

SÍNTESIS DE NUEVAS TRIARILFOSFINAS CARBOXILADAS MEDIANTE HIDRÓLISIS DEL GRUPO TRIFLUOROMETILO.

**APLICACIONES EN CATÁLISIS DE INTERCAMBIO DE
FASE Y ANCLAJE SOBRE SÍLICA**

Trabajo de investigación

Màster en Experimentació Química

Daniel Herrera Miranda

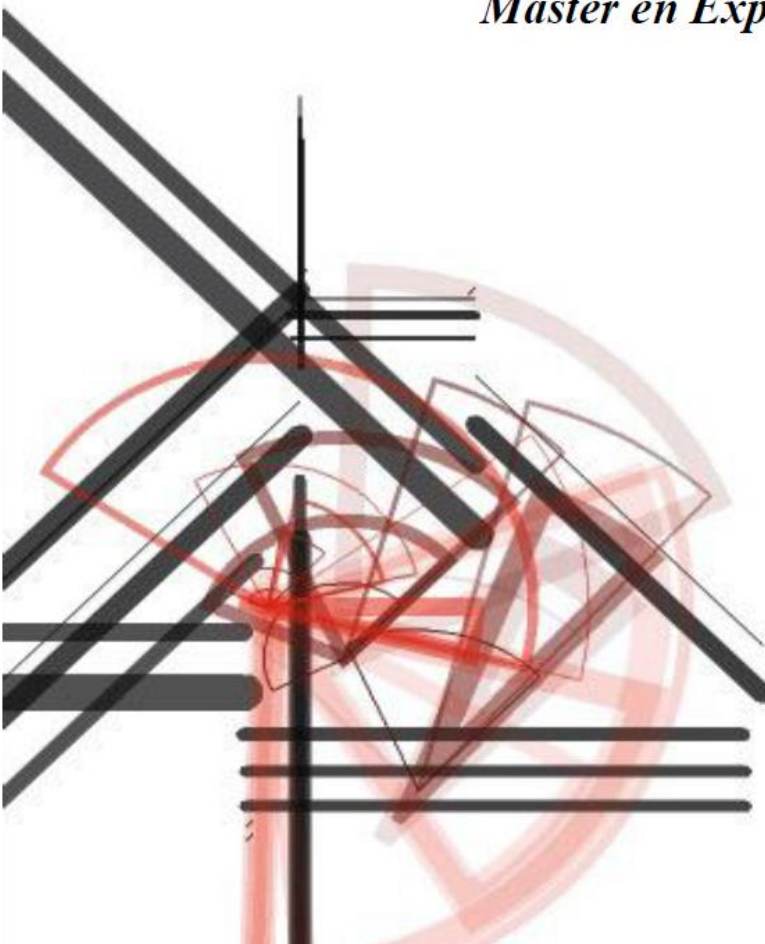
Director:

Prof. Joan Carles Bayón

Unitat de Química Inorgànica

Departament de Química

Facultat de Ciències, 2012



**SÍNTESIS DE NUEVAS TRIARILFOSFINAS CARBOXILADAS MEDIANTE
HIDRÓLISIS DEL GRUPO TRIFLUOROMETILO. APLICACIONES EN
CATÁLISIS DE INTERCAMBIO DE FASE Y ANCLAJE SOBRE SÍLICA.**

Memòria presentada per aspirar al títol de Màster en Experimentació en Química

Daniel Herrera Miranda

Vist i plau

Joan Carles Bayón Rueda, Catedràtic de Química Inorgànica de la Universitat
Autònoma de Barcelona

Bellaterra, 3 de desembre de 2012

Agradecimientos

Llegado este momento, en el que las páginas de este trabajo están listas para ser impresas (o casi listas, porque esto parece no acabarse nunca), debo parar por un momento y acordarme de todas las personas que me han acompañado y ayudado durante este último año (y tres meses). Aunque soy consciente de que no soy el mejor expresando sentimientos, no voy a desistir en el intento.

Quiero empezar dando las gracias al Prof. Joan Carles Bayón por haberme dado la oportunidad de realizar este trabajo bajo su dirección, por su dedicación, consejos y motivación, por haber confiado en mí desde el primer día y, sobretodo, por no dejar de hacerlo nunca.

También quiero agradecer a todos los compañeros del grupo y de la unidad de química inorgánica por ser unos compañeros estupendos. Gracias Adu, M^a Ángeles, Karen, Merche, Dani, Joan, Rosa, Hai Jie, Jonathan, Edu,... Gracias también a Alba y Mariaje del *SAQ* por su ayuda con los análisis de masas.

Pero, entre todos los compañeros de fatigas, hay uno que merece una mención especial. Este es, sin duda, Dani porque, aunque me cueste reconocerlo, sin él este trabajo no hubiera sido posible. Gracias por todo lo que haces por mí, tanto dentro como fuera del laboratorio.

Y aunque los compañeros de laboratorio han sido de vital importancia, este trabajo también lo han hecho posible las personas “no químicas” de mi entorno. Gracias a mi madre, a mi hermano y a mi abuela por estar ahí. Y a los compañeros de *Fragile Perfection* por esos momentos de distracción y ruido a partes iguales.

Y por último, pero no por ello menos importante, doy las gracias a Sandra. Gracias por apoyarme siempre, por creer en mí, por tu paciencia y por aguantarme día a día (que no es fácil). Gracias por hacerme tan feliz.

Abreviaturas

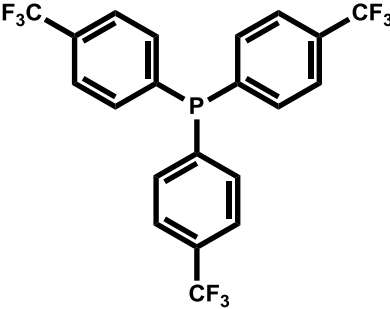
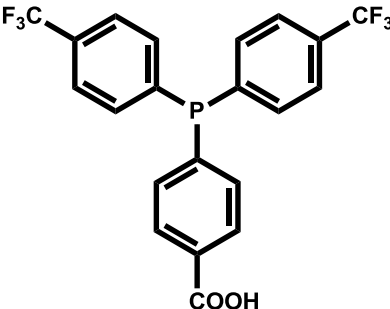
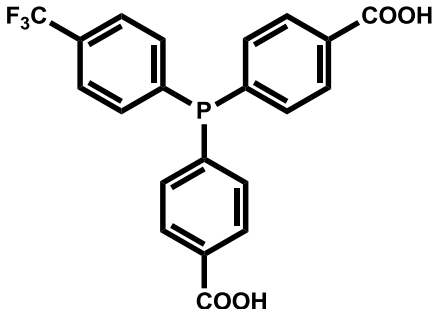
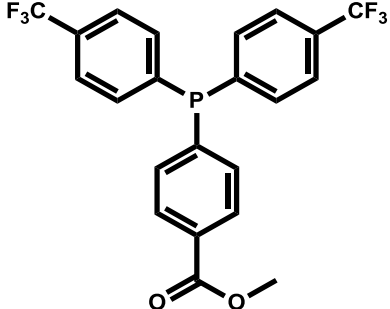
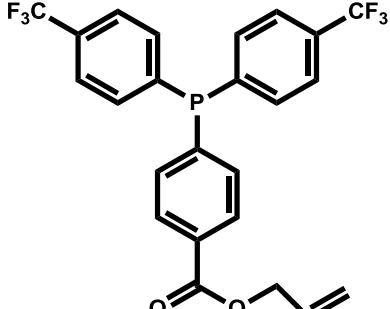
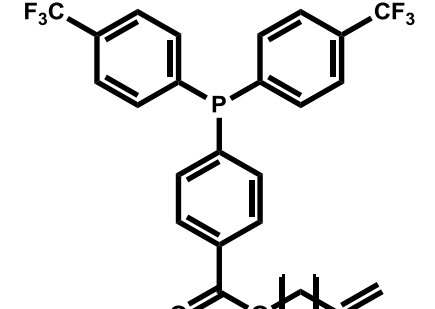
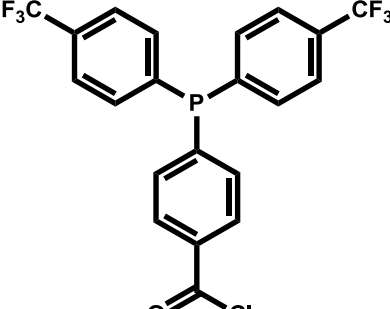
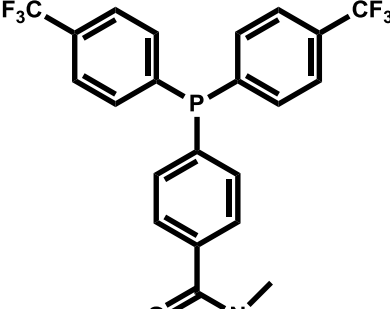
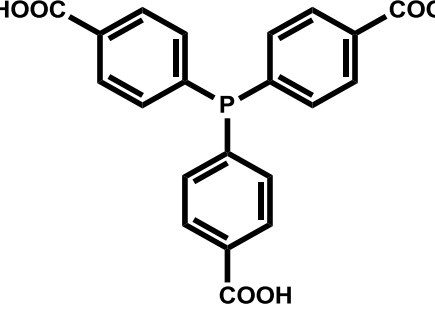
Abreviaturas generales utilizadas en este trabajo

ADP	Adenosina 5'-difosfato
CP-MAS	<i>Cross-Polarization Magic Angle Spin</i>
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DMAP	Dimetilaminopiridina
DSS	2,2-dimetil-2-silapentano-5-sulfonato de sodio
Et ₂ O	Éter dietílico
ESI	Electrospray ionization
GC	Cromatografía de gases
HR-MS	(<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>) Espectrometría de masas de alta resolución
MeOH	Metanol
THF	Tetrahidrofurano
Rdt	Rendimiento
TLC	(<i>Thin Layer Chromatography</i>) cromatografía de capa fina
TON	(<i>turnover frequency</i>) moles de sustrato convertido dividido por moles de catalizador.
TOF	(<i>turnover frequency</i>) Moles de sustrato convertido dividido por moles de catalizador y unidad de tiempo.
SSNMR	Resonancia Magnética Nuclear en estado sólido

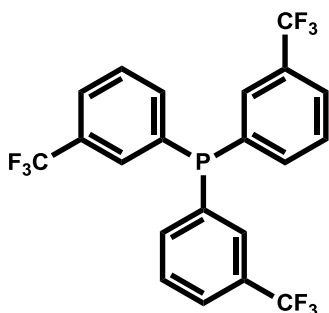
Abreviaturas referentes a resonancia magnética nuclear

δ	Desplazamiento químico
<i>bd</i>	Doblete ancho
<i>bt</i>	Triplete ancho
<i>d</i>	doblete
<i>dd</i>	Doble doblete
<i>dq</i>	Doble cuádruplete
<i>hep</i>	heptuplete
<i>qd</i>	Cuádruplete de dobletes
<i>RMN</i>	Resonancia magnética nuclear
<i>s</i>	singlete
<i>t</i>	triplete

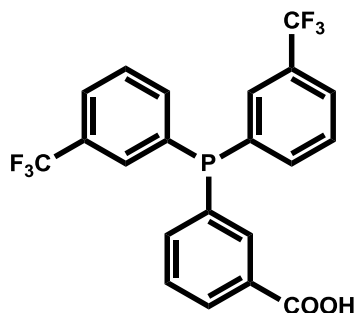
Código asignado a las fosfinas

<p>Tris(4-(trifluorometil)fenil)fosfina (1)</p> 	<p>Ácido 4-(bis(4-(trifluorometil)fenil)fosfino) benzoico (2)</p> 	<p>Ácido 4,4'-((4-(trifluorometil)fenil)fosfinodiil) dibenzoico (3)</p> 
<p>4-(bis(4-(trifluorometil)fenil)fosfino) benzoato de metilo (2a)</p> 	<p>4-(bis(4-(trifluorometil)fenil)fosfino) benzoato de alilo (2b)</p> 	<p>4-(bis(4-(trifluorometil)fenil)fosfino) benzoato de undecenilo (2c)</p> 
<p>Cloruro de 4-(bis(4-(trifluorometil)fenil)fosfino) benzoilo (2d)</p> 	<p>4-(bis(4-(trifluorometil)fenil)fosfino) N,N-dimetilbenzamida (2e)</p> 	<p>Ácido 4,4',4''-fosfinotriil tribenzoico (4)</p> 

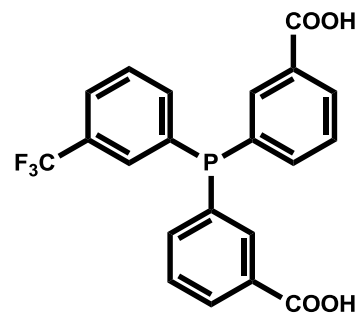
***Tris*(3-(trifluorometil)fenil)fosfina**
(5)



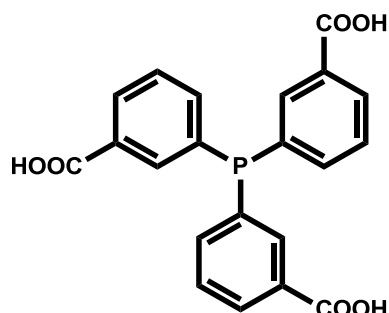
Ácido 3-(*bis*(3-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoico (6)



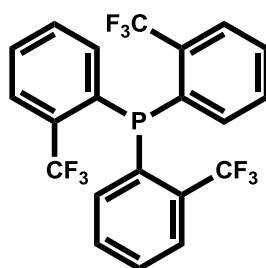
Ácido 3,3'-((3-(trifluorometil)fenil)fosfinodiil)dibenzoico (7)



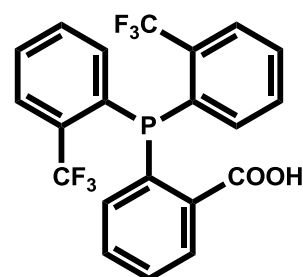
Ácido 3,3',3''-fosfinotriiltribenzoico
(8)



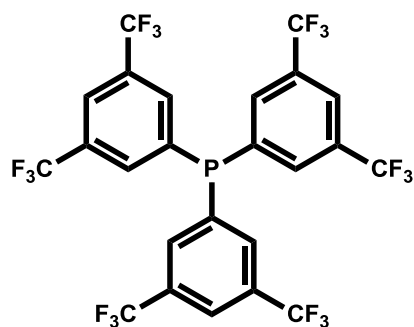
***Tris*(2-(trifluorometil)fenil)fosfina**
(9)



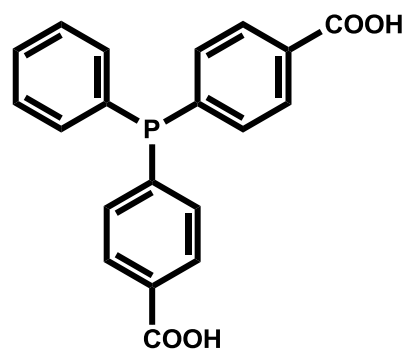
Ácido 2-(*bis*(2-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoico (10)



***Tris*(3,5-*bis*(trifluorometil)fenil)fosfina**
(11)

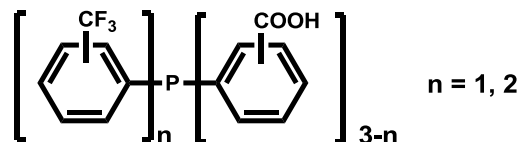


Ácido 4,4'-(fenilfosfinodiil)dibenzoico
(*p*-TPPDC)



Abstract

En el presente trabajo se describe una nueva familia de ligandos trifenilfosfina con sustituyentes trifluorometilo y ácidos carboxílicos.



Se ha desarrollado un procedimiento sintético optimizado para estos compuestos, en el que se parte de derivados fácilmente accesibles y permite obtener las fosfinas con elevada pureza y rendimiento. El procedimiento es, además, fácilmente escalable. Las fosfinas sintetizadas han sido completamente caracterizadas por las técnicas habituales.

Uno de los ligandos preparados se ha usado en una prueba preliminar de hidroformilación de alqueno con un catalizador Rh/fosfina, en la que se ha ensayado la recuperación del catalizador mediante intercambio de fase a pH controlado. Otro de los ligando se ha anclado a una sílica mesoporosa comercial, usando la función carboxílica. El material resultante del anclaje se ha caracterizado por medio de análisis elemental y RMN en estado sólido (SSNMR) de ^{31}P y ^{29}Si .

El proceso de obtención de estas nuevas fosfinas ha permitido explorar el alcance y limitaciones de la reacción de hidrólisis del grupo trifluorometilo en fosfinas arílicas, mediante el uso de ácido sulfúrico fumante y ácido bórico.

Parte de estos resultados han sido depositados como patente (Patente española P201231702, 2012). Por otra parte, la nueva familia de ligando fosfinas descrita en este trabajo será comercializados próximamente por Strem, bajo licencia de la UAB.

Índice

1. Introducción	1
1.1. Fosfinas	1
1.1.1. Fosfinas como ligandos	1
1.1.2. Fosfinas en catálisis	3
1.1.3. RMN de ^{31}P	3
1.2. Catálisis	5
1.2.1. Catálisis heterogénea	7
1.2.2. Catálisis homogénea	7
1.2.2.1. Catálisis bifásica líquido-líquido	8
1.2.2.2. Catálisis de intercambio de fase	9
1.2.2.3. Catálisis soportada	9
1.3. Activación de enlace C-F: Hidrólisis del grupo trifluorometilo y precedentes	9
2. Objetivos	15
3. Resultados y discusión	17
3.1. Hidrólisis del sustituyente trifluorometilo en fosfinas arílicas	17
3.1.1. Reacción sobre la <i>tris</i> (4-trifluorometilfenil)fosfina (1)	18
3.1.2. Reacción sobre la <i>tris</i> (3-trifluorometilfenil)fosfina (5)	27
3.1.3. Reacción sobre la <i>tris</i> (2-trifluorometilfenil)fosfina (9)	29
3.1.4. Reacción sobre la <i>tris</i> (3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfina (11)	32

3.2. Separación de los productos de reacción	33
3.3. Ensayos catalíticos preliminares: Hidroformilación de estireno con un catalizador reciclable Rh/fosfina (3)	36
3.4. Anclaje sobre sílica gel	39
4. Parte experimental	47
4.1. Instrumentación	47
4.1.1. Resonancia Magnética Nuclear	47
4.1.2. Espectrometría de Masas de alta resolución	47
4.1.3. Microanálisis Elemental	47
4.1.4. Cromatografía de Gases	47
4.1.4.1. GC-FID	47
4.1.4.2 GC-MS	48
4.2. Manipulación de los disolventes	48
4.3. Síntesis de fosfinas	48
4.3.1. Síntesis de fosfinas $\text{PAr}_3^{\text{CF}_3}$	48
4.3.2. Síntesis de fosfinas $\text{P}(\text{Ar}^{\text{CF}_3})_x(\text{Ar}^{\text{COOH}})_{3-x}$	50
4.3.3. Síntesis de ésteres de fosfinas $\text{P}(\text{Ar}^{\text{CF}_3})_2(\text{Ar}^{\text{COOH}})$	55
4.3.4. Síntesis de fosfina $\text{P}(\text{Ar})(\text{Ar}^{\text{COOH}})_2$	56
4.3.5. Funcionalización de sílica	57
5. Conclusiones	59
6. Bibliografía	61

1. Introducción

1.1. Fosfinas

Las fosfinas son compuestos neutros de fósforo trivalente de fórmula general PR_3 , en las que los sustituyentes R pueden variar entre H, alquilo, arilo y haluro. Las fosfinas son ligandos muy versátiles ya que mediante el uso de diferentes sustituyentes unidos al átomo de fósforo es posible modificar y modular las propiedades estereoelectrónicas de estos compuestos. Es posible, de esta forma, obtener ligandos capaces de estabilizar metales tanto en estados de oxidación altos como muy bajos. Aunque la forma más extendida de preparar fosfinas es mediante la reacción de una halogenofosfina con un reactivo organometálico, se conocen una gran variedad de procedimientos de preparación de estos compuestos.¹ Por todo esto, las fosfinas se encuentran entre los ligandos más importantes en química de coordinación.

1.1.1. Fosfinas como ligandos

Las fosfinas son ligandos σ -dadores/ π -aceptores.² Esto implica que el enlace con un metal presenta dos componentes: la componente σ -dadora del par de electrones no enlazante sobre el átomo de fósforo hacia un orbital desocupado del metal y la componente π -aceptora producida por la retrodonación del metal hacia un orbital desocupado de baja energía. De esta forma, grupos electro-atrayentes sobre el átomo de fósforo disminuyen la capacidad σ -dadora y aumentan la capacidad π -aceptora. Por lo tanto, es posible sintetizar fosfinas con diferentes características σ -dadoras y π -aceptoras modulando de esta forma la densidad electrónica del centro metálico.

El comportamiento de las fosfinas como ligandos no sólo depende de las propiedades electro-dadoras y electro-aceptoras del átomo de fósforo, sino que también depende de las propiedades estéricas conferidas por los sustituyentes. El parámetro más extendido para expresar la componente estérica de un ligando fosfina es el ángulo cónico o de Tolman (θ), **Figura 1.1**. En 1977, Tolman publicó un estudio para dar una explicación al efecto producido por un ligando desde el punto de vista estérico.³ Este parámetro se calculó inicialmente con modelos moleculares y se define como el menor ángulo del cono que contienen todos los átomos del ligando para un metal situado a 2.28Å del átomo de

¹ Allen, D. W. *Organophosphorus Chem.* **2011**, 40, 1.

² Elschenbroich, C. *Organometallics*. 3rd ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA. Weinheim, Alemania, **2006**. Capítulo 14.

³ Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313.

1.Introducción

fósforo. Para fosfinas sustituidas asimétricamente se toma como referencia el promedio de los tres sustituyentes. Hasta la publicación del trabajo de Tolman, el efecto producido por un ligando se explicaba en términos de efectos electrónicos.⁴ Los estudios de Tolman demostraron que los efectos estéricos son, al menos, tan importantes como los electrónicos.

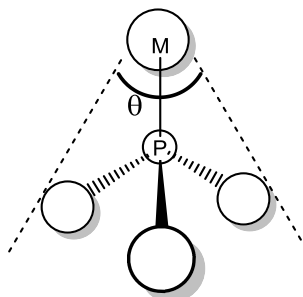


Figura 1.1. Ángulo cónico o de Tolman (θ)

Los efectos electrónicos se pueden expresar en función del llamado parámetro electrónico de Tolman (ν).^{3,4} Este parámetro corresponde a la frecuencia vibracional A1 de tensión de los carbonilos, en el espectro infrarrojo del complejo $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{L}]$ (L=fosfina) registrado en CH_2Cl_2 . De esta forma se obtiene una estimación del carácter σ -dador/ π -aceptor de un ligando fosfina. Otra forma de cuantificar los efectos electrónicos es, por ejemplo, utilizando la constante de acoplamiento $J_{\text{Se-P}}^1$ del seleniuro de la fosfina correspondiente,⁵ que se puede determinar a partir del espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

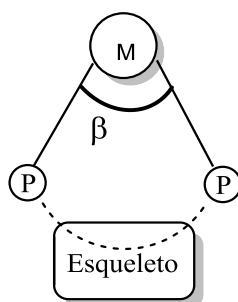
Para ligandos difosfina, en lugar del ángulo cónico, se utiliza el llamado ángulo quelato natural (*natural bite angle*), que se define como el ángulo preferido por un ligando, determinado por el esqueleto de unión entre las dos fosfinas⁶. Este ángulo se determina mediante cálculos de mecánica molecular, en los que se fija la constante de fuerza del ángulo P-M-P como 0. El ángulo que adopte el ligando coordinado a un metal dependerá tanto del ángulo quelato natural como de la geometría del complejo, **Figura 1.2**. El ángulo quelato es un factor importante en ligandos difosfina, ya que afecta tanto a la actividad como a la selectividad las reacciones catalíticas en las que participan complejos con ligandos difosfina quelatos.⁷

⁴ Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2953.

⁵ Allen, D.W. et al. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1982**, 51.

⁶ Casey C. P. et al. *Isr. J. Chem.* **1990**, 30, 299.

⁷ (a) Dierkes, P. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 1519; (b) van Leeuwen, P.W.N.M. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 8, 1443; (c) Freixa, Z. et al. *Dalton Trans.* **2003**, 1890; (d) Birkholz, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1099.

Figura 1.2. Ángulo quelato (β)

1.1.2. Fosfinas en catálisis

En un complejo metálico, mediante el uso de diferentes ligandos, es posible modular tanto la densidad electrónica del centro metálico, como su entorno estérico. En este aspecto, las fosfinas son ligandos muy utilizados en catálisis, ya que, tal y como se ha mencionado anteriormente, es posible ajustar las características estereoelectrónicas de estos de ligandos mediante la modificación de los sustituyentes del átomo de fósforo. Cabe destacar que el ajuste de las propiedades estereoelectrónica es clave para optimizar una transformación catalizada por un complejo metal-fosfina.⁸

1.1.3. RMN de ^{31}P

El átomo de fósforo presenta un único isótopo, el ^{31}P . Este isótopo es un núcleo dipolar, es decir, tiene espín $I=1/2$ y es, por tanto, activo en RMN.

El intervalo de desplazamientos químicos en compuestos de fósforo alcanza unas 2000 ppm. El campo alto (δ negativos) está delimitado por el fósforo blanco P_4 (alrededor de -488 ppm, dependiendo del disolvente) y el campo bajo (δ positivos) está delimitado por el $[\{\text{Cr}(\text{CO})_5\}_2(\mu\text{-P}^t\text{Bu})]$ (alrededor de 1360 ppm). Los valores de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento en RMN de ^{31}P dependen de diferentes factores, tales como el ángulo de enlace, la electronegatividad de los sustituyentes sobre el átomo de fósforo y el carácter π del enlace de los mismos. Así pues, es posible distinguir según los desplazamientos químicos entre fosfinas, óxidos de fosfinas, complejos metálicos, etc.⁹

⁸ (a) Fey, N. et al. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 704; (b) Snelders, D. J. M. et al. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 42.

⁹ Kühn, O. *Phosphorus-31 NMR. A Concise Introduction for the Synthetic Organic and Organometallic Chemist*. Springer. **2008**

1.Introducción

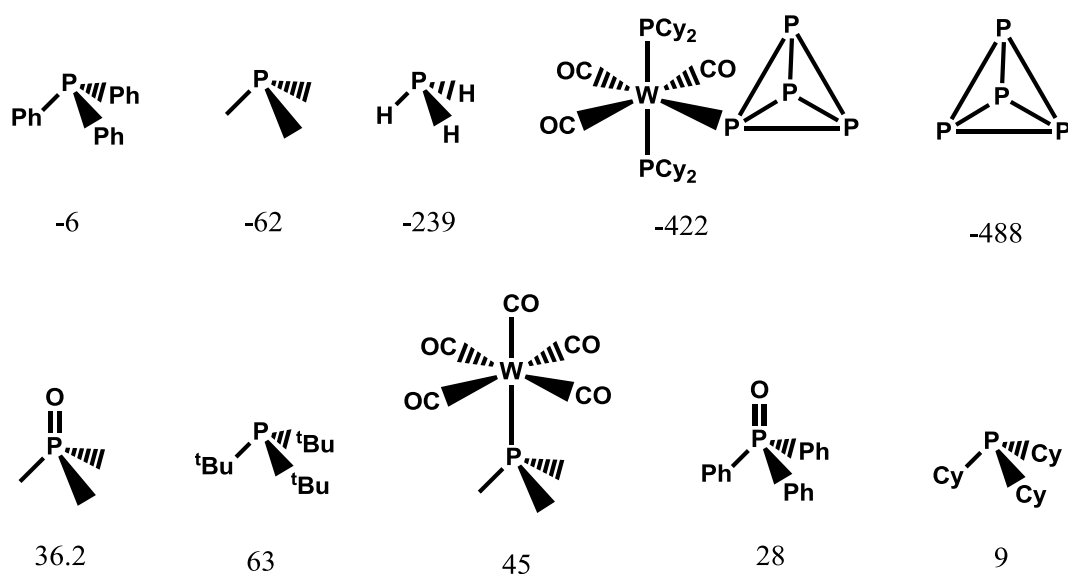


Figura 1.3. Desplazamientos químicos (δ , ppm) para diferentes compuestos de fósforo en ^{31}P RMN.⁹

Con la intención de explicar los diferentes factores que influyen en los desplazamientos químicos en RMN de ^{31}P , la **Figura 1.3** muestra una selección de diferentes compuestos de fósforo y sus correspondientes desplazamientos químicos. Por un lado, se puede observar cómo influye el ángulo de enlace del fósforo con los diferentes sustituyentes. Para sustituyentes con la misma o similar electronegatividad tales como el fósforo blanco P_4 y la fosfina PH_3 , se observa una disminución del desplazamiento químico para ángulos de enlace de 60° con respecto a ángulos de 109° , P_4 y PH_3 respectivamente. Otro ángulo que influye en el desplazamiento químico es el ángulo cónico. Comparando la trimetilfosfina con una fosfina más impedida estéricamente y, por lo tanto, con un mayor ángulo cónico como la tri-*tert*-butilfosfina, se observa un aumento considerable en el desplazamiento químico para la fosfina con un ángulo cónico mayor. Por otro lado, la densidad electrónica sobre el átomo de fósforo también influye en el desplazamiento químico. En general, se observa que la disminución de densidad electrónica sobre el átomo de fósforo produce un aumento en el δ (campos más bajos). Este efecto es observable al comparar, por ejemplo, la fosfina PH_3 con la trimetilfosfina. El cambio del hidrógeno por un átomo más electronegativo, como el carbono, produce una disminución de la densidad electrónica sobre el fósforo, que se traduce en un aumento en el desplazamiento químico. La coordinación de una fosfina a un metal disminuye la densidad electrónica sobre el átomo de fósforo, ya que el par de electrones no enlazante se utiliza para la formación del enlace P-M, y también aumenta el desplazamiento químico. El mismo efecto se produce al comparar una determinada fosfina con su óxido. Por último, sustituyentes arílicos disminuyen la δ con respecto a la fosfina alquílica correspondiente, tal como se observa comparando la trifenilfosfina con la triciclohexilfosfina.

En términos generales las constantes de acoplamiento (J) en las que participa el P suelen ser mayores que las de otros núcleos como el ^1H o el ^{13}C . La constante de acoplamiento $^n\text{J}_{\text{P-H}}$ tiende a disminuir al aumentar n . El valor de $^1\text{J}_{\text{P-H}}$ aumenta al disminuir la densidad electrónica sobre el átomo de fósforo y también disminuye si aumenta el impedimento estérico de los sustituyentes. Este valor suele variar, normalmente, entre 50 y 500 Hz. Los valores de $^2\text{J}_{\text{P-H}}$ y $^3\text{J}_{\text{P-H}}$ suelen ser un orden de magnitud más pequeños que los de $^1\text{J}_{\text{P-H}}$ y dependen en gran medida, pero no únicamente, del ángulo diedro (Θ). Como regla general, se observa un mínimo en la constante de acoplamiento para Θ próximos a 90° y un valor máximo para $\Theta = 0^\circ$ y $\Theta = 180^\circ$. Otros factores a tener en cuenta son las posiciones cis/trans, que se comportan de forma similar a las $J_{\text{H-H}}$ en isómeros equivalentes. La constante $^4\text{J}_{\text{P-H}}$ suele presentar un valor muy pequeño y raramente es observable.

En el caso del ^{13}C , el valor de la constante de acoplamiento $^n\text{J}_{\text{P-C}}$ depende en gran medida del estado de oxidación del fósforo, del valor de n , de la disposición estereoquímica del núcleo acoplado y de la electronegatividad de los sustituyentes en el átomo de fósforo. Respecto a la dependencia de $^n\text{J}_{\text{P-C}}$ con n , cabe destacar que la relación no es necesariamente lineal. Por ejemplo, en el caso de trifenilfosfinas, el orden suele ser $^2\text{J}_{\text{P-C}} > ^1\text{J}_{\text{P-C}} > ^3\text{J}_{\text{P-C}} > ^4\text{J}_{\text{P-C}}$, con valores de unos 12, 20, 7 y 0.5 Hz, respectivamente.

Finalmente, cabe mencionar que también es posible observar en RMN de ^{31}P constantes de acoplamiento entre átomos de fósforo cercanos. De la misma forma, es posible observar acoplamiento de ^{31}P con metales activos en RMN tales como el ^{195}Pt y el ^{103}Rh .

1.2. Catálisis

Por definición, un catalizador es una sustancia que aumenta la velocidad de una reacción sin consumirse durante el transcurso de la misma. El catalizador tiene un efecto únicamente cinético, es decir, solamente acelera reacciones que termodinámicamente son favorables. Si una reacción no es posible desde el punto de vista termodinámico tampoco lo será utilizando un catalizador, ya que éste no afecta a la energía libre de Gibbs de la reacción global (ΔG^0). Por lo tanto, el catalizador sólo genera rutas de reacción alternativas con energías de activación menores (**Figura 1.4**).

1.Introducción

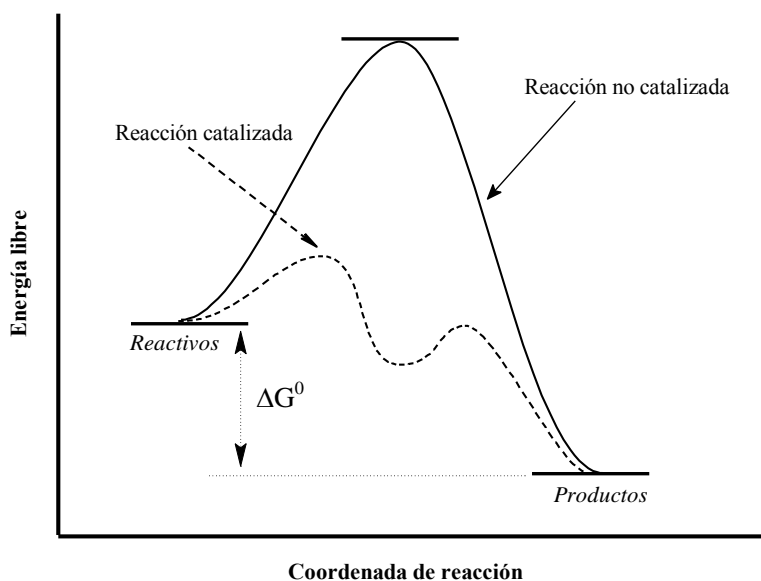


Figura 1.4. Esquema del efecto producido por un catalizador sobre una reacción determinada.

Los procesos catalíticos son muy importantes en la industria química, ya que más del 80% de los productos químicos producidos requieren, al menos, un paso catalítico durante su síntesis. Entre los sectores industriales que emplean extensivamente catalizadores, cabe mencionar la industria del petróleo, fertilizantes, polímeros, detergentes, *fine chemicals* en general y productos farmacéuticos en particular.

La principal ventaja de utilizar procesos catalíticos deriva de la propia definición del catalizador, es decir, de la capacidad para aumentar la velocidad de una reacción que, aún siendo termodinámicamente favorable, presenta una cinética lenta. Por otro lado, la selectividad de un determinado proceso también se puede modificar hacia el producto deseado mediante el uso de diferentes catalizadores. En teoría, es posible diseñar y modificar un catalizador para que sea selectivo hacia un determinado producto de la reacción. Otra ventaja es que el uso de catalizadores permite realizar las reacciones en condiciones más suaves de temperatura y presión. Esto implica un ahorro tanto energético como en la inversión en el diseño de una planta a nivel industrial. Por último, cabe destacar que frecuentemente los procesos catalíticos muestran excelente economía atómica, por lo que comportan un menor impacto ambiental que otros procesos de síntesis a escala industrial no catalizados.¹⁰

Según sea la naturaleza del proceso catalítico, se puede diferenciar entre catálisis homogénea y catálisis heterogénea.

¹⁰ Bayón, J. C. *Fundamentos y aplicaciones de la Catálisis Homogénea*. 2ª Ed. **2002**. Luis A. Oro y Eduardo Sola. Universidad de Zaragoza. Capítulo 2

1.2.1. Catálisis heterogénea

Se considera que un proceso catalítico es heterogéneo cuando catalizador y reactivos se encuentran en una fase distinta. Por lo general suele ser un catalizador en fase sólida con los reactivos en fase líquida o gas. La principal ventaja de utilizar un catalizador heterogéneo es su fácil separación de los productos permitiendo trabajar en proceso en continuo. También se caracterizan, en general, por una elevada estabilidad térmica. Todo esto los hace idóneos para procesos a nivel industrial. Sin embargo, este tipo de catalizadores muestran baja selectividad. Además, es fácil que el catalizador quede inactivo por un proceso de envenenamiento de la superficie.

1.2.2. Catálisis homogénea

La catálisis homogénea se caracteriza porque el catalizador y los reactivos se encuentran en la misma fase, en la práctica casi exclusivamente en fase líquida. En sentido estricto, cabe englobar dentro de este tipo de reacciones las catalizadas por ácidos y bases (de Brønsted-Lowry o de Lewis), la catálisis enzimática y las reacciones catalizadas por complejos de metales de transición. Sin embargo, aunque sea un abuso del lenguaje, modernamente se reserva el término catálisis homogénea exclusivamente para este último tipo de reacciones.¹¹ En una u otra acepción del término, los catalizadores homogéneos se caracterizan por ser entidades moleculares o iónicas idénticas, lo que en la terminología inglesa se denomina *single site catalysts* y esto los diferencia de la mayoría de catalizadores heterogéneos en fase sólida (los más habituales) que muestran, casi en todos los casos, diferentes sitios catalíticamente activos. Por ejemplo, un catalizador muy frecuente, tal como un metal depositado sobre una matriz de sílica, alúmina u otro óxido metálico, muestra diferentes tamaños de partícula de metal y, además, en la superficie de cada partícula se pueden encontrar átomos de metal en diferentes entornos, cada uno de ellos con una reactividad específica. A causa de esta diferente reactividad de los *sitios catalíticos* en los catalizadores heterogéneos, los catalizadores homogéneos son mucho más selectivos que los primeros. Además de esta ventaja, los catalizadores homogéneos son fácilmente modificables mediante la variación de las propiedades estereoelectrónicas de los ligandos, permitiendo en principio dirigir el proceso hacia el camino de reacción y producto deseado. No obstante, la gran desventaja de la catálisis homogénea es la dificultad de separación de los productos de los reactivos. Por lo general, la separación a gran escala se lleva a cabo mediante destilación, pero esto sólo es viable para productos

¹¹ P.W.N.M. van Leeuwen en *Homogeneous Catalysis. Understanding the Art*. 2004. Kluwer Academic Publisher. The Netherlands. Capítulo 1.

1.Introducción

con puntos de ebullición bajos y catalizadores estables a la temperatura de destilación requerida.

Para suplir esta dificultad de separación existen métodos que permiten una separación simple tales, como catálisis bifásica líquido-líquido,¹² catálisis soportada y catálisis por intercambio de fase,¹³ que en principio combinan las buenas selectividades asociadas a procesos *single site catalyst* con una fácil recuperación del catalizador.

1.2.2.1 Catálisis bifásica líquido-líquido.

Dentro de los diferentes tipos de catálisis bifásica líquido-líquido, el proceso de catálisis bifásica acuosa-orgánico es el más utilizado. En este proceso se utilizan ligandos solubles en agua, como la trifenilfosfina trisulfonada (TPPTS), para obtener complejos metálicos también solubles en agua. Los reactivos y productos no son solubles en medio acuoso permitiendo, de esta manera, su separación por simple decantación. A pesar de que catalizador y reactivos se encuentran en una fase diferente, la catálisis bifásica puede considerarse, en cierto modo, un proceso homogéneo ya que el catalizador es un compuesto molecular. Es necesario que haya una fuerte agitación para conseguir el mayor contacto entre fases. Sin embargo, el proceso no es muy adecuado para sustratos muy apolares ya que es necesaria una ligera solubilidad en agua del sustrato para que el proceso tenga lugar.

Una alternativa para suplir la falta de solubilidad del sustrato consiste en utilizar, en lugar de la TPPTS, ligandos trifenilfosfina sustituidos con cadenas de polietilenglycol.¹⁴ Se consigue así que el catalizador sea soluble en la fase orgánica al calentar, mientras que a temperatura ambiente sólo es soluble en medio acuoso.

Existen otros sistemas bifásicos como, por ejemplo, el constituido por disolventes perfluorados/medio orgánico, en los que ambas fase son miscibles a temperaturas moderadas, pero se separan en dos fases al enfriar la mezcla de reacción. Los ligandos utilizados en este tipo de procesos son ligandos con un elevado contenido de sustituyentes flúor en su estructura,¹⁵ lo que los hace solubles en el disolvente perfluorado. Otros tipos

¹² Dupont, J. *Fundamentos y aplicaciones de la Catálisis Homogénea*. 2ª Ed. **2002**. Luis A. Oro y Eduardo Sola. Universidad de Zaragoza. Capítulo 13.

¹³ Cole-Hamilton, D. J. *Science*. **2003**, 299, 1702.

¹⁴ Zheng, X. L. et al. *Catal. Today*. **1998**, 44, 175.

¹⁵ Horváth, I. T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3133.

de catálisis bifásica utilizan como disolvente CO₂ supercrítico,¹⁶ líquidos iónicos¹⁷ o una combinación de ambos.¹⁸

1.2.2.2 Catálisis de intercambio de fase (*phase switchable catalysis*)

En este caso, la reacción se lleva a cabo completamente en fase homogénea en disolvente orgánico. Una vez finalizada la reacción, es posible la recuperación del catalizador gracias al uso de ligandos que son solubles en medio orgánico o en agua dependiendo del pH del medio. De esta manera, al cambiar el pH, se consigue disolver el catalizador en fase acuosa mientras que los productos permanecen en la fase orgánica. Entre los ligandos usados para estos procesos cabe mencionar derivados de la trifenilfosfina con grupos aril-aminas, piridinas, aril-ácidos carboxílicos o fenoles.¹⁹

1.2.2.3 Catálisis soportada

Es posible anclar un ligando sobre un soporte insoluble, como sílica gel o un polímero, permitiendo la separación del catalizador por simple filtración. Este tipo de procesos catalíticos suelen mostrar problemas de lixiviación (*leaching*) debidos la rotura del enlace metal-ligando. Esto se traduce en una pérdida de actividad tras el reciclaje y se puede minimizar utilizando zeolitas o materiales mesoporosos para anclar el catalizador.

Existen ejemplos en la literatura de anclaje de ligandos tipo fosfina sobre sílica, ya sea mediante un proceso de sol-gel²⁰ o directamente sobre sílica preformada²¹. Incluso se ha llegado a usar este tipo de catalizadores soportados en procesos en continuo mediante la colocación del catalizador en las palas del reactor.²²

1.3. Activación de enlace C-F: Hidrólisis del grupo trifluorometilo y precedentes.

El enlace C-F es el enlace simple más fuerte que se conoce. No obstante, en determinadas condiciones es posible producir la rotura de este enlace y la consiguiente formación de otros enlaces. Debido a que la formación de un enlace C-F es, por lo general, un proceso

¹⁶ Kainz, S. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6421.

¹⁷ Bronger, R. P. J. et al. *Chem. Commun.* **2002**, 2002, 3044.

¹⁸ Blachard, L.A. *Nature*. **1999**, 399, 28.

¹⁹ (a) Buhling, A, et al. *J. Mol. Catal. A: Chem*, **1995**, 98, 69. (b) Buhling, A. et al. *J. Mol. Catal. A: Chem*, **1997**, 116, 297. (c) Cole-Hamilton, D.J. et al. WO 2009/013525 A1.

²⁰ Sandee, A. J. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3231.

²¹ Wang, L. et al. *Dalton Trans.*, **2009**, 3315.

²² Sandee, A. J. et al. *Adv Synth. Catal.* **2001**, 343, 201.

1.Introducción

costoso,²³ el proceso de activación de este enlace tiene muy poco interés sintético. Sin embargo, el uso de productos fluorocarbonados tales como refrigerantes, polímeros, pesticidas y otros está ampliamente extendido. La estabilidad de estos productos facilita su acumulación en el medio ambiente con lo que es necesario desarrollar métodos para su tratamiento. Entre estos métodos, la hidrodefluorinización es uno de los más extendidos y consiste en la activación del enlace C-F en compuestos perfluorados para convertirlo en un enlace C-H, obteniéndose de esta forma hidrocarburos. Los procesos más utilizados para la hidrodefluorinización son los basados en catalizadores de complejos metálicos²⁴ aunque también se han descrito procesos basados en hidruros metálicos,²⁵ ácidos de Lewis²⁶ o carboranos como catalizadores.²⁷

A causa de la estabilidad del enlace C-F, el grupo trifluorometilo es un grupo muy estable. Sin embargo, es posible obtener compuestos carbonílicos a partir del grupo trifluorometilo. La hidrólisis del α,α,α -trifluorotolueno para obtener ácido benzoico mediante el uso de ácido sulfúrico concentrado en caliente es conocida desde mediados del siglo pasado.²⁸ En esta época también se describió la hidrólisis de trifluorometil-indoles en medio básico²⁹ y, más tarde, la hidrólisis de trifluorometil-imidazoles también en medio básico.³⁰ En ambos casos se obtuvieron los ácidos carboxílicos correspondientes. Es posible también obtener cetonas a partir del α,α,α -trifluorotolueno en medio ácido,³¹ o mediante una reacción asistida por un carbocatión arílico.³²

Aunque, tal y como se ha mencionado, existían algunos precedentes sobre la activación del enlace C-F en el grupo trifluorometilo, no existía ninguna aplicación de esta reacción en productos de tipo fosfinas. En este aspecto, cabe destacar que, durante la realización de la tesis doctoral de Daniel Peral,³³ se observó que la sulfonación de la *bis*-(4-(trifluorometil)fenil)fenilfosfina en presencia de óleum daba lugar, no sólo al producto de sulfonación, sino que a tiempos de reacción más largos se obtenía el producto de la hidrólisis de un grupo trifluorometilo, **Esquema 1.1**.

²³ Krespan, C. G. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3269.

²⁴ (a) Kiplinger, J. L. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 373. (b) Kraft, M. B. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10973.

²⁵ Khlan, M. et al. *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 8900.

²⁶ Meier, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1546.

²⁷ Douvris, C. et al. *Science*. **2008**, 321, 1188.

²⁸ (a) Gilman, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2467; (b) Le Fave, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 4148;

(c) Le Fave, G. M. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2464; (d) Scheurer, P. G. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3308.

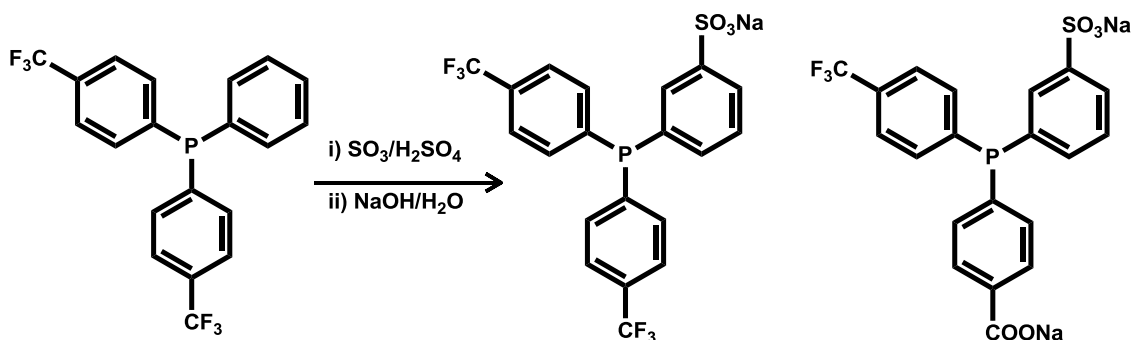
²⁹ Bornstein, J. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1745.

³⁰ (a) Hayakawa, Y. et al. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9448; (b) Collman, J. P. et al. *J. of Fluorine Chem.* **2000**, 106, 189.

³¹ Kethe, A. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 4545.

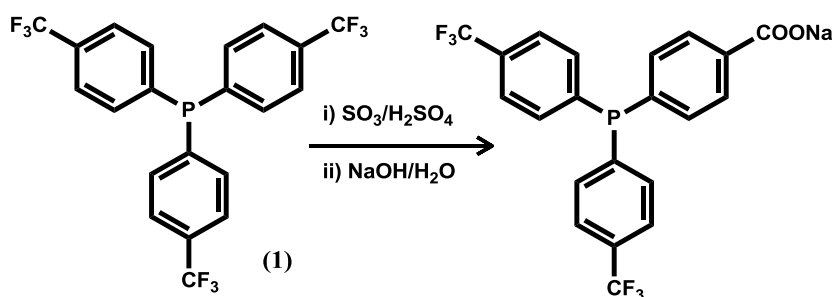
³² Ferraris, D. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4319.

³³ Peral, D. *Tesis doctoral en curso*, Universitat Autònoma de Barcelona



Esquema 1.1

También se observó que la reacción de hidrólisis del grupo trifluorometilo no se limita a aquellos casos en los que uno de los anillos está sulfonado, sino que es posible llevar a cabo la misma reacción con la *tris*(4-(trifluorometil)fenil)fosfina (**1**), **Esquema 1.2**.



Esquema 1.2

Este descubrimiento permite acceder a un amplio abanico de fosfinas carboxílicas, mediante un procedimiento relativamente sencillo. Estas fosfinas pueden contener también grupos trifluorometilo. Ambos grupos son interesantes por las propiedades que confieren al ligando. Como se ha descrito anteriormente, las propiedades estéricas y electrónicas de las fosfinas son fácilmente ajustables variando el patrón de sustitución, lo que favorece su uso como ligandos en transformaciones químicas catalizadas o promovidas con complejos metálicos, al permitir alcanzar el ligando más adecuado para cada proceso. En este aspecto, la presencia de grupos electro-atrayentes, como es el trifluorometilo, en los anillos de una arilfosfina incrementa la acidez π , con lo que se aumenta la resistencia frente a la oxidación, proporcionando mayor estabilidad al catalizador. La elevada acidez π puede resultar ventajosa para ciertos procesos catalíticos como reacciones de acoplamiento C-C³⁴ o reacciones de carbonilación.³⁵ Por otro lado, el grupo ácido carboxílico confiere versatilidad al ligando, ya que permite la preparación de derivados tales como la formación de ligandos polidentados,³⁶ el anclaje de las fosfinas a diferentes

³⁴ (a) Itami, K. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8773. (b) Vogler, T. et al. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 129. (c) Hirata, Y. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10964.

³⁵ (a) Palo, D.R. et al. *Organometallics*. **2000**, *19*, 81. (b) Fujita, S. et al. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1307 (c) Koeken, A.C.J. et al. *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 179.

³⁶ Trost, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327.

1.Introducción

soportes sólidos mediante la derivatización en forma de éster o amida^{21,37} o aplicaciones en química supramolecular.³⁸ Dada la solubilidad de las fosfinas carboxílicas y de sus sales, en medios orgánicos y en agua, respectivamente, estos ligandos se pueden emplear en procesos catalíticos de intercambio de fase (*phase switchable catalysis*)¹⁹ o directamente en procesos catalíticos en medios acuosos, si se emplean las fosfinas en la forma de carboxilatos de Na, K u otro cationes.³⁹

Por otro lado, a pesar de la enorme versatilidad de las fosfinas triarílicas carboxiladas, la preparación de este tipo de compuestos entraña ciertas dificultades. Así, la síntesis más común y simple para la preparación de fosfinas triarílicas, consistente en la reacción de $\text{Ar}_x\text{PCl}_{3-x}$ ($x=0-2$) con un compuesto del tipo MAr' en el que $\text{M}=\text{Li}$, MgBr , etc., no puede ser aplicada debido a la incompatibilidad de los reactivos organometálicos de los grupos 1 y 2 (por ejemplo, magnesianos o litiados) con los grupos carboxílicos. Por consiguiente, se han desarrollado algunos procedimientos alternativos para preparar triarilfosfinas carboxílicas. Entre éstos encontramos la reacción de acoplamiento P-C, catalizada en medio básico por compuestos de paladio, entre diarilfosfinas Ar_2PH y un haluro de arilo con sustituyentes carboxílicos,⁴⁰ la reacción de MPAr_2 ($\text{M}=\text{H}$, K) con $\text{Ar}'\text{X}$, donde $\text{Ar}'\text{X}$ es un haluro de arilo, en particular fluoruro, que contiene uno o más sustituyentes carboxilato de un metal alcalino,⁴¹ la hidrólisis de las correspondientes fosfinas arilnitrílicas, obtenidas éstas últimas a su vez por reacción de $n\text{-BuLi}$ con un haloaromático con el sustituyente nitrilo, es decir, la formación a baja temperatura del reactivo litiado, seguida de la reacción con $\text{Ar}_x\text{PCl}_{3-x}$ ($x=0-2$)⁴² o la reacción de triarilfosfinas substituidas con halógenos con $n\text{-BuLi}$, seguido de reacción del organolítico con CO_2 y posterior hidrólisis ácida,⁴² **Esquema 1.4.**

³⁷ Chen, C.; et al. *Langmuir*, **2011**, 27, 11958.

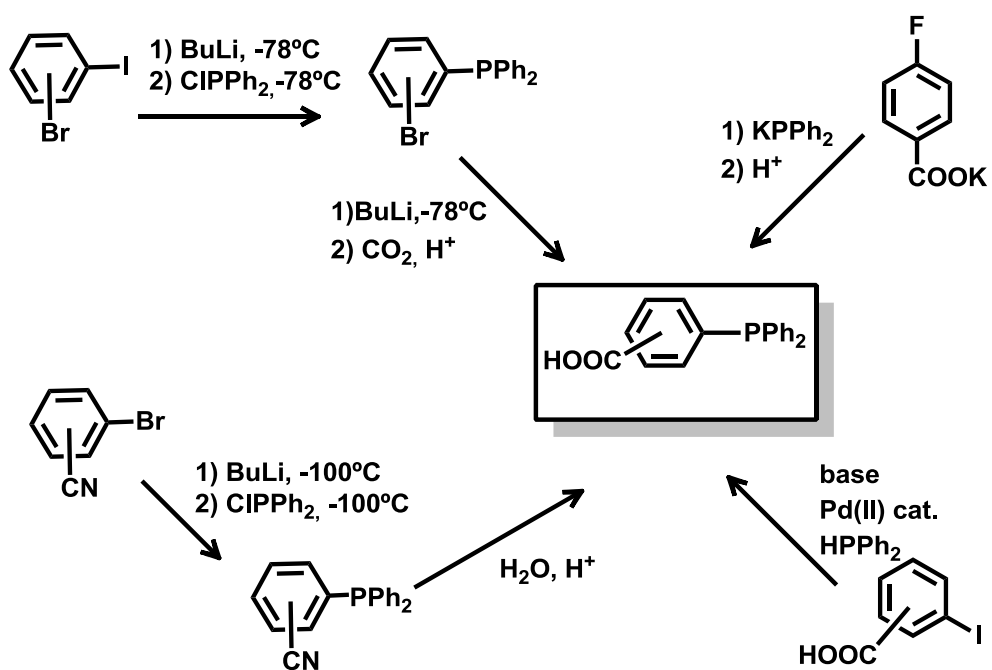
³⁸ (a) Slagt, V. F. et al. *Dalton Trans.* **2007**, 2302. (b) Dydio, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 17176.

³⁹ (a) Leseurre, L. et al. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3269. (b) Amengual, R. et al. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 393.

⁴⁰ Herd, O. et al. *J. Organomet. Chem.* **1996**, 522, 69.

⁴¹ Hingst, M. et al. *J. Inorg. Chem.* **1998**, 73.

⁴² Ravindar, V. et al. *Synth. Comm.* **1992**, 22, 841.



Esquema 1.4

Por todo lo expuesto anteriormente, resulta evidente que la reacción de hidrólisis del grupo trifluorometilo en una fosfina arílica, mediante el uso de óleum, representa un método directo, eficaz y barato para la obtención de para obtener fosfanas carboxílicas.

2. Objetivos

El objetivo principal planteado al iniciar este trabajo fue explorar el alcance de la reacción de hidrólisis del grupo trifluorometilo mediante el uso de ácido sulfúrico fumante en fosfinas triarílicas que contienen el sustituyentes trifluorometilo en los tres anillos aromáticos. Además de evaluar el alcance de esta reacción, se planteó como objetivo elaborar un método de separación y purificación de las fosfinas obtenidas.

Una vez conseguido un procedimiento de preparación, separación, purificación y caracterización de estas fosfinas, se pretendía utilizar estas fosfinas en diferentes aplicaciones. Entre éstas, cabe mencionar el uso en catalizadores reciclables mediante intercambio de fase a pH variable, la preparación de ligandos difosfina, mediante la unión de dos fosfinas *via* formación de ésteres o amidas, utilizando dioles o diaminas (quirales o no) y el anclaje de las fosfinas sobre soportes sólidos usando una funcionalización similar a la descrita para la preparación de los ligandos bidentados.

3. Resultados y discusión

3.1. Hidrólisis del sustituyente trifluorometilo en fosfinas arílicas

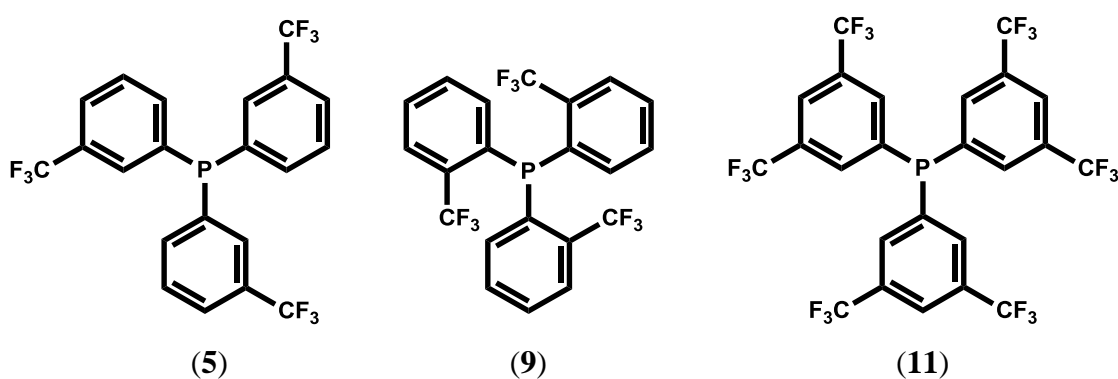
Como se ha comentado en la introducción, la hidrólisis del grupo trifluorometilo en fosfinas triarílicas, en presencia de óleum, fue observada durante la sulfonación de la *bis*-(4-(trifluorometil)fenil)fenilfosfina y, posteriormente, en la *tris*-(4-(trifluorometil)fenil)fosfina (**1**), en la tesis de Daniel Peral. En el procedimiento descrito en la tesis, una vez completada la reacción y después de hidrolizar la disolución sulfúrica que contiene SO_3 , H_3BO_3 y la fosfina, ésta se neutralizaba con NaOH, para proceder después a la separación de la fosfina. Este procedimiento es complicado por la gran cantidad de Na_2SO_4 que se genera, una cantidad muy superior a la cantidad de fosfina formada, y porque esta sal debe ser separada de la fosfina, que también es una sal sódica. Un segundo problema de este procedimiento es que la neutralización de la solución sulfúrica es un proceso muy exotérmico, que favorece la oxidación de la fosfina, disminuyendo el rendimiento global de la reacción. Por este motivo, el primer objetivo de este trabajo fue encontrar un procedimiento alternativo para separar las fosfinas carboxílicas de la mezcla sulfúrica, sin pasar por la neutralización. Para ello se ensayó la extracción de las fosfinas con un disolvente orgánico, después de la hidrólisis de la mezcla de reacción, pero sin añadir NaOH.

Los ensayos de extracción se realizaron con la fosfina (**1**) como modelo. Para ello, se llevó a cabo la reacción entre esta fosfina, disuelta en sulfúrico concentrado, en el que se había disuelto previamente 4 equivalentes de H_3BO_3 , y a la que se añadieron 70 equivalentes de SO_3 en forma de óleum. A diferentes tiempos de reacción, se hidrolizó la mezcla y se procedió a la extracción con diclorometano. Mediante el análisis por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la disolución acuosa restante y de la fase orgánica, una vez evaporada, se observó que a tiempos cortos de reacción todos los productos fosforados se extraían en la fase orgánica. Sin embargo, a tiempos de reacción largos (a partir de 48 h aproximadamente), al añadir diclorometano se formaba una fase gelatinosa que no se extraía con el disolvente orgánico. El análisis por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ reveló que esta fase gelatinosa estaba constituida fundamentalmente por óxidos de fosfina, que muestran una señal característica alrededor de 26 ppm, pero que contenía también una fracción de fosfinas no oxidadas. Por este motivo, se ensayó la extracción de la mezcla de reacción con éter dietílico. Con este disolvente se extraen todos los compuestos de fósforo en cualquiera de las condiciones ensayadas, como lo revela la ausencia de señal de fósforo en el espectro de RMN de la

3. Resultados y discusión

disolución acuosa resultante. Consecuentemente, se descartó el diclorometano como disolvente de extracción y se ha empleado éter dietílico para la extracción de las fosfinas en todos los procedimientos sintéticos descritos en este trabajo. Es necesario señalar que la extracción de las fosfinas con disolvente orgánico presenta una enorme ventaja sobre la neutralización con NaOH usado anteriormente, tanto en términos de tiempo (la neutralización debe realizarse muy lentamente para evitar la oxidación de las fosfinas), como en la simplicidad de la purificación de los productos y la pureza final de los mismos.

Una vez mejorado el procedimiento sintético general, y con la intención de determinar el alcance de la reacción de hidrólisis del grupo trifluorometilo a ácido carboxílico, se ha ensayado la reacción con diferentes triarilfosfinas que contienen el grupo trifluorometilo en idénticas posiciones en los tres anillos. Las fosfinas empleadas en este estudio han sido, además de la ya mencionada *tris*-(4-trifluorometilfenil)fosfina (**1**), la *tris*-(3-trifluorometilfenil)fosfina (**5**), la *tris*-(2-trifluorometilfenil)fosfina (**9**) y la *tris*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfina (**11**), **Esquema 3.1**, en las que no había sido ensayada anteriormente la reacción de hidrólisis descrita para (**1**).



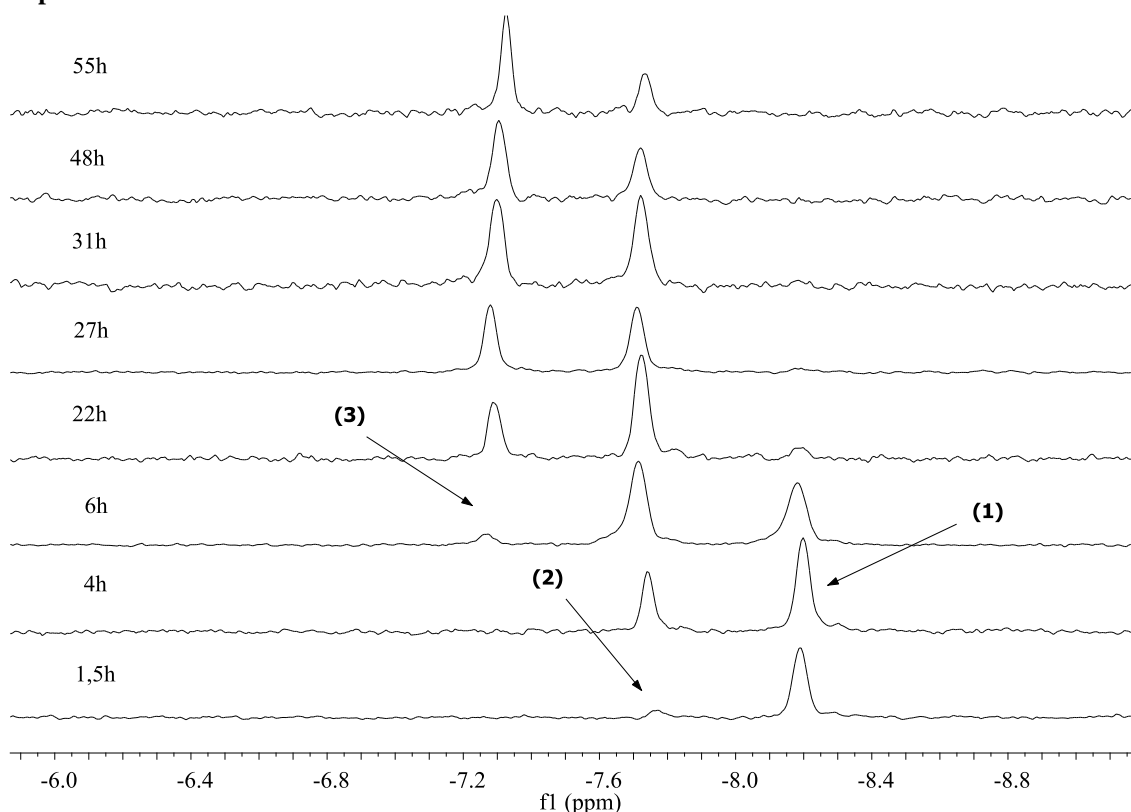
Esquema 3.1

3.1.1. Reacción sobre la *tris*-(4-trifluorometilfenil)fosfina (**1**)

En primera instancia, se realizó un experimento para investigar la evolución de la reacción con el tiempo. Las condiciones utilizadas fueron las mismas con las que Daniel Peral había observado la reacción por primera vez, es decir, disolviendo la fosfina en una disolución de H₂SO₄ concentrado (2.3 mL por mmol de fosfina) con 4 equivalentes de H₃BO₃ y añadiendo 70 equivalentes de SO₃ en forma de óleum (65% de SO₃). La evolución de la reacción se monitorizó por RMN de ³¹P{¹H}. Cada muestra se obtuvo añadiendo una alícuota de la mezcla de reacción sobre un vial con agua congelada. A

continuación se realizaron 2 extracciones con Et₂O y se evaporaron las fracciones orgánicas. El residuo obtenido se analizó por RMN, **Figura 3.1**. Transcurridas 1.5 horas desde la adición del óleum se observa la aparición de un nuevo pico con un δ 0.5 ppm mayor que la fosfina inicial (**1**). Esta nueva señal va aumentando con el tiempo, a la vez que la señal del producto de partida (**1**) va disminuyendo, y corresponde al producto de hidrólisis de un único grupo trifluorometilo, es decir al ácido 4-(bis(4-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoico (**2**), **Esquema 3.2**. A partir de 6 horas de reacción aparece una nueva señal desplazada 0.4 ppm a δ positivo respecto a la del compuesto (**2**). Esta nueva señal corresponde al producto de la hidrólisis del segundo trifluorometilo, el ácido 4-4'-((4-(trifluorometil)fenil)fosfinodiil)dibenzoico (**3**), **Esquema 3.2**. A partir de las 27 horas de reacción, la fosfina de partida (**1**) ha desaparecido completamente, quedando en la mezcla de reacción las dos fosfinas correspondientes a la reacción de hidrólisis.

Figura 3.1. Evolución de la reacción de hidrólisis de la fosfina (**1**) con el tiempo^a. Productos extraídos con Et₂O y analizados mediante RMN de ³¹P{¹H} en disolución de CDCl₃. Sólo se muestra la zona de RMN correspondiente a las fosfinas.

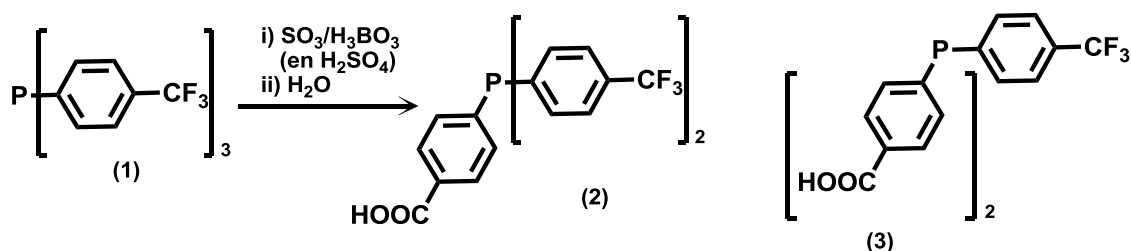


^aCondiciones de reacción: 0.40 mmoles de fosfina, 4 equivalentes de H₃BO₃ y 70 equivalentes de SO₃ en forma de óleum (65% de SO₃). Véase texto para más detalles respecto al procedimiento.

La **Figura 3.1** muestra que la reacción de hidrólisis no es completamente secuencial. Es decir, la formación del producto dicarboxilado (**3**) se inicia antes de que desaparezca la

3. Resultados y discusión

fosfina de partida **(1)**. Probablemente, la constante de velocidad de hidrólisis del segundo grupo trifluorometilo de la fosfina es similar a la de la primera reacción independientemente de si el resto de anillos contienen un sustituyente trifluorometilo y, por este motivo, la distribución de productos se aproxima bastante a una distribución estadística. Sin embargo, es remarcable que, en las condiciones de reacción descritas, no se observa la formación de la fosfina tricarboxílica.



Esquema 3.2

Se ha investigado también qué sucede con los átomos de flúor del grupo trifluorometilo durante esta reacción. Tras añadir una alícuota de la mezcla de reacción sobre agua y extraer con éter se procedió al análisis de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ de ambas fases. La fase etérea sólo mostraba las señales características del grupo trifluorometilo (alrededor de -63 ppm), sin embargo la fase acuosa mostraba una única señal ancha alrededor de -156 ppm que podría corresponder con HF acuoso. Si a esta fase acuosa se le añade unas gotas de NaOH diluido esta señal disminuye y se observa una nueva alrededor de -126 ppm que es típica de fluoruros en medio acuoso.

Como en el medio de reacción no hay agua, no es posible la formación del ácido carboxílico como tal, sino que debe existir alguna especie intermedia entre el grupo trifluorometilo y el ácido carboxílico. En un intento por obtener información sobre los productos de flúor formados durante la reacción se optó por seguir la evolución de la reacción vía RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de reacción sin tratar. Para ello, se utilizó un capilar de NH_4PF_6 en D_2O como referencia interna indirecta y *lock*, respectivamente. Se observó una única señal nueva a 41ppm que aumentaba a medida que la reacción de hidrólisis del grupo trifluorometilo avanzaba. Esta señal no aparece ni en la fase orgánica, ya sea diclorometano o éter, ni en la fase acuosa después de tratar el crudo de reacción con agua y extraer con disolvente orgánico. Es importante mencionar que se ha observado la aparición de esta señal en todas las reacciones en las que ha habido hidrólisis del grupo

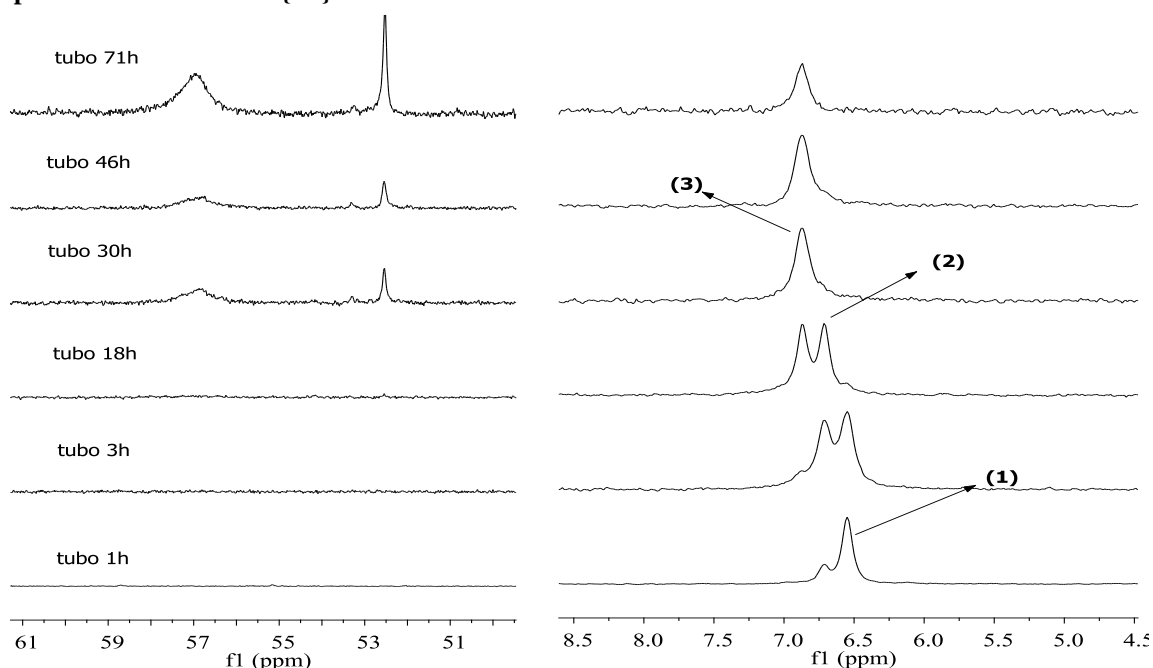
trifluorometilo, lo que sugiere que corresponde al intermedio fluorado derivado de la reacción del grupo trifluorometilo con el SO_3 .

Utilizando este procedimiento de seguir la reacción directamente en un tubo de RMN se trató de estudiar la evolución de los productos mediante RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. El objetivo era observar la desaparición de las señales correspondientes al grupo trifluorometilo y ver la señal correspondiente al intermedio observado en el espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$. En este caso, se introdujo un capilar con una disolución de NBu_4PF_6 en CDCl_3 , como referencia para el carbono y *lock*, respectivamente, en un tubo de RMN con una alícuota de la mezcla de reacción, preparada con las mismas proporciones de reactivos utilizadas anteriormente. El objetivo del experimento no se pudo cumplir debido a que la mezcla de reacción era demasiado diluida y se optó entonces por concentrar la disolución. Se redujo el volumen de H_2SO_4 utilizado para disolver la fosfina y, previamente, el ácido bórico y se añadió un equivalente más de este último para disminuir la oxidación. Así pues, se utilizaron 1.7 mL de H_2SO_4 por cada mmol de fosfina, mientras que en las condiciones anteriores era de 2.3 mL de H_2SO_4 por cada mmol de fosfina. A pesar de esto tampoco fue posible el seguimiento de la reacción por RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ en estas condiciones.

Se realizó también el seguimiento de la reacción mediante RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la reacción en medio sulfúrico, sin hidrólisis. Cabe destacar que, aunque la evolución de los productos de tipo fosfina se puede seguir claramente con el procedimiento de extracción con éter tras la hidrólisis, el porcentaje de óxidos de fosfina varía de forma irregular. Esto se debe, en gran medida, al proceso por el cual se obtuvieron las muestras, ya que extraer cada muestra implica abrir el balón de reacción durante unos segundos y luego añadir esta muestra sobre agua y extraer con el disolvente. Por lo tanto, seguir la reacción mediante RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ directamente de la disolución sulfúrica es una forma efectiva de conocer la evolución real de los óxidos durante la reacción, ya que la oxidación de las fosfinas se producirá únicamente por las condiciones de la reacción y no por el proceso de tratamiento de la muestra. Para ello se utilizó un capilar con una disolución de NH_4PF_6 en agua deuterada como referencia y *lock* respectivamente. La **Figura 3.2** muestra el seguimiento de la reacción según este procedimiento.

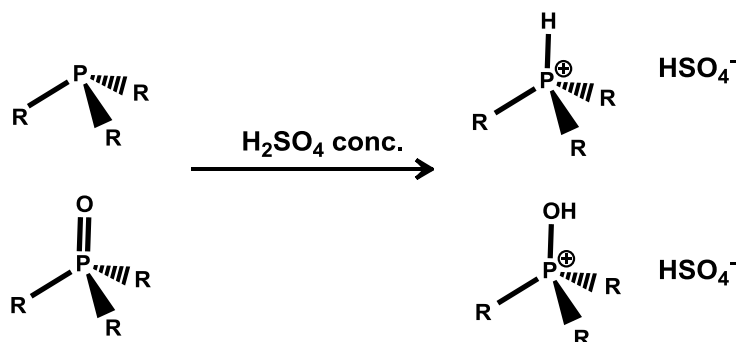
3. Resultados y discusión

Figura 3.2. Evolución de la reacción de hidrólisis de los grupos trifluorometilo en la fosfina (1). Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ realizados en el crudo de reacción sin tratar^a.



^aCondiciones de reacción: 0.40 mmoles de fosfina, 5 equivalentes de H_3BO_3 en 0.7 ml H_2SO_4 y 70 equivalentes de SO_3 en forma de óleum (65% de SO_3). Véase texto para más detalles respecto al procedimiento. Calibrado respecto a NH_4PF_6 a -144.45 ppm.

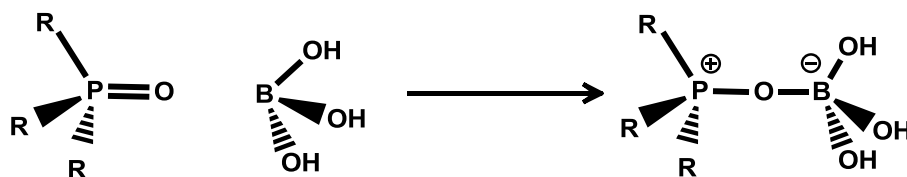
Hay que destacar que tanto las señales de las fosfinas y las de los óxido aparecen a desplazamientos químicos significativamente más positivos que después de hidrolizar la muestra. El motivo principal de esta variación se debe a que, al pH en que se encuentra la muestra, las fosfinas y los óxidos están en forma protonada, **Esquema 3.3**. Además, es necesario considerar que, a diferencia de los productos observados al hidrolizar la mezcla de reacción, los productos que se observan disueltos en ácido sulfúrico no son ácidos carboxílicos sino una especie intermedia entre éste y el grupo trifluorometilo, lo que debería también modificar el desplazamiento químico de los átomos de fósforo.



Esquema 3.3.

Otra observación en la **Figura 3.2** es la presencia de una señal ancha a 55ppm, que aumenta a medida que aumenta el óxido, es decir, a tiempos de reacción elevados, en los

que se observa la presencia de óxidos de fosfina. Se podría tratar, pues, de un aducto formado entre el óxido de fosfina y el ácido bórico, **Esquema 3.4**.



Esquema 3.4.

Además de estas observaciones, realizadas con disoluciones más concentradas, se puede extraer una conclusión adicional importante de estos experimentos. Estas nuevas condiciones permiten mejorar el proceso sintético al disminuir la oxidación y aumentar la velocidad de formación de los productos (**Figura 3.2**), ya que en estas condiciones más concentradas, a las 30 horas de reacción, sólo se observa la fosfina (**3**), mientras que en el mismo tiempo y en las condiciones descritas anteriormente (**Figura 3.1**) se obtenía una mezcla 1:1 de las fosfinas (**2**) y (**3**). Sin embargo, a pesar del aumento de la velocidad de reacción observado, tampoco en estas condiciones se detectó la formación producto de la hidrólisis del tercer grupo trifluorometilo, es decir la formación del ácido 4,4',4''-fosfinotriil tribenzoico (**4**).

A la vista del efecto que tienen las concentraciones de los reactivos sobre la reacción, se realizaron una serie de experimentos con la intención de optimizar las condiciones. La **Tabla 3.1** resume estos experimentos:

Tabla 3.1. Concentración de los reactivos empleados en la optimización de la reacción de hidrólisis de 1^a.

Experimento→	1	2	3	4	5
H ₃ BO ₃ (equivalentes)	5	5	15	15	15
SO ₃ (equivalentes)	70	100	70	100	70
H ₂ SO ₄ (mL) ^b	1	1	1	1	3

^aEn todas las reacciones se usaron 0.6 mmoles de la fosfina (1). ^bEl volumen de H₂SO₄ indicado corresponde al volumen inicial empleado para disolver la fosfina y el ácido bórico; el volumen total de la reacción está modificado por la cantidad de óleum (SO₃ en H₂SO₄) necesaria para añadir los equivalentes de SO₃ indicados.

3. Resultados y discusión

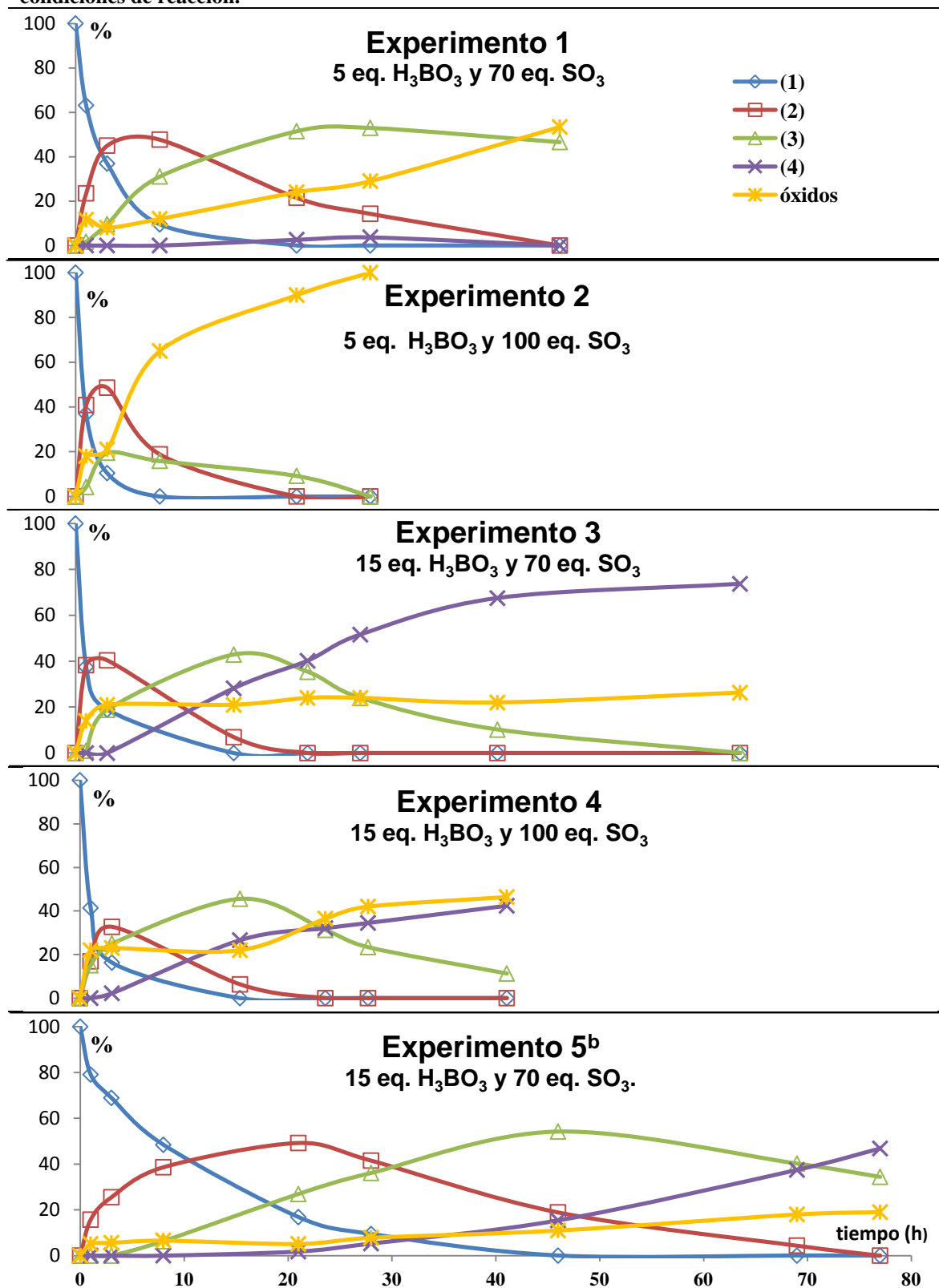
La evolución de las reacciones se siguió utilizando el procedimiento de extracción con éter dietílico, seguido de el análisis de los productos extraídos mediante RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ en $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$ (10:1). Mediante la integración de las señales, se calculó el porcentaje de cada producto. Todos estos experimentos se realizaron con el mismo óleum, ya que durante la realización de este trabajo se ha observado que la evolución de la reacción es bastante sensible a la concentración de SO_3 en el óleum utilizado. Esta concentración puede variar en función de las veces que se ha abierto la botella de óleum. También se trató de mantener en todas las reacciones el mismo volumen de H_2SO_4 , que se usa como disolvente, para que el factor dilución fuera lo más parecido posible y así poder estudiar cómo el efecto de la concentración de los reactivos, ácido bórico y trióxido de azufre, influye en la evolución de la reacción (*experimentos 1-4*). El efecto de la dilución se investigó en el experimento 5, en el que se emplearon los mismos equivalentes que en el *experimento 3*, pero usando un volumen inicial de ácido sulfúrico de 3 mL.

La evolución de la reacción en las condiciones indicadas para cada experimento en la **Tabla 3.1**, se muestran en forma gráfica en la **Figura 3.3**.

Se observa que en el *experimento 1* aparece el producto de la hidrólisis completa de los grupos trifluorometilo (**4**). Podría parecer que hay cierta incongruencia debido a que este producto no se observó anteriormente en las mismas condiciones de reacción cuando se siguió por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ el crudo de reacción sin tratar, **Figura 3.2**. Lo que sucede es que estas condiciones no favorecen la formación de esta fosfina ya que apenas se observa un 4% de este producto en el *experimento 1*. Además, dado que esta fosfina tricarboxilada no contiene grupos trifluorometilo debe ser más sensible a la oxidación que sus precursoras trifluorometiladas, por lo que se podría formar durante la reacción y oxidarse rápidamente. Esto explicaría el hecho de que no se haya detectado con anterioridad.

Otro resultado a destacar de la **Figura 3.3** es que utilizando 5 equivalentes de H_3BO_3 , la reacción de oxidación es mucho más rápida cuando se utilizan 100 equivalentes de SO_3 que cuando se utilizan 70 equivalentes, *experimentos 2 y 1* respectivamente.

Figura 3.3. Evolución de la reacción de hidrólisis sobre la fosfina (1) con el tiempo en diferentes condiciones de reacción.^a



^a Condiciones de reacción: 0.60 mmol de fosfina (1) en 1 mL de H_2SO_4 . Análisis de la mezcla RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ en disolución de $\text{CDCl}_3:\text{MeOH}$ (10:1) de los productos extraídos con Et_2O después de la hidrólisis. ^b Se utilizaron 3 mL de H_2SO_4 en vez de 1 mL.

3. Resultados y discusión

Por otro lado, aunque se trató de minimizar el efecto de la concentración utilizando en todos los experimentos el mismo volumen de H_2SO_4 para disolver el ácido bórico y, posteriormente, la fosfina (**1**), se ha observado que este volumen sí es determinante, ya que al emplear 15 equivalentes de H_3BO_3 no se obtiene una disolución completa de la fosfina, si no que se forma una suspensión blanca y viscosa con aspecto de jarabe, contrariamente a lo observado cuando se emplearon sólo 5 equivalentes de H_3BO_3 , con los que se obtuvo una disolución transparente ligeramente rosada. Esta observación sugiere que con 15 equivalentes de H_3BO_3 (*experimentos 3 y 4*), la fosfina no se disuelve completamente en 1 mL de ácido sulfúrico, hecho que se corrobora observando los gráficos correspondientes, ya que en los dos casos la proporción de fosfina oxidada (*ca.* 20%) se mantiene constante durante unas 15 horas al utilizar 100 equivalentes de SO_3 y más de 40 horas cuando se utilizan 70 equivalentes de SO_3 . Por lo tanto, en estas reacciones podría existir un 20% de fosfina que no está disuelta y que se oxida rápidamente al añadir el SO_3 . Una vez oxidado este porcentaje de fosfina no disuelta (y por tanto no “protegida” por el ácido bórico), el resto de fosfina permanece sin oxidarse durante un largo periodo de tiempo. Cuando se realiza el mismo experimento con los equivalentes de ácido bórico y SO_3 empleados en el *experimento 3*, pero usando 3 mL de volumen inicial de ácido sulfúrico (*experimento 5*), la disolución de la fosfina es completa y la proporción de óxido se mantiene alrededor del 5% durante más de 21 horas.

En estos experimentos de optimización de la reacción hay que destacar que parte de la oxidación de las fosfinas se produce por el hecho de abrir el balón de reacción a menudo para extraer muestra y por el mismo proceso de extracción. Esto se confirma al realizar el seguimiento de la mezcla de reacción en un tubo de resonancia ya que, utilizando 70 equivalentes de SO_3 y 5 equivalentes de H_3BO_3 , no se observa una cantidad apreciable de óxidos hasta cerca de las 48 horas (**Figura 3.2**).

Al margen de la oxidación de las fosfinas, se pueden observar diferencias importantes en la evolución de los productos de hidrólisis del grupo trifluorometilo en función de los equivalentes de H_3BO_3 y SO_3 empleados. Lo más sorprendente de estos resultados es que el H_3BO_3 parece tener un papel importante en esta reacción más allá de la protección del par de electrones no enlazante del átomo de fósforo frente a la oxidación. Cuando se utilizan 70 equivalentes de SO_3 la reacción es sensiblemente más rápida con 15 equivalentes de H_3BO_4 que con 5 equivalentes (*experimentos 1 y 3*, respectivamente). Sin embargo, utilizando 100 equivalentes de SO_3 no se observan diferencias significativas sobre velocidad de la reacción de hidrólisis del trifluorometilo al utilizar 15 equivalentes de H_3BO_3 o utilizar 5 equivalentes (*experimentos 2 y 4*, respectivamente), pero sí que se

observa un claro efecto del ácido bórico sobre la oxidación de las fosfinas. Cabe destacar que en los casos donde se utilizan 15 equivalentes de ácido bórico se observa una cantidad apreciable del producto de hidrólisis de todos los grupos trifluorometilo (**4**). También es importante mencionar que, tal y como se puede observar en los gráficos (**Figura 3.3**), en todos los casos la reacción de hidrólisis del primer grupo trifluorometilo es sensiblemente más rápida que la reacción del segundo y esta, a la vez, es ligeramente más rápida que la del tercer grupo.

De todos estos experimentos se puede concluir que para obtener los productos fosfina de hidrólisis del grupo trifluorometilo de interés, es decir, las fosfinas (**2**) y (**3**), que conservan al menos uno de estos grupos, las mejores condiciones, de entre todas las exploradas, son las de *experimento 1*. Estas condiciones permiten obtener estos productos en el menor tiempo (unas 18 horas para una mezcla aproximada del 50% de cada fosfina) y con menor cantidad de subproductos no deseados como óxidos de fosfina o la fosfina (**4**), que no son, en principio, de nuestro interés. Además, mediante el control del tiempo de reacción se pueden obtener diferentes productos según el interés sintético. Es decir, si el producto de interés fuera la fosfina monocarboxílica (**2**), se podría controlar el tiempo para obtener una mezcla *c.a.* al 50% de esta fosfina y la de partida. Esta mezcla se puede separar (como veremos en apartados siguientes) para recuperar el reactivo de partida y la fosfina (**2**). Por otro lado, hay que destacar que si se quisiera obtener la fosfina producto de la hidrólisis completa de los tres grupos trifluorometilo (**4**) se podrían utilizar las condiciones del *experimento 5* para obtener esta fosfina con un nuevo procedimiento diferente a los ya descritos hasta el momento, aunque estas condiciones implican tiempos de reacción muy largos.

3.1.2. Reacción sobre la *tris*-(3-trifluorometilfenil)fosfina (**5**)

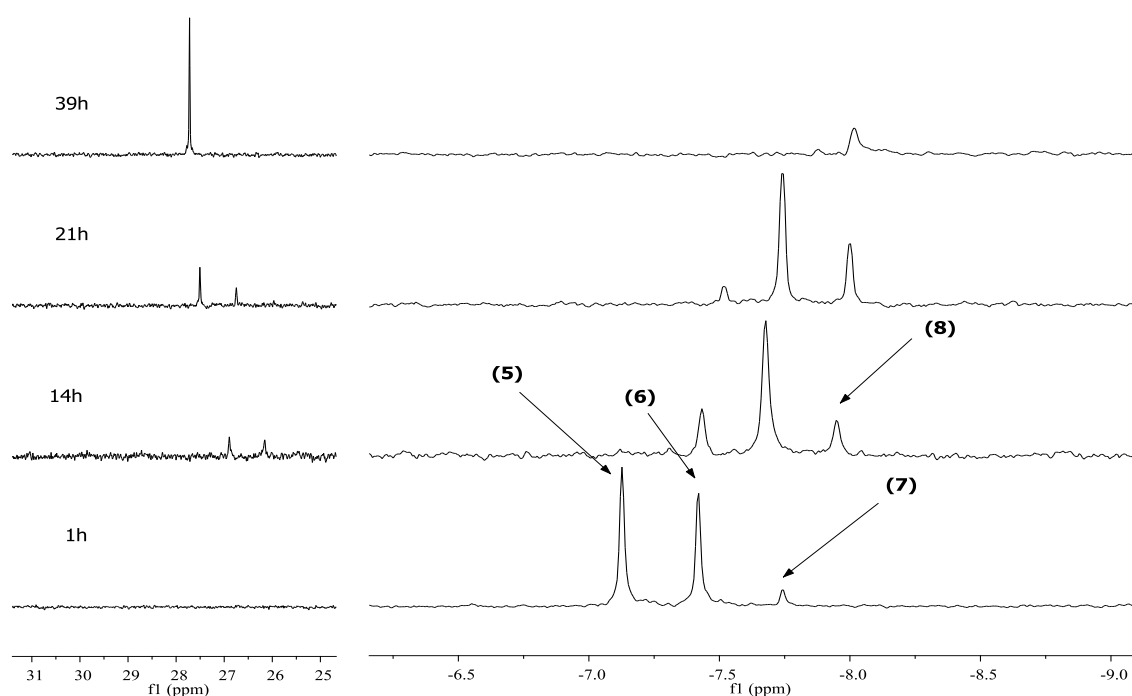
Una vez explorada la reacción sobre la fosfina sustituida en *para* (**1**), se ensayó la reacción con la fosfina (**5**), en la que los sustituyentes trifluorometilo están en posición *meta* respecto al fósforo. Para este estudio se utilizaron las condiciones de reacción optimizadas en el apartado anterior para la fosfina *para*-sustituida (**1**), que son las correspondientes al denominado *experimento 1*, es decir 0.60 mmoles de fosfina, 70 equivalentes de SO₃ y 5 equivalentes de H₃BO₃ en ácido sulfúrico (1.7 mL de ácido por cada mmol fosfina).

Se realizó un primer ensayo siguiendo la reacción en un tubo de RMN. Al igual que en la reacción con la fosfina (**1**), también en el caso de la fosfina (**5**), cuando se analizó la composición de la mezcla de reacción de la disolución sulfúrica, se pudo observar la aparición de una señal a 41 ppm en RMN de ¹⁹F{¹H}. A continuación se llevó a cabo la

3. Resultados y discusión

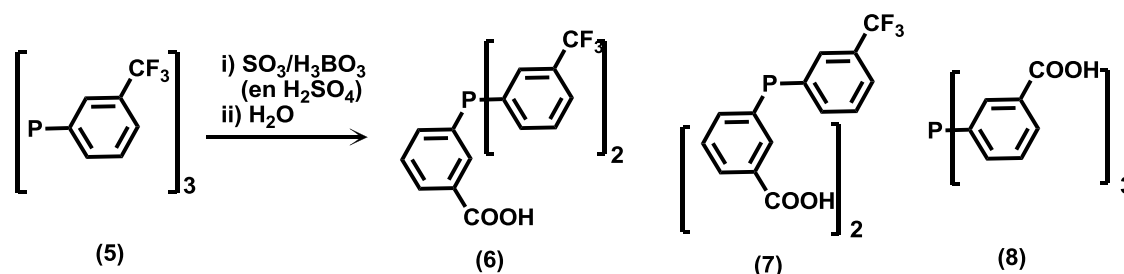
reacción a mayor escala, en un balón, con las mismas condiciones y tomando alícuotas a lo largo del tiempo. Estas alícuotas se añadieron sobre agua y las fosfinas fueron extraídas con Et₂O y analizadas mediante RMN de ³¹P{¹H}, tal como se ha descrito para la fosfina (1). Los resultados para la fosfina (5) se muestran en la **Figura 3.4**.

Figura 3.4. Evolución de la reacción de la fosfina (5) con el tiempo ^a por RMN de ³¹P{¹H} en CDCl₃/MeOD (5:2). Productos extraídos con éter dietílico de la fase acuosa.



^aCondiciones de reacción: 2.1 mmoles de fosfina 5 equivalentes de H₃BO₃ en H₂SO₄ (1.8 mL por cada mmol de fosfina) y 70 equivalentes de SO₃ en forma de óleum (65% de SO₃). Véase texto para más detalles respecto al procedimiento.

También en el caso de la fosfina (5) es posible observar los productos de las hidrólisis sucesivas de los grupos CF₃, el ácido 3-(bis(3-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoico (6), el ácido 3,3'-((3-(trifluorometil)fenil)fosfinodiil)dibenzoico (7) y el ácido 3,3',3''-(fosfinotriil)tribenzoico (8), **Esquema 3.5**.



Esquema 3.5

Como se puede observa en la **Figura 3.4**, en este caso la fosfina monocarboxilada (**6**) muestra una señal en el RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ a - 0.4 ppm respecto la fosfina de partida. Las señales de las fosfinas di- y tricarboxiladas, (**7**) y (**8**) respectivamente, aparecen también a δ tanto más negativos cuanto mayor es el número de sustituyentes CF_3 hidrolizados. Tal y como se puede observar comparando la **Figura 3.2** y la **Figura 3.4**, la reacción transcurre más deprisa con la fosfina substituida en *meta* (**5**), que con la fosfina substituida en *para* (**1**) en las mismas condiciones. Con la fosfina (**5**), en tan solo una hora de reacción se obtuvo aproximadamente un 40% del producto de la primera hidrólisis, la fosfina (**6**), mientras que con la fosfina (**1**) fueron necesarias unas 4 horas para obtener una cantidad similar de fosfina monocarboxilada (**2**). Contrariamente a lo observado con la fosfina *para*-substituida, con la fosfina *meta*-substituida se detecta una cantidad apreciable del producto tricarboxilado (**8**) en menos de 24 horas de reacción.

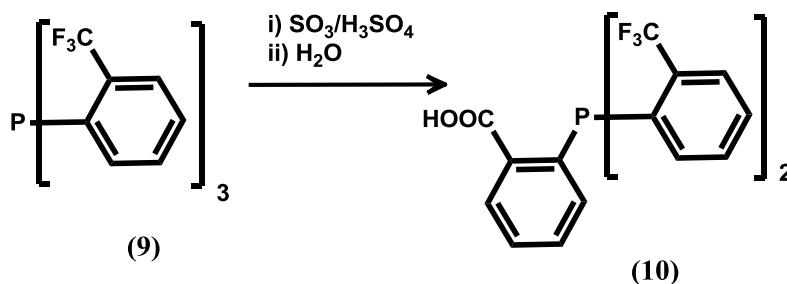
Como resumen de las observaciones realizadas con la fosfina (**5**), se puede concluir que la reacción de hidrólisis investigada, no sólo también procede con la fosfina arílica substituida con grupos trifluorometilo en *meta*, como ocurre con las substituidas en *para*, sino que esta reacción es más rápida en el caso de la primera.

3.1.3. Reacción sobre la *tris*-(2-trifluorometilfenil)fosfina (**9**)

Como continuación del estudio realizado para investigar el alcance de la reacción hidrólisis de los grupos trifluorometilo en fosfinas triarílicas, se llevó a cabo la reacción con la fosfina con sustitución en posición *orto* (**9**). La primera prueba se realizó utilizando las mismas condiciones que se emplearon con la fosfina *para*-substituida (*experimento 1*). El seguimiento de la reacción se realizó mediante RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de reacción sin tratar. Transcurridas 120 h desde la adición del óleum se observa una nueva señal muy poco intensa en RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. Por otro lado, en RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ se observa una nueva señal de baja intensidad a 41 ppm característica de la hidrólisis del grupo trifluorometilo. Como en estas condiciones no se ve la multiplicidad de las señales de fósforo, sino que sólo se observan señales anchas, se decidió extraer una muestra de la mezcla de reacción con Et_2O , según el procedimiento descrito anteriormente para las fosfinas (**1**) y (**5**). El análisis de la fase orgánica por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ muestra dos grupos de señales. Uno es un decaplete correspondiente a la fosfina (**9**) ($J_{\text{F-P}} = 55.4 \text{ Hz}$) y una nueva señal en forma de heptuplete ($J_{\text{F-P}} = 56.5 \text{ Hz}$), desplazado 6 ppm hacia δ positivos respecto a la fosfina inicial. La similitud de las constantes y la multiplicidad observada en la señal de ^{31}P del nuevo producto formado, aunque en baja concentración, permite

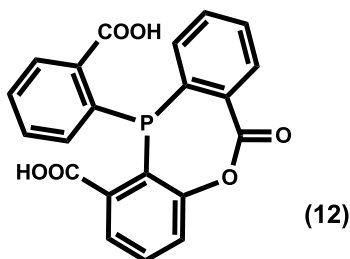
3. Resultados y discusión

suponer que se trata del producto de hidrólisis de un grupo trifluorometilo, el ácido (*bis*(4-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoico (**10**), **esquema 3.6**.



Esquema 3.6

Si la reacción se deja evolucionar unas 200 horas, sólo se observa un leve aumento de la señal del producto de hidrólisis, a la vez que la señal de la fosfina de partida disminuye en similar proporción. En ningún caso se observó la formación del producto de hidrólisis sobre el segundo grupo CF_3 y tampoco se observó la formación de óxidos de fosfina. En vista de estos resultados se decidió repetir la reacción con las mismas condiciones, pero aumentando la temperatura hasta 55°C . Se dejó avanzar la reacción durante 20 horas antes de añadir una alícuota de la muestra sobre agua y extraer con éter dietílico. En el análisis por RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ de la muestra extraída en la fase orgánica no se observa la presencia de flúor en el compuesto, mientras que en el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ aparece una única señal a -56 ppm. Por otro lado, el RMN de ^1H presenta un conjunto de multipletes en la zona de aromáticos, que no pudieron ser analizados. Tampoco el RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se mostró revelador, ya que en el mismo se observó un conjunto de señales en la zona aromática, algunos de ellos desdoblados por acoplamiento con el ^{31}P y 2 dobletes en la zona de carbonos carbonílicos. El análisis de masas exacto de la muestra coincide con un producto de fórmula empírica $\text{PC}_{21}\text{H}_{13}\text{O}_6$. A la vista de este último dato y los resultados de RMN, la estructura del producto (**12**) podría ser la siguiente:



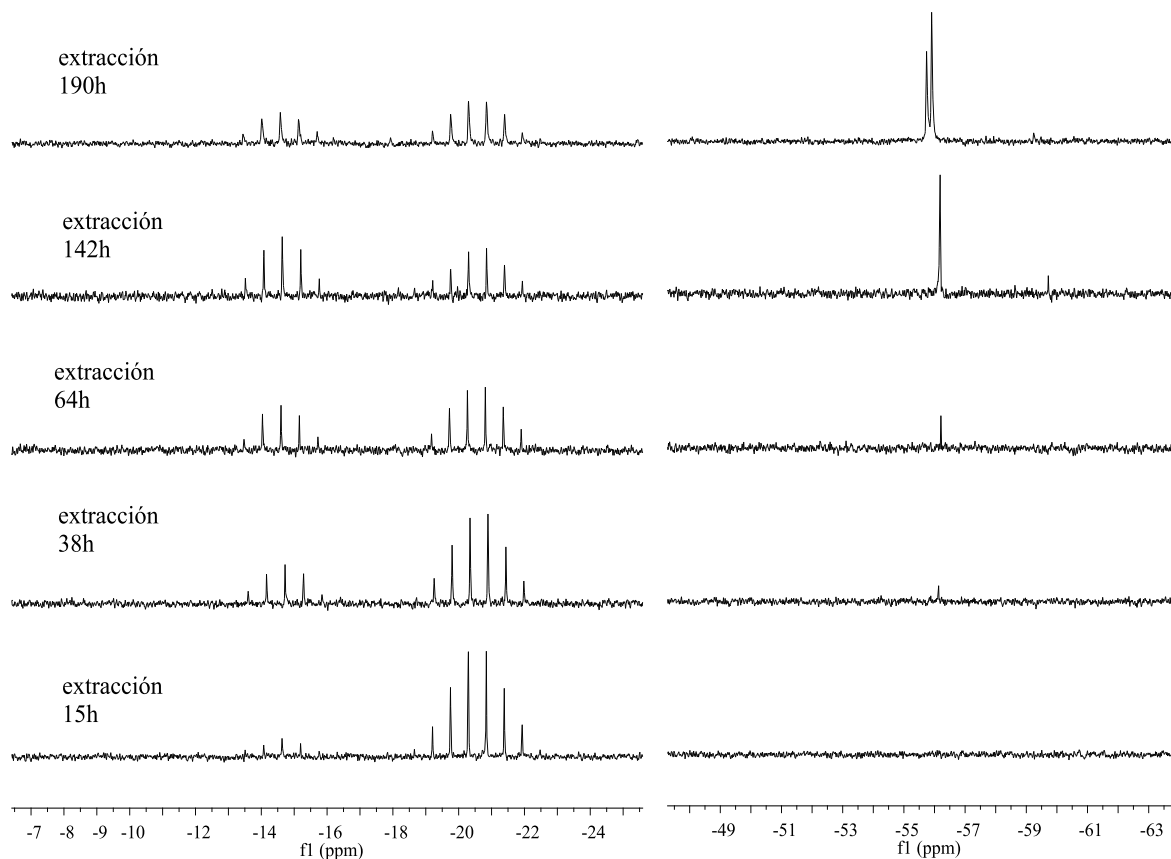
Esta estructura explicaría las observaciones realizadas en los diferentes espectros de RMN: es una molécula de muy baja simetría, lo que explicaría la complejidad de los espectros de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y, aunque presenta tres tipos de grupos carboxílicos a tres

enlaces del átomo de fósforo, dos de ellos deben tener desplazamientos químicos muy similares, lo que justificaría la aparición de dos dobletes. La señal en RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ a -56 ppm de fósforo, muy alejada de la zona típica de fosfinas arílicas, se justificaría por la tensión producida por la formación del ciclo de siete miembros.

Cuando se aumentó la cantidad de SO_3 hasta 100 equivalentes y se mantuvo a la reacción a temperatura ambiente, como cabía esperar, la reacción evolucionó más rápidamente que con 70 equivalentes, aunque más lenta que con 70 equivalentes y a 55 °C. Se monitorizó la reacción por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, **Figura 3.5** y no se observó producto de hidrólisis del segundo grupo trifluorometilo, es decir la fosfina dicarboxílica. En cambio, se puede observar la aparición progresiva de una señal a -56 ppm que evoluciona hacia otra señal ligeramente desplazada a δ más positivos (aproximadamente 0.1 ppm). Dada la pequeña diferencia entre el δ de estas dos señales, cualquiera de ellas podría corresponder a la observada anteriormente en esta zona ya que, además, ninguna de las dos muestra multiplicidad debida a grupos trifluorometilo en posición *orto*. Este resultado es sorprendente, ya que indica la ausencia en la mezcla de reacción del producto dicarboxilado, que aún mantendría un grupo CF_3 sin hidrolizar y que debería aparecer como un cuadruplete. Aunque no se puede proporcionar una explicación satisfactoria para este conjunto de resultados, cabe suponer que, contrariamente a lo observado con las fosfinas *p*- y *m*-substituidas, en este caso la hidrólisis del grupo CF_3 en la fosfina dicarboxilada es extremadamente rápida, ya que la fosfina tricarboxílica está involucrada en una nueva reacción, catalizada por la presencia ya sea del ácido bórico, SO_3 o H^+ del óleum, que conduce al producto lactónico (**12**). Para establecer la naturaleza del segundo compuesto que se forma a partir de (**12**), se registró un espectro de masas exacto de la mezcla de los dos compuestos y se obtuvo un único pico idéntico al observado cuando se registró el espectro de (**12**) sólo. El resultado indicaría que son dos isómeros con una estructura química muy similar. Existen varias posibilidades, pero la que parece más razonable es que se trate de una mezcla de dos atropoisómeros producidos por la rotación impedida del enlace entre el arilo y el grupo carboxílico del anillo no fusionado.

3. Resultados y discusión

Figura 3.5. Seguimiento de la reacción de hidrólisis del grupo trifluorometilo por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de reacción para la fosfina (9).^a Muestras obtenidas por extracción con EtO_2 . Espectros registrados en una disolución de $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$ (4:1).



^aCondiciones de reacción: 0.80 mmoles de fosfina (9), 5 equivalentes de H_3BO_3 en H_2SO_4 (1.8mL por mmol de fosfina) y 70 equivalentes de SO_3 en forma de óleum (65% de SO_3).

En resumen, se ha observado que la reacción utilizando la fosfina *orto*-sustituida (9) evoluciona más lentamente que para las fosfinas *para* (1) y *meta* (5) sustituidas, en las mismas condiciones. Afortunadamente, los grupos trifluorometilo confieren a esta fosfina una gran resistencia frente a la oxidación, permitiendo tiempos de reacción mayores y condiciones más drásticas. Se ha observado el producto de la primera hidrólisis (10) y otro producto que parece formarse por una ciclación intramolecular y la hidrólisis completa de todos los grupos trifluorometilo.

3.1.4. Reacción sobre la *tris*(3,5-bis(trifluorometil)fenil)fosfina (11)

Una vez estudiado el alcance de la reacción de hidrólisis del grupo trifluorometilo en las fosfinas triarílicas monosustituidas, se ha ensayado la reacción en una fosfina triarílica sustituida con dos grupos trifluorometilo por cada anillo, como es el caso de la fosfina (11). Los resultados obtenidos de la reacción de hidrólisis sobre esta fosfina, utilizando 5 equivalentes de H_3BO_3 y 70 equivalentes de SO_3 , indican que la reacción es lenta. Esto provoca una competencia entre la reacción de hidrólisis del grupo trifluorometilo y la

oxidación de la fosfina, dando lugar a los productos de oxidación como productos mayoritarios de la reacción. Se obtuvo una mezcla de reacción en la que, además de 3 óxidos de fosfina diferentes, se observaba la fosfina de partida y una nueva fosfina. El análisis de masas exacto de esta mezcla muestra la presencia de producto de hidrólisis de un grupo trifluorometilo y el óxido del producto de hidrólisis de dos de estos grupos. Por lo tanto, se puede concluir que la reacción también tiene lugar con esta fosfina disustituída y que incluso se llega a formar el producto de la hidrólisis de hasta dos grupos trifluorometilos, aunque en las condiciones de reacción la oxidación de los productos a óxidos de fosfina es muy importante. No se dispone de datos sobre el patrón de sustitución del producto dihidrolizado.

3.2. Separación de los productos de reacción

Una vez realizada la exploración de la reacción de hidrólisis del grupo trifluorometilo en fosfinas triarílicas, fue necesario encontrar una forma de separar de manera efectiva los productos presentes en la mezcla de reacción. En realidad, esta ha sido la parte más laboriosa y extensa de este trabajo. En un principio, la optimización del proceso de separación se llevó a cabo con los productos de la hidrólisis de la fosfina **(1)**. Posteriormente se ha demostrado que este procedimiento es igualmente efectivo con los productos derivados de la hidrólisis de las fosfinas **(5)** y **(9)**.

La idea inicial de la separación se basa en la capacidad de las fosfinas con grupos ácido carboxílico para intercambiarse de fase en función del pH. Se comenzaron las pruebas de separación partiendo de una mezcla formada por las fosfinas **(1)**, **(2)** y **(3)** disueltas en éter dietílico, es decir los productos extraídos tras la hidrólisis de **(1)** a tiempos relativamente cortos de reacción. A esta mezcla se le añadió el mismo volumen de agua y se trató con NaOH (ac.) hasta llevar la fase acuosa a un pH aproximadamente 10 para asegurar la formación de las sales sódicas de las fosfinas carboxílicas **(2)** y **(3)**, que deberían ser solubles en agua, mientras que la fosfina **(1)**, que no tiene ningún grupo carboxílico, debería quedar en la fase orgánica. Sin embargo, la separación no fue posible debido a la formación de una emulsión. Se ensayaron otros disolventes orgánicos como CH₂Cl₂, tolueno y hexano, pero todos ellos dieron también lugar a emulsiones. Para tratar de evitar la emulsión, se evaporó la disolución y, del residuo sólido, se trató de extraer selectivamente la fosfina **(1)**, lavándolo con éter o con diclorometano. Sorprendentemente, se observó que la sal sódica de la fosfina **(2)** era ligeramente soluble en ambos disolventes, tal y como se observa al analizar la fase orgánica mediante RMN de ³¹P{¹H}. Se probó un disolvente menos polar, como es el hexano, obteniéndose de esta forma una extracción

3. Resultados y discusión

selectiva de la fosfina **(1)**, quedando las sales sódicas de **(2)** y **(3)** en la fase sólida remanente. Esta se trata con una disolución acuosa de H_2SO_4 hasta un pH aproximado de 2 para extraer los productos fosfina en forma ácida en éter. De esta forma es posible separar la fosfina **(1)** que no ha reaccionado de las dos fosfinas carboxiladas. Sin embargo, este procedimiento presenta diversos problemas. La solubilidad de la fosfina **(1)** es sólo moderada en hexano, por lo que son necesarios muchos lavados de la fase sólida para obtener una separación completa. Además, el proceso de evaporar la disolución acuosa básica, previa al lavado del sólido con hexano, requiere calentar la mezcla. Esto favorece la formación de los óxidos de las fosfinas. Por otra parte, si bien la fosfina **(1)** presenta una moderada solubilidad en hexano, el óxido de esta fosfina es mucho menos soluble en este disolvente, por lo que la mayor parte queda en la fase sólida junto con las fosfinas carboxiladas y cuando se acidifica la disolución acuosa para extraer en éter las fosfinas carboxílicas, este óxido también se extrae, haciendo muy difícil su separación.

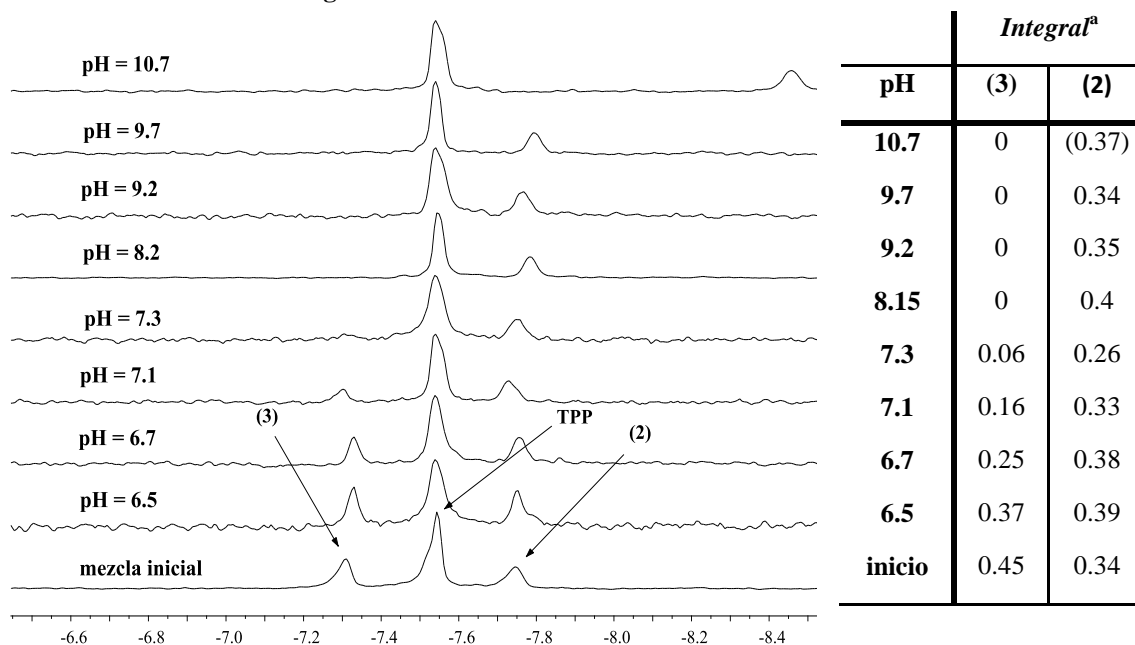
Cabe mencionar que, en un ensayo realizado con una mezcla inicial de las fosfinas **(1)** y **(2)**, realizó el procedimiento que se acaba de explicar con la intención de separar las fosfinas. De esta forma, se obtuvo una mezcla de la fosfina **(2)** y el óxido de la fosfina **(1)** tras las extracciones con éter en medio ácido. Estos productos se lograron separar mediante la formación del éster metílico **(2a)** y posterior purificación por cromatografía en sílica con hexano:acetato de etilo (8:2). Tras la columna, se recuperó la fosfina **(2)** en forma ácida después de la saponificación en medio básico. Esta fosfina **(2)** y su correspondiente óxido se pudieron separar por cromatografía en sílica con éter:acetato de etilo (8:2). Aunque este procedimiento resultó funcionar, se trata de un procedimiento muy costoso, por lo cual se intentó otra estrategia.

Para disminuir la formación de óxidos se decidió utilizar una disolución de NaOH en metanol en lugar de agua para la formación del carboxilato sódico de **(2)** y **(3)**. Esto facilita el proceso de evaporación, que puede hacerse en frío, minimizando la oxidación de las fosfinas. El problema de la baja solubilidad de **(1)** y su óxido en hexano se solventó substituyéndolo por ciclohexano, un disolvente en el que ambos productos son más solubles y la sal sódica de **(2)** es totalmente insoluble, contrariamente a lo que ocurría en otros disolventes más polares, como se ha comentado.

Una vez conseguido separar la fosfina **(1)** de las fosfinas carboxílicas **(2)** y **(3)**, se procedió a separar estos dos productos de reacción. Se recurrió a un sistema bifásico formado por éter y agua en el que se pudiera regular la solubilidad en agua de las sales sódicas de estas fosfinas mediante un ajuste del pH. El estudio del sistema se realizó mediante el análisis

por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de alícuotas de la fase orgánica al aumentar el pH, utilizando trifenilfosfina (TPP) como referencia interna para la integración, **Figura 3.6**. Como se puede observar, la fosfina (**3**) desaparece de la fase orgánica a pH 7.3. Un análisis más detallado mostró que la sal sódica de la fosfina (**3**) se extrae a la fase acuosa entre pH = 6.0 y pH = 7.6. Experimentos posteriores mostraron que la separación de la fase acuosa a pH = 6.0 elimina parte de los óxidos así como, si está presente, la fosfina tricarboxílica producida por la hidrólisis de los tres grupos trifluorometilo. Por otro lado, en la **Figura 3.6** se observa que a pH 9.7 la fosfina (**2**) todavía permanece en la fase orgánica y que a pH 10.7 el pico correspondiente a esta fosfina se ha desplazado hacia δ más negativos. Este hecho podría significar la formación de algún agregado o micela, lo que explicaría la solubilidad de la fosfina en éter a pH básico, comentada anteriormente.

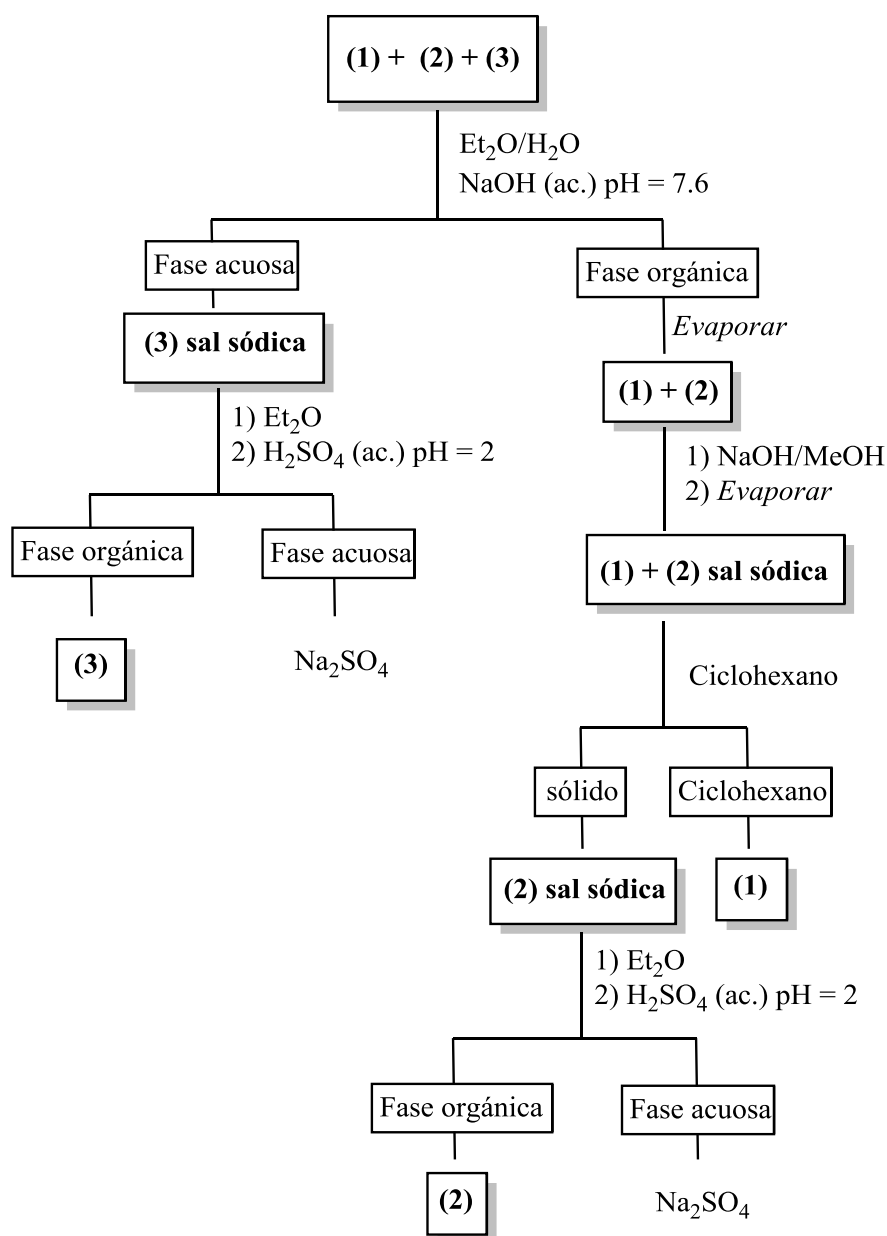
Figura 3.6. RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la fase orgánica en la separación de las fosfinas (**2**) y (**3**) mediante pH en un sistema bifásico éter/agua.



^aIntegraciones respecto a la trifenilfosfina (TPP) cuya área se tomó como referencia.

En resumen, es posible separar las fosfinas carboxílicas (**2**) y (**3**) de la fosfina de partida (**1**) y posteriormente separar las dos fosfinas carboxílicas mediante una extracción a pH controlado. El **Esquema 3.7** muestra gráficamente la separación de estos tres compuestos.

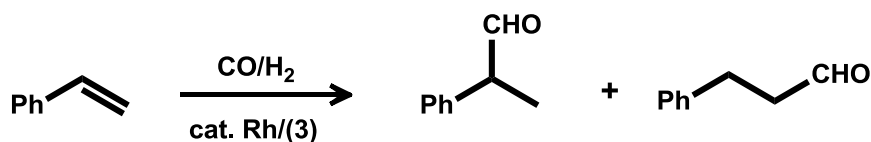
3. Resultados y discusión



Esquema 3.7

3.3. Ensayos catalíticos preliminares: Hidroformilación de estireno con un catalizador reciclable Rh/fosfina (3)

Se ha realizado una primera exploración de la actividad catalítica de complejos metálicos preparados a partir de dos ligandos sintetizados en este trabajo. En concreto, se ha investigado la fosfina dicarboxílica (3) en la reacción de hidroformilación de estireno catalizada por un complejo de Rh (**Esquema 3.8**) y el reciclaje del catalizador mediante un proceso de intercambio de fase (*phase switchable catalyst*).

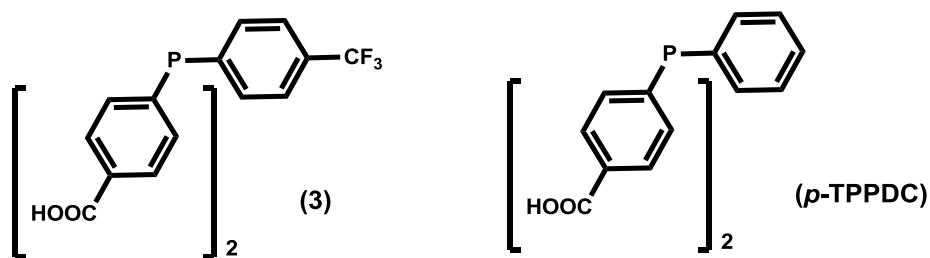


Esquema 3.8

La propiedad anfifílica de esta fosfina (**3**) permite llevar cabo al reacción en un medio homogéneo (lo que representa una enorme ventaja sobre la catálisis bifásica convencional) y, mediante extracciones a diferentes pH, separar los productos de reacción del catalizador, facilitando la recuperación del catalizador para su uso en una nueva reacción de catálisis.

Las reacciones de catálisis se llevaron a cabo en un reactor autoclave *Parr 4598* con agitación mecánica y calefacción eléctrica controlada por un termopar interno. El reactor estaba alimentado con syn-gas ($\text{CO}/\text{H}_2 = 1$) procedente de un reservorio conectado a una unidad de control que permite seguir la evolución de la reacción catalítica mediante el almacenamiento de los datos de presión y mantiene la presión del reactor constante. Se utilizaron $1,71 \cdot 10^{-2}$ mmol de $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ y una relación molar estireno/Rh = 2500. Como disolvente se utilizó una mezcla de PhMe:MeOH (7 mL + 0,6 mL) ya que la solubilidad de la fosfina en tolueno es limitada. La presión de trabajo fueron 30 bar y la temperatura 80°C. El tiempo de reacción fue de 2 h.

Con la intención de evaluar el efecto de la presencia de del grupo trifluorometilo del ligando fosfina (**3**) sobre la actividad catalítica del sistema, se realizó un experimento de comparación utilizando el ácido 4,4'-(fenilfosfinodiil)dibenzoico (*p*-TPPDC), análogo a la fosfina (**3**) pero sin el grupo trifluorometilo, **Esquema 3.9**



Esquema 3.9

Los resultados obtenidos se muestran en la **tabla 3.2**.

3. Resultados y discusión

Tabla 3.2. Experimentos comparativos para la hidroformilación del estireno catalizada por rodio utilizando la *p*-TPPDC y la fosfina (3) como ligandos.

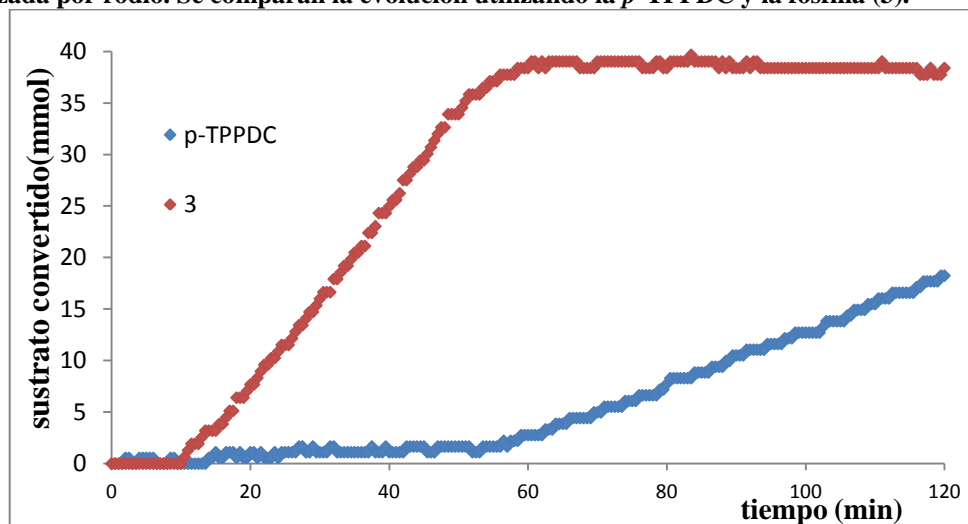
Ligando	Conversión (%)	TOF 20min (min ⁻¹)
<i>p</i> -TPPDC ^a	46	14 ^b
(3)	96	45 ^c

Condiciones: $1.71 \cdot 10^{-3}$ mmol [Rh(acac)(CO)₂], $6.84 \cdot 10^{-2}$ mmol ligando, 42.3 mmol estireno, 7 mL tolueno, 0.6 mL MeOH, 80°C, 30 bar CO:H₂ (1:1), 0.5 mL *n*-dodecano como patrón interno, 2h.

^a*p*-TPPDC: ácido 4,4'-(fenilfosfinidil)dibenzoico. ^bTOF calculado tras 50 min de inducción. ^cTOF calculado tras 10 min de inducción.

Después de 2 horas de reacción, los resultados muestran una conversión del 96% utilizando la fosfina (3) como ligando y del 46% para la *p*-TPPDC. Respecto al TOF a los 20 minutos del inicio de la reacción, el catalizador con la fosfina (3) presenta un valor considerablemente más elevado que para la *p*-TPPDC. Esto demuestra un claro efecto acelerador de la reacción cuando se utiliza la fosfina (3) a causa del mayor carácter ácido. La evolución de la conversión del sustrato se muestra en la **Figura 3.7**.

Figura 3.7. Evolución de la conversión de sustrato en la reacción de hidroformilación del estireno catalizada por rodio. Se comparan la evolución utilizando la *p*-TPPDC y la fosfina (3).



Condiciones: $1.71 \cdot 10^{-3}$ mmol [Rh(acac)(CO)₂], $6.84 \cdot 10^{-2}$ mmol ligando, 42.3 mmol estireno, 7 mL tolueno, 0.6 mL MeOH, 80°C, 30 bar CO:H₂ (1:1), 0.5 mL *n*-dodecano como patrón interno, 2h.

Estos resultados muestran que la elevada π -acidez que confiere el grupo trifluorometilo es una ventaja en la hidroformilación del estireno pudiendo observarse un aumento muy significativo de la conversión y del TOF.

Para los ensayos de reciclaje del catalizador, las condiciones fueron las mismas que en el experimento anterior, pero la relación fosfina/Rh se aumentó hasta 20 para garantizar que la recuperación del Rh fuera completa, ya que un exceso de ligando asegura que todo el metal tiene, al menos, una fosfina coordinada facilitando la extracción del metal por transferencia de fase. Así, una vez terminada la reacción, se transfirió el contenido del

reactor a un balón schlenk en atmosfera de nitrógeno y se determinó la conversión, quimio- y regioselectividad de la reacción mediante cromatografía de gases. A continuación, se añadieron a la mezcla de reacción 10 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se agitó la mezcla durante 5 min. Se observa como la coloración amarilla debida al catalizador de rodio desaparece de la fase orgánica y aparece ahora en la fase acuosa. Se separan las fases y la fase orgánica, que contiene los productos de reacción, se vuelve a extraer con 2 x 10 mL de agua. Se reúnen las fracciones acuosas y se acidifican mediante una disolución de H_2SO_4 (ac) (10%) hasta pH 2. Se extrae la fase acuosa con 3 x 15 mL de éter dietílico y se observa como la coloración amarilla debida al catalizador se transfiere ahora de la fase acuosa a la fase orgánica. Se combinan las fases etéreas y se evaporan hasta obtener un sólido amarillo que se utiliza como catalizador en una nueva reacción en idénticas condiciones a las anteriormente descritas.

Los resultados obtenidos de las catálisis se muestran a continuación en la **Tabla 3.3**.

Tabla 3.3. Experimentos de reciclaje en la hidroformilación del estireno catalizada por rodio utilizando la fosfina (3) como ligando.

Reacción	Conversión (%)	Quimioselectividad (%)	Regioselectividad ^a (%)	TOF 20min (min^{-1})
1	>99	100	88	5.7
2	>99	100	87	3.0
3	79	100	86	-
4	36	100	85	1.7 ^b

Condiciones: $1.71 \cdot 10^{-3}$ mmol $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$, 0.342 mmol (3), 42.3 mmol estireno, 7 mL tolueno, 0.6 mL MeOH, 80°C, 30 bar $\text{CO}:\text{H}_2$ (1:1), 0.5 mL *n*-dodecano como patrón interno, 2h. ^aRegioselectividad hacia el aldehído ramificado (2-fenil propanal). ^bTOF calculado tras 60 min de inducción.

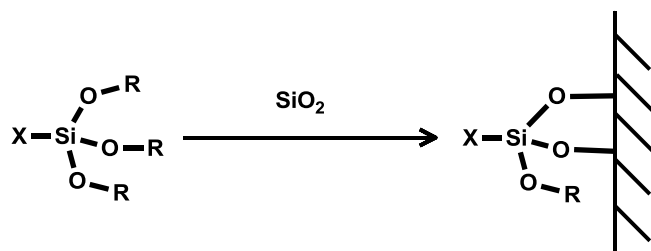
Se puede observar que tanto la quimioselectividad en aldehídos como la regioselectividad hacia el aldehído ramificado se mantienen constantes durante todas las reacciones catalíticas. Las reacciones 1 y 2 presentan una conversión completa mientras que en las reacciones 3 y 4 este valor disminuye siendo la última la que presenta un valor más bajo. El TOF también disminuye al aumentar el número de reciclajes. Estos valores sólo se pueden justificar debido a una pérdida de catalizador durante las extracciones.

3.4. Anclaje sobre sílica gel

La baja solubilidad en agua de la fosfina (2) la hace poco útil como ligando para un sistema de intercambio de fase (*phase switchable catalyst*). Sin embargo, la presencia del grupo ácido carboxílico le otorga una gran versatilidad. El anclaje de la fosfina sobre sílica usando esta funcionalidad es un ejemplo de esta versatilidad.

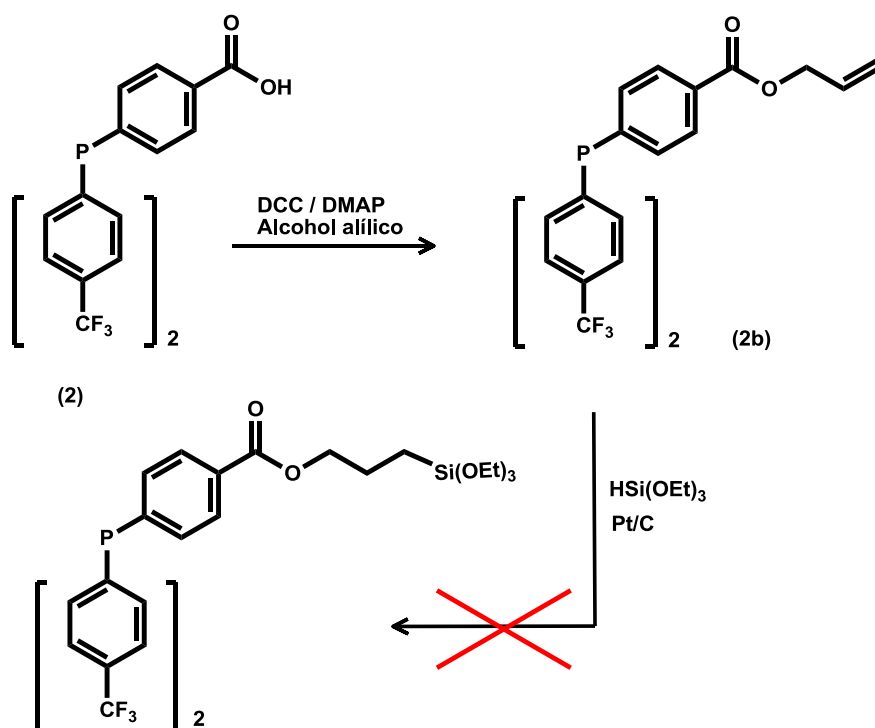
3. Resultados y discusión

Mediante un proceso de condensación es posible la unión a la superficie de una sílica utilizando un derivado trialcoxisilano, **Esquema 3.10**.



Esquema 3.10

En un primer ensayo se intentó preparar el éster alílico (**2b**) y, mediante una reacción de hidrosililación, introducir un grupo trialcoxi(silano) en la molécula utilizando el trietoxisilano, **Esquema 3.11**. El éster (**2b**) se obtuvo con buen rendimiento a partir de la reacción de esterificación de la fosfina (**2**) con el alcohol alílico, utilizando un equivalente de DCC y 0,4 equivalentes de DMAP en diclorometano.



Esquema 3.11

Se conocen una gran variedad de catalizadores para la hidrosililación⁴³ de dobles enlaces. Aunque la mayoría de estos catalizadores se basan en metales de transición, ya sea en forma de complejos, en forma de óxidos insolubles o en forma de metal sobre diversos soportes como carbón activo o SiO_2 , también se conocen otros catalizadores de tipo ácido

⁴³ Marciniak, B. et al. *Hydrosilylation: A Comprehensive Review on Recent Advantages*. Springer. 2009.

de Lewis e incluso iniciadores de esta reacción basados en radicales libres y peróxidos.⁴⁴ Entre los catalizadores basados en metales de transición, los más utilizados a nivel industrial por su elevada actividad son los catalizadores de Pt. Éstos pueden ser homogéneos como el catalizador de Speier⁴⁵ o el de Karsten, o heterogéneos como Pt/C o el PtO₂. Los primeros suponen, a parte de la dificultad en el proceso de separación, el problema añadido de que la fosfina podría coordinar al Pt y, de esta forma, perder parte del ligando coordinado. Sin embargo, los catalizadores heterogéneos no presentan ninguno de estos inconvenientes por lo tanto se decidió utilizar Pt/C (5% Pt). No obstante, la reacción de hidrosililación no funcionó en las condiciones ensayadas: 0.12 mmol fosfina (**2b**), $1.1 \cdot 10^{-3}$ mmol Pt (Pt/C, 5%Pt) y 0.61 mmol trietoxisilano a reflujo en tolueno seco durante más de 72 horas. Con la intención de descartar que esta reacción no funcionase por un problema de impedimento estérico, se sintetizó el éster undecenílico (**2c**) con el mismo procedimiento utilizado para el éster alílico y se repitió la reacción de hidrosililación en las mismas condiciones obteniendo el mismo resultado negativo. Se ha ensayado, paralelamente, la reacción de hidrosililación del alcohol alílico con el trietoxisilano en las mismas condiciones que las hidrosililaciones anteriores y, en este caso, la reacción funcionó correctamente, dando lugar al producto de hidrosililación del alcohol alílico. Estos resultados parecen indicar que la presencia de la fosfina inhibe la reacción de hidrosililación en las condiciones ensayadas.

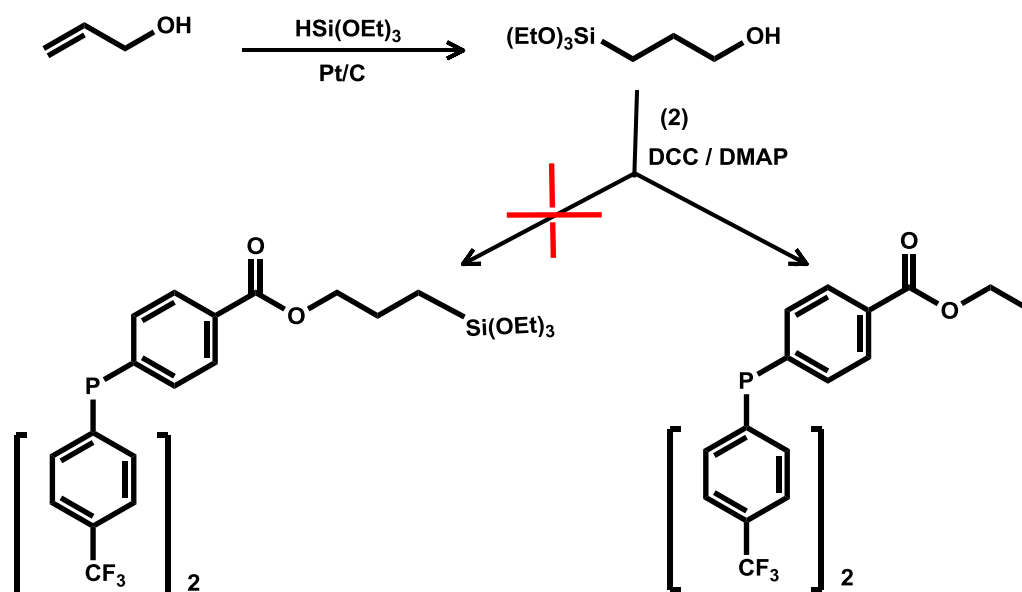
En vista de los resultados, se ensayó la reacción cambiando el orden. En primer lugar se hidrosililó el alcohol alílico y luego se realizó la reacción de esterificación sobre la fosfina (**2**) utilizando las mismas condiciones que en la formación de los ésteres alílico y undecenílico. Sin embargo, como producto de la reacción se obtuvo el éster etílico de la fosfina (**2**), **Esquema 3.12**.

Este resultado sugiere que el ácido carboxílico favorece la hidrólisis de los grupos trietóxido formando etanol que, posteriormente, da lugar al éster etílico. Para evitar la hidrólisis promovida por el ácido, se añadieron 3 equivalentes de trietilamina. No obstante el resultado fue idéntico al obtenido en ausencia de base. Así pues, todo parece indicar una incompatibilidad entre el grupo trietoxisilanosilano y las condiciones de esterificación empleadas.

⁴⁴ Marciniak, B. *Silicon Chem.* **2002**, *1*, 155

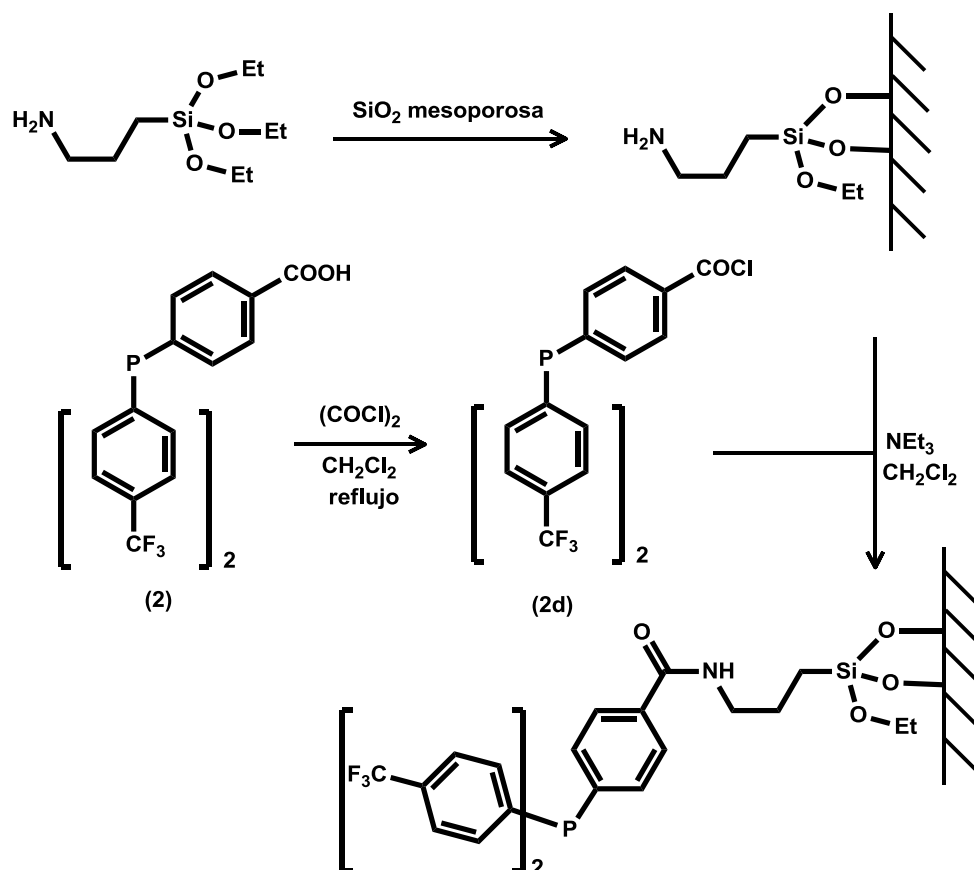
⁴⁵ Speier, J.L. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 974.

3. Resultados y discusión



Esquema 3.12

A la vista de los resultados anteriores y para evitar la hidrólisis de los grupos alcoxisilano, se ensayó en primer lugar la funcionalización de la superficie de la sílica mediante el trialcoxisilano adecuado, para unir la fosfina posteriormente. Existen una gran variedad de trialcoxisilanos comerciales que permiten funcionalizar sílicas con grupos diversos. En el caso del anclaje de la fosfina carboxílica (2) se podría usar un trialcoxisilano que contuviera un grupo alcohol o amina para lograr la unión de la fosfina a la sílica posteriormente, mediante un enlace éster o amida. En este caso, se usó el 3-(aminopropil)triethoxisilano, un producto comercial, a partir del cual se podría anclar la fosfina (2) mediante la formación de una amida **Esquema 3.13**. Obviamente, se podría haber utilizado el 3-(triethoxisilil)propan-1-ol como derivado para formar el éster correspondiente en el anclaje de la fosfina, sin embargo se decidió utilizar el aminoderivado debido a que el enlace amida es más robusto que el éster análogo.



Esquema 3.13

El hecho de utilizar esta nueva estrategia implica que la unión de la fosfina a la sílica por la formación de la amida debe ser lo más limpia posible, es decir, los subproductos derivados de la reacción deben ser fácilmente separables del producto sólido de la reacción. El utilizar un procedimiento análogo a la formación de los ésteres alílico y undecenílico implicaría la formación de la dicitclohexilurea sólida como subproducto, que podría ser absorbida sobre la sílica, dificultando su separación. Sin embargo, la formación de una amida a partir de un cloruro de ácido y una amina es una reacción más limpia, en cuanto a subproductos formados y su separación se refiere. Por este motivo se pensó en sintetizar el cloruro de ácido de la fosfina (2). Hasta la fecha, en las referencias bibliográficas que aparecen en la literatura sobre la formación de un cloruro de ácido en presencia de una fosfina se observan dos situaciones posibles. La primera es la obtención del cloruro de ácido de un óxido de fosfina a partir de la reacción de la fosfina correspondiente con un agente de cloración.⁴⁶ Y la segunda es la obtención del cloruro de ácido de una fosfina que previamente se ha protegido mediante la formación de un borano⁴⁷. Estos precedentes sugieren que en estas reacciones las fosfinas tienden a sufrir

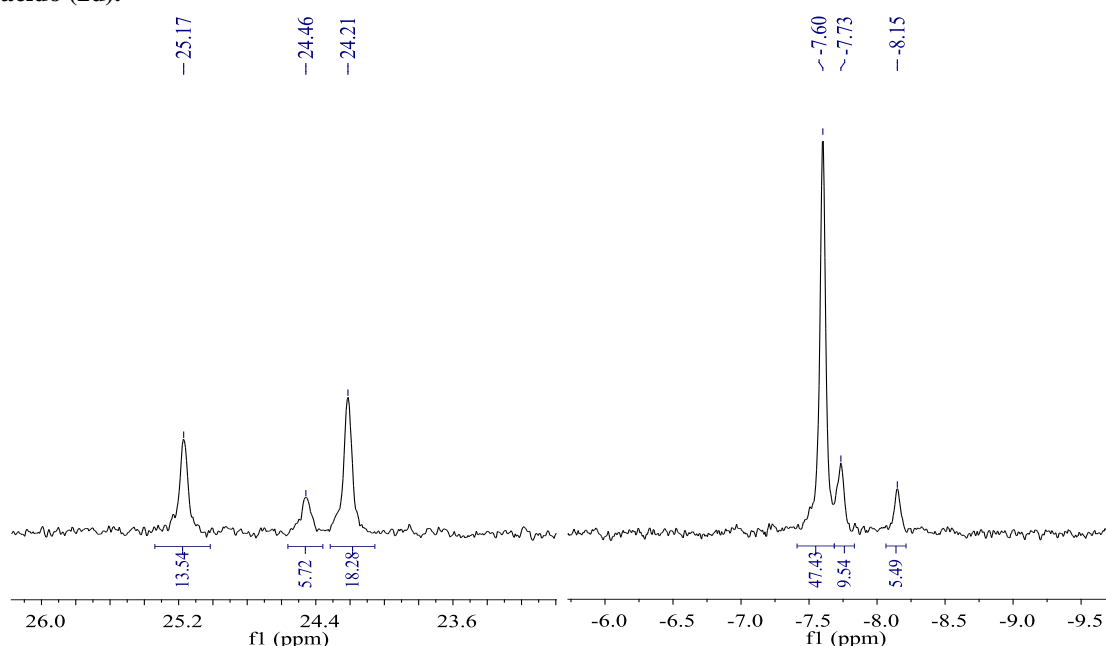
⁴⁶ Pintér, A. et al. *Chem. Commun.* **2007**, 3711

⁴⁷ Léautey, M. et al. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 5566

3. Resultados y discusión

un proceso de oxidación. No obstante, hay que tener en cuenta que las fosfinas sintetizadas en este trabajo presentan grupos trifluorometilo que les confieren cierta resistencia frente a la oxidación. Por este motivo se decidió ensayar directamente la reacción de formación del cloruro de ácido de la fosfina (**2**) mediante la reacción con dos equivalentes de cloruro de oxalilo, en diclorometano y a 0°C. El análisis por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del crudo de reacción muestra dos señales en la zona de fosfinas. Una de ellas corresponde a la fosfina de partida (*c.a.* 10%) y la otra es una nueva señal (*c.a.* 50%) desplazada 0.55 ppm a δ negativas respecto a la señal anterior. Se observaron además dos señales en la zona de óxidos cuyas integrales suman un 40% (**figura 3.8**).

Figura 3.8. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla de la reacción de formación del cloruro de ácido (**2d**).^a



^aLas señales a -7.73 ppm y a 24.46 ppm corresponden a la fosfina (**1**) como impureza del producto de partida y a su correspondiente óxido, respectivamente.

Para comprobar que la nueva señal en la zona de fosfinas corresponde al cloruro de ácido de la fosfina (**2**), la mezcla de reacción se dejó reaccionar con NHET_2 , en presencia de NET_3 , obteniéndose de esta forma la amida (**2e**) y corroborando al presencia del cloruro de ácido (**2d**) en la primera reacción.

A pesar de que la reacción de la fosfina carboxílica con el cloruro de oxalilo conduce al cloruro de ácido (**2d**), el rendimiento de la reacción es bajo. Por este motivo se realizó un estudio de optimización de la reacción. No se observó que el porcentaje de oxidación se redujese ni disminuyendo los equivalentes de cloruro de oxalilo, ni manteniendo toda la reacción a 0°C. Sin embargo, si se lleva a cabo la reacción a reflujo en CH_2Cl_2 con 1 equivalente de cloruro de oxalilo durante 1 hora se obtiene un 72% de cloruro de ácido

(2d), un 10% de óxidos y un 15% de fosfina sin reaccionar. En vista de los resultados, se tomaron estas últimas condiciones como las más adecuadas para la formación del cloruro de ácido ya que, aunque queda un 15% de fosfina sin reaccionar, ésta se puede separar fácilmente después de llevar a cabo la reacción de formación de la amida soportada sobre la sílica. La reacción del cloruro de ácido **(2d)** con la sílica funcionalizada con grupos propilamino produce un material, cuyo microanálisis elemental mostró que la cantidad de fosfina era de 0.43 mmol/ g de material. Estos datos se han calculado a partir de los porcentajes de carbono y nitrógeno de los análisis elementales. Conociendo estos valores y sabiendo el número de carbonos de la fosfina y de la amina, se puede calcular también la cantidad de amina que queda libre (sin reaccionar). En este caso, ha sido de 0.25 mmol/g de material.

4. Parte experimental

4.1. Instrumentación

4.1.1. Resonancia Magnética Nuclear

Los análisis de resonancia magnética nuclear se han realizado en el *Servei de RMN de la UAB*. Los espectrómetros utilizados han sido *Bruker AC-250* y *Bruker Avance II 400* para los espectros de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$, ^1H -COSY, ^1H - ^{13}C -HSQC. Los espectros de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se han calibrado utilizando la señal del disolvente deuterado como referencia según la bibliografía.⁴⁸ Dado que la mayoría de los compuestos preparados en este trabajo contienen P y F, por comodidad, los espectros RMN de estos dos núcleos se han calibrado con un único patrón externo secundario. Para ello se utilizó una disolución aproximadamente 0.7 mM de NH_4PF_6 en H_2O . Esta sal muestra una señal en su espectro RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ a -144.45 ppm, respecto a una disolución acuosa de H_3PO_4 al 85% y una señal en su espectro RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ en forma de doblete centrado a -71.16 ppm ($^1J_{\text{PF}} = 708.8$ Hz), calibrada respecto a la señal a -113.15 ppm del fluorobenceno.

Los análisis de ^{29}Si y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ CP MAS, se han calibrado respecto a DSS y ADP como referencia externa, respectivamente. Se han realizado en un espectrómetro *Bruker Avance 400* equipado con una sonda *wide-bore AMX400* a 10KHz.

4.1.2. Espectrometría de Masas de alta resolución

Los análisis de espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) se han realizado en el *Servei d'Anàlisi Químic* de la UAB con un instrumento *microTOF-Q* de *Bruker* con una fuente electrospray (ESI) *Apolo II*.

4.1.3. Microanálisis Elemental

Los análisis elementales se han realizado en el *Servei d'Anàlisi Químic* de la UAB con un instrumento *Flash EA 2000 CHNS*, *Thermo Fischer Scientific*.

4.1.4. Cromatografía de Gases.

4.1.4.1. GC-FID

Las conversiones y selectividades de las reacciones catalíticas de hidroformilación se han determinado mediante cromatografía de gases. Se ha utilizado un cromatógrafo de gases

⁴⁸ Gottlieb, H. E. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512.

4. Parte experimental

HP5890 de *Hewlett Packard* equipado con un detector de ionización de llama (FID) y una columna *HP5* de *Hewlett Packard* de 30 m de longitud, 0.32 mm de diámetro interno y 0.25 μm de grosor de película. La fase estacionaria está formada por un 5% de difenilpolisiloxano y un 95% de dimetilpolisiloxano.

4.1.4.2 GC-MS

La identificación de los productos de las reacciones catalíticas se ha realizado mediante cromatografía de gases-masas. Se ha utilizado un cromatógrafo de gases *GI800A* de *Hewlett Packard* equipado con un detector de ionización por impacto electrónico y una columna *HP DB-5* de *Hewlett Packard* de 30 m de longitud, 0.25 mm de diámetro interno y 0.25 μm de grosor de película. La fase estacionaria está compuesta por un 5% de difenilpolisiloxano y un 95% de dimetilpolisiloxano.

4.2. Manipulación de los disolventes.

Siempre que fue necesario los disolventes se trataron antes de utilizarlos en síntesis. El éter dietílico y el tolueno se presecaron sobre sodio metálico durante al menos un mes antes de destilarlos sobre Na/benzofenona. El THF se destiló sobre LiAlH_4 después de haber sido presecado con sodio. El diclorometano se presecó con CaCl_2 y se destiló sobre CaH_2 . El metanol se destiló sobre Mg.

Todos los disolventes se desgasaron burbujando N_2 durante al menos 20 minutos antes de utilizarlos en la síntesis de las fosfinas para prevenir la oxidación por el O_2 disuelto.

4.3. Síntesis de fosfinas.

Durante la preparación de las fosfinas descritas a continuación se emplearon técnicas Schlenk estándares que permiten trabajar bajo vacío y atmósfera de N_2 .

4.3.1. Síntesis de fosfinas $\text{PAr}_3^{\text{CF}_3}$.

a) *Tris*(4-(trifluorometil)fenil)fosfina (1).

Esta fosfina se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito por Eapen y Tamborsky⁴⁹ con alguna modificación. En un balón de tres bocas donde se ha acoplado un refrigerante y un embudo de presión compensada (la tercera boca se tapa con un septum), se prepara una suspensión de Mg (4.69 g, 0.19 mol) en 120 mL de Et_2O seco. Se llena el embudo de presión compensada con una disolución de *p*-trifluorometilbromoenceno (18.1 mL, 0.13 mol) en 40 mL de éter Et_2O seco. Se añade el *c.a.* 10% del volumen de la disolución sobre

⁴⁹ Eapen, K; Tamborski, C. J. *Fluorine Chem.*, **1980**, 15, 239.

la suspensión de Mg y se agita vigorosamente durante unos segundos. Ahora se aplica una agitación leve y el balón se calienta con las manos. En este punto se puede añadir un cristal de I_2 para favorecer la reacción (es recomendable tener un baño de hielo preparado por si la reacción se descontrola). La aparición de burbujas indica que la reacción de formación del magnesiano ha comenzado. Cuando la intensidad del burbujeo aumenta, se acaba de añadir gota a gota el resto de la disolución de *p*-trifluorometilbromobenceno. Se deja refluir la mezcla durante 3 horas y, a continuación, se filtra vía cánula para eliminar el exceso de Mg. El balón con la disolución resultante se coloca sobre un baño de hielo y se añade, gota a gota, mediante un embudo de presión compensada, una disolución de tricloruro de fósforo (3.7 mL, 42.9 mmol) en 30 mL de Et_2O seco. Se deja refluir la mezcla durante 4 horas. Pasado este tiempo se enfría la mezcla en un baño de hielo y se le añaden lentamente 150 mL de HCl (ac.) al 10%. Se separa la fase orgánica vía cánula y se seca con $MgSO_4$ anhidro. Se filtra y se evapora a sequedad obteniendo un sólido naranja que se columna con diclorometano:hexano (6:1), para obtener 12.52 g de *tris*(4-(trifluorometil)fenil)fosfina (rendimiento 62,6%) como un sólido amarillo pálido.

RMN

$^{31}P\{^1H\}$ RMN (161.98 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) -5.74 (s)

1H RMN (400.13 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) 7.63 (d, 6H, H_{C3} , $^3J_{HH} = 7.9$ Hz); 7.41 (*pseudo* t, 6H, H_{C2} , $^3J_{HH} = ^3J_{HP} = 7.9$ Hz).

$^{13}C\{^1H\}$ RMN (62.90 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) 140.5 (d, $C_1\{C_6H_4CF_3\}$, $^1J_{CP} = 14.1$ Hz); 134.1 (d, $C_2\{C_6H_4CF_3\}$, $^2J_{CP} = 20.1$ Hz); 131.8 (q, $C_4\{C_6H_4CF_3\}$, $^2J_{CF} = 32.7$ Hz); 125.8 (dq, $C_3\{C_6H_4CF_3\}$, $^3J_{CP} = 7.1$ Hz, $^3J_{CF} = 3.7$ Hz); 124.0 (q, $C\{CF_3\}$, $^2J_{CF} = 272.3$ Hz).

$^{19}F\{^1H\}$ RMN (376.50 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm) -62.28 (s)

b) *Tris*(3-(trifluorometil)fenil)fosfina (5)

Se prepara una suspensión de Mg (5.865 g, 0.241 mol) en 80 mL de éter seco en un balón de tres bocas. Se añaden a través de un embudo de presión compensada aproximadamente el 10 % de una disolución de 23 mL de *m*-trifluorometilbromobenceno (0.164 mol) en 80 mL de Et_2O seco. Se agita vigorosamente unos segundos. Luego se disminuye la agitación y se calienta el balón con el calor de las manos. En este punto se puede añadir un cristal de I_2 para favorecer la reacción (es recomendable tener un baño de hielo preparado por si la reacción se descontrola). Cuando el burbujeo que se forma al calentar es considerable se añade lentamente el resto de disolución del bromo derivado. Se acaba de añadir cuantitativamente con dos porciones de 20 mL de éter seco. Se refluje durante 2,5 horas antes de enfriar la mezcla y filtrarla vía cánula. Manteniendo disolución del magnesiano resultante en un balón sumergido en un baño de hielo, se añade lentamente una disolución

4. Parte experimental

de tricloruro de fósforo (4.6 mL, 52.7 mmol) en 40 mL de Et₂O seco. Se refluje durante 3 horas y se enfría la mezcla de reacción en un baño de hielo, para añadir a continuación 120 mL de HCl (ac.) al 10%. Se separa la fase orgánica y se seca con MgSO₄. Se filtra y se evapora el disolvente para obtener un aceite naranja que se cromatografía por sílica gel en diclorometano. Se obtienen 21.86 g de *tris*(3-(trifluorometil)fenil)fosfina como aceite amarillo pálido (rendimiento 87%).

RMN

³¹P{¹H} RMN (161.98 MHz, CDCl₃, δ en ppm) -4.54 (s)

¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 7.68 (d, 3H, H_{C4}, ³J_{HH} = 7.6 Hz); 7.63 (d, 3H, H_{C2}, ³J_{HP} = 7.6 Hz); 7.53 (t, 3H, H_{C5}, ³J_{HH} = 7.6 Hz); 7.43 (*pseudo* t, 3H, H_{C6}, ³J_{HH} = ³J_{HP} = 7.6 Hz).

¹³C{¹H} RMN (100.61 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 137.4 (d, C₁{C₆H₄CF₃}, ¹J_{CP} = 14.1 Hz); 136.9 (d, C₅{C₆H₄CF₃}, ³J_{CP} = 16.4 Hz); 131.7 (qd, C₃{C₆H₄CF₃}, ²J_{CF} = 32.5 Hz, ³J_{CP} = 8.1 Hz); 130.6 (dq, C₂{C₆H₄CF₃}, ²J_{CP} = 24.9 Hz - ³J_{CF} = 3.7 Hz); 129.6 (d, C₆{C₆H₄CF₃}, ²J_{CP} = 5.8 Hz); 126.6 (q, C₄{C₆H₄CF₃}, ³J_{CF} = 3.8 Hz); 124.7 (q, C{CF₃}, ¹J_{CF} = 272.2 Hz).

¹⁹F{¹H} RMN (376.50 MHz, CDCl₃, δ en ppm) -62.60 (s)

HRMS: ESI⁺ *m/z*: [M+H⁺] = 467.0606 exp. 467.0606 calculada para C₂₁H₁₂F₉P.

4.3.2. Síntesis de fosfinas P(Ar^{CF₃})_x(Ar^{COOH})_{3-x}.

a) Sustitución en *para*: ácido 4-(bis(4-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoico (2) y ácido 4,4'-((4-(trifluorometil)fenil)fosfinodiil)dibenzoico (3).

En una reacción modelo, a 0 °C se disuelven 3.5 g de *tris*(4-trifluorometilfenil)fosfina (7.5 mmol), bajo atmósfera inerte, en 15 mL de una disolución de ácido bórico (2.3 g, 5 eq.) en H₂SO₄ (98%). Una vez disuelta la fosfina por completo, la disolución se mantiene en un baño de hielo antes de adicionar lentamente, durante 30 minutos, 32.5 mL de óleum al 65% de SO₃ (70 equivalentes de SO₃). La mezcla se deja reaccionar 18 h a temperatura ambiente para obtener una mezcla de *ca.* 42% de (2), 50% de (3) y 8% de fosfina usada como reactivo (1). Es conveniente controlar la reacción por RMN de ³¹P{¹H} ya que la proporción de los productos es sensible a la concentración del óleum y ésta puede variar tanto de una partida a otra de reactivos como con el tiempo que la botella de reactivo haya estado en uso. Una vez obtenida la proporción de productos deseada, la mezcla se añade lentamente sobre 100 g de hielo preparados congelando agua previamente desoxigenada mediante burbujeo de nitrógeno. Los productos se extraen de la disolución acuosa mediante éter dietílico (3 x 100 mL). Se combinan las fases orgánicas y se añaden 50 mL

de agua desoxigenada. Si el análisis mediante RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la disolución etérea muestra la presencia del óxido de la fosfina (**3**), ésta se extrae, junto con las trazas del ácido 4,4',4''-fosfinotriiltribenzoico que se hayan podido formar, añadiendo NaOH (5%) hasta un pH = 6.0 y extrayendo las impurezas en la fase acuosa. A continuación, se añade agua de nuevo a la solución etérea y se basifica la disolución acuosa agregando NaOH (ac) 5% hasta alcanzar pH = 7.6. Se extrae la fosfina (**3**) en forma de sal sódica en la fase acuosa y se reserva la fase etérea. La fase acuosa se acidifica de nuevo hasta pH = 2 para extraer de nuevo la forma ácida de la fosfina (**3**) mediante 3 x 30 mL de éter dietílico. Se evapora el éter obteniéndose 1.1 g (35% de rendimiento) de fosfina (**3**) con una pureza aproximada del 97%. A continuación, se evapora a sequedad la fase etérea obtenida tras la extracción a pH = 7.6, que contiene la fosfina de partida y la fosfina (**2**), y se trata con una disolución de NaOH (5%, en metanol), suficiente para neutralizar el grupo ácido carboxílico de (**2**). La neutralización se puede seguir por cromatografía de capa fina en sílica. Se evapora el metanol y el residuo resultante se trata con ciclohexano para extraer la fosfina de partida no reaccionada. Después de evaporar el ciclohexano, se obtienen 0.2 g (6% de recuperación) de ésta fosfina (**1**), que se puede reutilizar en la siguiente preparación. Al residuo no extraído con ciclohexano, que es la sal sódica de la fosfina (**2**), se añade 30 mL de agua y 30 mL de éter y el pH se lleva hasta 2 mediante la adición de una disolución de H_2SO_4 (ac) (10%). Se separa la fase etérea y la fase acuosa se extrae con 2x30 mL adicionales de éter. Se combinan las fases orgánicas y se evaporan, obteniéndose 1.40 g de fosfina (**2**) (42% rendimiento sobre la fosfina inicial), con una pureza del 97% aproximadamente.

En caso de que el objetivo sea obtener únicamente la fosfina (**2**), la reacción con el óleum se detiene después de 4 horas. De esta forma se obtiene una mezcla que contiene el 50% de la fosfina de partida y el otro 50% de (**2**). La mezcla se añade lentamente sobre 100 g de hielo, preparados congelando agua previamente desoxigenada mediante burbujeo de nitrógeno. Los productos se extraen de la disolución acuosa mediante éter dietílico (3 x 100 mL). Se combinan las fases orgánicas y se evapora el disolvente a sequedad. El residuo obtenido se trata con una disolución de NaOH (5% en metanol), suficiente para neutralizar el grupo ácido carboxílico de (**2**). La neutralización se puede seguir por cromatografía de capa fina en sílica. Se evapora el metanol y el residuo resultante se trata con ciclohexano para extraer la fosfina de partida no reaccionada. Después de evaporar el ciclohexano, se recupera un 45% la fosfina de partida (**1**). Al residuo no extraído con ciclohexano, que es la sal sódica de la fosfina (**2**), se añade 30 mL de agua y 30 mL de éter y el pH se lleva hasta 2 mediante la adición de una disolución de H_2SO_4 (ac) (10%). Se separa la fase etérea y la fase acuosa se extrae con 2x30 mL adicionales de éter. Se

4. Parte experimental

combinan las fases orgánicas y se evaporan, obteniéndose 1.5 g de fosfina (**2**) (45% rendimiento sobre la fosfina inicial), con una pureza del 97% aproximadamente.

RMN

Ácido 4-(bis(4-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoico (**2**)

³¹P{¹H} RMN (101.27 MHz, CDCl₃, δ en ppm) -5.27 (s)

¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 8.1 (dd, 2H, H_{C3}{C₆H₄COOH}, ³J_{HH} = 8.5 Hz - ⁴J_{HP} = 1.5 Hz); 7.6 (d, 4H, H_{C3}{C₆H₄CF₃}, ³J_{HH} = 8.0 Hz); 7.4 (m, 6H, H_{C2}{C₆H₄COOH}-H_{C2}{C₆H₄CF₃})

¹³C{¹H} RMN (100.61 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 171.7 (s, C {COOH}); 142.77 (d, C₁{C₆H₄COOH}, ¹J_{CP} = 14.4 Hz); 140.4 (d, C₁{C₆H₄CF₃}, ¹J_{CP} = 14.2 Hz); 134.20 (d, C₂{C₆H₄CF₃}, ²J_{CP} = 20.2 Hz); 133.7 (d, C₂{C₆H₄COOH}, ²J_{CP} = 19.6 Hz); 131.7 (q, C₄{C₆H₄CF₃}, ²J_{CF} = 32.6 Hz); 130.5 (d, C₃{C₆H₄COOH}, ³J_{CP} = 6.9 Hz); 130.2 (s, C₄{C₆H₄COOH}); 125.8 (dq, C₃{C₆H₄CF₃}, ³J_{CP} = 7.4 Hz - ³J_{CF} = 3.6 Hz); 125.5 (q, CF₃, ¹J_{CF} = 272.5 Hz).

¹⁹F{¹H} RMN (235.39 MHz, CDCl₃, δ en ppm) -62.27 (s)

HRMS: ESI *m/z*: [M-H⁺] = 441.0486 exp. 441.0485 calculada para C₂₁H₁₃F₆O₂P.

Ácido 4,4'-((4-(trifluorometil)fenil)fosfinodiil)dibenzoico (**3**)

³¹P{¹H} RMN (161.98 MHz, CDCl₃, δ en ppm) -4.83 (s)

¹H RMN (400.13 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 8.1 (dd, 4H, H_{C3}{C₆H₄COOH}, ³J_{HH} = 8.4 Hz - ⁴J_{HP} = 1.4 Hz); 7.63 (d, 2H, H_{C3}{C₆H₄CF₃}, ³J_{HH} = 8.0 Hz); 7.4 (m, 6H, H_{C2}{C₆H₄COOH}-H_{C2}{C₆H₄CF₃})

¹³C{¹H} RMN (100.61 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 171.8 (s, C {COOH}); 142.8 (d, C₁{C₆H₄COOH}, ¹J_{CP} = 14.5 Hz); 140.4 (d, C₁{C₆H₄CF₃}, ¹J_{CP} = 14.2 Hz); 134.1 (d, C₂{C₆H₄CF₃}, ²J_{CP} = 20.4 Hz); 133.8 (d, C₂{C₆H₄COOH}, ²J_{CP} = 19.8 Hz); 131.7 (q, C₄{C₆H₄CF₃}, ²J_{CF} = 32.9 Hz); 130.5 (d, C₃{C₆H₄COOH}, ³J_{CP} = 6.9 Hz); 130.3 (s, C₄{C₆H₄COOH}); 125.8 (dq, C₃{C₆H₄CF₃}, ³J_{CP} = 7.3 Hz - ³J_{CF} = 3.5 Hz); 125.34 (q, CF₃, ¹J_{CF} = 272.8 Hz).

¹⁹F{¹H} RMN (376.50 MHz, CDCl₃, δ en ppm) -62.27 (s)

HRMS: ESI *m/z*: [M-H⁺] = 417.0503 exp. 417.0509 calculada para C₂₁H₁₄F₃O₄P.

b) Sustitución en meta: ácido 3-(bis(3-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoico (**6**) y ácido 4,4'-((4-(trifluorometil)fenil)fosfinodiil)dibenzoico (**7**).

En este caso, tanto las condiciones de reacción, como el procedimiento experimental a seguir, son los mismos que los descritos anteriormente para las fosfinas *para* sustituidas, pero partiendo de la *tris*(3-trifluorometilfenil)fosfina (**5**). En este caso, si el objetivo es

obtener (7), después de 20 h de reacción tras la adición de óleum, se obtiene una mezcla compuesta por 6% de fosfina (6), 60% de fosfina (7) y un 20% del ácido 3,3',3''-fosfinotriiltribenzoico (8). Si el objetivo es obtener la fosfina (6), tras la adición de óleum se deja reaccionar la mezcla 0,5 h y se obtiene un 48% de fosfina sin reaccionar (5), 41% de fosfina (6) y 6% de fosfina (7).

RMN

Ácido 3-(bis(3-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoico (6)

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (161.98 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) -4.93 (s)

^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) 8.13 (m, 1H, $\text{H}_{\text{C4}}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$); 8.10 (d, 1H, $\text{H}_{\text{C2}}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$, $^3\text{J}_{\text{HP}} = 8.7$ Hz); 7.65 (d, 2H, $\text{H}_{\text{C4}}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.7$ Hz); 7.60 (d, 2H, $\text{H}_{\text{C2}}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^3\text{J}_{\text{HP}} = 7.9$ Hz); 7.51 (m, 4H, $\text{H}_{\text{C5}}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ - $\text{H}_{\text{C5}}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ - $\text{H}_{\text{C6}}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$); 7.44 (*pseudo t*, 2H, $\text{H}_{\text{C6}}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = ^3\text{J}_{\text{HP}} = 7.1$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100.61 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) 171.4 (s, C {COOH}); 138.8 (d, $\text{C}_6\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 17.2$ Hz); 137.4 (d, $\text{C}_1\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 14.0$ Hz); 136.8 (d, $\text{C}_6\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 16.1$ Hz); 136.6 (d, $\text{C}_1\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 3.3$ Hz); 135.5 (d, $\text{C}_2\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 23.9$ Hz); 131.5 (qd, $\text{C}_3\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 32.5$ Hz - $^3\text{J}_{\text{CP}} = 8.1$ Hz); 131.4 (s, $\text{C}_4\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$); 130.4 (dq, $\text{C}_2\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 25.0$ Hz - $^3\text{J}_{\text{CF}} = 3.8$ Hz); 130.15 (d, $\text{C}_3\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 7.7$ Hz); 129.5 (d, $\text{C}_5\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 5.6$ Hz); 129.4 (d, $\text{C}_5\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 6.1$ Hz); 126.4 (q, $\text{C}_4\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 3.6$ Hz); 124.0 (q, CF_3 , $^1\text{J}_{\text{CF}} = 272.2$ Hz).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN: 376.50 MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{ppm})$ -62.40 (s)

HRMS: ESI $^-$ m/z : $[\text{M}-\text{H}^+] = 441.0489$ exp. 441.0485 calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{O}_2\text{P}$

Ácido 3,3'-((3-(trifluorometil)fenil)fosfinodiil)dibenzoico (7).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (161.98 MHz, MeOD, δ en ppm) -4.61 (s)

^1H RMN: 400.13 MHz, MeOD, δ en ppm) 8.07 (m, 2H, $\text{H}_{\text{C4}}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$); 7.98 (bd, 2H, $\text{H}_{\text{C2}}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$, $^3\text{J}_{\text{HP}} = 8.0$ Hz); 7.70 (bd, 1H, $\text{H}_{\text{C4}}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.9$ Hz); 7.59 (bt, 1H, $\text{H}_{\text{C5}}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^3\text{J}_{\text{HP}} = 7.7$ Hz); 7.52 (m, 6H, $\text{H}_{\text{C2}}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ - $\text{H}_{\text{C6}}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$ - $\text{H}_{\text{C5}}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ - $\text{H}_{\text{C6}}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100.61 MHz, MeOD, δ en ppm) 169.08 (s, C {COOH}); 139.7 (d, $\text{C}_6\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 14.7$ Hz); 139.0 (d, $\text{C}_6\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 19.3$ Hz); 138.2 (d, $\text{C}_1\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 17.9$ Hz); 137.9 (d, $\text{C}_1\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 12.9$ Hz); 135.8 (d, $\text{C}_2\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 21.9$ Hz); 132.7 (d, $\text{C}_3\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 7.0$ Hz); 132.2 (qd, $\text{C}_3\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 32.2$ Hz - $^3\text{J}_{\text{CP}} = 7.2$ Hz); 131.8 (s, $\text{C}_4\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$); 130.9 (dq, $\text{C}_2\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 22.4$ Hz - $^3\text{J}_{\text{CF}} = 3.9$ Hz); 130.7 (d, $\text{C}_5\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 5.9$ Hz);

4. Parte experimental

130.2 (d, C₅{C₆H₄COOH}, ³J_{CP} = 6.7 Hz); 127.06 (q, C₄{C₆H₄CF₃}, ³J_{CP} = 3.7 Hz); 125.33 (q, CF₃, ¹J_{CF} = 272.2 Hz).

¹⁹F{¹H} RMN (376.50 MHz, MeOD, δ en ppm) -62.07(s)

HRMS: ESI⁺ m/z: [M-H⁺] = 417.0512 exp. 417.0509 calculada para C₂₁H₁₄F₃O₄P

Ácido 3,3',3''-fosfinotriiltribenzoico (8)

³¹P{¹H} RMN (161.98 MHz, MeOD, δ en ppm) -4.56 (s)

¹H RMN (400.13 MHz, MeOD, δ en ppm) 8,06 (m, 3H, H_{C4}); 7.98 (db, 3H, H_{C2}); 7.52 (m, 6H, H_{C5}-H_{C6}).

¹³C{¹H} RMN (100.61 MHz, MeOD, δ en ppm) 169.2 (s, C {COOH}); 140.0 (d, C₆{C₆H₄COOH}, ²J_{CP} = 19.0 Hz); 138.4 (d, C₁{C₆H₄COOH}, ¹J_{CP} = 12.9 Hz); 135.8 (d, C₂{C₆H₄COOH}, ²J_{CP} = 21.9 Hz); 132.6 (d, C₃{C₆H₄COOH}, ³J_{CP} = 7.0 Hz); 131.61 (s, C₄{C₆H₄COOH}); 130.2 (d, C₅{C₆H₄COOH}, ³J_{CP} = 6.5 Hz).

HRMS: ESI⁺ m/z: [M-H⁺] = 393.0535 exp. 393.0533 calculada para C₂₁H₁₅O₆P

c) Sustitución en orto: ácido 2-(bis(2-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoico (10)

Se disuelven 0.490 g (1.05 mmol) de *tris*(2-(trifluorometil)fenil)fosfina (**9**) en 2 mL de una disolución de H₂SO₄ concentrado con 0.32 g de H₃BO₃ (5.25 mmol), en un balón enfriado en baño de hielo. Una vez disuelta la fosfina, se añaden 4.5 mL de óleum (65% SO₃, 70 equivalentes) y se deja la mezcla reaccionar a temperatura ambiente durante 150 horas. Pasado este tiempo, se añade la mezcla sulfúrica sobre un balón con 4.5 g de hielo, formado con agua previamente desoxigenada. Se extraen las fosfinas con 3 x 10 mL de éter dietílico y se evapora el disolvente para obtener una mezcla compuesta por un 76% de producto de partida (**9**) y un 24% de fosfina carboxilada (**10**). Se añade una disolución de NaOH en MeOH 0.5 M para obtener la sal sódica de (**10**). Se extrae la fosfina sin reaccionar mediante 3 x 20 mL de ciclohexano en caliente. Se evapora el disolvente para obtener 0.250 g de fosfina (**9**) (51% recuperado). El sólido restante de los lavados con ciclohexano se extrae en éter tras acidificar con una disolución de H₂SO₄ (ac) al 10%. Se evapora la fase etérea para obtener 0.07 g de fosfina (**10**) (rendimiento 15%).

RMN

³¹P{¹H} RMN (161.98 MHz, MeOD, δ en ppm) -12.05 (hep, ⁴J_{P-F} = 57.1 Hz)

¹H RMN (400.13 MHz, MeOD, δ en ppm) 8.2 (m, 1H, H_{C3}{C₆H₄COOH}); 7.8 (m, 2H, H_{C3}{C₆H₄CF₃}); 7.5 (t, 2H, H_{C4}{C₆H₄CF₃}, ³J_{HH} = 7.4 Hz); 7.5 (m, 4H, H_{C5}{C₆H₄CF₃}-H_{C4}{C₆H₄COOH}-H_{C5}{C₆H₄COOH}); 7.0 (m, 2H, H_{C6}{C₆H₄CF₃}); 6.7 (m, 1H, H_{C6}{C₆H₄COOH}).

HRMS: ESI⁺ m/z: [M+Na⁺] = 465.0456 exp. 465.0450 calculada para C₂₁H₁₃F₆O₂P

4.3.3. Síntesis de ésteres de fosfinas $P(\text{Ar}^{\text{CF}_3})_2(\text{Ar}^{\text{COOH}})$.**a) 4-(bis(4-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoato de alilo (2b)**

Se prepara una disolución compuesta por 91.1 mg de DCC (0.45 mmol) y 21.9 mg de DMAP (0.18 mmol) en 2 mL de diclorometano seco. En otro balón, se disuelven 0.199 g (0.45 mmol) de ácido 4-(bis(4-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoico (**2**) en 2 mL de diclorometano seco. Se enfría la disolución en un baño de hielo y se le añade la mezcla de DCC y DMAP. Se deja agitando toda la noche. Pasado este tiempo, se filtra la mezcla a través de celita y se lava con 2 x 3 mL de diclorometano seco. Se evapora el disolvente a sequedad y el sólido obtenido se purifica por cromatografía en sílica con hexano:acetato de etilo (8:2) obteniéndose 0.110 g del producto (**2b**) como sólido blanco (rendimiento 52%).

RMN

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (161.98 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) -5.37 (s)

^1H RMN (250.16 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) 8.1 (dd, 2H, $\text{H}_{\text{C}_3}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 8.5$ Hz - $^4\text{J}_{\text{HP}} = 1.5$ Hz); 7.6 (bd, 4H, $\text{H}_{\text{C}_3}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.9$ Hz); 7.4 (m, 6H, $\text{H}_{\text{C}_2}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ - $\text{H}_{\text{C}_2}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$); 6.0 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3\text{J}_{\text{HHtrans}} = 17.3$ Hz, $^3\text{J}_{\text{HHcis}} = 10.4$ Hz, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 5.7$ Hz); 5.41 (dq, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3\text{J}_{\text{HHtrans}} = 17.3$ Hz, $^2\text{J}_{\text{HHgem}} = 1.3$ Hz, $^4\text{J}_{\text{HH}} = 1.3$ Hz), 5.29 (dq, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3\text{J}_{\text{HHcis}} = 10.4$ Hz, $^2\text{J}_{\text{HHgem}} = 1.3$ Hz, $^4\text{J}_{\text{HH}} = 1.3$ Hz); 4.83 (dt, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 5.7$ Hz, $^4\text{J}_{\text{HH}} = 1.3$ Hz, $^4\text{J}_{\text{HH}} = 1.3$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100.61 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) 165.84 (s, C {COOH}); 141.48 (d, $\text{C}_1\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 13.7$ Hz); 140.62 (d, $\text{C}_1\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 14.2$ Hz); 134.13 (d, $\text{C}_2\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 20.1$ Hz); 133.71 (d, $\text{C}_2\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 19.9$ Hz); 132.12 (s, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 131.93 (q, $\text{C}_4\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 32.5$ Hz); 131.24 (s, $\text{C}_4\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$); 129.97 (d, $\text{C}_3\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 7.0$ Hz); 125.71 (dq, $\text{C}_3\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 7.3$ Hz - $^3\text{J}_{\text{CF}} = 3.7$ Hz); 123.98 (q, CF_3 , $^1\text{J}_{\text{CF}} = 272.0$ Hz); 118.62 (s, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 65.93 (s, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (376.50 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) -62.31(s)

HRMS: ESI⁺ m/z : $[\text{M}+\text{Na}^+] = 505.0765$ exp. 505.0763 calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{O}_2\text{P}$

b) 4-(bis(4-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoato de undecenilo (2c)

Se prepara una disolución formada por DCC (91.1 mg, 0.44mmol) y DMAP (23.0 mg, 0.19 mmol) en 1.5 mL de diclorometano. En otro balón, se disuelven 0.203 g (0.46 mmol) de ácido 4-(bis(4-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoico (**2**) en 1.5 mL de diclorometano seco. Se le añade la disolución de DCC y DMAP y se deja agitar 5 minutos. Después se añade el 10-undecen-1-ol (110 μl , 0.54 mmol) y se deja reaccionar toda la noche. Se filtra

4. Parte experimental

la suspensión obtenida con celita y se columna con hexano:acetato de etilo (8:2). Finalmente se obtienen 160 mg de producto (**2c**) como sólido blanco (rendimiento 59%).

RMN

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (101.27 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) -5.48(s)

^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) 8.1 (dd, 2H, $\text{H}_{\text{C}_3}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 8.2$ Hz - $^4\text{J}_{\text{HP}} = 1.3$ Hz); 7.9 (d, 4H, $\text{H}_{\text{C}_3}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 7.7$ Hz); 7.4 (m, 6H, $\text{H}_{\text{C}_2}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$ - $\text{H}_{\text{C}_2}\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$); 5.8 (m, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3\text{J}_{\text{HHtrans}} = 17.1$ Hz, $^3\text{J}_{\text{HHcis}} = 10.1$ Hz, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6.7$ Hz); 4.99 (dq, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3\text{J}_{\text{HHtrans}} = 17.1$ Hz, $^2\text{J}_{\text{HHgem}} = 1.7$ Hz, $^4\text{J}_{\text{HH}} = 1.7$ Hz), 4.91 (bd, 1H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3\text{J}_{\text{HHcis}} = 10.1$ Hz); 4.33 (bt, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6.7$ Hz); 2.04 (q, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6.5$ Hz); 1.77 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 1.37 (m, 12H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100.61 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) 166.21 (s, C {COOH}); 141.16 (d, $\text{C}_1\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 13.4$ Hz); 140.68 (d, $\text{C}_1\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^1\text{J}_{\text{CP}} = 14.4$ Hz); 139.25 (s, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}=\text{CH}_2$); 134.11 (d, $\text{C}_2\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 19.9$ Hz); 133.68 (d, $\text{C}_2\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$, $^2\text{J}_{\text{CP}} = 19.8$ Hz); 131.59 (s, $\text{C}_4\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$); 131.52 (q, $\text{C}_4\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 32.6$ Hz); 129.87 (d, $\text{C}_3\{\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}\}$, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 7.1$ Hz); 125.67 (dq, $\text{C}_3\{\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3\}$, $^3\text{J}_{\text{CP}} = 7.4$ Hz - $^3\text{J}_{\text{CF}} = 3.7$ Hz); 123.99 (q, CF_3 , $^1\text{J}_{\text{CF}} = 272.3$ Hz); 114.27 (s, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}=\text{CH}_2$); 65.93 (s, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}=\text{CH}_2$); 33.91- 29.59- 29.52- 29.37- 29.21- 29.02- 28.81- 26.15 (s, $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}=\text{CH}_2$).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (376.50 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) -62.30 (s)

HRMS: ESI⁺ m/z : $[\text{M}+\text{Na}^+] = 617.1999$ exp. 617.2015 calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{F}_6\text{O}_2\text{P}$

4.3.4. Síntesis de fosfina $\text{P}(\text{Ar})(\text{Ar}^{\text{COOH}})_2$.

Esta síntesis se llevó a cabo mediante una modificación del procedimiento descrito por Ravindar y colaboradores⁴². Esta síntesis se basa en la hidrólisis de la triarilfosfina con grupos nitrilo en posición *para* en dos de los anillos.

a) 4,4'-(fenilfosfinodiil)dibenzonitrilo

Se disuelven 2.07 g (11.42 mmol) de 4-bromobenzonitrilo en 25 mL de THF seco. La disolución se enfría a -95°C sumergiendo el balón en un baño de tolueno/ N_2 (l). Una vez enfriado, se adicionan lentamente 4.5 mL de BuLi 2.5M en hexanos (11.42 mmol) a lo largo de 5 minutos para evitar un aumento de la temperatura. Se prepara una disolución de clorodifenilfosfina (0.75 mL, 5.70 mmol) en 3 mL de THF que se añaden a la mezcla anterior mediante un embudo de presión compensada, manteniendo en todo momento la temperatura por debajo de los -95°C . Una vez finalizada la adición, se retira el baño de

tolueno/N₂ (l) y deja la mezcla reaccionar durante 4 horas. Se añaden, lentamente, 15 mL de HCl (ac.) al 10% y se extraen los productos con 3 x 20 mL de CH₂Cl₂. El aceite naranja obtenido de la evaporación de la fase orgánica, se columna en sílica gel con diclorometano para obtener 1.0 g de 4,4'-(fenilfosfinodiil)dibenzonitrilo como aceite amarillo intenso (rendimiento 56%).

Los resultados espectroscópicos de RMN coinciden con los de la referencia.⁴²

b) Ácido 4,4'-(fenilfosfinodiil)dibenzoico

Se añaden 0.950 g de 4,4'-(fenilfosfinodiil)dibenzonitrilo con 2 mL de diclorometano y 17 mL de HCl concentrado en un balón. Se refluxe durante 8,5 horas antes de enfriar la mezcla en un baño de hielo y filtrar la suspensión obtenida. Se obtienen 0.620 g de ácido 4,4'-(fenilfosfinodiil)dibenzoico como sólido amarillo pálido (rendimiento 59%).

Los resultados espectroscópicos de RMN coinciden con los de la referencia.⁴²

4.3.5. Funcionalización de sílica.

Se ha utilizado una sílica mesoestructurada de tipo MCM-41 (hexagonal). Sigma Aldrich. LOT mkbd4348. Tamaño promedio de poro: 2.4 nm, área superficial: 995 m²/g, volumen de poro: 1.00 cm³/g, tamaño de celda unitaria: 4.7 nm.

RMN

²⁹Si CP-MAS (79.5 Hz, δ en ppm) -102.1 (Q³)

a) Funcionalización de la superficie de sílica mesoporosa con grupos propilamina

El procedimiento experimental se basa en una modificación del procedimiento descrito por Descalzo y colaboradores.⁵⁰ La superficie de la sílica mesoporosa se activa tratando 0.500 g al vacío a 110°C durante 3 horas. Tras este periodo de activación, se prepara una suspensión de la sílica en 30 mL de tolueno seco y, tras añadir 120 µL de 3-aminopropiltriethoxisilano (0.51 mmol), se deja a reflujo durante 18 horas. Pasado este tiempo, se filtra y se lava el sólido con 3 x 20 mL de diclorometano seco. Se seca al vacío durante toda la noche para obtener 0.460 mg de sílica.

RMN

²⁹Si CP-MAS (79.5 Hz, δ en ppm) -111.9 (Q⁴), -101.9 (Q³), -68.7 (T³), -60.6 (T²)

Análisis elemental: 5.65% C, 1.43% N, 1.36% H (0.1 mol de amina por 100g de material)

⁵⁰ Descalzo, A. B. et al. *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 966.

4. Parte experimental

b) Anclaje de la fosfina (2) sobre de la superficie de sílica mesoporosa funcionalizada con grupos aminopropilo.

Este procedimiento se llevó a cabo siguiendo una modificación descrita en la tesis doctoral de Amalia Monje.⁵¹ Se disuelven 0.221 g (0.5 mmol) de fosfina (2) en 2.5 mL de diclorometano seco. Se lleva la disolución a reflujo y se le añaden 51.4 µL (0.6 mmol) de cloruro de oxalilo previamente disueltos en 1 mL de diclorometano seco. Se deja reaccionar durante 1 hora antes de evaporar la mezcla a sequedad. Se obtiene un aceite naranja compuesto por un 65% del cloruro de ácido (2d) y un 35% de fosfina en forma ácida (2). Esta mezcla se disuelve en 2 mL de diclorometano seco y se añade sobre una suspensión de sílica modificada con grupos aminopropilo (0.250 mg) y 197 µL de trietilamina (0.283 mmol) seca en 10 mL de diclorometano seco. Se deja reaccionar durante toda la noche y pasado este tiempo se enfría la suspensión a temperatura ambiente, se filtra y se lava con 2 x 10 mL de etanol (96%), 2 x 10 mL de acetona y 2 x 5 mL de diclorometano. Se seca al vacío durante 8 h para obtener 0.350 de sílica.

RMN

³¹P{¹H} CP-MAS (101.27 MHz, δ en ppm) -6.9

²⁹Si CP MAS (79.5 Hz, δ en ppm) -111.0 (Q⁴), -102.9 (Q³), -67.2 (T³), -60.0 (T²)

Análisis elemental: 13.31% C, 0.96% N, 1.49% H (0.043 mol de fosfina y 0.025 mol de amina libre por 100g de material)

⁵¹ Monje, A. *Tesis doctoral*. 2011, Universitat Autònoma de Barcelona.

5. Conclusiones

Se ha observado que la reacción de hidrólisis de los grupos trifluorometilo en fosfinas triarílicas, promovida por SO_3 y H_3BO_3 , es una reacción de aplicación general, aunque transcurre con diferentes velocidades para fosfinas substituida con grupos CF_3 en *para*, *meta* y *orto*. La fosfina substituida en *meta* presenta una velocidad de hidrólisis mayor que el resto de fosfinas ensayadas en comparación con las otras posiciones. Tanto en la fosfina substituida en *meta*, como en *para*, ha sido posible obtener los productos de hidrólisis de uno, dos o tres grupos trifluorometilo. Sin embargo con la sustitución en *orto* sólo ha sido posible obtener el producto de hidrólisis de un grupo trifluorometilo. Al ensayar la reacción en una fosfina disubstituida, se ha observado que la reacción también es posible con este patrón de sustitución, aunque, en este caso, la reacción de hidrólisis es muy lenta y por este motivo compite con la oxidación de la fosfina, reduciendo significativamente el rendimiento.

Dado que la reacción de hidrólisis de los grupos trifluorometilo produce siempre mezcla de fosfinas con uno, dos o tres ácidos carboxílicos, se ha desarrollado un método de separación y purificación de estas fosfinas, que permite obtenerlas con una buena pureza y elevado rendimiento, así como recuperar la fosfina de partida que no haya reaccionado, para su reutilización.

Se ha iniciado un estudio preliminar con el objetivo de buscar aplicaciones a las nuevas fosfinas sintetizadas. En primer lugar, se ha investigado la reacción de hidroformilación del estireno, catalizada por rodio/fosfina, en condiciones homogéneas. En esta reacción se ha ensayado la recuperación del catalizador mediante un sistema de intercambio de fase a pH controlado. Se ha observado que la reacción de hidroformilación es apreciablemente más rápida utilizando el ácido 4,4'-((4-(trifluorometil)fenil)fosfinodiil)-dibenzoico, sintetizado en este trabajo, que cuando se usa su análogo sin grupo trifluorometilo (*i.e.* el ácido 4,4'-(fenilfosfinodiil)dibenzoico). En una segunda aplicación se ha anclado el ácido 4-(*bis*(4-(trifluorometil)fenil)fosfino)benzoico a una matriz de sílica gel mesoporosa.

6. Bibliografía

- ¹ Allen, D. W. *Organophosphorus Chem.* **2011**, 40, 1.
- ² Elschenbroich, C. *Organometallics*. 3rd ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA. Weinheim, Alemania, **2006**. Capítulo 14.
- ³ Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, 77, 313.
- ⁴ Tolman, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 2953.
- ⁵ Allen, D.W. et al. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1982**, 51.
- ⁶ Casey C. P. et al. *Isr. J. Chem.* **1990**, 30, 299.
- ⁷ (a) Dierkes, P. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 1519; (b) van Leeuwen, P.W.N.M. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 8, 1443; (c) Freixa, Z. et al. *Dalton Trans.* **2003**, 1890; (d) Birkholz, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1099.
- ⁸ (a) Fey, N. et al. *Coord. Chem. Rev.* **2009**. 253, 704; (b) Snelders, D. J. M. et al. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 42.
- ⁹ Kühn, O. *Phosphorus-31 NMR. A Concise Introduction for the Synthetic Organic and Organometallic Chemist*. Springer. **2008**
- ¹⁰ Bayón, J. C. *Fundamentos y aplicaciones de la Catálisis Homogénea*. 2^a Ed. **2002**. Luis A. Oro y Eduardo Sola. Universidad de Zaragoza. Capítulo 2
- ¹¹ P.W.N.M. van Leeuwen en *Homogeneous Catalysis. Understanding the Art*. **2004**. Kluwer Academic Publisher. The Netherlands. Capítulo 1
- ¹² Dupont, J. *Fundamentos y aplicaciones de la Catálisis Homogénea*. 2^a Ed. **2002**. Luis A. Oro y Eduardo Sola. Universidad de Zaragoza. Capítulo 13.
- ¹³ Cole-Hamilton, D. J. *Science*. **2003**, 299, 1702.
- ¹⁴ Zheng, X. L. et al. *Catal. Today*. **1998**, 44, 175.
- ¹⁵ Horváth, I. T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3133.
- ¹⁶ Kainz, S. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6421.
- ¹⁷ Bronger, R. P. J. et al. *Chem. Commun.* **2002**, 2002, 3044.
- ¹⁸ Blachard, L.A. *Nature*. **1999**, 399, 28.
- ¹⁹ (a) Buhling, A, et al. *J. Mol. Catal. A: Chem*, **1995**, 98, 69. (b) Buhling, A. et al. *J. Mol. Catal. A: Chem*, **1997**, 116, 297. (c) Cole-Hamilton, D.J. et al. WO 2009/013525 A1.
- ²⁰ Sandee, A. J. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3231.
- ²¹ Wang, L. et al. *Dalton Trans.*, **2009**, 3315.
- ²² Sandee, A. J. et al. *Adv Synth. Catal.* **2001**, 343, 201.
- ²³ Krespan, C. G. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3269.
- ²⁴ (a) Kiplinger, J. L. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 373. (b) Kraft, M. B. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10973.

6. Bibliografía

- ²⁵ Khlan, M. et al. *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 8900.
- ²⁶ Meier, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1546.
- ²⁷ Douvris, C. et al. *Science*. **2008**, 321, 1188.
- ²⁸ (a) Gilman, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2467; (b) Le Fave, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 4148; (c) Le Fave, G. M. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2464; (d) Scheurer, P. G. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3308.
- ²⁹ Bornstein, J. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1745.
- ³⁰ (a) Hayakawa, Y. et al. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9448; (b) Collman, J. P. et al. *J. Fluorine Chem.* **2000**, 106, 189.
- ³¹ Kethe, A. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 4545.
- ³² Ferraris, D. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4319.
- ³³ Peral, D. *Tesis doctoral en curso*, Universitat Autònoma de Barcelona
- ³⁴ (a) Itami, K. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8773. (b) Vogler, T. et al. *Org. Lett.* **2008**, 10, 129. (c) Hirata, Y. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10964.
- ³⁵ (a) Palo, D.R. et al. *Organometallics*, **2000**, 19, 81. (b) Fujita, S. et al. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 1307 (c) Koeken, A.C.J. et al. *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 179.
- ³⁶ Trost, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9327.
- ³⁷ Chen, C.; et al. *Langmuir*, **2011**, 27, 11958.
- ³⁸ (a) Slagt, V. F. et al. *Dalton Trans.* **2007**, 2302. (b) Dydio, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 17176.
- ³⁹ (a) Leseurre, L. et al. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3269. (b) Amengual, R. et al. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 393.
- ⁴⁰ Herd, O. et al. *J. Organomet. Chem.* **1996**, 522, 69.
- ⁴¹ Hingst, M. et al. *J. Inorg. Chem.* **1998**, 73.
- ⁴² Ravindar, V. et al. *Synth. Comm.*, **1992**, 22, 841.
- ⁴³ Marciniak, B. et al. *Hydrosilylation: A Comprehensive Review on Recent Advantages*. Springer. **2009**.
- ⁴⁴ Marciniak, B. *Silicon Chem.*, **2002**, 1, 155
- ⁴⁵ Speier, J.L. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 974.
- ⁴⁶ Pintér, A. et al. *Chem. Commun.* **2007**, 3711
- ⁴⁷ Léautey, M. et al. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 5566
- ⁴⁸ Gottlieb, H. E. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512.
- ⁴⁹ Eapen, K; Tamborski, C. *J. Fluorine Chem.*, **1980**, 15, 239.
- ⁵⁰ Descalzo, A. B. et al. *Adv. Mater.* **2002**, 14, 966.
- ⁵¹ Monje, A. *Tesis doctoral*. **2011**, Universitat Autònoma de Barcelona.