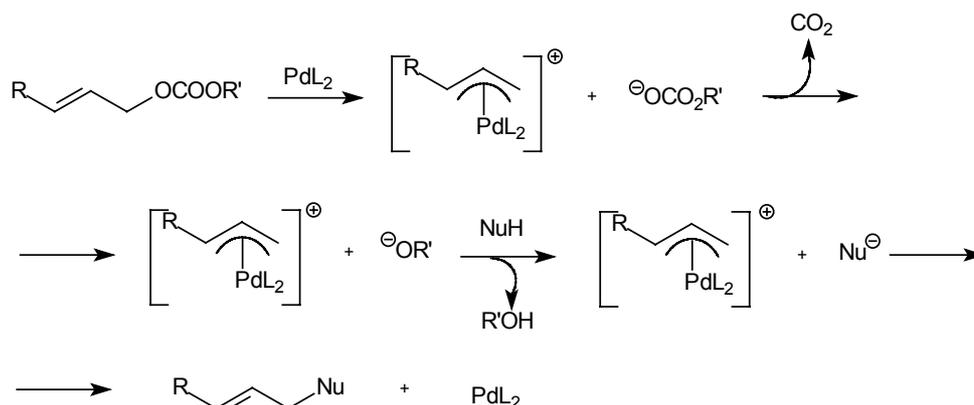
Las fuentes de paladio pueden ser muy diversas, por ejemplo complejos estables como Pd(PPh₃)₄ o Pd(dba)₂. La verdadera especie catalítica es la especie PdL₂ donde el Pd(0) está complejado con ligandos estabilizantes que pueden ser dos fosfinas monodentadas (PPh₃) o una fosfina bidentada (dppe, dppf...). Esta especie se genera *in situ* a partir de la solución de la especie precatalítica en el medio de reacción. También se puede utilizar como fuente de Pd una sal de Pd(II) (acetato, cloruro o acetilacetato) en presencia de fosfinas; en este caso el Pd(II) se reduce *in situ* a Pd(0).

Existen muchos grupos salientes recogidos en la bibliografía (HO-, RCOO- (en particular acetatos), RO-, epóxidos, ROCOO-, (CF₃)₂CF-O-, aminas, PhSO₂, PhS-,...), pero los más utilizados son el grupo acetoxi (AcO-) y el grupo alcóxicarbonilo (RO-CO-O), los cuales provienen de los correspondientes acetatos y carbonatos mixtos. El uso de acetatos alílicos implica la adición de base fuerte al medio de reacción para transformar el nucleófilo en su base conjugada. Para evitar la adición de una base externa que active el pronucleófilo y, por tanto, poder trabajar en condiciones neutras se han desarrollado dos variantes de la reacción de Tsuji-Trost.

La primera de ellas consiste en el uso de carbonatos mixtos¹⁴. En el **esquema 6** se representa el mecanismo de acción de los carbonatos alílicos. En este caso, el grupo alcóxicarbonilo descompone para dar el anión alcóxido y CO₂. El alcóxido es una base suficientemente fuerte para arrancar un protón del pronucleófilo, de manera que genera el verdadero nucleófilo de la reacción. Dado que la cantidad máxima de anión alcóxido que puede estar presente en el medio de reacción no será nunca superior a la cantidad de catalizador, la reacción transcurre en medio formalmente neutro. Este mecanismo tiene lugar cuando la acidez de la especie NuH sea mayor, en el disolvente de la reacción, que la del alcohol, ya que de esta manera el equilibrio estará desplazado hacia la formación de la especie Nu⁻.

¹³ a) Prat, M.; Ribas, J.; Moreno-Mañas, M. *Tetrahedron* **1992**, *48* (9), 1695-1706. b) Moreno-Mañas, M.; Pajuelo, F.; Parella, T.; Pleixats, R. *Organometallics* **1997**, *16*, 205-209, c) Branchadell, V.; Moreno-Mañas, M.; Pajuelo, F.; Pleixats, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 4934-4941.

¹⁴ Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R. *Pd-Catalyzed Allylation with Allyl Carbonates*. En *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Ed. E. Negishi, John Wiley and Sons, **2002**.



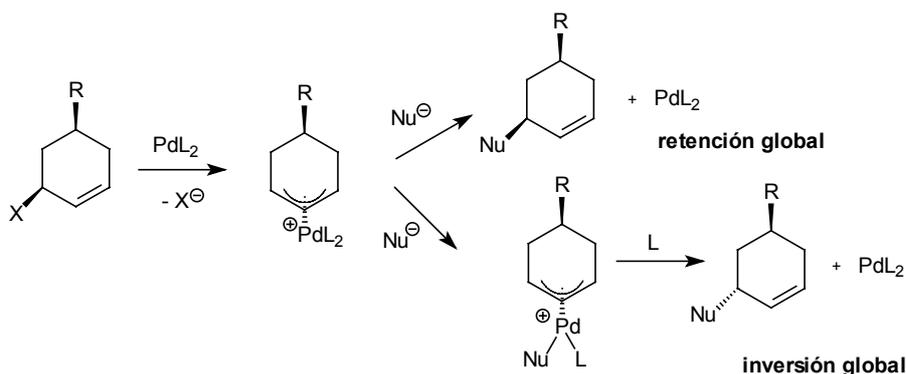
Esquema 6. Mecanismo de reacción de los carbonatos mixtos en la alilación de nucleófilos.

La segunda variante se basa en el uso de epóxidos vinílicos y no será discutida aquí.

Los nucleófilos que se utilizan en este tipo de química tienen una naturaleza muy diversa. Pueden ser:

- Basados en C: enolatos muy estabilizados (pKa del ácido conjugado entre 3-8); enolatos estabilizados (pKa del ácido conjugado entre 9-20), aniones de compuestos β-dicarbonílicos y relacionados, enaminas, hidrocarburos de alta acidez (ciclopentadieno), enolatos de cetonas y ésteres, organometálicos R-M, cianuros....
- Basados en Si: Me₃Si-SiMe₃
- Basados en N: aminas primarias y secundarias, amidas, azidas, amiduros magnésicos, sulfonamidas, hidrazinas, hidroxilaminas, carbamatos...
- Basados en P: trifenilfosfina, fosfitos de trialquilo...
- Basados en O: RO⁻, PhO⁻, RCOO⁻...
- Basados en S: ArSO₂Na, RS-SiMe₃, RSH, ArSH, tioamidas...
- Basados en H: NaBH₄, LiAlH₄, Bu₃SnH, HCOOH/base.....

Se han observado dos tipos de comportamiento estereoquímico (**esquema 7**). La formación del complejo de η³-alilpaladio(II) o desplazamiento del grupo saliente por la especie PdL_n ocurre con inversión de configuración. Si el nucleófilo ataca directamente a los átomos de carbono del complejo catiónico, la reacción ocurre con retención global de configuración a través de una doble inversión. En otros casos el ataque del nucleófilo ocurre sobre el átomo de paladio. A continuación se produce una transferencia (eliminación reductiva) desde el paladio al carbono con retención de la configuración, lo que provoca una inversión global. Puede afirmarse que los nucleófilos carbonados estabilizados, enolatos, ciclopentadieno, aminas, tioalcóxidos y tiofenóxidos reaccionan por doble inversión (retención global) y, en cambio, nucleófilos con enlaces C-M (M= Mg, Sn, Zn, Al, Zr) reaccionan en el átomo de paladio de manera que dan inversión global de la configuración. El hidruro y el -CN también reaccionan con inversión de configuración.



Esquema 7. Estereoquímica en la reacción de alilación de Tsuji-Trost.

I.1.4. Precedentes de alilaciones de nucleófilos bifuncionales con derivados del (Z)-2-buten-1,4-diol bajo catálisis por Pd(0)

En la primera parte de esta Tesis Doctoral nos propusimos el estudio de la reacción de alilación de nucleófilos con biscarbonatos derivados del (Z)-2-buten-1,4-diol, como un estudio complementario a lo que se estaba haciendo en el grupo en ese momento.

Las alilaciones catalizadas por Pd(0) de nucleófilos con derivados del 2-buten-1,4-diol producen generalmente productos cíclicos¹⁵. Concretamente **dinucleófilos del tipo 1,1** (R-NH_2 , $\text{RCO-CH}_2\text{-COR}$, etc...) pueden dar lugar a anillos de 3 y/o 5 miembros (vinilaziridinas y 2,5-dihidro-1H-pirroles respectivamente para el caso de aminas)¹⁶.

En la bibliografía se encuentran también algunos precedentes de reacciones de alilación catalizadas por Pd(0) de derivados del (Z)-2-buten-1,4-diol con **dinucleófilos del tipo 1,4** ($\text{HZ-CH}_2\text{-CH}_2\text{-ZH}$, $\text{Z} = \text{O}, \text{NH}$). En general, estas reacciones con nucleófilos bifuncionales dan lugar a productos cíclicos, normalmente de seis miembros con un sustituyente vinílico tal y como se indica en el **esquema 8**.

De estos dinucleófilos se destaca el uso de ditosilato de diaminas lineales. Concretamente, el grupo de Hayashi¹⁷ cuando hace reaccionar el ditosilato de la etilendiamina con derivados del diol obtiene la ditosilvinilpiperazina indicada en el **esquema 8**, en lugar del posible producto cíclico de ocho miembros. Contrariamente, Saegusa¹⁸ describe la reacción entre los ditosilatos de la 1,3-propanodiamina y de la 1,4-butanodiamina con los derivados del mismo diol, obteniendo los anillos de nueve y de diez miembros, atribuyéndoles una configuración Z a sus dobles enlaces (**esquema 8**).

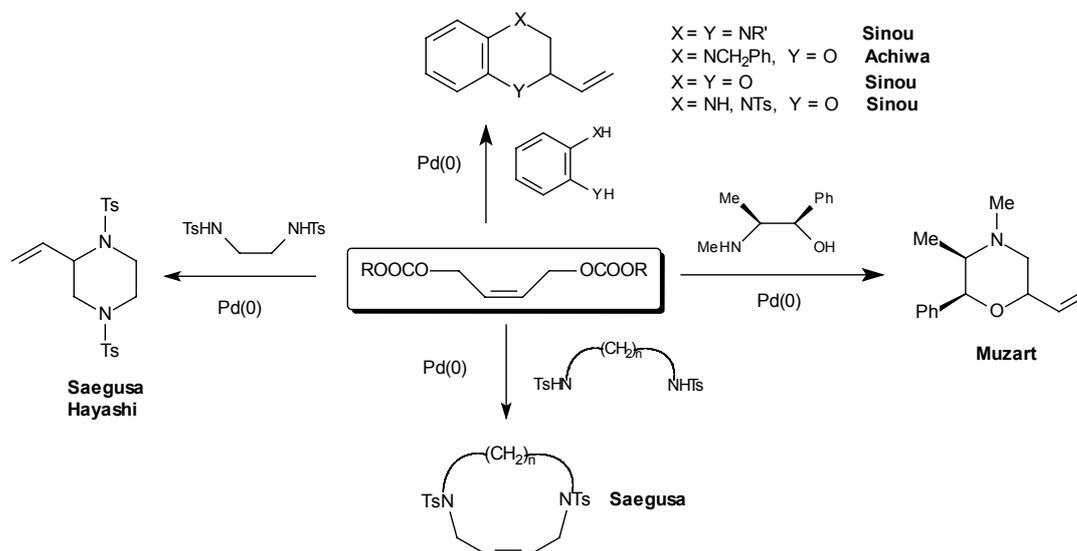
¹⁵ a) Shimizu, Y.; Ohashi, Y.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3825-3828. b) Yamamoto, K.; Ishida, T.; Tsuji, J. *Chem. Lett.* **1987**, 1157-1159. c) Hayashi, T.; Yamamoto, A.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 669-672. d) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R. *Pd-Catalyzed Allylation with Allyl Carbonates*. En *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Ed. E. Negishi, John Wiley and Sons, **2002**.

¹⁶ a) Murahashi, S.; Shimura, T.; Moritani, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 931-932. b) Bäckwall, J.E.; Nystrom, J.E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 59-61.

¹⁷ Uozumi, Y.; Tanahashi, A.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6826-6832.

¹⁸ Kiyoi, T.; Saegusa, T.; Tsuda, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3388.

Con los ejemplos de Sinou¹⁹, Muzart²⁰ y Achiwa²¹ presentados en el **esquema 8** queda claro la versatilidad de este dicarbonato. Por ejemplo, Sinou y colaboradores describen la reacción de ciclación catalizada por Pd(0) de 2-alkilaminofenol con el bis-carbonato de (Z)-2-buten-1,4-diol, para obtener la 2-vinil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina representada en el **esquema 8**.



Esquema 8. Precedentes de reacciones de derivados del (Z)-2-buten-1,4-diol con dinucleófilos bajo catálisis por Pd(0).

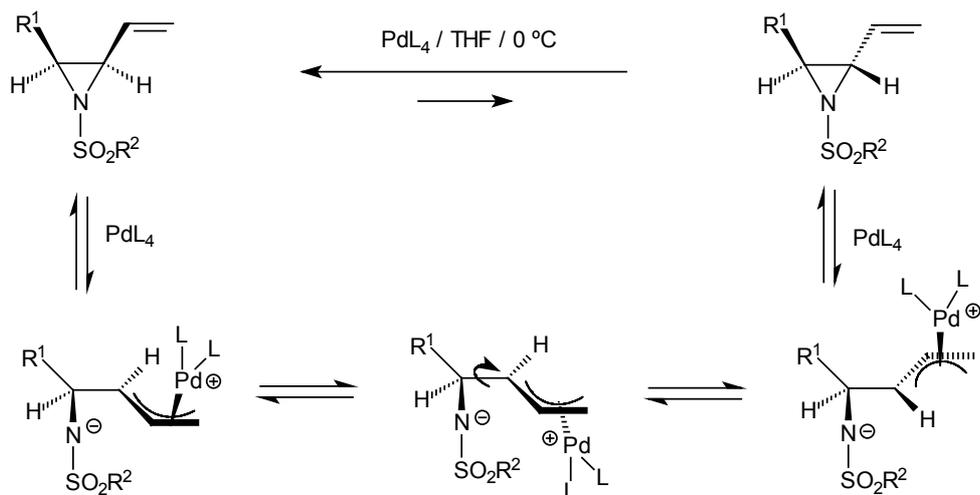
En la bibliografía aparecen descritas las isomerizaciones de *N*-sulfonil-2-vinilaziridinas bajo catálisis de Pd(0)²². Se trata de un trabajo mecanístico de Ibuka y colaboradores. Dado que estas isomerizaciones tienen lugar a través de un complejo de π -alilpaladio, es extraño que este sistema no evolucione hacia la formación de anillos de cinco miembros del tipo de 2,5-dihidro-1*H*-pirrol, los cuales son más estables termodinámicamente (**esquema 9**). Cabe destacar en este caso la necesidad de que el sustituyente del átomo de nitrógeno sea un grupo fuertemente electronatrayente del tipo alquilsulfonilo o arilsulfonilo para que sea capaz de estabilizar el anión generado en el complejo de paladio.

¹⁹ a) Lhoste, P.; Massacret, M.; Sinou, D. *Bull Soc Chim Fr.* **1997**, *134*, 343-347. b) Goux, C.; Massacret, M.; Lhoste, P.; Sinou, D. *Organometallics* **1995**, *14*, 4585. c) Massacret, M.; Lhoste, P.; Sinou, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 129.

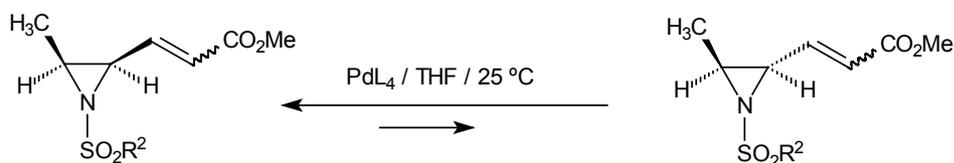
²⁰ Thorey, C.; Wilken, J.; Hénin, F.; Martens, J.; Mehler, T.; Muzart, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5527-5530.

²¹ Yamazaki, A.; Achiwa, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1021-1024.

²² a) Ibuka, T.; Mimura, N.; Aoyama, H.; Akaji, M.; Ohno, H.; Miwa, Y.; Taga, T.; Nakai, K.; Tamamura, H.; Fujii, N. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 999-1015 b) Ibuka, T.; Mimura, N.; Aoyama, H.; Akaji, M.; Ohno, H.; Miwa, Y.; Taga, T.; Nakai, K.; Tamamura, H.; Habashita, H.; Fujii, N. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2982-2991.



Ibuka y col.

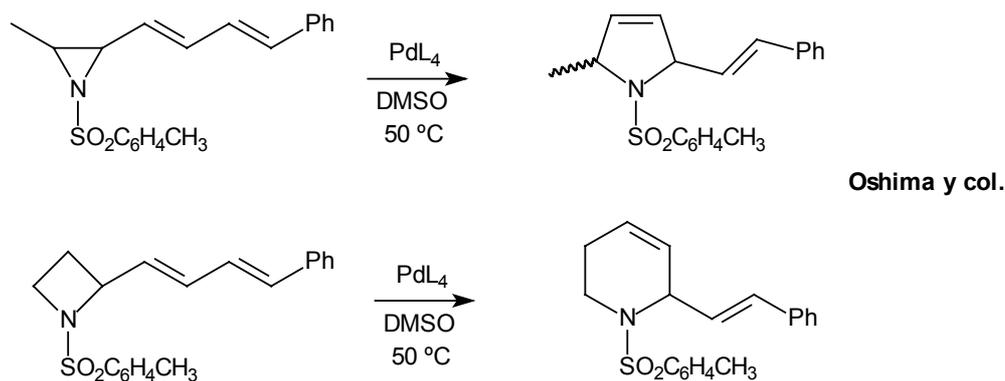


Ibuka y col.

R¹ = alquilo ; R² = alquilo o arilo ; L = fosfina**Esquema 9.** Mecanismo de apertura e isomerización de vinilaziridinas con Pd(0).

Sin embargo, Oshima²³ constata la isomerización de *N*-tosil-2-(1,3-butadienil)aziridinas para dar lugar a *N*-tosil-2-estiril-2,5-dihidropirroles, también bajo catálisis de Pd(0) (**esquema 10**). En este caso es indispensable tanto el grupo electroatrayente como el dieno. También aparece descrito un comportamiento similar para las dienilazetidinas (anillos de 4 miembros), las cuales bajo catálisis por Pd(0) dan lugar a los correspondientes anillos de 6 miembros.

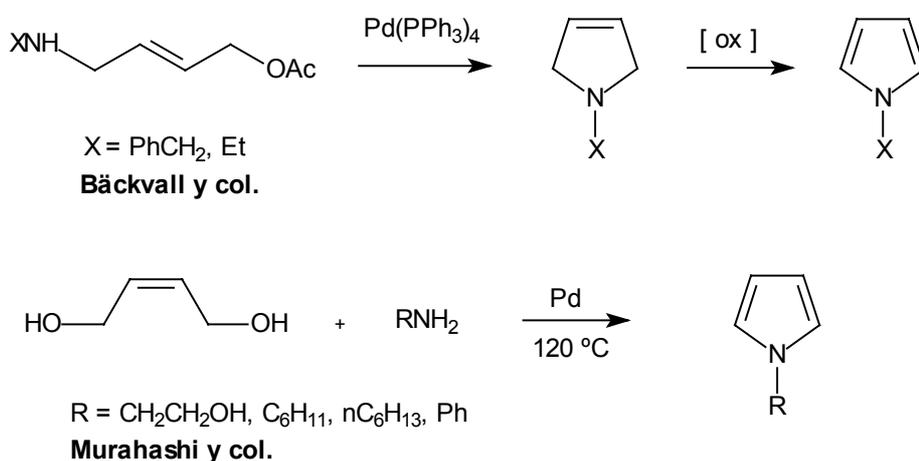
²³ Fugami, K.; Morizawa, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 857-860.



Esquema 10. Conversión de vinilaziridinas y vinilazetidinas en 2,5-dihidropirroles y 1,2,5,6-tetrahidropiridinas, bajo catálisis de Pd(0).

En contraste a estos dos últimos precedentes bibliográficos, Bäckvall y colaboradores²⁴ describen que 1,4-dienos bifuncionalizados del tipo 1-acetoxi-4-alkilamino-2-butenos sufren una ciclación espontánea catalizada por Pd(0) para dar lugar directamente a la formación de N-alkilpirrolinas, las cuales son oxidadas a N-alkilpirroles tal y como se indica en el **esquema 11**.

Murahashi y colaboradores²⁵ describen la reacción del 2-buten-1,4-diol con aminas primarias para dar lugar a las correspondientes N-alkilpirroles con rendimientos excelentes (**esquema 11**). Por último, recientes resultados de nuestro grupo de investigación, serán comentados en el siguiente apartado de la introducción.



Esquema 11. Reacción de ciclación de derivados del 2-buten-1,4-diol bajo catálisis de Pd(0).

²⁴ Bäckvall, Jan-E.; Nyström, Jan-E. *J.C.S. Chem. Commun.* **1981**, 59-61.

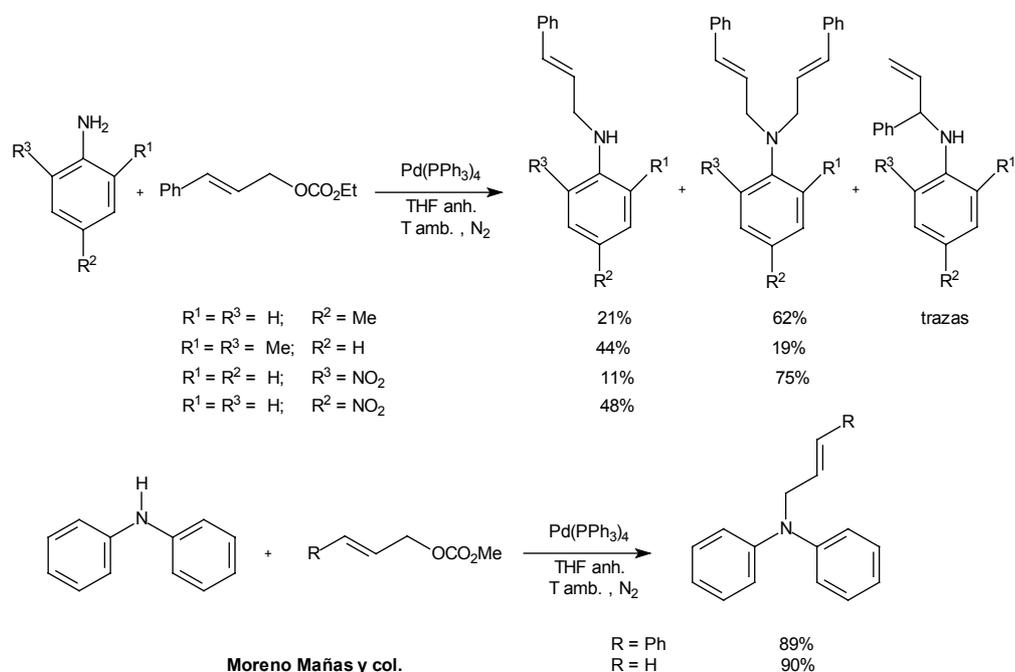
²⁵ Murahashi, S.; Shimamura, T.; I. Moritani, I. *J.C.S. Chem. Commun.* **1974**, 931-932.

I.1.5. Precedentes del grupo de investigación de alilación de sustratos nitrogenados relativamente ácidos y poco nucleófilos

I.1.5.1. Con carbonatos alílicos sencillos

Al inicio de esta Tesis Doctoral, en el grupo de investigación del Profesor Moreno Mañas se estaba trabajando en la alilación de sustratos nitrogenados poco nucleófilos y relativamente ácidos bajo catálisis de Pd(0) utilizando diferentes carbonatos alílicos.

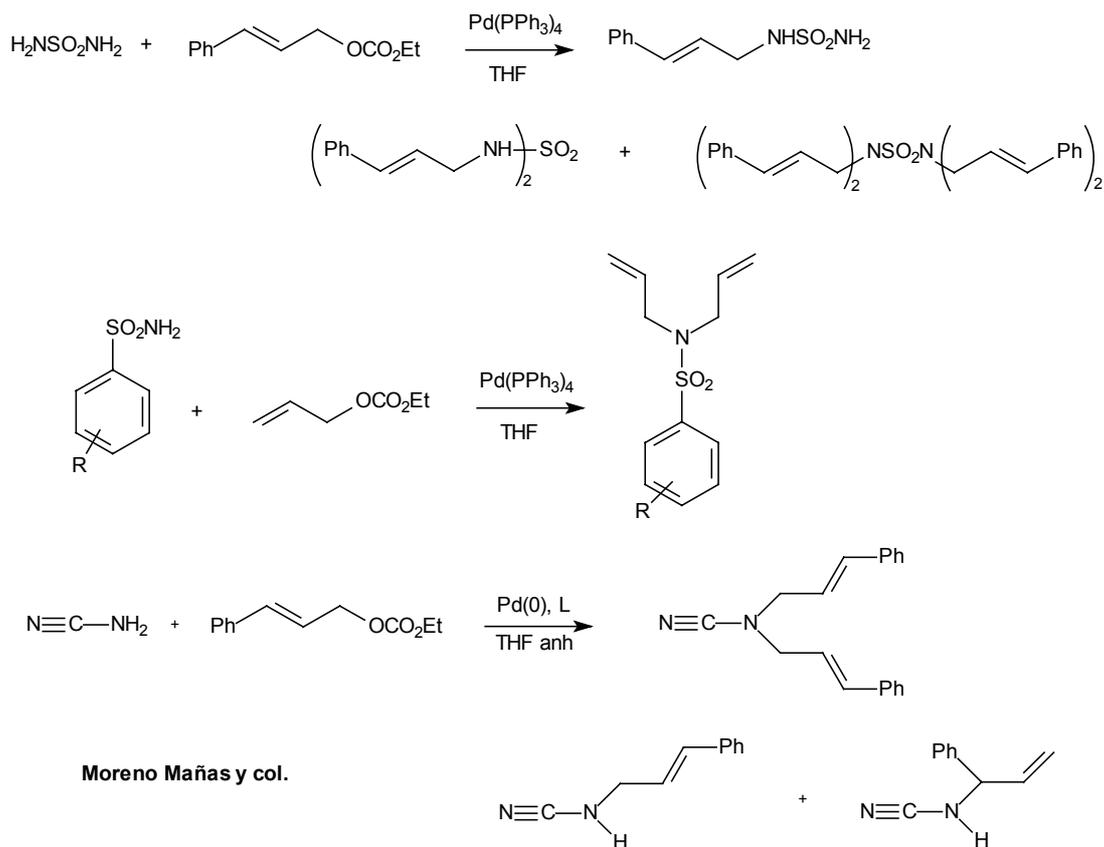
Dentro de la gama de sustratos encontramos anilinas relativamente ácidas y poco nucleofílicas como la difenilamina o la 2,4-dinitroanilina²⁶ y otros tipos de nucleófilos nitrogenados como difenilmetanimina, cianamida, sulfamida y algunas arilsulfonamidas²⁷ (sustratos estudiados por Lurdes Morral, Sílvia Cerezo y Jordi Cortés en sus Tesis Doctorales). Los **esquemas 12 y 13** contienen algunos de los resultados obtenidos con carbonatos alílicos sencillos.



Esquema 12. Alilación de anilinas poco nucleófilas bajo catálisis de Pd(0).

²⁶ Moreno-Mañas, M.; Morral, L.; Pleixats, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6160-6166.

²⁷ a) Cerezo, S.; Cortés, J.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14869-14884. b) Cerezo, S.; Cortés, J.; López-Romero, J.M.; Moreno-Mañas, M.; Parella, T.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14885-14904.



Esquema 13. Alilaciones de arilsulfonamidas, sulfamida y cianamida con algunos carbonatos sencillos bajo catálisis de Pd(0).

En este punto, es necesario hacer referencia a la acidez relativa que presentan los productos que intervienen en estas reacciones. En general, las reacciones de alilación se llevan a cabo en el seno de THF. La acidez de estos sustratos en THF no sigue el mismo orden que en agua, es decir, la acidez de un compuesto orgánico en agua ha de ser considerablemente diferente a la que presenta en un disolvente orgánico, y sobre todo, el orden de acidez puede ser muy diferente.

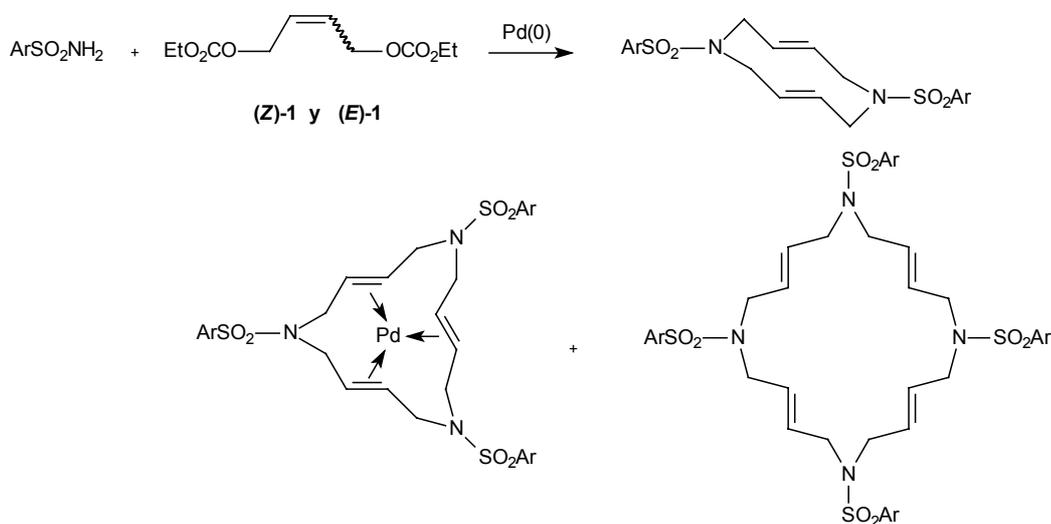
Bordwell y colaboradores han publicado una lista de acidez en DMSO de una amplia gama de compuestos²⁸. Esta relación de acidez se puede hacer extensiva al THF ya que se trata de dos disolventes polares no próticos. Si comparamos la acidez del metanol en DMSO (pKa = 29.0) con algunos de los sustratos ensayados: difenilamina (24.95), fenotiazina (22.7), 4-nitroanilina (20.9), bencensulfonamida (16.1), cianamida (16.9), observamos que en DMSO, y presumiblemente en THF, estos sustratos nitrogenados son más ácidos que los alcoholes. Por tanto, teniendo en cuenta el mecanismo de alilación de Tsuji-Trost, podemos asegurar que no será necesaria la adición de una base externa, ya que el anión etóxido generado *in situ* a partir del carbonato alílico puede arrancar un protón del sustrato nitrogenado, siendo la base

²⁸ a) Bordwell, F.G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456. b) Algrim, D.J.; Bordwell, F.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2964. c) Cheng, J.P.; Bordwell, F.G.; Zhang, X.M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6410.

conjugada de éste el verdadero nucleófilo, que atacará al complejo de π -alilpaladio formado.

I.1.5.2. Con bis-carbonatos derivados del (Z) y (E)-2-buten-1,4-diol

Jordi Cortés en su trabajo de investigación llevó a cabo un estudio exhaustivo de la alilación de diferentes arenosulfonamidas con los bis-carbonatos **(Z)-1** y **(E)-1** bajo catálisis de Pd(0). Destacamos la reacción de la 2,4,6-triisopropilbencensulfonamida con el bis-carbonato **(Z)-1**, la cual dió lugar a resultados totalmente inesperados²⁹. En este caso, no se observó la formación de vinilaziridinas ni de dihidropirroles, sino que se obtuvo una mezcla de compuestos macrocíclicos: anillos de 10 miembros, de 15 miembros con Pd y de 20 miembros (**esquema 14**).



Esquema 14. Reacciones de arenosulfonamidas con los bis-carbonatos **(Z)-1** y **(E)-1** bajo catálisis de Pd(0).

Siempre se forman los mismos macrociclos con independencia de la estereoquímica del bis-carbonato de partida. Posteriormente, se observó que el bis-carbonato **(Z)-1** isomeriza para dar el isómero **(E)-1** en las condiciones de catálisis con $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en THF a reflujo, condiciones utilizadas para la obtención de los macrociclos.

Estos resultados están muy alejados del comportamiento esperado para este tipo de reacciones. Según los precedentes bibliográficos descritos en el apartado 4, los productos que cabría esperar en este tipo de reacciones son las correspondientes **vinilaziridinas** o las **2,5-dihidro-1H-pirroles**.

²⁹ Cerezo, S.; Cortés, J.; López-Romero, J.M.; Moreno-Mañas, M.; Parella, T.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14885-14904.

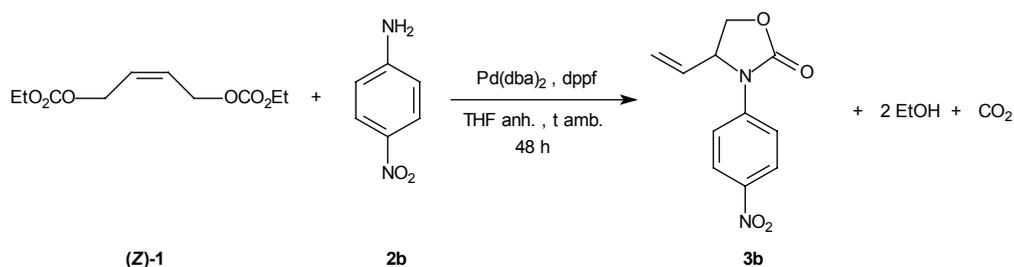
OBJETIVOS

Teniendo en cuenta los precedentes anteriormente comentados, el objetivo de esta primera parte de la Tesis Doctoral fue continuar el estudio iniciado en el grupo de trabajo por Lurdes Morral y estudiar el alcance y las limitaciones de la reacción de formación de *N*-aril-4-vinil-1,3-oxazolidin-2-onas a partir del bis-carbonato del 2-buten-1,4-diol y anilinas bajo catálisis por Pd(0).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

I.3.1. Estudio de la reactividad de la 4-nitroanilina con el (Z)-1,4-bis-(etoxicarbonilo)-2-buteno bajo catálisis por Paladio(0)

Como un trabajo complementario al que se estaba haciendo en el grupo de investigación en aquel momento, se ensayaron anilinas relativamente ácidas como nucleófilos en la reacción de Tsuji-Trost frente al bis-carbonato (**Z**)-**1**. En este caso, los resultados fueron sorprendentes. Lurdes Morral hizo reaccionar la 4-nitroanilina con el bis-carbonato (**Z**)-**1** en presencia de dppf (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) y Pd(dba)₂ como fuente de paladio. Obtuvo un resultado totalmente inesperado: la formación de la *N*-(4-nitrofenil)-4-vinil-1,3-oxazolidin-2-ona, **3b** como único producto de reacción (81 % de rdtó.) (**esquema 15**).

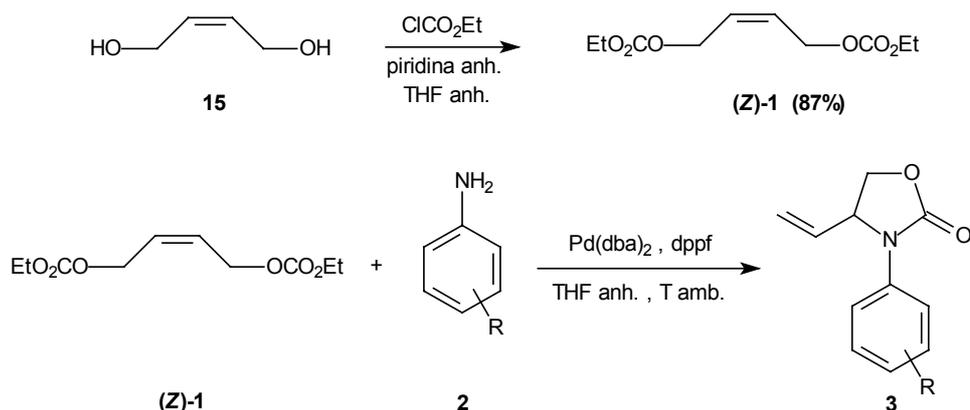


Esquema 15. Reacción entre la 4-nitroanilina, **2b**, y el *bis*-carbonato, (**Z**)-**1** en relación molar 1:2.

I.3.2. Reacción de anilinas con el bis-carbonato (Z)-1 bajo catálisis por Pd(0)

A continuación y ya dentro de esta Tesis Doctoral, decidimos estudiar el alcance de la reacción con diferentes aminas aromáticas, algunas más ácidas y otras menos ácidas que la 4-nitroanilina.

El bis-carbonato (**Z**)-**1** se preparó por reacción entre el (Z)-2-buten-1,4-diol y un exceso de cloroformiato de etilo en presencia de piridina anhidra en THF anhidro (87% de rdtó.). A continuación hicimos reaccionar el bis-carbonato obtenido con diferentes anilinas a temperatura ambiente en THF anhidro bajo catálisis por Pd(0). Los resultados obtenidos se resumen en el **esquema 16** y en la **tabla 1**.



Esquema 16. Preparación del bis-carbonato, **(Z)-1**. Reacción de las diferentes anilinas, **2** con el bis-carbonato **(Z)-1** bajo catálisis de Pd(0).

El sistema precatalítico utilizado es el formado por *bis*(dibenciliden)acetona-paladio(0), Pd(dba)₂ (5%) y 1,1'-*bis*(difenilfosfina)ferroceno (dppf) (15%). La reacción también tiene lugar con buen rendimiento cuando se utiliza 1,2-*bis*(difenilfosfina)etano (dppe) o 1,4-*bis*(difenilfosfina)butano (dppb). Como ya se había observado para el caso de la 4-nitroanilina, **2b**, cuando se utiliza como catalizador *tetrakis*(trifenilfosfina)paladio(0) sólo se recupera producto de partida. La presencia de una fosfina bidentada es crucial para que tenga lugar la reacción.

Por otro lado realizamos un estudio de la estequiometría de la reacción de obtención de las oxazolidinonas, similar al que previamente se había hecho para la 4-nitroanilina, **2b**. Se estudió la reacción entre el 4-aminobenzoato de metilo, **2g** y **(Z)-1** empleando diferentes relaciones molares **2g**/**(Z)-1** (1:1, 1:1.5, 1:2) y para poder comparar estos experimentos con los resultados obtenidos para el caso de la 4-nitroanilina, **2b**. Si la relación molar es 1:1 sólo se obtiene la oxazolidinona en un 44% de rendimiento y se recupera un 40% de la anilina de partida. Cuando la relación molar es 1:1.5 o 1:2 se obtiene el producto final con un 80-90 % de rendimiento. Por tanto los mejores resultados se obtienen para una relación molar **2g**/**(Z)-1** entre 1:1.5 y 1:2, es decir, con un exceso de bis-carbonato **(Z)-1**, resultado idéntico al obtenido para **2b**.

En algunos casos se obtiene junto con la *N*-aril-4-viniloxazolidin-2-ona, **3** el regioisómero *N*-aril-5-viniloxazolidin-2-ona, **4** de forma minoritaria (exp.1, 4, 5 de la **tabla 1**). Partiendo de 3,5-dinitroanilina, **2a** se obtiene la *N*-3,5-dinitrofenil-5-viniloxazolidin-2-ona, **4a** en un 15 % de rendimiento cuando se utiliza Pd(dba)₂/dppf como sistema precatalítico. Cuando se utiliza dppe en lugar de dppf se obtiene un 27 % del isómero 4-vinil, **3a**, y un 35 % del isómero 5-vinil, **4a**. También se obtienen estos productos regioisoméricos cuando se parte de la 3,5-dicloroanilina, **2e** (5% de **4e**) y de la 3,5-bis(trifluorometil)anilina, **2d** (4% de **4d**).

Tabla 1. Reacción de las anilinas **2** con el bis-carbonato (**Z**)-**1** bajo catálisis de Pd(0).

Exp.	2	R	σ^c	[2] (M)	Rel.Mol. 2/(Z)- 1	Cat. ^a	t(h)	3 (%)
1	2a	3,5-(NO ₂) ₂	$\cong 1.42$	0.18	1 / 2	Pd(dba) ₂ , dppf	7	3a (52) ^b
2 ^d	2b	4-NO ₂	0.81	0.48	1 / 2	Pd(dba) ₂ , dppf	48	3b (81)
3	2c	4-CN	0.70	0.59	1 / 2	Pd(dba) ₂ , dppf	24	3c (80)
4	2d	3,5-(CF ₃) ₂	$\cong 0.92$	0.20	1 / 2	Pd(dba) ₂ , dppf	48	3d (93) ^b
5	2e	3,5-(Cl) ₂	$\cong 0.74$	0.20	1 / 2	Pd(dba) ₂ , dppf	36	3e (80) ^b
6	2f	3-NO ₂	0.71	0.50	1 / 2	Pd(dba) ₂ , dppf	7	3f (74)
7	2g	4-COOMe	0.47	0.46	1 / 1.5	Pd(dba) ₂ , dppe	24	3g (83)
8	2h	3-Cl-4-F	$\cong 0.52$	0.50	1 / 1.5	Pd(dba) ₂ , dppf	24	3h (47)
9	2i	4-CF ₃	0.53	0.43	1 / 2	Pd(dba) ₂ , dppf	6	3i (73)
10	2j	4-I	0.28	0.32	1 / 1.5	Pd(dba) ₂ , dppf	24	3j (60)
11	2k	4-Cl	0.24	0.55	1 / 1.5	Pd(dba) ₂ , dppf	24	3k (50)
12 ^d	2l	4-H	0.00	--	1 / 1.5	Pd(dba) ₂ , dppf	48	3l (22)
13	2m	4-OMe	-0.12	0.28	1 / 1.5	Pd(dba) ₂ , dppf	48	3m (15)

^a Todas las reacciones fueron realizadas en THF anhidro a temperatura ambiente en presencia de 5% de Pd(dba)₂ y un 15% de la fosfina bidentada dppf o dppe, con una concentración entre 0.2-0.6 M de anilina, **2** y utilizando un exceso molar del bis-carbonato, (**Z**)-**1** entre 1.5 y 2 eq. Los tiempos de reacción no están optimizados.

^b En estos tres casos las 3-aril-5-viniloxazolidin-2-onas, **4** también fueron aislados: **4a** (15%), **4d** (5%), **4e** (4%)

^c El valor de esta columna representa la σ de Hammett. Para los casos en que hay 2 sustituyentes los valores indicados son las sumas de σ .

^d Los experimentos 2 y 12 fueron realizados por Lurdes Morral

De los resultados descritos en la **tabla 1** se deduce que el éxito de la reacción depende de la presencia de grupos electronatrayentes en la anilina. Es decir, la acidez de las anilinas ensayadas en esta reacción es un factor importante.

En la **tabla 1** se comprueba que a medida que disminuye el valor de σ de Hammett, disminuye el rendimiento de la reacción, como queda de manifiesto para el caso de la anilina, **2l** (**R= H**) y de la 4-metoxianilina, **2m** (**R= OMe**).

En los casos en los que el rendimiento es bajo se examinó el crudo de reacción por CG-EM. Para el experimento 12 de la **tabla 1**, los picos que se observan son atribuidos a los compuestos **3l**, **5l** o **6l**, **7l**, **10l** (ver **esquemas 17** y **18**) y a **ArNH-CH₂CH=CH-CH₂-OEt**.

Por otro lado realizamos también experimentos con anilinas con grupos electroatrayentes en posición *orto*, como por ejemplo, 2-nitroanilina, 2,4-dinitroanilina, 2,6-dicloro-4-nitroanilina y la 2,3,4,5,6-pentafluoroanilina (**figura 4**). En ningún caso se obtuvieron las oxazolidinonas esperadas. Este resultado sugiere que el impedimento estérico de los grupos en posición *orto* del anillo aromático es un aspecto importante, necesitándose que esta posición quede libre para que la reacción tenga éxito.

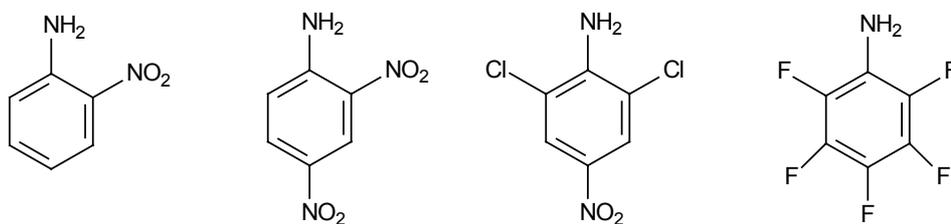
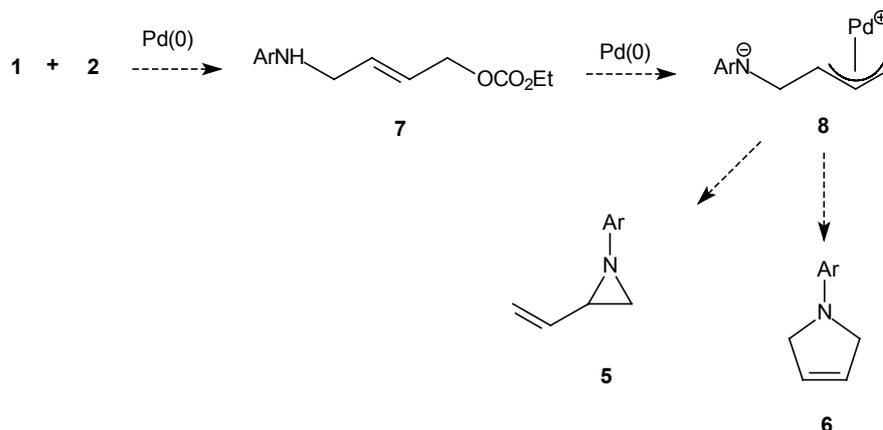


Figura 4. Anilinas sustituidas en la posición *orto* que no dan lugar a la formación de oxazolidinonas.

En ningún caso fueron aislados ni se pudieron detectar vinilaziridinas **5** ni 2,5-dihidro-1*H*-pirroles **6**, que serían los productos que cabría esperar teniendo en cuenta los precedentes existentes en la bibliografía (**esquema 17**). Estos productos sí pudieron ser detectados por espectrometría de masas, únicamente en el caso de anilinas menos ácidas como anilina **2l** y 4-metoxianilina, **2m**, ya que en estos casos el rendimiento de la oxazolidinona correspondiente es muy bajo, entre el 15 y el 22 %. Tampoco se obtuvieron anillos de 10, 15, 20 o más miembros, como en el caso de las arenosulfonamidas.



Esquema 17. Posibles productos de la reacción entre anilinas **2** y el bis-carbonato (**Z**)-**1**.

I.3.3. Estudio estructural de **3a** y **4a**

En la **figura 5** se representa el espectro de NOE, así como el espectro de $^1\text{H-RMN}$ para la 4-viniloxazolidinona **3a**. Cuando se irradian los H de la posición *orto* del anillo aromático ($\delta = 8.76$ ppm) se observa NOE sobre la señal a $\delta = 5.06$ ppm (2.91%) que se identifica como el H-4 del anillo de oxazolidinona. También se observa efecto NOE sobre los H vinílicos terminales H-7 y 7' ($\delta = 5.54$ y 5.60 ppm, 0.76%).

Sin embargo, para el regioisómero 5-viniloxazolidinona **4a**, cuando se irradian los H de la posición *orto* del anillo aromático ($\delta = 8.77$ ppm) se observa NOE sobre las señales a $\delta = 3.95$ ppm (0.90%) y 4.37 ppm (1.90%) que corresponden a los protones H-4 y H-4' del anillo de oxazolidinona. En la **figura 7** se representa el espectro de NOE, así como el espectro de $^1\text{H-RMN}$ para la 5-viniloxazolidinona **4a**.

Resultados similares a los anteriores ya habían sido obtenidos por Lurdes Morral en su Tesis Doctoral para el producto obtenido con la 4-nitroanilina, **2b**. De estos resultados se concluye que el producto obtenido en la mayoría de las anilinas ensayadas corresponde a la *N*-aril-4-viniloxazolidin-2-ona, **3**. Sólo con las anilinas sustituidas en las posiciones 3 y 5 del anillo aromático, **3a**, **3d** y **3e**, se obtiene el regioisómero *N*-aril-5-viniloxazolidin-2-ona, **4** que presenta el grupo vinílico en la posición 5 del anillo de oxazolidinona.

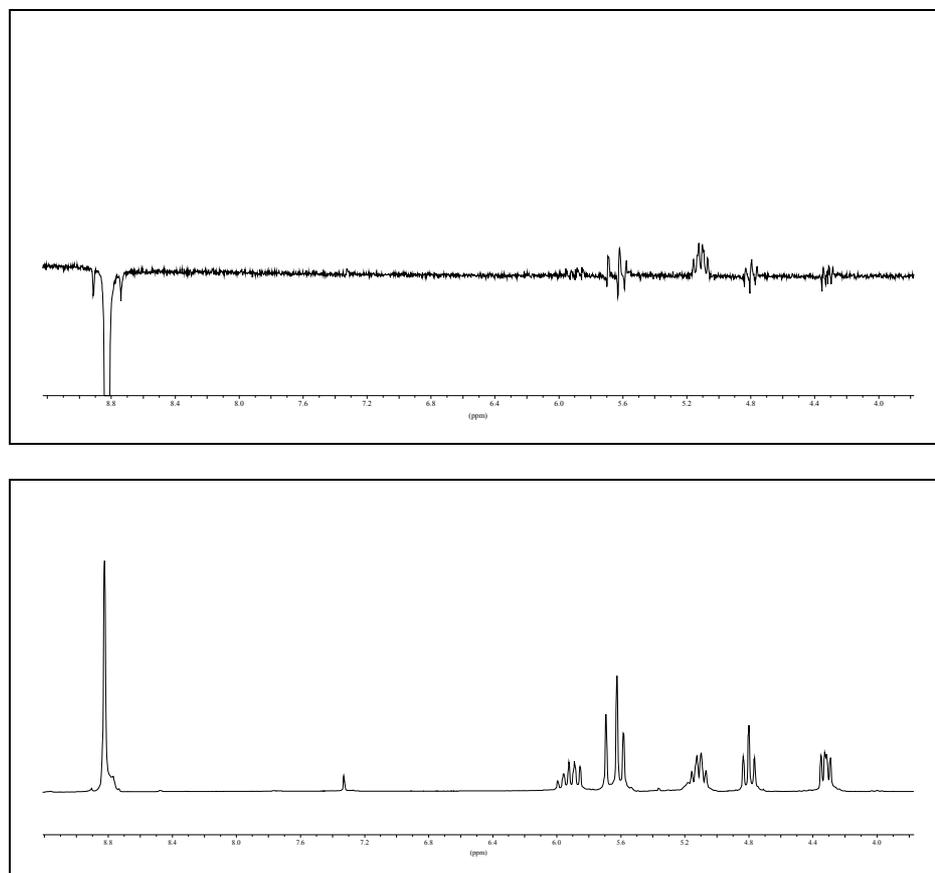


Figura 5. Experimento NOE de la *N*-(3,5-dinitrofenil)-4-vinil-1,3-oxazolidin-2-ona, **3a**.

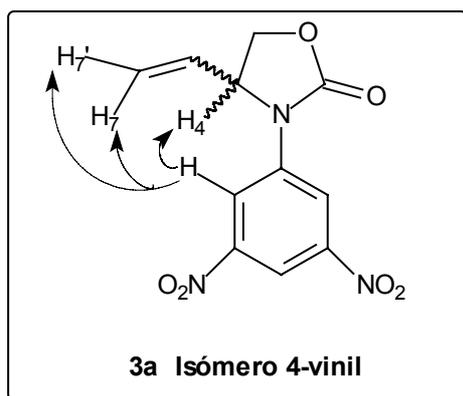


Figura 6. Efecto NOE sobre el isómero 4-vinil.

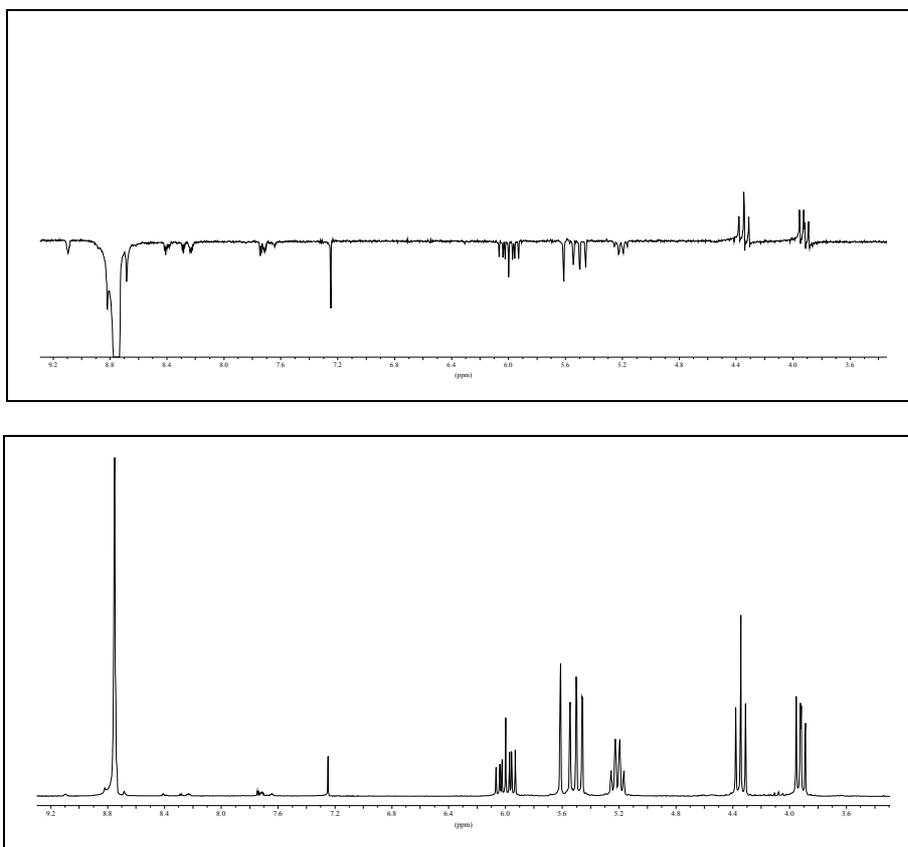


Figura 7. Experimento NOE de la *N*-(3,5-dinitrofenil)-5-vinil-1,3-oxazolidin-2-ona, **4a**.

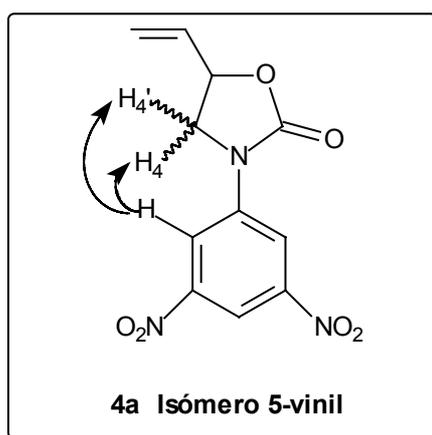


Figura 8. Efecto NOE sobre el isómero 5 vinil.

I.3. Resultados y discusión

Por otro lado, también se realizaron experimentos DEPT para confirmar los resultados anteriores. Esta técnica es capaz de distinguir carbonos secundarios de primarios y terciarios, apareciendo éstos en la mitad norte del espectro mientras que los secundarios aparecen en la parte inferior del espectro. Si nos fijamos en los carbonos que resuenan a 59.0 y 67.2 ppm de la **figura 9** y los intentamos asignar a la molécula de oxazolidinona, se observa que corresponden al carbono contiguo al nitrógeno (C4) y al carbono contiguo al oxígeno (C5), respectivamente. Si observamos el experimento DEPT, se ve que el carbono a 59.0 ppm está en la parte superior siendo por lo tanto el carbono terciario C4 y la señal a 67.2 ppm está en la parte inferior, de manera que es el carbono secundario C5.

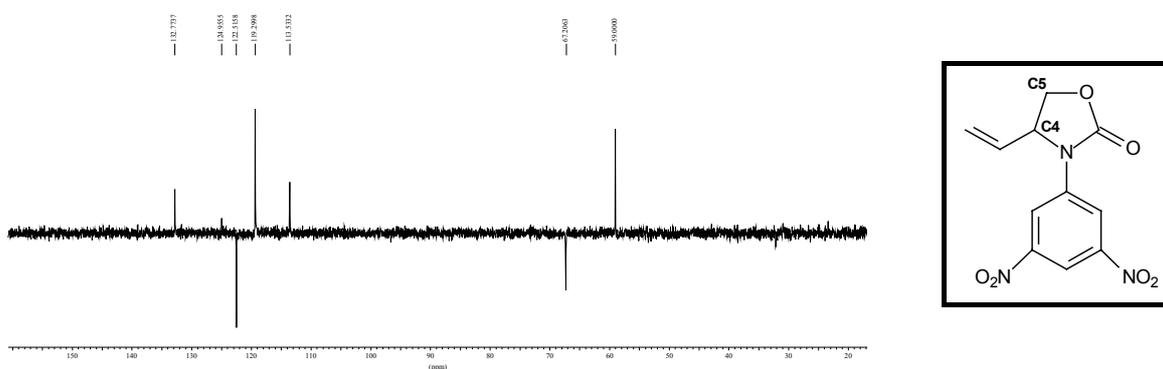


Figura 9. Experimento DEPT de la *N*-(3,5-dinitrofenil)-4-vinil-1,3-oxazolidin-2-ona, **3a**.

En la **figura 10** se representa el experimento DEPT del regioisómero 5-vinil, donde se puede observar el efecto contrario sobre los carbonos C4 y C5. El carbono a 50.5 ppm corresponde al carbono C4 contiguo al nitrógeno y aparece en la parte inferior del espectro de DEPT (CH₂); el carbono a 73.8 ppm corresponde al carbono C5 contiguo al oxígeno y aparece en la parte superior del espectro de DEPT (CH).

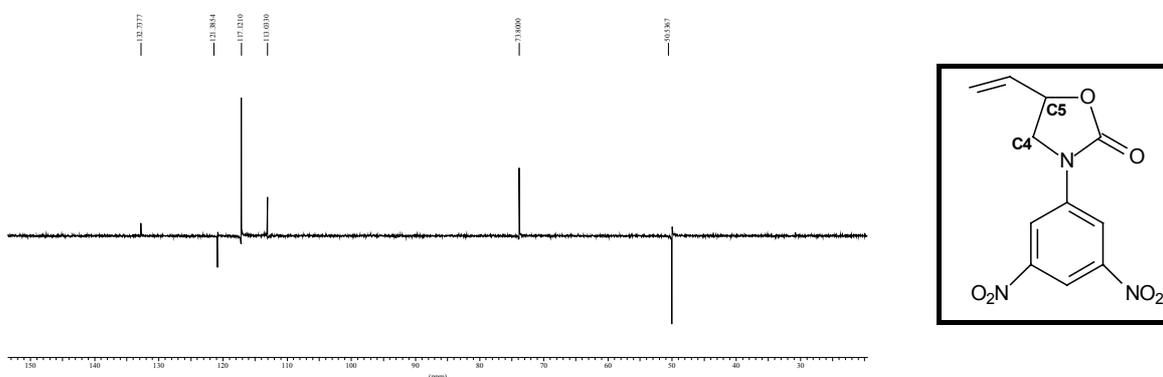


Figura 10. Experimento DEPT de la *N*-(3,5-dinitrofenil)-5-vinil-1,3-oxazolidin-2-ona, **4a**.

Por último fue posible la obtención de cristales del producto **4a** para difracción de rayos X. El resultado de la difracción confirma la posición de la cadena vinílica en el C-5 del anillo de oxazolidinona (**figura 11**).

Según los resultados obtenidos, existen dos conformaciones en la celda en proporción 1:1, las cuales se diferencian en la conformación que adopta la cadena vinílica. Los datos de la celda cristalina sobre la que se ha hecho el espectro, así como las coordenadas atómicas, distancias y ángulos de enlace se adjuntan en el anexo 1.

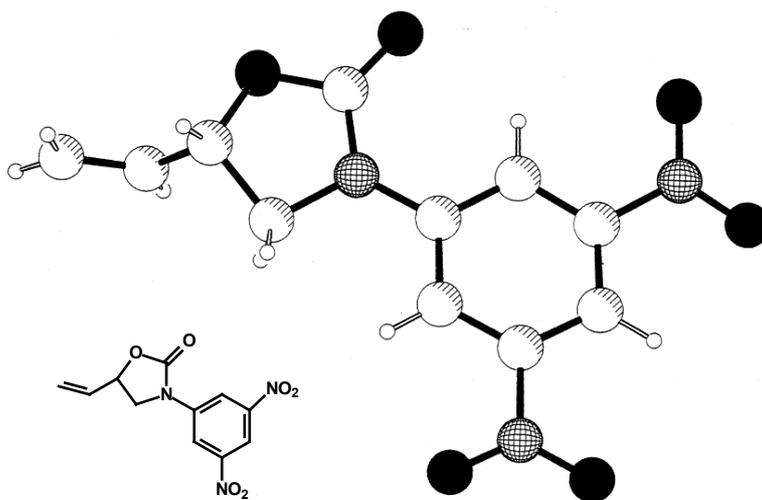


Figura 11. Difractograma de rayos X de *N*-(3,5-dinitrofenil)-5-vinil-1,3-oxazolidin-2-ona, **4a**.

I.3.4. Propuesta mecanística

En el **esquema 18** se presenta un posible mecanismo que estaría de acuerdo con los resultados experimentales descritos.

La etapa 0 es la etapa de iniciación, la reacción de especies de Pd(0) con carbonatos alílicos, donde el grupo saliente $-\text{OC}(\text{O})\text{OEt}$ descompone para dar CO_2 y genera el anión etóxido y el complejo de π -alilpaladio **9**.

Tal y como ya se comentó, es necesario destacar en este momento que la acidez de las anilinas que intervienen en estas reacciones en THF no sigue el mismo orden que en agua. Según la lista de acidez en DMSO de Bordwell³⁰, todas las anilinas ensayadas son más ácidas que el etanol, a excepción de anilina, **2l** y 4-metoxianilina, **2m**. Además, Bordwell sugiere que el orden en THF ha de ser prácticamente igual al orden relativo en DMSO, ya que los dos son disolventes polares no próticos. Por tanto, podemos admitir que el anión etóxido generado a partir del bis-carbonato (**Z**)-**1** es una base suficientemente fuerte como para poder arrancar el protón ácido de nuestras anilinas. De esta manera el paso 1 está desplazado hacia la derecha en todos los casos menos para los experimentos 12 y 13 (R= H y OMe) de la **tabla 1**.

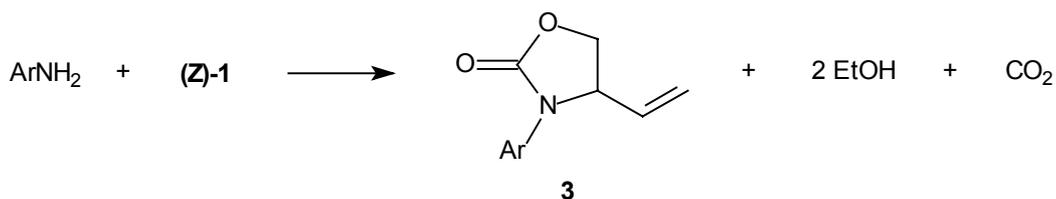
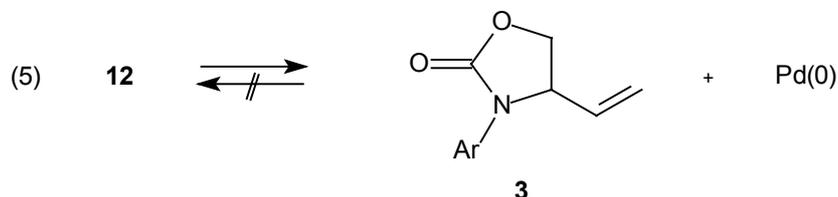
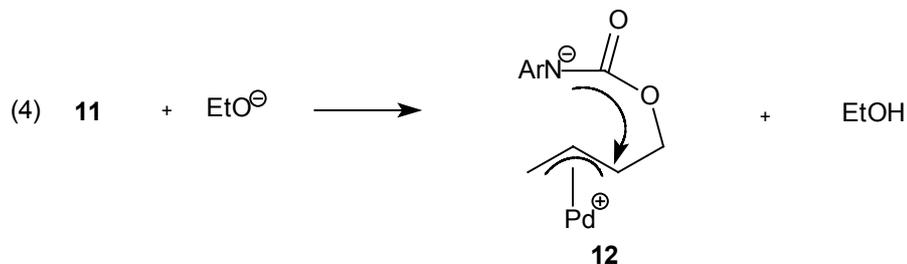
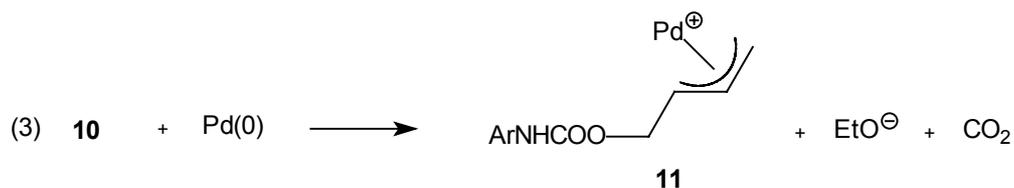
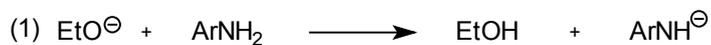
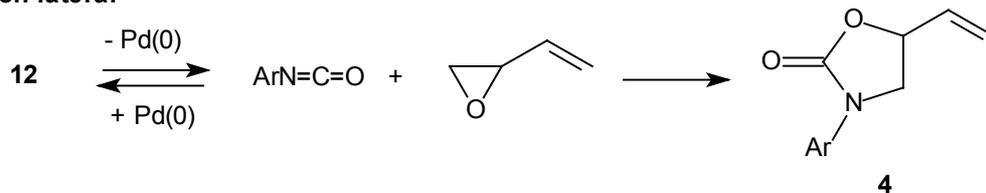
El paso 2 es la transamidación de la base conjugada de la anilina con el bis-carbonato (**Z**)-**1** para formar *in situ* el carbamato-carbonato **10**. Este paso no requiere la presencia de paladio de forma directa, pero Bäckwall y colaboradores³¹ han publicado recientemente la formación de *N*-bencilcarbamatos de *cis*-4-acetoxi-2-ciclohexen-1-ol a partir de la reacción del correspondiente metilcarbonato y bencilamina en presencia de Pd(0) (**esquema 19**). En ningún caso observamos la formación de oxazolidinonas.

En el paso 3 se produce de nuevo la reacción entre un carbonato alílico con una especie de Pd(0) para formar el complejo de π -alilpaladio correspondiente, **11**. En general, estos complejos catiónicos de π -alilpaladio experimentan una isomerización *anti-syn*.

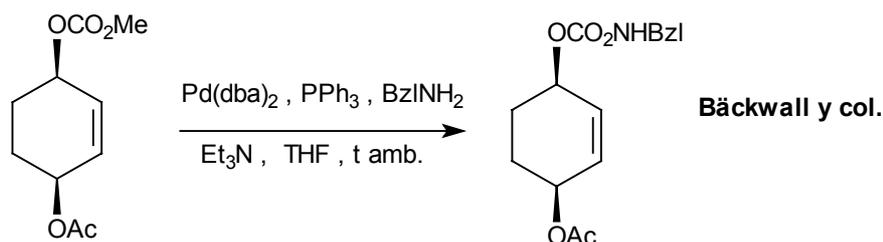
A continuación el anión etóxido generado *in situ* arranca el protón ácido del carbamato para formar el intermedio betaínico **12**, el cual sufre una ciclación intramolecular para dar lugar a la *N*-ariloxazolidinona **3** con recuperación de la especie catalítica.

³⁰ Bordwell, F.G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456.

³¹ Gatti, R.G.P.; Larson, A.L.E.; Bäckwall, J-E. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1997**, *62*, 2982-2991.

Iniciación**Cadena****Reacción lateral**

Esquema 18. Propuesta mecanística para la formación de las oxazolidinonas **3** a partir de las anilinas, **2** y el bis-carbonato, **(Z)**-1.

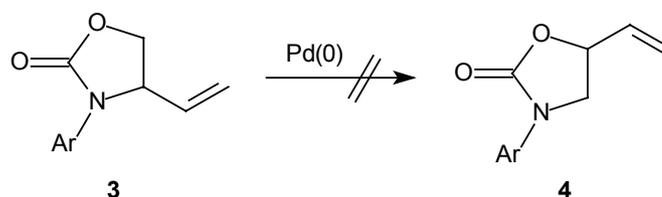


Esquema 19. Formación de *N*-bencilcarbamatos a partir de la reacción de un carbonato con bencilamina bajo de catálisis de Pd(0).

El intermedio **12** también puede evolucionar para dar lugar a arilisocianato y viniloxirano, tal y como se representa en el **esquema 18** (reacción lateral). En ningún caso se tuvo evidencia alguna de la formación de estos compuestos, pero esta reacción no catalizada podría explicar la formación de *N*-aril-5-viniloxazolidinonas **4**, las cuales fueron aisladas en los experimentos 1, 4 y 5 de la **tabla 1**.

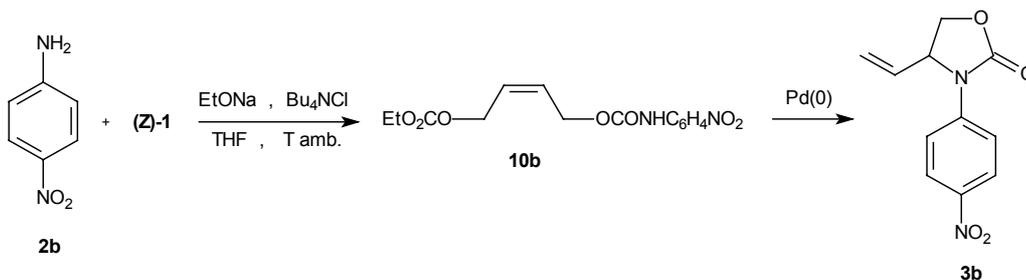
Con el fin de tener más información que apoyara o descartara el esquema mecanístico propuesto se realizaron varios experimentos adicionales.

La *N*-(3,5-dinitrofenil)-4-viniloxazolidinona **3a** bajo el sistema catalítico habitualmente utilizado, a temperatura ambiente durante siete días (**esquema 20**) no experimentó la isomerización al isómero 5-vinil **4a**.



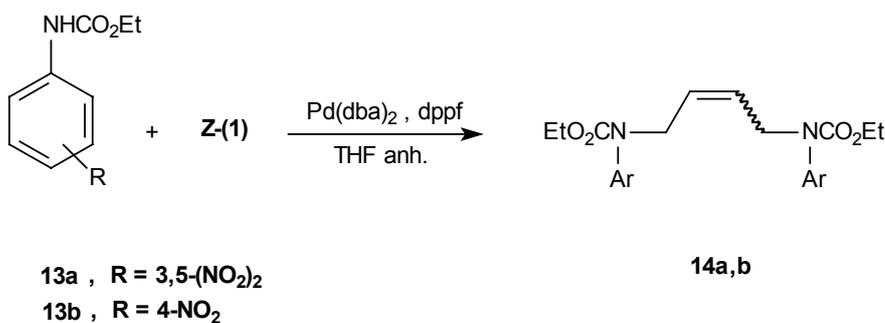
Esquema 20. Tratamiento de la *N*-aril-4-viniloxazolidinona bajo catálisis de Pd(0).

Por otro lado, la reacción de 4-nitroanilina **2b** con el bis-carbonato (**Z**)-**1** en presencia de etóxido sódico y un agente de transferencia de fase produce el carbamato **10b**, el cual da lugar a una ciclación intramolecular catalizada por Pd(0) para obtener la *N*-aril-4-viniloxazolidinona **3b** (**esquema 21**).



Esquema 21. Reacción de la 4-nitroanilina **2b** con el bis-carbonato **(Z)-1** para dar el carbamato **10b**, el cual produce la oxazolidinona **3b** bajo catálisis de $\text{Pd}(0)$.

Por último, la reacción de los arilcarbamatos **13a** y **13b** con el bis-carbonato **(Z)-1** bajo catálisis de $\text{Pd}(0)$ da lugar exclusivamente a los correspondientes compuestos de disustitución, **14a** y **14b** (estereoquímica no determinada) (**esquema 22**). Esto descarta la intervención de **13** en la formación de las oxazolidinonas.



Esquema 22. Reacción de arilcarbamatos con el bis-carbonato **(Z)-1** bajo catálisis de paladio (0).

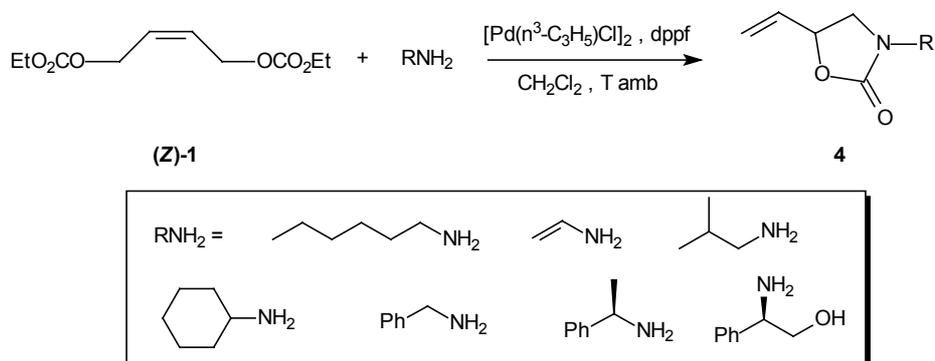
Posterior a la publicación de este trabajo³² aparece en la bibliografía un artículo muy relacionado, donde Tanimori³³ y colaboradores describen la preparación de 5-vinil-2-oxazolidinona **4** a partir de la reacción entre el bis-carbonato **(Z)-1** y aminas primarias en presencia de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ y dppf en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente (**esquema 23**). Las aminas ensayadas por Tanimori incluyen aminas alquílicas lineales, ramificadas, cíclicas, insaturadas y aminoalcoholes, obteniéndose en todos los casos la oxazolidinona correspondiente en buen rendimiento. Sin embargo los autores describen que no es posible obtener el producto esperado en el caso de tener aminas aromáticas. La reacción entre **(Z)-1** y anilina, *p*-toluidina o 1-naftilamina da lugar, tan sólo a un 10% de la oxazolidinona correspondiente. Por otro lado, cuando hacen reaccionar el bis-carbonato **(Z)-1** con *p*-cloro, *p*-bromo o *p*-nitroanilina se recupera el producto de partida inalterado. Estos resultados se contradicen con los descritos en la presente Tesis Doctoral, donde se han podido preparar en buen rendimiento las 5-vinil-2-oxazolidinonas **4** a partir de la reacción entre el bis-carbonato **(Z)-1** y una amplia serie de aminas aromáticas con

³² Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Villarroya, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 181-186.

³³ Tanimori, S.; Kirihaata, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6785-6788.

I.3. Resultados y discusión

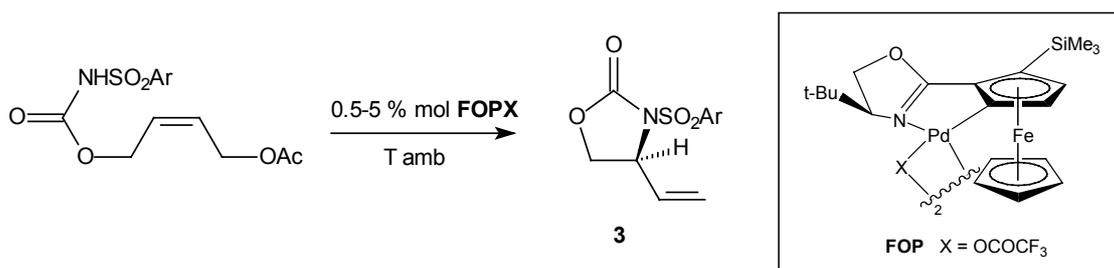
sustituyentes electronatrayentes, aunque el sistema catalítico ensayado por Tanimori es muy diferente.



Esquema 23. Reacción entre el bis-carbonato (Z)-1 y aminas primarias en presencia de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ y dppf en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente.

Tanimori presenta una propuesta mecanística similar a la presentada aquí y en nuestra publicación, para justificar la formación de las oxazolidinonas.

Actualmente los trabajos se orientan hacia la síntesis enantioselectiva de este tipo de sistemas heterocíclicos. Overman³⁴ describe la síntesis enantioselectiva de 4-viniloxazolidin-2-onas **3** a partir de derivados del (Z)-2-buten-1,4-diol. La síntesis utiliza el ferroceniloxazolona paladaciclo (FOP trifluoroacetato) como catalizador. Por ejemplo, el (Z)-4-acetoxi-2-buten-1-ol proquiral condensa con un arilsulfonilisocianato para dar lugar al N-arilsulfonilcarbamato alílico correspondiente, el cual en presencia del catalizador cicla para dar lugar a la 4-viniloxazolidin-2-ona en buen rendimiento y con un 89-99 % de exceso enantiomérico (**esquema 24**).



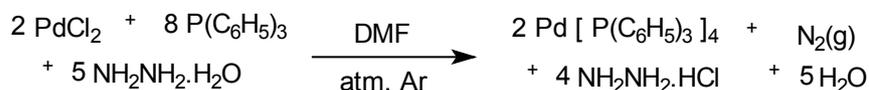
Esquema 24. Síntesis enantioselectiva de 4-viniloxazolidin-2-onas **3**

³⁴ Overman, L.E., Remarchuk, T.P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124* (1), 12-13.

DESCRIPCIÓN EXPERIMENTAL DEL CAPÍTULO I

I.4.1. PREPARACIÓN DE LOS COMPLEJOS DE PALADIO UTILIZADOS COMO SISTEMAS CATALÍTICOS

I.4.1.1. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)



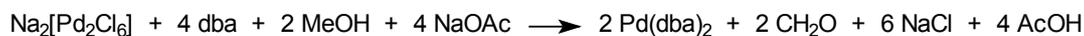
En un balón de tres bocas de 500 mL de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de argón, se disuelven 3.00 g (17 mmol) de cloruro de paladio(II) y 22.01 g (85 mmol) de trifenilfosfina en 250 mL de dimetilformamida. La mezcla de color amarillo se calienta aproximadamente a 160 °C bajo agitación hasta disolución. A continuación se deja bajo agitación durante 15 minutos. Al cabo de este tiempo precipita un sólido amarillo y rápidamente se adiciona con la ayuda de una jeringa 3.4 g (68 mmol) de hidracina hidratada 98%, observándose desprendimiento de nitrógeno. Se enfría inmediatamente el balón con un baño de agua y se filtra el sólido formado, bajo atmósfera de argón. Se lava con etanol absoluto y con éter anhidro y finalmente se seca el sólido. Se obtienen 15.90 g de **tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)** como un sólido amarillo (80% de rdto).

C₇₂H₆₀P₄Pd **PM= 1155.56 g/mol**

P.f.= 90-91 °C (P.f. : 116°C³⁵)

IR (film) ν (cm⁻¹): 3063, 1477, 1430, 1982, 1024, 998, 743, 684, 542, 504, 432, 405.

I.4.1.2. Bis(dibencilidenacetona)paladio(0)



En un balón de 250 mL de capacidad provisto de agitación magnética se introducen 0.89 g (5 mmol) de cloruro de paladio(II), 0.29 g (5 mmol) de cloruro sódico y 25 mL de metanol. Se deja a temperatura ambiente durante 24 horas y posteriormente se filtra la solución a través de lana de vidrio, se diluye con 150 mL de metanol y se calienta a 60 °C. A la solución de Na₂[Pd₂Cl₆] se añade 3.33 g (14 mmol) de dibencilidenacetona³⁶ y se deja bajo agitación a 60 °C durante 15 minutos. A continuación se añaden 7.50 g (91 mmol) de acetato sódico y se deja agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. La

³⁵ Coulson, D.R. *Inorganic Synthesis* **1972**, 13, 121.

³⁶ Conrad, C.R., Doliver, M.A. *Org. Synth. Coll.* Vol.2, **1974**, 2, 167.

solución resultante se filtra obteniéndose 2.17 g (75% de rdto) de **bis(dibencilidenacetona)paladio (0)**, como un sólido granate que se lava con metanol, agua destilada y por último con acetona destilada y se seca al vacío.

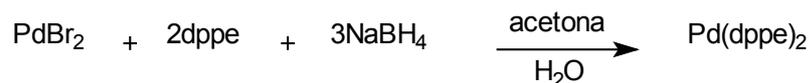
C₃₄H₂₈O₂Pd **PM= 575.01 g/mol**

P.f= 151-153 °C (P.f.: 135 °C (d)³⁷) (P.f.: 151-153 °C (d)³⁸)

IR (film) ν (cm⁻¹): 3454, 3055, 3023, 1645, 1616, 1575, 1543, 1487, 1444, 1335, 1306, 1285, 1272, 1246, 1185, 1072, 979, 760, 698.

En la literatura se puede encontrar esta especie catalítica de paladio (0) como Pd(dba)₂ o como Pd₂(dba)₄. En realidad las dos formas son equivalentes ya que ambas son una simplificación de la especie Pd₂(dba)₃·(dba) en la cual tres moléculas de dibencilidenacetona se encuentran coordinadas al átomo de paladio, mientras que la cuarta se encuentra libre³⁹.

I.4.1.2. Bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio(0)



En un balón de 3 bocas de 500 mL de capacidad provisto de agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera de argón, se introducen 0.21 g (0.8 mmol) de bromuro de paladio(II), y 0.64 g (1.6 mmol) de 1,2-bis(difenilfosfino)etano disueltos en 160 mL de acetona. Se diluye en un volumen igual de agua. A continuación se adiciona, gota a gota, una solución muy concentrada de 0.09 g (2.4 mmol) de borohidruro sódico en agua bajo atmósfera de argón. La mezcla se sumerge en un baño a 80 °C durante 1 hora. Transcurrido este tiempo se deja enfriar y se filtra la solución al vacío, manteniendolo bajo atmósfera inerte. El sólido amarillo **bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio(0)** se lava con éter y se seca obteniéndose 0.52 g (72% de rdto.).

C₃₄H₂₈O₂Pd **PM= 901.27 g/mol**

P.f= 232-233 °C (P.f.: 234 °C (d)⁴⁰)

IR (film) ν (cm⁻¹): 2924, 1482, 1433, 1089, 1068, 1025, 737, 727, 695, 522, 505.

³⁷ Takahashi, Y., Ito, S., Sakai, S., Ishii, Y. *J. Chem. Soc. D.* **1970**, 1065

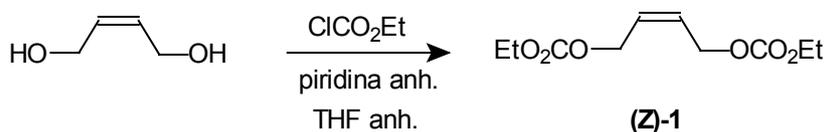
³⁸ Ukai, T., Kawazura, H., Ishii, Y. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 65, 253.

³⁹ Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysis*, John Wiley and Sons, Chichester, **1995**.

⁴⁰ Chatt, J., Hart, F.A., Watson, H.R. *J. Chem. Soc.* **1962**, 2537.

I.4.2. PREPARACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE PARTIDA

I.4.2.1. (Z)-1,4-bis(etoxicarboniloxi)but-2-eno, (Z)-1



En un balón de 3 bocas de 500 mL de capacidad, provisto de agitación mecánica y embudo de adición, se introducen 8.00 g (7.5 mL, 0.0908 mol, 1 eq.) de (Z)- 2-buten-1,4-diol y 200 mL de THF anhidro. A continuación se adicionan lentamente 29.27 mL (0.363 mol, 4 eq.) de piridina anhidra y el balón se sumerge en un baño de agua-hielo-sal. A continuación se adicionan, gota a gota, 39.41 g (34.7 mL, 0.363 mol, 4 eq.) de cloroformiato de etilo y se observa la aparición de un sólido blanco. Se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se controla por CCF. Se añaden 150 mL de HCl 1M hasta la disolución del sólido y se extrae tres veces con éter etílico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y se obtiene 18.3 g de **(Z)-1,4-bis(etoxicarboniloxi)but-2-eno, (Z)-1** como un aceite amarillo (87% de rdto).

C₁₀H₁₆O₆ PM= 232.23 g/mol

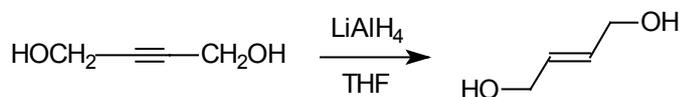
IR (film) ν (cm⁻¹): 2986, 1745, 1465, 1374, 1274, 1090, 1017, 874.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.25 (t, J= 7.3 Hz, 6H); 4.14 (q, J= 7.3 Hz, 4H); 4.67 (d, J= 5.1 Hz, 4H); 5.74 (t, J= 5.1 Hz, 2H)

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.2, 62.9, 64.1, 127.9, 155.0.

Tr= 5.892 min. Condiciones CG= 100/1/15/240/10

I.4.2.2. (E)-2-buten-1,4-diol



En un balón de 3 bocas de 100 mL de capacidad, provisto de refrigerante de reflujo y embudo de adición, se introducen 5.13 g (0.135 mol, 5 eq.) de hidruro de aluminio y litio y 30 mL de THF anhidro. Se calienta a reflujo y se adiciona lentamente una solución de 2.30 g (0.027 mol, 1eq.) de 2-buten-1,4-diol en 10 mL de THF anhidro. Se mantiene a reflujo durante dos horas. A continuación se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se adicionan, gota a gota, 20 mL de HCl 0.1M. Se hierva el crudo de reacción durante aproximadamente 15 minutos y se deja enfriar hasta temperatura ambiente.

A continuación se añaden 20 g de sulfato sódico anhidro y se filtra a través de Celite®. Se lava la Celite® con dioxano dos veces. Se juntan todas las fracciones de

filtrado y se secan con sulfato sódico anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y se obtienen 2.07 g de **(E)-2-buten-1,4-diol** (0.182 mol, 89% de rdtó.) como un aceite incoloro.

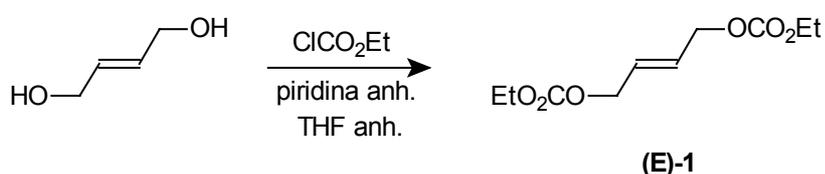
C₄H₈O₂ PM= 88.1 g/mol

IR (film) ν (cm⁻¹): 3332 (ancho), 1419, 1087, 993.

¹H-RMN (250 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3.97 (m, 4H); 5.72 (m, 2H)

¹³C-RMN (62.5 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 63.1, 131.3.

I.4.2.3. Preparación del **(E)-1,4-bis(etoxicarbonil)but-2-eno**, **(E)-1**



Se sigue el mismo procedimiento experimental del apartado I.3.2.1. con las siguientes condiciones:

(E)-2-buten-1,4-diol: 1.50 g (0.017 mol, 1 eq.)

Piridina anhidra: 5.37 g (0.068 mol, 4 eq.)

Cloroformiato de etilo: 5.50 g (0.051 mol, 3 eq.)

Disolvente: 35 mL de THF

Tiempo de reacción: 1 día

Temperatura de reacción: t amb.

Se obtienen 2.96 g (1.27 mol, 75% de rendimiento) de **(E)-1,4-bis(etoxicarbonil)but-2-eno**, **(E)-1**.

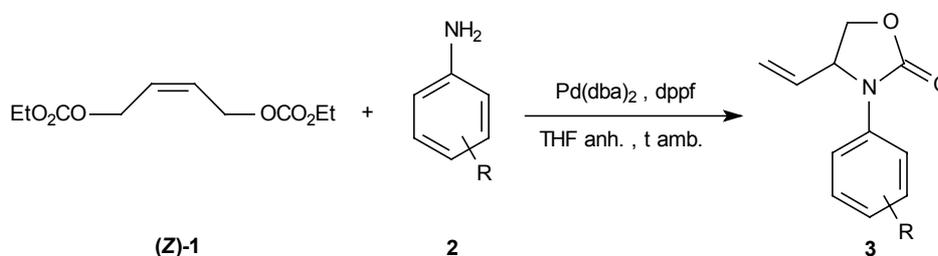
C₁₀H₁₆O₆ PM= 232.23 g/mol

IR (film) ν (cm⁻¹): 2986, 1746, 1465, 1449, 1381, 1259, 1092, 1015, 873, 792.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.27 (t, J= 7.3 Hz, 6H); 4.16 (q, J= 7.3 Hz, 4H); 4.64 (d, J= 5.1 Hz, 4H); 5.92 (t, J= 5.1 Hz, 2H)

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.2, 64.1, 66.8, 128.0, 154.8.

Tr= 5.708 min. Condiciones CG= 100/1/15/240/10

I.4.3. PREPARACIÓN DE *N*-(ARIL)-4-VINIL-1,3-OXAZOLIDIN-2-ONASI.4.3.1. Procedimiento general de obtención de *N*-(aril)-4-vinil-1,3-oxazolidin-2-onas, **3**

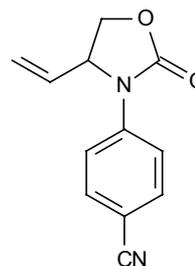
En un balón de 2 bocas de 25 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de argón, se disuelven 2.730 mmol (1 eq.) de anilina, **2**, 0.137 mmol (5% molar) de bis(dibencilidenacetona)paladio(0) y 0.409 mmol (15 % molar) de 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno en THF anhidro. En un matraz Schlenk se disuelven 5.469 mmol (2 eq.) de (*Z*)-1,4-bis(etoxicarboniloxy)but-2-eno, (**Z**)-**1** en THF anhidro. Esta solución se adiciona al balón mediante un sistema de cánulas. Todos los reactivos y el disolvente son previamente desgasificados. La mezcla se mantiene bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente hasta comprobarse la desaparición de los productos de partida por cromatografía de gases y por ^1H -RMN.

Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice con hexano en primer lugar y seguidamente con mezclas de hexano-acetato de etilo de polaridad progresiva.

***N*-(4-cianofenil)-4-vinil-1,3-oxazolidin-3-ona, 3c**

Observaciones: De la columna cromatográfica se obtiene por este orden:

- trazas de dibencilidenacetona.
- 1.01 g de un sólido amarillo que se identifica como **3c** (4.715 mmol, 80% de rdto.).



C₁₁H₁₀N₂O₄ PM= 214.4 g/mol

P.f.= 104-106 °C (CH₂Cl₂/pentano).

Tr= 9.770 min. Condiciones=100/1/15/240/10.

IR (film) ν (cm⁻¹): 2223, 1749, 1604, 1515, 1424, 1395, 1356, 1304, 1210, 1132, 1069, 1043, 997, 948, 835, 752, 547.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.16 (dd, J= 8.7, 5.1 Hz, 1H, H5); 4.63 (t (aparente), J= 8.7 Hz, 1H, H5); 4.93 (m, 1H, H4); 5.41 (d, J= 10.2 Hz, 1H, =CH₂ cis); 5.43 (d, J= 17.5 Hz, 1H, =CH₂ trans); 5.83 (ddd, J= 17.5, 10.2, 7.3 Hz, 1H, =CH-); 7.63 (s, 4 H arom.).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 58.6 (C4), 67.1(C5), 117.8(C arom.), 118.5, 120.0 (=CH-), 120.8 (=CH₂), 132.8 (C arom), 133.8 (C arom), 141.1 (C arom), 154.6 (C=O).

DEPT: 58.6 (CH), 67.1 (CH₂), 120.8 (CH₂), 132.8 (CH), 133.8 (CH)

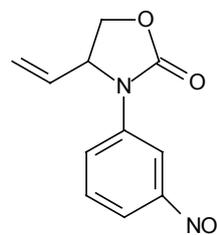
EM (m/e,%): 214 (47) [M⁺], 169 (26), 155 (62), 143 (24), 129 (88) [M⁺ - C₃H₃NO₂], 102 (100) [M⁺ - C₅H₆NO₂], 75 (31), 51 (26).

Análisis elemental: Calculado: C: 67.28%, H: 4.70%, N: 13.08%. Experimental: C: 67.78, 67.73 %, H: 4.86, 4.87 %, N: 12.38, 12.31 %.

***N*-(3-nitrofenil)-4-vinil-1,3-oxazolidin-3-ona, 3f**

Observaciones: De la columna cromatográfica se obtiene por este orden:

- 0.12 g de mezcla de dibencilidenacetona y otros productos minoritarios no identificados.
- 0.87 g de un sólido amarillo que se identifica como **3f** (3.731 mmol, 74% de rdto.).



C₁₁H₁₀N₂O₄ PM= 234.2 g/mol

P.f.= 76-77 °C (t-Bu-O-Me / pentano)

Tr= 10.16 min. Condiciones= 100/1/15/240/10.

IR (film) ν (cm⁻¹): 1758, 1616, 1522, 1485, 1396, 1344, 1267, 1212, 1142, 1011, 943, 739.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.19 (dd, J= 8.8, 5.8 Hz, 1H, H5); 4.67 (t (aparente), J= 8.8 Hz, 1H, H5); 4.97 (m, 1H, H4); 5.43 (d, J= 10.2 Hz, 1H, =CH₂ cis); 5.48 (d, J= 17.5 Hz, 1H, =CH₂ trans); 5.83 (ddd, J= 17.5, 10.2, 8.0 Hz, 1H, =CH-); 7.54 (t(aparente), J= 8.0 Hz, 1H arom.), 7.97 (m, 2H arom.), 8.27 (t(aparente), J= 2.2 Hz, 1H arom.).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 59.0 (C4), 67.1 (C5), 115.0, 119.0, 121.3, 126.3, 129.7, 133.7, 138.3, 148.4 (C-NO₂), 155.0 (C=O).

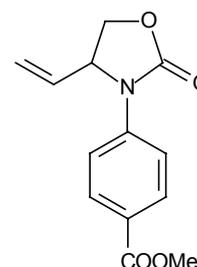
EM (m/e,%): 234 (80)[M⁺], 189 (25), 175 (49), 149 (100) [M⁺ - C₃H₃NO₂], 143 (28), 129 (40), 117 (39), 103 (38), 76 (58), 63 (35).

Análisis elemental: Calculado: C: 56.41%, H: 4.30%, N: 11.96%. Experimental: C: 56.72, 56.69 %, H: 4.25, 4.29 %, N: 11.59, 11.64 %.

***N*-(4-metoxicarbonilfenil)-4-vinil-1,3-oxazolidin-3-ona, 3g**

Observaciones: De la columna cromatográfica se obtiene por este orden:

- trazas de dibencilidenacetona.
- 1.14 g de un sólido blanco que se identifica como **3g** (4.630 mmol, 83% de rdto.).



C₁₃H₁₃NO₄ PM= 247.2 g/mol

P.f.= 83-84 °C (CH₂Cl₂/pentano)

Tr= 10.746 min. Condiciones: 100/1/15/240/10

IR (film) ν (cm⁻¹): 1757, 1707, 1606, 1516, 1425, 1387, 1354, 1301, 1280, 1208, 1187, 1111, 1068, 1049, 956, 850, 770.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.89 (s, 3H, CH₃); 4.14 (dd, J= 8.8, 5.1 Hz, 1H, H5); 4.60 (t (aparente), J= 8.8 Hz, 1H, H5); 4.92 (m, 1H, H4); 5.37 (d, J= 10.2 Hz, 1H, =CH₂ cis); 5.40 (d, J= 17.5 Hz, 1H, =CH₂ trans); 5.82 (ddd, J= 17.5, 10.2, 8.0 Hz, 1H, -CH=); 7.57 (dt, J= 8.7, 2.9 Hz, 2 H arom.); 8.02 (dt, J= 8.7, 2.9 Hz, 2 H arom.).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 51.8 (CH₃), 58.8 (C4), 67.12 (C5), 119.5, 120.4, 125.8, 130.4, 134.2, 141.2, 154.9, 166.4 (C=O).

EM (m/e,%): 247 (100) [M⁺], 216 (26), [M⁺-OCH₃], 188 (38), [M⁺-COOCH₃], 162 (43) [M⁺ - C₃H₃NO₂], 135 (27) [M⁺ - C₅H₆NO₂].

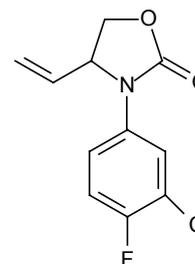
Análisis elemental: Calculado: C: 63.15%, H: 5.30%, N: 5.66%. Experimental: C: 63.10, 63.20 %, H: 5.23, 5.27 %, N: 5.39, 5.46 %.

***N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-vinil-1,3-oxazolidin-3-ona, 3h**

Observaciones: La reacción se lleva a cabo en presencia de 1.5 eq. de **(Z)-1**.

De la columna cromatográfica se obtiene por este orden:

- 0.24 g de **(Z)-1**.
- 0.48 g de un aceite que se identifica como **3h** (2.007 mmol, 47% de rdto.)



C₁₁H₉ClFNO₂ PM= 241.6 g/mol

P.eb.= 170°C / 0.08 mm Hg.

Tr= 9.864 min. Condiciones CG= 100/1/12/240/10

IR (film) ν (cm⁻¹): 1755, 1608, 1504, 1397, 1356, 1269, 1233, 1207, 1128, 1063, 987, 939, 815, 755, 711.

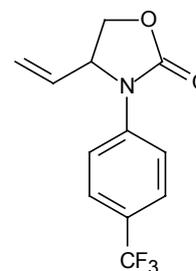
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.11 (dd, J= 8.7, 6.6 Hz, 1H, H5); 4.60 (t (aparente), J= 8.8 Hz, 1H, H5); 4.81 (m, 1H, H4); 5.37 (d, J= 10.2 Hz, 1H, =CH₂ cis); 5.38 (d, J= 16.8 Hz, 1H, =CH₂ trans); 5.78 (ddd, J= 17.5, 10.2, 8.0 Hz, 1H, -CH=); 7.11 (t(aparente), J=8.8 Hz, 1H arom.); 7.29 (m, 1H arom.); 7.55 (dd(aparente), J= 6.6, 2.9 Hz, 1H arom.).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 59.6 (C4), 67.0 (C5), 116.3, 116.7, 120.9, 121.1, 123.5, 134.0, 153.2, 155.3, 157.1 (C=O).

EM (m/e, %): 243/241 (31/90) [M⁺]; 184/182 (52/18); 158/156 (31/100) [M⁺ -C₃H₃NO₂]; 131/129 (22/68) [M⁺ -C₅H₆NO₂].

Análisis elemental: Calculado: C: 54.67%, H: 3.75%, N: 5.97%. Experimental: C: 54.40, 54.42 %, H: 3.67, 3.69 %, N: 5.59, 5.63 %.

**N-(4-trifluorometilfenil)-4-vinil-1,3-oxazolidin-3-ona,
3i**



Observaciones: De la columna cromatográfica se obtiene por este orden:

- 0.06 g de dibencilidenacetona.
- 0.82 g de un aceite que se identifica como **3i** (3.171 mmol, 73% de rdto.)

C₁₂H₁₀F₃NO₂ PM= 257.2 g/mol

P.f= Aceite.

Tr= 6.5 min. Condiciones CG= 100/1/15/240/10

IR (film) ν (cm⁻¹): 1758, 1616, 1523, 1395, 1328, 1207, 1123, 1069, 841, 755.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.14 (dd, J= 8.8, 5.8 Hz, 1H, H5); 4.61 (t (aparente), J= 8.8 Hz, 1H, H5); 4.91 (m, 1H, H4); 5.38 (d, J= 10.2, 1H, =CH₂ cis); 5.41 (d, J=17.5 Hz, 1H, =CH₂ trans); 5.80 (ddd, J=17.5, 10.2, 8.0 Hz, 1H, =CH-); 7.60 (s, 4 H aromáticos).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 58.9 (C4); 67.1 (C5); 120.2, 120.7, 124.1, 125.9, 134.1, 140.2, 155.1 (C=O).

EM (m/e,%): 258 (11) [M+1], 257 (69) [M⁺], 238 (19) [M⁺ - F], 212 (25), 198 (59), 172 (68) [M⁺ -C₃H₃NO₂], 145 (100) [M⁺ -C₅H₆NO₂].

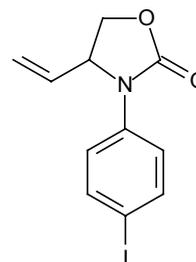
Análisis elemental: Calculado: C: 56.04 %, H: 3.92 %, N: 5.44 %. Experimental: C: 56.18, 56.38 %, H: 4.03, 3.95 %, N: 5.37, 5.46 %.

***N*-(4-yodofenil)-4-vinil-1,3-oxazolidin-3-ona, 3j**

Observaciones: La reacción se lleva a cabo en presencia de 1.5 eq. de **(Z)-1**.

De la columna cromatográfica se obtiene por este orden:

- 0.15 g de dibencilidenacetona.
- 0.06 g de una mezcla de **2j** y otro producto no identificado
- 0.57 g de un aceite que se identifica como **3j** (1.809 mmol, 60% de rdto.)



C₁₁H₁₀INO₂ PM= 315.1 g/mol

P.f.= 66-68 °C (éter/pentano).

Tr= 10.436 min. Condiciones: 100/1/15/240/10

IR (film) v (cm⁻¹): 1753, 1586, 1490, 1391, 1353, 1291, 1209, 1130, 1065, 822, 754.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.10 (dd, J= 8.8, 5.8 Hz, 1H, H5); 4.58 (t (aparente), J= 8.8 Hz, 1H, H5); 4.82 (m, 1H, H4); 5.35 (d, J= 10.2 Hz, 1H, =CH₂ cis); 5.37 (d, J= 17.5 Hz, 1H, =CH₂ trans); 5.77 (ddd, J= 17.5, 10.2, 8.0 Hz, 1H, -CH=); 7.22 (d, J= 8.7 Hz, 2H arom.); 7.65 (d, J= 8.7 Hz, 2 H arom.).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 59.2 (C4), 67.1 (C5), 88.6, 120.7, 122.8, 134.3, 136.8, 137.8, 159.5(C=O).

EM (m/e,%): 316 (14) [M⁺+1], 315 (100) [M⁺], 256 (16), 230 (37) [M⁺ -C₃H₃NO₂], 203 (24) [M⁺ -C₅H₆NO₂], 76 (20).

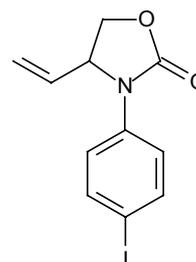
Análisis elemental: Calculado: C: 41.93%, H: 3.20%, N: 4.44%. Experimental: C: 42.66, 42.48 %, H: 3.13, 3.13 %, N: 4.24, 4.19 %.

***N*-(4-clorofenil)-4-vinil-1,3-oxazolidin-3-ona, 3k**

Observaciones: La reacción se lleva a cabo en presencia de 1.5 eq. de **(Z)-1**.

De la columna cromatográfica se obtiene por este orden:

- 0.11 g de dibencilidenacetona.
- 0.20 g de una mezcla de productos no identificados.
- 0.61 g de un aceite que se identifica como **3k** (2.720 mmol, 50% de rdto.)



C₁₁H₁₀ClNO₂ PM= 326 g/mol

P.f.= Aceite.

Tr= 8.830 min. Condiciones: 100/1/15/240/10

IR (film) v (cm⁻¹): 2915, 1745, 1494, 1390, 1204, 1125, 1095, 827, 754.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.10 (dd, J= 8.8, 5.8 Hz, 1H, H5); 4.57 (t (aparente), J= 8.8 Hz, 1H, H5); 4.82 (m, 1H, H4); 5.34 (d, J= 10.2 Hz, 1H, =CH₂ cis); 5.38 (d, J= 17.5 Hz, 1H, =CH₂ trans); 5.77 (ddd, J= 17.5, 10.2, 8.0 Hz, 1H, -CH=); 7.27-7.41 (m, 4 H arom.).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 59.3 (C4), 67.0 (C5), 120.7, 122.3, 128.8, 130.1, 134.3, 135.5, 155.3 (C=O).

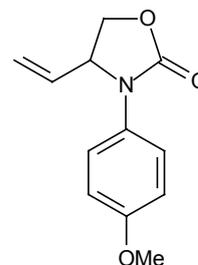
EM (m/e, %): 225/223 (35/100) [M^+]; 166/164(14/39), 140/138(23/69) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_3\text{NO}_2$], 113/111(18/57) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_6\text{NO}_2$].

***N*-(4-metoxifenil)-4-vinil-1,3-oxazolidin-3-ona, 3m**

Observaciones: La reacción se lleva a cabo en presencia de 1.5 eq. de **(Z)**-1.

De la columna cromatográfica se obtiene por este orden:

- 0.05 g de dibencilidenacetona.
- 0.22 g de una mezcla de productos identificados por CLG-EM[†] (ver parte teórica).
- 0.19 g de un aceite que se identifica como **3m** (0.854 mmol, 15% de rdto.).



$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ PM= 219.3 g/mol

Tr= 10.349 min. Condiciones: 100/1/15/240/10

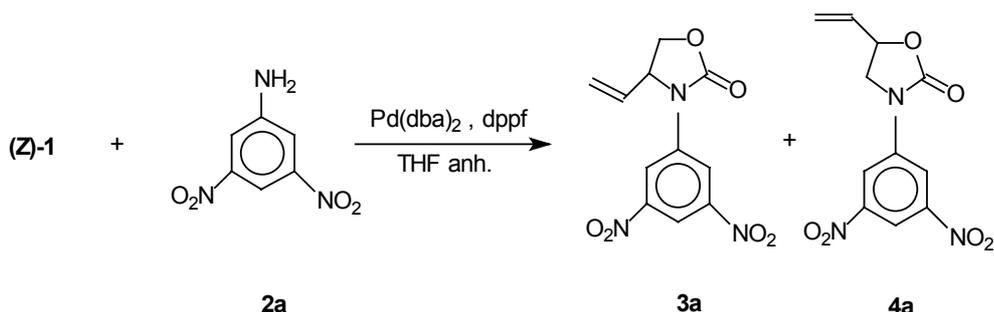
IR (film) ν (cm^{-1}): 2934, 1750, 1513, 1453, 1398, 1295, 1247, 1212, 1181, 1125, 1036, 829.

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.8 (s, 3H, -OMe); 4.09 (dd, J= 8.8, 6.6 Hz, 1H, H5); 4.57 (t (aparente), J= 8.8 Hz, 1H, H5); 4.75 (m, 1H, H4); 5.28 (d, J= 10.2 Hz, 1H, =CH₂ cis); 5.31 (d, J= 16.8 Hz, 1H, =CH₂ trans); 5.78 (ddd, J= 16.8, 10.2, 8.0 Hz, 1H, -CH=); 6.88 (d, J= 8.8 Hz, 2H arom.); 7.29 (d, J= 8.8 Hz, 2 H arom.).

EM (m/e,%): 219 (100) [M^+] 160 (28), 134 (51) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_3\text{NO}_2$], 107 (14) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_6\text{NO}_2$], 77 (14).

[†] El crudo de este experimento fue estudiado por CLG-EM y los picos que se observaron son atribuibles a los siguientes compuestos: la vinilaziridina **5m**, la pirrolina **6m**, y los compuestos **7m** y **10m**.

I.4.3.2. Reacción entre (Z)-1 y 3,5-dinitroanilina, 2a



Se sigue el mismo procedimiento experimental general del apartado I.4.3.1.

De la columna cromatográfica se obtiene por este orden:

- 0.08 g de dibencilidenacetona
- 0.11 g de **4a** (0.385 mmol, 15% de rdto.)
- 0.39 g de **3a** (1.408 mmol, 52% de rendimiento)

N-(3,5-dinitrofenil)-5-vinil-1,3-oxazolidin-2-ona, 4a

C₁₁H₉N₃O₆ PM= 279.1 g/mol

P.f.= 121-123 °C (CH₂Cl₂/pentano).

Tr= 13.271 min. Condiciones CG= 100/1/15/240/10

IR (film) v (cm⁻¹): 1760, 1545, 1473, 1397, 1346, 1211, 1161, 1115, 889, 729.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.95 (dd, J= 8.8, 7.3 Hz, 1H, H4); 4.37 (t (aparente), J= 8.8 Hz, 1H, H4); 5.24 (m, 1H, H5); 5.50 (d, J= 10.2 Hz, 1H, =CH₂ cis); 5.60 (d, J= 16.8 Hz, 1H, =CH₂ trans); 6.02 (ddd, J= 16.8, 10.2, 6.6 Hz, 1H, -CH=); 8.77 (s, 3H arom.)

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 50.1 (C4), 73.8 (C5), 113.1, 117.2, 120.9, 132.8, 140.6, 148.9, 153.8 (C=O).

DEPT: 50.1 (CH₂), 73.8 (CH), 113.1 (CH), 117.2 (CH), 120.9 (CH₂), 132.8 (CH).

EM (m/e, %): 279(17) [M⁺]; 235(60) [M⁺ - CO₂]; 234(73); 194(100) [M⁺ - C₃H₃NO₂]; 148(61); 75(64), 63(39).

Análisis elemental: Calculado: C: 47.30%, H: 3.25%, N: 15.05%. Experimental: C: 47.62, 47.71 %, H: 3.49, 3.35 %, N: 15.09, 15.18 %.

N-(3,5-dinitrofenil)-4-vinil-1,3-oxazolidin-2-ona, 3a

C₁₁H₉N₃O₆ PM= 279.1 g/mol

P.f.= 128-130 °C (CH₂Cl₂/pentano).

Tr= 12.448 min. Condiciones CG= 100/1/15/240/10

IR (film) v (cm⁻¹): 1753, 1547, 1474, 1387, 1349, 1213, 1109, 1057, 996, 756, 729.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.26 (dd, J= 8.7, 5.8 Hz, 1H, H5); 4.74 (t (aparente), J= 8.7 Hz, 1H, H5); 5.06 (m, 1H, H4); 5.54 (d, J= 10.2 Hz, 1H, =CH₂ cis); 5.60 (d, J= 16.8 Hz, 1H, =CH₂ trans); 5.87 (ddd, J=16.8, 10.2, 8.0 Hz, 1H, -CH=); 8.76 (s, 3H arom.)

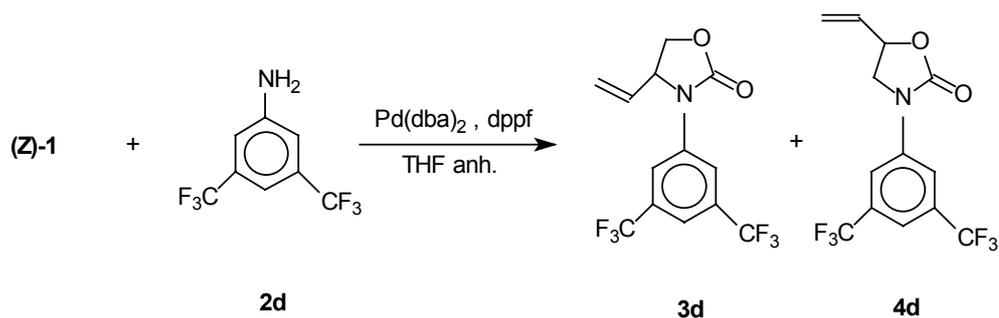
^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 59.0 (C4), 67.3 (C5), 113.5, 119.3, 122.5, 132.8, 139.7, 148.7, 154.4 (C=O).

DEPT: 59.0 (CH), 67.3 (CH_2), 113.5 (CH), 119.3 (CH), 122.5 (CH_2), 132.8 (CH)

EM (m/e, %): 279(58) [M^+]; 234(52); 220(51); 194(100) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_3\text{NO}_2$]; 148(51); 75(98), 63(61).

Análisis elemental: Calculado: C: 47.30%, H: 3.25%, N: 15.05%. Experimental: C: 47.66, 47.66 %, H: 3.43, 3.45 %, N: 14.85, 14.82 %.

I.4.3.3. Reacción entre (Z)-1 y 3,5-bis(trifluorometil)anilina, 2d



Se sigue el mismo procedimiento experimental general del apartado I.4.3.1

De la columna cromatográfica se obtiene por este orden:

- 0.09 g de dibencilidena cetona
- 0.056 g de una mezcla de **4d** y de **3d** (en relación 71/29 según CLG). Por tratamiento de esta mezcla se obtuvo aproximadamente un 4% de **4d** impuro.
- 0.640 g de **3d** como un aceite (2.84 mmol, 93% de rdto.).

N-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-vinil-1,3-oxazolidin-2-ona, 3d

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_6\text{NO}_2$ PM= 324.6 g/mol

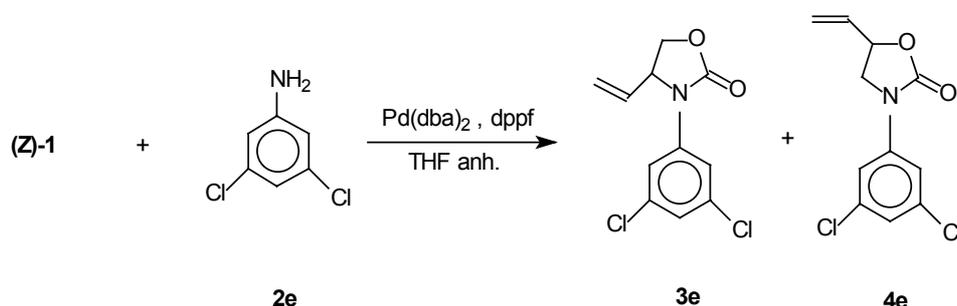
Tr= 6.035 min. Condiciones CG= 100/1/15/240/10

IR (film) ν (cm^{-1}): 1764, 1622, 1477, 1400, 1280, 1206, 1183, 1131, 1069, 991, 943, 884, 757, 701.

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.19 (dd, J= 8.8, 6.6 Hz, 1H, H5); 4.67 (t (aparente), J= 8.77 Hz, 1H, H5); 4.96(m, 1H, H4); 5.46 (d, J= 10.2 Hz, 1H, = CH_2 cis); 5.48 (d, J= 16.8 Hz, 1H, = CH_2 trans); 5.82 (ddd, J=16.8, 10.2, 8.0 Hz, 1H, -CH=); 7.63 (s, 1H arom.); 7.99 (s, 2 H arom.).

EM (m/e, %): 325(71) [M^+]; 280 (28); 266(77), 254(23), 240(100) [$\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_3\text{NO}_2$], 213(86) [$\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_6\text{NO}_2$], 163(22).

Análisis elemental: Calculado: C: 47.99%, H: 2.79%, N: 4.31%. Experimental: C: 48.40, 48.55 %, H: 3.06, 2.97 %, N: 4.27, 4.15 %.

N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-5-vinil-1,3-oxazolidin-2-ona, 4d*C₁₃H₉F₆NO₂ PM= 324.6 g/mol****Tr= 5.743 min. Condiciones CG= 100/1/15/240/10****¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.84 (dd, J= 8.8, 7.3 Hz, 1H, H4); 4.25 (t (aparente), J= 8.8 Hz, 1H, H4); 5.16 (m, 1H, H5); 5.51 (d, J= 10.2 Hz, 1H, =CH₂ cis); 5.57 (d, J= 16.8 Hz, 1H, =CH₂ trans); 6.00 (ddd, J=16.8, 10.2, 6.6 Hz, 1H, -CH=); 7.64 (s, 1H arom.), 8.03 (s, 2 H arom.)**EM (m/e, %):** 325(65) [M⁺]; 280 (26); 266(71), 240(100) [M⁺ -C₃H₃NO₂], 213(86) [M⁺ -C₅H₆NO₂], 163(25).**I.4.3.4. Reacción entre (Z)-1 y 3,5-dicloroanilina, 2e**

Se sigue el mismo procedimiento experimental general del apartado I.4.3.1

De la columna cromatográfica se obtiene por este orden:

- 0.07 g de dibencilidenacetona
- 0.05 g de una mezcla de bis-carbonato, (Z)-1, 4e y 3e en relación 60/11/29 según CG.
- 0.03 g de 4e (5% de rdto.).
- 0.64 g de 3e como un aceite (2.48 mmol, 80% de rdto.).

N*-(3,5-diclorofenil)-5-vinil-1,3-oxazolidin-2-ona, 4e*C₁₁H₉ClNO₂ PM= 257.9 g/mol****Tr= 9.825 min. Condiciones CG= 100/1/15/240/10****¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.73 (dd, J= 8.8, 6.6 Hz, 1H, H4); 4.13 (t (aparente), J= 8.8 Hz, 1H, H4); 5.09 (m, 1H, H5); 5.43 (d, J= 10.2 Hz, 1H, =CH₂ cis); 5.53 (d, J= 16.8 Hz, 1H, =CH₂ trans); 5.97 (ddd, J= 16.8, 10.2, 6.6 Hz, 1H, -CH=); 7.12 (s, 1H arom.), 7.49 (s, 2H arom.)**EM (m/e, %):** 261/259/257 (3/18/27) [M⁺], 258(4); 212(41), 176/174/172 (11/65/100) [M⁺ -C₃H₃NO₂], 149/147/145 (6/26/41) [M⁺ -C₅H₆NO₂].

***N*-(3,5-diclorofenil)-4-vinil-1,3-oxazolidin-2-ona, 3e**

C₁₁H₉ClNO₂ PM= 257.9 g/mol

P.f.= Aceite

Tr= 9.317 min. Condiciones CG= 100/1/15/240/10

IR (film) ν (cm⁻¹): 1756, 1592, 1566, 1452, 1390, 1347, 1204, 1139, 1101, 1067, 804.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.13 (dd, J= 8.8, 5.1 Hz, 1H, H5); 4.60 (t (aparente), J= 8.8 Hz, 1H, H5); 4.82 (m, 1H, H4); 5.41 (d, J= 10.2 Hz, 1H, =CH₂ cis); 5.42 (d, J= 17.5 Hz, 1H, =CH₂ trans); 5.80 (ddd, J= 17.5, 10.2, 8.0 Hz, 1H, -CH=); 7.12 (s, 1H arom.); 7.42 (s, 2 H arom.).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 58.8 (C4), 67.1 (C5), 118.7, 120.9, 124.4, 133.8, 135.1, 138.9, 154.7 (C=O).

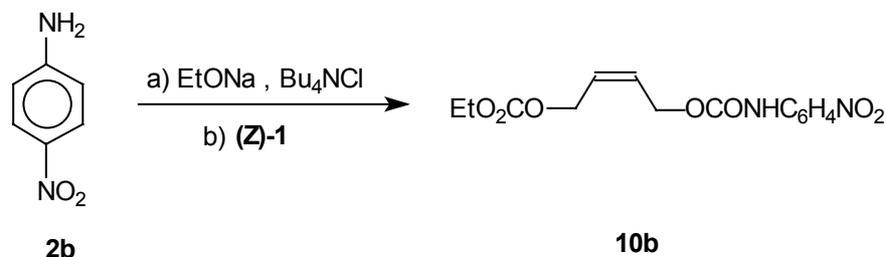
EM (m/e, %): 261/259/257 (6/57/87) [M⁺], 258(13); 212(27), 200(37), 198(57), 178(39), 176/174/172 (11/63/100) [M⁺ -C₃H₃NO₂], 149/147/145 (9/49/76) [M⁺ -C₅H₆NO₂]; 109(37).

Análisis elemental: Calculado C: 51.36%, H: 3.53%, N: 5.45%. Experimental: C: 51.23, 51.49 %, H: 3.79, 3.73 %, N: 5.14, 5.12 %.

I.4.4. OTROS EXPERIMENTOS

I.4.4.1 Reacción entre el bis-carbonato (Z)-1 y algunas anilinas en presencia de base pero ausencia de Pd

I.3.4.1.1. Preparación del carbamato-carbonato, 10b



En un balón de dos bocas de 25 mL de capacidad, provisto de agitación magnética se disuelven 0.60 g (4.344 mmol, 1 eq.) de 4-nitroanilina **2b**, 0.29 g (4.344 mmol, 1 eq.) de etóxido sódico[†] y 1.18 g (4.344 mmol, 1 eq.) de cloruro de tetrabutilamonio en 5 mL de THF anhidro. Se deja la reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, en un matraz Schlenk se disuelven 2.02 g (8.688 mmol, 2 eq.) de (Z)-1,4-bis(etoxicarboniloxi)but-2-eno en 5 mL de THF anhidro y esta disolución se adiciona al balón mediante un sistema de cánulas. Al cabo de 5 días se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas de eluyente de polaridad progresiva desde hexano hasta hexano/acetato de etilo 1/9. De esta manera se obtiene:

- 0.70 g de **10b** (2.170 mmol, 50% de rendimiento)
- una pequeña cantidad de mezcla del carbamato con otro producto minoritario que posiblemente sea el dicarbamato.
- 0.17 g de **2b** (28% recuperada).

Carbamato-carbonato, 10b

C₁₄H₁₆N₂O₇ PM = 324.2 g/mol

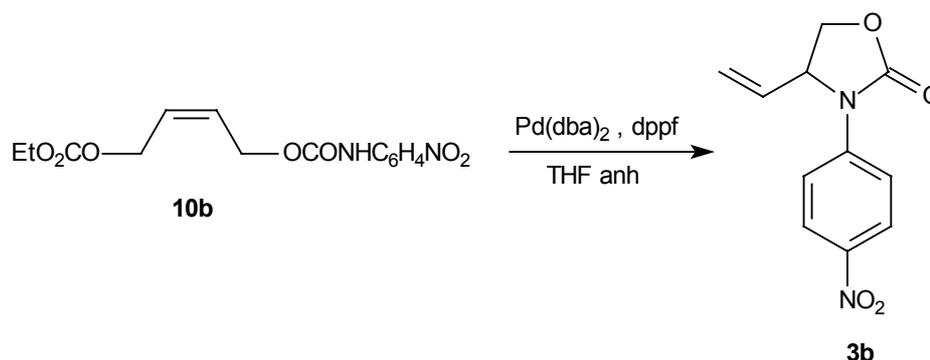
P.f.= 107-108 °C (CH₂Cl₂/pentano).

Tr= 8.457 min. Condiciones: 100/1/15/240/10

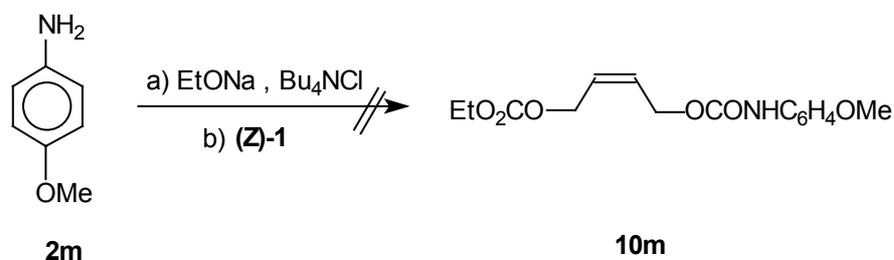
IR (film) ν (cm⁻¹): 3260, 2990, 1741, 1662, 1552, 1515, 1309, 1220, 1058, 851, 625.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.33 (t, J= 6.6 Hz, 3H, CH₃); 4.27 (q, j= 6.6 Hz, 2H, OCH₂); 4.75 (m, 4H, CH₂); 5.80 (m, 2H, =CH-); 7.02 (s(br), NH); 7.56 (d, 2H arom.); 8.21 (d, 2H arom.)

[†] La reacción también se llevó a cabo en presencia de hidruro sódico (1 eq.) obteniéndose el mismo resultado.

I.4.4.1.2. Obtención de *N*-(4-nitrofenil)-4-vinil-1,3-oxazolidin-2-ona, **3b**, a partir del carbamato-carbonato, **10b**, bajo catálisis por Pd(0)

En un balón de dos bocas de 25 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de argón, se disuelven 0.40 g (1.234 mmol, 1 eq.) del carbamato-carbonato **10b**, 0.03 g (0.062 mmol, 5% molar) de bis(dibencilidenacetona)paladio(0) y 0.10 g (0.185 mmol, 15% molar) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno en 10 mL de THF anhidro. El sistema y el disolvente son previamente desgasificados. La mezcla se mantiene bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente durante 2 días. La evolución de la reacción se sigue por CCF y por cromatografía de gases. Se comprueba la desaparición del producto de partida y la aparición de la *N*-(4-nitrofenil)-4-vinil-1,3-oxazolidin-2-ona, **3b**. En este caso no se aisló el producto final.

I.4.4.1.3. Intento de preparación del carbamato-carbonato, **10m**

Se sigue el mismo procedimiento experimental que en el apartado I.4.4.1.1. con las siguientes condiciones específicas:

4-metoxianilina, 2m: 0.40 g (3.25 mmol, 1 eq.)

Etóxido sódico[†]: 0.22 g (3.25 mmol, 1 eq.)

Cloruro de tetrabutilamonio: 0.04 g (3.25 mmol, 1 eq.)

(Z)-1,4-bis(etoxicarboniloxy)but-2-eno, (Z)-1: 1.51 g (6.50 mmol, 2 eq.)

Disolvente: 10 mL de THF anhidro

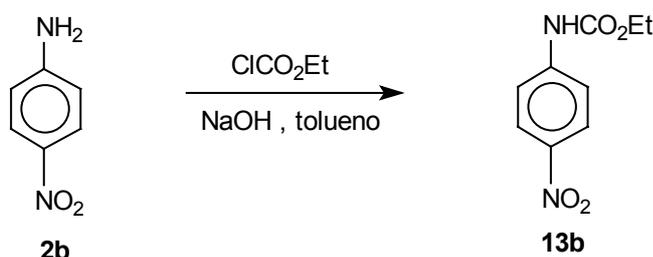
Temperatura: t amb/reflujo.

[†] La reacción también se llevó a cabo en presencia de hidruro sódico con el mismo resultado.

Al cabo de 3 días sólo se observa la recuperación de los productos de partida inalterados. Cuando la reacción se lleva a reflujo tampoco se observa formación del carbamato-carbonato.

I.4.4.2. Reacción entre *N*-etoxicarbonilanilinas y (*Z*)-1,4-bis(etoxicarbonilo)but-2-eno, (*Z*)-1

I.4.4.2.1. *N*-(4-nitrofenil)carbamato de etilo, **13b**



En un balón de 25 mL de capacidad, provisto de un embudo de adición compensada y agitación magnética, se introducen 0.30 g. (2.174 mmol, 1eq.) de 4-nitroanilina **2b** y se disuelven en 10 mL de tolueno. La solución se enfría entre 0 y -10°C y se adiciona lenta y simultáneamente 0.25 mL (0.281 g, 2.608 mmol, 1.2 eq.) de cloroformiato de etilo y una solución formada por 0.10 g de NaOH y 0.3 mL de agua. Cuando se finaliza la adición, la mezcla de reacción se deja a T ambiente durante una noche. A continuación se filtra la mezcla y se extrae con tolueno/agua en primer lugar y con éter/agua en segundo lugar. Se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene 0.43 g de **13b** (2.07 mmol, 95 % de rdt.).

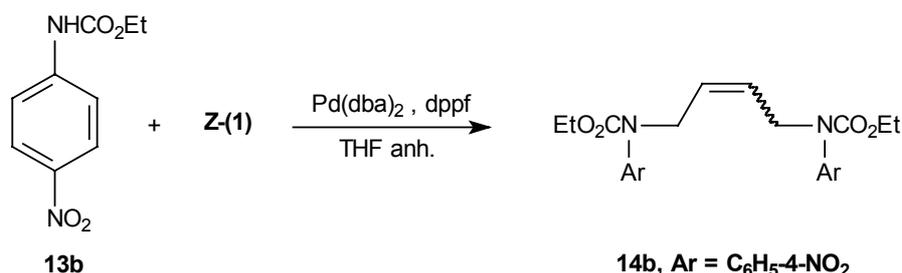
N-(4-nitrofenil)carbamato de etilo, **13b**

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ **PM = 210.3 g/mol**

P.f.= 123-124 °C (CH₂Cl₂/pentano)

IR (film) ν (cm⁻¹): 3420, 2998, 1735, 1650, 1536, 1240, 1058, 870, 659.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.30 (t, J= 6.6 Hz, 3H, CH₃); 4.22 (q, j= 6.6 Hz, 2H, OCH₂); 7.02 (s(br), NH); 7.35-8.3 (m, 4H arom.)

I.3.4.2.2. Reacción entre *N*-(4-nitrofenil)carbamato de etilo, **13b** y (*Z*)-1,4-bis(etoxicarboniloxi)but-2-eno, (*Z*)-**1**

Se sigue la misma metodología del apartado I.4.4.1.2. con las siguientes condiciones:

***N*-(4-nitrofenil)carbamato de etilo, 13b:** 0.12 g (0.571 mmol, 1eq.)
(*Z*)-1,4-bis(etoxicarboniloxi)but-2-eno, (*Z*)-1: 0.16 g (0.689 mmol, 1.2eq.)
Bis(dibencilidenacetona)paladio(0): 0.015 g (0.029 mmol, 5 % molar)
1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno: 0.048 g (0.087 mmol, 15% molar)
Disolvente: 7 mL THF anhidro
Temperatura : T amb.
Tiempo de reacción: 1 día

Una vez acabada la reacción se evapora el disolvente a presión reducida y se obtiene un residuo que se cromatografía sobre gel de sílice de 230-400 mesh. Con hexano en primer lugar y seguidamente con mezclas de hexano-acetato de etilo de polaridad progresiva. De esta manera se obtiene:

- trazas de dibencilidenacetona
- 0.12 g de **14b** (0.244 mmol, 85% de rdto.).

1*N*,4*N*-bis(etoxicarboniloxi)-1*N*,4*N*-bis(4-nitrofenil)-2-buten-1,4-diamina, 14b

C₂₂H₂₄N₄O₈ PM= 472.159 g/mol

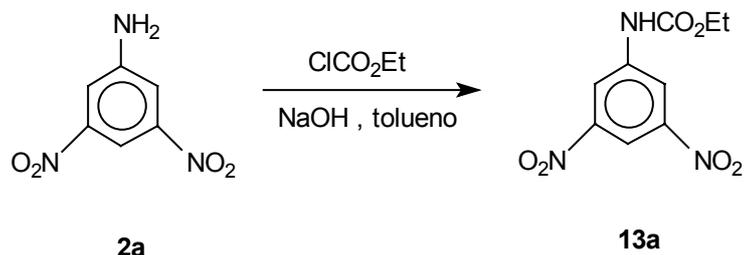
P.f.= 125-126 °C

IR (film) ν (cm⁻¹): 1717, 1594, 1508, 1450, 1384, 1335, 1219, 1153, 1055, 849.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.25 (t, 6H); 4.21 (q, 4H); 4.35 (m, 4H); 5.70 (m, 2H); 7.35 (d, 4H); 8.17 (d, 4H).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.4, 51.2, 62.5, 124.2, 125.5, 128.3, 144.8, 147.8, 154.4.

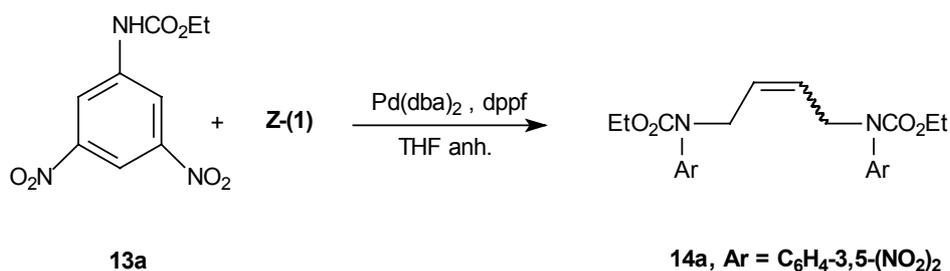
Análisis elemental: Calculado: C: 55.91%, H: 5.12%, N: 11.86%. Experimental: C: 56.32, 56.35 %, H: 5.37, 5.43 %, N: 11.32, 11.32 %.

I.3.4.2.3. Preparación del *N*-(3,5-dinitrofenil)carbamato de etilo, **13a**

En un balón de 25 mL de capacidad provisto de refrigerante y agitación magnética se introducen 0.36 g. (1 eq., 1.96 mmol) de 3,5-dinitroanilina, **2a** y 10 mL de tolueno. La solución se enfría entre 0 y -10 °C y se adiciona lenta y simultáneamente 0.225 mL (0.255 g, 1.2 eq., 2.352 mmol) de cloroformiato de etilo y una solución formada por 0.09 g de NaOH y 0.3 mL de agua. Cuando se finaliza la adición, la mezcla de reacción se deja a t ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla y se extrae con tolueno/agua en primer lugar y con éter/agua en segundo lugar. Se secan las fases orgánicas combinadas con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene 0.464 g de **13a** (1.82 mmol, 93 % de rdt.).

***N*-(3,5-dinitrofenil)carbamato de etilo, 13a**

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.36 (t, J= 6.6 Hz, 3H, CH₃); 4.32 (q, j= 6.6 Hz, 2H, OCH₂); 7.30 (s(br), NH); 8.66 (s, 2H arom.), 8.69 (s, 1H arom.)

I.3.4.2.4. Reacción entre *N*-(3,5-dinitrofenil)carbamato de etilo **13a** y (*Z*)-1,4-bis(etoxicarboniloxi)but-2-eno, (*Z*)-1

Se sigue la misma metodología del apartado I.4.4.1.2. con las siguientes condiciones:

***N*-(3,5-dinitrofenil)carbamato de etilo, 13a:** 0.35 g (1.372 mmol, 1eq.)
(*Z*)-1,4-bis(etoxicarboniloxi)but-2-eno, (*Z*)-1: 0.38 g (1.646 mmol, 1.2eq.)
Bis(dibencilidenacetona)paladio(0): 0.036 g (0.069 mmol, 5 % molar)
1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno 0.114 g (0.206 mmol, 15% molar)
Disolvente: 10 mL THF anhidro

Temperatura : t amb.

Tiempo de reacción: 1 día

Una vez acabada la reacción se evapora el disolvente a presión reducida y se obtiene un residuo que se cromatografía sobre gel de sílice de 230-400 mesh. Con hexano en primer lugar y seguidamente con mezclas de hexano-acetato de etilo de polaridad progresiva. De esta manera se obtiene:

- 0.04 g de dibencilidenacetona
- 0.18 g de **14a** (0.324 mmol, 47 % de rdto.).

1*N*,4*N*-bis(etoxicarboniloxi)-1*N*,4*N*-bis(3,5-dinitrofenil)-2-buten-1,4-diamina, 14a

C₂₂H₂₂N₆O₁₂ PM= 562.129 g/mol

P.f=171-172 °C

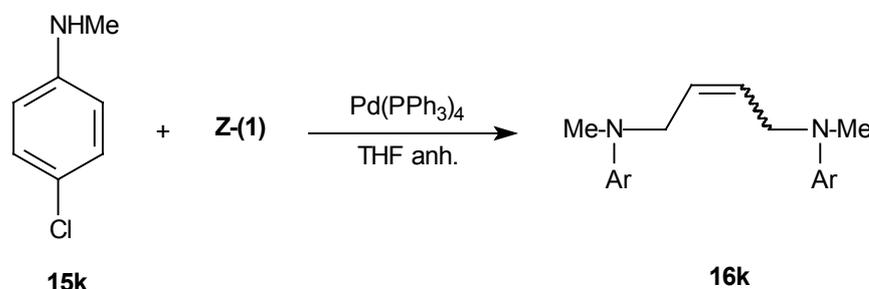
IR (film) ν (cm⁻¹): 1717, 1542, 1447, 1223, 1074, 732.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.30 (t, 6H); 4.28 (q, 4H); 4.48 (m, 4H); 5.86 (m, 2H); 8.50 (s, 4H); 8.84 (s, 2H).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.1, 50.9, 63.2, 115.1, 124.8, 128.4, 144.2, 148.3, 154.0.

Análisis elemental: Calculado: C: 46.96%, H: 3.94%, N: 14.95%. Experimental: C: 45.19, 45.58 %, H: 3.75, 3.80 %, N: 13.61, 13.60 %.

I.3.4.2.5. Reacción entre *N*-metil-4-cloroanilina, 15k y (Z)-1,4-bis(etoxicarboniloxi)but-2-eno, (Z)-1



Se sigue el mismo procedimiento experimental del apartado I.4.4.1.2. con las siguientes condiciones:

- ***N*-metil-4-cloroanilina, 15k:** 0.50 g. (3.53 mmol, 1 eq.)
- **(Z)-1,4-bis(etoxicarboniloxi)but-2-eno, (Z)-1 :** 1.64 g. (7.062 mmol, 2 eq.)
- **Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0):** 0.42 g (0.353 mmol, 10 % molar)
- **Disolvente:** 10 mL THF anhidro
- **Temperatura :** t amb.
- **Tiempo de reacción:** 2 días

Una vez acabada la reacción se evapora el disolvente a presión reducida y se obtiene un residuo que se cromatografía sobre gel de sílice. Con hexano en primer lugar

y seguidamente con mezclas de hexano-acetato de etilo de polaridad progresiva. De esta manera se obtiene:

- 0.17 g de **16k** (0.506 mmol, 29% de rdto.).
- trazas de *N*-metil-4-cloroanilina y $\text{ClH}_5\text{C}_6\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{CH}=\text{CH-CH}_2\text{OCO}_2\text{Et}$ que fueron identificados por CG-EM.

1*N*,4*N*-(dimetil)-1*N*,4*N*-bis(4-nitrofenil)-2-buten-1,4-diamina, **16k**

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2$ PM= 334.100 g/mol

P.f.= 105-106 °C.

Tr= 16.575 min. Condiciones CG= 100/1/15/240/10

IR (film) ν (cm^{-1}): 1594, 1498, 1353, 1223, 1193, 1107, 964, 806.

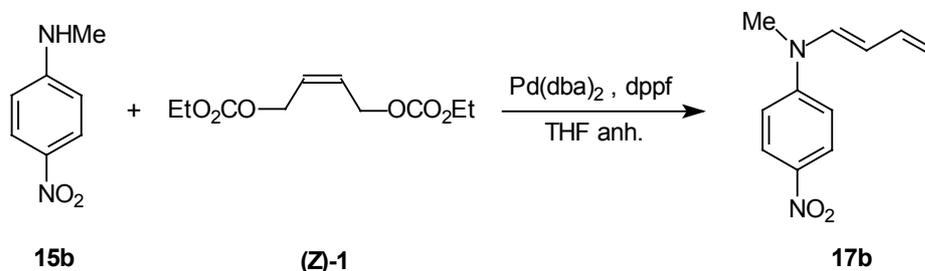
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.86 (s, 6H); 3.85 (s, 4H); 5.55 (m, 2H); 6.59 (d, 4H); 7.13 (d, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 38.2, 54.2, 113.7, 121.3, 127.4, 128.8, 148.0.

EM (m/e, %): 338/336/334 (4/28/29) [M^+], 195/194/193 (37/44/100), 158/156/154 (64/23/69), 143/141/139 (20/44/33)

Análisis elemental: Calculado: C: 64.65%, H: 6.03%, N: 8.38%. Experimental: C: 64.45, 64.45 %, H: 6.07, 5.99 %, N: 8.17, 8.12 %.

I.3.4.2.5. Reacción entre *N*-metil-4-nitroanilina, **15b** y (Z)-1,4-bis(etoxicarboniloxi)but-2-eno, (Z)-1



Se sigue el mismo procedimiento experimental del apartado I.4.4.1.2. con las siguientes condiciones:

- *N*-metil-4-nitroanilina, **15b**: 0.50 g. (3.28 mmol, 1 eq.)
- (Z)-1,4-bis(etoxicarboniloxi)but-2-eno, **(Z)-1** : 1.52 g. (6.56 mmol, 2 eq.)
- Bis(dibencilidenacetona)paladio(0)[†]: 0.084 g (0.16 mmol, 15 % molar)
- 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno 0.21 g (0.409 mmol, 15% molar)
- Disolvente: 10 mL THF anhidro
- Temperatura : t amb.
- Tiempo de reacción: 5 días

[†] Esta reacción también se realizó con tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) como catalizador obteniéndose el mismo resultado.

Una vez acabada la reacción se evapora el disolvente a presión reducida y se obtiene un residuo que se cromatografía sobre gel de sílice con hexano en primer lugar y seguidamente con mezclas de hexano-acetato de etilo de polaridad progresiva. De esta manera se obtiene:

- trazas de dibencilidenacetona
- 0.18 g de **17b** (0.324 mmol, 47 % de rdto.).

N*-(metil)-*N*-(1,3-butadienil)-4-nitroanilina, **17b*

C₁₁H₁₂N₂O₂ PM= 204.4 g/mol

P.f.: 58 °C.

Tr= 9.176 min. Condiciones CG= 100/1/15/240/10

IR (film) ν (cm⁻¹): 1599, 1498, 1475, 1442, 1336, 1314, 1203, 1113, 1088, 995, 918, 831, 783, 746.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.30 (s, 3H, -CH₃); 5.17 (d, J= 10.2 Hz, 1H); 5.30 (d, J= 16.8 Hz, 1H); 5.79 (dd, J= 10.9, 8.05 Hz, 1H); 6.11 (d, J= 7.3 Hz, 1H); 6.45 (dt, J= 16.8, 10.9 Hz, 1H); 6.78 (d, 2H arom.); 8.14 (d, 2H arom.)

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 39.9, 112.5, 118.6, 121.9, 125.7, 131.0, 131.5, 139.1, 152.1.

EM (m/e, %): 204(100) [M⁺], 189(56); 157(24); 143(53); 115(25); 42(47).

CAPÍTULO II

PERFLUOROALQUILACIÓN DE AROMÁTICOS

INTRODUCCIÓN Y PRECEDENTES

II.1.1. Compuestos orgánicos con cadenas perfluoroalquílicas

La introducción de una cadena perfluoroalquílica en una molécula orgánica da lugar a importantes cambios de sus propiedades físicas y de su reactividad química. Los compuestos polifluorados presentan una elevada estabilidad térmica y química, resistencia al agua, y además reducen considerablemente la tensión superficial tanto en sistemas acuosos como en disolventes orgánicos¹.

Estas moléculas polifluoradas presentan una multitud de aplicaciones en diferentes campos como por ejemplo polímeros, fármacos, colorantes, tensioactivos, productos agrícolas, compuestos biológicamente activos etc...

Este segundo capítulo de la presente Tesis Doctoral estudia un nuevo método para la preparación de compuestos que contengan cadenas perfluoroalquílicas. Por esta razón, a continuación se hará énfasis en este tipo de compuestos describiendo algunas de sus aplicaciones y métodos de obtención¹.

II.1.2. Aplicaciones de los compuestos perfluorados

II.1.2.1. Tensioactivos, repelentes textiles y colorantes

La elevada hidrofobicidad y oleofobicidad que presentan las moléculas que contienen grupos perfluoroalquílicos permite su utilización como agentes tensioactivos, con aplicaciones industriales. De esta manera, estas moléculas consiguen reducir la tensión superficial acuosa. Los "fluorotensioactivos" presentan una serie de propiedades específicas como la gran estabilidad frente a ácidos, álcalis, oxidantes, reductores, además de una elevada estabilidad térmica

Por otro lado, los compuestos poli y perfluorados han sido ampliamente utilizados para la modificación de materiales textiles. Estos materiales modificados en su superficie están protegidos de la contaminación química y física. Por último, dado que los compuestos polifluorados disminuyen la energía de las interacciones intermoleculares y el calor de evaporación, la incorporación de una cadena perfluoroalquílica mejora notablemente las propiedades de los colorantes, por ejemplo, de los colorantes azóicos.

¹ Ed. Banks, R.E.; Smart, B.E.; Tatlow, J.C.; *Organofluorine Chemistry. Principles and Commercial Applications*. Plenum Press. New York, 1994.

II.1.2.2. Compuestos biológicamente activos

En los últimos años se ha despertado un gran interés por las importantes aplicaciones de los perfluoroalcanos en el campo de la medicina y de la biología. Los perfluoroalcanos son biológicamente inertes y presentan una elevada capacidad de disolver gases. Estas propiedades únicas los convierte en excelentes agentes para transportar gases respiratorios (como O₂)¹.

Para el uso como sangre artificial o como agentes de contraste, los perfluoroalcanos, inmiscibles en sistemas acuosos, deben ser previamente emulsionados con agua. Los carbohidratos perfluoroalquilados dan buenos resultados como emulsionantes del agua en hidrocarburos fluorados. De esta manera estas emulsiones pueden tener importantes aplicaciones biomédicas (*“drug targeting”*) debido a que la cabeza hidrofílica del azúcar es susceptible de reconocimiento por receptores específicos².

Por otro lado, el uso de compuestos perfluorados en la síntesis de compuestos biológicamente activos también tiene actualmente un papel importante. Estos compuestos presentan diferentes formas de actividad biológica. Algunas de estas aplicaciones se presentan en la **figura 12**³.

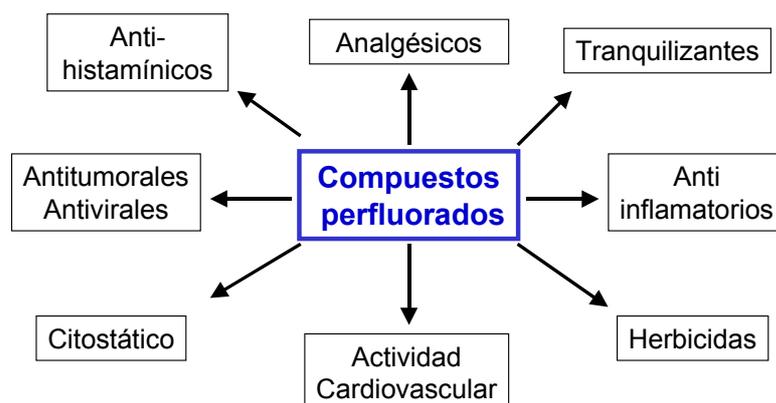


Figura 12. Aplicaciones de compuestos poli y perfluorados obtenidos por perfluoroalquilación de sustratos aromáticos o heteroaromáticos en el campo de la medicina o de la biología.

Aunque el manejo de fármacos es notablemente eficiente, ocasionalmente fármacos con efectos adversos son generados o introducidos en la corriente sanguínea. Una alternativa para eliminar estos productos de la sangre puede ser el uso de reactivos fluorados, los cuales podrían interaccionar con el sustrato y ser fácilmente eliminado. A continuación se describe un ejemplo concreto de esta última aplicación. El colesterol no es soluble en perfluorodecano a temperatura ambiente, pero aquel puede ser solubilizado tras la adición de 10 equivalentes de 2-perfluorooctiletanol (CF₃(CF₂)₈CH₂CH₂OH). La

² Mietchen, R.; Zur, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 531.

³ Deev, L.E., Nazarenko, T.I., Pashkevich, K.I., Ponomarev, V.G., *Russian Chemical Reviews*, **1992**, 61(1), 40.

solubilización del colesterol se explica a partir de la formación de una “cortina fluorada” alrededor de la molécula a través de las interacciones interactivas entre los grupos hidroxilo del 2-perfluorooctiletanol y los hidroxilos del colesterol (**figura 13**). Una infusión intravenosa de una emulsión de perfluorodecano disminuye el nivel de colesterol en sangre⁴.

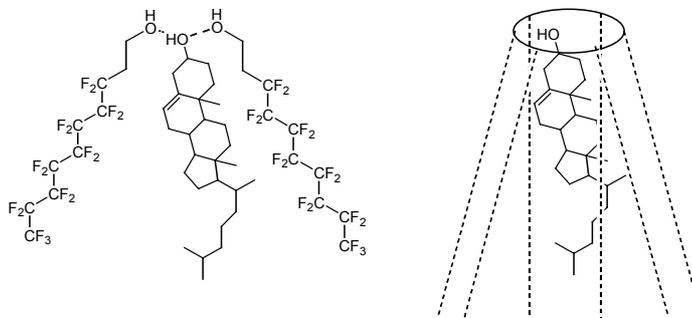


Figura 13. Formación de una “cortina fluorada” alrededor del colesterol. Ejemplo de aplicación de compuestos fluorados en el campo de la medicina

II.1.3. Métodos de obtención. Introducción de cadenas perfluoroalquílicas en moléculas orgánicas

Los haluros de perfluoroalquilo son reactivos muy utilizados para la introducción de cadenas perfluoroalquílicas en moléculas orgánicas⁵.

Uno de los métodos más utilizados para perfluoroalquilar compuestos orgánicos consiste en la adición de yoduros de perfluoroalquilo a dobles enlaces. Estas reacciones se llevan a cabo en presencia de iniciadores radicalarios⁶, mediante excitación térmica o fotoquímica⁷, o por adición de metales o complejos de metales de transición⁸. Más recientemente se han descrito otros métodos de perfluoroalquilación de sistemas insaturados basados en una iniciación electroquímica⁹ o en la adición de trietilborano¹⁰ o de ditionito sódico¹¹, o simplemente de trifenilfosfina¹².

La energía del enlace C-I en yoduros de perfluoroalquilo es baja. Esto permite una fácil disociación para dar lugar, en presencia de un dador de electrones, al radical $\text{R}_F \bullet$ y I^- , ya sea por excitación térmica, fotoquímica o electroquímica. Los radicales $\text{R}_F \bullet$ son altamente reactivos y pueden ser estabilizados a través de la adición a dobles enlaces

⁴ Horváth, I.T. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 641-650.

⁵ Haszeldine, R.N. *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 307

⁶ a) Brace, N.O. *J. Org. Chem.* **1992**, *37*, 2429. b) Twieg, R.J.; Rabolt, J.F. *Macromolecules*, **1988**, *21*, 1806-1811.

⁷ Emeleus, H.J.; Haszeldine, R.N. *J. Chem. Soc.*, **1949**, 2948-2952.

⁸ Dolbier, Jr. W.R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1557-1584.

⁹ Dapremont, C.; Calas, P.; Commeyras, A.; Amatore, C. *J. Fluorine Chem.* **1992**, *56*, 249.

¹⁰ a) Takeyama, Y.; Ichinose, Y.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3159. b) Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Synlett*, **1998**, 1351.

¹¹ a) Rong, G.-B.; Keese, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5615. b) Huang, W.-F. *J. Fluorine Chem.* **1992**, *58*, 1. c) Mietchen, R.; Zur, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 531.

¹² Lumbierres, M.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4061.

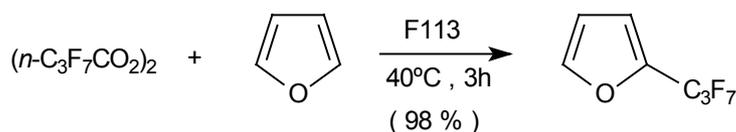
C=C. Esta adición a un doble enlace da lugar a un producto del tipo 1-R_F-2-yodo, el cual posteriormente suele ser transformado mediante una hidrogenolisis del enlace C-I o una eliminación de HI, obteniéndose así el producto no yodado. La adición y posterior transformación está favorecida en el caso de tener olefinas ricas en electrones, debido al carácter electrófilo del radical R_F•.

En la bibliografía se encuentran numerosos trabajos donde se describe reacciones iniciadas por los diferentes métodos previamente citados, los cuales se encuentran resumidos en un artículo de revisión¹³. Sin embargo todos estos métodos presentan algún inconveniente y por tanto todavía existe la necesidad de buscar nuevas alternativas.

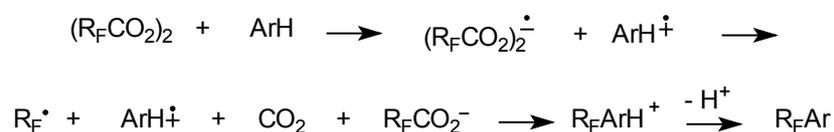
II.1.4. Precedentes de perfluoroalquilación de compuestos aromáticos

En la literatura se encuentran algunos ejemplos donde se postula un mecanismo de tipo SET en la perfluoroalquilación de compuestos aromáticos. Esta reacción, aunque formalmente es una sustitución, mecanísticamente implica inicialmente la adición al sustrato aromático.

La utilización de peróxidos de perfluorodiacilo ha sido más ampliamente desarrollada. Existen numerosos ejemplos de perfluoroalquilación de compuestos aromáticos y heteroaromáticos usando reactivos del tipo (n-R_FCO₂)₂ como fuente del grupo perfluoroalquilo (**esquema 25**). En presencia de sistemas π-excedentes en electrones, tanto olefinas como compuestos aromáticos, los peróxidos de perfluoro-n-alquildiacilo, sufren una transferencia electrónica, seguida de descarboxilación para dar lugar finalmente al aducto correspondiente en buenos rendimientos (**esquema 26**)¹⁴.



Esquema 25. Perfluoroalquilación de furano con peróxidos de diacilo.

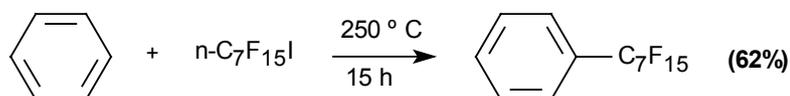


Esquema 26. Transferencia electrónica al peróxido de perfluorodiacilo en presencia de compuestos aromáticos.

¹³ Dolbier, Jr. W.R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1557.

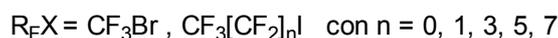
¹⁴ Zhao, C.; Zhou, R.; Pan, H.; Jin, X.; Qu, Y.; Wu, C.; Jiang, X. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2009-2013.

Se obtienen buenos resultados mediante procesos radicalarios cuando un compuesto aromático se calienta en presencia de yodofluoroalcanos¹⁵. En el **esquema 27** se muestra un ejemplo de la adición de radicales de perfluoroalquilo a benceno bajo condiciones térmicas dando lugar al producto de perfluoroalquilación con buen rendimiento.



Esquema 27. Adición de yoduros de perfluoroalquilo a benceno bajo condiciones térmicas.

Por otro lado Wakselman y colaboradores describen la perfluoroalquilación de compuestos aromáticos con yoduros de perfluoroalquilo en presencia de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ó Zn/SO_2 ¹⁶ (**esquema 28**). Se requiere la presencia de sustituyentes fuertemente electrondonadores en el anillo aromático para que la reacción tenga éxito, de manera que se obtienen buenos rendimientos con anilinas y fenoles. En este caso, la alquilación tiene lugar en las posiciones *orto* y *para* respecto a dicho sustituyente. En el caso del tolueno y de la piridina la perfluoroalquilación no es selectiva.



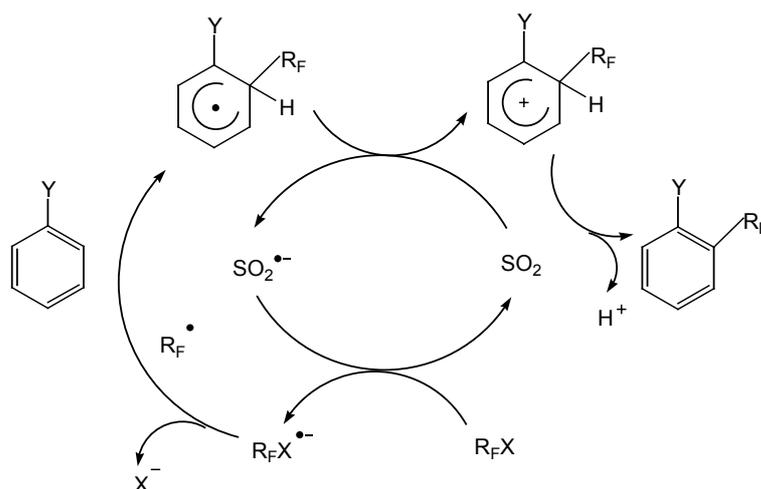
Wakselman

Esquema 28. Perfluoroalquilación de compuestos aromáticos inducida por precursores del radical-anión del SO_2 .

Este método implica el uso del radical-anión del SO_2 como iniciador del mecanismo radicalario. Estas observaciones son compatibles con la formación de un intermedio radicalario fuertemente electrófilo $\text{R}_\text{F} \cdot$. Por tanto, el mecanismo de la reacción se puede interpretar como una alquilación aromática radicalaria y se representa en el **esquema 29**.

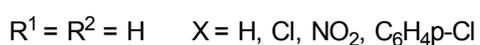
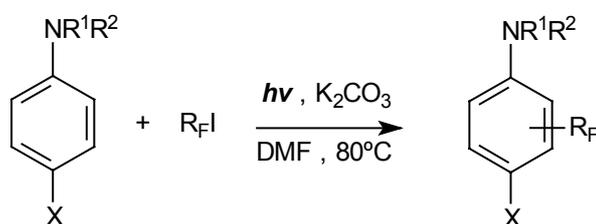
¹⁵ Tiers, G.V.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5513.

¹⁶ Tordeux, M.; Langlois, B.; Wakselman, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1990**, 2293.



Esquema 29. Mecanismo de perfluoroalquilación de compuestos aromáticos inducida por precursores del radical-anión del SO_2

Chen y colaboradores describen un método de perfluoroalquilación directa de aminas aromáticas inducida fotoquímicamente¹⁷ (**esquema 30**). En este caso se obtienen mezclas de productos sustituidos en *para* y *orto*, y en ningún caso se obtienen derivados perfluoroalquilados en el átomo de nitrógeno. La presencia de grupos electronatrayentes en el anillo disminuye considerablemente el rendimiento de la reacción.



Chen y col.

Esquema 30. Reacción fotoinducida entre yoduros de perfluoroalquilo y aminas aromáticas.

Este método se basa en una transferencia electrónica fotoinducida (*PET*) entre la arilamina y el $\text{R}_\text{F}\text{I}$. En 1953 Haszeldine¹⁸ describe por primera vez la formación de un complejo de transferencia de carga entre yoduros de perfluoroalquilo y aminas (**figura 14**). Esto fue confirmado más tarde por Pullin¹⁹.

¹⁷ Chen, Q.-Y.; Li, Z.-T.; Zhou, C.M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1993**, 2457-2462.

¹⁸ Haszeldine R.N. *J. Chem. Soc.* **1953**, 26, 22.

¹⁹ Cheetham, N.F.; Pullin, A.D.E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1965**, 418.

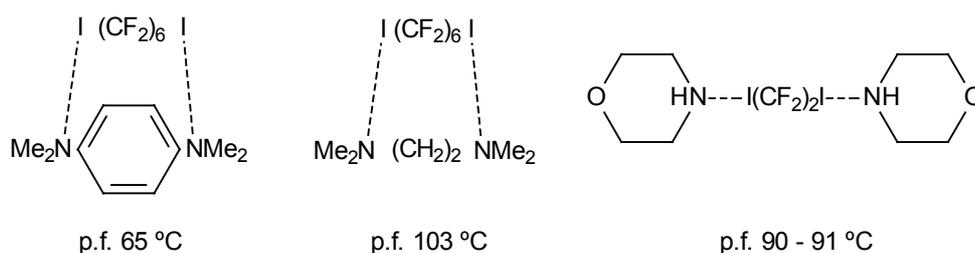
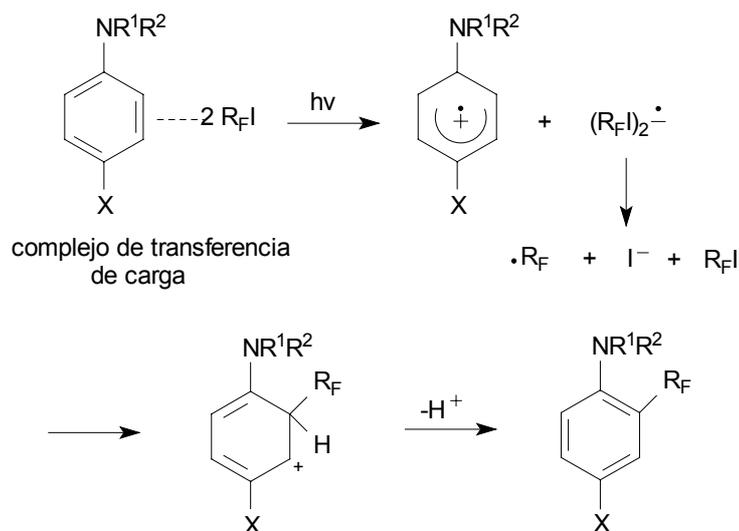


Figura 14. Complejos de transferencia de carga entre yoduros de perfluoroalquilo y aminas.

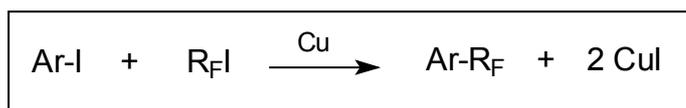
Teniendo en cuenta estos resultados previos, se propone el mecanismo que se muestra en el **esquema 31**. Este consiste en primer lugar en la formación del complejo de transferencia de carga entre el yoduro o diyoduro de perfluoroalquilo y la amina, el cual bajo irradiación UV da lugar a la formación del radical-catión correspondiente, el radical $R_F \cdot$ y el anión I^- . La combinación del radical catión y el radical $R_F \cdot$ genera el catión aromático, el cual después de la desprotonación da lugar al correspondiente producto perfluoroalquilado.



Esquema 31. Mecanismo de perfluoroalquilación fotoinducida de compuestos aromáticos.

Sin embargo, el procedimiento más utilizado para la perfluoroalquilación de compuestos aromáticos es el acoplamiento cruzado de tipo Ullmann de yoduros de arilo con yoduros de perfluoroalquilo en presencia de cobre y en un disolvente polar aprótico (DMF o DMSO) a 130°C ²⁰ (**esquema 32**).

²⁰ a) McLoughlin, V.C.R.; Thrower, J. *Tetrahedron*, **1969**, 25, 5921-5940. b) Yoshino, N.; Kitamura, M.; Seto, T.; Shibata, Y.; Abe, M.; Ogino, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 2141-2144.

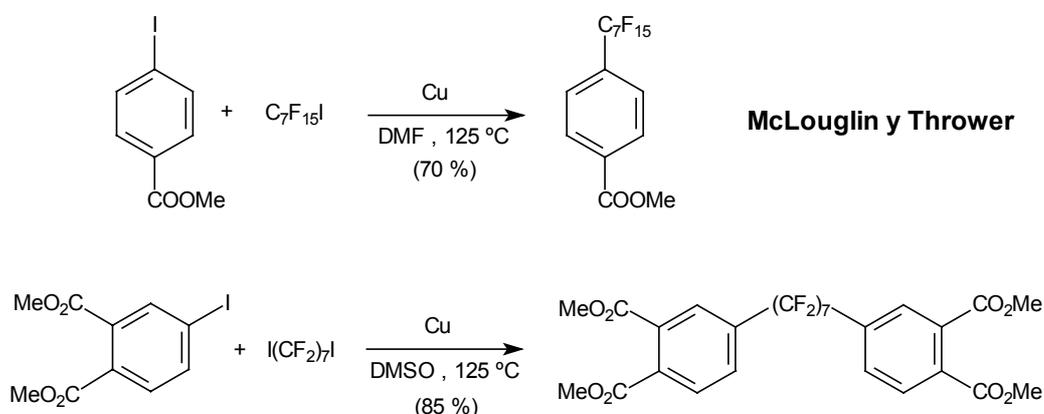


Esquema 32. Acoplamiento tipo Ullmann entre yoduros de arilo y yoduros de perfluoroalquilo.

La sustitución ocurre en el anillo aromático exclusivamente en la posición del yodo. Esta síntesis es aplicable a una amplia gama de 1-yodoperfluoroalcanos. El uso de bromuros de perfluoroalquilo en lugar del correspondiente yoduro requiere condiciones de reacción más vigorosas y se obtienen rendimientos menores.

La reacción se ha llevado a cabo con una extensa gama de compuestos aromáticos, sustituidos con diferentes grupos: alquilo, nitro, éster carboxílico, amino, hidroxilo, etc... dando lugar al correspondiente producto perfluoroalquilado en buenos rendimientos. La reacción es también aplicable al uso de α,ω -diyodoperfluoroalcanos $\text{I}(\text{CF}_2)_n\text{I}$ dando lugar a α,ω -diarilperfluoroalcanos

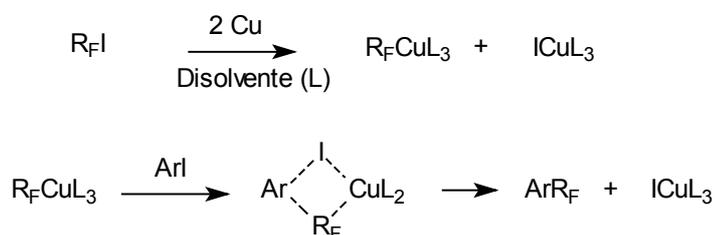
En comparación con otros métodos, éste ofrece algunas ventajas: las cadenas perfluoroalquílicas se introducen en posiciones predeterminadas en el núcleo aromático, los productos son isoméricamente puros y se extiende a una amplia gama de sustituyentes. Algunos ejemplos de esta reacción se muestran en el **esquema 33**.



Esquema 33. Ejemplos de perfluoroalquilación de yoduros aromáticos con yoduros de perfluoroalquilo en presencia de Cu.

McLoughlin y Thrower proponen un mecanismo en dos etapas: una primera metalación entre el yoduro de perfluoroalquilo y el cobre para dar lugar a la formación de un complejo intermedio perfluoroalquilcobre seguida de la reacción con el haluro aromático para formar el producto perfluoroalquilado esperado (**esquema 34**). Evidentemente esta reacción requiere cantidades estequiométricas o, en algunos casos, un exceso de cobre. Por otro lado, cabe destacar la importancia de llevar a cabo la reacción en presencia de un disolvente coordinante como el DMSO que sea capaz de

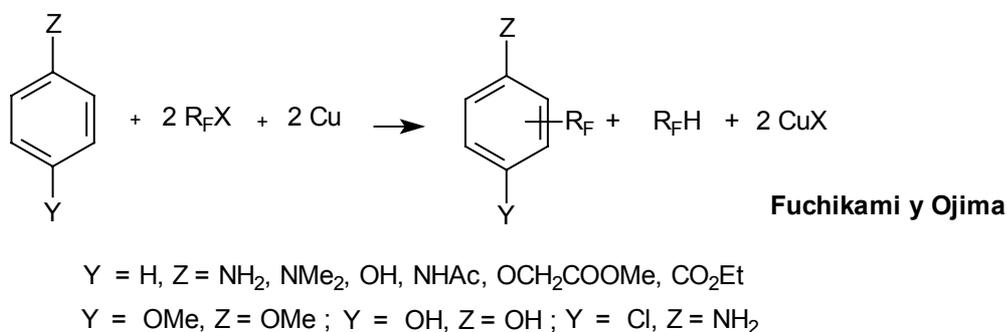
estabilizar el complejo de perfluoroalquilcobre y además capaz de solubilizar los haluros de cobre con el objetivo de mantener el cobre limpio y activado.



Esquema 34. Mecanismo propuesto por McLoughlin.

Por último Fuchikami y Ojima describen la perfluoroalquilación directa de bencenos funcionalizados con grupos amino, acetamido, hidroxilo, alcoxi, alcóxicarbonilo... con haluros de perfluoroalquilo en presencia de polvo de cobre²¹ (**esquema 35**). Cabe destacar que estos grupos funcionales no se ven alterados durante la reacción.

El **esquema 35** muestra la extensión de este tipo de reacciones y su estequiometría básica. A diferencia del método de McLoughlin y Thrower, en este caso no es necesario partir de un yoduro aromático, sino que se da la sustitución directa de un hidrógeno aromático por una cadena perfluoroalquílica.



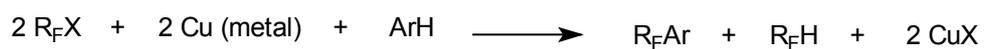
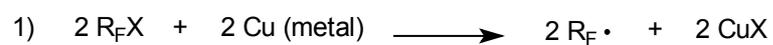
Esquema 35. Perfluoroalquilación de bencenos funcionalizados con haluros de perfluoroalquilo y Cu.

Los autores proponen un mecanismo basado en procesos radicalarios (**esquema 36**). En este estudio mecanístico Ojima y Fuchikami llevan a cabo una serie de experimentos para comparar los resultados obtenidos en la reacción directa entre el yoduro de perfluoroalquilo y el compuesto aromático en presencia de cobre y los resultados obtenidos utilizando como intermedio una especie del tipo perfluoroalquilcobre (postulada por McLoughlin). A pesar de todo, el mecanismo no queda claro pero afirman que la presente reacción es un método eficiente para la perfluoroalquilación de especies

²¹ Fuchikami, T.; Ojima, I. *J. Fluorine Chem.* **1983**, *22*, 541-556.

II.1. Introducción y precedentes

aromáticas y descartan la intervención de una especie perfluoroalquilcobre en el mecanismo.



Esquema 36. Mecanismo de perfluoroalquilación de bencenos funcionalizados en presencia de Cu.

OBJETIVOS

El interés dentro de nuestro grupo de investigación de sintetizar compuestos aromáticos sustituidos con cadenas perfluoroalquílicas, nos condujo a plantearnos como objetivo de esta segunda parte de la presente Tesis Doctoral estudiar la perfluoroalquilación directa de arilaminas con yoduros de perfluoroalquilo en presencia de óxido de cobre(I).

Este objetivo no estaba previsto *a priori*, sino que surgió durante el curso del trabajo de investigación dirigido a la preparación de benzaldehidos sustituidos con cadenas perfluoradas. La finalidad última era sintetizar catalizadores de Pd solubles en fase perfluorada, tema de discusión de la tercera parte de la presente Tesis Doctoral.

Una vez puesto a punto este nuevo método de introducir cadenas perfluoradas a anilinas, se planteó extender el método a la perfluoroalquilación de fenoles y anisoles.

Por otro lado se estudia la reactividad de α,ω -yodoperfluoroalcanos como agentes de perfluoroalquilación de anilinas en presencia de óxido de cobre(I).

Por último nos propusimos ensayar la eficacia de otros compuestos de cobre(I) para la perfluoroalquilación de anilinas.

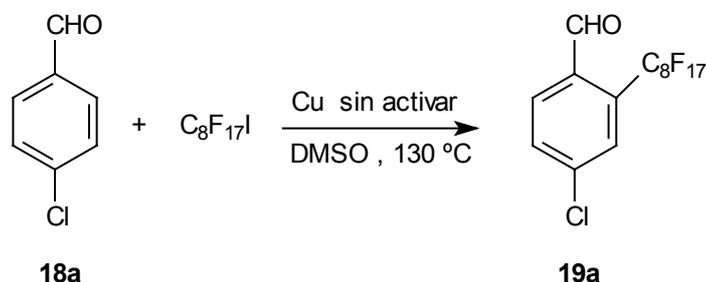
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

II.3.1. Intentos de perfluoroalquilación de benzaldehidos

En un determinado momento nos interesaba al grupo de investigación, tal como veremos más adelante, obtener 4-perfluorooctilbenzaldehido, **52**. Para ello se ensayó una reacción de perfluoroalquilación del 4-clorobenzaldehido, **18a**, disponible en nuestro almacén, utilizando condiciones similares a las descritas por McLoughlin en 1969²².

A consecuencia de este intento ingenuo de sustituir el átomo de cloro de **18a**, por una cadena de perfluoroalquilo $-C_8F_{17}$ observamos la formación del 4-cloro-2-perfluorooctilbenzaldehido, **19a** (15% de rdt.) (**esquema 37**). En el espectro de masas de **19a** se observó la presencia de dos señales a 558/560 (intensidad relativa 3/1). En segundo lugar, la resonancia magnética nuclear de protón puso de manifiesto que la molécula tenía un anillo aromático trisustituido. Y por último, el espectro de IR mostró las bandas características muy intensas de la vibración del enlace C-F entre $1100-1250\text{ cm}^{-1}$. Con este experimento, formalmente había tenido lugar una sustitución electrófila aromática de un hidrógeno por una cadena perfluoroalquílica, para dar lugar al producto **19a**.

El experimento se llevó a cabo en DMSO a $130\text{ }^\circ\text{C}$ en presencia de Cu (sin activar) (**esquema 37**). Cuando la reacción se repitió con cobre activado no funcionó. Según la bibliografía, la sustitución del átomo de yodo por la cadena de perfluoroalquilo se lleva a cabo en presencia de polvo de cobre activado²², lo que parece ser esencial para obtener rendimientos satisfactorios en la reacción de Ullmann y relacionadas.. El proceso de activación del cobre, descrito en el "Vogel's"²³, consiste en tratar el cobre con una solución de yodo en acetona durante 10 minutos. A continuación se filtra la mezcla y el sólido se lava con una mezcla de acetona y ácido clorhídrico y después con acetona sola. Pues bien, este proceso fue omitido en nuestro experimento y como resultado habíamos conseguido perfluoroalquilar directamente el anillo aromático de **18a**.



Esquema 37. Reacción entre el 4-clorobenzaldehido con el yoduro de perfluorooctilo cuando se utiliza Cu sin activar.

²² McLoughlin, V.C.R.; Thrower, J. *Tetrahedron*, **1969**, 25, 5921-5940.

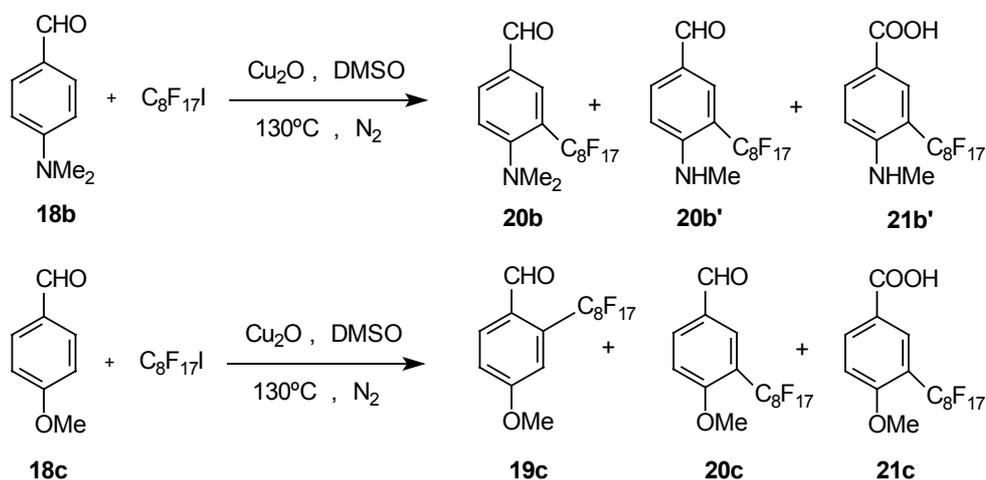
²³ Furniss, B.S.; Hannaford, A.J.; Smith, P.W.G.; Tatchell, A.R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry 5th Ed.* Longman: Singapore, **1989**, p.426.

Pensamos que las especies presentes en la superficie del cobre, las cuales eran eliminadas durante la activación, podrían ser las verdaderas especies causantes del proceso. Por tanto se ensayó la reacción de perfluoroalquilación del 4-clorobenzaldehído, **18a**, con diferentes compuestos de Cu, tales como el carbonato de cobre(II) y el óxido de cobre(I).

En el caso de utilizar el carbonato de cobre(II) se recuperó el producto de partida. En cambio, cuando se utilizó el óxido de cobre(I) se obtuvo el producto de perfluoroalquilación **19a** con mejor rendimiento (30%).

Tal y como se encuentra descrito, tanto los procesos de tipo radicalario como los procesos de metalación están favorecidos por la presencia de grupos electrondonadores en el anillo aromático. Por tanto, a continuación ensayamos la reacción con otros benzaldehídos con sustituyentes electrondonadores como 4-dimetilaminobenzaldehído, **18b**, y 4-metoxibenzaldehído, **18c**. Los resultados de estos experimentos se muestran en el **esquema 38** y **tabla 2**. En los dos casos se obtiene mayoritariamente el producto de perfluoroalquilación en posición *orto* respecto al grupo electrondonador.

En el caso del 4-dimetilaminobenzaldehído, **18b**, (exp. 5, **tabla 2**) se obtuvieron además de **20b**, los productos perfluoroalquilados **20b'** y **21b'**, los cuales han sufrido la pérdida de un grupo metilo. En el caso del 4-metoxibenzaldehído, **18c**, (exp. 6, **tabla 2**) se obtuvo la mezcla de productos perfluorados en *orto* y en *meta* respecto al grupo OMe, **19c** y **20c** y el ácido **21c**. En ambas reacciones se obtiene el ácido carboxílico perfluorado correspondiente, el cual proviene de la oxidación del -CHO.



Esquema 38. Reacción de perfluoroalquilación de benzaldehídos *para*-sustituidos con grupos electrondonadores.

Tabla 2. Resultados obtenidos en la reacción de perfluoroalquilación de benzaldehidos *para*-sustituídos.

Exp	18	Aldehido	Especie de Cu	Resultados (%)
1	18a	4-Cl	Cu sin activar	19a (15) ^a
2	18a	4-Cl	Cu activado	--
3	18a	4-Cl	CuCO ₃	--
4	18a	4-Cl	Cu ₂ O	19a (30) ^b
5	18b	4-NMe ₂	Cu ₂ O	20b (10), 20b' (17), 21b' (10) ^c
6	18c	4-OMe	Cu ₂ O	19c (15), 20c (19), 21c (30) ^d

^a Se obtiene además un 40% de ácido *p*-clorobenzóico **21a** y un 10% de **18a**

^b Se forman trazas de un producto de bisperfluoroalquilación. Además se recupera un 25% de 4-clorobenzaldehido, **18a**, y se forma ácido *p*-clorobenzóico **21a** (28%).

^c Se recupera un 21% de 4-*N,N*-dimetilaminobenzaldehido, **18b**

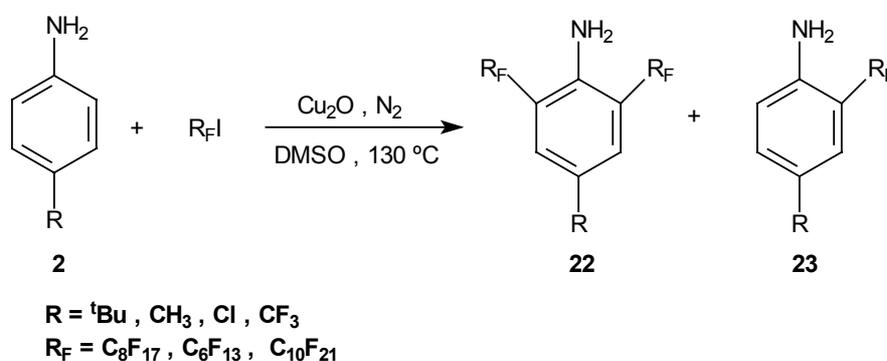
^d Se recupera un 9 % de 4-metoxibenzaldehido, **18c**

Por tanto, el Cu₂O promueve la perfluoroalquilación de posiciones C-H aromáticas.

II.3.2. Perfluoroalquilación de diferentes anilinas

Dado que los grupos electrondonadores parecían favorecer la reacción y el grupo formilo presentaba problemas de oxidación, aún en presencia de atmósfera inerte, decidimos ensayar el método para la perfluoroalquilación de anilinas y estudiar su alcance.

La reacción de anilinas *p*-sustituídas con yoduros de perfluoroalquilo en presencia de exceso de Cu₂O en DMSO a 130 °C resultó un método muy eficiente para la introducción de cadenas de perfluoroalquilo en las dos posiciones *orto* (**esquema 39**).



Esquema 39. Reacción entre anilinas *p*-sustituídas y yoduro de perfluoroalquilo en presencia de Cu₂O.

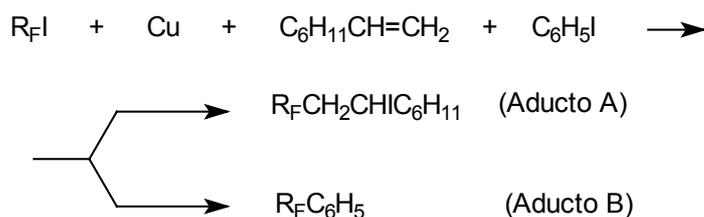
Comprobamos que el orden de adición de los reactivos era de suma importancia para el éxito de la reacción. Cuando se adiciona el yoduro de perfluorooctilo sobre la mezcla de Cu_2O y anilina (ArNH_2) previamente agitada a 130°C durante 15 minutos se obtiene, en algunas ocasiones, una cantidad importante del compuesto azoico correspondiente, como por ejemplo el 4,4'-dimetilaminoazobenceno, **28ñ**, y el 4,4'-dicloroazobenceno, **28k**, (adición del tipo A). En cambio, no se obtienen dichos compuestos azoicos cuando se añade la anilina (ArNH_2) sobre la mezcla de yoduro de perfluorooctilo y Cu_2O que previamente ha sido calentada a 130°C durante unos minutos (adición del tipo B).

II.3.2.1. Efecto del disolvente

Antes de comentar los resultados obtenidos para cada una de las anilinas ensayadas, me gustaría destacar el importante efecto del disolvente en este tipo de reacciones.

Chen y colaboradores estudian el efecto del disolvente en las perfluoroalquilaciones de yoduros aromáticos con yoduros de perfluoroalquilo en presencia de cobre²⁴. En este estudio se confirma que el mecanismo de dicha reacción depende del DN (*donor number*) del disolvente. Concretamente el estudio se llevó a cabo en la reacción de yoduro de perfluoroalquilo y cobre en presencia de una olefina y de yodobenceno. El disolvente afecta notablemente en la distribución del producto en la reacción. Los experimentos se realizan a 110°C durante 4 horas en diez disolventes diferentes (**esquema 40**).

Los resultados muestran que si la reacción se realiza en un disolvente con un DN bajo ($\text{DN} < 9$), es decir disolventes poco coordinantes, sólo se obtiene el aducto A. En cambio en disolventes de DN mayor ($\text{DN} > 31$), disolventes muy coordinantes, se obtiene como producto mayoritario el de acoplamiento B.



Esquema 40 Efecto del disolvente en reacciones de perfluoroalquilación.

Con el fin de optimizar las condiciones de reacción y estudiar el efecto del disolvente en nuestro método, realizamos una serie de ensayos con varios disolventes de diferente naturaleza: DMSO y DMF (polares apróticos), CHCl_3 (disolvente clorado), EtOH (polar prótico) y tolueno (apolar).

²⁴ Chen, Q.-Y.; Yang, Z.-Y.; He, Y.-B. *J. Fluorine Chem.* **1987**, *37*, 171.

Las pruebas las hicimos con la *p*-toluidina y bajo las mismas condiciones pero cambiando únicamente el disolvente. Cuando utilizamos EtOH o CHCl₃, la reacción da principalmente 4,4'-dimetilaminoazobenceno, **28ñ**. En el caso de utilizar tolueno como disolvente se obtiene una mezcla compleja donde pudimos identificar productos que provienen de la perfluoroalquilación del tolueno. Sólo en el caso de utilizar DMSO o DMF obtuvimos el producto de perfluoroalquilación esperado. Sin embargo, obtuvimos mejores resultados al utilizar DMSO y el tratamiento del crudo de reacción fué más fácil.

En base a estos resultados se confirma que el DMSO es un disolvente crucial para este tipo de reacciones.

II.2.3.2. Resultados con algunas anilinas *p*-sustituidas y *o*-sustituidas

A continuación pasamos a describir los resultados obtenidos para las anilinas *p*-sustituidas. Como se desprende de la observación de la **tabla 3**, la reacción es más eficaz a medida que aumenta el carácter electrondonador del sustituyente en posición *para*.

Tal y como se muestra en la **tabla 3**, cuando se hace reaccionar la 4-*terc*-butilanilina, **2n**, (exp 1-4) y la *p*-toluidina, **2ñ**, (exp 5) se obtiene exclusivamente y con un buen rendimiento los productos de perfluoroalquilación en C-2 y C-6, **22n** y **22ñ**. Paralelamente, se realizó la reacción de perfluoroalquilación de la 4-*terc*-butilanilina, **2n**, con diferentes yoduros de perfluoroalquilo (C₆F₁₃I, C₈F₁₇I, C₁₀F₂₁I) utilizando las mismas condiciones de reacción (experimentos 1, 2 y 3 de la **tabla 5**). Sólo en el caso de utilizar el C₆F₁₃I se obtuvo, junto con el producto de perfluoroalquilación en C-2 y C-6, **22n**, el producto de 2-monoperfluoroalquilación **23n**. Esto puede ser debido a la pérdida del reactivo por volatilidad. [P. eb. (C₆F₁₃I) = 116 °C, P. eb. (C₈F₁₇I) = 158 °C, P. eb. (C₁₀F₂₁I) = 195-200°C].

En presencia de grupos electronatrayentes (-Cl exp. 6 y -CF₃ exp. 8 de la **tabla 3**) la reacción es más lenta. Cuando la reacción se lleva a cabo con 4-cloroanilina, **2k**, y con 4-trifluorometilanilina, **2i**, los rendimientos del producto de perfluoroalquilación en C-2 y C-6, **22k** y **22i**, son más bajos y también se obtienen los productos de *monoperfluoroalquilación* **23k** y **23i**. Sin embargo, cuando se aumenta la relación molar **2:R_FI** se consigue aumentar el rendimiento global de la reacción (exp.7, **tabla 3**)

Con el fin de determinar la estequiometría de este tipo de reacciones realizamos varios experimentos con diferente relación molar **2:R_FI**. Concretamente, en el caso de la 4-*terc*-butilanilina, **2n**, se realizó la reacción con el yoduro de perfluorodecilo en las mismas condiciones de temperatura y de concentración de **2n** pero en relación molar 1.0:2.2 y 1.0:5.0. En el primer caso (exp. 3, **tabla 3**) se obtiene el producto **22n** con un rendimiento del 62%. En el segundo caso (exp. 4, **tabla 3**) se obtiene el producto **22n** con un rendimiento del 71% junto con C₁₀F₂₁I que no se ha consumido (10%). Por lo tanto el hecho de trabajar en presencia de un elevado exceso de yoduro de perfluoroalquilo favorece la reacción y aumenta el rendimiento del producto de bis-perfluoroalquilación.

Tabla 3. Resultados obtenidos en la reacción de perfluoroalquilación de anilinas **2** con yoduro de perfluoroalquilo en presencia de Cu₂O.

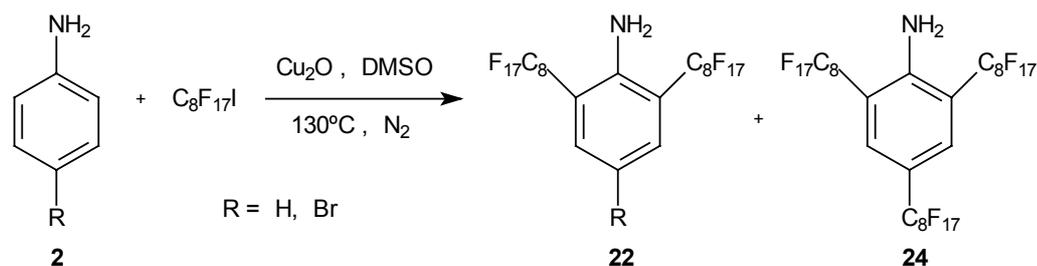
Exp	2	R	R _F I	Ad ^a	t(d)	Relación molar 2/ R _F I/ Cu ₂ O	Productos (%)
1	2n	4- ^t Bu	C ₈ F ₁₇ I	B	1	1.0/2.2/3.0	22n (65)
2	2n	4- ^t Bu	C ₆ F ₁₃ I	B	1	1.0/2.3/3.0	22n' (48) , 23n' (17)
3	2n	4- ^t Bu	C ₁₀ F ₂₁ I	B	1	1.0/2.2/3.0	22n'' (62)
4	2n	4- ^t Bu	C ₁₀ F ₂₁ I	B	1	1.0/5.0/5.0	22n'' (71) ^b
5	2ñ	4-CH ₃	C ₈ F ₁₇ I	A	1	1.0/2.0/5.0	22ñ (63)
6	2k	4-Cl	C ₈ F ₁₇ I	B	1.5	1.0/2.2/4.0	22k (32) , 23k (7)
7	2k	4-Cl	C ₈ F ₁₇ I	B	1	1.0/4.2/4.0	22k (65)
8	2i	4-CF ₃	C ₈ F ₁₇ I	B	3	1.0/2.2/4.0	22i (27), 23i (15)
9	2l	4-H	C ₈ F ₁₇ I	A	2	1.0/3.0/4.6	22l (18) , 24 (37)
10	2l	4-H	C ₈ F ₁₇ I	B	2	1.0/6.0/4.4	24 (73)
11	2o	4-Br	C ₈ F ₁₇ I	B	2	1.0/2.2/4.0	22o (23) , 24 (12)
12	2p	2,6-(CH ₃) ₃	C ₈ F ₁₇ I	A	2	1.0/1.3/4.0	25 (70)
13	2q	---	C ₈ F ₁₇ I	A	2	1.0/4.0/5.0	26 (20) , 27 (5)
14	2q	---	C ₈ F ₁₇ I	B	1.5	1.0/8.0/8.0	24 (45)

^a Indica el tipo de adición: A, IR_F sobre Cu₂O + ArNH₂; B, ArNH₂ sobre Cu₂O + IR_F

^b Se obtiene **22n''** junto a un 10% recuperado de C₁₀F₂₁I

En el caso de la 4-bromoanilina, **2o**, junto con la 4-bromo-2,6-bis(perfluorooctil)anilina, **22o**, se obtiene 2,4,6-tris(perfluorooctil)anilina, **24**, el cual proviene de la sustitución del átomo de bromo por una cadena de perfluoroalquilo (**esquema 41, tabla 3**). Este resultado era, en realidad, predecible, ya que como se describe en la literatura, también es posible la sustitución de un átomo de bromo por una cadena perfluoroalquílica C_nF_{2n+2} en este tipo de reacciones en presencia de metales²⁵.

²⁵ McLoughlin, V.C.R.; Thrower, J. *Tetrahedron*, **1969**, 25, 5921-5940.

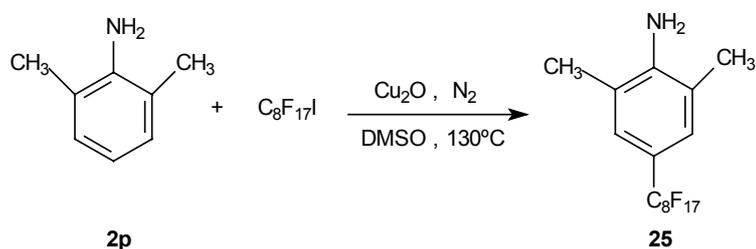


Esquema 41. Reacción entre anilina, **2i** o 4-bromoanilina, **2o** y yoduro de perfluoroalquilo en presencia de Cu_2O .

Por otro lado, cuando hicimos reaccionar la anilina, **2i**, con el yoduro de perfluorooctilo obtuvimos la 2,6-bis(perfluorooctil)anilina, **22i**, y la 2,4,6-tris(perfluorooctil)anilina, **24**, (**esquema 41**, **tabla 3**). Esta reacción se repitió bajo las mismas condiciones pero en presencia de 6 eq. de $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{I}$ (exp. 10, **tabla 3**). En este caso obtuvimos exclusivamente la 2,4,6-tris(perfluorooctil)anilina, **24** en un 73% de rendimiento.

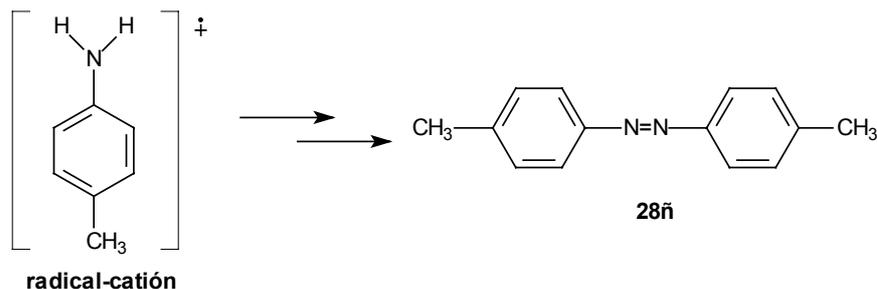
Este resultado muestra que las posiciones *orto* de la anilina son más activas que las posiciones *para* ya que se obtienen los productos 2,6-disustituido y 2,4,6-trisustituido pero no el 2,4-disustituido. Este hecho sugiere un efecto director en *orto* en forma de una transferencia intramolecular de R_F a la posición *orto* de la anilina mediante una coordinación N-Cu- R_F . Claro está, el mecanismo que opera en la *para*-perfluoroalquilación debe ser diferente.

La perfluoroalquilación de la 2,6-dimetilanilina, **2p**, dió lugar al producto de sustitución en *para*, 2,6-dimetil-4-perfluorooctilanilina, **25**, con un rendimiento del 70% cuando la reacción se lleva a cabo con una relación molar 1.0/1.3/4.0 (**2p**/ $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{I}$ / Cu_2O) mediante una adición del tipo A (**esquema 42** y **tabla 3**). En ningún momento se detecta una posible perfluoroalquilación en la posición *meta* respecto al grupo NH_2 .



Esquema 42. Reacción de perfluoroalquilación de 2,6-dimetilanilina, **2p**, con yoduro de perfluoroalquilo en presencia de Cu_2O .

Curiosamente, la perfluoroalquilación de la *N,N*-dimetilanilina **2q** dió lugar a una mezcla de *N*-monometilanilinas perfluoroalquiladas **26** y **27** (exp. 13, **tabla 3**) tal y como se muestra en el **esquema 43**. Esta reacción se repitió en presencia de un elevado



Esquema 45. Formación del 4,4'-dimetilazobenceno, **28ñ**.

Por último, realizamos la reacción de perfluoroalquilación de una anilina sustituida en posición *para* por otro grupo fuertemente electrondonador, la *p*-fenilendiamina, **2r**. La reacción se llevó a cabo en presencia de un elevado exceso de yoduro de perfluorooctilo (relación molar 1.0/4.5/5.0 (**2r**/C₈F₁₇I/Cu₂O) y tipo de adición B) ya que pensábamos que el producto obtenido sería el 2,3,5,6-tetra(perfluoroalquilado). Sin embargo, se obtuvo mayoritariamente 4-perfluorooctanoilamino-2,6-bis(perfluorooctil)anilina, **29** (24% de rendimiento), junto con una pequeña cantidad de 2,6-bis-perfluoroalquilación **22r** en relación molar 88/12 (**esquema 46**). El producto **29** fue caracterizado mediante espectrometría de masas FAB. El pico molecular coincide con la masa esperada para **29** (ver colección de espectros). Por otro lado este producto presenta una banda de absorción en el espectro de infrarojo a 1707 cm⁻¹, la cual fue asignada a la vibración $\nu(\text{C}=\text{O})$ de la amida NHCOC₇F₁₅ y un singlete a $\delta = 7.85$ ppm en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón. Creemos que es el impedimento estérico el que provoca que no se puedan colocar dos cadenas R_F en carbonos contiguos.

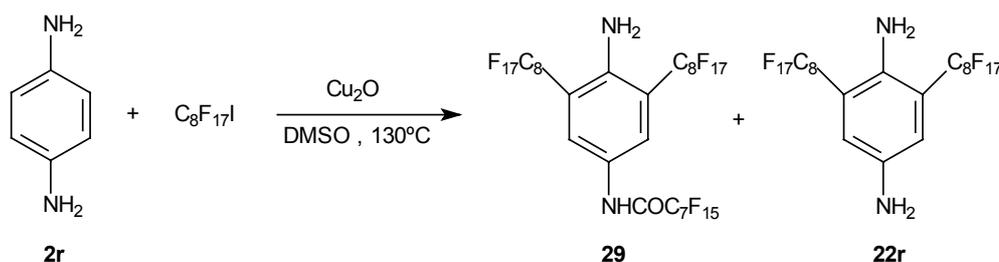
Existen numerosos ejemplos de compuestos que contienen la unidad de NH-CO-C_nF_{2n+1}, los cuales tienen diferentes aplicaciones: herbicidas, tensioactivos, fungicidas, gomas....Concretamente, los compuestos bencénicos que contienen un sustituyente del tipo perfluoroalquilamido, perfluoroalquilcarbonilo o 1,1-dihidroperefluoroalquilamino se utilizan como agentes en el tratamiento de tejidos para conseguir alta repelencia a la suciedad y oleofobicidad, y también como agentes para reducir la energía superficial de algunos polímeros²⁸. La unidad NH-CO-C_nF_{2n+1} también se encuentra presente en algunos colorantes del tipo antraquinona²⁹.

El producto **29** proviene de la *N*-perfluoroalquilación de un grupo amino seguida de la hidrólisis de un grupo CF₂ contiguo a nitrógeno. En la bibliografía se encuentra descrita la hidrólisis de grupos CF₂ bajo diferentes condiciones dependiendo de su posición en la molécula³⁰.

²⁸ Gilbert, E.E., Herz, J.L., Murray, J.J., Price, A.K., Sweeney, R.F., *Ger. Offen.* **1969** DE 1916651.

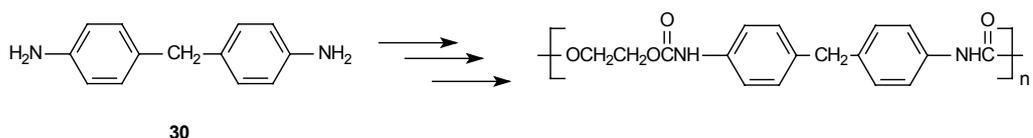
²⁹ Matsui, M., Sumiya, Y., Shibata, K., Muramatsu, H., Abe, Y., Kaneko, M. *Liquid Crystal* **1997** 23(6) 821-832.

³⁰ a) McBee, E. Rapkin, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1366. b) Buxton, M.W., Stacey, M. Tatlow, J.C. *J. Chem. Soc.* **1954**, 366.



Esquema 46. Reacción de perfluoroalquilación de la *p*-fenilendiamina, **2r** con yoduro de perfluorooctilo en presencia de Cu_2O .

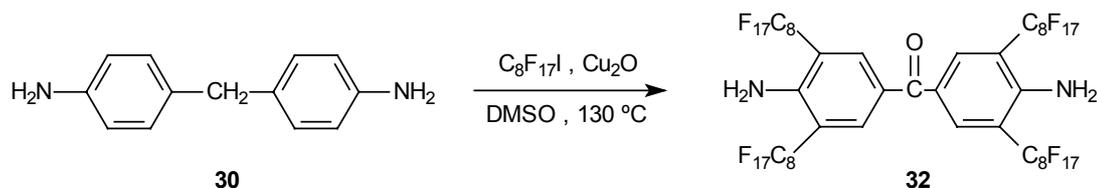
En este momento se nos planteó un objetivo de mayor interés: la perfluoroalquilación de la MDA (4,4'-metilendianilina), **30**. Este compuesto es un precursor de poliuretanos tal y como se muestra en el **esquema 47**. La principal aplicación de los poliuretanos es la obtención de espumas que se usan como material de relleno de muebles, almohadas, colchones y asientos de automóvil. Estos materiales poliméricos pueden ser compactos o espumados, flexibles, semirígidos o rígidos según sea su estructura, es decir, el grado de entrecruzamiento y si las cadenas entrecruzadas son largas o cortas.



Esquema 47. Preparación de poliuretanos a partir de 4,4'-metilendianilina, **30**.

Por tanto nos propusimos optimizar las condiciones experimentales para la preparación de la MDA tetra-perfluoroalquilada **31** por el método puesto a punto para anilinas.

La reacción se llevó a cabo bajo las condiciones experimentales optimizadas, utilizando un gran exceso de yoduro de perfluorooctilo (aproximadamente 10 equivalentes). Se obtiene entre un 50-60% del producto de tetra-perfluoroalquilación, **32** (**esquema 48**). Sin embargo, tanto la espectroscopía de masas como la espectroscopía de infrarrojo confirma la presencia de un carbonilo en la molécula. En el IR aparece una banda de absorción a 1644 cm^{-1} que se asigna a la vibración $\nu(\text{C}=\text{O})$. Por tanto el producto que obtuvimos ha sufrido una oxidación del grupo metileno para dar lugar a la benzofenona correspondiente. De nuevo, nos encontramos ante un caso de oxidación de una parte de la molécula.



Esquema 49. Perfluoroalquilación de la 4,4'-metilendianilina, **30** con yoduro de perfluorooctilo en presencia de óxido de cobre.

A modo de resumen se puede decir que la reacción de anilinas *para*-sustituidas con yoduros de perfluoroalquilo en presencia de óxido de cobre(I) en DMSO a 130 °C es un excelente método para la introducción de cadenas perfluoradas en las posiciones *orto* del grupo NH₂. Esta reacción es tanto más eficaz, cuanto más electrondonador es el sustituyente en posición *para*. Por otro lado el uso de DMSO parece crucial en este tipo de reacciones.

Este procedimiento constituye una alternativa al método clásico de perfluoración de compuestos aromáticos que requiere el uso de yoduros de arilo y cobre en polvo. Nuestro método permite además la introducción, de forma eficiente, de dos o tres cadenas de perfluoroalquilo en el anillo aromático.

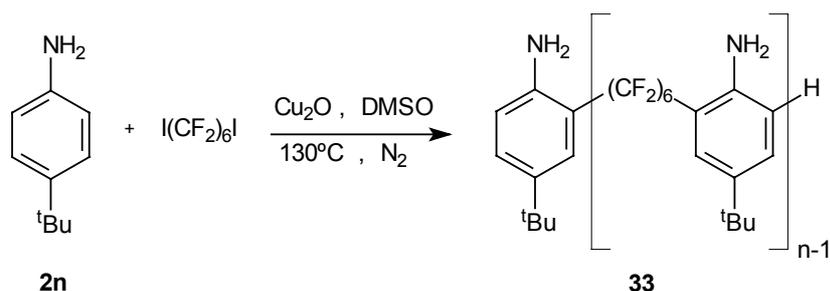
II.3.3.3. Uso de α,ω -yodoperfluoroalcanos I(CF₂)_nI en la perfluoroalquilación de anilinas

En 1969 McLoughlin y Thrower ya describen que su reacción puede ser aplicable a α,ω -yodoperfluoroalcanos I(CF₂)_nI dando lugar a α,ω -diarilperfluoroalcanos³¹. La preparación de 1,3-diarilhexafluoropropanos ha sido ampliamente estudiada y se obtienen con un 60-90% de rendimiento en diferentes disolventes.

Teniendo en cuenta estos precedentes, a continuación nos propusimos extender nuestro nuevo método de introducción de cadenas perfluoroalquílicas mediante la utilización del 1,6-diyodoperfluorohexano como agente de perfluoroalquilación.

Se ensayaron las mismas condiciones experimentales para la reacción de la *p*-*tert*-butilanilina con 1,6-diyodoperfluorohexano (130°C, DMSO). Las únicas posiciones disponibles para la alquilación son las *orto* del grupo amino, las más activas en este tipo de sustitución.

³¹ McLoughlin, V.C.R.; Thrower, J. *Tetrahedron*, **1969**, 25, 5921-5940.



Esquema 50. Perfluoroalquilación de la 4-*tert*-butilanilina, **2n** con 1,6-diyodoperfluorohexano en presencia de óxido de cobre(I).

Obtuvimos un residuo sólido que recristalizado en heptano dió lugar al producto oligomérico **33** (**esquema 50**). A partir de la integración de las señales de los protones aromáticos y del grupo amino del espectro de resonancia magnética nuclear, pudimos calcular la longitud del oligómero **33**. El número total n de anillos aromáticos está entre $n=8-9$. Este valor de n es el promedio. Por otro lado realizamos un estudio del oligómero por espectrometría de masas, mediante las técnicas de MALDI-TOF y FAB. Estas dos técnicas de espectroscopía de masas se basan en una ionización suave de la muestra. En el espectro de FAB se observa un pico a $m/z = 1938$ que corresponde $n=5$, y consecutivos picos a $m/z = 1490$ ($n=4$) y 1043 ($n=3$). A partir del espectro MALDI-TOF se confirman los picos $m/z = 1490$ ($n=4$) y 1044 ($n=3$). La reacción se realizó utilizando una relación estequiométrica de $\text{I}(\text{CF}_2)_6\text{I} / \mathbf{2n}$, por lo que se prevé que el oligómero presente un grupo $(\text{CF}_2)_6$ por cada anillo aromático $(\text{tBu})\text{C}_6\text{H}_2\text{NH}_2$ y además la cadena del oligómero tiene que acabar con anillos aromáticos. El análisis elemental encontrado del producto oligomérico (44.54, 44.50 % C, 2.99, 2.98 % H, 3.19, 3.21 % N, 49.28, 49.31 % F) concuerda para un valor teórico entre $n=8$ y $n=9$ (ver apartado II.4.6.1. de la descripción experimental).

A partir de este resultado, nos propusimos repetir la reacción utilizando como sustrato aromático en este caso la propia anilina, **2I**. En esta ocasión existen tres posiciones aptas para la perfluoroalquilación. En primer lugar la reacción se realiza con un pequeño exceso de 1,6-diyodoperfluorohexano (relación **2I** / $\text{I}(\text{CF}_2)_6\text{I}$ 1:1.6). Utilizando un exceso de $\text{I}(\text{CF}_2)_6\text{I}$ se prevee que el oligómero tiene que presentar átomos de yodo en las puntas. Del análisis elemental se calcula la relación N:H que es de 1:5. Esto indica una disustitución en el anillo aromático. Lo más lógico que se podría esperar es la perfluoroalquilación en las posiciones *orto* de la anilina. Esta suposición se hace en base a los resultados obtenidos en el caso de la perfluoroalquilación de la anilina, **2I**, con yoduro de perfluoroalquilo, donde se observa que la perfluoroalquilación de las posiciones *orto* respecto al grupo NH_2 es más rápida que la de la posición *para*. Por lo que se propone la estructura oligomérica **34** de la **figura 15**.

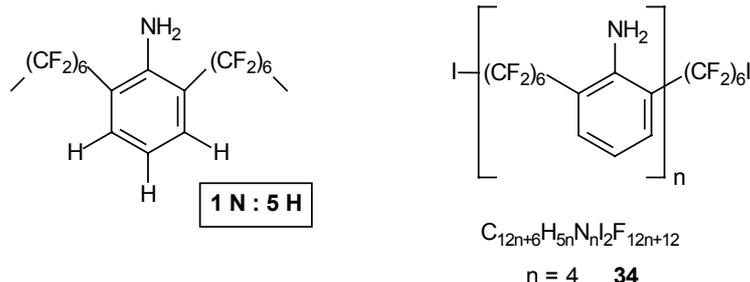


Figura 15. Propuesta de estructura para el oligómero obtenido en la perfluoroalquilación de anilina, **2I**, con 1,6-diyodoperfluorohexano. Relación **2I**/ $(CF_2)_6I$ 1:1.6

A partir del AE se puede calcular que $n=4$ para **34**. Del análisis del espectro FAB se encuentran los fragmentos representados en la **figura 16**.

El AE está de acuerdo con el oligómero de $n=4$ (valor promedio), pero el espectro de masas indica la presencia de otros oligómeros de cadena más corta ($n=2$ y 3) y de cadena más larga ($n=5$). La resonancia magnética nuclear de protón da bandas anchas que no permiten una fácil interpretación.

Se repitió la reacción con la anilina, **2I**, pero en este caso con una relación estequiométrica **2I**/ $(CF_2)_6I$ (1:1). En este caso se obtuvo un residuo insoluble en la mayoría de los disolventes orgánicos convencionales y sólo soluble en disolventes fluorados del tipo Freon 113, perfluoroalcano, etc...

De acuerdo al Análisis Elemental del producto se concluye que el oligómero obtenido tiene una longitud de cadena promedio de $n=4$. En este caso, dado que la reacción se lleva a cabo con una relación estequiométrica de anilina, **2I** y de 1,6-diyodoperfluorohexano, el oligómero acaba con anillos aromáticos en las puntas y probablemente presenta la estructura del producto **35** (**figura 17**). En este caso el espectro FAB que se obtiene es muy complejo y no se puede extraer ninguna conclusión.

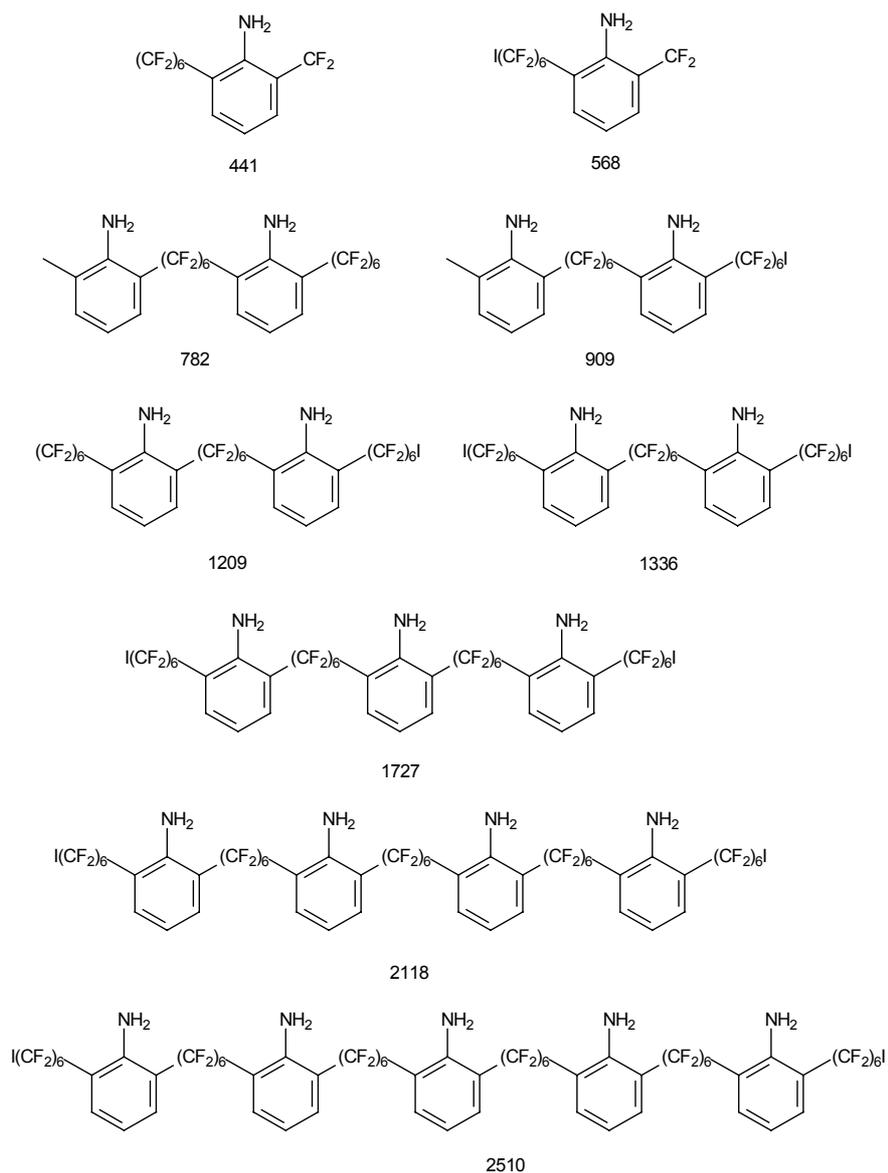


Figura 16. Posibles fragmentos por EM. Relación $2\text{I}/\text{I}(\text{CF}_2)_6\text{I}$ 1:1.6

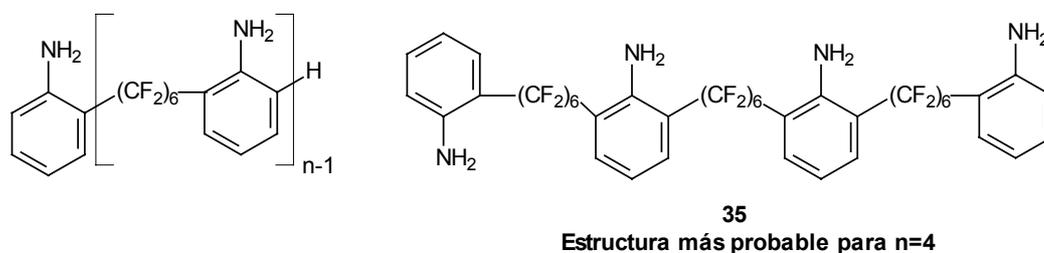
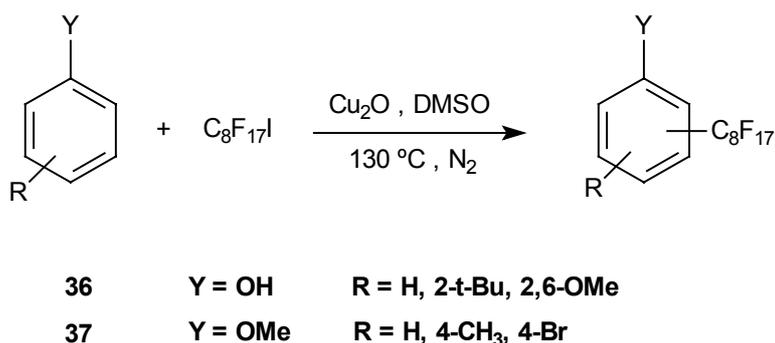


Figura 17. Estructura más probable para la perfluoroalquilación de anilina, 2I , con 1,6-diiodoperfluorohexano. Relación $2\text{I}/\text{I}(\text{CF}_2)_6\text{I}$ 1:1.

II.3.4. Perfluoroalquilación de fenoles y anisoles

Disponiendo ya de un método razonablemente bueno y selectivo de perfluoroalquilación de anilinas, iniciamos una serie de experimentos con diferentes fenoles y anisoles. Actualmente se encuentran descritos estudios de la introducción de fenoles perfluorados en poliésteres o poliamidoésteres con el objetivo de inducir propiedades de cristal líquido a estas moléculas. Existen varias patentes relacionadas con este tema. Por otro lado, estos fenoles perfluoroalquílicos pueden utilizarse en la síntesis de nuevos colorantes azóicos a partir de la reacción entre la anilina y dichos fenoles. Estos pigmentos son completamente solubles en disolventes perfluorados. Teniendo en cuenta estos precedentes y este abanico de posibles aplicaciones se propuso extender el método desarrollado en esta Tesis a la perfluoroalquilación de fenoles y anisoles para así obtener moléculas altamente fluoradas. Sin embargo los resultados no fueron tan buenos como en el caso de las anilinas.

Los primeros ensayos se llevaron a cabo sobre el propio fenol **36a** (esquema 51, exp.1, **tabla 4**). En este caso se obtiene un 20 % del 2-perfluorooctilfenol **38a** y trazas de un producto de biperfluoroalquilación, **41**, según espectrometría de masas (exp. 1, **tabla 4**). No se puede saber con total seguridad si el producto corresponde al isómero 2,4-bisperfluorooctilfenol o a 2,6-bisperfluorooctilfenol.



Esquema 51. Perfluoroalquilación de anisoles y de fenoles con yoduro de perfluorooctilo en presencia de óxido de cobre(I).

La perfluoroalquilación del 2-*terc*-butilfenol **36b**, resultó ser mucho menos selectiva de lo que cabía esperar. Se esperaba un comportamiento similar al observado en el caso de las anilinas, es decir, la perfluoroalquilación de las posiciones *orto* y *para* respecto al grupo más electrondonador. Sin embargo se obtuvo una mezcla de tres productos monoperfluoroalquilados: 2-*terc*-butil-6-perfluorooctilbenzeno, **38b** (20%), 2-*terc*-butil-5-perfluorooctilbenzeno, **39b** (9%), 2-*terc*-butil-4-perfluorooctilbenzeno, **40b** (36%) (exp. 2, **tabla 4**). Junto con los productos perfluorados en *orto* y *para* respecto al hidroxilo, también se obtiene el de sustitución en *meta*. Este resultado también se observó en la reacción entre el 2,6-dimetoxifenol, **36c**, y el yoduro de perfluoroalquilo en presencia de Cu₂O, obteniéndose el producto esperado 2,6-dimetoxi-4-perfluorooctilfenol, **40c** (45% de rdto.) junto con el 2,6-dimetoxi-3-perfluorooctilfenol, **39c** (12% de rdto.). El rendimiento global de la reacción es de un 57 % (exp. 4, **tabla 4**).

Tabla 4. Resumen de la perfluoroalquilación de fenoles y de anisoles.

Exp	Y	R	Relación molar ArY/R _F I/Cu ₂ O	t(d)	o-R _F (%)	m-R _F (%)	p-R _F (%)	bis-R _F (%)
1	OH	H	1.0/6.0/4.5	3	38a (20)	--	--	41 (trazas)
2	OH	2- ^t Bu	1.0/2.2/4.5	3	38b (20)	39b (9)	40b (36)	--
3	OH	2- ^t Bu	1.0/4.2/4.5	3	38b (20)	39b (19)	40b (32)	--
4	OH	2,6-(OMe) ₂	1.0/2.5/4	1.5	--	39c (12)	40c (45)	--
5	OMe	H	1.0/2.0/5	3	42a (o-R_F) + 43a (p-R_F) (44)^a			--
6	OMe	H	1.0/6.0/5	3.5	42a (o-R_F) + 43a (p-R_F) (47)^a			--
7	OMe	4-Me	1.0/2.2/4.5	3	42b (25) ^b	--	--	--
8	OMe	4-Br	1.0/2.2/4.5	2	Mezcla compleja			
9	OMe	4-COOH	1.0/2.2/5	7	21c^c			

^a Rendimiento global de la reacción

^b 25 % de **42b** junto con un 11% de 4-metoxi-3-perfluorooctilbenzaldehído, **42b'** y un 16% del 4-metoxibenzaldehído.

^c Mezcla de **21c'** y **21c** en proporción 17/83 según área cromatográfica de CG.

Los siguientes estudios se realizaron con anisoles, aunque los resultados obtenidos no fueron demasiado esperanzadores. Se empezó realizando la perfluoroalquilación del anisol **37a** (exp. 5, **tabla 4**). En este caso se obtiene una mezcla equimolar de los productos 2-perfluorooctilanol **42a** y 4-perfluorooctilanol **43a**. Desafortunadamente estos productos no pudieron ser separados por técnicas de cromatografía convencionales. El rendimiento global de la reacción es de un 44%. Repetimos la reacción con una relación molar **37a**/R_FI de 1.0/6.0 y obtuvimos de nuevo una mezcla equimolar de **42a** y **43a** con un rendimiento global del 47 % (exp. 6, **tabla 4**).

Vale la pena comentar el caso del 4-metilanol **37b** (exp. 7, **tabla 4**). En este caso solo se obtiene un 25 % de 4-metil-2-perfluorooctilanol, **42b** el producto de perfluoroalquilación en la posición *orto* del metoxi. Pero curiosamente, junto con el producto esperado se obtiene un 11% de 4-metoxi-3-perfluorooctilbenzaldehído, **42b'**. De nuevo nos encontramos con un caso de oxidación del grupo metilo del anillo aromático, hecho que ya se había observado en el caso de tener como sustrato de partida el 4-metilbenzaldehído, **18**.

En vista a los problemas de oxidación que se producían en algunos casos, nos propusimos la sustitución del dimetilsulfóxido por otro disolvente menos oxidante a la temperatura de reacción (130°C) pero que poseyera la misma polaridad medida como parámetro de solvatocromicidad normalizado de Reichardt³². Por ejemplo, el valor de E_T^N (valor empírico de la polaridad del disolvente) es 0.444 para el DMSO y 0.410 para el sulfolano. El sulfolano fue el candidato a ensayar.

Se llevó a cabo la reacción de perfluoroalquilación de 4-metilanisol, **37b** con las mismas condiciones y con sulfolano como disolvente, recuperándose el producto de partida inalterado. A continuación se repitieron las reacciones de perfluoroalquilación de 4-metilanilina, **2ñ** y de 4-terc-butilanilina, **2n** en sulfolano a 130°C y se comprobó que la reacción no evolucionaba hasta una total conversión, se obtuvieron trazas de los productos perfluoroalquilados pero se recuperó mayoritariamente las anilinas de partida. Este hecho volvió a confirmar que el DMSO es crucial para este tipo de reacciones.

Los resultados obtenidos en la perfluoroalquilación de anisoles y fenoles en presencia de óxido de cobre(I) no son demasiado buenos, dando mezclas de productos en la mayoría de los casos.

II.3.5. Hipótesis mecanística.

Postulamos un mecanismo radicalario en cadena iniciado por el óxido de cobre(I) basado en la adición del radical perfluoroalquilo $R_F \bullet$ al sistema aromático. La transferencia del primer electrón a haluros de perfluoroalquilo está asociada con la rotura del enlace C-X a través de un mecanismo de transferencia electrónica disociativo para producir el radical perfluoroalquilo $R_F \bullet$. Este proceso puede ocurrir en dos etapas vía la formación del radical anión $(R_F X)^{\bullet-}$, el cual descompone fácilmente generando el radical $R_F \bullet$ y el anión X^- . Esto dependerá de la estabilidad de dicho radical-anión. Hu³³ propone mecanismos de generación de radicales perfluoroalquilo basado en procesos redox. En estos sistemas la especie metálica (*active initiator*) es capaz de oxidarse y de reducir el $R_F X$ para dar lugar al radical anión $(R_F X)^{\bullet-}$, el cual produce sucesivamente el radical $R_F \bullet$.

Por otro lado la mayoría de las reacciones de transferencia electrónica con $R_F X$ se llevan a cabo en disolventes polares y efectivamente, como se comprobó experimentalmente, el uso de DMSO es crucial para este tipo de reacciones.

El radical perfluoroalquilo se adiciona más fácilmente a sistemas ricos en electrones que a sistemas deficientes en electrones debido a su carácter fuertemente electrofílico. Experimentalmente se comprueba que cuando la reacción se lleva a cabo con anilinas, es decir, con sistemas aromáticos ricos en electrones, la reacción es mucho más eficaz que en el caso de utilizar benzaldehidos.

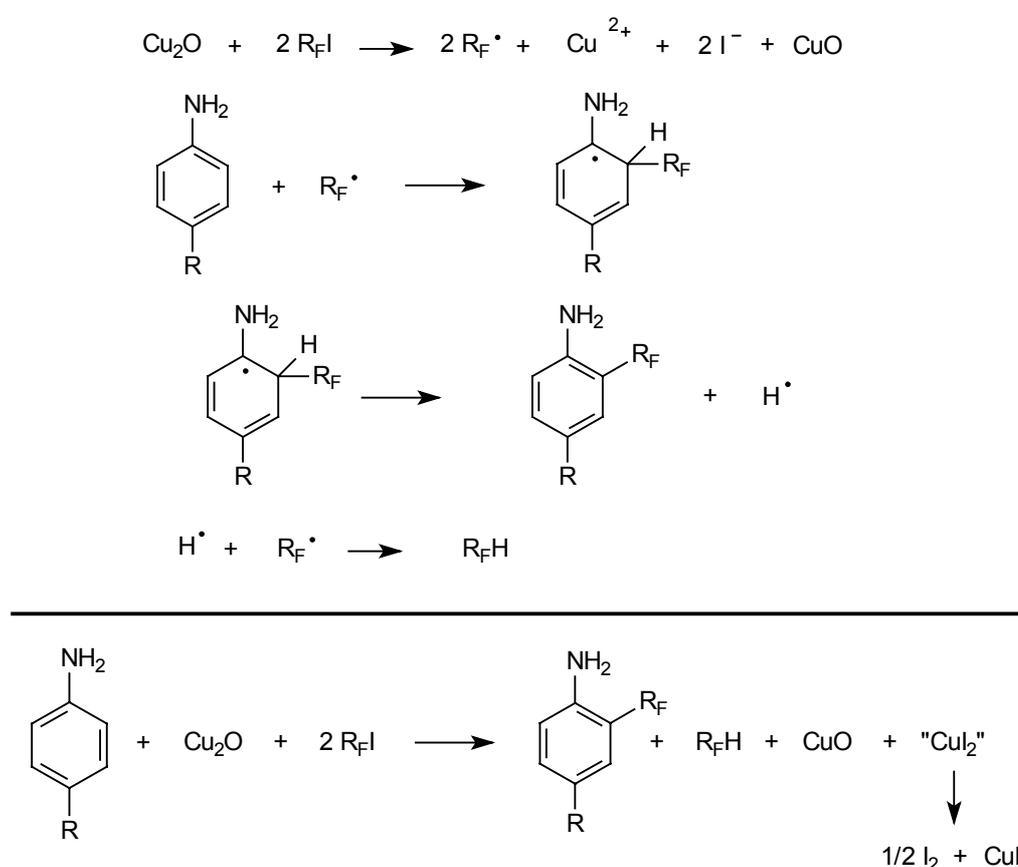
³² Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2nd Edition, VCH, 1988.

³³ Hu, C.-M. In *Organofluorine Chemistry in China*; Huang, W.-Y, Ed.; Cap.7, 1996, p. 175.

II.3. Resultados y discusión

En todos los casos se utiliza un exceso de óxido de cobre(I). Se comprueba que un exceso de cobre es necesario, teniendo en cuenta que la reacción se lleva a cabo en heterofase. Sin embargo, un aumento en la cantidad de cobre que se utiliza no tiene un efecto demasiado considerable sobre la distribución y el rendimiento de los productos de perfluoroalquilación.

Por lo que respecta a la estequiometría de la reacción, según se muestra en la ecuación total del mecanismo del **esquema 52.1.**, por cada posición que se quiere perfluoroalquilar o que está disponible para ser perfluoroalquilada, es necesario utilizar un mínimo de 2 equivalentes de yoduro de perfluoroalquilo. Además, cabe mencionar que el hecho de añadir un gran exceso de yoduro de perfluoroalquilo favorece la reacción hacia conversiones mayores. Esta afirmación va en contra del segundo mecanismo propuesto (**esquema 52.2.**).

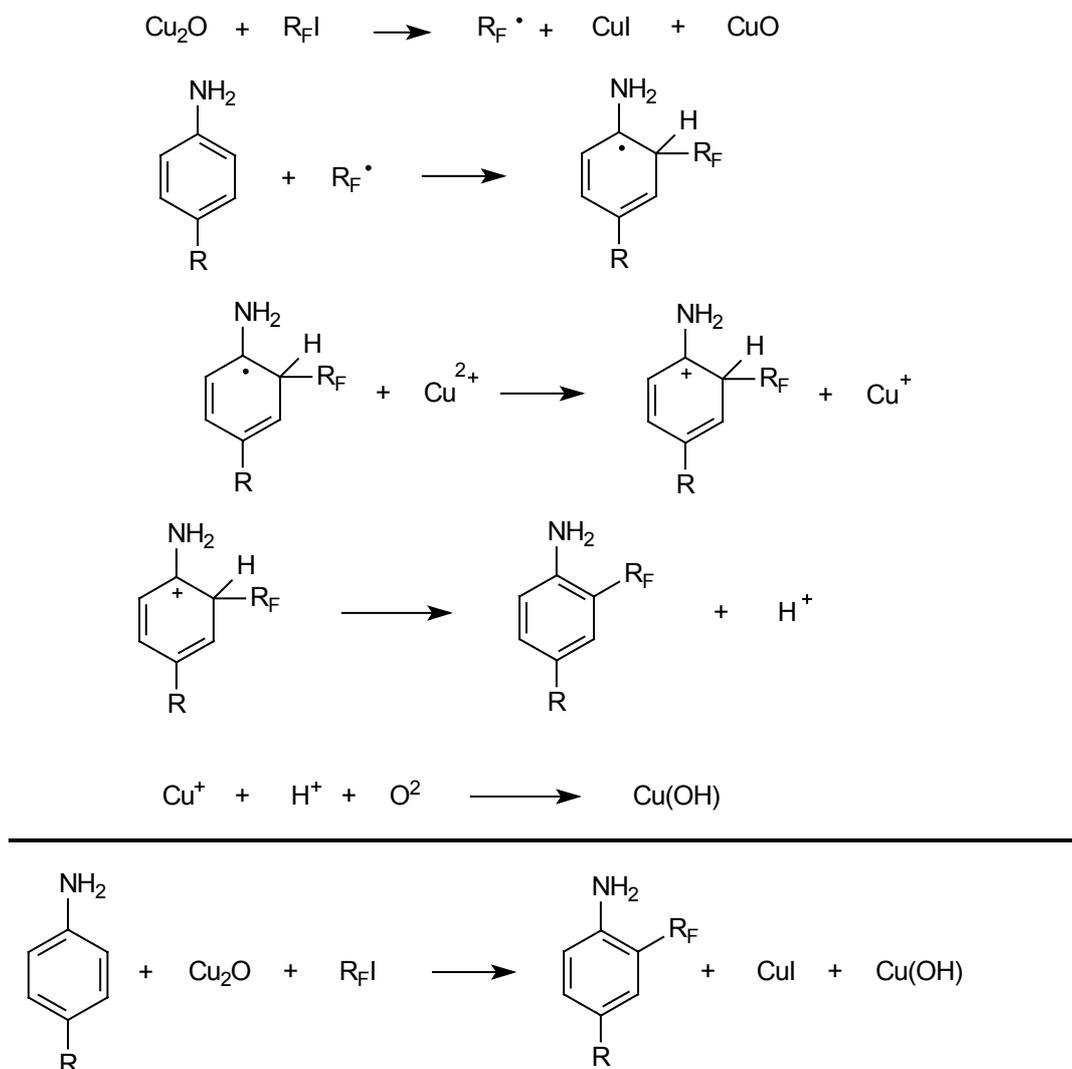


Esquema 52.1. Mecanismo propuesto para la perfluoroalquilación de anilinas.

El óxido de cobre(I) actúa no sólo de mediador sino también de base, dando cuenta del yoduro de hidrógeno que se puede desprender.

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones proponemos dos mecanismos para la perfluoroalquilación de anilinas (**esquema 52.1.** y **esquema 52.2.**). Ambos se inician por una transferencia monoeléctrica desde el óxido de cobre(I) al yoduro de perfluoroalquilo. En el método puesto a punto en la presente Tesis Doctoral el óxido de cobre actúa como reductor. De manera que el Cu(I) es capaz de oxidarse a Cu(II) y a la vez reducir el $\text{R}_\text{F}\text{X}$ dando lugar al radical anión $(\text{R}_\text{F}\text{X})^\cdot$, el cual inmediatamente da lugar al

radical perfluoroalquilo. A continuación este radical $R_F \cdot$ se adiciona al anillo aromático para producir el radical aromático intermedio el cual evoluciona hacia la formación del producto de perfluoroalquilación por pérdida de un radical hidrógeno $H \cdot$ en el primer mecanismo o un H^+ en el segundo caso. En el primer mecanismo propuesto se formaría una molécula de $R_F H$, sin embargo no tenemos ninguna evidencia experimental de su formación ya que nunca se ha detectado.

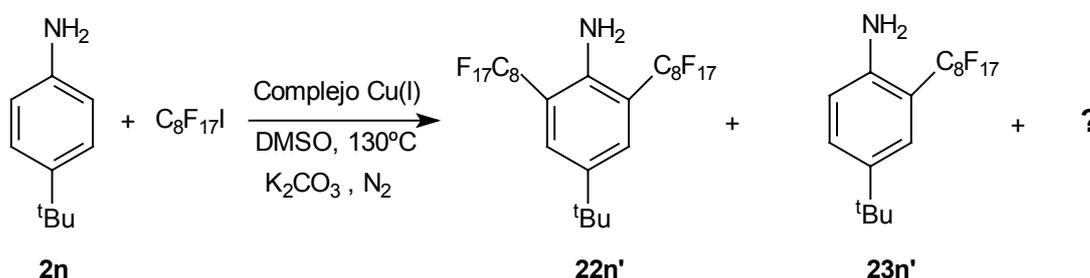


Esquema 52.2. Mecanismo propuesto para la perfluoroalquilación de anilinas.

II.3.6. Intentos de perfluoroalquilación en presencia de otros compuestos de cobre(I)

Una vez establecido un nuevo método para la perfluoroalquilación de compuestos aromáticos mediada por óxido de cobre(I), nos propusimos estudiar otros compuestos de Cu(I) como posibles iniciadores de este tipo de reacción. Ensayamos diferentes complejos de cobre(I) solubles en disolventes orgánicos para evitar así uno de los problemas que presenta el óxido de cobre, que es el de su insolubilidad.

Concretamente se ensayó la reacción entre la *p*-*tert*-butilanilina y el yoduro de perfluorooctilo en presencia de diferentes complejos (**esquema 53**). Todas las reacciones se llevaron a cabo en DMSO a 130°C y en presencia de carbonato potásico.



Esquema 53. Ensayo de la perfluoroalquilación de la *p*-*tert*-butilanilina con diferentes compuestos de Cu(I).

El complejo $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}$ fué preparado a partir de CuBr_2 y trifenilfosfina³⁴. Este complejo es soluble en disolventes orgánicos como THF, cloruro de metileno, acetonitrilo, cloroformo, DMF, DMSO, tolueno y benceno. Sin embargo no es soluble en éter etílico, hexano, etanol o metanol. Puede ser almacenado en presencia de aire durante un tiempo prolongado sin cambio visible de color.

El dibromocuprato de tetrabutilamonio $[\text{CuBr}_2][\text{NBu}_4]$ se prepara a partir de $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ y bromuro de tetrabutilamonio en el seno de etanol y en presencia de una pequeña cantidad de sulfuro de dimetilo para ayudar a disolver el complejo de Cu(I) de partida³⁵. El dibromocuprato de benciltrimetilamonio $[\text{CuBr}_2][\text{NMe}_3\text{CH}_2\text{Ph}]$ se prepara a partir de sulfato de cobre(II) pentahidratado y bromuro de benciltrimetilamonio con sulfito sódico como reductor³⁶.

Por último, el hexafluorofosfato de tetrakis(acetonitrilo)cobre(I), $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4][\text{PF}_6]$ se obtiene a partir de Cu_2O y HPF_6 en acetonitrilo según el procedimiento de Kubas³⁷.

Los resultados de estos experimentos no fueron demasiado esperanzadores y se resumen en la **tabla 9**. En todos los casos se observó la formación del producto de

³⁴ Gujadhur, R.; Venkataraman, D.; Kintigh, J.T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 4791-4793.

³⁵ Bowmarker, G.A.; Brockliss, L.D.; Whiting, R. *Aust. J. Chem.* **1973**, 26, 29.

³⁶ Sebastián, R.M. *Tesis Doctoral*, Universidad Autónoma de Barcelona, **1997**.

³⁷ Kubas, G.J. *Inorg. Synth.*, **1979**, 19, 90-92)

dialquilación y del producto de monoalquilación, además de otros productos que no se pudieron identificar por las técnicas espectroscópicas convencionales porque fue imposible su aislamiento.

Tabla 5. Ensayos de perfluoroalquilación de la *p-terc*-butilanilina bajo catálisis por los diferentes complejos de Cu (I)

Exp	2	Complejo Cu(I)	Relación molar 2/ R _F I/ [Cu]	Productos (% área CG)
1	2n	Cu(PPh ₃) ₃ Br	1.0/5.0/1.0	-----
2	2n	[CuBr ₂][NBu ₄]	1.0/5.0/1.0	22n (?), 23n (?) ^a
3	2n	[CuBr ₂][NMe ₃ CH ₂ Ph]	1.0/5.0/1.0	22n (?), 23n (?) ^a
4	2n	[Cu(CH ₃ CN) ₄][PF ₆]	1.0/5.0/1.0	22n (62), 23n (17), ¿? (21)

Todas las reacciones se llevan a cabo en DMSO a 130°C bajo corriente de nitrógeno y en presencia de 3 equivalentes de K₂CO₃.

^a Crudo de reacción complejo del cual no se puede determinar el % de áreas cromatográficas y además se observa la presencia de otros productos que no pudieron ser identificados.

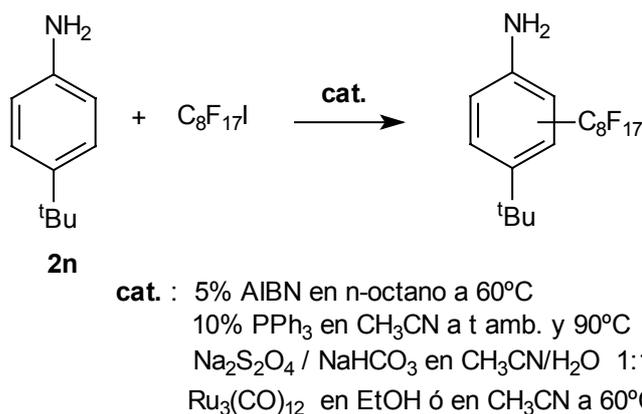
En resumen, podemos afirmar que de todas las especies de Cu(I) ensayadas es el óxido de cobre(I) el mejor promotor para la perfluoroalquilación de compuestos aromáticos.

II.3.7. Intentos de perfluoroalquilación por otros métodos descritos en la bibliografía

Existen numerosos métodos para la introducción de cadenas perfluoroalquílicas en dobles enlaces basados en la adición de yoduros de perfluoroalquilo a una olefina³⁸. Sin embargo por lo que se deduce de la literatura, estos métodos están limitados a olefinas. En este momento de la Tesis Doctoral nos propusimos estudiar la posible aplicación de algunos de los métodos ya establecidos para olefinas a la perfluoroalquilación de compuestos aromáticos.

Los ensayos realizados se resumen en el **esquema 54**.

³⁸ Dolbier, Jr.W.R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1557.

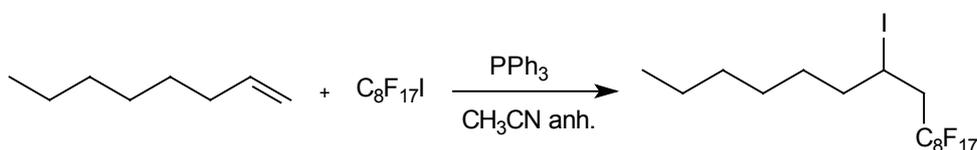


Esquema 54. Intentos de adaptación de otros métodos para la perfluoroalquilación de anilinas.

En primer lugar se ensayó la reacción de perfluoroalquilación mediada por un iniciador radicalario, AIBN. Se siguieron las mismas condiciones experimentales descritas por Rabolt³⁹. La reacción se lleva a cabo en el seno de n-octano a 60°C en presencia de un 5% de AIBN y una relación molar **2n**:R_FI 1:4. Al cabo de tres días de reacción no se observó producto de perfluoroalquilación y se recupera el producto de partida inalterado.

En segundo lugar se llevó a cabo la misma reacción en presencia de Na₂S₂O₄ (2 equivalentes) y NaHCO₃ y con la misma relación molar anilina, **2n**:R_FI que en el caso anterior, en una mezcla de disolventes 1:1 CH₃CN/H₂O a temperatura ambiente⁴⁰. En este caso, el yoduro de perfluorooctilo se adicionó con éxito a la anilina, dando lugar a una mezcla de productos de mono y dialquilación en relación 60:40, según áreas de cromatografía de gases. Sin embargo la reacción no es cuantitativa y no se obtiene un único producto.

Por otro lado se decidió ensayar la reacción de perfluoroalquilación en presencia de trifenilfosfina. Paralelamente a este trabajo, en nuestro grupo de investigación, en la Tesis Doctoral de María Lumbierres se había descrito que la trifenilfosfina es un eficiente catalizador en las adiciones de yoduro de perfluoroalquilo a diversas olefinas (**esquema 55**)⁴¹.



Esquema 55. Adición de yoduro de perfluorooctilo a olefinas en presencia de trifenilfosfina.

³⁹ Twieg, R.J.; Rabolt, J.F. *Macromolecules*, **1988**, *21*, 1806-1811

⁴⁰ Zur, C.; Miethchen, R. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 531-539.

⁴¹ Lumbierres, M.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4061.

Con este precedente se decidió repetir la reacción en estudio en presencia de un 10 % de PPh₃, primero a temperatura ambiente y luego a 90°C. En ningún caso se obtuvo el producto de perfluoroalquilación, sólo se pudo recuperar el producto de partida junto a trifenilfosfina o en su lugar óxido de trifenilfosfina.

Dado que se conocen procesos de adición de yodoperfluoroalcanos a olefinas catalizados por especies de Ru(0)⁴², nos planteamos estudiar la actividad catalítica del Ru₃(CO)₁₂ en la perfluoroalquilación de compuestos aromáticos. De esta manera se ensayó la reacción entre el yoduro de perfluoroalquilo y la 4-*terc*-butilanilina, **2n** en presencia de un 4-8 % de Ru₃(CO)₁₂. Las reacciones se llevaron a cabo en dos disolventes: EtOH y CH₃CN, ambas a 60°C. En ambos casos se recuperó el producto de partida junto con una pequeña cantidad de producto de monoperfluoroalquilación. Cabe mencionar que en el caso de utilizar EtOH como disolvente se aisló un sólido que no se caracterizó.

Su espectro de IR mostró la bandas características de la vibración de los ligandos CO como dos bandas bien diferenciadas a 2009 y 2067 cm⁻¹. Además se observaron las bandas propias del NH₂ a 3210 y 3266 cm⁻¹ y entre 2866 y 2962 cm⁻¹ la vibración stretching del enlace C-H del grupo de *t*-butilo. Sin embargo no aparecen bandas alrededor de 1200 cm⁻¹ característica del enlace C-F. El espectro de resonancia magnética nuclear de protón muestra señales de H aromáticos y señales de los protones del grupo NH₂. El análisis elemental encontrado (37.50, 37.32 % C, 3.92, 3.81 % H, 3.85, 3.85 % N) no permitió su identificación.

Probablemente este sólido es un complejo de Ru coordinado a ligandos de monóxido de carbono (CO) y a 4-*terc*-butilanilina. No pudieron obtenerse cristales para realizar la difracción de rayos X.

En definitiva, podemos concluir que el óxido de cobre(I) es un mediador eficaz en la perfluoroalquilación de compuestos aromáticos⁴³, dando mejores resultados que otros compuestos de Cu(I) y que otros métodos de perfluoroalquilación ya descritos en la literatura.

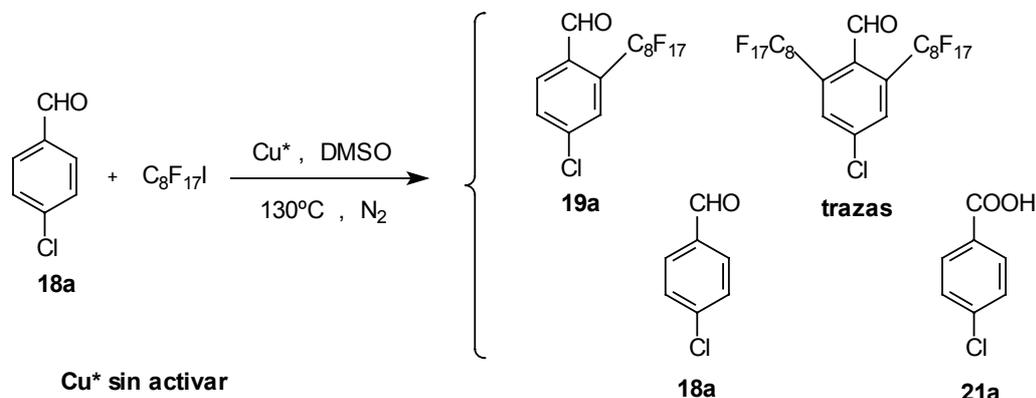
⁴² Fuchikami, T.; Ojima, I. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *23*, 303-308.

⁴³ Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Villarroya, S. *Synlett*, **1999**, 1996-1998.

DESCRIPCIÓN EXPERIMENTAL DEL CAPÍTULO II

II.4.1. REACCIÓN ENTRE HEPTADEC AFLUORO-1-YODOOCTANO Y DIFERENTES BENZALDEHIDOS

II.4.1.1. Reacción de perfluoroalquilación del 4-clorobenzaldehído, **18a**



En un balón de 2 bocas de 25 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y refrigerante de reflujo, se mezclan 0.50 g (3.57 mmol) de 4-clorobenzaldehído, **18a**, 3.18 g de Cobre sin activar y 12 mL de DMSO. La mezcla se calienta a 130°C durante 5 minutos. Se adicionan lentamente 3.81 g (7.374 mmol) de yoduro de perfluorooctilo y se deja la mezcla de reacción a 130°C durante 7 días[†]. La mezcla se filtra y el filtrado se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se cromatografía sobre gel de sílice con hexano en primer lugar y a continuación con mezcla de hexano-acetato de etilo de polaridad creciente (90:10, 80:20, 70:30...). De esta manera se aíslan:

- 0.30 g de **19a** como un sólido (0.239 mmol, 15 % de rdt.)
- mezcla de **19a** con trazas de 4-cloro-2,6-bis(perfluorooctil)benzaldehído
- 0.05 g de **18a** (10% recuperado)
- 0.22 g de **21a** (1.39 mmol, 40 % de rdt.)

4-cloro-2-perfluorooctilbenzaldehído, **19a**

C₁₅H₄F₁₇ClO **PM= 958.5 g/mol**

Tr= 6.730 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

IR (film) ν (cm⁻¹): 1698, 1593, 1245 (sh), 1210, 1150, 846, 659, 528.

¹H-RMN (250 MHz, d₆-acetona) δ (ppm): 7.67 (s, 1 Harom.); 7.69 (d, J= 8.0 Hz, 1 Harom.); 8.11 (d, J= 8.0 Hz, 1 Harom.), 10.25 (s, 1H, -CHO).

EM (m/e,%): 560/558 [M⁺] (1/3), 191/189 [M⁺-C₇F₁₅] (35/100), 69(17).

[†] La reacción se repite con 3.18 g. de cobre previamente activado (véase Utilaje y consideraciones generales) no detectándose **19a**.

4-cloro-2,6-bis(perfluorooctil)benzaldehido

$C_{23}H_3F_{34}ClO$ PM= 976.5 g/mol

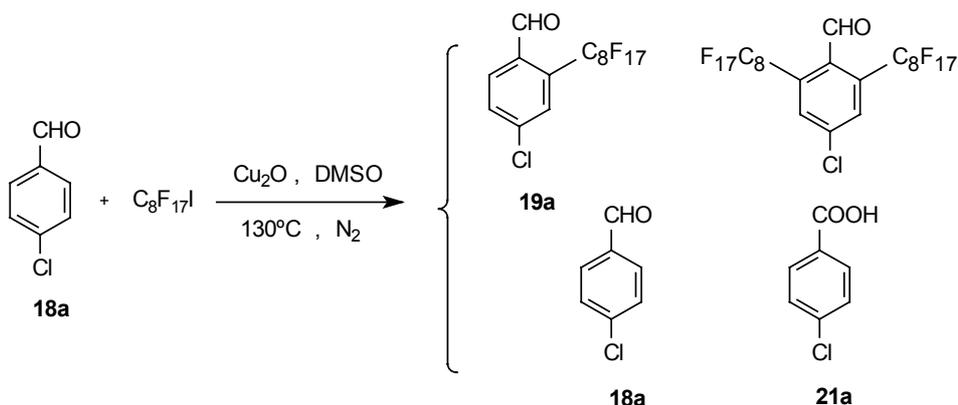
Tr= 7.297 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

1H -RMN (250 MHz, d_6 -acetona) δ (ppm): 7.37 (s, 2 Harom.), 10.01 (s, 1H, -CHO).

II.4.1.2. Procedimiento general de perfluoroalquilación de benzaldehidos, 18

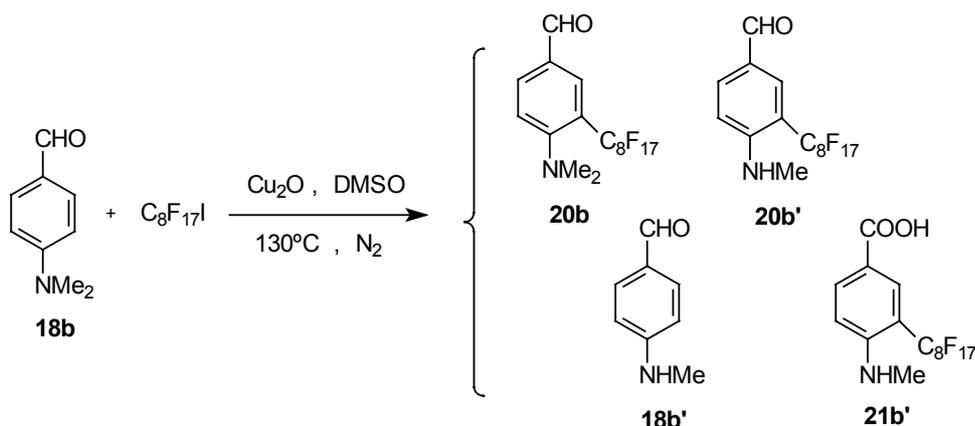
En un balón de 2 bocas de 25 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se mezclan 2.01 mmol de benzaldehido, **18**, 10.0 mmol de óxido de cobre(I) y 10 mL de DMSO. La mezcla se calienta a 130°C durante 5 minutos. Se adicionan lentamente 4.02 mmol de yoduro de perfluorooctilo y se deja la mezcla de reacción a 130°C bajo atmósfera inerte durante 9 días. La mezcla se filtra y el filtrado se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose una aceite que se cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de hexano-acetato de etilo (95:5).

II.4.1.2.1. Perfluoroalquilación de 4-clorobenzaldehido, 18a



De la columna cromatográfica se obtiene por este orden:

- 0.36 g de **19a** como un sólido (0.645 mmol, 30 % de rdto.)
- trazas de **4-cloro-2,6-bis(perfluorooctil)benzaldehido**
- 0.07 g de **18a** (0.498 mmol, 25 % recuperado.)
- 0.09 g de **21a** (0.577 mmol, 28 %)

II.4.1.2.2. Perfluoroalquilación de 4-*N,N*-dimetilamino benzaldehído, **18b**

De la columna cromatográfica (hexano-acetato de etilo 95:5) se obtiene por este orden:

- 0.11 g de **20b** como un sólido (0.20 mmol, 10 % de rdto.)
- 0.19 g de **20b'** como un sólido (0.34 mmol, 17 % de rdto.)
- 0.06 g de **18b** (0.43 mmol, 21 % recuperado.)
- una fracción de 0.122 g que contiene una mezcla de dos productos **18b'** y **21b'** en proporción molar 22/88, según la integración de las señales de protón del espectro de 1H -RMN. Esto equivale a 0.19 mmol de **21b'** (10 % de rdto.) y 0.052 mmol de **18b'** (3 % de rdto.).

4- *N,N*-dimetilamino-3-perfluorooctilbenzaldehído, **20b**

$C_{17}H_{10}F_{17}NO$ PM= 567.3 g/mol

Tr= 8.125 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.74 (s, 6H, CH_3); 7.45 (d, $J= 8.0$ Hz, 1 Harom.); 8.00 (d, $J= 8.7$ Hz, 1 Harom.); 8.02 (s, 1 Harom.); 9.94 (s, 1H, CHO).

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2924, 2847, 1708, 1609, 1503, 1461, 1300, 1244 (sh), 1208, 1145, 1075, 941, 660.

EM (m/e,%): 567 [M^+](2); 198 [$M^+ - C_7F_{15}$] (100).

4-*N*-metilamino-3-perfluorooctilbenzaldehído, **20b'**

$C_{16}H_8F_{17}NO$ PM= 553.3 g/mol

Tr= 8.885 min Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.96 (d, $J= 5.1$ Hz, 3H, $-CH_3$); 5.28 (s (a), 1H, NH); 6.77 (d, $J= 8.7$ Hz, 1 Harom.); 7.82 (s, 1 Harom.); 7.90 (d, $J= 8.7$ Hz, 1 Harom); 9.76 (s, 1H, CHO).

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3409, 2924, 2854, 1679, 1609, 1567, 1419, 1250 (sh), 1215, 1145, 962, 815, 660, 526.

EM (m/e,%): 553 [M^+](16); 184 [$M^+ - C_7F_{15}$] (69), 164 (100), 136 (22), 109 (38), 69 (19).

4-*N*-metilaminobenzaldehido, 18b'

C₈H₉NO **PM= 135.3 g/mol**

Tr= 7.649 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.91 (d, J= 5.1 Hz, 3H, -CH₃); 5.18 (s(a), 1H, NH); 6.59 (d, J= 8.7 Hz, 2 Harom.); 7.69 (d, J= 8.7 Hz, 2 Harom.); 9.71 (s, 1H, CHO).

EM (m/e,%): 135 [M⁺](100); 134 (66), 106 (17), 79 (17), 77 (17).

Ácido 3-perfluorooctil-4-*N*-metilaminobenzóico, 21b'

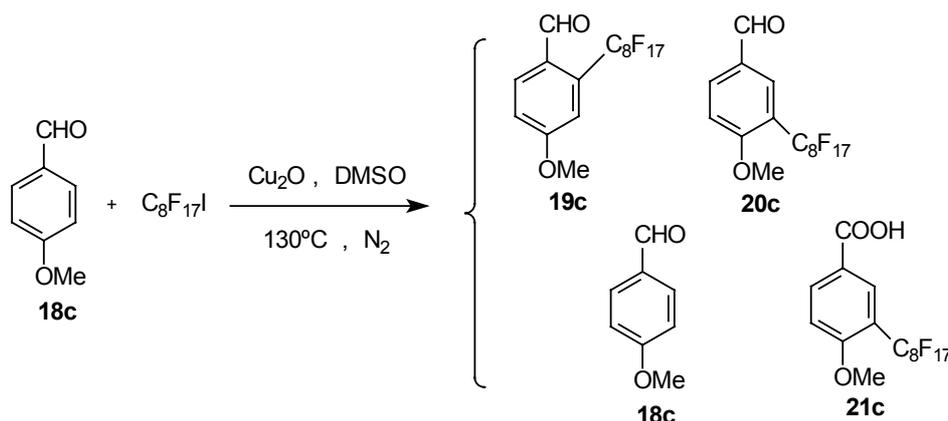
C₁₆H₈F₁₇NO₂ **PM= 569.2 g/mol**

Tr= 10.474 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.94 (d, J= 5.1 Hz, 3H, CH₃); 6.70 (d, J= 8.7 Hz, 1 Harom.); 8.07 (s, 2 Harom.).

EM (m/e,%): 569 [M⁺](10), 200 [M⁺-C₇F₁₅](35), 199 (48), 181 (40), 180 (100), 69 (23).

II.4.1.2.3. Perfluoroalquilación de 4-metoxibenzaldehido, 18c



De la columna cromatográfica (hexano-acetato de etilo 90:10, 80:20) se obtiene por este orden:

- 0.18 g de **19c** como un sólido (0.319 mmol, 15 % de rdto.)
- 0.11 g de una mezcla de **18c** y **20c** en proporción 56:44 según el área de integración del espectro de ¹H-RMN [**18c** (9 % rec.) y **20c** (7 % de rdto.)]
- 0.15 g de **20c** como un sólido (0.271 mmol, 12 % de rdto., en total 19 % de rdto.)
- 0.37 g de **21c** como un sólido (0.657 mmol, 30 % de rdto.)

4-metoxi-2-perfluorooctilbenzaldehido, 19c

C₁₆H₇F₁₇O₂ **PM= 554.2 g/mol**

Tr= 7.765 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.91 (s, 3H, CH₃); 7.14 (s, 1 Harom.); 7.15 (d, J= 8.7 Hz, 1 Harom.); 8.16 (d, J= 8.7 Hz, 1 Harom); 10.17 (s, 1H, CHO).

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2931, 2854, 1729, 1693, 1602, 1504, 1300, 1244 (sh), 1208, 1145, 1075, 1032.

EM (m/e,%): 554 [M^+] (36), 553 [M^+-1] (61), 185 [$\text{M}^+-\text{C}_7\text{F}_{15}$] (100), 184 [$\text{M}^+-1-\text{C}_7\text{F}_{15}$] (35) 157 (59), 127 (27), 69 (29).

4-metoxi-3-perfluorooctilbenzaldehido, 20c

$\text{C}_{16}\text{H}_7\text{F}_{17}\text{O}_2$ PM= 554.2 g/mol

Tr= 7.080 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.95 (s, 3H, CH_3); 7.13 (d, J= 8.7 Hz, 1 Harom.); 8.03 (s, 1 Harom.); 8.05 (d, J= 8.7 Hz, 1 Harom); 9.91 (s, 1H, CHO).

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2924, 2854, 1708, 1609, 1504, 1462, 1279, 1248 (sh), 1208, 1145, 1075, 1019.

EM (m/e,%): 554 [M^+] (5), 185 [$\text{M}^+-\text{C}_7\text{F}_{15}$] (100).

Ácido 4-metoxi-3-perfluorooctilbenzónico, 21c

$\text{C}_{16}\text{H}_7\text{F}_{17}\text{O}_3$ PM= 570.2 g/mol

P.f. = 144-146 °C (CH_2Cl_2). **Tr=** 9.506 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

IR (film) ν (cm^{-1}): 2900 (a), 1688, 1614, 1513, 1414, 1323, 1290, 1205, 1149, 657.

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, d_6 -acetona) δ (ppm): 4.15 (s, 3H, CH_3); 7.52 (d, J= 8.7 Hz, 1 Harom.); 8.31 (d, J= 2.2Hz, 1 Harom.); 8.41 (dd, J= 8.7, 2.2 Hz, 1 Harom.).

EM (m/e,%): 570 [M^+] (4), 201 [$\text{M}^+-\text{C}_7\text{F}_{15}$] (100), 153(49).

Analisis elemental para Calculado: C: 33.70 %, H: 1.24 % Experimental: : C: 34.11, 34.03 %, H: 1.35, 1.26 %

2,6-bis(perfluorooctil)anilina, 22I**C₂₂H₅F₃₄N** PM= 929.2 g/mol

P.f.: 56-57 °C (hexano).

Tr= 7.519 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3571, 3473, 1644, 1602, 1472, 1204, 1151, 1082, 962, 751, 710, 664, 561.¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.96 (s (a), 2H, NH₂); 6.86 (t, J= 8.0 Hz, 1 Harom.); 7.56 (d, J= 8.0 Hz, 2 Harom).¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 110-130 (m, CF), 123.7, 123.9, 124.5, 128.7, 129.3, 133.9 (t, J= 9 Hz), 140.0.EM (m/e,%): 930 [M⁺+1] (2), 560[M⁺-C₇F₁₅] (100), 222 [M⁺-(C₇F₁₅+ C₆F₁₄)] (27), 221 [M⁺-2x(C₇F₁₅)] (52), 119 (30), 69 (82).

Análisis elemental: Calculado: C: 28.44 %, H: 0.54 %, N: 1.51 % Experimental: C: 28.19, 28.30 %, H: 0.57, 0.56 %, N: 1.73, 1.64

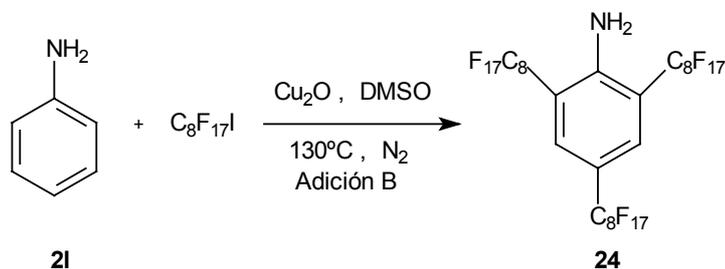
2,4,6-tris(perfluorooctil)anilina, 24**C₃₀H₄F₅₁N** PM= 1347.3 g/mol

P.f.: 73-74 °C (hexano).

Tr= 8.325 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

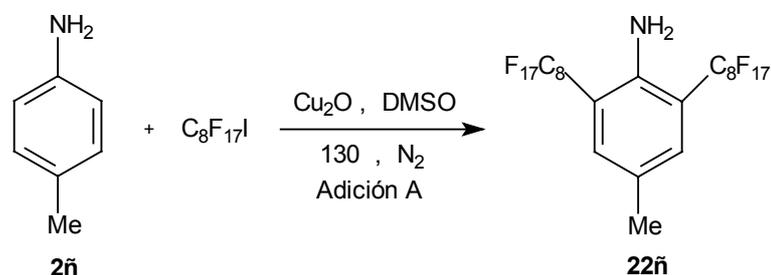
IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3585, 3489, 1652, 1500, 1243 (sh), 1209, 1149, 976, 708, 667, 562.¹H-RMN (250)MHz, CDCl₃ + CF₂Cl-CFCl₂) δ (ppm): 5.36 (s (a), 2H, NH₂); 7.77 (s, 2 Harom.).¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃ + CF₂Cl-CFCl₂) δ (ppm): 110-120 (m, CF), 123.9, 124.5, 128.7, 129.3, 132.9 (m), 148.5.EM (m/e,%): 979 [M⁺+1-C₇F₁₅] (5), 609 [M⁺-2x(C₇F₁₅)] (2), 270 (29), 240 [M⁺-3x(C₇F₁₅)] (19), 119 (37), 69 (100).ESI (m/z, %): 1346 [M⁺-1](100), 1326 (5).

Análisis elemental: Calculado: C: 26.74 % , H: 0.30 %, N: 1.04 % Experimental: : C: 26.87, 26.92 % , H: 0.31, 0.29 % , N: 1.19, 0.94 %

II.4.2.1.2. Relación molar 2I / C₈F₁₇I: 1.0 / 6.0

El residuo se vuelve a extraer con perfluorooctano/acetato de etilo. Se evapora la fase perfluorada a presión reducida. Se obtiene 3.17 g de **24** (2.35 mmol, 73 % de rdt.)

II.4.2.2. Reacción de perfluoroalquilación de la p-toluidina, 2ñ



El residuo que se obtiene se disuelve en benceno y se vuelve a extraer con perfluorooctano. La fase perfluorada se evapora a presión reducida obteniéndose 1.66 g 22ñ (1.76 mmol, 63 % de rdto.)

4-metil-2,6-bis(perfluorooctil)anilina, 22ñ

C₂₃H₇F₃₄N PM= 943.3 g/mol

P.f.: 57-58 °C (CH₂Cl₂/hexano).

Tr= 7.918 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

IR (film) ν (cm⁻¹): 3577, 3484, 1645, 1585, 1488, 1242 (sh), 1207, 1149.

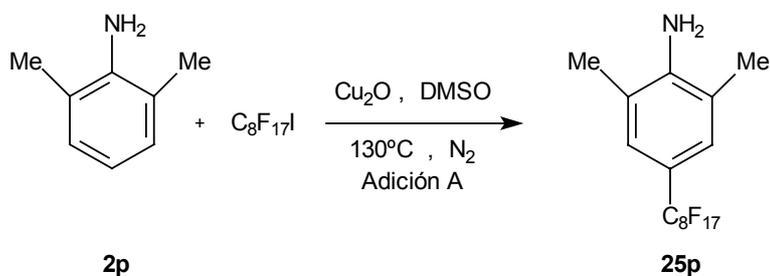
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃ + CF₂Cl-CFCl₂) δ (ppm): 2.29 (s, 3H, CH₃); 4.78 (s(a), 2 H, NH₂); 7.35 (s, 2 Harom).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃ + CF₂Cl-CFCl₂) δ (ppm): 19.9 (CH₃), 105-123 (m, CF), 124.1, 124.7, 126.4, 128.9, 129.4, 133-134 (m), 144.0.

EM (m/e,%): 944 [M⁺+1] (4), 575[M⁺-C₇F₁₅] (98), 235 (72), 69 (100).

Análisis elemental: Calculado: C: 29.28 %, H: 0.75 %, N: 1.48 % Experimental: : C: 29.79, 29.87 %, H: 0.87, 0.84 %, N: 1.51, 1.48

II.4.2.3. Reacción de perfluoroalquilación de la 2,6-dimetilanilina, 2p



El residuo se vuelve a extraer con benceno y perfluorooctano. Se juntan todas las fases perfluoradas y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 0.94 g de **25p** (1.74 mmol, 70 % de rdto.)

2,6-dimetil-4-perfluorooctilanilina, **25p**

C₁₆H₁₀F₁₇N **PM= 539.2 g/mol**

P.f.: 111.5-113 °C (hexano).

Tr= 8.154 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3521, 3430, 2973, 2931, 2860, 1630, 1498, 1372, 1333, 1246 (sh), 1203, 1149, 974, 892, 708, 664.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.19 (s, 6H, CH₃); 3.86 (s(a), 2H, NH₂); 7.11 (s, 2 Harom).

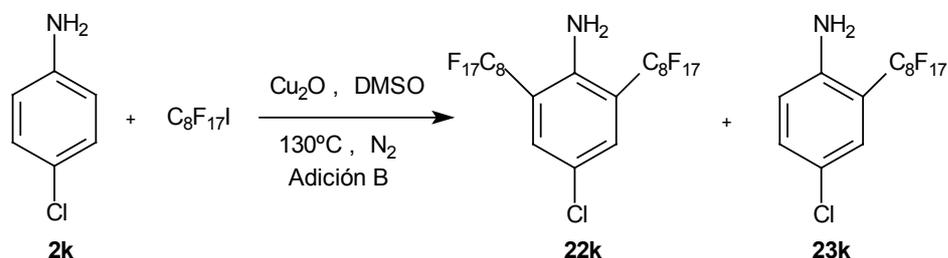
¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 17.3 (CH₃), 110-121 (m, CF), 124.1, 124.6, 127.2, 127.3, 127.4, 128.8, 129.4, 146.4.

EM (m/e,%): 539 [M⁺] (8), 170 [M⁺ - C₇F₁₅] (100).

Análisis elemental: Calculado: C: 35.64 % , H: 1.87 % , N: 2.59 % Experimental: : C: 36.02, 36.03 % , H: 1.74, 1.70 % , N: 2.51, 2.49 %

II.4.2.4. Reacción de perfluoroalquilación de la 4-cloroanilina, **2k**

II.4.2.4.1. Adición B



El residuo se cromatografía sobre gel de sílice con hexano, en primer lugar y luego con hexano-acetato de etilo (95:5). Se obtiene por este orden:

- 0.90 g de **22k** (0.932 mmol, 30% de rdto.)
- y una fracción de 0.173 g que contiene **22k** y **23k** en proporción molar 20/80, según la integración de las señales del espectro de ¹H-RMN (equivalente a un 7 % de rdto. de **23k** y un 2 % más de **22k**). Estos productos no se pudieron separar por cromatografía.

4-cloro-2,6-bis(perfluorooctil)anilina, **22k**

C₂₂H₄ClF₃₄N **PM= 963.7 g/mol**

P.f.: 79-81 °C (CH₂Cl₂/hexano).

Tr= 8.226 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3578, 3486, 1651, 1475, 1370, 1208, 1145, 962, 899, 660.

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_2\text{Cl-CFCl}_2$) δ (ppm): 4.95 (s(a), 2 H, NH_2); 7.53 (s, 2 Harom).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CF}_2\text{Cl-CFCl}_2$) δ (ppm): 105-122 (m, CF), 122.3, 123.8, 124.4, 128.6, 129.2, 133.7 (t, $J = 9.2$ Hz), 144.5.

EM (m/e,%): 966/964 [$\text{M}^+ + 1$](1/3), 596/594 [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{F}_{15}$] (19/60), 258/256 [$\text{M}^+ - (\text{C}_7\text{F}_{15} + \text{C}_6\text{F}_{14})$] (10/30), 257/255 [$\text{M}^+ - 1 - (\text{C}_7\text{F}_{15} + \text{C}_6\text{F}_{14})$] (19/43), 227/225 [$\text{M}^+ - 2 \times (\text{C}_7\text{F}_{15})$] (15/41), 119 (49), 69 (100).

Análisis elemental: Calculado: C: 27.42 %, H: 0.42 %, N: 1.45 % Experimental: : C: 27.81, 27.70 %, H: 0.45, 0.43 %, N: 1.52, 1.42 %

4-cloro-2-perfluorooctilanilina, **23k**

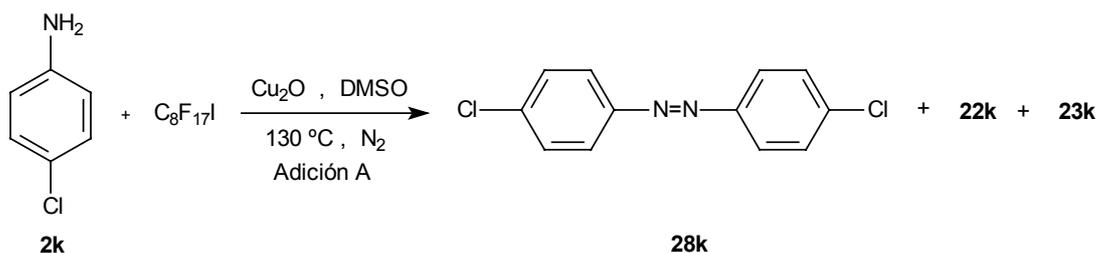
$\text{C}_{14}\text{H}_5\text{ClF}_{17}\text{N}$ PM= 545.6 g/mol

Tr= 7.540 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.22 (s(a), 2H, NH_2); 6.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 Harom), 7.20-7.26 (m, 2 Harom).

EM (m/e,%): 547/545 [M^+](1/3), 179/177, (42/97), 178/176 [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{F}_{15}$] (315/1000), 69 (109).

II.4.2.4.1. Adición A



El crudo de reacción se reparte entre acetato de etilo y perfluorooctano. La fase de acetato de etilo se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene un sólido marrón que se identifica como una mezcla de 4,4'-dicloroazobenceno, **28k** y 4-cloro-2-perfluorooctilanilina, **23k** en proporción molar 70/30, según la integración de las señales del espectro de $^1\text{H-RMN}$. Por otro lado, la fase fluorada también se evapora a presión reducida y se obtiene una fracción minoritaria de una mezcla 4-cloro-2,6-bis(perfluorooctil)anilina, **22k** y 4-cloro-2-perfluorooctilanilina, **23k** en proporción molar 40/60, según la integración de las señales del espectro de $^1\text{H-RMN}$.

4,4'-dicloroazobenceno, **28k**

Tr= 11.672 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H arom); 7.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H arom).

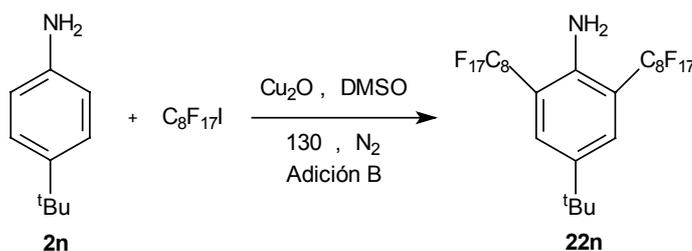
IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3557, 3437, 1642, 1584, 1522, 1357, 1317, 1246 (sh), 1206, 1149, 1118, 1088, 829, 666, 628, 561.

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.55 (s(a), 2 H, NH_2); 6.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 Harom), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 Harom), 7.54 (s, 1 Harom).

EM (m/e,%): 579 [M^+] (2), 560 [$\text{M}^+ - \text{F}$] (2), 210 [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{F}_{15}$] (100), 69 (6).

II.4.2.6. Reacción de perfluoroalquilación de la 4-*terc*-butilanilina, 2n

II.4.2.6.1. Con yoduro de perfluorooctilo



El residuo se vuelve a extraer con benceno y perfluorooctano. La fase perfluorada se evapora a presión reducida. Se obtiene un residuo aceitoso que se purifica a través de una cromatografía a presión a través de gel de sílice, eluyendo con hexano obteniéndose 2.15 g de **22n** (2.18 mmol, 65 % de rdto.)

4-*terc*-butil-2,6-bis(perfluorooctil)anilina, 22n

$\text{C}_{26}\text{H}_{13}\text{F}_{34}\text{N}$ PM= 985.3 g/mol

P.f: 39-41 $^\circ\text{C}$.

Tr= 8.634 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3564, 3479, 2973, 2875, 1644, 1588, 1489, 1248 (sh), 1208, 1145, 962, 906, 723, 653, 610, 561.

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.25 (s, 9H, tBu); 4.75 (s(a), 2H, NH_2); 7.49 (s, 2 Harom).

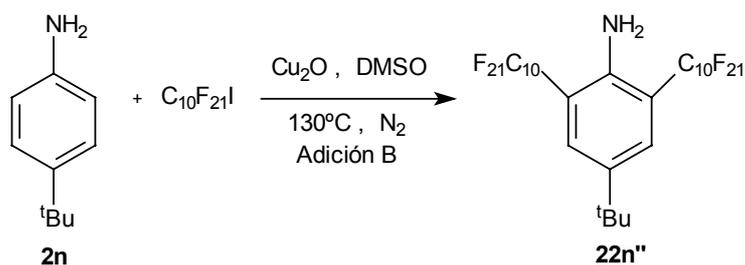
^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 30.9, 33.9, 105-120 (m, CF), 130.5 (t, $J = 9.2$ Hz), 139.5, 143.2.

EM (m/e,%): 986 [$\text{M}^+ + 1$] (3), 971 (18), 300 (19), 247 [$\text{M}^+ - 2\text{x}\text{C}_7\text{F}_{15}$] (6), 182 (29), 169 (17), 118 (39), 69 (100).

Análisis elemental: Calculado: C: 31.69 %, H: 1.33 %, N: 1.42 %. Experimental: : C: 32.05, 32.04 %, H: 1.37, 1.31 %, N: 1.47, 1.36 %

II.4.2.6.2. Con yoduro de perfluorohexilo

II.4.2.6.3. Con yoduro de perfluorodecilo



El residuo se vuelve a extraer con benceno y perfluorooctano. La fase perfluorada se evapora a presión reducida, obteniéndose un residuo aceitoso que se purifica a través de una cromatografía a presión a través de gel de sílice eluyendo con hexano. Se obtienen 2.58 g de **22n''** (2.18 mmol, 62 % de rdto.)

4-*tert*-butil-2,6-bis(perfluorodecil)anilina, **22n''**

C₃₀H₁₃F₄₂N **PM= 1185.3 g/mol**

P.f. =

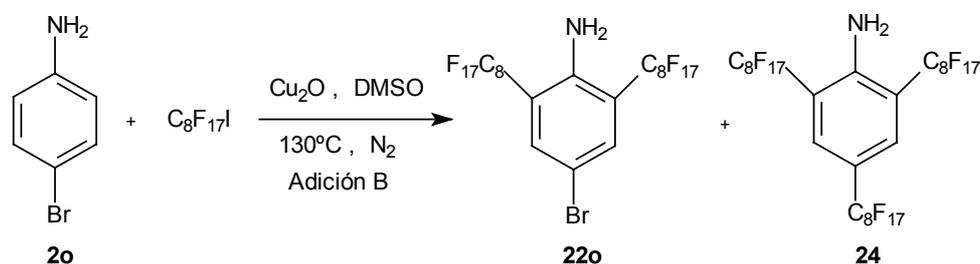
Tr= 9.968 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3574, 3484, 2966, 2875, 1644, 1584, 1490, 1363, 1241 (sh), 1201, 1145, 1045, 906, 814, 716, 660.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃+ CF₂Cl-CFCl₂) δ (ppm): 1.28 (t, 9H, ^tBu); 4.77 (s(a) , 2 H, NH₂); 7.51 (s, 2 Harom).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃ + CF₂Cl-CFCl₂) δ (ppm): 30.9, 105-129 (m, CF), 130.5, 135.3.

Análisis elemental: Calculado: C: 30.40 %, H: 1.10 %, N: 1.18 % Experimental: : C: 30.34, 30.44 %, H: 1.17, 1.10 %, N: 1.07, 1.18 %

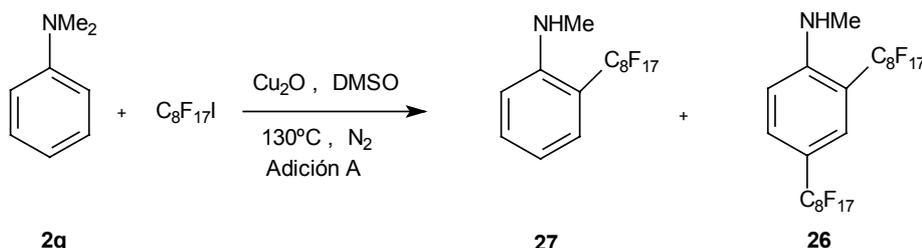
II.4.2.7. Reacción de perfluoroalquilación de la 4-bromoanilina, **2o**

El residuo se cromatografía a presión a través de gel de sílice eluyendo con hexano. Se obtiene por este orden:

- 0.50 g de **24** (0.373 mmol, 12% de rdto.)
- 0.67 g de **22o** (0.662 mmol, 23% de rdto.)

4-bromo-2,6-bis(perfluorooctil)anilina, 22o**C₂₂H₄F₃₄NBr** PM= 1008.1 g/molP.f.: 117-119 °C (hexano/CH₂Cl₂).

Tr= 8.730 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3578, 3486, 1651, 1475, 1243 (sh), 1208, 1145, 969, 660, 561.**¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 4.95 (s(a), 2 H, NH₂); 7.63 (s, 2 Harom).**¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 105-120 (m, CF), 123.8, 124.3, 128.5, 129.1, 136.5 (m), 141.2, 144.9.**EM (m/e,%):** 1008 [M⁺] (1), 640/638 [M⁺- C₇F₁₅] (19/17), 271/269 [M⁺- 2x(C₇F₁₅)] (6/5), 69 (100).**EM alta resolución:** Pico molecular a 1008.8871/1006.8985 que corresponde a una fórmula molecular de C₂₂H₄F₃₄NBr. (Peso molecular calculado:1008.8964/1006.8984).**Análisis elemental:** Calculado: C: 26.21 % , H: 0.40 % , N: 1.39 %. Experimental:: C: 26.29, 26.54 % , H: 0.35, 0.35 % , N: 1.29, 1.39 %**II.4.2.8. Reacción de perfluoroalquilación de la N,N-dimetilanilina, 2q****II.4.2.8.1. Relación molar 2q / C₈F₁₇I : 1.0 / 4.0**

El residuo se cromatografía a presión a través de gel de sílice eluyendo con hexano. No se consiguió separar los dos productos por este método. El residuo se microdestila.

El producto microdestilado, que se obtiene como un aceite, es **27** (0.06 g, 0.034 mmol, 5% de rdto.). El residuo aceitoso de la microdestilación es **26**. (0.37 g, 0.371 mmol, 20% de rdto.).

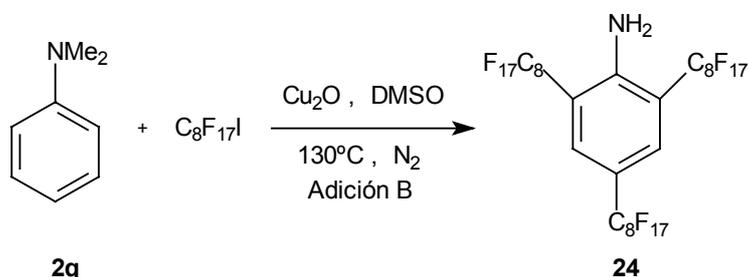
N-metil-2-perfluorooctilanilina, 27**C₁₅H₈F₁₇N** PM= 526.2 g/mol

Tr= 6.181 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

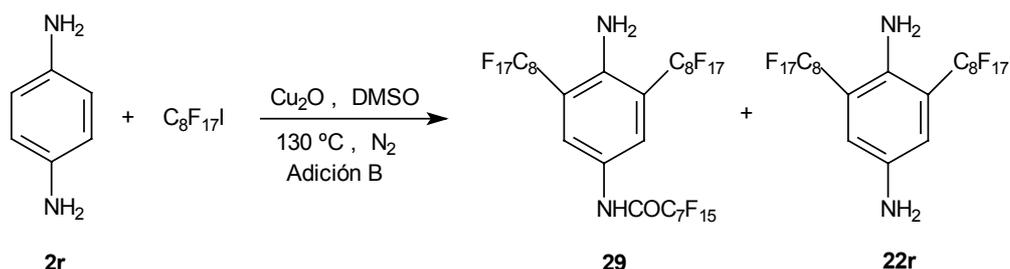
IR (film) ν (cm⁻¹): 3518, 2931, 2860, 1619, 1588, 1534, 1366, 1243 (sh), 1208, 1149.**¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.85 (d, J= 5.1 Hz, 3H -CH₃); 4.63 (s(a), 1H, NH); 6.69 (d, J= 8.7 Hz, 1 Harom), 6.72 (t, J= 8.0 Hz, 1 Harom), 7.29 (d, J= 8.0 Hz, 1 Harom), 7.38 (t, J= 8.0 Hz, 1 Harom).**EM (m/e,%):** 525 [M⁺](6), 156 [M⁺- C₇F₁₅] (56), 136 [M⁺-1- C₇F₁₆] (100), 69 (10).

N-metil-2,4-bis(perfluorooctil)anilina, 26**C₂₃H₇F₃₄N** PM= 944.3 g/mol

Tr= 8.413 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

IR (film) ν (cm⁻¹): 3518, 2919, 2857, 1626, 1588, 1533, 1245 (sh), 1207, 1148, 657, 556.¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.89 (d, J= 4.4 Hz, 3H), 5.01 (s (a), 1H, NH); 6.74 (d, J= 8.7 Hz, 1 Harom.), 7.48 (s, 1 Harom), 7.53 (d, J= 8.7 Hz, 1 Harom.).EM (m/e,%): 944 [M⁺+1](1), 575 [M⁺+1- C₇F₁₅](17), 574 [M⁺- C₇F₁₅](100), 158 (35), 69 (69).**II.4.2.8.2. Relación molar 2q / C₈F₁₇I: 1.0 / 8.0**

La fase de acetato de etilo se vuelve a extraer con perfluorooctano. A continuación, se evapora la fase perfluorada a presión reducida. Se obtiene 1.467 g de **24** (1.089 mmol, 45 % de rdto.).

II.4.2.9. Reacción de perfluoroalquilación de la 1,4-fenilendiamina, 2r

El residuo, cuya cromatografía de gases reveló la formación de dos productos con tiempos de retención muy similares y en relación molar 88/12 según ¹H-RMN, se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con hexano sin éxito. Tampoco la microdestilación de la mezcla consiguió purificar los productos **22r** (minoritario, aprox. 5% de rdto.) y **29** (mayoritario, 24 % de rdto.)

4-perfluorooctanoilamino-2,6-bis(perfluorooctil)anilina, 29

C₃₀H₅F₄₉N₂O **PM= 1340.2 g/mol**

Tr= 10.383 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

IR (film) ν (cm⁻¹): 3578, 3486, 3325, 1707, 1644, 1489, 1363, 1245 (sh), 1208, 1145.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃+ CFCl₂-CF₂Cl) δ (ppm): 5.01 (s (a), 2H, NH); 7.85 (s, 2 Harom.), 8.01 (s, 1H, NHCO).

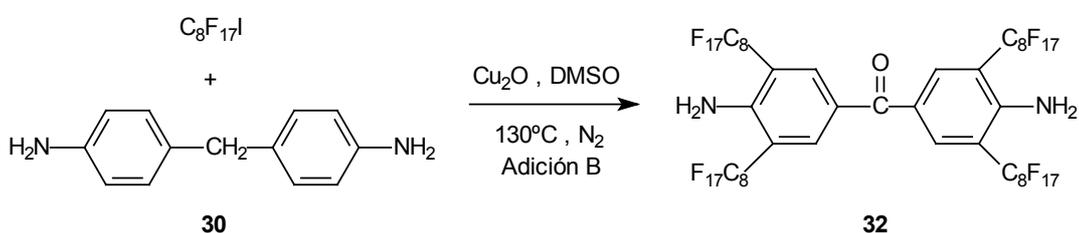
FAB⁺-MS (m/z,%): 1340 [M⁺](100), 971[M⁺ - C₇F₁₅](49), 601 (17).

2,6-bis(perfluorooctil)-1,4-fenilendiamina, 22r

C₂₂H₆F₃₄N₂ **PM= 944.2 g/mol**

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃+ CFCl₂-CF₂Cl) δ (ppm): 4.40 (s(a), 4H, NH); 7.05 (s, 2 Harom)

II.4.2.10. Reacción de perfluoroalquilación de la 4,4'-metilendianilina, 30



El residuo se vuelve a extraer con perfluorooctano y acetato de etilo. La fase fluorada se evapora a presión reducida y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice con hexano en primer lugar, seguido de una mezcla hexano/acetato de etilo 95:5. De esta manera se obtienen 1.21 g de **32** (0.643 mmol, 59 % rdt.).

3,3',5,5'-tetra(perfluorooctil)-4,4'-diaminobenzofenona, 32

C₄₅H₈F₆₈N₂O **PM= 1884.5 g/mol**

P.f. = 84.2-86.0°C

Tr= 15.410 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

IR (film) ν (cm⁻¹): 3585, 3486, 2924, 1644, 1609, 1489, 1328, 1243 (sh), 1208, 1145.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃+ CFCl₂-CF₂Cl) δ (ppm): 5.41 (s (a), 4H, NH); 8.08 (s, 4 Harom.).

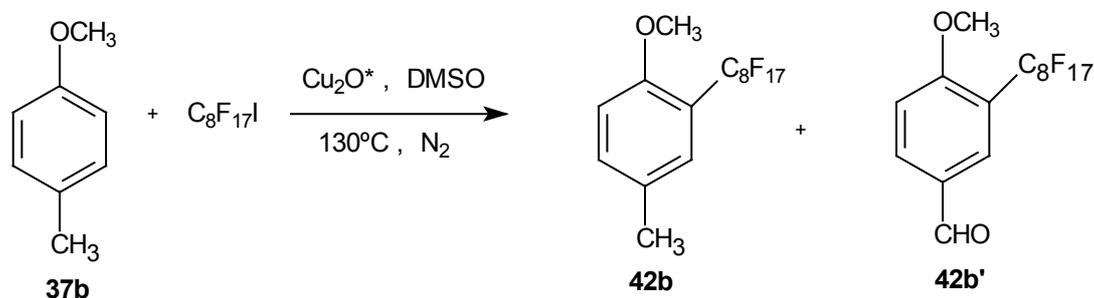
¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃ + CFCl₂-CF₂Cl) δ (ppm): 113.4 (t), 117.7-119.8 (m, CF), 123.9, 124.5, 128.7, 129.3,

EM (m/e,%): 1885 [M⁺ + 1] (1), 1516 [M⁺ + 1 - C₇F₁₅] (3), 956 (6), 928 (3), 573 (16), 559 (18), 169 (30), 119 (65), 69 (100).

Análisis elemental: Calculado: C: 28.68 %, H: 0.43 %, N: 1.48 %. Experimental: : C: 29.00, 29.08 %, H: 0.40, 0.42 %, N: 1.41, 1.50 %

II.4.3.2. Reacción de perfluoroalquilación del 4-metilanisol, **37b**

II.4.3.2.1. Utilizando DMSO como disolvente



El residuo obtenido se vuelve a extraer con acetato de etilo y perfluorooctano. De la fase fluorada evaporada se obtienen 0.33 g de **42b** (0.611 mmol, 25 % de rdto.)^{*}.

Por otro lado, se evapora la fase orgánica a presión reducida y el residuo se cromatografía a presión a través de gel de sílice, eluyendo con hexano. Se obtiene por este orden:

- 0.05 g de **18c** (0.367 mmol, 16 %).
- 0.15 g de **42b'** (0.271mmol, 11% de rdto.)

4-metil-2-perfluorooctilanisol **42b**

$C_{16}H_9F_{17}O$ PM= 540.2 g/mol

Tr= 6.480 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2952, 2847, 1616, 1510, 1243 (sh), 1208, 1152, 1075, 1032, 814.

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.33 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.91 (d, J= 8.7, 1 Harom); 7.28 (s, 1 Harom), 7.30 (d, J= 8.7, 1 Harom).

EM (m/e,%): 540 [M^+](14), 171 [$M^+ - C_7F_{15}$] (100), 123 (31), 69 (7).

4-metoxi-3-perfluorooctilbenzaldehido **42b'**

$C_{16}H_7O_2F_{17}$ PM= 554.2 g/mol

Tr= 8.098 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 2924, 2853, 1700, 1609, 1503, 1278, 1243 (sh), 1208, 1152.

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 3.98 (s, 3H), 7.16 (d, J= 8.0, 1 Harom); 8.05 (s, 1 Harom), 8.07 (d, J= 8.0, 1 Harom), 9.94 (s, 1H).

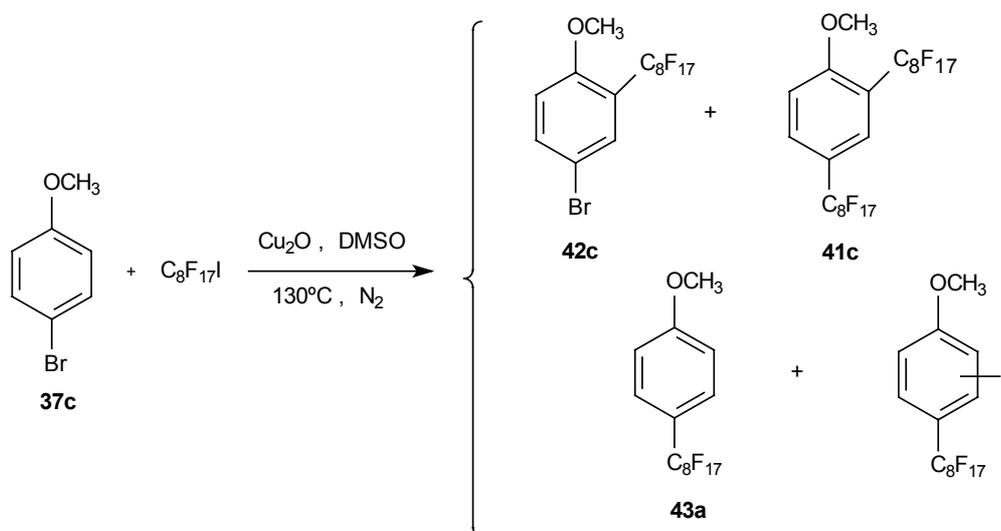
EM (m/e,%): 554 [M^+](16), 553 [$M^+ - 1$] (5), 185 [$M^+ - C_7F_{15}$] (100), 137 (41), 109 (15), 69 (11).

^{*} La reacción se repite utilizando óxido de cobre(I) de la marca Probus. En este caso se obtiene una mezcla de tres productos identificados como **42b**, **42b'** y **18c** en proporción 48/21/31 según 1H -RMN. La reacción se repite en las mismas condiciones pero utilizando óxido de cobre(I) de la marca Aldrich, obteniendo un resultado similar: la mezcla de los tres productos en proporción 60/26/14 según 1H -RMN.

II.4.3.2.2. Utilizando sulfolano como disolvente

Se sigue el mismo procedimiento general pero sustituyendo el DMSO por sulfolano. Al cabo de dos días se hace un control de la evolución de la reacción por cromatografía de gases y se observa la presencia de producto de partida inalterado. Tampoco se observa posible oxidación del CH₃ del 4-metilanisol.

II.4.3.3. Reacción de perfluoroalquilación del 4-bromoanisol, 37c



Tanto la cromatografía de gases como la ¹H-RMN del residuo indica la presencia de varios productos, los cuales no pudieron ser separados por cromatografía pero sí que pudieron ser identificados mediante la espectroscopía de masas. Se identificaron **42c**, **41c**, **43a** y yodoperfluorooctilanisol.

4-perfluorooctilanisol, 43a

C₁₅H₇F₁₇O PM = 526.2 g/mol

Tr= 5.952 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

EM (m/e,%): 526 [M⁺](4), 157 [M⁺- C₇F₁₅] (100), 114 (48), 69 (5).

4-bromo-2-perfluorooctilanisol, 42c

C₁₅H₆F₁₇BrO PM = 605.2 g/mol

Tr= 7.750 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

EM (m/e,%): 607/605[M⁺+1](2/2), 606/604 [M⁺](12/12), 238/236 [M⁺+1- C₇F₁₅] (10/10), 237/235 [M⁺- C₇F₁₅] (100/99), 189/187 (53/60), 69 (28).

2,4-bis(perfluorooctil)anisol, 41c

C₂₃H₆F₃₄O **PM = 944.3 g/mol**

Tr= 7.937 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

EM (m/e,%): 944 [M⁺](1), 575 [M⁺- C₇F₁₅] (100), 527 [M⁺- C₇F₁₅- CF₂] (15), 237 (11), 158 (22), 69 (30).

Yodoperfluorooctilanisol

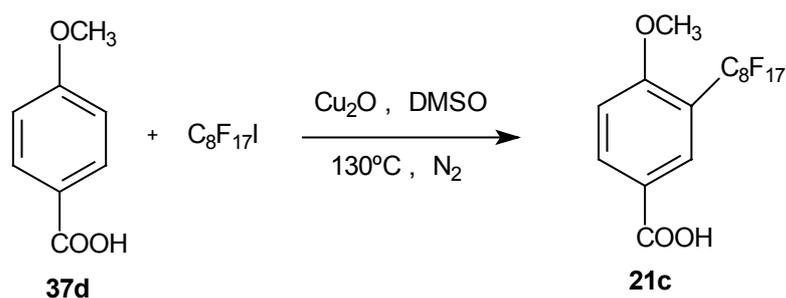
C₁₅H₆F₁₇OI **PM = 652.2 g/mol**

Tr= 8.590 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.

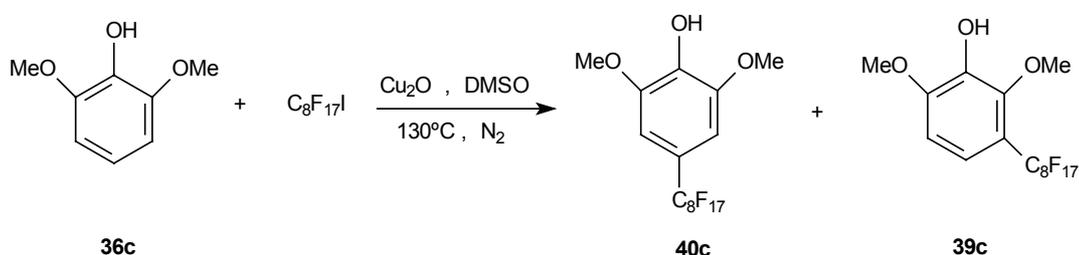
EM (m/e,%): 653 [M⁺+1](18), 506 (3), 283 [M⁺- 369] (100), 235 (35), 108 (21), 69 (19).

Masa	526	607/605	944	652
Relación area CG (%)	7	17	13	63
Estructuras propuestas				

II.4.3.4. Reacción de perfluoroalquilación del ácido 4-metoxibenzóico, 37d



Se sigue la evolución de la reacción por cromatografía de gases y se comprueba que al cabo de siete días aún queda un 83% de producto de partida y sólo se ha formado un 17% del producto perfluorado **ácido 4-metoxi-3-perfluorooctilbenzóico, 21c**.

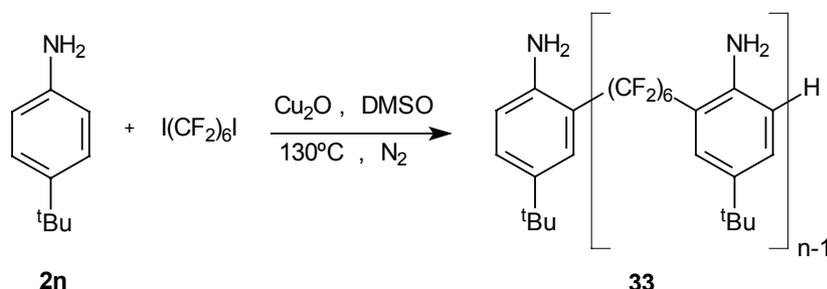
2-terc-butil-4-perfluorooctilfenol 40b**C₁₈H₁₃OF₁₇** **PM = 568.3 g/mol****P.f.:** 87.6-89.9 °C.**Tr=** 9.869 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.**IR (KBr) ν (cm⁻¹):** 3391, 2966, 2847, 1665, 1581, 1285, 1243 (sh), 1208, 821.**¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.43 (s, 9H), 5.90 (s, 1H, OH), 6.77 (d, J= 8.5 Hz, 1 Harom); 7.85 (d, J= 8.5 Hz, 1 Harom), 8.09 (s, 1 Harom).**¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 29.1, 116.8, 124.3, 128-130 (m, CF), 137.3, 161.3.**EM (m/e,%):** 568 [M⁺](1), 546 (4), 531 (10), 503 (13), 177 (100), 134 (15), 69 (5).**II.4.5.3. Reacción de perfluoroalquilación del 2,6-dimetoxifenol, 36c**

El residuo se cromatografía a presión a través de gel de sílice, eluyendo con hexano, y posteriormente con una mezcla de hexano/acetato de etilo 90/10. Se obtienen 0.638 g. de una mezcla de **40c** y de **39c** en una proporción 80/20 según ¹H-RMN. El rendimiento global de la reacción es de un 57 %.

2,6-dimetoxi-4-perfluorooctilfenol, 40c**C₁₆H₉F₁₇O₃** **PM = 572.3 g/mol****Tr=** 8.535 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.**EM (m/e,%):** 572 [M⁺](6), 203 [M⁺- C₇F₁₅] (100), 119 (7), 69 (9).**2,6-dimetoxi-3-perfluorooctilfenol, 39c****C₁₆H₉F₁₇O₃** **PM = 572.3 g/mol****Tr=** 8.832 min. Condiciones CG= 75/1/15/240/10.**EM (m/e,%):** 572 [M⁺](11), 203 [M⁺- C₇F₁₅] (100), 183 (18), 69 (7).**IR (KBr) ν (cm⁻¹) (de la mezcla de isómeros):** 3550, 3444, 2952, 2846, 1623, 1525, 1461, 1426, 1349, 1250, 1208, 1145, 1117, 983, 985, 667.**¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (de la mezcla de isómeros):**. Isómero mayoritario: 3.9 (s, 6H), 5.83 (s, 1H, OH), 6.78 (s, 2Harom). Isómero minoritario: 3.9 (s, 6H), 5.62 (s, 1H, OH), 7.02 (d, J= 8.7 Hz, 1Harom), 7.38 (d, J= 8.7 Hz, 1Harom).**AE (de la mezcla de isómeros):** Calculado:C: 33.58 %, H: 1.58 %. Experimental: C: 33.85, 34.07 %, H: 1.56, 1.54 %.

II.4.6. USO DE α,ω -DIYODOPERFLUOROHEXANOS $I(CF_2)_6I$ EN LA PERFLUOROALQUILACIÓN DE ANILINAS

II.4.6.1. Reacción entre 4-*tert*-butilanilina, **2n** y 1,6-diiodoperfluorohexano



En un balón de 2 bocas de 25 mL de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se mezclan 6.64 g (0.045 mol) de óxido de cobre(I) en 10 mL de DMSO. A continuación se adicionan 5 g (9.025 mmol) de 1,6-diiodoperfluorohexano. La mezcla se calienta a 130°C durante 20 minutos. A continuación se adiciona lentamente 1.48 g (9.93 mmol) de 4-*tert*-butilanilina, **2n** disuelta en 5 mL de DMSO. Se deja la mezcla de reacción a 130°C bajo atmósfera inerte durante 3 días. Se comprueba la desaparición de la 4-*tert*-butilanilina por cromatografía de gases y por CCF. El crudo de reacción se filtra a través de papel de filtro y el filtrado se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtienen 3.76 g de **33**.

Oligómero **33**

P.f.: 50-60° C (heptano).

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3571, 3479, 2966, 2910, 2875, 1644, 1581, 1489, 1370, 1250(sh), 1201, 1145, 1110, 997, 906, 702, 660, 561.

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.25 (s); 4.09 (s(a), 4H, NH_2); 4.76 (s(a), 16H, NH_2); 6.66 (d, $J=8.02$ Hz, 2H); 7.26 (s, 2H); 7.29 (d, $J=8.02$ Hz, 2H); 7.49 (s, 14H)

FAB⁺: 1938 (n=5), 1792, 1490 (n=4), 1343, 1043 (n=3), 896, 596.

MALDI-TOFF: 1490 (n=4), 1044 (n=3).

Análisis Elemental calculado para:

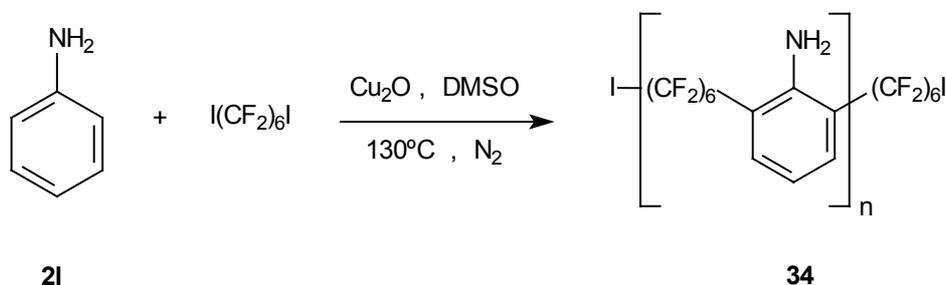
n=8, $C_{122}H_{106}F_{84}N_8$ PM=3278 g/mol 44.66 %C, 3.23 % H, 3.42 % N, 48.69 % F

n=9, $C_{138}H_{119}F_{96}N_9$ PM=3725 g/mol 44.45 %C, 3.19 % H, 3.38 % N, 48.98 % F

n=10, $C_{154}H_{132}F_{108}N_{10}$ PM=4172 g/mol 44.29 %C, 3.16 % H, 3.35 % N, 49.20 % F

n=11, $C_{170}H_{145}F_{120}N_{11}$ PM=4619 g/mol 44.16 %C, 3.14 % H, 3.33 % N, 49.36 % F

Experimental: 44.54, 44.50 %C, 2.99, 2.98 % H, 3.19, 3.21 % N, 49.28, 49.31 % F

II.4.6.2. Reacción entre anilina, **2I** y 1,6-diiodoperfluorohexanoII.4.6.2.1. Relación molar **2I** / I(CF₂)₆I = 1.0 / 1.6

Se sigue el mismo procedimiento experimental del apartado II.4.6.1 con 3.79 g (0.027 mol) de óxido de cobre (I) en 5 mL de DMSO, 4.70 g (8.48 mmol) de 1,6-diiodoperfluorohexano, y 0.50 g (0.49 mL, 5.30 mmol) de anilina, **2I** disuelta en 5 mL de DMSO. Se deja la mezcla de reacción a 130°C bajo atmósfera inerte durante 3 días. Se comprueba la desaparición de la anilina por cromatografía de gases y por CCF. El crudo de reacción se filtra a través de papel de filtro y el filtrado se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene un aceite marrón que se lava con tiosulfato sódico sin conseguir eliminar el color. El residuo se trata con carbón activo en 1,2-dicloroetano. Se obtiene un aceite también de color marrón. Por otro lado una de las fracciones se intenta purificar a través de una columna cromatográfica sobre gel de sílice eluyendo con benceno, pero el residuo que se obtiene tiene el mismo aspecto que el inicial. El residuo obtenido presenta propiedades elásticas. Es soluble en THF, AcOEt, disolventes clorados como CHCl₃, en disolventes perfluorados como Freon 113, en benceno y en tolueno. No es soluble en hexano, heptano ni C₈F₁₈.

Oligómero 34

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3585, 3487, 3395, 3247, 1644, 1496, 1293, 1201, 1145, 1047.

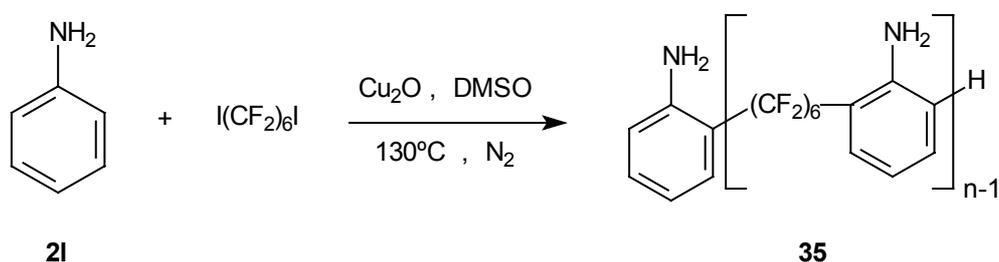
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.58 (s(a), NH₂); 4.89 (s, NH₂), 5.29 (s, NH₂), 6.75 (m); 7.50 (m); 7.68 (m).

Análisis Elemental calculado para:

n=4, C₅₄H₂₀F₆₀N₄I₂ PM=2118 g/mol 30.59 %C, 0.94 % H, 2.64 % N, 65.83 % F

Experimental: 30.56, 30.82, 30.64 % C, 1.02, 0.91, 0.82 % H, 2.53, 2.69, 2.51 % N.

FAB⁺: 341, 442, 568, 782, 910, 945, 1210, 1336 (n=2), 1727(n=3), 2119(n=4), 2510(n=5).

II.4.6.2.2. Relació molar 2I / I(CF₂)₆I = 1.0 / 1.0

Se sigue el mismo procedimiento experimental del apartado II.4.6.1 con 3.87 g (0.027 mol) de óxido de cobre(I) en 5 mL de DMSO, 3.00 g (5.41 mmol) de 1,6-diodoperfluorohexano y 0.50 g (0.49 mL, 5.408 mmol) de anilina, 2I en 5 mL de DMSO. Se deja la mezcla de reacción a 130°C bajo atmósfera inerte durante 3 días. Se comprueba la desaparición de la anilina de partida por cromatografía de gases y por CCF. El crudo de reacción se filtra a través de papel de filtro y se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtiene un aceite marrón que se lava con tiosulfato sódico sin que cambie el color. El residuo se trata con carbón activo en 1,2-dicloroetano. Se obtiene un aceite también de color marrón. El residuo obtenido presenta propiedades elásticas. Es soluble en THF, AcOEt, disolventes clorados como CHCl₃ y en disolventes perfluorados como Freon 113.

Oligómero 35

IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3543, 3437, 1637, 1588, 1468, 1293, 1201, 1138.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.56 (s(a), NH₂); 4.9 (s, NH₂), 6.7 (m); 7.25 (m); 7.5 (m).

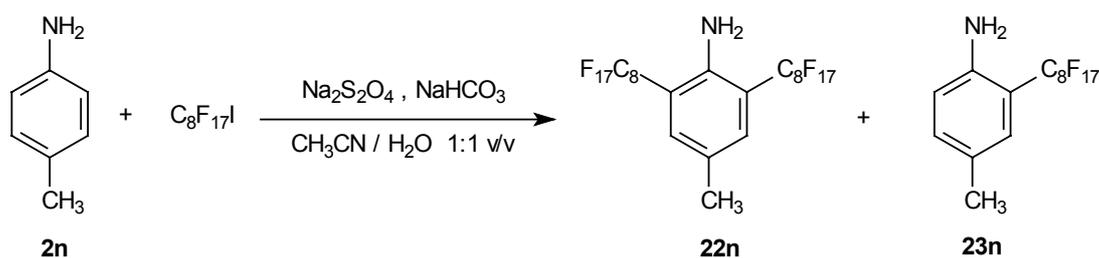
Análisis Elemental calculado para:

n=4, C₄₂H₂₂F₃₆N₄ PM=1266 g/mol 39.81 %C, 1.74 % H, 4.42 % N, 54.03 % F

Experimental: 39.84, 40.13 % C, 1.86, 1.63 % H, 4.24, 4.16 % N.

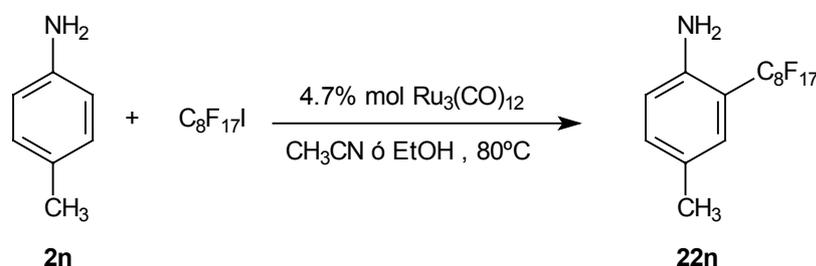
FAB⁺: 442, 784, 884, 1175, 1275, 1566, 1657, 1918, 2058.

II.4.7.3. Reacción de yoduro de perfluorooctilo con 4-*terc*-butilanilina, **2n** mediada en presencia de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ⁴⁶



En un balón de 10 mL de capacidad provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno se mezclan 0.10 g. (0.671 mmol) de 4-*terc*-butilanilina, **2n**, 0.23 g (1.34 mmol) de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ y 0.11 g (1.34 mmol) de NaHCO_3 en acetonitrilo/ H_2O (1.3 mL, 1:1 v/v). A continuación se adiciona lentamente 1.46 g (2.68 mmol) de yoduro de perfluorooctilo a la mezcla y se deja bajo una vigorosa agitación a temperatura ambiente. Se sigue la evolución de la reacción por cromatografía de gases. Se comprueba la formación de producto monoalquilado, **22n** y producto dialquilado, **23n** en relación 60/40. Aunque se recupera yoduro de perfluorooctilo que no ha reaccionado, la reacción no evoluciona hacia una conversión mayor.

II.4.7.4. Reacción de yoduro de perfluorooctilo con 4-*terc*-butilanilina, **2n** catalizada por $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ ⁴⁷



En un balón de 10 mL de capacidad provisto de refrigerante de reflujo y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 0.10 g (0.671 mmol) de 4-*terc*-butilanilina, **2n** y 0.02 g (0.0313 mmol) de $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ en 2 mL de EtOH . A continuación se adiciona lentamente 1.46 g (2.68 mmol) de yoduro de perfluorooctilo a la mezcla y se deja a 80°C durante 19 horas. Al cabo de este tiempo se observa la formación de sólo un 10 % del producto monoalquilado, **23n**, según % área cromatográfica junto con un 75% de **2n** y un 8% del $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{I}$. Después de 4 días la relación de producto monoalquilado respecto al de producto de partida no ha variado. Por tanto se da por acabada la reacción.

La reacción se repite exactamente con las mismas condiciones pero utilizando CH_3CN como disolvente. En este caso la relación de producto perfluoroalquilado y anilina de partida al cabo de 4 días es de 24:76.

⁴⁶ Zur, C.; Miethchen, R. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 531-539.

⁴⁷ Fuchikami, T.; Ojima, I. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 23, 303-308.

Descripción del complejo de Ru

IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3266, 3210, 2962, 2866, 2067, 2009, 1574, 1515, 1362, 1232, 1097, 830, 626, 546.

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.27 (s, 9H), 4.63 (s, 2H), 7.30-7.40 (m, 4H).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 31.2, 119.7, 126.5, 137.7, 149.5, 195.1.

Análisis Elemental: 37.50, 37.32 % C; 3.92, 3.81 % H; 3.85, 3.85 % N.