



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

Las tesis de Belgrano

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Carrera Licenciatura en Ciencias Químicas

Reacciones de perfluoralquilación de
compuestos aminoaromáticos.
El uso fortuito del complejo [(TMEDA) I.I3]
como iniciador radicalario

N° 1152

Romina Soledad Conde

Tutor: Dr. José Alberto Postigo
Co-tutor: Dr. Sebastián Barata-Vallejo

Departamento de Investigaciones
Fecha defensa de tesina: 4 de marzo de 2017

Universidad de Belgrano
Zabala 1837 (C1426DQ6)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Tel.: 011-4788-5400 int. 2533
e-mail: invest@ub.edu.ar
url: <http://www.ub.edu.ar/investigaciones>

El hombre nunca sabe de lo que es capaz hasta que lo intenta.

Charles Dickens

Los resultados presentados en este Trabajo Final de Carrera dieron lugar a la siguiente publicación científica: Yerien, D. E.; Conde, R.; Barata-Vallejo, S.; Camps, B.; Lantaño, B.; Postigo, A. (2017). Transition metal- and organophotocatalyst- free perfluoroalkylation reaction of amino (hetero) aromatics initiated by the complex [(TMEDA) I₃] and visible light. *RSC Adv.*, 7, pp. 266-274.

Agradecimientos

Quiero agradecer a todas aquellas personas que me acompañaron en este camino a lo largo del cual algunas de ellas se hicieron presentes en distintos momentos y otras lo estuvieron desde el comienzo.

En primer lugar a mis padres, por haberme brindado su apoyo incondicional, animándome a seguir caminando y nunca rendirme a pesar de las dificultades.

A mis amigas, por estar dispuestas a escucharme siempre y por los lindos momentos compartidos durante este tiempo.

A los docentes de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Belgrano, pero en especial a aquellos que formaron una parte importante de mi formación no sólo académica al transmitirme sus conocimientos, sino también personal a través de sus consejos.

A mi Directora de Carrera, Dra. Claudia Degrossi, por guiarme en todo momento y al Dr. Daniel Bacelo por continuar ese seguimiento en la última etapa.

Al Dr. Alberto Postigo, por enseñarme todo lo que aprendí para la realización de este trabajo, y por su confianza en mí a lo largo del mismo.

Al Dr. Sebastián Barata-Vallejo, por orientarme en el desarrollo de esta tesina, en especial durante el proceso de redacción.

Al Bioqco. Damián Yerien, por compartir conmigo su experiencia adquirida en el laboratorio, ofreciéndome su ayuda en el trabajo experimental cada vez que la necesité y por su paciencia.

A los investigadores y ayudantes del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires que con pequeños gestos me brindaron su compañía y solidaridad durante el desarrollo de esta tesina.

Y a mis abuelos, quienes nunca se apartaron de mi lado.

Índice

Glosario de acrónimos y abreviaturas.....	viii
Listado de Figuras.....	xiv
Listado de Tablas.....	xvi
Resumen.....	1
Capítulo 1	
Capítulo 1. Antecedentes.....	4
1.1. Química radicalaria: introducción.....	5
1.1.1. Reacciones radicalarias.....	5
1.1.1.1. Mecanismo de reacción. Reacciones radicalarias en cadena.....	6
1.1.1.1.1. Metodologías de iniciación radicalaria.....	7
1.1.1.1.1.1. Métodos térmicos.....	8
1.1.1.1.1.2. Métodos fotoquímicos.....	8
1.1.1.1.1.3. Métodos redox.....	9
1.1.2. Clasificación de las reacciones radicalarias.....	9
1.1.2.1. Reacciones entre radicales.....	10
1.1.2.2. Reacciones entre radicales y moléculas neutras.....	11
1.1.2.2.1. Reacciones de adición.....	11
1.1.2.2.2. Reacciones de transferencia de átomo.....	12
1.1.2.2.2.1. Reacciones de transferencia de átomo de halógeno.....	12
1.1.2.2.2.2. Reacciones de transferencia de átomo de hidrógeno.....	13
1.1.2.2.3. Reacciones de sustitución.....	14
1.1.2.2.3.1. Reacciones de sustitución nucleofílica radicalaria.....	15
1.1.2.2.3.2. Reacciones de sustitución homolítica aromática.....	16
1.2. Reacciones de transferencia electrónica. Fotocatálisis.....	17
1.2.1. Reacciones de transferencia electrónica.....	17
1.2.1.1. Reacciones de transferencia electrónica fotoinducida.....	19
1.2.1.2. Unión halógeno.....	25
1.2.1.2.1. El átomo de yodo en la unión halógeno.....	26
1.2.2. Fotocatálisis.....	27
1.2.2.1. Mecanismo general.....	29
1.2.2.2. Clases de fotocatalizadores.....	31
1.2.2.3. El donador sacrificial.....	32
1.2.3. Química Verde y fotocatálisis.....	35
1.2.3.1. Introducción a la Química Verde.....	35
1.2.3.2. La fotocatálisis: un proceso ambientalmente sustentable.....	36
1.2.3.2.1. Fotocatalizador: ventajas de los colorantes orgánicos.....	37
1.2.3.2.1.1. Rosa de bengala.....	38
1.2.3.2.2. La lámpara de bajo consumo.....	39
1.2.3.2.2.1. Características generales.....	39
1.2.3.2.2.2. Ventajas.....	40
1.3. Perfluoralquilación radicalaria de núcleos aromáticos.....	41
1.3.1. Compuestos perfluoralquílicos.....	41
1.3.1.1. Radicales perfluorados.....	41
1.3.1.1.1. Generalidades del átomo de flúor.....	41
1.3.1.1.2. Propiedades.....	42
1.3.1.1.2.1. Estructura.....	42
1.3.1.1.2.2. Propiedades físicas.....	42

1.3.1.1.2.3. Estabilidad.....	43
1.3.1.1.2.4. Reactividad.....	44
1.3.1.2. Aplicaciones de compuestos perfluoralquilados	45
1.3.2. Reacciones de perfluoralquilación radicalaria de núcleos aromáticos mediante sustitución homolítica aromática	49
1.3.2.1. Sustitución homolítica aromática: generalidades.....	50
1.3.2.2. Metodologías de síntesis.....	53
1.3.2.2.1. Métodos térmicos	54
1.3.2.2.1.1. Catálisis por metales de transición	54
1.3.2.2.1.2. Reactivos electrofílicos	58
1.3.2.2.1.3. Reacciones en ausencia de metales de transición	62
1.3.2.2.2. Métodos fotoquímicos	66
1.3.2.2.2.1. Iniciación mediante reacciones de TEF	66
1.3.2.2.3. Reacciones radicalarias fotocatalizadas	68
1.3.2.2.3.1. Fotocatálisis mediante metales de transición	69
1.3.2.2.3.2. Fotoorganocatálisis	71
Capítulo 2	
Capítulo 2. Objetivos	75
Capítulo 3	
Capítulo 3. Materiales y Metodología general.....	77
3.1. Materiales	78
3.2. Metodología general.....	81
3.2.1. Metodologías de síntesis.....	81
3.2.1.1. Reacciones bajo irradiación	81
3.2.1.1.1. Experimento fotoquímico utilizando filtros de paso de banda	82
3.2.1.2. Reacciones térmicas	82
3.2.2. Aislamiento y purificación de los productos de reacción	83
3.3. Caracterización espectroscópica de los productos de reacción aislados y purificados	84
3.3.1. 2,5-dimetoxi-4-(perfluorobutil) anilina (52)	84
3.3.2. 2,5-dimetoxi-4-(1,1,2,2,3,3,4,4-octafluoro-4-iodobutil) anilina (54)	85
3.3.3. 2,5-dimetoxi-3-(1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-dodecafluoro-6-iodohexil) anilina (56)	86
3.3.4. 2,5-dimetoxi-4-(1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-dodecafluoro-6-iodohexil) anilina (57)	87
3.3.5. 2,5-dimetoxi-4-(perfluorodecil) anilina (58)	87
3.3.6. 2,3-dimetil-4-(perfluorobutil) anilina (61)	88
3.3.7. 2,3-dimetil-4-(1,1,2,2,3,3,4,4-octafluoro-4-iodobutil) anilina (63)	89
3.3.8. 2,3-dimetil-4-(1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-dodecafluoro-6-iodohexil) anilina (65)	90
3.3.9. 2,3-dimetil-4-(perfluorooctil) anilina (68)	90
3.3.10. 2,3-dimetil-6-(perfluorodecil) anilina (69)	91
3.3.11. 2,3-dimetil-4-(perfluorodecil) anilina (70)	92
3.3.12. 2,5-difluoro-4-(perfluorobutil) anilina (72)	92
3.3.13. 2-cloro-6-metil-4-(perfluorobutil) anilina (74)	93
3.3.14. 2,5-dicloro-3-(perfluorobutil) anilina (76)	94
3.3.15. 2,5-dibromo-4-(perfluorobutil) anilina (81)	95
3.3.16. 2-((perfluorobutil) tio) anilina (85)	95
Capítulo 4	
Capítulo 4. Resultados y discusión	97
4.1. Reacción de perfluoralquilación de anilina. Optimización de la metodología de síntesis. Verificación del mecanismo global de reacción	98
4.2. Reacciones de perfluoralquilación de derivados de anilina mediante la utilización de diferentes yoduros de perfluoralquilo	125
Capítulo 5	
Capítulo 5. Conclusiones	140
Referencia bibliográfica.....	142

Apéndices

Apéndice 1

Imágenes de las placas de ccd	152
1. Sustrato (51) y Producto (52)	152
2. Sustrato (51) y Producto (54)	153
3. Sustrato (51) y Productos (56 ; 57)	153
4. Sustrato (51) y Producto (58)	154
5. Sustrato (59) y Producto (61)	154
6. Sustrato (59) y Producto (63)	155
7. Sustrato (59) y Producto (65)	155
8. Sustrato (59) y Producto (68)	156
9. Sustrato (59) y Productos (69 ; 70)	156
10. Sustrato (71) y Producto (72)	157
11. Sustrato (73) y Producto (74)	157
12. Sustrato (75) y Producto (76)	158
13. Sustrato (80) y Producto (81)	158
14. Sustrato (84) y Producto (85)	159

Apéndice 2

Imágenes de materiales y metodología general	160
15. Lámpara fluorescente compacta (CFL, 65 W)	160
16. Tubos de luz negra azul (BLB, 20 W)	160
17. Celda de reacción de vidrio	161
18. Celda de reacción al término de la irradiación	161
19. Celda de reacción al término de la irradiación en presencia de Rosa de bengala	161
20. Celda de reacción en mezcla de solventes ACN:H ₂ O 2:1 al término de la irradiación	162
21. Experimento fotoquímico utilizando filtros de paso de banda	162
22. Aislamiento y purificación del producto (61) mediante cromatografía de adsorción en columna	163
23. Aislamiento y purificación del producto (72) mediante cromatografía de adsorción en columna	163

Anexo

Espectros IR y RMN	164
--------------------------	-----

Glosario de acrónimos y abreviaturas

%T	Porcentaje de transmitancia
$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si}^\bullet$	Radical trimetilsililo
$(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$	tris- (trimetilsilil) silano
$(\text{PhCOO})_2$	Peróxido de benzoílo
$[\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2]$	Tris (bipyridine) ruthenium (II) chloride
$[\text{Ru}(\text{phen})_3\text{Cl}_2]$	Tris (1,10- phenanthroline) ruthenium (II) chloride
$[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2]$	Dichlorotris (triphenylphosphine) ruthenium (II)
$^\bullet\text{R}_\text{F}$	Radical perfluoralquílico
$^1\text{O}_2$	Oxígeno singlete
$^3\text{O}_2$	Oxígeno triplete
A	Absorción
Å	Armstrong
ACCN	1,1'- azobis (ciclohexanocarbonitrilo)
ACN	Acetonitrilo
AED	Aceptor-Espaciador-Dador
AIBN	2,2- azobisisobutironitrilo
AQN-2C	Ácido antraquinon- 2- carboxílico
Ar	Aromático
ATP	Adenosín trifosfato
B	Base de Lewis
BDE	Bond dissociation energy
BLB	Black light blue
bpy	2,2'- bipyridilo
$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$	Fluorapatita
ccd	Cromatografía en capa delgada
CFCs	Clorofluorocarbonos
CFL	Compact fluorescent lamp
CIDNP	Chemically induced dynamic nuclear polarization
-COOR	Ester
CTC	Charge transfer complex
$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	Acetato de cobre (II)
D	Dalton
d	Banda de intensidad débil
d	Doblete
DABCO	1,4- diazabicyclo [2,2,2] octano
DCE	Dicloroetano

dd	Doble doblete
DFMS	Difluorometilsulfonato de cinc
DG	Directing group
DIO	Dioxano
DMEDA	N,N- dimetiletilendiamina
DMF	N,N- dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
e ⁻	Electrón
E _{ox}	Potencial de oxidación
E _{red}	Potencial de reducción
EAS	Electrophilic aromatic substitution
E _{CT}	Energía del complejo (CTC)
EDG	Electron – donating group
equiv.	Equivalente
ESR	Electron spin resonance
E _T	Energía correspondiente al estado triplete excitado
eV	Electronvolt
EWG	Electron – withdrawing group
F	Fluorescencia
f	Banda de intensidad fuerte
fac-Ir (ppy) ₃	fac- iridium tris (2- phenylpyridinate)
FT-IR	Fourier transform – Infrared spectroscopy
HAS	Homolytic aromatic substitution
HAT	Halogen atom transfer
Het	Heteroaromático
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HOMO	Highest unoccupied molecular orbital
HPLC	High-performance liquid chromatography
HSQC	Heteronuclear single quantum correlation
Hz	Hertz
hν	Luz
IC	Internal conversion
In	Iniciador
I _p	Potencial de ionización
IR	Infrarrojo
ISC	Intersystem crossing
ITBA	Yoduro de tetrabutilamonio

IUPAC	International unión of pure and applied chemistry
J	Constante de acoplamiento
K	Constante de equilibrio/formación
kcal	Kilocaloría
k_d	Constante de formación del complejo de encuentro en el estado excitado
k_{-d}	Constante de disociación del complejo de encuentro en el estado basal
k_d'	Constante de separación y escape de la caja del solvente
kJ	Kilojoule
KOtBu	Tert-butóxido de potasio
k_p	Constante de velocidad de formación de productos
k_{te}	Constante de velocidad para la transferencia electrónica fotoinducida
k_{-te}	Constante de velocidad para la transferencia electrónica inversa
LCD	Liquid crystal display
LED	Light-emitting diode
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
M	Masa molar
M	Molar
m	Banda de intensidad media
m	Masa
m	Multiplete
<i>m-</i>	<i>Meta-</i>
MB	Methylene blue
Mes-Acr ⁺	10- methyl- 9- (2,4,6- trimethylphenyl) acridinium ion
MHz	Megahertz
MLCT	Metal-to-ligand charge-transfer
mM	Milimolar
mmol	Milimol
MPL	Medium-pressure mercury lamp
Na ₃ AlF ₆	Criolita
nm	Nanómetro
ns	Nanosegundo
Nu	Nucleófilo
ox.	Oxidation
<i>o-</i>	<i>Orto-</i>
P	Phosphorescence
<i>p-</i>	<i>Para-</i>

Pa	Pascal
PC	Photocatalyst
Pd (Oac) ₂	Acetato de paladio
Ph [•]	Radical fenilo
PhCOOH	Ácido benzoico
phen	1,10-fenantrolina
PhI	Yodobenceno
pKa	Constante de disociación ácida
pm	Picómetro
POC	Photoorganocatalyst
ppm	Partes por millón
ppy	2- fenilpiridinato
ps	Picosegundo
PTFE	Poli (tetrafluoro) etileno
PY	Piridina
Q	Quencher
R [•]	Radical alquílico/arílico
RB	Rosa de bengala
Rf	Relación de frente
R _F I	Yoduro de perfluoralquilo
R _F SO ₂ Na	Perfluoroalquilsulfatos de sodio
R _F X	Halogenuro de perfluoralquilo
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN 2D	Resonancia magnética nuclear bidimensional
RX	Halogenuro de alquilo/arilo
RX [•]	Radical anión de un halogenuro de alquilo/arilo
S	Sensibilizador
s	Segundo
s	Singlete
S _n	Estado electrónico singlete
SOMO	Single unoccupied molecular orbital
S _{RN} 1	Sustitución nucleofílica radicalaria unimolecular
T	Temperatura
t	Tiempo
t	Triplete
T.A.	Temperatura ambiente
TBHP	tert- butilhidroperóxido
tBuO [•]	Radical t- butoxilo

td	Triple doblete
TE	Transferencia electrónica
TEF	Transferencia electrónica fotoinducida
TEMPO	Radical 2,2,6,6- tetrametil- 1- piperidiniloxil
TFA	Trifluoroacetic acid
TMEDA	N,N,N',N'- tetrametiletilendiamina
T _n	Estado electrónico triplete
TP	Transferencia de protón
TPP	Tetraphenylporphyrin
US EPA	United States Environmental protection agency
UV	Ultravioleta
V	Volt
Vis	Visible
VR	Vibrational relaxation
X	Átomo de halógeno
X ⁻	Anión de un átomo de halógeno
XB	Unión halógeno
Zn (SO ₂ R _F) ₂	Perfluoroalquilsulfonato de cinc
α	Alfa
α	Polarizabilidad atómica
β	Beta
γ	Tensión superficial
δ	Desplazamiento químico
ΔG ⁰	Energía de Gibbs
Δ	Calor
Δδ	Diferencia de desplazamiento químico
ε _{max}	Coeficiente de absorción molar máxima
ε _r	Constante dieléctrica
η	Viscosidad
θ	Ángulo de enlace
λ _F	Longitud de onda de máxima emisión de fluorescencia
λ _{max}	Longitud de onda de máxima absorbancia
μ	Momento dipolar
μL	Microlitro
υ _{as}	Banda de tensión asimétrica
υ _s	Banda de tensión simétrica
ν̄	Frecuencia de vibración (número de onda)

π	Pi
σ	Sigma
ϕ	Rendimiento cuántico
ω	Omega

Listado de Figuras

1. Mecanismo de (i) TE y (ii) posterior ruptura mesolítica.....	5
2. Mecanismo general de una reacción radicalaria en cadena.....	6
3. Mecanismo de cloración del metano.....	7
4. Reacciones radicalarias	10
5. Esquema general de reacciones de reorganización	11
6. Mecanismo de formación del enlace C-C mediante HAT	12
7. Mecanismo para las reacciones radicalarias de formación de enlace C-C a partir de alquenos y yoduros de perfluoralquilo en agua, en presencia de $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$	13
8. Adición radicalaria de yoduro de perfluorobutilo a alquenos mediante iniciación fotoquímica en agua.....	14
9. Mecanismo de una $\text{S}_{\text{RN}}1$	15
10. Etapas de iniciación y propagación de una $\text{S}_{\text{RN}}1$	16
11. Esquema de una sustitución homolítica aromática, donde $\text{X} = \text{H}$	16
12. Esquema de un sistema genérico aceptor-espaciador-dador (AED).....	18
13. Esquema de un proceso de transferencia electrónica fotoinducida	20
14. Diagrama de energía de Jablonski	21
15. Proceso de fotosensibilización	23
16. Generación de oxígeno singlete mediante fotosensibilización	23
17. Mecanismo cinético para las reacciones de TEF.....	23
18. Mecanismos de TEF entre las especies aceptora (A) y dadora (D)	24
19. Representación general de una unión halógeno (XB)	25
20. Mecanismo de catálisis fotoredox mediada por un fotocatalizador orgánico o fotoorganocatalizador (POC, de su sigla en inglés).....	29
21. Mecanismo de catálisis fotoredox mediada por un fotocatalizador metálico (PC^n)	30
22. Ejemplos de algunos catalizadores fotoredox comunes.....	32
23. Reactividad de una amina alifática terciaria en un proceso de catálisis fotoredox.....	33
24. Estructura de N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (TMEDA).....	34
25. Geometría molecular del radical metilo ($\cdot\text{CH}_3$) y del radical trifluorometilo ($\cdot\text{CF}_3$)	42
26. Típico estado de transición polar en la adición de un radical perfluoralquílico a un alqueno rico en electrones	45
27. Estructura del fluoropolímero Nafion [®] y de resinas amorfas perfluoralquiladas CYTOP [®] y Teflon [®] AF	47
28. Diferentes herbicidas perfluoralquilados que actúan como inhibidores de la biosíntesis de carotenoides.....	47
29. Ejemplos de fármacos trifluorometilados	48
30. Esquema general de la sustitución homolítica aromática	50
31. Posibles vías de rearomatización del aducto radicalario ciclohexadienilo en un proceso de HAS	51
32. Reacciones de sustitución homolítica aromática promovida por bases	51
33. Mecanismo de HAS promovida por bases consistente en una secuencia TP (iv) - TE (v) de rearomatización del aducto radicalario ciclohexadienilo formado.....	52
34. Productos de mecanismos alternativos de rearomatización del aducto radicalario ciclohexadienilo	53
35. Perfluoralquilación radicalaria térmica del benceno	54
36. Mecanismo de perfluorobutilación del benceno catalizada por Cu y en presencia de peróxido de benzoilo	55
37. Perfluoralquilación de arenos utilizando el complejo $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3]\text{Cl}_2$ como catalizador	56
38. Perfluoralquilación térmica de anilina	57
39. Síntesis de fenantridinas perfluorosustituidas mediante HAS promovida por bases	57
40. Reacción de perfluoralquilación térmica del salicilaldehído.....	58
41. Ejemplos de reactivos electrofílicos de trifluorometilación.....	59
42. Síntesis de fenantridinas trifluorosustituidas mediante HAS	60
43. Mecanismo para la síntesis de fenantridinas fluorosustituidas mediante trifluorometilación de isonitrilos por el reactivo de Umemoto	61

44. Trifluormetilación regioselectiva de arenos catalizada por Pd.....	61
45. Mecanismo de iniciación de la reacción de sulfinatodeshalogenación.....	62
46. Trifluormetilación de compuestos aromáticos mediante el reactivo de Langlois.....	63
47. Mecanismo de trifluormetilación de arenos en presencia del reactivo de Langlois y de un catalizador de cobre.....	64
48. Trifluormetilación "innata" de compuestos heteroaromáticos mediante el reactivo de Langlois.....	64
49. Perfluoralquilación de la cafeína utilizando el reactivo de Baran.....	65
50. Perfluorobutilación de aminas aromáticas N-sustituidas mediante TEF en agua.....	67
51. Mecanismo propuesto para la perfluorobutilación de aminas aromáticas N-sustituidas mediante TEF en agua.....	67
52. Mecanismo alternativo de rearomatización del aducto radicalario ciclohexadienilo.....	68
53. Mecanismo para la trifluormetilación de compuestos heteroaromáticos mediante catálisis fotoredox en presencia de luz visible y de [Ru (bpy) ₃ Cl ₂].....	70
54. Mecanismo de trifluormetilación de enlaces arílicos C-H mediante catálisis fotoredox con [Ru (phen) ₃] ²⁺	71
55. Trifluormetilación de sustratos aromáticos mediante el reactivo de Langlois y fotoorganocatálisis.....	72
56. Perfluoralquilación de anilina bajo irradiación con luz visible (CFL) en presencia del fotoorganocatalizador Rosa de bengala.....	73
57. Mecanismo de perfluorobutilación de derivados de anilina mediante fotocatalisis empleando Rosa de bengala.....	74
58. Reacción general de perfluoralquilación de anilina mediante sustitución homolítica aromática iniciada fotoquímicamente con luz visible.....	98
59. Espectro UV-visible de <i>n</i> -C ₄ F ₉ I de origen comercial, [0,6 M] en acetonitrilo.....	101
60. Espectro UV-visible de <i>n</i> -C ₄ F ₉ I de origen comercial, [10 mM] en acetonitrilo.....	102
61. Espectro de emisión de una lámpara fluorescente compacta.....	103
62. Espectro UV-visible de los filtros de paso de banda utilizados en el experimento fotoquímico.....	105
63. Espectro UV-visible de ITBA [0,005 mM] en acetonitrilo.....	106
64. Espectro UV-visible de triyoduro, I ₃ ⁻ [0,005 mM] en acetonitrilo.....	107
65. Estructura sugerida para el complejo de transferencia de carga [(TMEDA) I ₃].....	109
66. Espectro UV-visible de la mezcla TMEDA [0,03 mM] + I ₂ [0,06 mM] en acetonitrilo.....	112
67. Espectro UV-visible de TMEDA [0,25 mM] en acetonitrilo.....	113
68. Espectro UV-visible de: Complejo 1:2 [(TMEDA) I ₃] 0,25 mM; TMEDA libre 0,25 mM y I ₂ libre 0,5 mM en acetonitrilo.....	114
69. Espectro de emisión de una lámpara de luz negra azul.....	115
70. Espectro UV-visible de I ₂ [0,55 mM] en acetonitrilo.....	116
71. Complejo [TMEDA:2 <i>n</i> -C ₄ F ₉ I] basado en dos uniones halógeno (2 XB).....	116
72. Complejos (en estado sólido) entre α, ω-diyodoperfluoroalcanos (I(CF ₂) _n I; n= 2,6) y diferentes diaminas.....	117
73. Mecanismo propuesto para la perfluoralquilación de derivados de anilina mediante sustitución homolítica aromática fotoinducida bajo irradiación con luz visible.....	119
74. Mecanismos de rearomatización del aducto radicalario ciclohexadienilo.....	120
75. Mecanismo propuesto para la perfluoralquilación de derivados de anilina mediante HAS fotoinducida bajo irradiación con luz visible en presencia de Rosa de bengala.....	121
76. Mecanismo propuesto para la descomposición del radical catión TMEDA ^{•+}	123
77. Generación de oxígeno singlete (por sensibilización) y posterior desactivación mediante reacción con un compuesto aromático.....	124
78. Reacción de perfluoralquilación de derivados de anilina mediante HAS con yoduros de perfluoralquilo.....	128
79. Sustratos derivados del anisol para los cuales el rendimiento de perfluoralquilación mediante sustitución homolítica aromática fue nulo.....	134
80. Estructuras de resonancia correspondientes al intermediario de Wheland producto de la perfluoralquilación de la anilina.....	136
81. Posiciones del anillo aromático donde la presencia de EDGs o de EWGs favorece la estabilización del intermediario de Wheland en la sustitución.....	137
82. Mecanismo propuesto para la perfluoralquilación del grupo tiol de 2-mercaptoanilina.....	138

Listado de Tablas

1. Propiedades físicas, electroquímicas y espectroscópicas del Rosa de bengala.....	38
2. Propiedades de los átomos de H y halógenos y de sus enlaces con el átomo de C	43
3. Energías de disociación de enlace (BDE, kcal/mol) C-H correspondientes a etanos y meta- nos fluorados	44
4. Diferentes condiciones ensayadas para elucidar el mecanismo de reacción de perfluoralqui- lación de la anilina	99
5. Propiedades físicas y espectroscópicas (determinadas a 25°C) del complejo de transferencia de carga [(TMEDA) I. ₃]	110
6. Frecuencias características en el espectro IR de TMEDA y asignaciones tentativas de ban- das correspondientes al espectro IR del complejo [(TMEDA) I. ₃]	111
7. Desplazamientos químicos (ppm) promedio observados en los espectros de RMN - ¹⁹ F para el grupo CF ₂ de I-CF ₂ -C ₃ F ₇	118
8. Propiedades físicas de los solventes agua y acetonitrilo.....	125
9. Rendimiento de productos obtenidos por reacción de perfluoralquilación de derivados de anilina	128
10. Clasificación de los sustituyentes según efecto en la reactividad del anillo aromático frente a la sustitución homolítica aromática	131

Resumen

Durante los últimos años, el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas dirigidas a la incorporación de grupos perfluoralquílicos en moléculas orgánicas ha experimentado un crecimiento exponencial en virtud de las propiedades impartidas por dichos grupos, en especial en compuestos de relevancia biológica, tales como fármacos y agroquímicos, así como también en polímeros.

Paralelamente, el surgimiento de la Química Verde ha promovido el análisis exhaustivo de los procesos químicos con el fin de asegurar la sustentabilidad ambiental de los mismos en todos sus aspectos.

En este contexto, la catálisis fotoredox en presencia de luz visible se ha constituido en una alternativa sintética prometedora sustentable para las reacciones radicalarias de perfluoralquilación de sustratos orgánicos.

Este trabajo propone la síntesis de derivados de anilina sustituidos con restos perfluoralquílicos. Por primera vez se logra llevar a cabo esta clase de reacciones en ausencia de iniciadores químicos y de fotocatalizadores (metálicos u orgánicos), empleando N,N,N',N'- tetrametiletilendiamina como aditivo.

Se obtuvieron 7 derivados de anilina perfluoralquilados conocidos, a saber: 2- (perfluorobutil) anilina; 4- (perfluorobutil) anilina; 2- metoxi- 6- (perfluorobutil) anilina; 2- metoxi- 4- (perfluorobutil) anilina; 2- bromo- 6- (perfluorobutil) anilina; 2- bromo- 4- (perfluorobutil) anilina; 4- amino- 3- (perfluorobutil) benzoato de etilo y 20 derivados de anilina perfluoralquilados fueron sintetizados por primera vez, a saber: 2,5- dimetoxi- 4- (perfluorobutil) anilina; 2,5- dimetoxi- 4- (1,1,2,2,3,3,4,4- octafluoro- 4- yodobutil) anilina; 2,5- dimetoxi- 3- (1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6- dodecafluoro- 6- yodohexil) anilina; 2,5- dimetoxi- 4- (1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6- dodecafluoro- 6- yodohexil) anilina; 2,5- dimetoxi- 4- (perfluorodecil) anilina; 2,3- dimetil- 6- (perfluorobutil) anilina; 2,3- dimetil- 4- (perfluorobutil) anilina; 2,3- dimetil- 6- (1,1,2,2,3,3,4,4- octafluoro- 4- yodobutil) anilina; 2,3- dimetil- 4- (1,1,2,2,3,3,4,4- octafluoro- 4- yodobutil) anilina; 2,3- dimetil- 6- (1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6- dodecafluoro- 6- yodohexil) anilina; 2,3- dimetil- 4- (1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6- dodecafluoro- 6- yodohexil) anilina; 2,3- dimetil- 6- (perfluorooctil) anilina; 2,3- dimetil- 4- (perfluorooctil) anilina; 2,3- dimetil- 6- (perfluorodecil) anilina; 2,3- dimetil- 4- (perfluorodecil) anilina; 2,5- difluoro- 4- (perfluorobutil) anilina; 2- cloro- 6- metil- 4- (perfluorobutil) anilina; 2,5- dicloro- 3- (perfluorobutil) anilina; 2,5- dibromo- 4- (perfluorobutil) anilina; 2- ((perfluorobutil) tio) anilina, en todos los casos empleando la metodología propuesta.

En lo que respecta a la mecanística interviniente en las reacciones estudiadas, se sugiere:

- una iniciación fotoquímica mediada por un complejo de transferencia de carga, [(TME-DA) I.I₃], generado *in situ* utilizando una lámpara fluorescente compacta (o lámpara doméstica de bajo consumo) como fuente de luz visible, el cual cede un electrón que actúa como iniciador de la cadena radicalaria;
- una propagación en la cual el radical perfluorobutilo ($\cdot\text{C}_4\text{F}_9$), resultante de las reacciones de transferencia electrónica producidas en la etapa de iniciación, da comienzo al proceso de reacciones radicalarias de perfluoralquilación.

Summary

During the last years, the development of new synthetic methodologies aimed at the introduction of new perfluoroalkyl moieties in organic molecules has experienced an exponential growth owing to the properties provided by these groups, especially to biologically relevant compounds such as pharmaceuticals and agrochemicals, as well as polymers.

In line with these events, the emergence of Green Chemistry has promoted an exhaustive analysis of chemical processes in order to ensure environmental sustainability in all their aspects.

In this context, photoredox catalysis under visible light has been presented as a promising sustainable synthetic alternative for radical perfluoroalkylation reactions of organic substrates.

This work proposes the synthesis of aniline derivatives substituted with perfluoroalkyl moieties. These types of reactions in the absence of chemical initiators and (metallic or organic) photocatalysts, utilizing N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine as an additive, are achieved for the first time.

7 known perfluoroalkylated aniline derivatives were synthesized: 2- (perfluorobutyl) aniline; 4- (perfluorobutyl) aniline; 2- methoxy- 6- (perfluorobutyl) aniline; 2- methoxy- 4- (perfluorobutyl) aniline; 2- bromo- 6- (perfluorobutyl) aniline; 2- bromo- 4- (perfluorobutyl) aniline; ethyl 4- amino- 3- (perfluorobutyl) benzoate and 20 perfluoroalkylated aniline derivatives were synthesized for the first time: 2,5- dimethoxy- 4- (perfluorobutyl) aniline; 2,5- dimethoxy- 4- (1,1,2,2,3,3,4,4-octafluoro- 4- iodobutyl) aniline; 2,5- dimethoxy- 3- (1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6- dodecafluoro- 6- iodoheptyl) aniline; 2,5- dimethoxy- 4- (1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6- dodecafluoro- 6- iodoheptyl) aniline; 2,5- dimethoxy- 4- (perfluorodecyl) aniline; 2,3- dimethyl- 6- (perfluorobutyl) aniline; 2,3- dimethyl- 4- (perfluorobutyl) aniline; 2,3- dimethyl- 6- (1,1,2,2,3,3,4,4- octafluoro- 4- iodobutyl) aniline; 2,3- dimethyl- 4- (1,1,2,2,3,3,4,4- octafluoro- 4- iodobutyl) aniline; 2,3- dimethyl- 6- (1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6- dodecafluoro- 6- iodoheptyl) aniline; 2,3- dimethyl- 4- (1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6- dodecafluoro- 6- iodoheptyl) aniline; 2,3- dimethyl- 6- (perfluorooctyl) aniline; 2,3- dimethyl- 4- (perfluorooctyl) aniline; 2,3- dimethyl- 6- (perfluorodecyl) aniline; 2,3-

dimethyl- 4- (perfluorodecyl) aniline; 2,5- difluoro- 4-(perfluorobutyl) aniline; 2- chloro- 6- methyl- 4- (perfluorobutyl) aniline; 2,5- dichloro- 3- (perfluorobutyl) aniline; 2,5- dibromo- 4- (perfluorobutyl) aniline; 2- ((perfluorobutyl) thio) aniline, employing the proposed method in all cases.

With regard to the mechanism involved in the reactions under study, it is suggested:

- a photochemical initiation mediated by a charge transfer complex, [(TMEDA) I.I₃], *in situ* generated using a compact fluorescent lamp (or energy-saving household lamp) as a visible light source, which cedes an electron that acts as a radical chain initiator;
- a propagation step, in which the perfluorobutyl radical ($\dot{\text{C}}_4\text{F}_9$), resultant from electron transfer reactions taking place in the initiation step, begins the radical perfluoroalkylation reactions.

Capítulo 1

Antecedentes

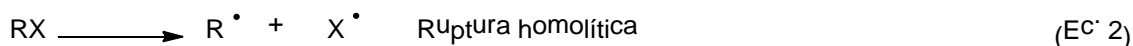
1.1.- Química radicalaria: introducción

1.1.1.- Reacciones radicalarias

La química radicalaria ha experimentado un importante desarrollo durante los últimos 35 años, los cuales han sido testigos de la transición de una concepción de los radicales libres como especies excesivamente reactivas y, en consecuencia, difícilmente controlables en procesos de síntesis [1] a la valoración de las reacciones en las cuales estos actúan como intermediarios, en virtud de su elevada eficiencia y reactividad excepcional.

Básicamente, una reacción radicalaria involucra especies con electrones desapareados actuando como intermediarias. [2]

Las reacciones se clasifican en términos generales en polares (Ec. 1) y radicalarias (Ec. 2). En las primeras se produce una ruptura heterolítica de los enlaces (heterólisis), es decir, una ruptura asimétrica por la cual todos los electrones permanecen apareados a lo largo de la reacción. En cambio, las reacciones radicalarias se caracterizan por rupturas homolíticas de los enlaces σ (homólisis), con la consecuente retención de uno de los electrones del par constitutivo del enlace por parte de cada uno de los fragmentos formados (se forma un par radicalario). [2], [3]



Ruptura mesolítica

Como se verá más adelante en el Capítulo 1.2, una transferencia electrónica (TE) entre especies dadoras yceptoras neutras conduce a la formación de pares iónico-radicalarios. La ruptura de un radical-ion en su radical e ion respectivos se conoce como ruptura mesolítica (Fig. 1). [4]

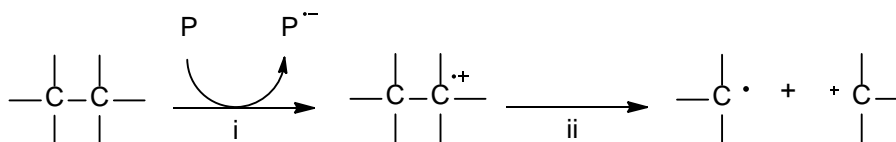


Figura 1. Mecanismo de (i) TE y (ii) posterior ruptura mesolítica. [4]

1.1.1.1.- Mecanismo de reacción. Reacciones radicalarias en cadena

Las reacciones radicalarias en cadena han tenido una aplicación creciente en síntesis a lo largo de los años y se han convertido en uno de los pilares fundamentales de la química radicalaria. [5]

Una reacción radicalaria en cadena consta básicamente de tres etapas: **iniciación**, **propagación** y **terminación** (Fig. 2). La etapa de iniciación consiste en la generación del radical que actuará como intermediario. A continuación, se desarrollan una serie de reacciones que regeneran un radical para que este pueda dar lugar a un nuevo ciclo de reacciones. Dicha secuencia de reacciones se denomina etapa de propagación.

Las reacciones de sustitución, adición y β -eliminación son los tres procesos más comunes que se presentan en la etapa de propagación de reacciones radicalarias en cadena, principalmente debido a que permiten transmitir el carácter radicalario de una especie a otra.

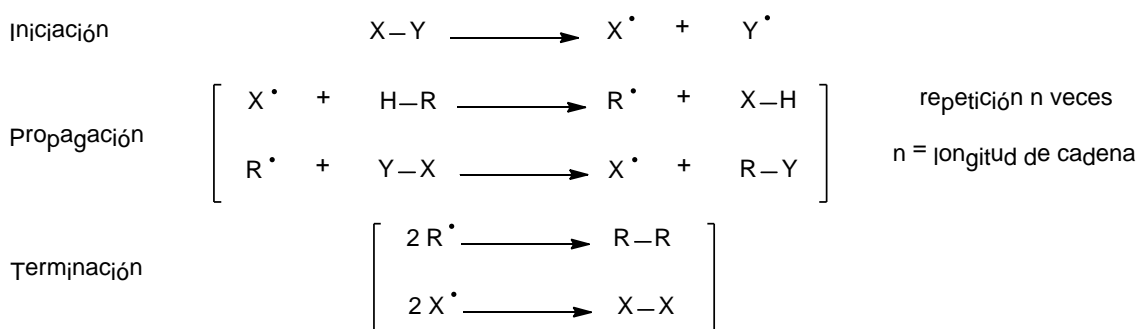
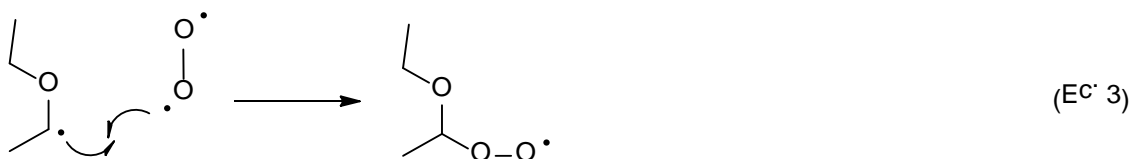
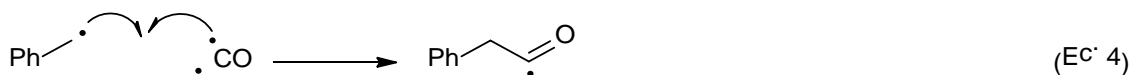


Figura 2. Mecanismo general de una reacción radicalaria en cadena. [2]

El fin de la cadena de reacciones se conoce como etapa de terminación. Esta última etapa implica la destrucción de los intermediarios que permiten la propagación de la cadena. Típicamente, dos radicales reaccionan entre sí (mediante acoplamiento o desproporción) para generar una molécula en la cual todos los electrones se encuentran apareados. [6]

De las dos reacciones posibles de terminación mencionadas anteriormente, la de acoplamiento es la más frecuente y, al mismo tiempo, no-deseable. Las ecuaciones 3 y 4 que involucran a radicales centrados en carbono ejemplifican este proceso: la primera (Ec. 3), una reacción de autooxidación con O_2 triplete (3O_2); la segunda (Ec. 4), una reacción con monóxido de carbono (CO) para formar radicales acilo. [6]





A continuación se presenta un ejemplo ilustrativo (Fig. 3) de un clásico mecanismo de reacción en cadena, como es el de la cloración del metano.

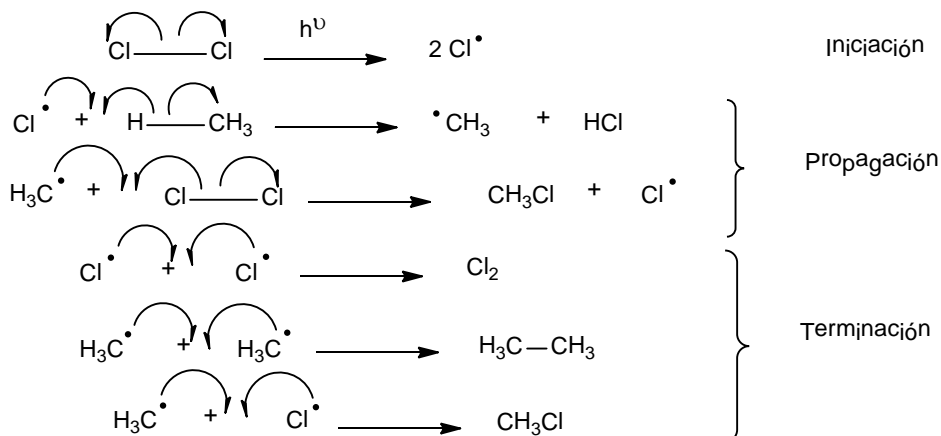


Figura 3. Mecanismo de cloración del metano. [3], [7]

En este mecanismo, la molécula de cloro, cuya energía de disociación es relativamente pequeña (243 kJ/mol), sufre una ruptura homolítica en la etapa de iniciación como resultado de su excitación a longitudes de onda en la región visible del espectro (alrededor de 492 nm), formándose dos átomos de cloro ($\text{Cl}\cdot$), cada uno de los cuales porta un electrón desapareado e intervendrá en las subsiguientes reacciones radicalarias en cadena (halogenaciones) con, por ejemplo, hidrocarburos (in) saturados. [8]

1.1.1.1.1.- Metodologías de iniciación radicalaria

Existe una amplia variedad de reacciones que generan radicales libres, así como también de iniciadores radicalarios (compuestos que dan origen a estas especies reactivas). La generación de un radical puede suceder a través de diversas vías. Una de ellas se conoce como homólisis y requiere iniciadores radicalarios con enlaces covalentes débiles. La energía de activación necesaria para el proceso en cuestión proviene de:

- calentamiento (de hecho, es el método clásico por excelencia),
- absorción de luz (útil para iniciadores radicalarios portadores de grupos cromóforos),
- radiólisis (rayos X, irradiación gamma). [9]

A continuación se describen brevemente algunos de los métodos de iniciación típicos de una reacción radicalaria (en cadena).

1.1.1.1.1.- Métodos térmicos

La termólisis implica la ruptura de un enlace simple mediante calentamiento. Típicamente, un enlace covalente se fragmenta a temperaturas superiores a los 800°C para generar los radicales correspondientes. [10] Para poder operar a temperaturas inferiores a 150°C, las energías de disociación de enlace (BDE, de su sigla en inglés) de los iniciadores radicalarios no deben superar las 30-40 kcal/mol. [9]

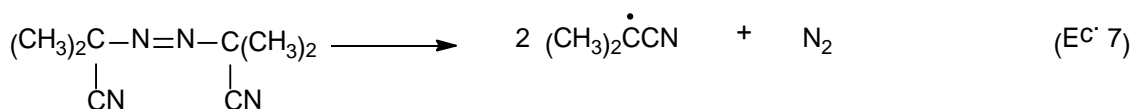
De acuerdo con lo mencionado anteriormente, el enlace simple carbono-carbono no es lo suficientemente débil para someterse a termólisis (por ejemplo, la BDE del etano equivale a 90,2 kcal/mol, [9]). Por consiguiente, la mayoría de las iniciaciones de esta categoría se producen mediante rupturas de enlaces heteroátomo-heteroátomo o carbono-metal. [9]

Los peróxidos (Ec. 5) y azocompuestos (Ec. 6) son algunos de los iniciadores que satisfacen este requisito.



Entre los peróxidos más comunes se encuentran el peróxido de benzoílo, t-butil peroxibenzoato, di-t-butil peróxido, acetil peróxido y t-butilhidroperóxido (TBHP).

Uno de los azocompuestos más frecuentemente utilizado es el 2,2-azobisisobutironitrilo (AIBN), el cual produce radicales isobutironitrilo (Ec. 7). [2], [9] La particular facilidad de descomposición de este iniciador se debe precisamente al efecto estabilizante del sustituyente ciano [2] siendo además la formación de N₂ (caracterizado por un triple enlace fuerte) la fuerza impulsora en el proceso de homólisis. [9]



1.1.1.1.1.2.- Métodos fotoquímicos

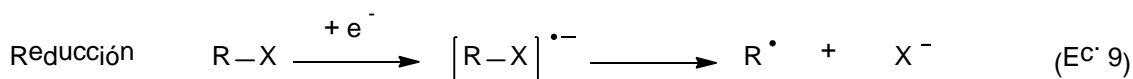
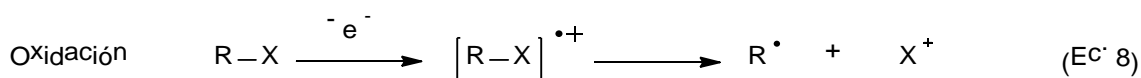
La homólisis de enlaces simples también puede inducirse a temperatura ambiente por medio de luz (particularmente en la región UV del espectro). La homólisis fotoinducida presenta ventajas considerables en comparación con la termólisis, la principal es la posibilidad de ruptura de enlaces fuertes (por ejemplo, carbono-carbono), además de la minimización de reacciones secundarias. [9]

De hecho, es bien conocida la ruptura del enlace O-O de peróxidos o acilperóxidos mediante fotólisis para dar lugar a radicales alcoxi o aciloxi. Otro ejemplo típico es el del AIBN, el cual posee una banda de absorción intensa a una longitud de onda próxima a los 340 nm.

Cabe destacar que la homólisis también puede ser inducida por transferencia de energía. [9] Los fundamentos de este proceso se detallarán en la Sección 1.2.1.1.

1.1.1.1.3.- Métodos redox

Los radicales también pueden ser generados en procesos redox por medio de la oxidación (Ec. 8) o reducción (Ec. 9) de un precursor (RX) adecuado. [9]



En el caso de la oxidación, la reacción de iniciación se produce cuando agentes oxidantes como Mn^{3+} , Cu^{2+} y Fe^{3+} abstraen un electrón del precursor radicalario para generar radicales.

En cambio, agentes reductores como Fe^{2+} , Cu^+ , Ti^{3+} y Sm^{2+} transfieren un electrón al sustrato, dando lugar a radicales en los procesos de reducción. [3]

La transferencia electrónica mediante la cual se producen estas reacciones se detalla en el Capítulo 1.2.

1.1.2.- Clasificación de las reacciones radicalarias

Los radicales pueden intervenir en una gran variedad de reacciones, las cuales típicamente conducen a la conversión de estos en otros más estables o en productos de naturaleza no-radicalaria. Dichos procesos poseen velocidades de reacción características, cuya magnitud está íntimamente relacionada con la reactividad del/los radical (es) involucrado (s) y con la resultante estabilidad del producto. [11]

Los factores clave que influyen en la reactividad radicalaria y que deben ser tenidos en cuenta en el desarrollo de toda síntesis orgánica son entalpía, entropía, efectos estéricos, polaridad y potencial redox. [11] En la Figura 4 se presentan algunas transformaciones radicalarias.

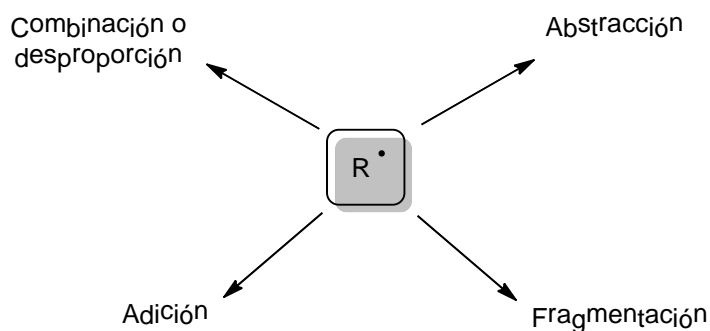


Figura 4. Reacciones radicalarias. [11]

1.1.2.1.- Reacciones entre radicales

Las principales reacciones que se incluyen dentro de esta clasificación son fragmentaciones, reorganizaciones, combinaciones y desproporciones.

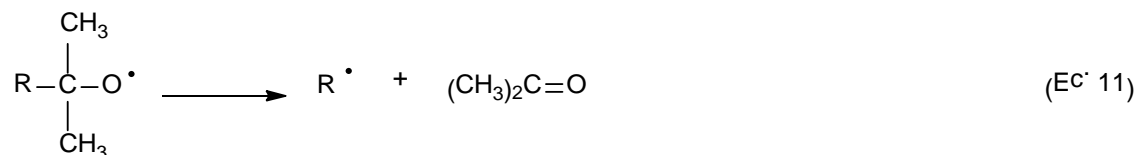
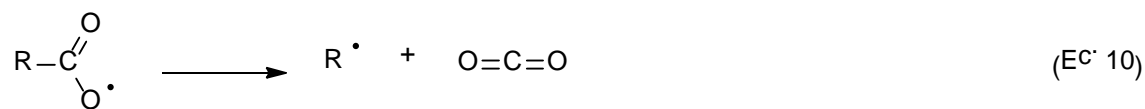
Reacciones de combinación y desproporción

Estas reacciones ya se han descrito previamente (ver reacciones de terminación de una reacción radicalaria en cadena, Sección 1.1.1.1.).

Reacciones de fragmentación

Una reacción de fragmentación se caracteriza por la formación de dos especies a partir de una (un radical) y por consiguiente, es favorecida en términos de entropía. [11]

La mayoría de estas reacciones son escisiones β , como por ejemplo la descarboxilación (Ec. 10) y la fragmentación de radicales alcoxi (Ec. 11), o rupturas en alfa (Ec. 12). [2]



Reacciones de reorganización

Un típico caso de esta clase de reacciones es el de la migración de un grupo vinilo por medio de un intermediario metilciclopropilo (Fig. 5), la cual es más precisamente el resultado de una combinación entre una adición intramolecular y una eliminación. [11]

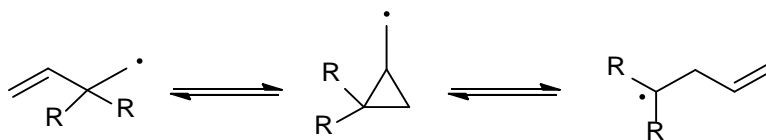


Figura 5. Esquema general de reacciones de reorganización. [11]

1.1.2.2.- Reacciones entre radicales y moléculas neutras

Las reacciones radicalarias más frecuentes son las que se producen entre un radical libre y una molécula estable. [12] De hecho, las reacciones entre radicales y especies no-radicalarias tienen una utilidad sintética significativa, ya que:

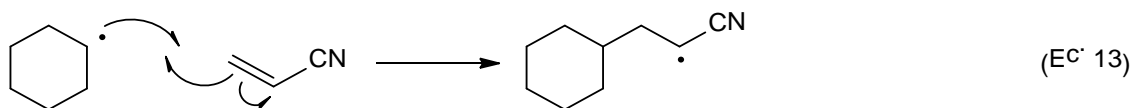
- el carácter radicalario no se destruye durante la reacción; consecuentemente, es posible trabajar con concentraciones catalíticas de iniciadores radicalarios.
- la concentración de especies no-radicalarias puede ser fácilmente controlada. [5]

Las principales reacciones de un radical con una molécula neutra (o molécula “de capa cerrada” [13]) implican: (a) donación de un electrón del radical a la molécula; remoción de (b) un electrón y (c) un grupo de átomos de la molécula por parte de la especie radicalaria; (d) adición del radical a la molécula.

El resultado de cualquiera de estas reacciones convierte a la molécula en una especie radicalaria, con el posible desarrollo posterior de una cadena que involucra la formación de radicales libres. [12] Básicamente, las reacciones típicas entre radicales y moléculas neutras son la **adición**, la **sustitución** y la **transferencia electrónica** (esta última se tratará en el Capítulo 1.2).

1.1.2.2.1.- Reacciones de adición

Las reacciones radicalarias de adición (Ec. 13) son consideradas unas de las más importantes en términos de utilidad sintética. Los radicales se adicionan fácilmente a enlaces π y, desde el punto de vista termodinámico, la fuerza impulsora del proceso es la formación de un enlace σ más fuerte. [6]



La adición de radicales alquilo a alquenos contribuye a la formación de enlaces σ C-C a partir de enlaces π C-C y se caracteriza por su significativa exotermicidad. [11] Un ejemplo de esta clase de reacciones lo constituye la adición de radicales alquilo a alquenos en agua, empleando indio como iniciador radicalario (mediante TE). [5]

Otra clase diferente de adición radicalaria en términos de sustratos es la adición a compuestos carbonílicos α , β - insaturados. [5]

1.1.2.2.2.- Reacciones de transferencia de átomo

Las reacciones de transferencia de átomo abarcan un amplio espectro de reacciones radicalarias de adición, en las cuales los enlaces carbono-heteroátomo o heteroátomo-heteroátomo se adicionan a un grupo funcional portador de enlaces múltiples (alquenos, alquinos, entre otros). El éxito de estas reacciones depende de la debilidad del enlace entre el átomo de carbono y el heteroátomo o grupo que será transferido. [14]

Debido a la importancia de estas reacciones en química radicalaria, se procederá a continuación a dar una breve descripción de dos de ellas: transferencia de átomo de halógeno y transferencia de átomo de hidrógeno.

1.1.2.2.2.1.- Reacciones de transferencia de átomo de halógeno

La transferencia de átomo de halógeno (HAT, de su sigla en inglés) ha sido ampliamente estudiada y utilizada en síntesis orgánica. La adición de un enlace carbono-halógeno a un doble enlace fue promovido por Kharasch y genera nuevos enlaces carbono-carbono y carbono-halógeno en una sola operación (Fig. 6). [5]

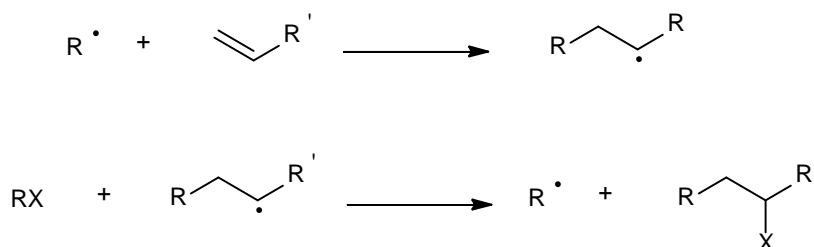


Figura 6. Mecanismo de formación del enlace C-C mediante HAT. [5]

1.1.2.2.2.- Reacciones de transferencia de átomo de hidrógeno

La formación directa de un radical mediante ruptura homolítica de un enlace carbono-hidrógeno es generalmente poco frecuente debido a la relativa estabilidad que caracteriza a dicho enlace. Sin embargo, la transferencia de átomo de hidrógeno es una reacción muy común que consiste en la abstracción de átomos de hidrógeno de moléculas orgánicas por parte de un radical. [15]

La naturaleza electrofílica de la mayoría de los radicales es responsable de que los efectos de su estructura en la velocidad de formación de los mismos sean análogos a los de los carbocationes. Por consiguiente, las velocidades de abstracción radicalaria de átomos de hidrógeno aumentan en el siguiente orden: $1^\circ < 2^\circ < 3^\circ$, coincidente con el correspondiente a la estabilidad de los radicales resultantes. En el caso de las posiciones alílica y bencílica, la abstracción de hidrógeno también es relativamente sencilla dada la estabilización por deslocalización de los radicales formados. [15]

A continuación se muestran dos claros ejemplos que involucran reacciones de adición a un doble enlace y de transferencia de átomo, más precisamente transferencia de átomo de hidrógeno en el primer caso y HAT en el segundo.

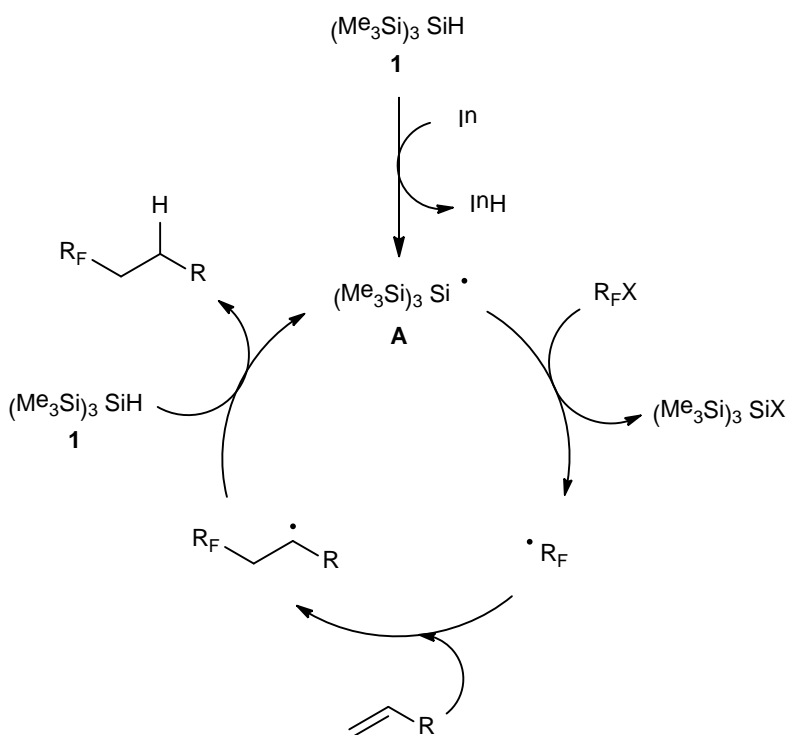


Figura 7. Mecanismo para las reacciones radicalarias de formación de enlace C-C a partir de alquenos y yoduros de perfluoroalquilo en agua, en presencia de $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$. [16]

Barata-Vallejo y colaboradores [16] llevaron a cabo la síntesis de alcanos perfluoralquilados en agua mediante reacciones radicalarias de formación de enlaces C-C intermoleculares basadas en la adición de radicales perfluoralquílicos a alquenos, mediadas por tris- (trimetilsilil) silano $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ (**1**), el cual actúa como donador de átomo de hidrógeno, e iniciadas por descomposición de azocompuestos.

En el mecanismo que se muestra en la Figura 7, el radical trimetilsililo $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si}^\bullet$ (**A**), producto de la descomposición térmica del iniciador (In) (1,1'- azobis (ciclohexanocarbonitrilo) (ACCN), por ejemplo), abstrae un átomo de halógeno (yodo o bromo) de $\text{R}_\text{F}\text{X}$. El radical $^\bullet\text{R}_\text{F}$ resultante reacciona más rápidamente con el alqueno que con el hidruro de silicio (**1**), dando lugar al aducto radicalario perfluoralquilado. Este abstrae luego un átomo de hidrógeno del silano (**1**), generando el alcano perfluoralquilado y regenerando de ese modo el radical sililo (**A**), lo cual contribuye a la propagación de la cadena. [16]

Por otra parte, los mismos autores llevaron a cabo la adición radicalaria de yoduro de perfluorobutilo (**2**) a alquenos ricos y pobres en electrones y a alquinos, mediante iniciación fotoquímica en agua (Fig. 8). A diferencia del caso expuesto anteriormente, la ausencia de un dador de átomo de hidrógeno ($(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$) en el medio de reacción permitió la HAT, obteniéndose de este modo los haluros (yoduros) de alcanos y alquenos perfluoralquilados respectivos con buenos rendimientos. [17]

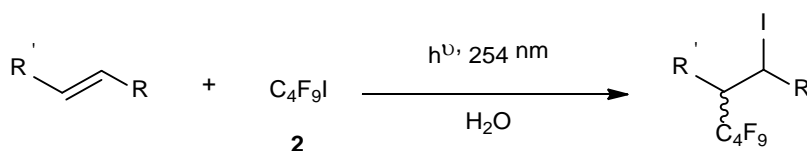


Figura 8. Adición radicalaria de yoduro de perfluorobutilo a alquenos mediante iniciación fotoquímica en agua. [17]

1.1.2.2.3.- Reacciones de sustitución

Las reacciones de sustitución son, al igual que las de adición, unas de las transformaciones de mayor utilidad en síntesis orgánica.

En el caso particular de los sistemas aromáticos, la sustitución radicalaria aromática es una reacción atractiva para la síntesis de una amplia variedad de compuestos, dada la posibilidad de empleo de una gran diversidad de grupos funcionales como fuentes de radicales.

Las sustituciones radicalarias en sistemas aromáticos pueden, en términos generales, discurrir mediante reacciones de sustitución nucleofílica radicalaria o por sustitución homolítica aromática (HAS, de su sigla en inglés).

1.1.2.3.1.- Reacciones de sustitución nucleofílica radicalaria

La sustitución nucleofílica radicalaria unimolecular ($S_{RN}1$) es una reacción que involucra a radicales y radicales aniones como intermediarios. [18]

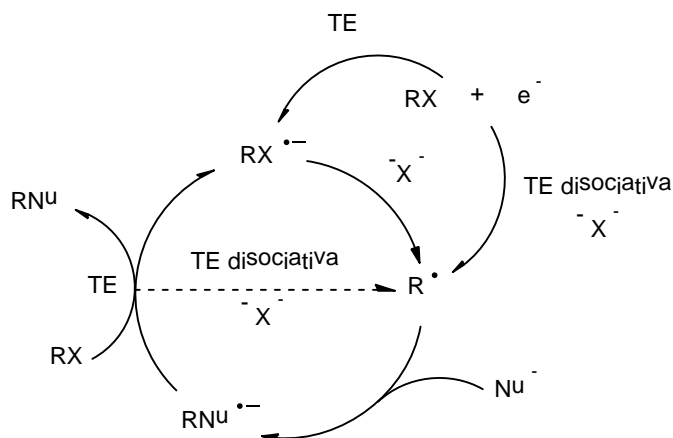


Figura 9. Mecanismo de una $S_{RN}1$. [18]

En la Figura 9 se presenta el mecanismo de una $S_{RN}1$ y en la Figura 10 las etapas de iniciación y propagación correspondientes.

En la etapa de iniciación (Fig. 9), el radical anión del sustrato ($RX^{\bullet-}$) puede formarse mediante transferencia electrónica (proceso que se verá en detalle en el Capítulo 1.2) desde el nucleófilo o desde una fuente adecuada de electrones. Esta reacción es en rigor una *disociación concertada*, en la cual la formación del radical anión $RX^{\bullet-}$ y la fragmentación del mismo para generar el radical R^{\bullet} y el anión X^- del grupo saliente (halógeno) correspondientes ocurren de modo simultáneo. El radical R^{\bullet} puede posteriormente reaccionar con el nucleófilo (Nu) y el resultante radical anión del producto de sustitución, $RNu^{\bullet-}$, genera (por medio de una transferencia electrónica al sustrato) los intermediarios requeridos para así continuar el ciclo de propagación de una reacción en cadena. [18]

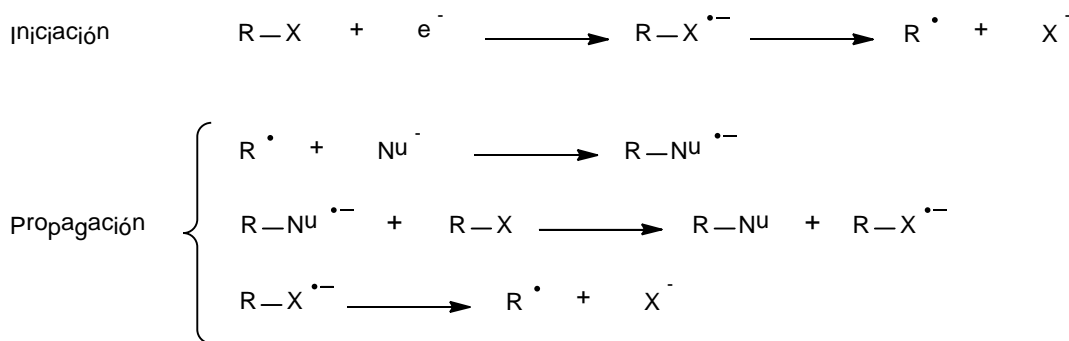


Figura 10. Etapas de iniciación y propagación de una $S_{RN}1$. [2]

La iniciación puede ocurrir por transferencia electrónica, sea esta espontánea, térmica o fotoinducida, lo cual dependerá de la relación entre la afinidad electrónica del sustrato y el potencial de oxidación del nucleófilo. Otra posible vía de iniciación de una reacción $S_{RN}1$ involucra a sales inorgánicas, siendo el ion ferroso uno de los más utilizados. [18]

1.1.2.2.3.2.- Reacciones de sustitución homolítica aromática

La sustitución homolítica aromática ha sido estudiada exhaustivamente debido a su significativa utilidad sintética. [19]

En términos generales, la misma consiste en el reemplazo de un grupo saliente X (un átomo de H) por un radical en el anillo aromático del benceno (Fig. 11). En el mecanismo generalmente aceptado, la adición de un radical R^\bullet a un sustrato aromático (más precisamente a una posición no-sustituida del anillo) conduce a la formación de un intermediario denominado radical ciclohexadienilo [19] y a la pérdida posterior de un átomo de hidrógeno (H^\bullet) en un proceso de re-aromatización. [20]

Esta última propiedad mecanística es la que diferencia a la HAS de la sustitución electrofílica aromática (EAS, de su sigla en inglés), de la cual es considerada su análogo radicalario. [20]

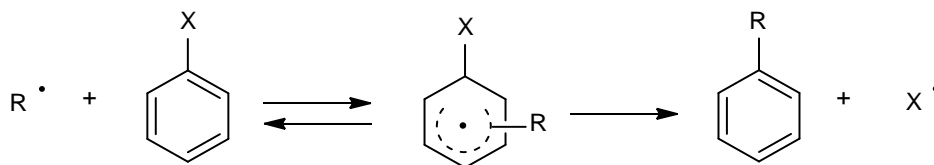


Figura 11. Esquema de una sustitución homolítica aromática, donde $X = \text{H}$. [19]

El mecanismo de esta reacción y sus particularidades, así como también las aplicaciones de la misma se detallan en el Capítulo 1.3.

1.2.- Reacciones de transferencia electrónica. Fotocatálisis

1.2.1.- Reacciones de transferencia electrónica

El presente capítulo tiene por finalidad introducir las reacciones de transferencia electrónica, las cuales constituyen la base de los procesos estudiados y del mecanismo propuesto en este trabajo, así como también la fotocatálisis, metodología de iniciación en todos estos casos.

Adicionalmente, las características de las reacciones de perfluoralquilación de núcleos aromáticos cuyo análisis se desarrolla en el Capítulo 4 satisfacen en gran medida los principios que rigen la Química Verde, un área emergente a la cual se le ha dedicado una sección especial en este capítulo.

“Uno de los procesos elementales más simples en solución es el intercambio de un electrón entre dos especies químicas”. Esta afirmación enunciada por Ebersson representa un concepto fundamental para muchas áreas de la química: la transferencia de un electrón influye en forma decisiva en la reactividad de los compuestos. [21]

Las reacciones de transferencia electrónica implican la transferencia de un electrón desde una región denominada “donadora de electrón” a otra, denominada “aceptora de electrón”. Dichas regiones pueden pertenecer a una misma entidad molecular (TE intramolecular), o bien a dos entidades moleculares diferentes (TE intermolecular). [22]

En el caso de una TE intermolecular, los dadores de electrones (D) y los aceptores de electrones (A) forman pares reactivos, los cuales se encuentran formando un complejo intermolecular denominado complejo de encuentro o complejo aceptor-espaciador-dador (AED) [23], de acuerdo con la Ecuación 14.



En dicho complejo de encuentro (intermolecular), ambas entidades moleculares se hallan en contacto, o bien separadas por una distancia pequeña comparada con el diámetro de las moléculas del disolvente, y rodeadas por varias capas de moléculas de este último; la capa más interna es la denominada “caja” del solvente. [22]

Las moléculas pueden eventualmente colisionar y experimentar otras colisiones posteriores dentro del complejo de encuentro, el cual en consecuencia también suele llamarse “de colisión”. El acoplamiento efectivo entre las entidades moleculares para posteriormente dar lugar a la TE depende de las propiedades energéticas y electrónicas tanto del espaciador como del medio circundante al complejo de encuentro. [24]

En la Figura 12 se esquematiza el sistema AED en cuestión, en el cual el espaciador está representado por moléculas de solvente o por una unión (“puente”) molecular en los casos de complejos de encuentro intermolecular o intramolecular, respectivamente. [24]

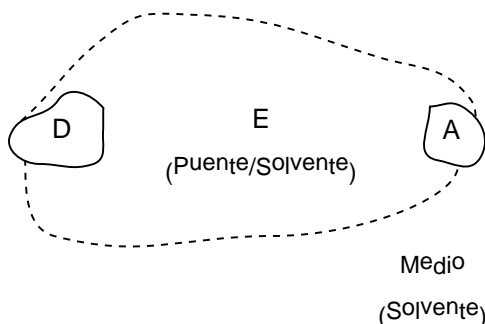
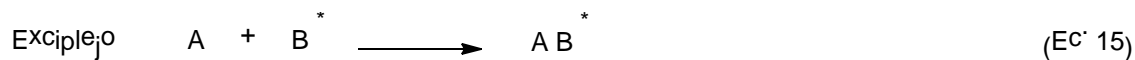


Figura 12. Esquema de un sistema genérico aceptor-espaciador-dador (AED). [24]

Si una de las especies está excitada, la excitación ocurre normalmente antes de la formación del complejo de encuentro, el cual podrá representar un exciplexo o excímero, siendo el primero (Ec. 15) un complejo formado por la interacción de una entidad molecular excitada con otra especie de diferente estructura en su estado fundamental; y el segundo (Ec. 16) un complejo formado por la interacción de una entidad molecular excitada con otra especie de la misma estructura en su estado fundamental. [22] Ambos actúan como intermediarios en reacciones fotoquímicas. [21]

Alternativamente, la formación del exciplexo puede producirse con posterioridad a la del complejo de encuentro, es decir, este último es excitado a modo de unidad.

Durante el tiempo de vida del complejo de encuentro, los reactantes pueden chocar varias veces para formar complejos de colisión, y experimentar, entonces, cambios estructurales y electrónicos. [22]



La transferencia electrónica desempeña un rol central en una gran diversidad de procesos tanto químicos como biológicos (fotosíntesis, respiración aeróbica) y físicos [24], a través de la generación de valiosos intermediarios no solo en fase gaseosa, sino también en solución y en estado sólido. [25] Este carácter fundamental de la TE se atribuye al electrón, mínima unidad de carga responsable de la formación de todo enlace químico. [26]

1.2.1.1.- Reacciones de transferencia electrónica fotoinducida

La transferencia electrónica fotoinducida (TEF) es una de las reacciones más importantes de las que se producen en el estado excitado. [25]

Los estados excitados de los compuestos orgánicos se caracterizan por sus valiosas propiedades desde el punto de vista sintético, especialmente las redox, las cuales resultan ser superiores a las de los estados fundamentales correspondientes. [27]

La excitación lumínica constituye entonces una estrategia adecuada para la generación de radicales. Por una parte, ciertos cromóforos como los grupos carbonílicos y los compuestos aromáticos con grupos atractores de electrones son eficientes aceptores de electrones en sus correspondientes estados excitados y pueden en consecuencia oxidar sustratos tales como alquenos, compuestos aromáticos, aminas, entre otros. En cambio, moléculas portadoras de grupos dadores de electrones actúan como agentes reductores en sus estados excitados. [4]

Además, una molécula en estado excitado posee energía en exceso, lo cual le permite intervenir en reacciones altamente endotérmicas cuando la iniciación se produce en el estado fundamental. [2] Es por ello que la idoneidad de la iniciación fotoquímica ha quedado demostrada en la amplia variedad de aplicaciones que posee en síntesis orgánica.

La importancia de la transferencia electrónica en fotoquímica es conocida desde la época de los estudios realizados por Marcus y Hush y por Weller y colaboradores; sin embargo la temática fue abordada experimentalmente por primera vez en la década de 1970.

Estos trabajos de investigación se vieron favorecidos con el desarrollo simultáneo de métodos de análisis transiente de alta resolución, como la espectroscopía laser resuelta en el tiempo (ESR, de su sigla en inglés) y la polarización nuclear dinámica químicamente inducida (CIDNP, de su sigla en inglés), que posibilitaron el estudio de procesos que transcurren en un lapso de tiempo del orden de los nanosegundos (ns) o picosegundos (ps), y consecuentemente obtener información de la cinética de dichos procesos y de la naturaleza de los intermediarios reactivos. [21]

Básicamente, la TEF se define como un proceso fotoquímico en el cual se produce una *transferencia electrónica* (no de energía) entre una especie no absorbente que se encuentra en su estado basal de energía y una especie capaz de absorber luz. [28] Dependiendo de la acción de dicha especie excitada como donador o aceptor de electrones, la TEF se denomina reductiva u oxidativa. [22]

La transferencia electrónica fotoinducida puede esquematizarse del siguiente modo (Fig. 13):

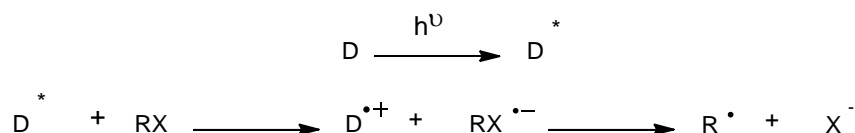


Figura 13. Esquema de un proceso de transferencia electrónica fotoinducida. [29]

Debido a la influencia que ejercen en la efectividad del proceso TEF ciertos factores que intervienen en la generación, vida media, y destrucción de los estados fotoexcitados, se procederá a continuación a analizar dichos elementos recurriendo al diagrama de Jablonski (Fig. 14), el cual representa las transformaciones de energía (y los correspondientes niveles energéticos involucrados) resultantes de la absorción y emisión de radiación por una molécula. [30]

Cuando una especie absorbe un cuanto de luz de una cierta energía $h\nu$ emitida por la fuente, se excita a un nivel vibracional particular de uno de los estados electrónicos singlete (denominados aquí S_1 y S_2), en los que un electrón está en un orbital de energía más elevada que la del estado fundamental.

Dichos estados excitados singlete, los cuales se caracterizan por presentar todos los espines electrónicos apareados, se generan por irradiación directa porque las moléculas en el estado fundamental son singletes (exceptuando ciertos casos) y la excitación sigue la ley de conservación de espín, según la cual las transiciones entre estados de diferente multiplicidad están prohibidas. Por consiguiente, la conversión del estado fundamental singlete (S_0) en el primer triplete excitado (T_1), en el cual los electrones poseen espines paralelos (desapareados), es sumamente improbable (transición prohibida). [2], [30]

Si la molécula excitada se halla en el estado S_2 (o en cualquier estado singlete S más alto), caerá al estado singlete excitado de menor energía (S_1) mediante una serie de transiciones no radiantes denominadas *conversión interna* y *relajación vibracional*. Este *decaimiento no radiativo* implica la disipación de energía vibracional (sin emisión de luz) por transferencia de la misma desde la especie excitada hacia moléculas del entorno (incluidas las del disolvente) a través de colisiones.

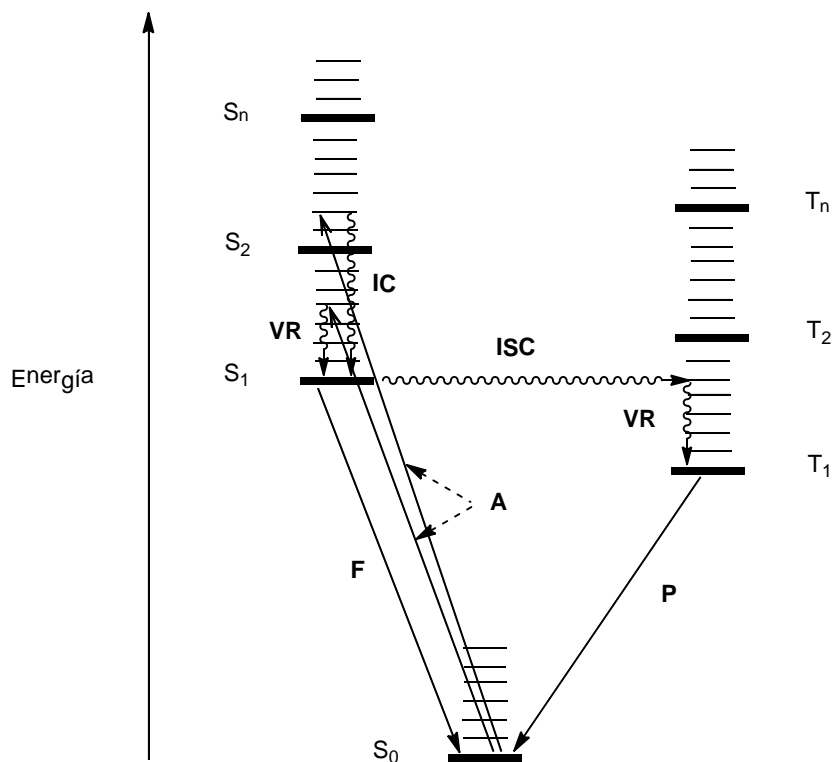


Figura 14. Diagrama de energía de Jablonski [†]. [8], [30]

Una vez en el estado excitado singlete S₁, la molécula puede seguir distintos caminos:

1) puede retornar al estado basal S₀ mediante desactivación térmica (conversión interna y relajación vibracional). [2], [30]

†

- S: singlete; T: triplete. S_n y T_n ≥ 3 corresponden a estados excitados superiores S y T, respectivamente.
- A: absorción. $t = 10^{-15} \text{ s}^{-1}$

IC: conversión interna, de su sigla en inglés. $t = 10^{-12} - 10^{-6} \text{ s}^{-1}$

ISC: cruzamiento intersistema, de su sigla en inglés. $t = 10^{-12} - 10^{-6} \text{ s}^{-1}$

VR: relajación vibracional, de su sigla en inglés. $t = 10^{-13} - 10^{-12} \text{ s}^{-1}$

F: fluorescencia. $t = 10^{-9} - 10^{-7} \text{ s}^{-1}$

P: fosforescencia, del inglés. $t = 10^{-6} - 10^{-3} \text{ s}^{-1}$

- Los estados con diferente multiplicidad de espín se ubican en columnas separadas.
- Los procesos de excitación y relajación se indican por medio de flechas.
- Las transiciones no radiantes se representan mediante flechas onduladas.
- Las transiciones radiativas se representan mediante flechas rectas.
- En los casos más habituales, el estado fluorescente es el estado excitado *singlete* de menor energía, el estado fosforescente es el estado *triplete* de menor energía, y el estado fundamental es un singlete.
- La excitación es una transición vertical, es decir, el núcleo conserva la geometría correspondiente al estado fundamental, de acuerdo con el principio de Franck-Condon. [2]

2) puede someterse a un proceso no-radiativo denominado *cruzamiento intersistema* que implica la inversión del espín del electrón para lograr la transición al primer estado excitado triplete T_1 . [2], [30]

3) puede decaer desde el nivel vibracional más bajo al estado fundamental S_0 mediante emisión de luz, una *transición radiativa*.

La velocidad de emisión puede ser alta para transiciones entre estados electrónicos de igual multiplicidad (es decir, decaimiento desde el estado excitado S_1 hacia el estado basal S_0), pero es algo menor cuando se produce entre estados cuyas multiplicidades son diferentes (retorno desde el nivel vibracional más bajo del estado excitado T_1 al estado basal S_0). Estos dos procesos se conocen como *fluorescencia* y *fosforescencia*, respectivamente. [2], [30]

4) puede reaccionar fotoquímicamente. Sin embargo, las vidas medias de T_1 son del orden de 10^{-4} a 10 segundos; por consiguiente la mayor persistencia del estado triplete T en comparación con la de S_1 (vida media aproximada: 10^{-8} s) es el motivo por el cual la mayoría de las reacciones fotoquímicas ocurren a través del estado excitado triplete. [2], [30]

Del análisis del diagrama de Jablonski surge una cuestión relacionada con las características del mecanismo por el cual se producirá la TEF en un sistema particular: la transferencia electrónica fotosensibilizada.

En muchas moléculas el cruzamiento intersistema no resulta lo suficientemente efectivo debido a reacciones secundarias que se producen cuando estas se encuentran en el estado excitado singlete, o bien el cruzamiento intersistema no se produce espontáneamente luego de la excitación de la molécula en su estado fundamental, lo cual en ambos casos limita la ocurrencia de la reacción. También puede suceder que la molécula dadora de electrones no es capaz de absorber la radiación.

En consecuencia, la fotosensibilización constituye una alternativa a la excitación directa de las moléculas. La misma consiste en la intervención en el sistema de una especie o entidad molecular denominada sensibilizador (dador de energía, S). Cada una de dichas especies posee una energía característica en el estado excitado triplete, la cual es transferida a la molécula de reactivo (aceptor de energía, A), con la consecuente transición del reactivo a su estado excitado correspondiente, mientras que el fotosensibilizador se desactiva al trascender al estado fundamental. [2], [8], [30]

A continuación se muestra el mecanismo de fotosensibilización (Fig. 15):

k_{te} la constante de velocidad para la transferencia electrónica fotoinducida; y k_{-te} la constante de velocidad para la transferencia electrónica inversa.

Como se indicara en la sección anterior, la formación de un complejo de encuentro (o complejo AED) constituye la primera etapa, luego de la cual se produce una activación térmica o fotoquímica del sistema [D, A] en cuestión, en el cual existe una asociación entre D y A a través de un enlace (D---A). El resultado inmediato es la generación de un complejo de transferencia de carga (CTC, de su sigla en inglés) $[D^{\bullet+}, A^{\bullet-}]$ o par iónico de contacto cuyo destino es crítico para la reactividad final. [23]

En el caso de la activación fotoquímica objeto de estudio de esta sección, el CTC $[D^{\bullet+}, A^{\bullet-}]$ es resultado de la excitación directa del complejo AED en su estado energético basal (es decir, la transferencia electrónica se produce luego de la formación de un exciplexo; vía II), o bien se genera a partir de colisiones (a) entre el aceptor excitado y el dador (vía I) o (b) entre el dador excitado y el aceptor (vía III). Es decir, tanto el aceptor en la vía I como el dador en la vía III sufren supresión de la fluorescencia por parte de la otra especie con la cual formará el CTC (Fig. 18). [23]

Luego de la transferencia electrónica que da lugar al CTC, la siguiente etapa consiste en la disociación del complejo en los correspondientes radicales iónicos $[D^{\bullet+}, A^{\bullet-}]$ y en el escape de la caja del solvente para completar el proceso de TE. [32]

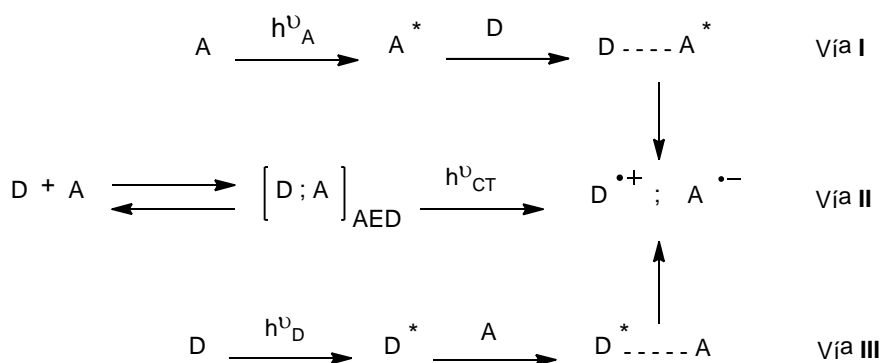


Figura 18. Mecanismos de TEF entre las especies aceptora (A) y dadora (D). [23]

La influencia del solvente en el proceso de TE puede resumirse en el análisis efectuado por Kavarnos y Turro. [28] Luego de la formación del CTC, las moléculas de solvente tienden a reorientarse en respuesta a cambios electrónicos. Por consiguiente, los solventes polares resultan más efectivos al favorecer la estabilización de las cargas de los radicales iónicos, pudiendo eventualmente contribuir a un debilitamiento de la “unión” entre ambos en dicho complejo. Contrariamente, en solventes no polares la estabilización es significativamente menor y entonces la

unión en cuestión es comparativamente fuerte, lo cual aumenta la probabilidad de desactivación del exciplexo a través de vías radiativas y no-radiativas. [28]

1.2.1.2.- Unión halógeno

Teniendo en consideración las características del mecanismo propuesto para las reacciones de síntesis objeto de estudio de este trabajo y, por otra parte, el contexto de los procesos de formación de complejos de transferencia de carga analizados previamente en este capítulo, la introducción al concepto de unión halógeno resulta fundamental para la comprensión del mecanismo en cuestión.

El átomo de hidrógeno es el sitio aceptor de electrones por excelencia, y la unión hidrógeno es por consiguiente la interacción no-covalente más frecuente en procesos tanto químicos como biológicos. Por su parte, los átomos de halógeno también se desempeñan eficientemente como aceptores, y entonces la interacción que estos generan presenta características similares a las de la unión hidrógeno. [33]

De acuerdo con la definición de la IUPAC, una unión halógeno (XB) es una interacción netamente atractiva, de naturaleza no-covalente, entre una región electrofílica asociada a un átomo de halógeno y una región nucleofílica, ubicadas estas en la misma entidad molecular o en entidades diferentes. La segunda región puede ser un par de electrones solitario de una base de Lewis o los electrones π de un sistema insaturado. [34]

En general, la unión halógeno se representa del siguiente modo:



Figura 19. Representación general de una unión halógeno (XB). [34]

donde X es el átomo de halógeno electrofílico (ácido de Lewis), B es un dador de densidad electrónica (base de Lewis), y R es típicamente un átomo de carbono, nitrógeno o halógeno.

Es decir, R-X es la especie dadora de la unión halógeno y B, la base de Lewis, es el aceptor de la unión halógeno. [35] A través de la unión halógeno, entonces, se produce la cesión de densidad electrónica desde una base de Lewis neutra o aniónica (por ejemplo, N, O, S, P, electrones π) hacia un átomo de halógeno.

La direccionalidad y linealidad de la unión halógeno son características distintivas de esta interacción. De hecho, la aproximación a 180° del ángulo entre los enlaces covalente y no-covalente del sistema R-X----B aumenta proporcionalmente a la fuerza de la unión halógeno.

Un aspecto influyente en la unión, más precisamente, en su fuerza, es la longitud de la misma: la naturaleza atractiva de la unión halógeno puede ocasionar entre un 10 y un 35% de acortamiento de la distancia interatómica entre los átomos involucrados en la unión (X y B) y una correspondiente elongación del enlace covalente R-X. [34]

La fuerza de la unión halógeno tiende a aumentar con la electronegatividad del grupo R, así como también con la polarizabilidad del átomo de halógeno X en el siguiente orden: $F < Cl < Br < I$. [35]

Las interacciones conocidas actualmente bajo el nombre de *unión halógeno* han sido objeto de discusión desde el siglo XIX [35], época en la cual se investigaron complejos de cloro, bromo y yodo con aminas.

La unión halógeno posee un rol clave en diversas áreas. Por ejemplo, Metrangolo, Resnati y colaboradores demostraron mediante información estructural la formación de estos complejos en procesos de reconocimiento molecular, plegamiento y estabilización de proteínas. [35]

Otra aplicación de la unión halógeno que ha adquirido un creciente interés en la última década es la síntesis de cristales líquidos, la cual explota ciertas características sobresalientes de estas interacciones como son la fuerza, especificidad y direccionalidad. [36] Por último, desde comienzos de la década de 1990, distintos grupos de investigación han aplicado las propiedades de la unión halógeno en la construcción de materiales conductores y magnéticos. [36]

En resumen, las aplicaciones de la unión halógeno en solución están experimentando un crecimiento y expansión acelerados conforme se profundiza la comprensión de sus características. [12]

1.2.1.2.1.- El átomo de yodo en la unión halógeno

Los antecedentes del estudio de la unión halógeno involucrando a una molécula de yodo se remontan a aproximadamente 200 años atrás, cuando el aducto $I_2 \cdots NH_3$ fue sintetizado por primera vez por J. J. Colin. Más de 50 años después, la proposición de la estructura para dicho complejo permitió la comprensión de la interacción entre I_2 y NH_3 .

Adicionalmente, los estudios de espectroscopía UV-visible suministraron información valiosa relativa al potencial de la molécula de yodo como dador de unión halógeno. [34]

El yodo se caracteriza por su capacidad aceptora de electrones y por ser, además, mejor dador de unión halógeno que los restantes miembros del grupo VII, generando interacciones más fuertes y direccionales.

Al igual que los otros halógenos, su habilidad como aceptor de densidad electrónica aumenta con la creciente electronegatividad del átomo (R) al cual se encuentra unido, en el siguiente orden: $X-I > C(sp)-I > C(sp^2)-I > C(sp^3)-I$ (X = halógeno). [34] Un típico caso de esta propie-

dad acentuada en el átomo de yodo es en los compuestos fluoroalquílicos, debido a la fuerte electronegatividad de los átomos de flúor sustituyentes. [37]

La formación de complejos de transferencia de carga entre el yodo y diversas clases de grupos dadores de electrones como compuestos aromáticos, aminas policíclicas, aromáticas y alifáticas ha sido estudiada en profundidad [38], así como también la cinética de dicho proceso. [39]

En términos generales, el CTC se genera a partir de la interacción entre el orbital molecular desocupado más bajo (LUMO, de su sigla en inglés) del yodo y los electrones π de un compuesto aromático o un par de electrones no enlazante de una molécula n-dadora, de acuerdo con la teoría de Mulliken. [39]

Gracias a las propiedades descritas previamente, el yodo se caracteriza por formar uniones halógeno también en los sistemas biológicos, siendo requerido para la biosíntesis de hormonas tiroideas implicadas en la regulación del ritmo metabólico. De hecho, es reconocida la interacción entre la tiroglobulina y sus receptores mediante uniones halógeno de la clase C-I...O=C. [37]

1.2.2.- Fotocatálisis

Hasta comienzos del siglo XX, la percepción de que la irradiación podía intervenir favorablemente en una reacción, se hallaba instalada en gran parte de la comunidad científica.

Fue Giacomo Ciamician el primero en estudiar en profundidad el efecto de la luz en ciertas reacciones químicas (1900–1920). En la misma época, un avance decisivo fue el reconocimiento del rol de los estados electrónicamente excitados en las reacciones fotoquímicas, es decir, de los “isómeros electrónicos” de los estados basales, caracterizados por su reactividad intrínseca. Esta definición fue presentada por Bodenstein en 1914, si bien adquirió amplia difusión como concepto mucho tiempo después. [40]

El mayor interés en reacciones fotoquímicas de compuestos orgánicos floreció a principios de la década de 1960, momento a partir del cual muchas reacciones de gran utilidad sintética fueron reportadas, convirtiendo de este modo a la fotoquímica en una herramienta valiosa para la química orgánica. [2]

En 1912, G. Ciamician propuso la utilización conjunta de luz y fotocatalizadores en reacciones químicas. Desde entonces, numerosos estudios centrados en el empleo de catalizadores metálicos y orgánicos capaces de absorber luz han contribuido a la síntesis de nuevos fármacos y materiales poliméricos. [41] Más recientemente, el campo de la fotocatálisis ha experimentado un “renacimiento”, caracterizado por el desarrollo de nuevas metodologías de activación y síntesis. [42]

La fotocatálisis es el área de la catálisis que abarca el conjunto de reacciones que se promueven, o cuya velocidad se altera, por la absorción de luz por parte de una especie química denominada fotocatalizador.

De acuerdo con Shaw [42], los mecanismos más comunes de fotocatálisis son:

- transferencia de energía
- catálisis fotoredox
- excitación de compuestos organometálicos
- transferencia de átomo fotoinducida.

Con respecto a la catálisis fotoredox, esta es definida como reacciones redox fotoquímicas en las cuales complejos de metales de transición o compuestos orgánicos convierten la energía lumínica en energía química al transferir o aceptar un electrón de un sustrato en sus correspondientes estados excitados (TEF). [8], [41], [42]

La verdadera utilidad de los catalizadores fotoredox reside en su capacidad para actuar como agentes reductores y como oxidantes desde su estado fotoexcitado [41] (las moléculas en su estado excitado poseen una mayor reactividad como consecuencia de la alteración en la distribución electrónica de sus orbitales [43]) de un amplio espectro de sustratos y bajo diversas condiciones de reacción. [41]

Básicamente, las características que presenta un catalizador fotoredox para actuar como tal en un proceso fotoquímico son:

- la energía absorbida, resultado de su excitación por absorción de luz, deberá conservarse al término de la secuencia de reacciones en las cuales interviene como catalizador.
- su reacción con el sustrato ocasionará leves modificaciones en su estructura original, de modo de asegurar la recuperación de la misma en el posterior proceso de transición a su estado electrónico fundamental. [44] Es decir, al igual que un catalizador que interviene en reacciones térmicas, un catalizador fotoredox se regenerará, en este caso en una reacción de TE auxiliar, dentro del ciclo de reacciones. [8]
 - fotoestabilidad en ausencia del sustrato. [44]
 - el tiempo de vida del estado excitado debe ser suficiente para favorecer la reacción de TE sobre las clásicas vías de desactivación [41] (ver Sección 1.2.1.1.).

Entre los años 2008 y 2009, los trabajos de MacMillan, Yoon y Stephenson vinculados a estrategias de síntesis mediante el empleo de catalizadores fotoredox, demostraron el gran potencial de estas reacciones en síntesis orgánica [45], dando así comienzo a una era de desarrollo vertiginoso en el campo de la catálisis fotoredox, lo cual ha quedado demostrado en las innumerables publicaciones de valiosas contribuciones a esta nueva área. [46]

1.2.2.1.- Mecanismo general

El mecanismo general de la catálisis fotoredox se muestra en las Figuras 20 y 21.

La primera etapa consiste en la absorción de un fotón por el fotocatalizador (PC, de su sigla en inglés) en la región visible o UV del espectro, la cual promoverá un electrón desde un nivel energético inferior a un orbital de mayor energía, dando lugar a una especie excitada [41] (hállese la misma en el estado excitado singlete o triplete luego de un cruzamiento intersistema).

Posteriormente, dicha especie interviene en un proceso redox mediante dos posibles vías, dependiendo de las condiciones de reacción y de las propiedades del fotocatalizador. Ambas vías se caracterizan por consistir en reacciones de TE:

- supresión reductiva (vía I, Figs. 20 y 21) del estado excitado del fotocatalizador (PC^{n*} , en el caso de un catalizador metálico; POC^* , en el caso de un organocatalizador), en la cual una especie dadora Q (supresor, de su sigla en inglés) de electrones le transfiere un electrón. Como resultado, se obtiene un fotocatalizador reducido (PC^{n-1} en el caso de un catalizador metálico; $POC^{\cdot-}$, en el caso de un organocatalizador), el cual luego se regenera (PC^n , en el caso de un catalizador metálico; POC , en el caso de un organocatalizador) mediante oxidación en presencia de grupos atradores de electrones, completando de este modo el ciclo catalítico. [41]

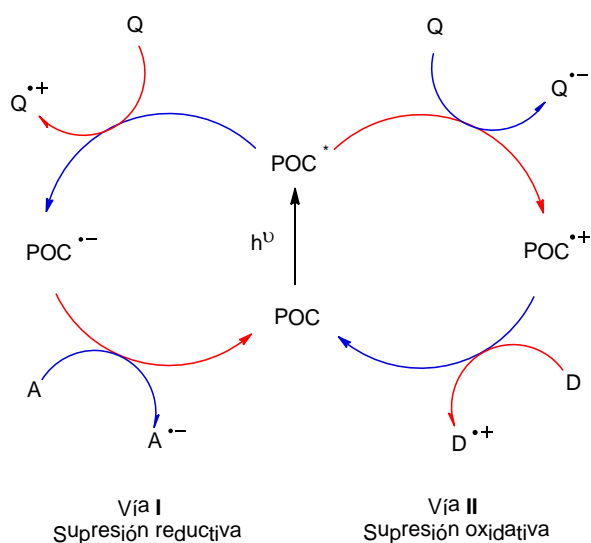


Figura 20. Mecanismo de catálisis fotoredox mediada por un fotocatalizador orgánico o fotoorganocatalizador (POC, de su sigla en inglés). [43], [47], [48], [49] Los procesos de oxidación se representan en color rojo y los de reducción en color azul.

- supresión oxidativa (vía II, Figs. 20 y 21) del estado excitado del fotocatalizador (PC^{n*} , en el caso de un catalizador metálico; POC^* , en el caso de un organocatalizador), en la cual este transfiere un electrón a una especie atradora Q (supresor, de su sigla en inglés) de elec-

trones. Como resultado, se obtiene un fotocatalizador oxidado (PC^{n+1} en el caso de un catalizador metálico; POC^{*+} , en el caso de un organocatalizador) el cual luego mediante reducción por grupos dadores de electrones se regenera (PC^n , en el caso de un catalizador metálico; POC , en el caso de un organocatalizador), completando de este modo el ciclo catalítico. [41]

En las Figuras 20 y 21 se indican, para cada una de las vías, los compuestos que pueden intervenir en las distintas etapas del mecanismo. La especie con la cual el fotocatalizador excitado reacciona mediante TEF se convertirá en un radical catión Q^{*+} o en un radical anión Q^{*-} , dependiendo de las características de la vía de supresión (reductiva u oxidativa, respectivamente). [48] En el caso de la vía reductiva, la especie que transfiere un electrón al fotocatalizador excitado (Q) se conoce comúnmente como *donor sacrificial* [48] (ver Sección 1.2.2.3.), mientras que esta misma especie (D) puede regenerar al fotocatalizador oxidado en la vía oxidativa.

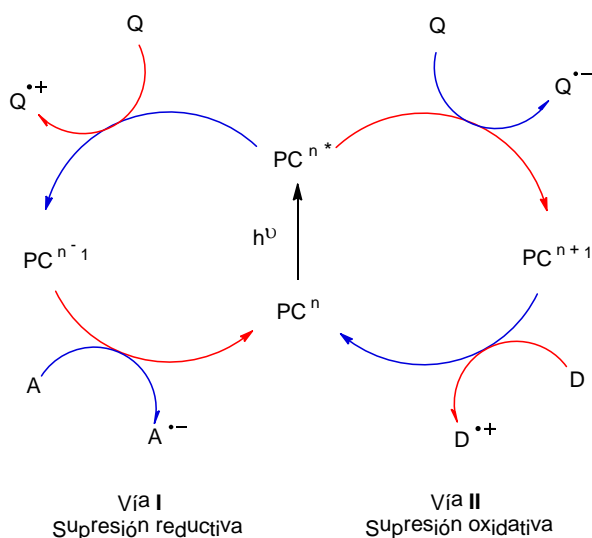


Figura 21. Mecanismo de catálisis fotoredox mediada por un fotocatalizador metálico (PC^n). [43], [47], [48], [49] Los procesos de oxidación se representan en color rojo y los de reducción en color azul.

En el marco del mecanismo cíclico de fotocatálisis, resulta imperativo realizar una aclaración relacionada con la etapa regenerativa, por medio de la cual se completa el ciclo. Cuando la especie fotoactiva (reducida u oxidada), reacciona de modo irreversible, no podrá regenerarse y, consecuentemente, no podrá intervenir en otro ciclo de reacciones. En este caso nos referimos a un **fotoiniciador**. [8]

1.2.2.2.- Clases de fotocatalizadores

En el contexto de las reacciones estudiadas en este trabajo, se procederá a detallar brevemente los principales fotocatalizadores. Para mayor información respecto de dichos fotocatalizadores de interés, referirse al Capítulo 1.3.

Estos son generalmente moléculas que pueden captar energía para, desde sus correspondientes estados excitados, intervenir en reacciones escasamente probables en caso de hallarse en su estado energético fundamental. [49]

Las propiedades químicas y físicas de la mayoría de los catalizadores fotoredox han sido estudiadas exhaustivamente, demostrándose la capacidad de modelación de las mismas mediante la introducción de cambios en la estructura molecular. Por ejemplo, la bromación del colorante orgánico fluoresceína (producto: Eosina Y (**7**)) ocasiona un desplazamiento del máximo de absorbancia (de 450 a 539 nm) y una disminución del máximo potencial de reducción de la especie original. [41]

A partir de las publicaciones de Yoon y colaboradores, MacMillan y colaboradores y Stephenson y colaboradores, dos grupos de fotocatalizadores, los complejos organometálicos y los colorantes orgánicos (Fig. 22) han sido objeto de numerosos estudios y aplicaciones, dado su eficiente desempeño en reacciones de síntesis bajo irradiación con luz visible. [42]

Con respecto a los **complejos organometálicos**, la mayoría de las transformaciones fotoredox en síntesis orgánica descritas en la literatura emplean complejos de metales de transición, en especial rutenio (Ru) e iridio (Ir), principalmente debido a la facilidad con que dichos complejos pueden ser modificados y a los relativamente elevados potenciales redox de sus estados excitados, en comparación con otros metales de transición, entre los cuales destacan cobre (Cu) y paladio (Pd). [41] Otras dos clases de complejos metálicos que actúan como catalizadores fotoredox, aunque han recibido menor atención, son las ftalocianinas y porfirinas metálicas, las cuales comparten algunas propiedades, principalmente estabilidad en los estados tanto oxidado como reducido.

Por su parte, los **colorantes orgánicos** pertenecen a un grupo más amplio de catalizadores conocidos como fotocatalizadores orgánicos o fotoorganocatalizadores. Entre ellos, la familia de los xantenos fue identificada por MacMillan y colaboradores como uno de los candidatos más prometedores, siendo la Eosina Y (**7**) (colorante ácido fluorescente) el compuesto con mayor potencial como fotocatalizador de entre ellos. [47]

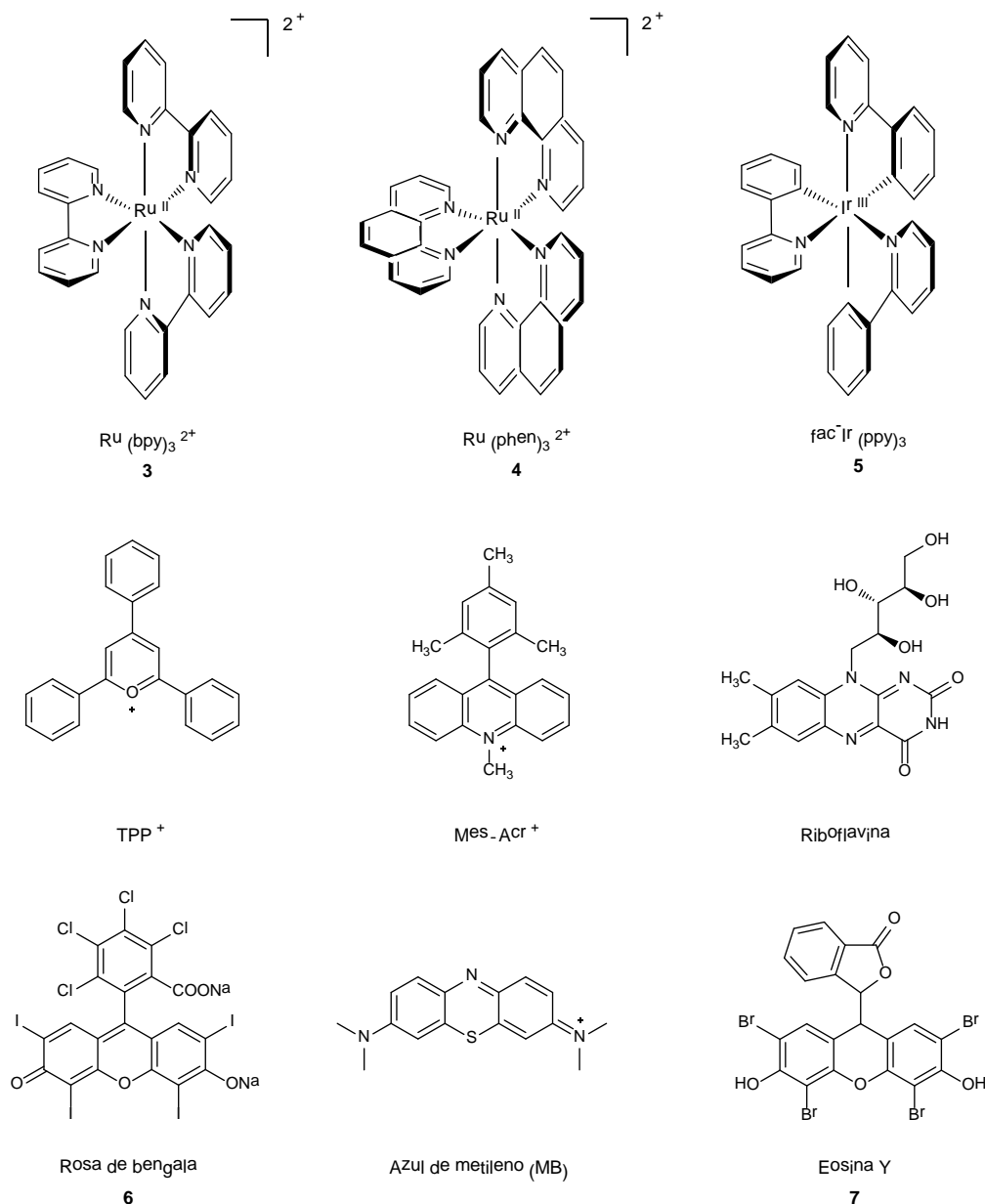


Figura 22. Ejemplos de algunos catalizadores fotoredox comunes. [42], [50], [51]

Una de las reacciones que ha sido más estudiada en el marco de la catálisis fotoredox es la adición radicalaria a enlaces C-C insaturados de alquenos, alquinos y compuestos aromáticos. [45]

1.2.2.3.- El donador sacrificial

Como se mencionara anteriormente, un donador sacrificial es una entidad molecular que actúa como dadora de electrones en un proceso de transferencia electrónica fotoinducida y que no se regenera en un proceso de reducción subsiguiente. [22] Debido a sus bajos potenciales de

oxidación, las aminas alifáticas constituyen un grupo poderoso de dadores de electrones en los procesos de TEF, y, por consiguiente, actúan como donores sacrificiales (mediante supresión reductiva) en reacciones de catálisis fotoredox. [52]

De hecho, la aplicación de esta función de las aminas en procesos como reducción del CO₂ y escisión de la molécula de agua fue un incentivo al estudio exhaustivo de las reacciones de TE entre fines de la década de 1970 y comienzos de la década de 1980. [53]

Los radicales cationes de los grupos amino resultantes de este proceso son especies transientes altamente reactivas, motivo por el cual es ampliamente reconocida su utilidad en síntesis de diversos compuestos orgánicos nitrogenados.

Los principales intermediarios a los cuales dan lugar los radicales cationes en cuestión son básicamente iones iminio electrofílicos y α-amino radicales nucleofílicos. [53]

En la Figura 23 se representa la reactividad de los compuestos amino mediante los distintos procesos en los cuales se encuentran involucrados sus intermediarios.

La supresión reductiva (i) del estado excitado del fotocatalizador organometálico (PCⁿ⁺) por una amina se rige por los potenciales de reducción de ambos; debiendo el potencial de la amina ser menos positivo que el del estado excitado del fotocatalizador.

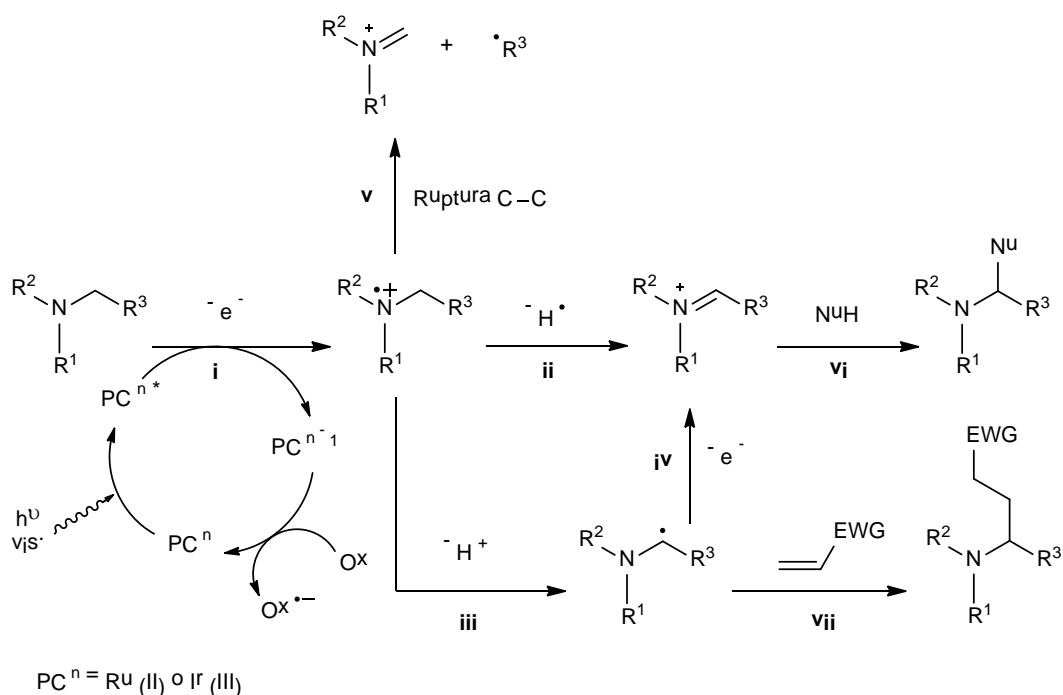


Figura 23. Reactividad de una amina alifática terciaria en un proceso de catálisis fotoredox.

[53]

Una vez formado, el radical catión de la amina puede presentar, en términos generales, tres clases de reactividad.

La primera consiste en la pérdida de un átomo de hidrógeno para generar un ion iminio (**ii**), con la condición de la presencia de un buen aceptor de H^\bullet en el medio de reacción. [53] El empleo de radical catión como fuente de radicales H^\bullet ha sido aplicado a un gran número de reacciones de reducción en presencia de luz visible, tales como deshalogenaciones, ciclaciones radicalarias y reducción de azidas aromáticas y cetonas.

La segunda clase de reactividad implica la desprotonación del radical catión (**iii**), dando lugar al α -amino radical, fuertemente reductor, el cual en consecuencia se oxidará al ion iminio a través de una nueva TE (**iv**). [53]

En aminas terciarias, la oxidación de un grupo amino resulta en un descenso notable del pKa de los hidrógenos en posición alfa a dicho grupo, y, por consiguiente, el radical catión tenderá a transferir un protón, para dar lugar a un intermediario radicalario (α -amino radical). [8], [54] En cambio, las aminas primarias y secundarias tienden a desprotonarse selectivamente en el enlace N-H, cuya acidez es mayor a la del enlace alfa C-H. [8]

La última clase de reactividad se relaciona con la ruptura del enlace C-C en posición α al grupo amino (**v**), dando lugar al radical libre $\bullet R^3$ y a un ion iminio.

El ion iminio, un electrófilo potente, es susceptible al ataque nucleofílico (NuH) para generar nuevos enlaces (por ejemplo C-C, C-N y C-O) en posición α al átomo de nitrógeno (**vi**). [41] De hecho, la química de los iones iminio se caracteriza por presentar un amplio espectro de aplicaciones. [53]

Contrariamente, el α -amino radical es nucleofílico y entonces tenderá a adicionarse (**vii**) a alquenos deficientes en electrones (es decir, que poseen grupos atradores de electrones (EWG, de su sigla en inglés)) para formar enlaces C-C (también en posición α al grupo amino). [53]

Entre las aminas alifáticas terciarias de reconocida utilidad como donores sacrificiales se encuentra la N,N,N',N'- tetrametiletilendiamina (TMEDA, **8**), una base orgánica líquida e incolora que actúa eficientemente como agente reductor de grupos metileno y formilo. [55]

Su estructura molecular (Fig. 24) es responsable de su notable habilidad para desempeñarse como aditivo en una amplia variedad de reacciones y como ligando bidentado. [55]

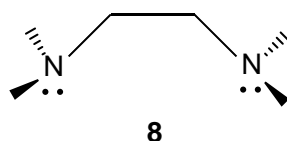


Figura 24. Estructura de N,N,N',N'- tetrametiletilendiamina (TMEDA). [56]

De hecho, esta última propiedad ha sido explotada en la producción de semiconductores de TiO_2 , al contribuir al aumento en la eficiencia de films de TiO_2 en procesos fotocatalíticos en presencia de luz visible: el dopaje del semiconductor con bajas concentraciones de TMEDA en la síntesis del mismo mediante un proceso sol-gel disminuye la brecha energética entre las bandas de valencia y de conducción. En este caso, el efecto quelante de TMEDA consiste en la formación de enlaces fuertes con los átomos de Ti del semiconductor. [56]

1.2.3.- Química Verde y fotocatalisis

En el año 2016 se cumplió el 25° aniversario del nacimiento del ámbito de la Química Verde, cuyo eje fundamental ha sido el logro de la sustentabilidad de los procesos (seguros y ambientalmente benignos) a través del abordaje estratégico de los conocimientos y principios científicos disponibles [57], así como también de aquellos en vías de desarrollo.

Entre las tecnologías que satisfacen esta creciente demanda, la fotoquímica ha demostrado su potencialidad, siendo el empleo de luz visible su mayor fortaleza. Los recientes avances en esta área, en asociación con los procesos de síntesis orgánica, han sido adjudicados principalmente a los trabajos de MacMillan, Stephenson, Yoon, entre otros.

El empleo de catalizadores fotoredox consistentes en complejos organometálicos o colorantes orgánicos es aún en la actualidad objeto de investigación debido, precisamente, a su observancia de los principios que rigen el ámbito de la Química Verde. [41]

1.2.3.1.- Introducción a la Química Verde

El concepto de “Química Verde” fue acuñado a comienzos de la década de 1990 por P. Anastas y colegas de la US EPA, quienes la definieron como “la invención, diseño y aplicación de productos químicos y procesos con el fin de reducir o eliminar el empleo y generación de sustancias peligrosas”. [1]

La Química Verde es un área emergente que ha recibido gran interés en las últimas dos décadas debido a su capacidad para complementar eficientemente procesos químicos innovadores con beneficios económicos, sociales y ambientales [58], es decir, para desarrollar transformaciones sustentables en todos los aspectos. Está regida por doce principios [1], [58], introducidos en el año 1998 por P. Anastas y J. Warner, todos ellos dirigidos al diseño de procesos ambientalmente benignos. A los fines de este trabajo, y en el marco de las reacciones objeto de estudio, se mencionarán aquellos principios considerados, a criterio, más relevantes:

- Prevención. La minimización en la generación de residuos es preferible a la descontaminación.

- Economía atómica. Este concepto, también referido como “eficiencia atómica”, tiene por finalidad una mejora en el rendimiento de reacción, e implica el diseño de procesos que maximicen la cantidad de reactivos y materiales de partida convertidos en el producto final, teniendo como parámetro de reacción ideal aquella que incorpora en el producto la totalidad de átomos de los reactivos.
- Síntesis químicas menos peligrosas y/o tóxicas. Las metodologías sintéticas deben (sin alterar su eficiencia) utilizar y generar sustancias que posean mínima o nula toxicidad para la salud humana y no resulten perjudiciales para el medioambiente.
- Auxiliares inocuos. El empleo de estas sustancias debe minimizarse en la medida en que sea posible, y, en caso de ser requeridas, no deberán ser tóxicas.
- Eficiencia energética. El objetivo es minimizar el consumo de energía. Por lo tanto, resulta imprescindible el diseño de reacciones químicas o sistemas que no requieran un uso energético intensivo, o bien que dichos procesos transcurran bajo condiciones (temperatura y presión) atmosféricas. Otra posibilidad es el empleo de fuentes alternativas de energía, o de reactivos que contribuyan a la reducción de la barrera energética de una determinada reacción, como se verá más adelante en este capítulo.
- Catálisis. La eficiencia de una reacción se verá favorecida por la presencia de catalizadores.
- Procesos intrínsecamente seguros.

1.2.3.2.- La fotocatálisis: un proceso ambientalmente sustentable

La primera evidencia de la interconexión entre la Química Verde y la fotocatálisis fue proporcionada por G. Ciamician a comienzos del siglo XX, quien consideraba que, al igual que sucede en el proceso natural de la fotosíntesis, la utilización de luz solar en reacciones “verdes” mediadas por fotocatalizadores posibilitaría la conversión de energía lumínica en energía química en el laboratorio. [59]

Los principales motivos por los cuales la catálisis fotoredox ha sido altamente valorada, en términos de sustentabilidad, como una poderosa herramienta en síntesis son:

- condiciones de reacción benignas (por ejemplo, temperatura ambiente, presión atmosférica).
- conversión de energía lumínica en química (al igual que proponía Ciamician) mediante la intervención de complejos orgánicos de metales de transición o colorantes orgánicos. [60]
- la excitación del fotocatalizador mediante irradiación con luz visible contribuye a superar fácilmente la elevada energía de activación requerida para el proceso, lo cual de lo contrario demandaría condiciones drásticas de iniciación (métodos térmicos). [40] Esta contribución

se debe al elevado potencial redox del fotocatalizador en el estado excitado, el cual facilita los procesos de TEF entre este y los sustratos.

- la sustitución de luz UV de alta energía (a cuyo empleo típicamente se atribuye la presencia de reacciones secundarias causantes de descensos en los rendimientos del proceso) por luz visible es altamente beneficiosa. [61] A pesar de que el contenido energético de la luz visible es comparativamente inferior al de la radiación UV, el mismo es suficiente para superar barreras de activación, escindir ciertos enlaces y generar intermediarios reactivos en un amplio espectro de procesos de síntesis.

- la generación *in situ* de especies transientes, tanto reductoras como oxidantes, en el mismo sistema de reacción, previene el empleo de agentes redox estequiométricos. [51]

Es por ello que las últimas décadas han sido testigo de avances significativos en la utilización de luz visible para la promoción de reacciones en síntesis orgánica y la generación de un amplio espectro de intermediarios reactivos, así como además de los esfuerzos centrados en la producción de fármacos y materiales mediante procesos fotocatalíticos. Otras dos áreas que han experimentado una serie de modificaciones durante los últimos años, encaminadas hacia su mejora en términos de eficiencia y sustentabilidad, son las vinculadas a la producción de hidrógeno a partir de la reducción fotocatalítica de agua y a las técnicas de tratamiento destinadas a la remoción de contaminantes del aire y el agua.

1.2.3.2.1.- Fotocatalizador: ventajas de los colorantes orgánicos

En vista de los rasgos característicos que distinguen a los procesos “verdes” o sustentables de síntesis del resto de las transformaciones químicas, resulta imperativo, en el caso particular de la catálisis fotoredox, el empleo de un catalizador no-tóxico y reutilizable o que no ocasione inconvenientes en su disposición final.

Es por ello que a pesar de las ventajas que ofrecen los complejos de metales de transición (principalmente en términos de eficiencia de reacción), los colorantes orgánicos han demostrado ser superiores en ciertos aspectos: no contienen metales que puedan resultar tóxicos para la salud humana y el ambiente, son intrínsecamente seguros, son económicos y fácilmente adquiribles, poseen una elevada absortividad molar en la región visible del espectro (y por lo tanto pueden ser excitados mediante fuentes renovables como la luz solar), y son fácilmente removidos de las corrientes de agua. Sin embargo, una de las principales limitaciones que poseen es la dificultad de recuperación luego de su utilización. [40]

La cantidad de trabajos de investigación centrados en el estudio de esta clase de fotocatalizadores ha crecido exponencialmente. [40]

Dentro de las diversas clases de colorantes orgánicos que existen, la familia de los xantenos es una de las más utilizadas como catalizadores fotoredox. La estructura molecular de estos colorantes consiste en un núcleo de xanteno con grupos aromáticos cromóforos. Las propiedades espectroscópicas de cada uno de los miembros de esta familia dependerán de la sustitución en el núcleo de xanteno. [62]

1.2.3.2.1.1.- Rosa de bengala

El Rosa de bengala (RB, **6**, Fig. 22) es un colorante violeta oscuro perteneciente a la familia de los xantenos. Sus elevados coeficiente de absorptividad molar en la región visible del espectro y potencial de reducción en el estado triplete excitado [63], conjuntamente con la solubilidad en medios polares (incluyendo agua) [64], han sido motivo de empleo de este colorante como agente reductor en procesos de TEF. [63]

Tabla 1. Propiedades físicas, electroquímicas y espectroscópicas del Rosa de bengala. [48], [66] E_T = energía correspondiente al estado triplete excitado; λ_F = longitud de onda de máxima emisión de fluorescencia.

Propiedades del Rosa de bengala (RB)			
Nombre IUPAC	4,5,6,7- Tetrachloro- 2',4',5',7'- tetraiodofluorescein disodium salt		
M (g/mol)	1017,65	ϕ_{ISC} ($^1RB \rightarrow ^3RB$)	0,80
Solubilidad en agua	+	ϕ producción oxígeno singlete	0,79
ϵ_{max} (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	59272,26	E_{red} (POC / POC⁻)	-0,78
λ_{max} (nm)	547	E_{ox} (POC²⁺ / POC)	1,09
λ_F (nm)	560 - 585	E[*]_{red} (POC[*] / POC⁻)	0,99
E_T (kJ mol ⁻¹)	165,0 - 176,1	E[*]_{ox} (POC²⁺ / POC[*])	-0,68

Adicionalmente, RB es un eficiente fotosensibilizador debido al alto rendimiento cuántico ($\phi_{ISC} \sim 1$) de formación del estado triplete excitado mediante cruzamiento intersistema [64] y al tiempo de vida de este estado (notablemente superior al del estado singlete excitado). [65]

Un típico ejemplo de este rol es la generación de oxígeno singlete [64], un agente oxidante clave en procesos de tratamiento de aguas residuales (ver Sección 1.2.1.1.).

En la Tabla 1 se resumen algunas de las principales propiedades del Rosa de bengala.

El potencial del Rosa de bengala como fotosensibilizador ha conducido a estudios de aplicación de dicha propiedad en terapia fotodinámica de tumores [63], así como también en la producción fotocatalítica de hidrógeno a partir de agua [65].

1.2.3.2.2.- La lámpara de bajo consumo

En el contexto de las reacciones en las cuales se centraliza este trabajo, el empleo de lámparas de bajo consumo como fuente de irradiación representa un avance significativo en la trayectoria de la catálisis fotoredox hacia la observancia de todos los rasgos de sustentabilidad de un proceso.

Hacia 1983, dos compañías europeas líderes en fabricación de lámparas introdujeron en el mercado una nueva clase de lámpara fluorescente que con el transcurso de los años se convertiría en la base de un grupo de productos innovadores en la tecnología de estos artefactos: la lámpara fluorescente compacta (CFL, de su sigla en inglés). [67]

Estas lámparas, también conocidas vulgarmente como “*lámparas de bajo consumo*”, se hallan ampliamente disponibles en el mercado, siendo su rasgo distintivo la capacidad de ahorro de electricidad. Es esta eficiencia energética lo que ha convertido a las CFL en una alternativa atractiva.

1.2.3.2.2.1.- Características generales

Los principios operacionales básicos de las lámparas fluorescentes han permanecido inalterados por más de 50 años; sin embargo, se han introducido ciertas modificaciones orientadas a la mejora en el desempeño. Una de ellas ha sido, precisamente, la lámpara fluorescente compacta. [68]

Los cinco componentes básicos de una CFL son [68]: bulbo y base; electrodos; gas de relleno (típicamente argón); mercurio (su presencia es responsable de una eficacia luminosa superior al 90% para un amplio rango de temperaturas); recubrimiento de sustancias fosforescentes en las paredes internas de la lámpara.

En términos generales, cuando se aplica un voltaje apropiado, se produce una corriente que fluye entre los electrodos y a través del gas de relleno (mezcla de vapor de mercurio con argón), el cual emite radiación, mayormente en la región UV del espectro, la cual produce la excitación y subsiguiente emisión de luz de las especies del recubrimiento fosforescente. [69]

Un avance relevante en el incremento de la eficiencia de las CFL ha sido el desarrollo de los recubrimientos internos “tri-fosforescentes”, responsables de prácticamente la totalidad de la luz visible emitida por la lámpara fluorescente compacta. Dichos materiales luminiscentes son

por lo general sólidos inorgánicos activados por elementos pertenecientes a la clase de tierras raras. Estos, como consecuencia de la exposición a la radiación ultravioleta, emiten luz en las regiones de longitud de onda correspondientes a los colores rojo, azul y verde del espectro visible, respectivamente, cuya combinación resulta en la emisión de luz blanca. [67], [70]

1.2.3.2.2.- Ventajas

Durante las últimas décadas se ha producido una mejora en el rendimiento, eficiencia, vida útil y costo de las lámparas fluorescentes compactas. [71] En la actualidad, existe en el mercado una gran variedad de lámparas de bajo consumo, cada una de ellas adaptadas a distintos voltajes, temperaturas y aplicaciones. [67]

Un aspecto a destacar de esta última generación de CFLs es el mínimo contenido de mercurio (elemento esencial en el óptimo desempeño de las lámparas) que poseen, aproximadamente 4 mg.

En comparación con las lámparas incandescentes tradicionales, las CFL consumen aproximadamente un 75% menos de energía y su duración aproximada es de entre 6000 y 15000 horas, mientras que las primeras suelen tener una duración nominal de hasta 1000 horas. [71] Por consiguiente, el reemplazo de lámparas incandescentes por lámparas fluorescentes compactas genera dos claros beneficios: amortización de costos y ahorro energético. [70]

1.3.- Perfluoralquilación radicalaria de núcleos aromáticos

1.3.1.- Compuestos perfluoralquílicos

Los radicales perfluorados han desempeñado un rol significativo en la historia de la química radicalaria. El primer registro de la intervención de un radical perfluoralquílico en un proceso de síntesis data de 1933, en el cual Swarts obtuvo, entre otros productos, $\text{CF}_3\text{-CF}_3$ a partir de la electrólisis de una solución de ácido trifluoroacético (TFA, de su sigla en inglés). Sin embargo, los estudios de mayor relevancia en el área de la química de radicales organofluorados se produjeron luego del trabajo de Kharasch relativo a la adición de CCl_4 a alquenos mediante un mecanismo radicalario en cadena, entre ellos el de Hazeldine acerca de la química del yoduro de trifluorometilo. [72]

El reconocimiento de las diferencias de reactividad entre los radicales fluorados y sus análogos hidrocarbonados fue un acontecimiento fundamental en la comprensión de la estructura y reactividad de los primeros. En 1961 quedó demostrada la electrofilicidad del radical trifluorometilo (CF_3) [72] y con el transcurso del tiempo, muchos trabajos de investigación contribuirían del mismo modo a la química de estos compuestos.

Los compuestos perfluoralquílicos han sido objeto de intensos estudios durante los últimos 25 años debido a su amplia variedad de aplicaciones en distintas áreas de la química. [5]

1.3.1.1.- Radicales perfluorados

1.3.1.1.1.- Generalidades del átomo de flúor

El átomo de flúor es el 13° elemento más abundante en la corteza terrestre (abundancia relativa de 0,027%), en la cual se encuentra predominantemente como fluoruro de calcio (CaF_2), criolita (Na_3AlF_6) y fluorapatita ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$). [73] Sin embargo, a pesar de su abundancia en la litosfera, la presencia del flúor en compuestos orgánicos de origen natural ha sido evidenciada en muy escasas ocasiones. [73] De hecho, se desconocen rutas metabólicas específicamente dependientes de este elemento. [74]

La incomparable reactividad del átomo de flúor se atribuye en particular a su alto poder oxidante y electronegatividad (3,98 [74]) superior a la del resto de los elementos. [75]

De hecho, esta última propiedad, junto con su radio iónico pequeño (radio de van der Waals = 1,47 Å [76]) y elevada energía de solvatación son responsables de la capacidad del flúor para formar enlaces de hidrógeno fuertes con una amplia variedad de dadores como agua, alcoholes, aminas y amidas. [75]

Otro rasgo contribuyente a su reactividad es la facilidad con la cual la molécula puede escindirse homolíticamente (BDE = 37,8 kcal/mol) y sus elevadas afinidad electrónica (3,448 eV) y energía de ionización (17,418 eV). [74]

1.3.1.1.2.- Propiedades

Los compuestos perfluoralquílicos se caracterizan por sus propiedades únicas, tanto químicas como físicas, las cuales son explotadas en una amplia diversidad de aplicaciones [74] que se verán más adelante.

1.3.1.1.2.1.- Estructura

Los sustituyentes de flúor poseen un efecto notable en la estructura de los radicales alquilo. Como se observa en la Figura 25, el radical metilo ($\dot{\text{C}}\text{H}_3$) es plano, mientras que la geometría del radical trifluorometilo ($\dot{\text{C}}\text{F}_3$) es prácticamente tetraédrica ($\theta = 17,88^\circ$). Sin embargo, los radicales fluorometilo menos sustituidos ($\dot{\text{C}}\text{H}_2\text{F}$, $\dot{\text{C}}\text{HF}_2$) presentan una estructura piramidal. Esta influencia de los sustituyentes de F en la geometría radicalaria se atribuye al efecto σ -inductivo de estos. [72]

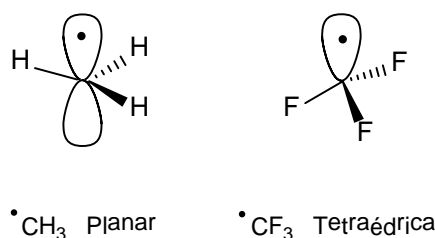


Figura 25. Geometría molecular del radical metilo ($\dot{\text{C}}\text{H}_3$) y del radical trifluorometilo ($\dot{\text{C}}\text{F}_3$). [72]

1.3.1.1.2.2.- Propiedades físicas

Las propiedades físicas de los compuestos perfluoralquílicos son regidas por dos factores principales: (a) la combinación de una elevada electronegatividad y un tamaño comparativamente menor y (b) la resultante polarizabilidad extremadamente baja del átomo de flúor.

La electronegatividad del átomo de flúor es responsable de la significativa polaridad del enlace C-F (momento dipolar $\mu = 1,4$ D aproximadamente), la cual depende del entorno químico de la molécula [74] (Tabla 2).

Por su parte, la baja polarizabilidad y tamaño ligeramente mayor que el del átomo de hidrógeno son otras propiedades del flúor que ejercen influencia en la estructura, propiedades físicas y

especialmente en la reactividad de los radicales perfluorados [74], como se verá más adelante en la Sección 1.3.1.1.2.4.

Tabla 2. Propiedades de los átomos de H y halógenos y de sus enlaces con el átomo de C. [74]
 α = polarizabilidad atómica.

Propiedades de los átomos de H y halógenos					
X	H	F	Cl	Br	I
Longitud de enlace C-X (pm)	109	138	177	194	213
BDE C-X (kcal mol ⁻¹)	98	115,7	77,2	64,3	50,7
Electronegatividad	2,20	3,98	3,16	2,96	2,66
μ C-X (D)	0,4	1,41	1,46	1,38	1,19
Radio de van der Waals (pm)	120	147	175	185	198
α (10 ⁻²⁴ cm ⁻³)	0,667	0,557	2,18	3,05	4,7

Un ejemplo importante del efecto del flúor en las propiedades físicas es el de la influencia de la baja polarizabilidad en las interacciones de van der Waals entre cadenas fluoradas, las cuales resultan ser muy débiles. Como consecuencia de ello, los compuestos perfluoralquílicos poseen bajos puntos de ebullición, en comparación con hidrocarburos de masa molecular similar. Por ejemplo, los puntos de ebullición de *n*-hexano y CF₄ (M = 86 g/mol y 88 g/mol, respectivamente) son -128°C y 69°C, respectivamente. [74] Adicionalmente, la lipofilicidad que se le atribuye a la presencia de átomos de flúor en una molécula se debe principalmente a la baja polarizabilidad de estos. [76] Este último es un aspecto fundamental a considerar en el diseño de compuestos biológicamente activos, puesto que influye directamente en la biodisponibilidad de los mismos. [77]

Otra propiedad física resultante de la interacción intermolecular débil es la extremadamente baja tensión superficial (γ) de los compuestos perfluoralquílicos. De hecho, estos poseen los valores más bajos de entre los compuestos orgánicos líquidos. [74]

1.3.1.1.2.3.- Estabilidad

Uno de los factores influyentes en la estabilidad de los radicales perfluorados es la interacción compleja entre dos efectos que ejercen los átomos de F sustituyentes:

i) *inductivo*: este efecto atractor (denominado σ -inductivo) sobre el carbono radicalario es atribuido a la electronegatividad de los sustituyentes de F portadores de pares de electrones libres.

ii) *de resonancia*: este efecto se produce por deslocalización del electrón desapareado del radical, cuyo orbital molecular ocupado por un solo electrón (SOMO, de su sigla en inglés) interactúa favorablemente con los orbitales portadores de pares de electrones libres de los sustituyentes de F mediante solapamiento orbital.

Paralelamente, las fuerzas de los enlaces C–H, C–C y C–F en los compuestos perfluoralquílicos constituyen también una medida de la estabilidad de los radicales correspondientes.

En la Tabla 3 se encuentran las energías de disociación de enlace correspondientes a los enlaces C-H de metanos y etanos (perfluoro) alquílicos. A partir de estos datos es posible concluir que la estabilidad (y fuerza) del enlace C-H aumenta con el número de sustituyentes de F unidos a un mismo átomo de carbono. [74]

Tabla 3. Energías de disociación de enlace (BDE, kcal/mol) C-H correspondientes a etanos y metanos fluorados. [72]

Enlace C-H	BDE (kcal/mol)	Enlace C-H	BDE (kcal/mol)
CH ₃ -H	104,8 ± 0,2	CH ₃ CH ₂ -H	101,1 ± 1
CH ₂ F-H	101,2 ± 2	CF ₃ CH ₂ -H	106,7 ± 1
CHF ₂ -H	103,2 ± 2	CH ₃ CF ₂ -H	99,5 ± 2,5
CF ₃ -H	106,7 ± 1	CF ₃ CF ₂ -H	102,7 ± 0,5

Lo mismo sucede con la fuerza de enlace C-F, siendo en este caso más pronunciadas las diferencias entre los distintos niveles de sustitución sobre el átomo de C (por ejemplo, CF₃-F, BDE = 130,5 kcal/mol versus 108,3 kcal/mol para CH₃-F). [77]

Este incremento en la estabilidad se refleja en la longitud del enlace C-F, característica directamente relacionada con el solapamiento de orbitales mencionado anteriormente: CH₃F (140 pm) > CH₂F₂ (137 pm) > CHF₃ (135 pm) > CF₄ (133 pm). [74]

1.3.1.1.2.4.- Reactividad

Típicamente, la reactividad de una determinada especie química debe ser analizada en el marco de una reacción o conjunto de reacciones. En el caso particular de los radicales libres, una de las reacciones más importantes es la adición de radicales a enlaces π (principalmente a alquenos).

El factor primario al cual se atribuye la elevada reactividad de los radicales perfluoralquílicos en las reacciones de adición a alquenos ricos en electrones, es la electrofilicidad. [72] Esta propiedad se relaciona íntimamente con la deficiencia en electrones de estos radicales y, consecuentemente, con el efecto inductivo que manifiestan (atracción de densidad electrónica por los átomos de flúor). [72] Es por ello que el carácter electrofílico de los radicales perfluorados aumenta en el siguiente orden: $\cdot\text{CF}_3 \approx 1^\circ < 2^\circ < 3^\circ$. [72]

La influencia del nivel de electrofilicidad en la reactividad de los radicales perfluoralquílicos en las reacciones de adición a alquenos fue reportada por Stefani y colaboradores [78], entre otros.

Se ha observado en solventes orgánicos que las velocidades de adición de radicales $\cdot\text{R}_F$ a alquenos se correlacionan con el potencial de ionización del alqueno (el cual refleja el valor energético del orbital molecular ocupado más alto (HOMO, de su sigla en inglés)). De hecho, la interacción orbital más favorable en el estado de transición para esta reacción entre un radical $\cdot\text{R}_F$ electrofílico y un alqueno es aquella que se produce entre el SOMO del radical y el HOMO del alqueno, produciéndose una polarización (como la de la Figura 26) que estabiliza el estado de transición. [72] Por lo tanto, las velocidades de adición de radicales $\cdot\text{R}_F$ a alquenos deficientes en electrones serán menores a las de adición a alquenos ricos en electrones. [17]

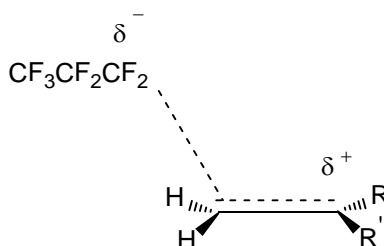


Figura 26. Típico estado de transición polar en la adición de un radical perfluoralquílico a un alqueno rico en electrones. [72]

En conclusión, la electrofilicidad es la propiedad más influyente en la reactividad de los radicales perfluoralquílicos tanto en reacciones de adición a alquenos como en reacciones de sustitución aromática, hecho que explica la elevada reactividad de núcleos aromáticos ricos en electrones hacia los radicales perfluoralquílicos $\cdot\text{R}_F$. [79]

1.3.1.2.- Aplicaciones de compuestos perfluoralquilados

Los compuestos perfluoralquilados han sido objeto de numerosas investigaciones debido a las relaciones estructura-actividad únicas que presentan. [77]

Las primeras aplicaciones industriales de compuestos perfluoralquilados se produjeron a principios de la década de 1930 con la síntesis de los clorofluorocarbonos (CFCs) utilizados como refrigerantes y propelentes de aerosoles y de perfluoropolímeros resistentes al calor y a sustancias químicas agresivas. En 1954, las evidencias del incremento en la actividad biológica de un corticosteroide fluorado en comparación con su precursor no-fluorado expandieron aún más el campo de aplicación de los sistemas fluorados. [77]

El aumento notable en el número de nuevos métodos de síntesis destinados a la introducción de grupos trifluorometilo y perfluoralquilo se debe a la gran diversidad de cambios en propiedades físicas, químicas y biológicas que imparten los átomos de flúor y los grupos perfluoralquílicos a las moléculas orgánicas cuando son incorporados a estas. [76]

A continuación se introducirán algunos ejemplos concretos de aplicaciones de compuestos perfluoralquilados en diversos sectores.

Perfluoralquilación de ácidos grasos y fosfolípidos

Los compuestos anfífilos fluorados han sido investigados extensamente con fines de aplicación tanto industrial (detergentes, repelentes y modificadores de superficie) como biotecnológica (solubilizadores de proteínas). [80] Takagi y colaboradores [80] reportaron la síntesis de ácidos grasos (C₁₈) perfluorooctilados con buenos rendimientos, así como también de fosfolípidos.

Industria de los materiales

Los compuestos perfluoralquilados están adquiriendo una creciente relevancia como herramientas en la mejora de la estabilidad (bajo diversas condiciones) y desempeño de surfactantes, plásticos, membranas, cristales líquidos y materiales para la conversión de energía. [81]

Los polímeros perfluoralquilados constituyen una de las áreas de desarrollo a mayor escala [74] y poseen un amplio espectro de aplicaciones tecnológicas como termoplásticos, elastómeros, recubrimientos, películas delgadas, fluidos y membranas en virtud de sus propiedades únicas: estabilidad térmica y oxidativa; pequeña constante dieléctrica (aislantes eléctricos); energía superficial, inflamabilidad y coeficiente de fricción bajos y permeabilidad a los gases. [76]

Esta industria surgió con el descubrimiento en 1938 del poli (tetrafluoro) etileno (PTFE), mundialmente conocido como Teflon. [74]

A lo largo de los años, el desarrollo de fluoropolímeros ha experimentado una notable evolución en términos de nuevas propiedades, desde membranas para la conducción iónica (por ejemplo el "Nafion[®]" (9), Fig. 27) hasta polímeros con elevado porcentaje de transmitancia (lo que los hace adecuados en formulaciones de pinturas y recubrimientos de colectores solares). [74]

Industria electrónica

La mayoría de los cristales líquidos utilizados en la actualidad en la tecnología LCD contiene flúor. [74] Por otra parte, nuevas resinas perfluoralquiladas, como CYTOP[®] (10) y Teflon[®] AF (11) (Fig. 27), desempeñan un rol esencial en la producción de microchips y fibras ópticas. [77]

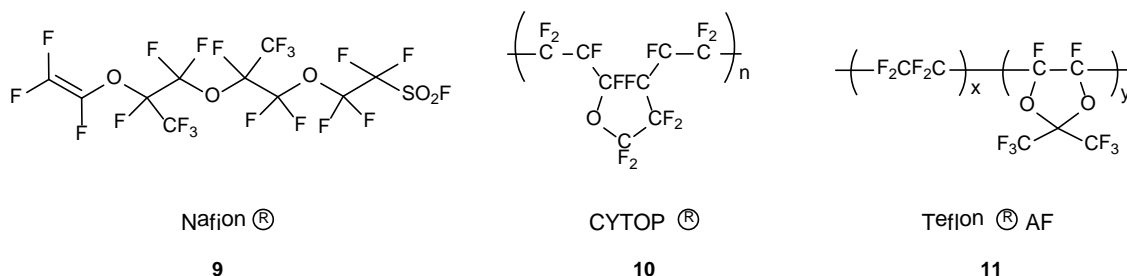


Figura 27. Estructura del fluoropolímero Nafion[®] [74] y de resinas amorfas perfluoralquiladas CYTOP[®] y Teflon[®] AF [77].

Agroquímicos

Los agroquímicos perfluoralquilados disponibles en el mercado incluyen herbicidas (Fig. 28) [74], insecticidas y fungicidas. En ellos, la presencia del flúor en una posición particular de la molécula de agroquímico puede aumentar la estabilidad metabólica de esta o alterar algunas de sus propiedades, tales como lipofilicidad, acidez o basicidad, así como también la afinidad de la molécula a una proteína blanco, interfiriendo de este modo en la acción enzimática. [77]

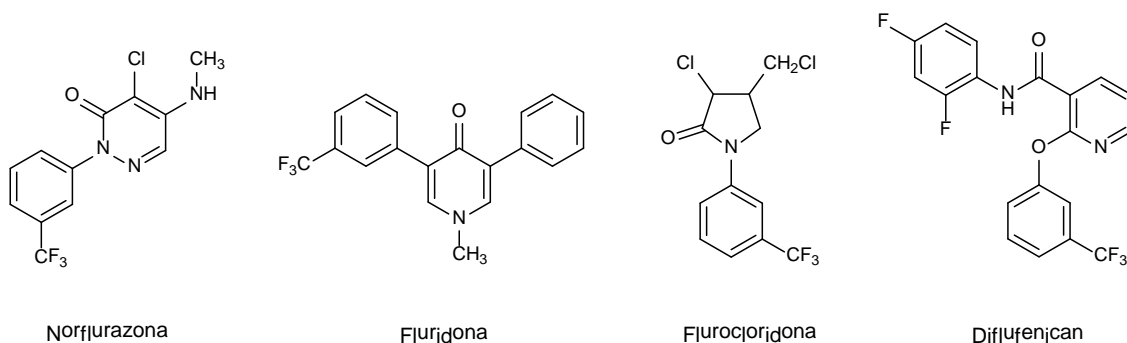


Figura 28. Diferentes herbicidas perfluoralquilados que actúan como inhibidores de la biosíntesis de carotenoides. [74]

Fármacos

La presencia de grupos perfluoralquílicos en fármacos imparte a estos un conjunto de propiedades altamente beneficiosas, las cuales ejercen influencia en las funciones de estos compuestos. [74]

Entre las características influyentes, la fuerte electronegatividad del átomo de flúor tiene un efecto significativo en las propiedades electrónicas del fármaco al cual se ha incorporado el grupo perfluoralquílico; el principal consiste en la modulación de las interacciones electrostáticas entre el fármaco y la estructura blanco. [74]

Con respecto a otra propiedad importante de estos compuestos en la industria farmacéutica, la lipofilidad, ésta afecta decisivamente la resorción de los fármacos, su habilidad para alcanzar los órganos blanco y su distribución final en distintos compartimientos del organismo. [74]

Ejemplos de fármacos que contienen un grupo trifluorometilo en su estructura se presentan en la Figura 29.

12 se emplea como receptor androgénico; **13** como antidepresivo; **14** como agente antiretroviral; **15** como antiartrítico; **16** como receptor estrogénico; **17** se emplea para el tratamiento de cáncer de próstata; **18** para el de esclerosis múltiple; **19** para el de leucemia mieloide crónica y **20** para el tratamiento de hipercolesterolemia.

En cambio, la presencia de sustituyentes perfluoralquílicos es en general poco frecuente en fármacos, siendo el grupo pentafluoroetilo (C_2F_5) el único que ha comenzado a utilizarse en esta industria. [82]

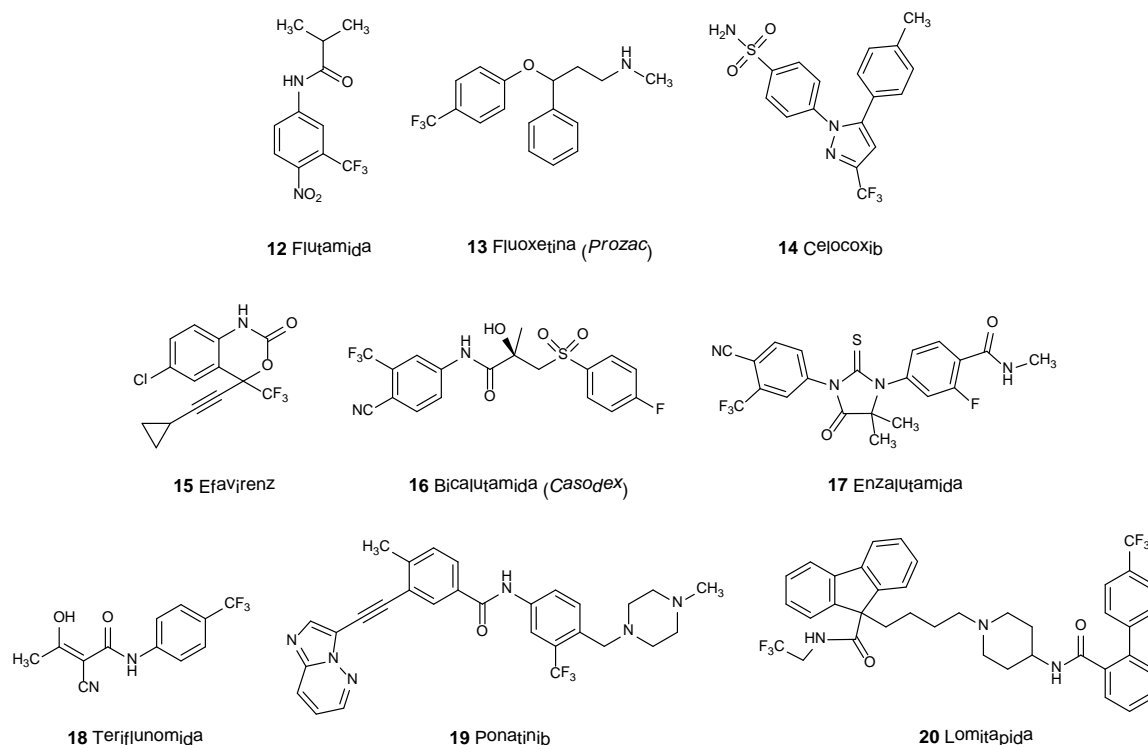


Figura 29. Ejemplos de fármacos trifluorometilados. [81], [82]

Aplicaciones biomédicas

El fundamento principal en el cual se basa la utilidad del empleo de compuestos perfluoralquilados en este sector en particular se relaciona con los caracteres hidrofóbico y lipofílico simultáneos de las cadenas perfluoralquílicas, factor contribuyente en la formulación de una amplia variedad de sistemas coloidales compartimentalizados. Estos sistemas comprenden zonas de confinamiento y exclusión con características diferenciadas de difusibilidad y solubilidad, respuesta a ondas de sonido, entre otras. [83]

- Sustitutos de la sangre y fluidos respiratorios

La capacidad de disolución del oxígeno molecular, en combinación con su inercia fisiológica, convierte a emulsiones perfluoralquílicas en atractivos fluidos respiratorios y componentes de sustitutos artificiales de la sangre. Estos últimos consisten típicamente en una emulsión estable de perfluorocarbonos, fosfolípidos, electrolitos y agua. [74] Un ejemplo de estos sustitutos temporarios, el cual se encuentra en proceso de desarrollo, es una emulsión fosfolipídica de bromuro de perfluorooctilo. [83]

- Agentes de contraste en estudios de diagnóstico

Diversos compuestos fluorados y perfluoralquilados poseen potencial para su empleo en la detección de enfermedades mediante técnicas de diagnóstico por imagen. Por ejemplo, emulsiones de bromuro de perfluorooctilo han sido utilizadas como agentes de contraste en estudios de rayos X de tejidos blandos. [74]

- Anestésicos

El fluoroxeno ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OCH}=\text{CH}_2$) fue el primer compuesto perfluoralquílico en ser utilizado exitosamente como anestésico en seres humanos (1953), hecho que revolucionó el campo de la anestesiología. Otros anestésicos similares desarrollados posteriormente fueron halotano (CF_3CHClBr), metoxifluorano ($\text{CH}_3\text{OCF}_2\text{CHCl}_2$) e isofluorano ($\text{CF}_3\text{CHClOCHF}_2$). [77]

1.3.2.- Reacciones de perfluoralquilación radicalaria de núcleos aromáticos mediante sustitución homolítica aromática

En virtud de la notable utilidad que posee la sustitución homolítica aromática (la cual ha sido introducida en el Capítulo 1.1) en síntesis orgánica, las siguientes secciones presentan una descripción del mecanismo y características propios de la misma haciendo además hincapié en su intervención en las reacciones de perfluoralquilación radicalaria de núcleos aromáticos objeto de estudio de este trabajo.

1.3.2.1.- Sustitución homolítica aromática: generalidades

La introducción o reemplazo de sustituyentes en anillos aromáticos mediante reacciones de sustitución constituye una de las transformaciones más elementales en química orgánica. [2]

En particular, la funcionalización directa de enlaces C-H carentes de reactividad representa uno de los mayores desafíos en síntesis orgánica. Dicho proceso permite la formación de nuevos enlaces C-C o C-heteroátomo sin el requerimiento de una funcionalización previa de los sustratos. [84]

La sustitución homolítica aromática se ha convertido en un proceso frecuentemente aplicado en la alquilación de arenos y en la síntesis de compuestos biarílicos.

Como se mencionara en el Capítulo 1.1, el mecanismo típicamente aceptado de HAS consiste en el ataque de un radical R^\bullet al anillo aromático del benceno (**21**) para rendir el moderadamente estable aducto radicalario ciclohexadienilo, el cual en presencia de un agente oxidante genera el catión correspondiente cuya posterior desprotonación rendirá el producto de sustitución (Fig. 30). [85], [86]

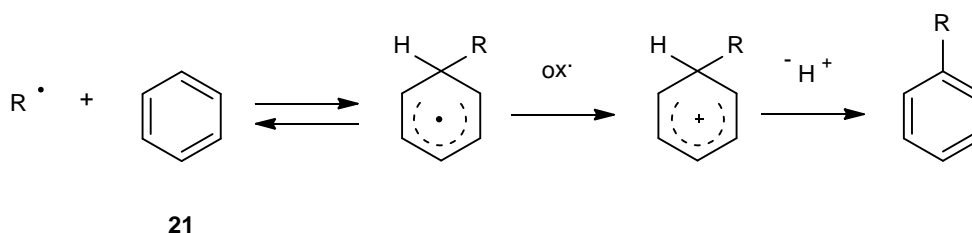


Figura 30. Esquema general de la sustitución homolítica aromática. [85]

Sin embargo, de acuerdo con Studer y Curran [88], el radical ciclohexadienilo intermedio puede atravesar el proceso de rearomatización por dos vías diferentes (Fig. 31): **(a)** oxidación mediante TE para dar lugar a un catión ciclohexadienilo (intermediario de Wheland), seguido de transferencia de un protón (TP); o mediante el proceso inverso **(b)**, el cual consiste en desprotonación para rendir un radical anión, seguido de una TE (es decir, secuencia TP-TE). [87], [88]

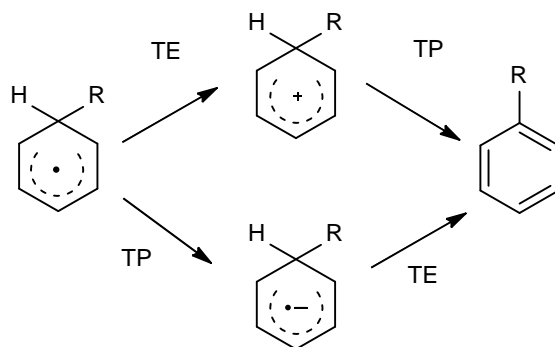


Figura 31. Posibles vías de rearomatización del aducto radicalario ciclohexadienilo en un proceso de HAS. [88]

Teniendo en cuenta los antecedentes de reacciones de síntesis de compuestos biarílicos a partir de anillos aromáticos desactivados y haluros de arilo (típicamente yoduros o bromuros) en presencia de *tert*-butóxido de potasio (KOtBu) y de un catalizador/aditivo (por ejemplo 1,10-fenantrolina o *N,N*- dimetiletilendiamina (DMEDA)), por los grupos de Sun [89] (Fig. 32, Ec. 17) y Liu [90] (Fig. 32, Ec. 18), en los cuales hubo evidencias experimentales de la formación de radicales ciclohexadienilo como intermediarios, Studer y Curran sugirieron que el proceso de re-aromatización sucede por un mecanismo que denominan “HAS promovida por bases”.

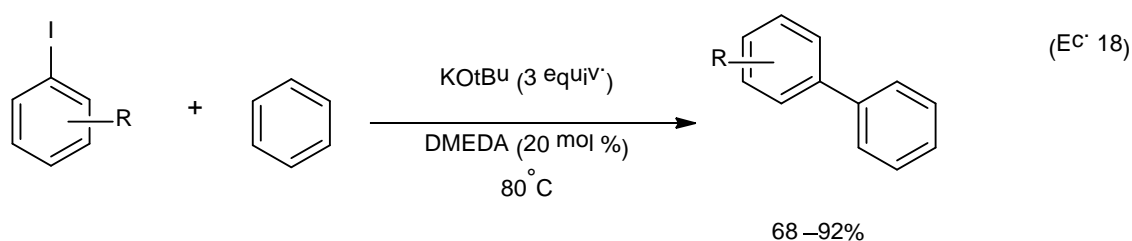
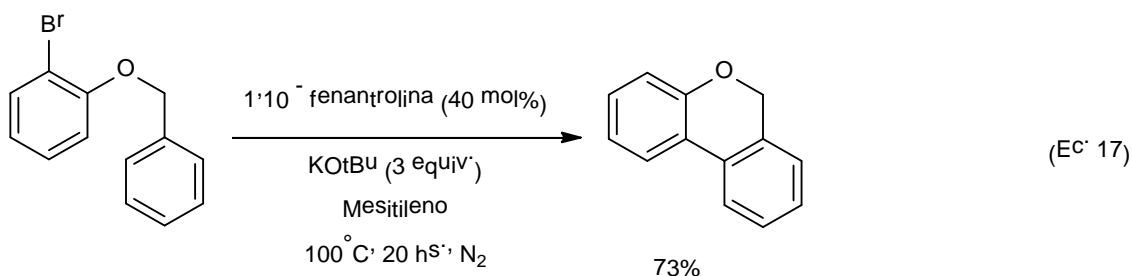


Figura 32. Reacciones de sustitución homolítica aromática promovida por bases. [89], [90]

A través de dicha propuesta, los autores reivindican el mecanismo (b) de rearomatización del aducto radicalario ciclohexadienilo (Fig. 31), por el cual la formación de un radical anión intermedio altamente reductor prevalece sobre una reacción de TE.

Dicho mecanismo se esquematiza en la Figura 33 para el caso de la síntesis de bifenilo (**23**) a partir de la adición de yodobenceno (**22**) a benceno (**21**) reportada por Kwong, Lei y colaboradores. En lo concerniente a la etapa de iniciación, los autores argumentan a favor de la fotólisis de la base. [88] De hecho, Aldabbagh y Clyne han demostrado que esta metodología facilita el proceso de HAS posterior. [86]

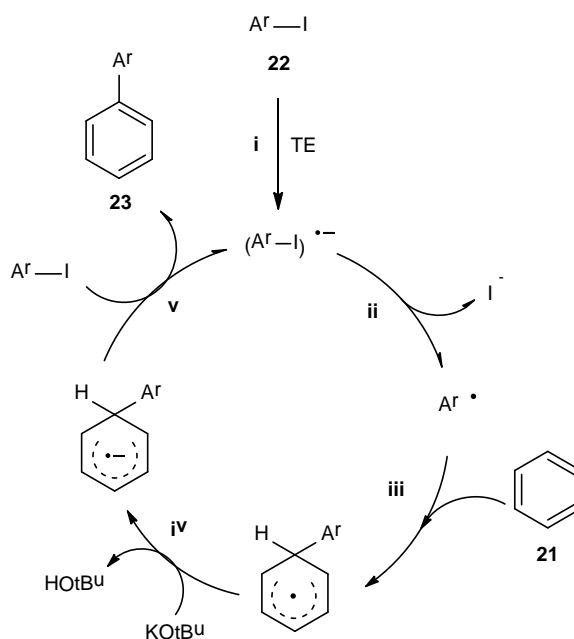


Figura 33. Mecanismo de HAS promovida por bases consistente en una secuencia TP (**iv**) - TE (**v**) de rearomatización del aducto radicalario ciclohexadienilo formado. [13]

Este mecanismo propuesto por Studer y Curran ha tenido, en efecto, confirmación por parte de otros trabajos de investigación consistentes en la alquilación promovida por bases de arenos pobres en electrones por haluros de alquilmercurio o haluros de alquilo. Russell, Trahanovsky y Kim revelaron que el producto de HAS se obtiene cuando una base fuerte como DABCO (1,4-diazabicyclo [2,2,2] octano) abstrae un protón del aducto radicalario ciclohexadienilo sustituido, rindiendo un radical anión estable que es posteriormente oxidado por el haluro. [85], [91]

Es importante aclarar que la formación del aducto radicalario ciclohexadienilo será un proceso reversible dependiendo de la estabilidad del radical atacante. [85] Además, los compuestos aromáticos no son por lo general sustratos ideales: los rendimientos de los productos de sustitución suelen ser bajos y la regioselectividad del proceso es pobre. [91]

Por otra parte, la desviación de las condiciones de reacción respecto de las usuales conducen a mecanismos alternativos de rearomatización, que en el caso de ausencia de especies oxidan-

tes incluyen dimerización, desproporción a areno y a ciclohexadieno y transferencia de átomo de hidrógeno (H^\bullet) por parte del aducto radicalario ciclohexadienilo [88], [92] (Fig. 34).

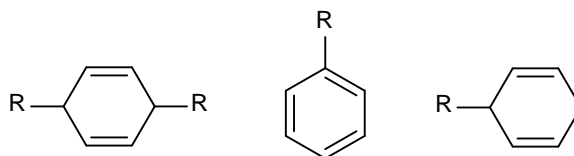


Figura 34. Productos de mecanismos alternativos de rearomatización del aducto radicalario ciclohexadienilo. [85]

1.3.2.2.- Metodologías de síntesis

La perfluoralquilación radicalaria de compuestos aromáticos es una reacción conocida desde hace décadas. [93] Sin embargo, en comparación con las reacciones de adición de radicales perfluorados a compuestos insaturados (mayormente alquenos), la sustitución de dichos radicales en un anillo aromático (perfluoralquilación mediante HAS) ha recibido escasa valoración. [87] Como se demostrara en la década de 1960, la formación de productos secundarios perfluoralquilados es prácticamente inevitable, aun cuando se emplea un gran exceso de sustrato. Además, las reacciones de perfluoralquilación radicalaria típicamente se caracterizan por su escasa regioselectividad. [93]

Las primeras incursiones en estas reacciones de sustitución de núcleos aromáticos consistían en la adición radicalaria fotoquímicamente inducida de yoduro de trifluorometilo a bencenos sustituidos e imidazoles, así como también en la termólisis de trifluoroacetatos de arilo. Posteriormente se estableció la trifluormetilación de arenos ricos en electrones catalizada por cobre (II) y empleando trifluorometilsulfonato de sodio. Sin embargo, como se explicara anteriormente, la funcionalización directa de enlaces C-H en núcleos aromáticos representaba un desafío. [94] Por consiguiente, el desarrollo de métodos eficientes de introducción del grupo CF_3 en estos sustratos ha adquirido una elevada importancia. [81] De hecho, los métodos de trifluormetilación descritos por los grupos de Baran y MacMillan han hecho posible la síntesis directa y eficiente de arenos trifluormetílicos complejos. [94]

Una estrategia relevante de síntesis en las reacciones de sustitución o adición de grupos perfluoralquílicos en sustratos orgánicos implica la generación de radicales perfluorados electrofílicos (R_F^\bullet). [95] Básicamente, las reacciones de HAS con estos grupos pueden producirse mediante dos clases distintas de métodos: *térmicos* y *fotoinducidos*. [82], [96] La iniciación en estos últimos típicamente consiste en la homólisis directa de los enlaces $X-C_nF_{2n+1}$ o en una TEF, la cual puede requerir, además, del empleo de fotocatalizadores. [82]

Con respecto a los métodos térmicos, pueden implicar la catálisis mediante metales de transición o utilizar el reactivo de Baran o sales de perfluoroalquilsulfatos en presencia de iniciadores como los peróxidos o azocompuestos. Otra posibilidad de estos métodos es la sustitución radicalaria mediante grupos $\cdot R_F$ cuya fuente son reactivos electrofílicos ampliamente reconocidos. [82], [96]

Esta clasificación de las reacciones de perfluoralquilación radicalaria mediante HAS es la que se utilizará en este trabajo para describir los diferentes métodos de sustitución en núcleos aromáticos, como se verá en las próximas secciones.

1.3.2.2.1.- Métodos térmicos

En 1960, Tiers describió un método para la perfluoralquilación directa del benceno y otros compuestos aromáticos (mediante HAS), la cual se llevaba a cabo mediante calentamiento a 250°C de un yoduro de perfluoroalquilo en presencia del sustrato aromático en una celda cerrada. [97] Posteriormente, Cowell y colaboradores [98] extendieron el alcance de esta reacción a otros compuestos aromáticos (piridina, furano, tiofeno, benceno) y perfluoroalquílicos (tanto yoduros como diyoduros).

En la Figura 35 se muestra la reacción térmica de benceno (**21**) con yoduro de perfluorodecilo (**24**) a 190°C, en la cual el máximo rendimiento del producto perfluoroalquilado (**25**) puede ser 86% cuando el sustrato aromático se encuentra en exceso. [98]

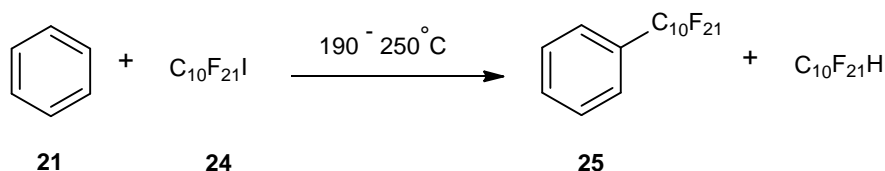


Figura 35. Perfluoroalquilación radicalaria térmica del benceno. [98]

En el mecanismo de esta reacción, la iniciación se produce mediante homólisis térmica del R_F-I , la cual genera el radical $\cdot R_F$ que posteriormente reacciona con el anillo aromático. [97]

1.3.2.2.1.1.- Catálisis por metales de transición

La catálisis mediada por metales de transición ha emergido como una herramienta poderosa en las reacciones de perfluoroalquilación. Desde fines de la década de 1960, el área de perfluoroalquilación aromática en presencia de metales ha crecido exponencialmente. [93]

La gran mayoría de las reacciones de perfluoroalquilación aromática promovida por metales de transición emplea cobre. [93] Ojima y colaboradores efectuaron la perfluoroalquilación de bence-

nos sustituidos con grupos atractores y dadores de electrones con yoduro de perfluorooctilo en dimetilsulfóxido (DMSO) a 100°C y en presencia de cobre metálico, a partir de la cual se obtiene una mezcla de bencenos perfluorooctilados sustituidos en *orto*-, *meta*- y *para*- con rendimientos moderados. [82]

Bravo y colaboradores [99] utilizaron una serie de técnicas para la generación de radicales perfluoralquílicos (R_F^\bullet). Una de ellas consiste en el reflujo de los reactivos en una solución de ácido acético (116°C) en presencia de peróxido de benzoílo (PhCOO)₂. El mecanismo de reacción (Fig. 36) consiste en la descomposición homolítica del peróxido de benzoílo y la consiguiente formación de un radical fenilo (Ph^\bullet). El radical $\text{C}_4\text{F}_9^\bullet$ que se forma posteriormente se adiciona al anillo aromático, y el aducto radicalario resultante es oxidado en un proceso en cadena. De acuerdo con Bravo, la presencia de una sal de Cu (II) en concentraciones catalíticas contribuye al aumento en la velocidad de reacción, ya que causa la superposición de una reacción redox en cadena con la reacción radicalaria mencionada anteriormente. [99]

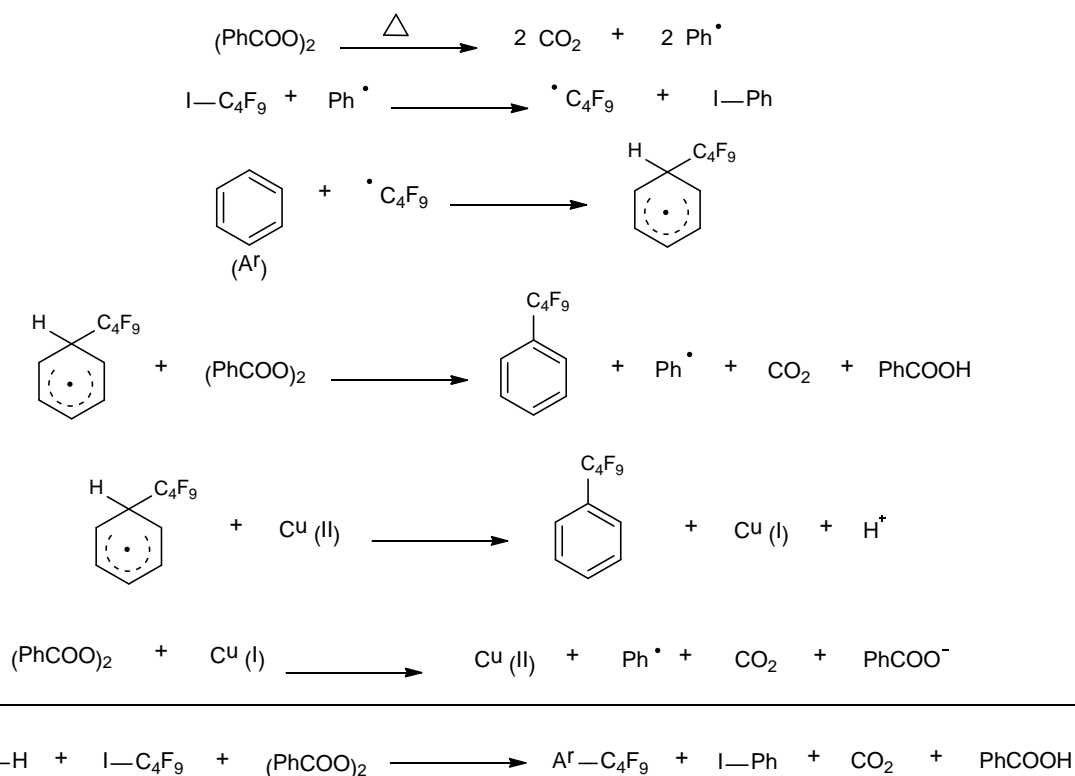


Figura 36. Mecanismo de perfluorobutilación del benceno catalizada por Cu y en presencia de peróxido de benzoílo. [79], [99], [100]

La reacción es considerada relativamente “limpia” por los autores: PhI y PhCOOH son los principales productos derivados de $(\text{PhCOO})_2$. Adicionalmente, la etapa de rearomatización del radical ciclohexadienilo intermediario por el peróxido de benzoílo resulta efectiva.

Los autores también estudiaron otras técnicas de generación de los radicales perfluoralquílicos (\dot{R}_F), tales como (i) TBHP y sal de Fe (III); (ii) H_2O_2 y acetona y (iii) H_2O_2 , DMSO y sal de Fe (II). [79]

La catálisis con Ru (II) fue estudiada por Kamigata y colaboradores, quienes fueron pioneros en el empleo de cloruros de perfluoroalquilsulfonilo en la activación directa de enlaces C-H de arenos sencillos para la síntesis de compuestos perfluoralquilados (Fig. 37). En particular, el complejo $[Ru (PPh_3)_3] Cl_2$ (1 mol %) actúa como catalizador promoviendo la perfluoralquilación. [101] Como típicamente sucede en una sustitución homolítica aromática, las reacciones de los sustratos tolueno y anisol rindieron sus productos correspondientes como mezclas de regioisómeros. [81]

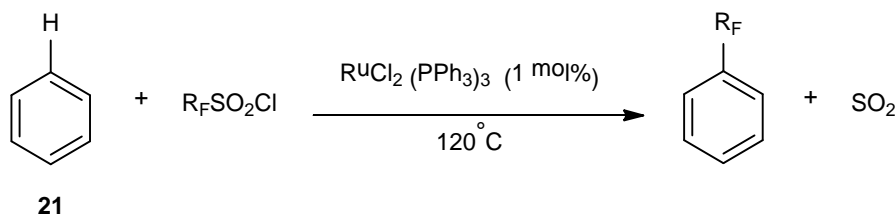


Figura 37. Perfluoralquilación de arenos utilizando el complejo $[Ru (PPh_3)_3] Cl_2$ como catalizador. [101]

En términos del mecanismo de reacción, este consiste en la abstracción inicial de cloro del reactivo CF_3SO_2Cl por el catalizador de rutenio, obteniéndose $[Ru (III) Cl]$, SO_2 , Cl^- y el radical $\dot{C}F_3$. El aducto radicalario ciclohexadienilo producto de la adición del radical $\dot{C}F_3$ al sustrato aromático es luego oxidado por $[Ru (III) Cl]$, regenerando de este modo el complejo de Ru (II). El catión resultante (intermediario de Wheland) se desprotona para dar lugar al producto de trifluorometilación. [97]

Waxselman y colaboradores [102] reportaron la primera reacción de perfluoralquilación de anilinas empleando cantidades estequiométricas de yoduros de perfluoroalquilo y anilina (**26**) a presión atmosférica en N,N- dimetilformamida (DMF). En el mecanismo propuesto (Fig. 38), el radical perfluoroalquílico (\dot{R}_F) se obtiene a partir de la reacción entre el radical anión $SO_2^{\cdot-}$ y el yoduro de perfluoroalquilo mediante TE. El radical ciclohexadienilo intermediario, producto de la sustitución de \dot{R}_F al anillo (**26**), es oxidado por SO_2 , dando lugar al intermediario de Wheland correspondiente, como sucede en otras sustituciones homolíticas aromáticas, al mismo tiempo que contribuye con el mantenimiento del proceso radicalario en cadena. El catión ciclohexadienilo finalmente genera el producto de perfluoroalquilación luego de la pérdida de un protón.

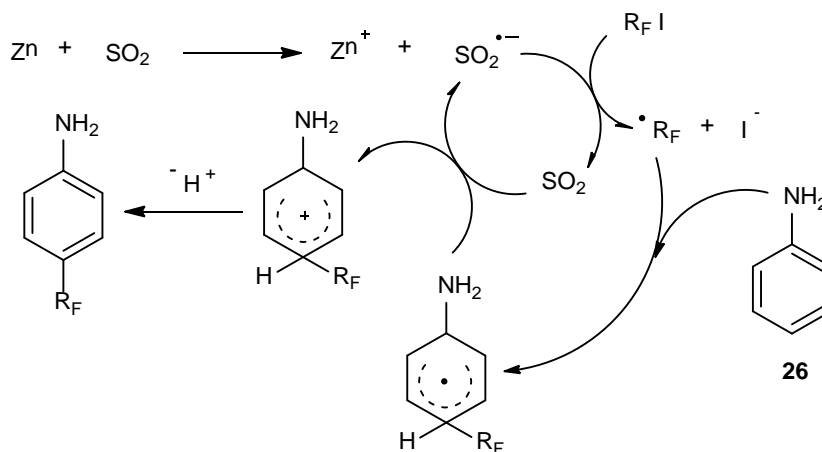


Figura 38. Perfluoralquilación térmica de anilina. [82], [102]

A pesar de la dependencia en el pasado de catalizadores costosos y/o condiciones de reacción drásticas en los procesos de perfluoralquilación en presencia de metales de transición, las características de dichas condiciones condujeron a un incremento en la demanda de estrategias alternativas para las transformaciones en cuestión. [95] Como consecuencia, en los últimos diez años se han producido avances significativos orientados a satisfacer dicha demanda. Entre los logros más destacados se encuentran los primeros reportes de formación del enlace Ar-CF₃ en presencia de catalizadores de Pd (II) y Ni (II). [93]

Reacciones de perfluoralquilación en presencia de carbonato de cesio (Cs₂CO₃)

La utilización de carbonato de cesio (Cs₂CO₃), un compuesto basado en un metal alcalino (de no-transición), también desempeña un rol relevante en las reacciones de perfluoralquilación, entre estas, aquellas mediadas por HAS.

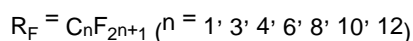
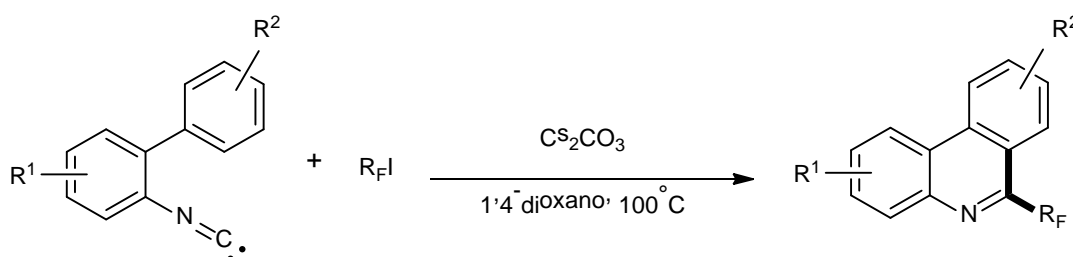


Figura 39. Síntesis de fenantridinas perfluorosustituidas mediante HAS promovida por bases.

[103]

Un ejemplo representativo lo constituye el método sencillo y eficiente de perfluoralquilación de isonitrilos reportado por Zhang y Studer [103] para generar fenantridinas perfluorosustituidas, empleando yoduros de perfluoralquilo como precursores radicalarios (Fig. 39). El mecanismo de reacción de perfluoralquilación del sustrato (isonitrilo) consiste, en términos generales, en una HAS promovida por bases. [103]

Los radicales perfluorados generados por homólisis térmica (escisión del enlace C-I) en presencia de Cs_2CO_3 , cuyo rol en esta etapa no ha podido ser determinado por los autores, se adicionan al átomo de C del grupo funcional ciano del sustrato para generar, luego de una etapa de ciclización, el aducto radicalario ciclohexadienilo. Este (debido a la acidez del protón en posición α) se desprotona en presencia de la base Cs_2CO_3 , dando lugar al radical anión correspondiente, el cual atraviesa una etapa posterior de rearomatización mediante TE al yoduro de perfluoralquilo, obteniéndose como resultado el producto y propagándose la cadena. [103]

Matsugi y colaboradores [104] desarrollaron un procedimiento para la perfluoralquilación directa y regioselectiva del anillo aromático de fenoles a temperatura ambiente bajo condiciones ligeramente básicas y en presencia del iniciador radicalario V-70L (un azocompuesto) y de Cs_2CO_3 . En la Figura 40 se muestra la reacción del salicilaldehído (**27**) como sustrato. [104]

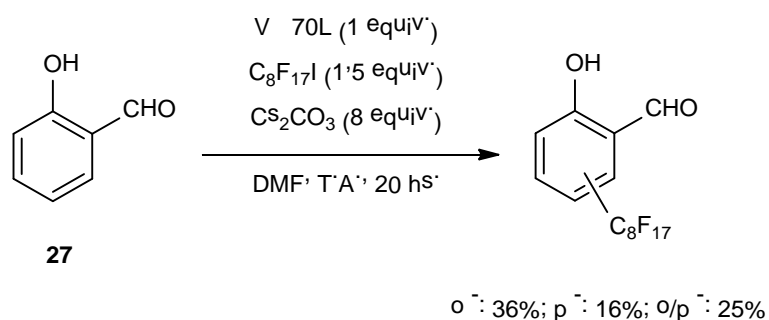


Figura 40. Reacción de perfluoralquilación térmica del salicilaldehído. [104]

1.3.2.2.1.2.- Reactivos electrofílicos

El desarrollo de reactivos electrofílicos ha extendido el alcance de las reacciones de trifluorometilación al impulsar la investigación de nuevas vías de obtención de un amplio espectro de productos y el perfeccionamiento de otras preexistentes, no solo en términos de eficiencia sino también de condiciones benignas de reacción.

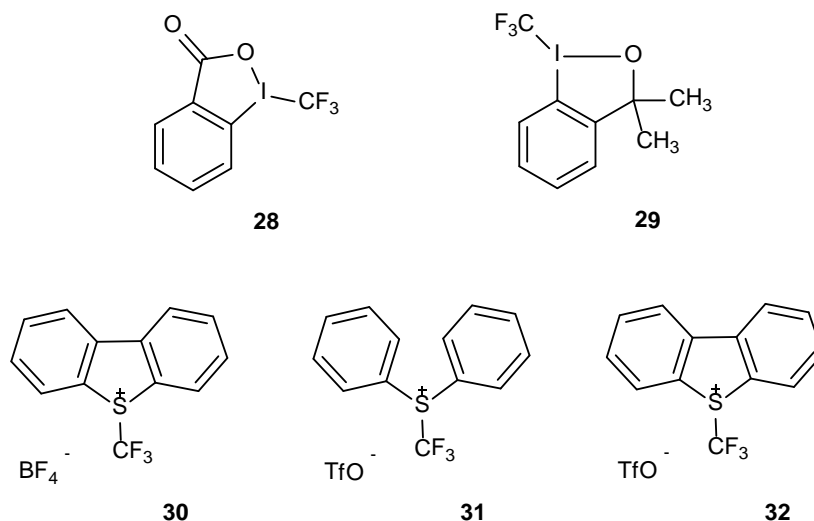


Figura 41. Ejemplos de reactivos electrofílicos de trifluorometilación. [94], [105]

Los reactivos más representativos, fuentes de radicales $\cdot\text{CF}_3$ [105], son (Fig. 41) los de Togni (**28** y **29**); Umemoto (**30**; S- (trifluorometil) dibenzotiofeno tetrafluoroborato); Yagupolskii (**31**; sales de S- (trifluorometildiarilsulfonio)) y Shreeve (**32**; triflato de S- (trifluorometil) dibenzotiofeno). [105] Estos reactivos son agentes oxidantes y se argumenta que el mecanismo de trifluorometilación consiste en una TE (única) de dos electrones o dos sucesivas TEs de un electrón cada una, simultánea o seguida de la transferencia del grupo CF_3 . [94]

Reactivos de Togni

Togni y colaboradores reportaron en 2006 la síntesis, por primera vez, de dos reactivos denominados “de yodo hipervalente” [†], caracterizados por su versatilidad y eficiencia en los procesos de trifluorometilación de diversos sustratos [107]: 1- (trifluorometil)- 1,2- benziiodoxol- 3 (1H)-ona (**28**, Fig. 41) y trifluorometil- 1,3- dihidro- 3,3- dimetil- 1,2- benziiodoxol (**29**, Fig. 41).

Desde la presentación de estos reactivos, más precisamente durante los últimos cinco o seis años, los mismos han despertado el interés de numerosos grupos de investigación alrededor del mundo, en especial en el área de la química de compuestos organofluorados y catálisis homogénea. [107]

[†] El término “hipervalencia” fue utilizado por Musher en 1969 para definir a moléculas específicas cuyos átomos exceden el número de sus estados de oxidación originales (de acuerdo con la teoría clásica) al emplear mayor cantidad de pares de electrones solitarios en la formación de enlaces. En el caso particular del átomo de yodo hipervalente, sus enlaces son conocidos como “enlace tres centros-cuatro electrones” (3c-4e). Por consiguiente, las moléculas de yodo trivalente (por ejemplo IX_3 o ArIX_2 , Ar = arilo) adoptan un estructura con forma de “T”. [106]

Un ejemplo representativo del empleo de los reactivos de Togni como precursores de radicales $\cdot\text{CF}_3$ en reacciones de trifluormetilación de núcleos aromáticos mediante HAS ha sido la síntesis de fenantridinas trifluorosustituidas a partir de isonitrilos y en presencia del iniciador yoduro de tetrabutilamonio (ITBA) (Fig. 42), cuyo rendimiento es próximo al 75%. [13]

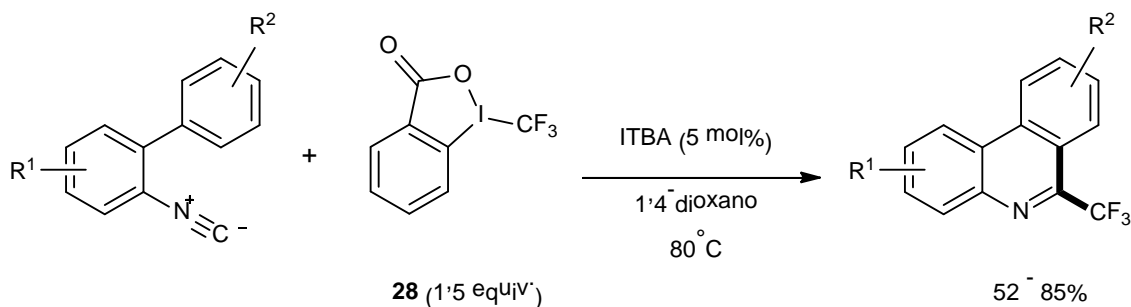


Figura 42. Síntesis de fenantridinas trifluorosustituidas mediante HAS. [13]

Reactivo de Umemoto

Yu y colaboradores utilizaron el reactivo de Umemoto (**30**, Fig. 41) para la síntesis de fenantridinas trifluorosustituidas mediante trifluormetilación de isonitrilos promovida por una base inorgánica (Na_2HPO_4) en dimetilacetamida como solvente. [105]

Barata-Vallejo y colaboradores [105] destacan las ventajas de este proceso, en particular el hecho de no requerirse ciertos reactivos, como agentes oxidantes estequiométricos o iniciadores radicalarios.

En la Figura 43 se presenta el mecanismo de la reacción. Los radicales $\cdot\text{CF}_3$ procedentes del reactivo de Umemoto (**30**) se adicionan al átomo de C del grupo funcional ciano ($-\text{C}=\text{N}$) del sustrato para generar el radical intermediario. Este último atraviesa una HAS intramolecular, cuyo resultado es la formación del aducto radicalario ciclohexadienilo, el cual da lugar al producto final luego de la rearomatización consistente en una etapa de oxidación por el reactivo de Umemoto (TE), seguida de desprotonación (TP). [105]

El reactivo de Umemoto también ha desempeñado un rol importante en el avance hacia el logro de la trifluormetilación regioselectiva de arenos. El método reportado consiste en la trifluormetilación de dichos sustratos mediante una estrategia basada en el empleo de grupos directores (DG, de su sigla en inglés) en presencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ a 110 °C, en una mezcla de dicloroetano (DCE) y ácido trifluoroacético. En todos los casos se obtuvieron arenos *ortho*-trifluorometilados con buenos rendimientos. [94], [108]

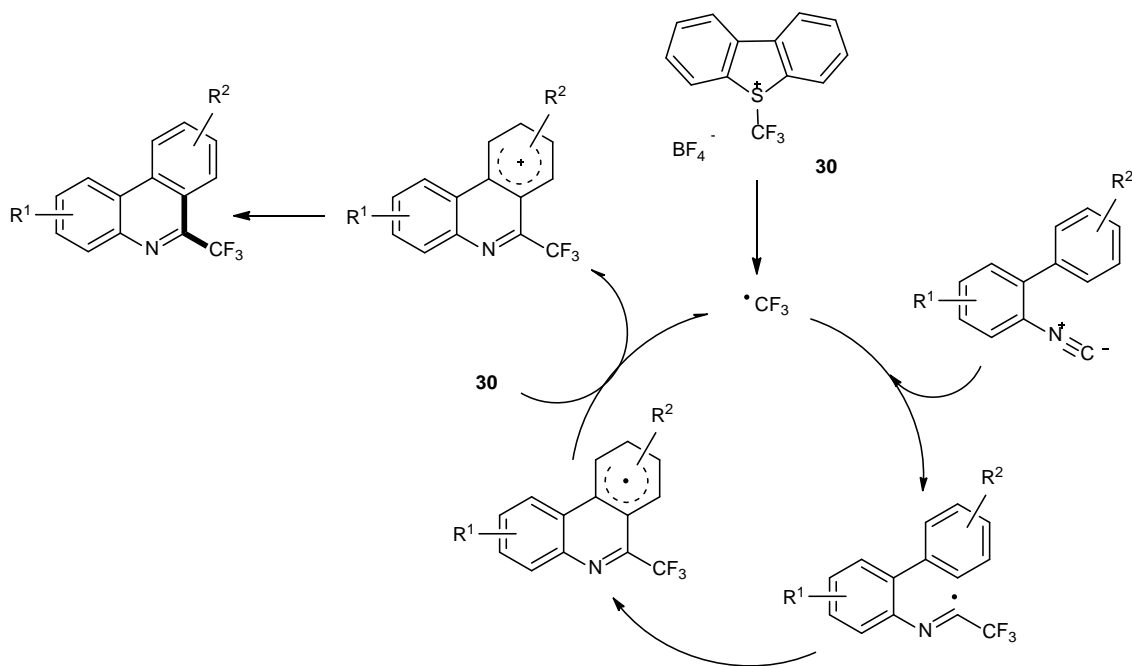


Figura 43. Mecanismo para la síntesis de fenantridinas fluorosustituidas mediante trifluorometilación de isonitrilos por el reactivo de Umemoto, promovida por Na₂HPO₄. [105]

Reactivo de Shreeve

Análogamente, la trifluorometilación regioselectiva de arenos puede efectuarse utilizando el reactivo de Shreeve (**32**, Fig. 41) como fuente de radicales [•]CF₃ (Fig. 44) bajo las mismas condiciones de reacción que las reportadas en el ejemplo anterior. [108]

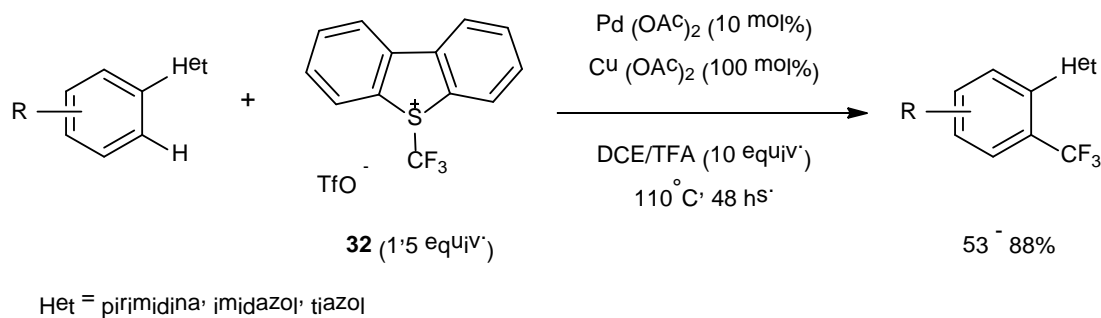


Figura 44. Trifluorometilación regioselectiva de arenos catalizada por Pd. [108]

Reactivo de Yagupolskii

En 1984, Yagupolskii y colaboradores obtuvieron el primer reactivo electrofílico de trifluorometilación (cloruro de S- (trifluorometil)- difenilsulfonio). Posteriormente, el contraion cloruro (Cl⁻) fue reemplazado por el anión triflato (OTf⁻), resultando un reactivo (**31**, Fig. 41) de mayor electrofili-

cidad para la trifluormetilación de tioles y tiofenoles, arenos, fenoles sustituidos, alquinos, entre otros. [94]

En 2011, Xiao y colaboradores confirmaron la generación de $[\text{CF}_3\text{Cu}]$ a partir del reactivo de Yagupolskii en presencia de cobre metálico, proponiendo que la misma se produce a partir de la oxidación de Cu^0 por el triflato de S- (trifluorometil)- difenilsulfonio (**31**) mediante TE. Posteriormente, la adición del radical $\cdot\text{CF}_3$ resultante al anillo aromático del sustrato procede con elevados rendimientos. [109]

1.3.2.2.1.3.- Reacciones en ausencia de metales de transición

Reacciones de sulfinatodeshalogenación

La reacción de sulfinatodeshalogenación fue descubierta y desarrollada por Huang [110]. En esta reacción, un haluro perfluoralquílico (típicamente yoduro debido a su reactividad superior) reacciona con un sustrato insaturado en presencia de ditionito de sodio (bisulfito de sodio), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, y bicarbonato de sodio (NaHCO_3) en una mezcla de solventes acetonitrilo : agua a temperatura ambiente, obteniéndose los productos de perfluoralquilación radicalaria con rendimientos aceptables.

El mecanismo de reacción (Fig. 45) ha sido estudiado exhaustivamente y se argumenta que involucra a radicales y radicales aniones como especies intermediarias, así como también a un proceso de TE en la etapa de adición del radical $\cdot\text{R}_F$.

La iniciación de la reacción se produce mediante disociación del anión ditionito, a partir del cual se generan dos radicales aniones sulfínicos ($\text{SO}_2^{\cdot-}$). Dicho radical anión transfiere un electrón al haluro perfluoralquílico R_FX , desencadenando la ruptura del enlace $\text{R}_F\text{-X}$ y la generación de los correspondientes radicales $\cdot\text{R}_F$. [82]

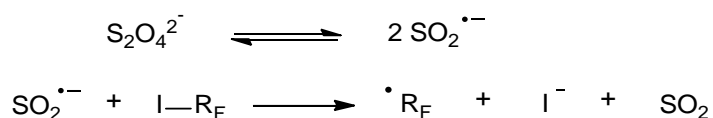


Figura 45. Mecanismo de iniciación de la reacción de sulfinatodeshalogenación. [82]

La reacción de sulfinatodeshalogenación presenta diversas ventajas, entre ellas las condiciones benignas de reacción (temperatura ambiente), la eficiencia (rendimientos de reacción usualmente altos), y la aplicabilidad a un amplio espectro de sustratos. Además, el reactivo es económico, asequible, no-tóxico y estable.

Huang y colaboradores [110] reportaron la perfluoralquilación de compuestos (hetero) aromáticos mediante diversas clases de cloruros de perfluoralquilo en presencia de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ y NaHCO_3 en DMSO como solvente ($70 - 80^\circ\text{C}$). Los resultados obtenidos les permitieron concluir que la naturaleza electrofílica del radical $\text{R}_\text{F}^\bullet$ es responsable de los rendimientos moderados obtenidos para sustratos ricos en electrones, mientras que estos son nulos (o la reacción se produce con gran dificultad) cuando se emplean sustratos pobres en electrones (por ejemplo benceno). [110]

Reactivo de Langlois

En 1992, Langlois y colaboradores [111] propusieron un método (Fig. 46) para la generación de radicales trifluorometilo a partir de la oxidación (monoelectrónica) de trifluorometilsulfinato de sodio ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$, **33**), una sal estable y fácilmente asequible comúnmente conocida como *reactivo de Langlois*, y empleando un exceso de TBHP (t-BuOOH) en presencia del catalizador Cu (OSO_2CF_3)₂. Los radicales trifluorometilo producidos pueden reaccionar con distintos nucleófilos, tales como disulfuros o compuestos aromáticos ricos en electrones. [101]

Diversos derivados nucleofílicos del benceno (mono-, di- y tri- sustituidos) han reaccionado exitosamente, obteniéndose por lo general mezclas de regioisómeros. [81]

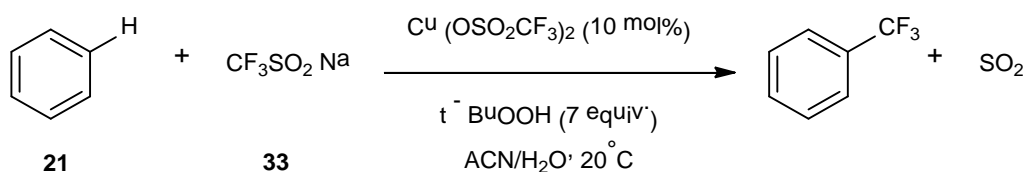


Figura 46. Trifluorometilación de compuestos aromáticos mediante el reactivo de Langlois. [101]

En el mecanismo completo de reacción (Fig. 47), la iniciación se produce (de acuerdo con Baran y colaboradores) a partir de la reacción de un metal de transición (típicamente presente como impureza del reactivo de Langlois en concentraciones traza) con TBHP (t-BuOOH; **34**), dando lugar al anión hidroxilo (OH^-) y radical t-butoxilo (tBuO^\bullet) correspondientes [97]. TBHP también reacciona con el reactivo de Langlois (**33**) para generar el radical sulfinilo $\text{CF}_3\text{SO}_2^\bullet$, el cual posteriormente desproporciona liberando SO_2 y un radical CF_3^\bullet que se adiciona al núcleo aromático. El aducto radicalario ciclohexadienilo resultante se oxida en un proceso de TE para formar un intermediario de Wheland y paralelamente propagar la cadena por medio del radical t-BuO^\bullet . El catión ciclohexadienilo finalmente se desprotona, obteniéndose el areno trifluorometilado. [97]

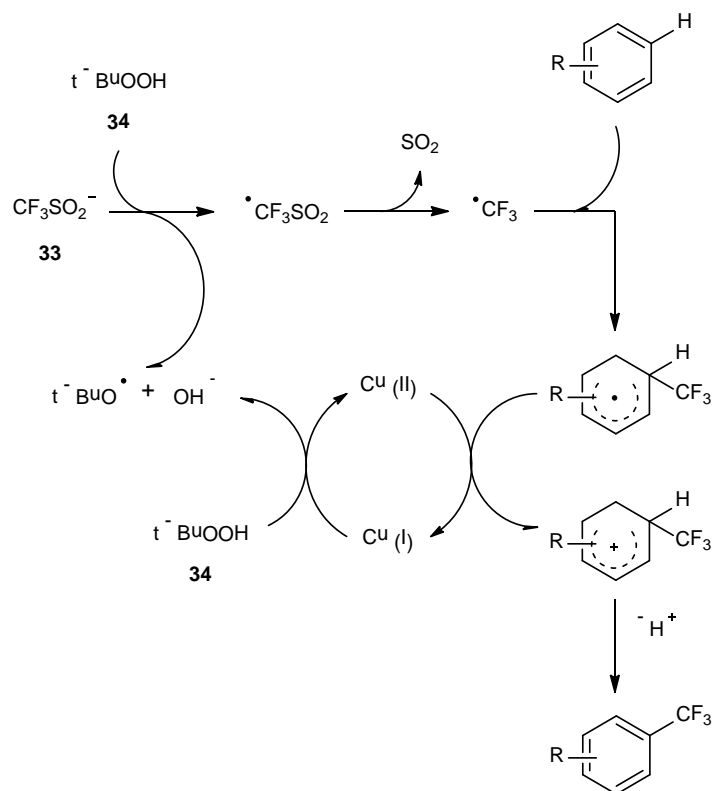


Figura 47. Mecanismo de trifluorometilación de arenos en presencia del reactivo de Langlois y de un catalizador de cobre. [100]

Ji y colaboradores [112] utilizaron el reactivo de Langlois junto con un exceso de TBHP en un proceso que denominaron “trifluorometilación innata” de compuestos heteroaromáticos, tanto ricos como deficientes en electrones (Fig. 48).

Al igual que la metodología reportada por Langlois, el procedimiento es operativamente simple (evita el empleo de CF_3I gaseoso), transcurre a temperatura ambiente y bajo atmósfera de aire y no requiere catalizadores adicionales.

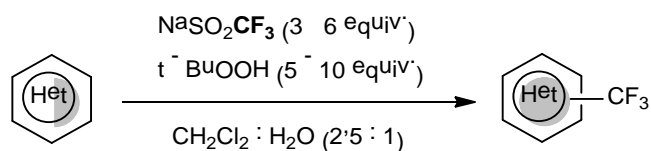


Figura 48. Trifluorometilación “innata” de compuestos heteroaromáticos mediante el reactivo de Langlois. [112]

Sin embargo, la particularidad por la cual este proceso causó un impacto considerable radica en que los autores demostraron que la reacción se produce en los sitios **inherentemente reac-**

tivos del sustrato, evitando por consiguiente las complicaciones generalmente asociadas a la preparación de sustratos “pre-funcionalizados”. [112]

Además, resultados preliminares obtenidos por Ji y colaboradores sugieren que la regioselectividad en cuestión puede ajustarse simplemente mediante una elección premeditada del solvente. De hecho, la selectividad de la reacción es amplia: desde mezclas de regioisómeros en relación 1:1 hasta la obtención de un único isómero. [112]

Reactivo de Baran

Baran y colaboradores han optimizado las reacciones de tri-, di- y perfluoralquilación radicalarias de un gran número de compuestos (hetero) aromáticos y precursores de fármacos en términos de regioselectividad y rendimiento. [95] Para ello, sintetizaron el denominado *reactivo de Baran*, perfluoroalquilsulfonato de cinc ($Zn(SO_2R_F)_2$).

El primer reactivo sintetizado por los autores ($Zn(SO_2CF_2H)_2$, DFMS) fue utilizado en la difluormetilación “innata” de una serie de sustratos heteroaromáticos de variada complejidad (piridinas, pirroles, pirimidinas, quinoxalinas, pirazinas, purinas, quinolinas, entre otros) mediante HAS radicalaria, entre ellos, cafeína (**35**) [113] (Fig. 49).

Algunas de las características de este proceso responsables de su atractivo son su sencillez operativa, condiciones benignas de reacción (temperaturas inferiores a 50°C, bajo atmósfera de aire), ausencia de co-solventes, aplicabilidad a escala industrial y compatibilidad con una amplia variedad de sustratos, por ejemplo compuestos biológicamente relevantes. [113]

Con respecto a las ventajas del empleo de DFMS, algunas de ellas incluyen su facilidad de preparación, estabilidad y reactividad superiores en comparación con su análogo (derivado de sodio) en las adiciones radicalarias a heterociclos. [113]

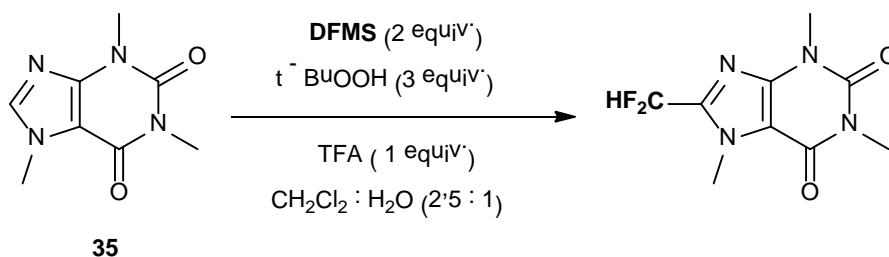


Figura 49. Perfluoralquilación de la cafeína utilizando el reactivo de Baran. [113]

Un posible mecanismo de reacción es aquel postulado por Barata-Vallejo y colaboradores [95], en el cual argumentan a favor de la intervención necesaria del metal (Zn). En dicho mecanismo, los radicales t-butoxilo (producto de la descomposición de TBHP inducida por el metal presente

en concentraciones traza) son reducidos por el reactivo de Baran en un proceso de TE, generando el anión correspondiente y el radical catión de la sal de cinc, la cual se descompone en SO_2 , la especie electrofílica $\text{R}_F\text{SO}_2\text{Zn}^+$ y el radical $^*\text{R}_F$. Este último se adiciona al anillo heteroaromático para formar el radical ciclohexadienilo intermediario, cuya posterior pérdida de un átomo de hidrógeno en presencia de TBHP dará lugar finalmente al sustrato perfluoralquilado.

1.3.2.2.2.- Métodos fotoquímicos

Los métodos fotoinducidos, tanto mediante homólisis directa de los enlaces $\text{X}-\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ como a través de reacciones de TEF involucrando a moléculas en estados electrónicos excitados, son capaces de generar radicales $^*\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$, aún en sistemas acuosos en muchos casos. [96]

Sin embargo, estos métodos también pueden recurrir al empleo de fotocatalizadores, los cuales permiten el desarrollo de una gran variedad de reacciones de perfluoralquilación de sustratos (hetero) aromáticos mediante HAS en solventes orgánicos.

1.3.2.2.2.1.- Iniciación mediante reacciones de TEF

En 1998, Akiyama y colaboradores reportaron la trifluormetilación fotoquímica de algunos compuestos aromáticos mediante irradiación con una lámpara de mercurio de alta presión y burbujeo de CF_3Br en acetonitrilo como solvente. El estudio mecanístico de dicha reacción permitió inferir que la misma se produce a través de una TE desde el estado singlete excitado del sustrato hacia el reactivo CF_3Br , derivando en la posterior formación del radical $^*\text{CF}_3$. [81]

Barata-Vallejo y colaboradores [87] han recurrido al proceso de TEF en la perfluoralquilación de aminas aromáticas ricas en electrones como N,N-dimetilanilina, N,N-dimetil-1-naftilamina y carbazoles N-sustituídos mediante reacciones de HAS, en agua o en mezclas acuosas de solventes orgánicos.

En los casos particulares de N,N-dimetilanilina (**36**) y N,N-dimetil-1-naftilamina (**37**), la reacción de cada una de ellas (2–5 mmol) con yoduro de perfluorobutilo (**2**; 1 mmol) en agua, bajo irradiación con una lámpara de mercurio de media presión (MPL, de su sigla en inglés), conduce a la obtención de los respectivos productos perfluorobutílicos: producto **38** sustituido en posición *para*- y producto **39** sustituido en posición 4, respectivamente, con rendimientos comprendidos entre el 57 y 88% [87] (Fig. 50).

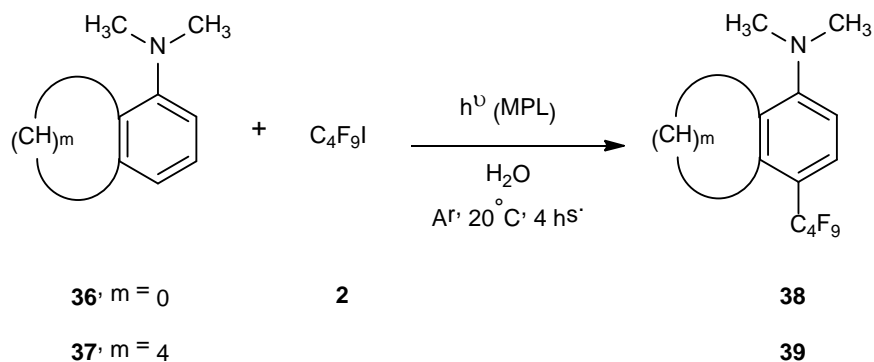


Figura 50. Perfluorobutilación de aminas aromáticas N-sustituidas mediante TEF en agua. [87]

Con respecto al mecanismo de la reacción (Fig. 51, en este caso para el sustrato **37**), los autores argumentan que el mismo consiste en una secuencia TEF-HAS-TE-TP, en la cual se produce una superposición entre un proceso radicalario y uno redox. [87]

En la etapa de iniciación (TEF), luego de la absorción de luz por el sustrato **37**, se produce una TE desde este hacia el yoduro de perfluorobutilo (**2**), formándose el radical catión correspondiente (**B**), junto con $\cdot\text{C}_4\text{F}_9$ y el anión yoduro I^- dentro de la caja del solvente.

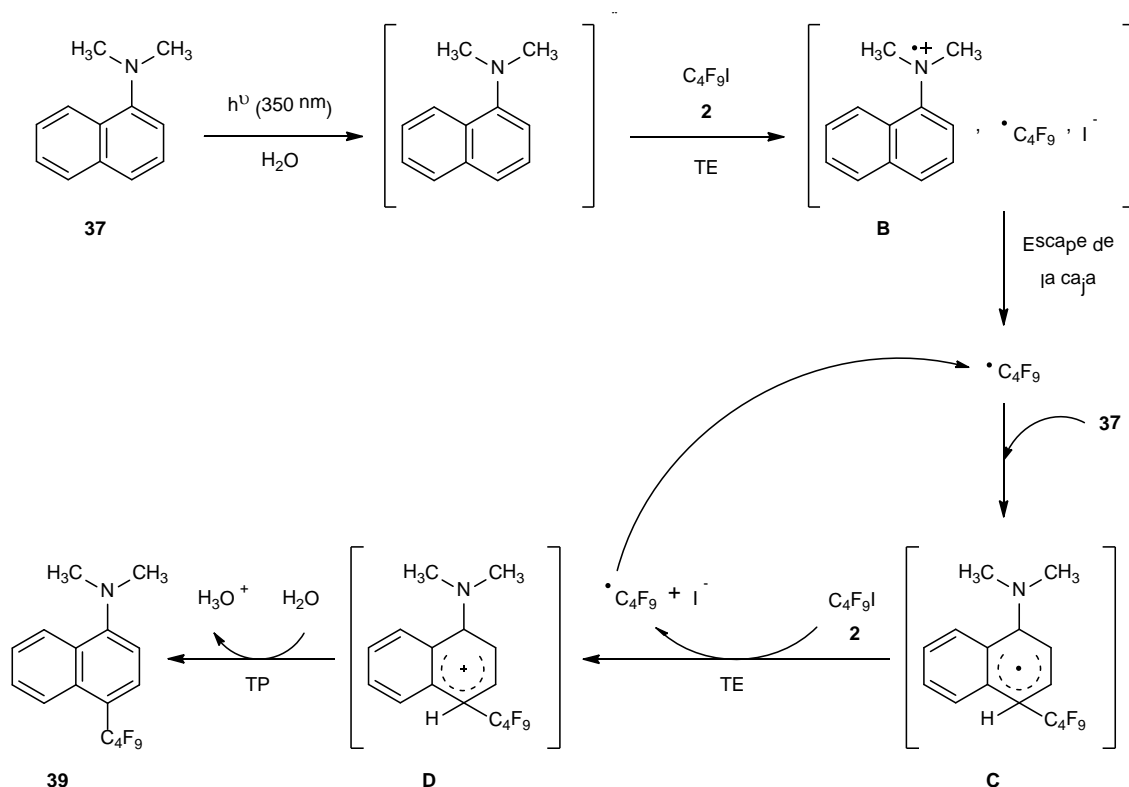


Figura 51. Mecanismo propuesto para la perfluorobutilación de aminas aromáticas N-sustituidas mediante TEF en agua. [87]

Luego del escape de la caja por parte de cada una de las especies mencionadas anteriormente, el radical $\cdot\text{C}_4\text{F}_9$ se adiciona a la posición 4- del sustrato **37** (y a la posición *para*- de **36**), generando el radical ciclohexadienilo intermediario **C** (en el caso del sustrato **37**). Este cede un electrón (etapa de TE) a $n\text{-C}_4\text{F}_9\text{I}$, cuyo producto oxidado es el intermediario de Wheland (**D**), además de $\cdot\text{C}_4\text{F}_9$ responsable de la propagación de la cadena de reacción. Finalmente, la desprotonación del aducto **D** (etapa de TP) conduce al producto de perfluoralquilación **39**. [87] De este modo, la secuencia de rearomatización del aducto radicalario ciclohexadienilo (intermediario **C**) consiste en una TE, seguida de una TP (ver Sección 1.3.2.1.).

El fundamento de dicha secuencia se basa en la evidencia suministrada por estudios mecanísticos consistentes en la adición de *p*-dinitrobenzono, un inhibidor de radicales aniones, al medio de reacción. [87] En este caso, la falta de cambios en el rendimiento de la reacción en presencia de este compuesto condujo a los autores a descartar la ocurrencia de la otra posibilidad mecanística, la cual implicaría una secuencia TP-TE de rearomatización de **C**, en donde el intermediario involucrado sería el radical anión del producto de sustitución (es decir, **E**), de acuerdo con el mecanismo de la Figura 52.

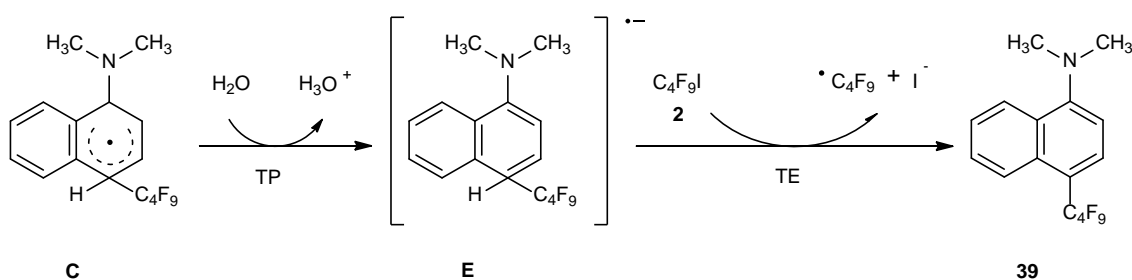


Figura 52. Mecanismo alternativo de rearomatización del aducto radicalario ciclohexadienilo.

[87]

A pesar de las ventajas que presenta esta metodología (compatibilidad con medios de reacción sustentables y ausencia de metales de transición, organocatalizadores y sustratos prefuncionalizados por ejemplo, con grupos salientes) [87], un aspecto a destacar es su eficiencia insuficiente (relativa lentitud), posiblemente debido al desvío que se produce en la etapa previa de sustitución del grupo perfluoralquílico en el anillo aromático por parte de una desprotonación de los radicales cationes intermediarios. [96]

1.3.2.2.3.- Reacciones radicalarias fotocatalizadas

Los avances recientes en catálisis fotoredox en presencia de luz visible han despertado un interés creciente en el área de síntesis orgánica. [49] Como se explicara en el Capítulo 1.2, la

fotocatálisis requiere de una especie electrónicamente excitada para actuar como catalizador de distintos procesos, entre ellos reacciones radicalarias cuya iniciación no es posible mediante métodos térmicos. Las reacciones de perfluoralquilación constituyen un ejemplo de la relevancia de esta metodología en la obtención de una amplia variedad de productos (incluyendo moléculas de interés biológico). [49]

Básicamente, la perfluoralquilación mediante catálisis fotoredox puede involucrar a metales de transición o a fotocatalizadores orgánicos (“catálisis libre de metales”), tales como colorantes. Por su parte, una gran variedad de reactivos puede actuar como fuente de radicales perfluoralquilo ($\cdot\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$) mediante la escisión de sus enlaces $\text{X}-\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ en un proceso de TE iniciada por la irradiación del fotocatalizador. [49]

1.3.2.3.1.- Fotocatálisis mediante metales de transición

Las reacciones de perfluoralquilación mediante catálisis fotoredox por metales de transición típicamente emplean complejos de rutenio Ru (II) o iridio Ir (III). Entre los catalizadores más ampliamente utilizados destacan $[\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2]$ (**3**), $[\text{Ru}(\text{phen})_3\text{Cl}_2]$ (**4**) y $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$ (**5**), los cuales se caracterizan por poder activarse mediante luz visible (por ejemplo, una lámpara fluorescente compacta) a temperatura ambiente, además de poseer características químicas y fotofísicas excepcionales. [49]

Esta fotoexcitación de los complejos conduce a la formación de un estado de transición $^3\text{MLCT}$ (transferencia de carga metal- a- ligando, de su sigla en inglés), un estado triplete de tiempo de vida prolongado. [49]

Las dos posibles vías de generación de los radicales $\cdot\text{R}_\text{F}$ son: la vía de supresión reductiva **I** y la vía de supresión oxidativa **II** del estado excitado del fotocatalizador (Fig. 21), en las cuales el compuesto perfluoralquílico $\text{R}_\text{F}-\text{X}$ actúa como agente oxidante en la tercera y segunda etapas del ciclo de cada una de las vías, respectivamente (ver Sección 1.2.2.1. para la descripción de cada una de dichas vías de supresión).

Basándose en antecedentes de reacciones caracterizadas por una combinación eficiente de sustratos ricos en electrones y radicales perfluoralquílicos electrofílicos, Iqbal y colaboradores [114] desarrollaron un método para la trifluorometilación de compuestos heteroaromáticos ricos en electrones (tales como indoles, pirroles, tiofenos y furanos) mediante catálisis fotoredox a temperatura ambiente en presencia de luz visible, utilizando yoduro de trifluorometilo CF_3I (**40**) y $[\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2]$ (**3**) como fuente de radicales $\cdot\text{CF}_3$ y fotocatalizador, respectivamente.

Los autores destacan los elevados rendimientos obtenidos bajo condiciones benignas de reacción, así como también el desempeño superior de TMEDA como donador sacrificial en comparación con otras bases ensayadas. [114]

De acuerdo con el mecanismo de reacción propuesto (Fig. 53), el fotocatalizador en su estado excitado $[\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}]^*$ (producto de la irradiación de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2]$ (**3**) con luz visible, $\lambda_{\text{max}} = 452 \text{ nm}$ [61]) es reducido por una amina (TMEDA, **8**) a $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{1+}$ (**F**), generándose además el radical catión correspondiente al donador sacrificial (**G**). [114]

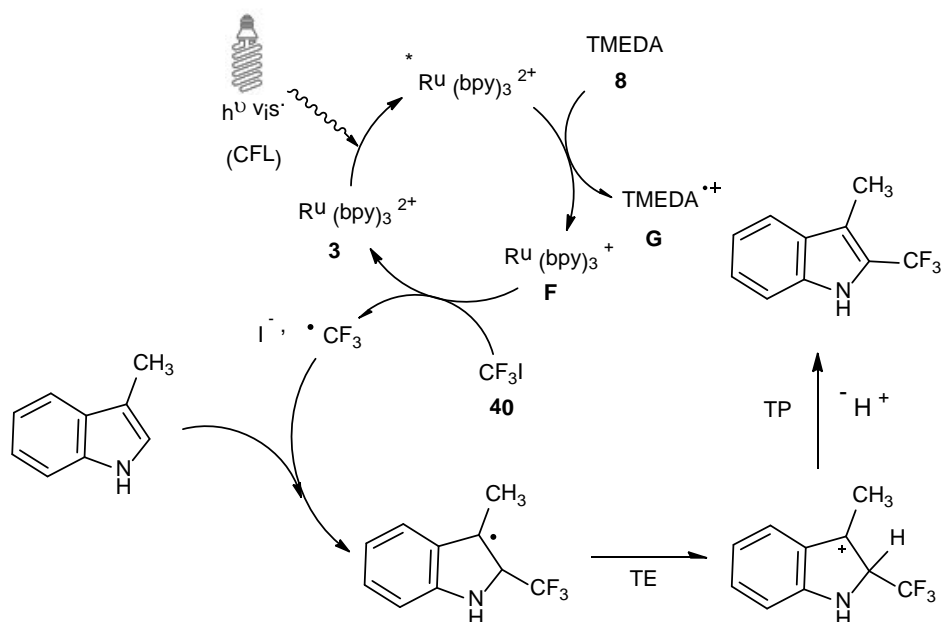


Figura 53. Mecanismo para la trifluormetilación de compuestos heteroaromáticos mediante catálisis fotoredox en presencia de luz visible y de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2]$. [114]

Straathof y colaboradores [115] aplicaron la metodología desarrollada por Iqbal y colaboradores a diversos compuestos heteroaromáticos, empleando otros reactivos perfluoralquílicos, como $n\text{-C}_4\text{F}_9\text{I}$ (además de CF_3I), y LEDs (longitud de onda correspondiente a luz azul) como fuente de irradiación, en condiciones de microflujo continuo (condiciones que, de acuerdo con los autores, incrementan notablemente la eficiencia de un proceso al favorecer la uniformidad en la irradiación [50] y reducir drásticamente los tiempos de reacción a intervalos de minutos).

La trifluormetilación de núcleos aromáticos mediante catálisis fotoredox en presencia de un complejo organometálico también ha sido posible utilizando $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (**41**), como fuente de radicales $\cdot\text{CF}_3$.

Con el objetivo de reproducir condiciones análogas (benignas) a las del proceso fotosintético [81] en sus reacciones, Nagib y MacMillan [116] reportaron un protocolo operativamente sencillo para la reacción de HAS entre el radical $\cdot\text{CF}_3$ proveniente del precursor $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (**41**) y diversos compuestos (hetero) aromáticos, mediante catálisis fotoredox por irradiación del complejo $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ con una lámpara fluorescente compacta a temperatura ambiente durante 24

horas, sin el requisito de una pre- funcionalización de los sustratos. En algunos casos se observó una elevada regioselectividad en la adición radicalaria. [116]

Los autores además demostraron la eficiencia (rendimientos entre el 85 y 94%) de su metodología en la síntesis de análogos trifluormetílicos de moléculas biológicamente activas, tales como un precursor del fármaco para el tratamiento del Alzheimer (Aricept) y una vitamina (flavona), argumentando la utilidad de dicha síntesis en la identificación y bloqueo de posiciones altamente reactivas en las moléculas en cuestión. [116]

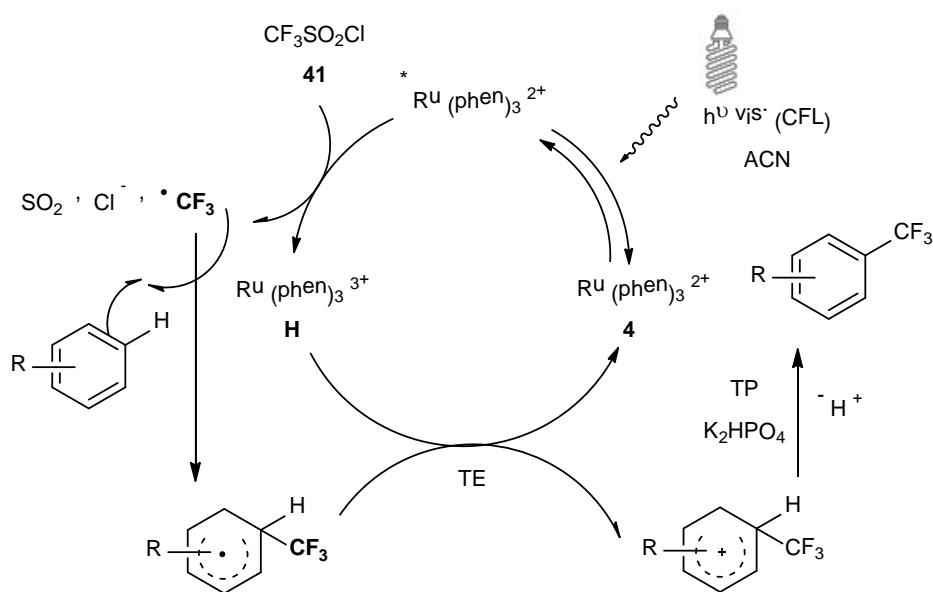


Figura 54. Mecanismo de trifluormetilación de enlaces arílicos C-H mediante catálisis fotoredox con $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$. [116]

En la Figura 54 se presenta el mecanismo de reacción sugerido.

Luego de la irradiación del complejo $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+}$ (**4**), su correspondiente estado excitado ($[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{2+*}$) reduce a $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (**41**) en un proceso de TE, resultado del cual se obtiene $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{3+}$ (**H**) junto con una molécula de SO_2 , Cl^- y el radical electrofílico $\cdot\text{CF}_3$.

La posterior adición del radical $\text{CF}_3\cdot$ al sustrato aromático genera el correspondiente aducto radicalario ciclohexadienilo, el cual transfiere un electrón al complejo oxidante $[\text{Ru}(\text{phen})_3]^{3+}$ (**H**) para dar lugar, luego de una etapa de desprotonación (promovida por Cl^-) del intermediario de Wheland, al sustrato aromático trifluormetilado.

1.3.2.2.3.2.- Fotoorganocatálisis

A pesar de las atractivas ventajas que poseen los fotoorganocatalizadores, se han reportado escasos ejemplos de aplicación de estos compuestos en reacciones de perfluoralquilación me-

dianite catálisis fotoredox. Algunos de los catalizadores de mayor utilidad para estos procesos en particular consisten en cetonas aromáticas, quinonas, heterociclos y colorantes. [49]

Las vías de supresión reductiva I y oxidativa II, en las cuales el fotoorganocatalizador en su estado excitado actúa como aceptor y dador de electrón, respectivamente, se presentan en la Figura 20 (ver Sección 1.2.2.1. para la descripción de cada una de dichas vías de supresión).

En cada una de estas vías, al igual que sucede con la fotocatalisis mediada por metales de transición, el compuesto perfluoralquílico desempeña su rol de agente oxidante en una etapa diferente.

El primer ejemplo de reacciones de perfluoralquilación de compuestos (hetero) aromáticos mediante catálisis fotoredox en ausencia de metales de transición fue el proceso reportado por Cui y colaboradores [117], el cual consiste en el empleo de perfluoroalquilsulfatos de sodio (R_FSO_2Na), entre ellos el reactivo de Langlois (**33**), en presencia del fotoorganocatalizador ácido antraquinon-2-carboxílico (AQN-2C, **42**) y de TFA como aditivo mediante irradiación con una CFL, obteniéndose los productos de sustitución con buenos rendimientos (hasta 90%).

En el mecanismo de reacción propuesto [117] (Fig. 55), los autores sostienen que tanto el estado excitado como el basal del fotocatalizador (AQN-2C) son imprescindibles en la generación de radicales perfluoralquilo ($\cdot CF_3$ en este caso, donde se emplea el reactivo de Langlois).

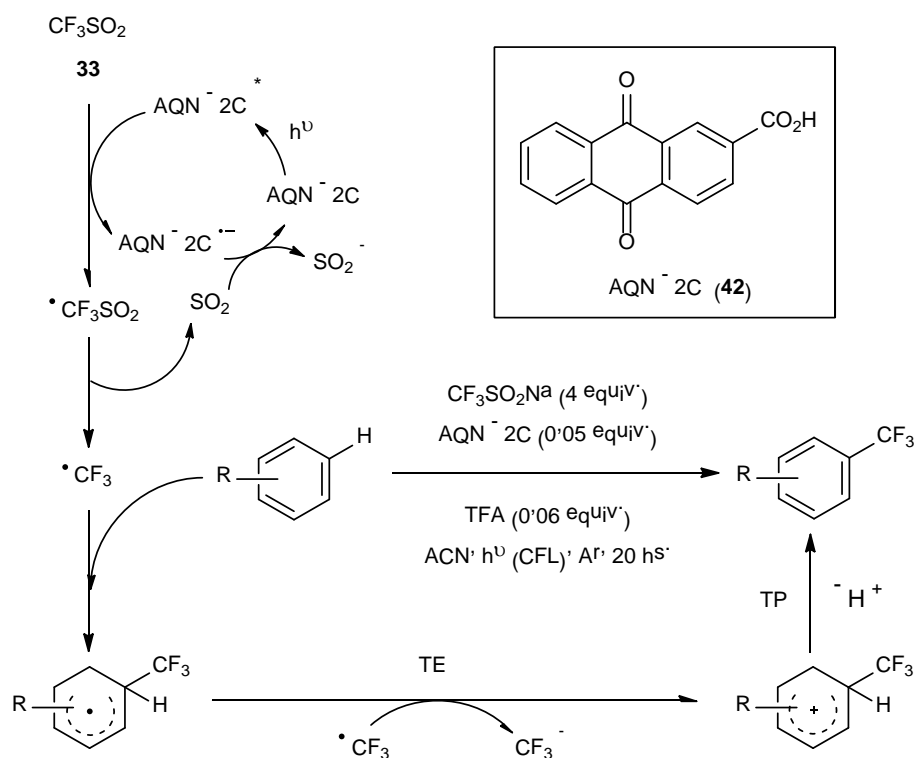


Figura 55. Trifluorometilación de sustratos aromáticos mediante el reactivo de Langlois y fotoorganocatálisis. [81]

Straathof y colaboradores [50] desarrollaron un método para la perfluoralquilación de compuestos heteroaromáticos (pirroles e indoles) en flujo continuo mediante catálisis fotoredox con luz visible (procedente de una fuente de LED blanca) en presencia de TMEDA y en ausencia de metales de transición. Para ello recurrieron al empleo de Eosina Y como organocatalizador.

En función de los resultados obtenidos, los autores proponen un mecanismo similar al de perfluoralquilación de sustratos heteroaromáticos mediante catálisis fotoredox en presencia de TMEDA y del complejo [Ru (bpy)₃ Cl₂] [115], siendo la naturaleza del fotocatalizador la principal diferencia entre ambas metodologías.

La perfluoralquilación eficiente de derivados de anilina mediante catálisis fotoredox, y particularmente en presencia de un organocatalizador, no había sido reportada aún. [96]

Barata-Vallejo y colaboradores [96] presentaron un protocolo para la HAS de derivados de anilina con grupos perfluoralquílicos bajo irradiación a temperatura ambiente con luz visible, siendo la fuente una CFL, o mediante exposición directa a la luz solar, en presencia de la base Cs₂CO₃ (**43**) y del colorante Rosa de bengala (**6**) como fotocatalizador (Fig. 56).

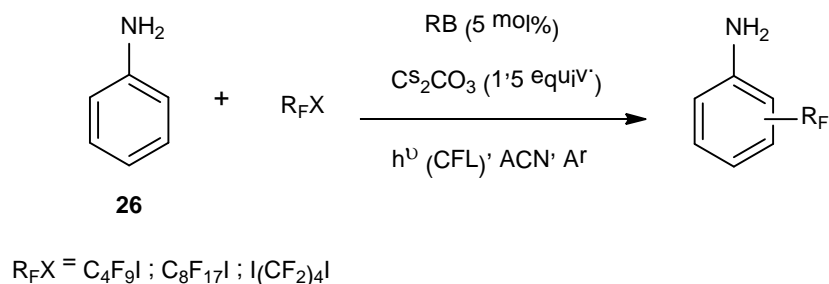


Figura 56. Perfluoralquilación de anilina bajo irradiación con luz visible (CFL) en presencia del fotoorganocatalizador Rosa de bengala. [96]

Los autores [96] destacan la importancia de los altos rendimientos obtenidos en virtud de la asequibilidad de los reactivos (yoduros de perfluoralquilo), así como también del bajo costo del catalizador, y fundamentalmente de las condiciones ambientalmente benignas de reacción (temperatura ambiente, fuente de irradiación, ausencia de metales de transición).

El mecanismo de reacción propuesto se presenta en la Figura 57. La irradiación del sistema promueve la reducción del yoduro de perfluoralquilo (*n*-C₄F₉I, **2**) mediante TE desde el estado excitado del fotocatalizador (RB^{*}), generando radicales [•]C₄F₉ y el radical catión del RB (**I**), el cual se regenera al actuar como agente oxidante en presencia de la base (**43**).

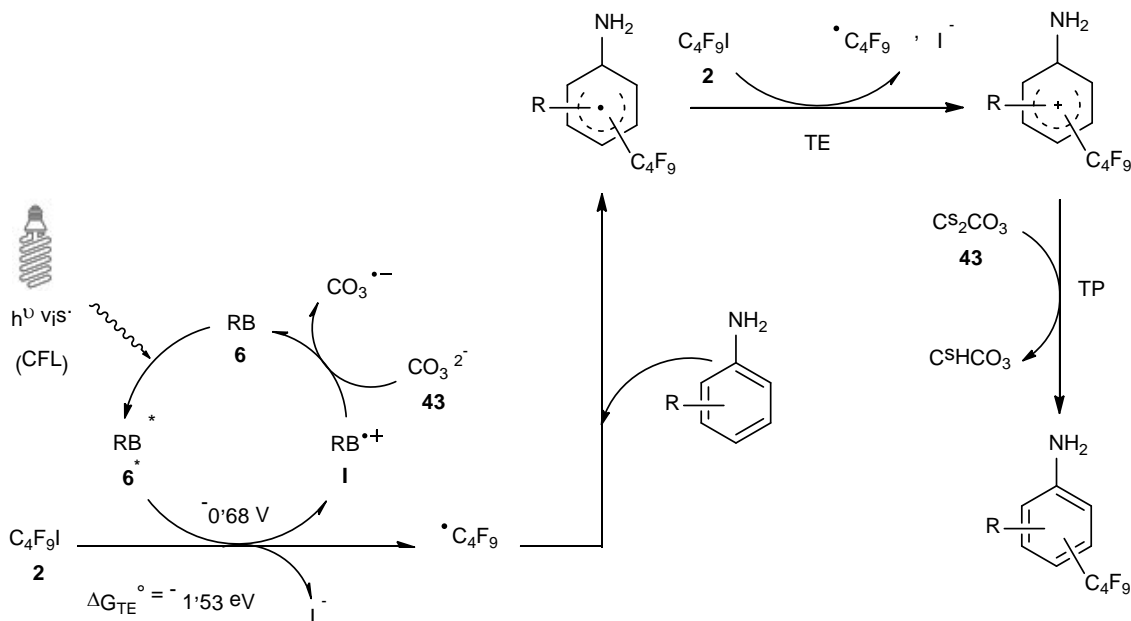


Figura 57. Mecanismo de perfluorobutilación de derivados de anilina mediante fotocatalisis empleando Rosa de bengala. [96]

La formación de radicales $\cdot\text{C}_4\text{F}_9$ mediante TEF se caracteriza por ser eficiente: los autores señalan que la energía de Gibbs (ΔG^0) para la transferencia electrónica, -1.53 eV, sugiere la espontaneidad del proceso en cuestión. [96]

Luego, la adición del radical $\cdot\text{C}_4\text{F}_9$ a una posición rica en electrones del sustrato genera el aducto radicalario ciclohexadienilo, cuya oxidación posterior mediante TE al yoduro de perfluorobutilo (**2**) conduce a la obtención del intermediario de Wheland y contribuye a la propagación de la cadena de reacción a través del radical $\cdot\text{C}_4\text{F}_9$ resultante. Finalmente, la desprotonación (TP) del intermediario de Wheland promovida por la base (**43**) dará lugar al producto de sustitución. [96]

La evidencia que condujo a los autores a argumentar en favor de dicho mecanismo ha sido principalmente la formación de un aducto C_4F_9 -TEMPO (TEMPO = radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxil) cuando este último (típicamente utilizado en estudios de verificación de la formación de radicales centrados en carbono [3]) se incorpora al medio de reacción, hecho que demuestra la intervención de radicales perfluoralquílicos en el proceso.

El monitoreo de la reacción durante la alternancia programada de períodos de luz-oscuridad reveló el carácter fotocatalítico de la misma. Por último, el rol del Cs_2CO_3 como aditivo para la regeneración del fotocatalizador quedó demostrado en el considerable aumento del rendimiento de reacción en los casos en los que se halló presente. [96]

Capítulo 2

Objetivos

Objetivo general

El eje principal del trabajo que se presenta a continuación consiste en sintetizar compuestos aminoaromáticos fluorados mediante reacciones radicalarias de perfluoralquilación iniciadas mediante luz visible en ausencia de catalizadores metálicos u orgánicos.

Objetivos específicos

- Explorar las reacciones de perfluoralquilación de núcleos aromáticos mediante un mecanismo de sustitución homolítica aromática fotoinducida.
- Proponer una vía alternativa de reacciones radicalarias de perfluoralquilación de núcleos aromáticos bajo irradiación con una lámpara doméstica de bajo consumo (o lámpara fluorescente compacta) en ausencia de catalizadores metálicos u orgánicos.
- Dilucidar el posible mecanismo de reacción interviniente a partir de los resultados de ensayos mecanísticos, conjuntamente con los estudios de los espectros UV-visible que permitirán determinar el rol de cada uno de los reactivos y aditivos en el proceso.
- Sintetizar derivados de anilina sustituidos con restos perfluoralquílicos mediante la metodología propuesta en este trabajo.
- Realizar los análisis de Espectrometría Infrarroja y de Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno (^1H), flúor (^{19}F) y carbono (^{13}C) de los productos de reacción obtenidos, con el objeto de efectuar la elucidación estructural de los mismos.

Capítulo 3

Materiales y Metodología general

3.1.- Materiales

Los sustratos empleados en las reacciones: anilina (**26**); 2- metoxianilina (**48**); 2,5-dimetoxianilina (**51**); 2,3- dimetilánilina (**59**); 2,5- difluoroanilina (**71**); 2- cloro- 6- metilánilina (**73**); 2,5- dicloroanilina (**75**); 2- bromoanilina (**77**); 2,5- dibromoanilina (**80**); benzocaína (4-aminobenzoato de etilo, **82**); 2- mercaptoanilina (**84**); anisol (**86**); 3- metilánisol (**87**); 2,6-dimetilánisol (**88**); 2- metoxiacetofenona (**89**); 4- metoxibenzamida (**90**); 2,4-dimetoxibenzaldehído (**91**) y ácido 3,5- dimetoxibenzoico (**92**) se adquirieron comercialmente [†].

La anilina y la 2,3-dimetilánilina fueron destiladas a presión reducida, previo a su utilización, mediante un aparato de destilación de Kügelrohr y se conservaron con el agregado de granallas de zinc en frascos de vidrio color caramelo.

La 2-cloro-6-metilánilina fue purificada a partir del clorhidrato de 2-cloro-6-metilánilina (adquirido comercialmente). Esta última fue sometida a una extracción (tres veces) con diclorometano como solvente orgánico y una solución de NaOH 5% m/m. Los extractos orgánicos reunidos se secaron utilizando sulfato de sodio anhidro y filtraron para su posterior concentración mediante destilación a presión reducida en un evaporador rotatorio. La 2-cloro-6-metilánilina fue aislada luego por cromatografía de adsorción en columna empleando Sílica Gel 60 y siendo *iso*-octano : diclorometano 25:75 el sistema de solventes de armado de la columna, siembra y elución.

Los yoduros de perfluoralquilo: yoduro de perfluorobutilo ($n\text{-C}_4\text{F}_9\text{I}$, **2**); 1,4-diyodoperfluorobutano ($n\text{-I}(\text{CF}_2)_4\text{I}$, **53**); 1,6- diyodoperfluorohexano ($n\text{-I}(\text{CF}_2)_6\text{I}$, **55**); yoduro de perfluorooctilo ($n\text{-C}_8\text{F}_{17}\text{I}$, **66**) y yoduro de perfluorodecilo ($n\text{-C}_{10}\text{F}_{21}\text{I}$, **24**) se adquirieron comercialmente, al igual que los reactivos Rosa de bengala (**6**), N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (**8**), yodo (**44**) sublimado y yoduro de tetrabutilamonio [†].

Los solventes utilizados en las reacciones (acetonitrilo (ACN), agua), así como en los procesos de extracción (diclorometano o acetato de etilo), cromatografía en capa delgada y cromatografía de adsorción en columna (*n*-hexano, *iso*-octano, éter de petróleo, diclorometano y acetato de etilo) son de calidad analítica o HPLC.

Los solventes y reactivos empleados en la preparación de las soluciones para el experimento fotoquímico con filtros de paso de banda fueron adquiridos comercialmente.

[†] Los sustratos y reactivos adquiridos comercialmente no requirieron purificación posterior, a menos que se indique lo contrario.

La solución de I₂ (44) 100 mM utilizada en algunas reacciones se preparó disolviendo I₂ sublimado en acetonitrilo.

La obtención de yoduro de perfluorobutilo libre de trazas de I₂ para su uso en determinadas reacciones de estudio mecanístico se logró pasando dicho reactivo a través de una columna de óxido de aluminio 90 activo, neutro (grado de actividad = I).

Los volúmenes de los sustratos, reactivos y solventes empleados tanto en la reacción como en las técnicas cromatográficas fueron medidos con micropipetas automáticas de 100 y 1000 µL.

Los filtros de paso de banda utilizados en el experimento fotoquímico de determinación de la longitud de onda de excitación a la cual se produce la iniciación de la reacción se prepararon en el laboratorio.

El filtro (1) que permite aislar la banda de longitudes de onda 410-490 nm, $\lambda_{\max} = 425$ nm, %T 70-80, se preparó a partir de la mezcla de dos soluciones:

- 100 mL de NaNO₂ 150 g/L (en agua)
- 100 mL de CuSO₄ · 5H₂O / 2,7 M NH₃ 8,8 g/L (en agua)

El filtro (2) que permite aislar la banda de longitudes de onda 550-680 nm, $\lambda_{\max} = 585$ nm, %T 44, se preparó a partir de la mezcla de dos soluciones:

- 100 mL de K₂Cr₂O₇ 60 g/L (en agua)
- 100 mL de CuSO₄ · 5H₂O 222 g/L (en agua)

La lámpara fluorescente compacta ($\lambda_{\max} = 436,6$ nm, $\lambda_{\max} = 546,5$ nm y $\lambda_{\max} = 611,6$ nm) para la irradiación es una lámpara de bajo consumo marca Sica[®] tipo espiral y posee una potencia nominal de 65 Watts y tono de luz día (Imagen 15, Apéndice 2).

Las lámparas de luz negra azul (BLB, de su sigla en inglés, $\lambda_{\max} = 370$ nm) empleadas en ciertas reacciones para el estudio del mecanismo de reacción de perfluoralquilación de la anilina son dos tubos marca Jinling[®] y poseen una potencia nominal de 20 Watts (Imagen 16, Apéndice 2).

El cloruro de sodio y sulfato de sodio anhidro destinados a la preparación de la solución saturada de NaCl en agua y al secado de los extractos orgánicos, respectivamente, en el proceso de extracción fueron adquiridos comercialmente[†].

[†] Las sales adquiridas comercialmente no requirieron purificación posterior.

El análisis de los extractos orgánicos de las reacciones, en términos de eficacia y perfil de productos, se realizó mediante cromatografía en capa delgada (ccd), utilizando cromatofolios comerciales de Sílica gel 60 recubiertos con indicador fluorescente (F_{254}) y luz UV ($\lambda = 254-365$ nm) como revelador.

Para el aislamiento y purificación de los productos mediante cromatografía de adsorción en columna se empleó Sílica gel 60 como fase estacionaria.

El bromuro de potasio utilizado en la elaboración de los discos (*pellets*) para los estudios de espectroscopía FT-IR se adquirió comercialmente [†]. Este fue secado en estufa a 50°C y sometido a molienda (junto con la muestra, en caso de que la misma fuese sólida) en mortero de porcelana para su posterior prensado al vacío.

Estudios de espectroscopía UV-visible

Los espectros UV-visible de los distintos reactivos y mezclas de los mismos (Sección 4.1.) fueron registrados empleando acetonitrilo como solvente.

Estas mediciones, junto con las correspondientes a las soluciones utilizadas en la preparación de los filtros para el experimento fotoquímico (Sección 4.1.), fueron realizadas en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, empleando un equipo comercial de doble haz marca Jasco, Modelo V-570.

Estudios de espectroscopía de resonancia magnética nuclear de 1H , ^{19}F , ^{13}C y estudios de espectroscopía de RMN bidimensional (RMN 2D: HSQC y HMBC)

Los espectros de RMN - 1H , RMN - ^{13}C , RMN - ^{19}F y los espectros de RMN bidimensionales (HSQC y HMBC) (Anexo) se registraron a 600,13 MHz (para 1H), 150,92 MHz (para ^{13}C) y 564,63 MHz (para ^{19}F) empleando cloroformo-d ($CDCl_3$) como solvente (pureza isotópica: 99,96% átomo D) y se efectuaron en un espectrómetro de RMN marca Bruker Biospin, Modelo AVIII600, del laboratorio de RMN del Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires).

Se utilizó como referencia el pico residual de $CDCl_3$ a 7,26 ppm para los espectros de RMN - 1H y a 77,16 ppm para el espectro de RMN - ^{13}C . Para los espectros de RMN - ^{19}F se utilizó la referencia interna del equipo.

[†] Las sales adquiridas comercialmente no requirieron purificación posterior.

Estudios de espectroscopía FT-IR

Los espectros IR (Anexo) se realizaron en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, en un espectrómetro FT-IR marca PerkinElmer, obteniéndose una resolución de $0,5 \text{ cm}^{-1}$.

3.2.- Metodología general

3.2.1.- Metodologías de síntesis

A continuación se describen los diferentes procedimientos de perfluoralquilación de núcleos aromáticos.

3.2.1.1.- Reacciones bajo irradiación

La irradiación con lámpara fluorescente compacta (65 Watts; $\lambda_{\text{max}} = 436,6 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{max}} = 546,5 \text{ nm}$ y $\lambda_{\text{max}} = 611,6 \text{ nm}$) se lleva a cabo en celdas de vidrio de 3 mL de capacidad provistas de tapas a rosca con septum de goma y un alnico para agitación (Imagen 17, Apéndice 2).

Se introducen en la celda los reactivos sólidos [†] (si es pertinente, ver las reacciones correspondientes en la Sección 4.1.), el sustrato aromático y el yoduro de perfluoralquilo (en caso de que el mismo sea sólido [‡]).

Luego se colocan el alnico y el solvente. El medio de reacción se desoxigena durante 10 minutos utilizando una corriente de argón y una cánula de salida. Una vez transcurrido ese período de tiempo, se agregan a la celda los reactivos TMEDA y solución de I_2 en acetonitrilo (si es pertinente, ver las reacciones correspondientes en las secciones 4.1. y 4.2.) y el yoduro de perfluoralquilo (en caso de que el mismo sea líquido ^{*}), manteniendo el medio de reacción bajo corriente de argón.

[†] Reactivos sólidos: RB, ITBA, I_2 sublimado.

[‡] Yoduros de perfluoralquilo sólidos: 1,6-diyodoperfluorohexano ($n\text{-I}(\text{CF}_2)_6\text{I}$), yoduro de perfluorooctilo ($n\text{-C}_8\text{F}_{17}\text{I}$) y yoduro de perfluorodecilo ($n\text{-C}_{10}\text{F}_{21}\text{I}$).

^{*} Yoduros de perfluoralquilo líquidos: yoduro de perfluorobutilo ($n\text{-C}_4\text{F}_9\text{I}$), 1,4-diyodoperfluorobutano ($n\text{-I}(\text{CF}_2)_4\text{I}$).

Finalmente se cierra la celda y se la ubica a 2 cm de distancia de la lámpara. La mezcla de reacción se expone a la irradiación durante 20 horas a temperatura ambiente (25°C) con agitación continua mediante el uso de un agitador magnético.

En estas reacciones se emplean 3 mL de acetonitrilo como solvente de reacción, 0,6 mmol de sustrato aromático, 1,8 mmol de *n*-C₄F₉I, 1,8 mmol de TMEDA y 16,5 µL de solución de I₂ 100 mM (a menos que se indique lo contrario).

En el caso de las reacciones bajo irradiación a $\lambda_{\text{max}} = 370$ nm, se utilizan dos tubos de luz negra azul. La celda se dispone horizontalmente y en forma paralela a ambos tubos a una distancia de 2 cm de los mismos.

3.2.1.1.1.- Experimento fotoquímico utilizando filtros de paso de banda

Se preparan dos celdas de reacción de acuerdo con la metodología indicada en la Sección 3.2.1.1. El sustrato, reactivo, yoduro de perfluoralquilo y solvente son anilina (0,6 mmol), TME-DA (1,8 mmol), yoduro de perfluorobutilo (1,8 mmol) y acetonitrilo (3 mL), respectivamente.

A continuación se procede a realizar el montaje del sistema para el experimento fotoquímico (Imagen 21, Apéndice 2): cada uno de los filtros (Filtro 1; $\lambda_{\text{max}} = 425$ nm; %T 70-80 y Filtro 2; $\lambda_{\text{max}} = 585$ nm; %T 44) se coloca en un vaso de precipitados de 250 mL, ambos dispuestos uno al lado del otro sobre un agitador magnético y equidistantes de la lámpara fluorescente compacta.

Posteriormente se sumerge en cada filtro una de las dos celdas de reacción contenida (en posición vertical) en un tubo de vidrio de 15 cm de largo cubierto en su totalidad (a excepción de la zona ocupada por la celda) con papel de aluminio y sujeto verticalmente con una agarradera. Las celdas se irradian durante 20 horas a temperatura ambiente (25°C) y bajo agitación continua (Imagen 21, Apéndice 2).

3.2.1.2.- Reacciones térmicas

El arreglo de reacción es el mismo que el descrito en la Sección 3.2.1.1.

En este caso, la celda se cubre íntegramente con papel de aluminio con el fin de evitar el ingreso de radiación procedente de las fuentes de iluminación del ambiente al medio de reacción y se coloca en un baño de agua termostatzado a 25°C (temperatura ambiente, T.A.).

3.2.2.- Aislamiento y purificación de los productos de reacción

Finalizado el tiempo de reacción, la mezcla se somete a una extracción en diclorometano o acetato de etilo (3 veces) [†].

Los extractos orgánicos se reúnen y secan con sulfato de sodio anhidro para remover trazas de agua; luego estos se filtran y recogen en un balón de 100 mL de capacidad previamente tarado para su posterior concentración a presión reducida en un evaporador rotatorio.

Dichos extractos concentrados se disuelven en 1 mL de diclorometano o acetato de etilo (de acuerdo a su solubilidad) y se analizan por cromatografía en capa delgada, fase normal, empleándose la fase móvil (Apéndice 1) más apropiada para cada sustrato aromático (dicho sistema de elución es seleccionado previamente). Este último es corrido paralelamente en la placa (1 mg o 5 μ L previamente diluido en 1 mL de diclorometano) a modo de testigo [‡].

De acuerdo con la masa de extracto pesada (previo a la disolución en 1 mL de solvente orgánico), se calcula el volumen mínimo de este último a trasvasar a un vial para la posterior preparación de la muestra para RMN, mientras que tanto el contenido de dicho vial como el volumen restante en el balón se concentran a presión reducida en evaporador rotatorio.

A continuación, el extracto seco y concentrado se somete a cromatografía de adsorción en columna para el aislamiento y purificación de los productos obtenidos (las Imágenes 22 y 23 del Apéndice 2 corresponden a la separación de algunos de dichos productos).

El sistema de solventes de armado de la columna, siembra (en 1 mL aproximadamente) del extracto y elución es aquel empleado como fase móvil en la ccd. En caso de que el extracto no sea soluble en dicho sistema, se recurrirá a la técnica de sembrado en pastilla ^{*}.

[†] En el proceso de extracción de los crudos de reacciones donde se emplea Rosa de bengala como fotocatalizador se agrega una solución sobresaturada de cloruro de sodio (NaCl ss), con el objeto de facilitar la separación nítida de las fases.

[‡] En función de los R_f observados en la ccd para el sustrato y productos de reacción, puede ser necesario ajustar la proporción de solventes o ensayar otras fases móviles para seleccionar el sistema de elución que garantice una resolución confiable durante el desarrollo de la cromatografía de adsorción en columna.

^{*} Para la siembra del extracto en pastilla, este se disuelve en el solvente en el que es soluble y se agregan 200 mg aproximadamente de Sílica gel 60 (adsorbente de columna). Posteriormente, se evapora el solvente a presión reducida en evaporador rotatorio y el polvillo obtenido se agrega a la parte superior de la columna de adsorbente mediante un embudo de vástago largo.

Al eluir la columna se recogen distintas subfracciones en tubos de ensayo numerados, monitoreando simultáneamente el proceso por ccd.

La elución culmina con la detección del sustrato en las ccd. Posteriormente, se reúnen en una sola fracción contenida en un balón previamente tarado aquellas subfracciones que resulten idénticas en términos de valor de R_f y se analizan por ccd, sembrando paralelamente el sustrato y una alícuota de extracto reservada con anterioridad a la siembra en la columna, para verificar el correcto aislamiento y purificación de cada uno de los productos.

Finalmente, estos se concentran por evaporación a presión reducida en evaporador rotatorio y se calculan las masas de productos aislados para el acondicionamiento de los mismos para el análisis de RMN.

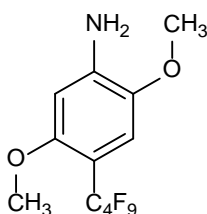
La preparación de las muestras para el análisis de RMN consiste en disolver estas (extracto evaporado contenido en el vial y producto (s) aislado (s) y purificado (s) por cromatografía de adsorción en columna) en cloroformo-d (típicamente, el volumen mínimo de solvente es 500 µL) y trasvasar cada una de ellas a un tubo de RMN.

Los compuestos conocidos (2- (perfluorobutil) anilina, 4- (perfluorobutil) anilina, 2- metoxi- 6- (perfluorobutil) anilina, 2- metoxi- 4- (perfluorobutil) anilina, 2- bromo- 6- (perfluorobutil) anilina, 2- bromo- 4- (perfluorobutil) anilina y 4- amino- 3- (perfluorobutil) benzoato de etilo) se caracterizaron por comparación de los espectros de RMN de los extractos de los crudos de reacción correspondientes con aquellos previamente reportados en la literatura.

3.3.- Caracterización espectroscópica de los productos de reacción aislados y purificados

El rendimiento informado para cada uno de los productos aislados que se presentan a continuación fue calculado en función del rendimiento de la reacción y de la proporción en la que dicho isómero fue obtenido.

3.3.1.- 2,5- dimetoxi- 4- (perfluorobutil) anilina (52)



Aceite amarillo.

Rendimiento: 63%

Masa aislada y purificada: 27 mg.

En el Apéndice 1 se encuentra la imagen de la placa de ccd correspondiente al crudo de la reacción (56) en la cual se obtuvo el producto (52).

A continuación se presenta la caracterización espectral del producto (52) a partir de los análisis de los espectros de IR, RMN - ^1H , RMN - ^{13}C , RMN - ^{19}F y de los espectros de RMN bidimensionales (HSQC y HMBC), (ver espectros en Anexo).

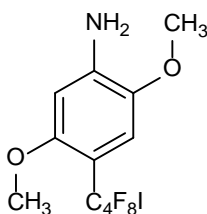
RMN - ^1H (600,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 6,82 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,15 (s ancho, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

RMN - ^{13}C (150,92 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 154,1 (C), 141,2 (C), 140,6 (C), 116,8 (CF_2), 110,9 (CH), 104,9 (C), 99,8 (CH), 56,7 (CH_3), 56,3 (CH_3).

RMN - ^{19}F (564,63 MHz, CDCl_3) δ_{F} (ppm): -81,00 (t, 3F), -106,20 (t, 2F), -122,25 (m, 2F), -126,06 (m, 2F).

FT - IR (KBr pellet), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3501,71 (m), 3399,73 (m), 3207,81 (f), 3008,63 (m), 2944,88 (m), 2843,64 (m), 1634,69 (d), 1471,63 (m), 1422,71 (m), 1351,56 (m); 1314,18 (m), 1234,49 (m), 1131,69 (m), 1068,79 (m); 1045,62 (m), 981,10 (m), 869,03 (m), 824,90 (f), 789,27 (m), 741,21 (m).

3.3.2.- 2,5- dimetoxi- 4- (1,1,2,2,3,3,4,4- octafluoro- 4- iodobutil) anilina (54)



Aceite amarillo pálido.

Rendimiento: 18%

Masa aislada y purificada: 21 mg.

En el Apéndice 1 se encuentra la imagen de la placa de ccd correspondiente al crudo de la reacción (57) en la cual se obtuvo el producto (54).

A continuación se presenta la caracterización espectral del producto (54) a partir de los análisis de los espectros de IR, RMN - ^1H , RMN - ^{13}C , RMN - ^{19}F y de los espectros de RMN bidimensionales (HSQC y HMBC), (ver espectros en Anexo).

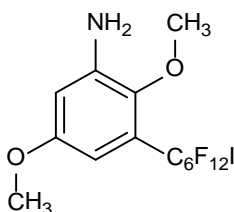
RMN - ^1H (600,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 6,82 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,13 (s ancho, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

RMN - ^{13}C (150,92 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 154,1 (C), 141,0 (C), 140,6 (C), 111,0 (CH), 100,1 (C), 99,9 (CH), 56,8 (CH_3), 56,3 (CH_3).

RMN - ^{19}F (564,63 MHz, CDCl_3) δ_{F} (ppm): -57,55 (t, 2F), -106,07 (t, 2F), -112,78 (m, 2F), -120,43 (m, 2F).

FT - IR (KBr pellet), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3501,55 (f), 3399,91 (f), 2941,77 (f), 2845,44 (f), 1625,86 (m), 1469,44 (m), 1420,61 (m), 1363,88 (f), 1314,39 (f), 1220,35 (d), 1124,67 (d), 1074,03 (m), 1044,66 (m), 991,48 (f), 866,39 (f), 825,24 (f), 770,84 (m), 749,67 (f), 659,17 (m).

3.3.3.- 2,5- dimetoxi- 3- (1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6- dodecafluoro- 6- iodoetil) anilina (56)



Aceite amarillo pálido.

Rendimiento: 37%

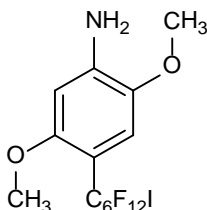
En el Apéndice 1 se encuentra la imagen de la placa de ccd correspondiente al crudo de la reacción (58) en la cual se obtuvo el producto (56).

A continuación se presenta la caracterización espectral del producto (56) a partir de los análisis de los espectros de RMN - ^1H , RMN - ^{13}C , RMN - ^{19}F y de los espectros de RMN bidimensionales (HSQC y HMBC), (ver espectros en Anexo).

RMN - ^1H (600,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 6,45 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,99 (s ancho, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,57 (s, 3H).

RMN - ^{13}C (150,92 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 153,1 (C), 142,6 (C), 140,6 (C), 112,8 (C), 111,2 (CH), 105,3 (CH), 56,2 (CH_3), 55,7 (CH_3).

RMN - ^{19}F (564,63 MHz, CDCl_3) δ_{F} (ppm): -58,39 (t, 2F), -107,16 (t, 2F), -113,07 (m, 2F), -120,13 (m, 2F), -120,88 (m, 2F), -121,48 (m, 2F).

3.3.4.- 2,5- dimetoxi- 4- (1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6- dodecafluoro- 6- iodoetil) anilina (57)

Aceite amarillo pálido.

Rendimiento: 39%

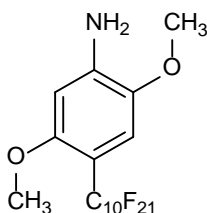
En el Apéndice 1 se encuentra la imagen de la placa de ccd correspondiente al crudo de la reacción (58) en la cual se obtuvo el producto (57).

A continuación se presenta la caracterización espectral del producto (57) a partir de los análisis de los espectros de RMN - ^1H , RMN - ^{13}C , RMN - ^{19}F y de los espectros de RMN bidimensionales (HSQC y HMBC), (ver espectros en Anexo).

RMN - ^1H (600,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 6,85 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,99 (s ancho, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,63 (s, 3H).

RMN - ^{13}C (150,92 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 152,3 (C), 142,7 (C), 139,9 (C), 112,7 (CH), 108,5 (C), 98,1 (CH), 56,7 (CH_3), 56,6 (CH_3).

RMN - ^{19}F (564,63 MHz, CDCl_3) δ_{F} (ppm): -58,70 (t, 2F), -107,16 (t, 2F), -113,07 (m, 2F), -119,97 (m, 2F), -120,88 (m, 2F), -121,74 (m, 2F).

3.3.5.- 2,5- dimetoxi- 4- (perfluorodecil) anilina (58)

Sólido rosado.

Rendimiento: 10%

Masa aislada y purificada: 6 mg.

En el Apéndice 1 se encuentra la imagen de la placa de ccd correspondiente al crudo de la reacción (59) en la cual se obtuvo el producto (58).

A continuación se presenta la caracterización espectral del producto (**58**) a partir de los análisis de los espectros de IR, RMN - ^1H , RMN - ^{13}C , RMN - ^{19}F y de los espectros de RMN bidimensionales (HSQC y HMBC), (ver espectros en Anexo).

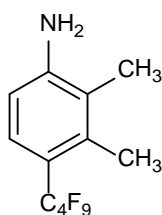
RMN - ^1H (600,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 6,82 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,13 (s ancho, 2 H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 3H).

RMN - ^{13}C (150,92 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 154,1 (C), 141,1 (C), 140,6 (C), 110,9 (CH), 102,1 (C), 99,8 (C), 56,8 (CH_3), 56,3 (CH_3).

RMN - ^{19}F (564,63 MHz, CDCl_3) δ_{F} (ppm): -80,74 (t, 3F), -105,98 (m, 2F), -121,33 (m, 2F), -121,78 (m, 10F), -122,67 (m, 2F), -126,08 (m, 2F).

FT - IR (KBr pellet), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3480,46 (m), 3383,64 (m), 2958,94 (f), 2847,05 (f), 1635,22 (m), 1528,15 (m), 1474,65 (m), 1420,94 (m), 1374,66 (f), 1219,81 (d), 1149,05 (d), 1079,77 (m), 1035,93 (m), 963,37 (f), 882,38 (f), 864,21 (m), 838,32 (f), 825,16 (f), 807,46 (m), 770,18 (f), 736,96 (f), 730,38 (f), 722,48 (f).

3.3.6.- 2,3- dimetil- 4- (perfluorobutil) anilina (**61**)



Aceite ámbar oscuro.

Rendimiento: 24%

Masa aislada y purificada: 30 mg.

En el Apéndice 1 se encuentra la imagen de la placa de ccd correspondiente al crudo de la reacción (**60**) en la cual se obtuvo el producto (**61**).

A continuación se presenta la caracterización espectral del producto (**61**) a partir de los análisis de los espectros de IR, RMN - ^1H , RMN - ^{13}C , RMN - ^{19}F y del espectro de RMN bidimensional (HSQC), (ver espectros en Anexo).

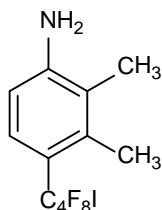
RMN - ^1H (600,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,88 (s ancho, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

RMN - ^{13}C (150,92 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 147,6 (C), 137,6 (C), 127,0 (CH), 121,9 (C), 117,0 (C), 112,3 (CH), 17,0 (CH_3), 13,1 (CH_3).

RMN - ^{19}F (564,63 MHz, CDCl_3) δ_{F} (ppm): -80,98 (t, 3F), -102,89 (t, 2F), -121,33 (m, 2F), -125,79 (m, 2F).

FT - IR (KBr pellet), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3501,16 (m), 3405,94 (m), 2929,58 (f), 1626,63 (d), 1597,47 (d), 1495,54 (m), 1455,95 (m), 1390,62 (f), 1350,07 (d), 1314,65 (m), 1233,66 (d), 1132,55 (d), 1035,47 (m), 1001,29 (m), 866,46 (d), 844,81 (d), 797,85 (d), 745,07 (d), 736,31 (m).

3.3.7.- 2,3- dimetil- 4- (1,1,2,2,3,3,4,4- octafluoro- 4- iodobutil) anilina (63)



Aceite amarillo.

Rendimiento: 37%

Masa aislada y purificada: 68 mg.

En el Apéndice 1 se encuentra la imagen de la placa de ccd correspondiente al crudo de la reacción (61) en la cual se obtuvo el producto (63).

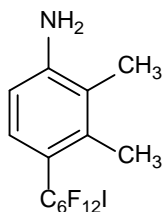
A continuación se presenta la caracterización espectral del producto (63) a partir de los análisis de los espectros de IR, RMN - ^1H , RMN - ^{13}C , RMN - ^{19}F y de los espectros de RMN bidimensionales (HSQC y HMBC), (ver espectros en Anexo).

RMN - ^1H (600,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 7,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,85 (s ancho, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

RMN - ^{13}C (150,92 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 147,6 (C), 137,6, 127,1 (CH), 121,8 (C), 117,1 (C), 112,3 (CH), 17,0 (CH_3), 13,1 (CH_3).

RMN - ^{19}F (564,63 MHz, CDCl_3) δ_{F} (ppm): -57,77 (t, 2F), -102,74 (t, 2F), -112,56 (m, 2F), -119,42 (m, 2F).

FT - IR (KBr pellet), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3500,06 (f), 3406,81 (m), 2924,70 (f), 1624,70 (m), 1596,05 (m), 1493,65 (m), 1460,26 (m), 1388,55 (f), 1313,67 (m), 1126,54 (d), 1069,95 (m), 1017,09 (m), 985,54 (f), 951,42 (f), 898,74 (f), 876,33 (f), 813,26 (m), 773,68 (m), 743,81 (m), 716,19 (m), 706,64 (m), 663,62 (m), 653,12 (m).

3.3.8.- 2,3- dimetil- 4- (1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6- dodecafluoro- 6- iodohexil) anilina (65)

Aceite amarillo pálido.

Rendimiento: 54%

Masa aislada y purificada: 13 mg.

En el Apéndice 1 se encuentra la imagen de la placa de ccd correspondiente al crudo de la reacción (62) en la cual se obtuvo el producto (65).

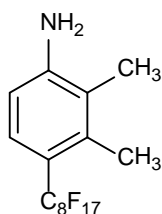
A continuación se presenta la caracterización espectral del producto (65) a partir de los análisis de los espectros de IR, RMN - ^1H , RMN - ^{13}C , RMN - ^{19}F y de los espectros de RMN bidimensionales (HSQC y HMBC), (ver espectros en Anexo).

RMN - ^1H (600,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,87 (s ancho, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

RMN - ^{13}C (150,92 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 147,6 (C), 137,7 (C), 127,1 (CH), 121,9 (C), 117,3 (C), 112,3 (CH), 17,1 (CH_3), 13,1 (CH_3).

RMN - ^{19}F (564,63 MHz, CDCl_3) δ_{F} (ppm): -58,58 (t, 2F), -102,70 (t, 2F), -112,99 (m, 2F), -120,36 (m, 2F), -120,87 (m, 2F), -121,48 (m, 2F).

FT – IR (KBr pellet), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3503,03 (f), 3411,47 (m), 2925,15 (f), 1625,01 (m), 1596,53 (m), 1494,68 (f), 1459,26 (f), 1430,59 (f), 1312,72 (m), 1274,11 (m), 1203,39 (d), 1145,26 (d), 1110,84 (m), 1073,23 (m), 1022,37 (m), 970,71 (f), 860,93 (f), 822,90 (m), 786,79 (m), 753,11 (m), 728,31 (m), 649,28 (m), 630,78 (m).

3.3.9.- 2,3- dimetil- 4- (perfluorooctil) anilina (68)

Sólido amarillo pálido.

Rendimiento: 58%

Masa aislada y purificada: 26 mg.

En el Apéndice 1 se encuentra la imagen de la placa de ccd correspondiente al crudo de la reacción (63) en la cual se obtuvo el producto (68).

A continuación se presenta la caracterización espectral del producto (68) a partir de los análisis de los espectros de IR, RMN - ^1H , RMN - ^{13}C , RMN - ^{19}F y de los espectros de RMN bidimensionales (HSQC y HMBC), (ver espectros en Anexo).

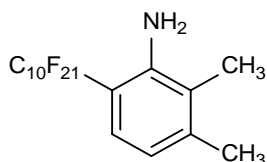
RMN - ^1H (600,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 7,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 3,88 (s ancho, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

RMN - ^{13}C (150,92 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 147,6 (C), 137,7 (C), 127,0 (CH), 121,9 (C), 117,2 (C), 112,3 (CH), 17,0 (CH_3), 13,1 (CH_3).

RMN - ^{19}F (564,63 MHz, CDCl_3) δ_{F} (ppm): -80,81 (t, 3F), -102,72 (t, 2F), -120,40 (m, 2F), -121,49 (m, 2F), -121,87 (m, 4F), -122,73 (m, 2F), -126,13 (m, 2F).

FT - IR (KBr pellet), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3454,62 (f), 3356,48 (f), 2926,03 (f), 1633,94 (m), 1599,43 (m), 1503,83 (m), 1464,88 (m), 1438,06 (f), 1372,61 (m), 1147,51 (d), 1114,84 (d), 1074,41 (m), 1018,92 (m), 965,00 (m), 829,83 (m), 799,52 (m), 706,71 (m).

3.3.10.- 2,3- dimetil- 6- (perfluorodecil) anilina (69)



Sólido blanco.

Rendimiento: 2%

En el Apéndice 1 se encuentra la imagen de la placa de ccd correspondiente al crudo de la reacción (64) en la cual se obtuvo el producto (69).

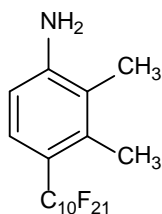
A continuación se presenta la caracterización espectral del producto (69) a partir de los análisis de los espectros de RMN - ^1H , RMN - ^{13}C , RMN - ^{19}F y de los espectros de RMN bidimensionales (HSQC y HMBC), (ver espectros en Anexo).

RMN - ^1H (600,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,49 (s ancho, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

RMN - ^{13}C (150,92 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 143,9 (C), 141,2 (C), 125,9 (CH), 122,0 (C), 119,6 (CH), 109,8 (C), 20,9 (CH_3), 12,6 (CH_3).

RMN - ^{19}F (564,63 MHz, CDCl_3) δ_{F} (ppm): -59,21 (t, 2F), -81,03 (t, 3F), -113,20 (m, 2F), -121,02 (m, 2F), -121,98 (m, 8F), -122,89 (m, 2F), -126,32 (m, 2F).

3.3.11.- 2,3- dimetil- 4- (perfluorodecil) anilina (70)



Sólido amarillo pálido.

Rendimiento: 4%

Masa aislada y purificada: 4,6 mg.

En el Apéndice 1 se encuentra la imagen de la placa de ccd correspondiente al crudo de la reacción (64) en la cual se obtuvo el producto (70).

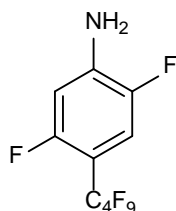
A continuación se presenta la caracterización espectral del producto (70) a partir de los análisis de los espectros de RMN - ^1H , RMN - ^{13}C , RMN - ^{19}F y de los espectros de RMN bidimensionales (HSQC y HMBC), (ver espectros en Anexo).

RMN - ^1H (600,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,88 (s ancho, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

RMN - ^{13}C (150,92 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 147,6 (C), 137,7 (C), 127,1 (CH), 121,9 (C), 117,2 (C), 112,3 (CH), 17,0 (CH_3), 13,1 (CH_3).

RMN - ^{19}F (564,63 MHz, CDCl_3) δ_{F} (ppm): -80,73 (t, 3F), -102,69 (t, 2F), -120,37 (m, 2F), -121,79 (m, 10F), -122,67 (m, 2F), -126,08 (m, 2F).

3.3.12.- 2,5- difluoro- 4- (perfluorobutil) anilina (72)



Aceite amarillo.

Rendimiento: 9%.

Masa aislada y purificada: 2,5 mg.

En el Apéndice 1 se encuentra la imagen de la placa de ccd correspondiente al crudo de la reacción (65) en la cual se obtuvo el producto (72).

A continuación se presenta la caracterización espectral del producto (72) a partir de los análisis de los espectros de IR, RMN - ^1H , RMN - ^{13}C , RMN - ^{19}F y de los espectros de RMN bidimensionales (HSQC y HMBC), (ver espectros en Anexo).

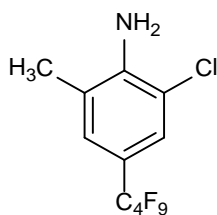
RMN - ^1H (600,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 7,11 (dd, $J = 4,6$ Hz, $J = 11$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 4,5$ Hz, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,20 (s ancho, 2H).

RMN - ^{13}C (150,92 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 156,6 (C), 147,5 (C), 139,9 (C), 115,0 (CH), 108,2 (C), 103,8 (CH).

RMN - ^{19}F (564,63 MHz, CDCl_3) δ_{F} (ppm): -81,01 (t, 3F), -108,30 (m, 2F), -116,62 (td, 1F), -123,00 (m, 2F), -125,93 (m, 2F), -140,51 (d, 1F).

FT- IR (KBr pellet), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3532,70 (f), 3430,98 (m), 2963,39 (m), 1647,63 (m), 1527,79 (m), 1498,55 (f), 1449,11 (m), 1365,32 (m), 1351,20 (m), 1320,05 (m), 1236,43 (m), 1134,32 (m), 1079,00 (f), 1064,17 (f), 1034,50 (f), 999,32 (f), 871,43 (f), 846,09 (f), 790,96 (m), 735,28 (m).

3.3.13.- 2- cloro- 6- metil- 4- (perfluorobutil) anilina (74)



Aceite ámbar oscuro.

Rendimiento: 15%

Masa aislada y purificada: 13,7 mg.

En el Apéndice 1 se encuentra la imagen de la placa de ccd correspondiente al crudo de la reacción (67) en la cual se obtuvo el producto (74).

A continuación se presenta la caracterización espectral del producto (74) a partir de los análisis de los espectros de IR, RMN - ^1H , RMN - ^{13}C , RMN - ^{19}F y de los espectros de RMN bidimensionales (HSQC y HMBC), (ver espectros en Anexo).

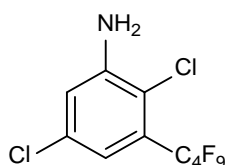
RMN - ^1H (600,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 7,36 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,36 (s ancho, 2H), 2,24 (s, 3H).

RMN - ^{13}C (150,92 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 144,5 (C), 127,2 (CH), 126,0 (CH), 123,0 (C), 118,6 (C), 117,9 (C), 18,1 (CH_3).

RMN - ^{19}F (564,63 MHz, CDCl_3) δ_{F} (ppm): -81,09 (t, 3F), -109,72 (t, 2F), -122,71 (m, 2F), -125,64 (m, 2F).

FT - IR (KBr pellet), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3507,73 (m), 3409,73 (m), 2925,95 (d), 2857,30 (d), 1622,83 (d), 1496,13 (d), 1455,53 (m), 1424,05 (m), 1381,05 (m), 1351,88 (d), 1322,70 (d), 1235,01 (d), 1133,91 (d), 1102,57 (m), 1076,22 (f), 1046,36 (m), 1024,56 (m), 1000,02 (m), 937,16 (m), 914,01 (m), 902,85 (m), 886,80 (m), 856,85 (m), 825,38 (m), 747,35 (m), 711,25 (d).

3.3.14.- 2,5- dicloro- 3- (perfluorobutil) anilina (**76**)



Aceite ámbar oscuro.

Rendimiento: 16%

Masa aislada y purificada: 58 mg.

En el Apéndice 1 se encuentra la imagen de la placa de ccd correspondiente al crudo de la reacción (**69**) en la cual se obtuvo el producto (**76**).

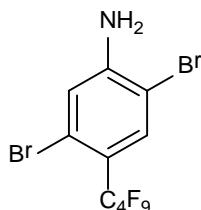
A continuación se presenta la caracterización espectral del producto (**76**) a partir de los análisis de los espectros de IR, RMN - ^1H , RMN - ^{13}C , RMN - ^{19}F y de los espectros de RMN bidimensionales (HSQC y HMBC), (ver espectros en Anexo).

RMN - ^1H (600,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 7,45 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,75 (s ancho, 2H).

RMN - ^{13}C (150,92 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 142,6 (C), 141,2 (C), 132,9 (CH), 127,6 (CH), 121,9 (C).

RMN - ^{19}F (564,63 MHz, CDCl_3) δ_{F} (ppm): -80,89 (t, 3F), -109,07 (t, 2F), -122,49 (m, 2F), -125,78 (m, 2F).

FT - IR (KBr pellet), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3536,56 (f), 3425,39 (f), 1652,94 (m), 1629,09 (m), 1594,25 (f), 1506,75 (m), 1477,86 (m), 1377,73 (f), 1351,24 (f), 1235,85 (m), 1135,81 (m), 1089,11 (f), 1052,88 (f), 1027,31 (f), 1012,29 (f), 907,11 (f), 880,89 (m), 855,34 (f), 836,62 (f), 821,76 (f), 771,99 (f), 746,10 (f), 709,46 (f).

3.3.15.- 2,5- dibromo- 4- (perfluorobutil) anilina (81)

Aceite amarillo.

Rendimiento: 15%

Masa aislada y purificada: 53,4 mg.

En el Apéndice 1 se encuentra la imagen de la placa de ccd correspondiente al crudo de la reacción (72) en la cual se obtuvo el producto (81).

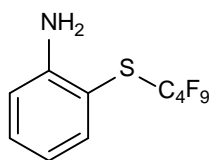
A continuación se presenta la caracterización espectral del producto (81) a partir de los análisis de los espectros de IR, RMN - ^1H , RMN - ^{13}C , RMN - ^{19}F y de los espectros de RMN bidimensionales (HSQC y HMBC), (ver espectros en Anexo).

RMN - ^1H (600,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 7,58 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,49 (s ancho, 2H).

RMN - ^{13}C (150,92 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 147,9 (C), 134,2 (CH), 120,7 (C), 120,5 (CH), 117,6 (C), 106,9 (C).

RMN - ^{19}F (564,63 MHz, CDCl_3) δ_{F} (ppm): -80,95 (t, 3F), -105,73 (t, 2F), -120,58 (m, 2F), -125,81 (m, 2F).

FT - IR (KBr pellet), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3488,19 (f), 3384,35 (m), 1618,99 (m), 1589,32 (m), 1497,35 (f), 1455,81 (m), 1378,67 (f), 1348,99 (m), 1310,43 (m), 1236,25 (d), 1133,89 (m), 1062,68 (f), 1021,15 (f), 1009,28 (f), 898,02 (f), 853,51 (f), 817,91 (m), 742,25 (m), 725,93 (m), 651,76 (m).

3.3.16.- 2- ((perfluorobutil) tio) anilina (85)

Aceite amarillo pálido.

Rendimiento > 95%

Masa aislada y purificada: 66,2 mg.

En el Apéndice 1 se encuentra la imagen de la placa de ccd correspondiente al crudo de la reacción (74) en la cual se obtuvo el producto (**85**).

A continuación se presenta la caracterización espectral del producto (**85**) a partir de los análisis de los espectros de IR, RMN - ^1H , RMN - ^{13}C , RMN - ^{19}F y de los espectros de RMN bidimensionales (HSQC y HMBC), (ver espectros en Anexo).

RMN - ^1H (600,13 MHz, CDCl_3) δ_{H} (ppm): 7,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 7,3$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,74 (t, $J = 7,3$ Hz, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,45 (s ancho, 2H).

RMN - ^{13}C (150,92 MHz, CDCl_3) δ_{C} (ppm): 151,1 (C), 140,0 (CH), 133,4 (CH), 118,8 (CH), 115,8 (CH), 104,5 (C).

RMN - ^{19}F (564,63 MHz, CDCl_3) δ_{F} (ppm): -81,05 (t, 3F), -87,05 (t, 2F), -120,37 (m, 2F), -125,54 (m, 2F).

FT - IR (KBr pellet), $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3496,77 (m), 3400,86 (m), 3069,85 (f), 3022,37 (f), 1616,71 (d), 1349,60 (m), 1235,98 (d), 1203,61 (d), 1135,94 (d), 1098,47 (m), 1018,17 (m), 1002,35 (m), 979,96 (m), 864,34 (m), 826,59 (m), 792,80 (m), 748,81 (d), 729,39 (m), 695,31 (m), 604,28 (f).

Capítulo 4

Resultados y discusión

4.1.- Reacción de perfluoralquilación de anilina. Optimización de la metodología de síntesis. Verificación del mecanismo global de reacción

A partir de los resultados satisfactorios obtenidos por Barata-Vallejo y colaboradores [96] en las reacciones de perfluoralquilación de derivados de anilina mediante organocatálisis fotoredox bajo irradiación con luz visible en presencia de carbonato de cesio como aditivo y del colorante RB como fotocatalizador, el objetivo inicial en el estudio de las reacciones de perfluoralquilación de núcleos aromáticos utilizando la misma fuente de irradiación (una lámpara fluorescente compacta; ver Imagen 15, Apéndice 2) y a la anilina (**26**) como sustrato consistió en evaluar la eficiencia de la metodología mencionada anteriormente, reemplazando Cs_2CO_3 por TMEDA (**8**) (la ecuación general correspondiente a la reacción objeto de análisis se presenta en la Figura 58).

La principal motivación para dicha sustitución residió en la potencialidad de esta base orgánica para actuar como agente reductor [55], en particular como donador sacrificial [114] en la regeneración de fotocatalizadores, tanto organometálicos como orgánicos (entre ellos el colorante Eosina Y [50] y $[\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2]$ [115]). Por otra parte, ciertas propiedades físicas de TMEDA (es incolora y líquida) favorecen su solubilidad en el medio de reacción [55], así como también la homogeneidad y transparencia de este último [50], factores fundamentales en la eficiencia de absorción de la radiación en reacciones fotoquímicas.

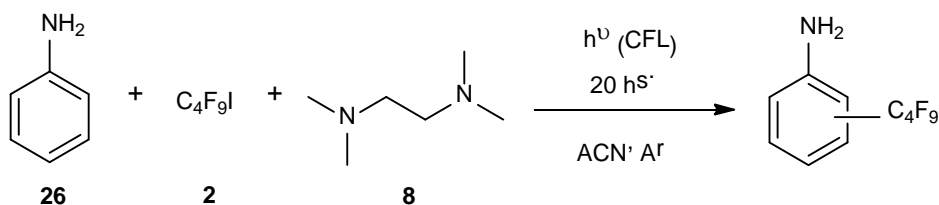


Figura 58. Reacción general de perfluoralquilación de anilina mediante sustitución homolítica aromática iniciada fotoquímicamente con luz visible.

Los rendimientos obtenidos en las reacciones 19 - 21 (Tabla 4; Imagen 19, Apéndice 2) son comparables al informado en [96] (reacción 17), cuando se utiliza el aditivo Cs_2CO_3 , bajo las mismas condiciones de reacción. Por lo tanto, el empleo de TMEDA como aditivo, junto con las relaciones estequiométricas de la reacción 21, incluyendo el tiempo de irradiación, fueron establecidos como condiciones óptimas de reacción.

Posteriormente, se procedió a reproducir nuevamente la reacción 21, pero en ausencia de Rosa de bengala, con la finalidad de analizar exhaustivamente el rol de TMEDA (reacciones 22 - 24, Tabla 4) a diferentes concentraciones de esta última.

Sorpresivamente, el resultado (rendimiento = 62%), a diferencia del obtenido con Cs_2CO_3 en ausencia de fotocatalizador (reacción 21 [96], donde el rendimiento es 50% vs 98% en presencia de RB), condujo a suponer que la mayor contribución a esta reacción (iniciación y/o propagación) proviene de TMEDA, y que el fotocatalizador no es la principal especie cuya irradiación constituye el inicio de la reacción.

La formación prácticamente nula de producto en ausencia de luz y/o de TEMDA (reacciones 28, 29 y 31, Tabla 4) prueba la suposición anterior, además de confirmar la necesidad de fotoinducción del proceso.

Tabla 4. Diferentes condiciones ensayadas para elucidar el mecanismo de reacción de perfluoralquilación de la anilina en presencia de TMEDA mediante irradiación con luz visible en acetonitrilo (3 mL) como solvente y bajo agitación en atmósfera de argón durante 20 horas.

Reacción N°	Metodología sintética T (°C) / λ (nm)	Relación estequiométrica		Fotocatalizador RB (mmol)	Aditivos (mmol)	Rendimiento de productos (%) ^a	Relación isomérica (o : p) ^b
		Anilina/ <i>n</i> -C ₄ F ₉ l/ TMEDA (mmol)					
19	T.A. / CFL ^c	0,6/1,8/1,8	0,03	---	63	1 : 1	
20	T.A. / CFL ^{c,d}	0,6/1,8/1,8	0,03	---	76	1 : 1,5	
21	T.A. / CFL ^c	0,6/1,8/1,8	0,06	---	72	1 : 1,4	
22	T.A. / CFL ^c	0,6/1,8/1,8	---	---	62	1 : 1,2	
23	T.A. / CFL ^c	0,6/1,8/0,3	---	---	35	1 : 1,5	
24	T.A. / CFL ^c	0,6/1,8/0,06	---	---	9	1 : 1,5	
25	T.A. / $\lambda = 425 \text{ nm}$ ^e	0,6/1,8/1,8	---	---	10	1 : 1,5	
26	T.A. / $\lambda = 585 \text{ nm}$ ^f	0,6/1,8/1,8	---	---	---	---	
27	T.A. / BLB ^g	0,6/1,8/1,8	---	---	64	1 : 1,3	
28	T.A. / Oscura	0,6/1,8/1,8	---	---	12	1 : 4	
29	T.A. / CFL ^c	0,6/1,8/---	---	---	3	^h	
30	T.A. / CFL ^c	0,2/0,6/---	0,01	---	52 ⁱ	1 : 2,3	
31	T.A. / Oscura	0,6/1,8/---	---	---	---	---	
32	100°C / Oscura ^j	0,2/0,6/---	---	---	---	---	
33	T.A. / CFL ^{c,l}	0,6/1,8/1,8	---	---	27	1 : 1,4	

34	T.A. / CFL ^c	0,6/1,8/1,8 ^m	---	---	23	1 : 1,2
35	T.A. / Oscura	0,6/1,8/1,8 ^m	---	---	---	---
36	T.A. / $\lambda = 425 \text{ nm}^e$	0,6/1,8/---	---	I ₂ (1,8)	---	--- ⁿ
37	T.A. / BLB ^g	0,6/1,8/1,8 ^m	---	I ₂ (1,65.10 ⁻³) ^o	68	1 : 1,3
38	T.A. / CFL ^{c,p}	0,6/1,8/1,8 ^m	---	I ₂ (1,65.10 ⁻³) ^o	47	1 : 1,3
39	T.A. / CFL ^c	0,6/1,8/---	---	ITBA (0,6)	---	---
40	T.A. / Oscura	0,6/1,8/---	---	ITBA (0,6)	---	---
41	T.A. / CFL ^c	0,6/1,8/---	---	I ₂ / ITBA (0,3 / 0,3)	---	--- ⁿ
42	T.A. / CFL ^c	0,6/1,8/1,8	---	I ₂ / ITBA (0,3 / 0,3)	36	1 : 1,6
43	T.A. / BLB ^g	0,6/1,8/---	---	I ₂ / ITBA (0,6 / 0,9)	---	--- ⁿ

^a En todos los casos, el rendimiento de la reacción se calculó en base al reactivo limitante y mediante integración del espectro de RMN – ¹H correspondiente al crudo de la reacción.

^b En todos los casos, la relación isomérica se calculó mediante integración del espectro de RMN – ¹⁹F correspondiente al crudo de la reacción.

^c CFL: lámpara fluorescente compacta, de su sigla en inglés (65 Watts). $\lambda_{\text{max}} = 436,6 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{max}} = 546,5 \text{ nm}$ y $\lambda_{\text{max}} = 611,6 \text{ nm}$.

^d Tiempo de reacción: 40 hs.

^e Se utilizó un filtro de paso de banda, consistente en una combinación de dos soluciones: solución 4,4 g/L CuSO₄ . 5H₂O/2,7 M NH₃ y solución 75 g/L NaNO₂; con el fin de confinar la radiación emitida por la lámpara (CFL) a una región espectral definida. En este caso, la banda de longitudes de onda aislada fue 410-490 nm ($\lambda_{\text{max}} = 427 \text{ nm}$).

^f Se utilizó un filtro de paso de banda, consistente en combinación de dos soluciones: solución 30 g/L K₂Cr₂O₇ y solución 111 g/L CuSO₄ . 5H₂O; con el fin de confinar la radiación emitida por la lámpara (CFL) a una región espectral definida. En este caso, la banda de longitudes de onda aislada fue 550-680 nm ($\lambda_{\text{max}} = 568 \text{ nm}$).

^g BLB: lámpara de luz negra azul, de su sigla en inglés. $\lambda_{\text{max}} = 370 \text{ nm}$.

^h Isómero *para*: único producto, oxidado.

ⁱ Este resultado corresponde a la reacción 15, tiempo de reacción = 24 hs, reportada por Barata-Vallejo y colaboradores [96].

^j Solvente Dioxano (DIO, 3 mL).

^k Este resultado corresponde a la reacción 3, tiempo de reacción = 24 hs, reportada por Barata-Vallejo y colaboradores [96].

^l Solvente ACN: H₂O 2:1 (3 mL).

^m En ausencia de trazas de I₂ (removidas mediante adsorción en columna de óxido de aluminio 90 activo, neutro, grado de actividad = I).

ⁿ *p*-iodo anilina único producto.

^o Corresponde a una concentración 0,55 mM de I₂, establecida a partir de los resultados obtenidos en los estudios de espectroscopía UV-Vis realizados.

^p Reacción en atmósfera de aire.

A pesar de la novedad que representaba esta reacción (eficiencia en la perfluoralquilación de anilina mediante irradiación con luz visible y en ausencia de catalizadores metálicos u orgánicos), y, por consiguiente, del interés que generaba en términos de potencialidad para aplicación en otros sustratos aromáticos, aún se desconocía la naturaleza de la especie cuya absorción de la radiación era responsable de la iniciación.

Para ello, se analizaron los espectros UV-visible de los reactivos en solución de acetonitrilo (solvente de reacción), así como también de diferentes mezclas de los mismos.

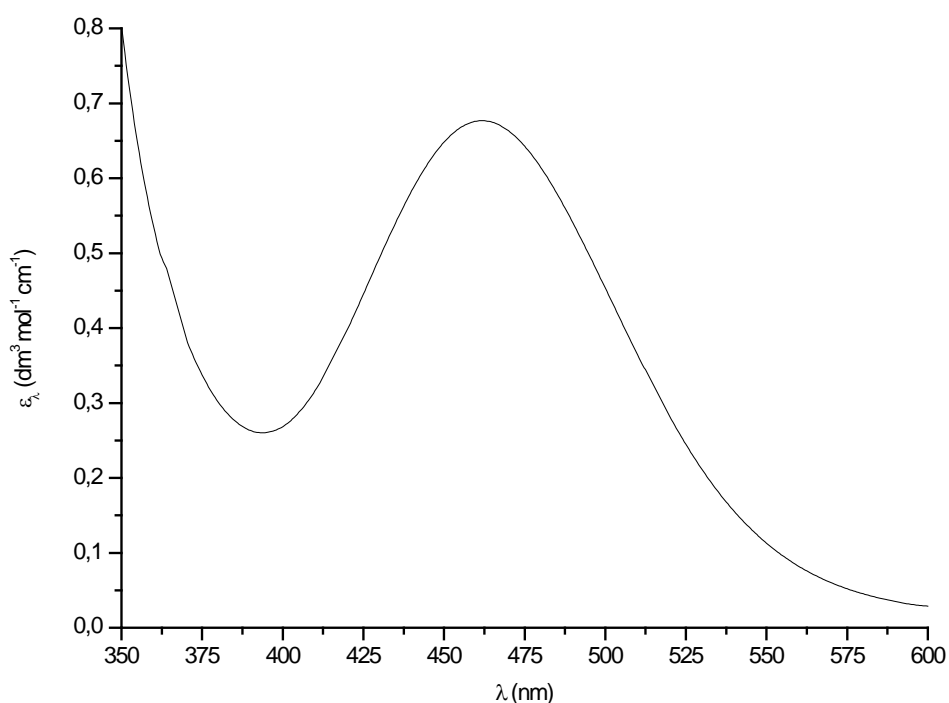


Figura 59. Espectro UV-visible de *n*-C₄F₉I de origen comercial, [0,6 M] en acetonitrilo.

$$\lambda_{\text{max}} = 462 \text{ nm } (\epsilon = 0,677 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}).$$

A las concentraciones de reacción, no se observó formación de complejos entre los reactivos. Sin embargo, la banda de absorción en el espectro UV-vis del yoduro de perfluorobutilo (Fig. 59) a una longitud de onda $\lambda_{\text{max}} = 462 \text{ nm}$ sugirió la presencia de otra especie, responsable de dicha absorción, ya que la banda en cuestión se halla ausente en el espectro UV-vis de *n*-C₄F₉I a concentraciones notablemente inferiores (Fig. 60, espectro de *n*-C₄F₉I cuya concentración se halla dentro del rango de cumplimiento de la ley de Beer).

La presunción de que dicha especie podía ser yodo molecular (I_2) presente en cantidades traza en el yoduro de perfluorobutilo básicamente se fundamentaba, en primera instancia, en dos elementos:

- el yodo presenta tres bandas de máxima absorbancia a $\lambda_{\max} = 293, 350$ y 460 nm [118], siendo esta última ($\epsilon = 760 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ en solución de acetonitrilo [119]) *la banda característica* del yodo molecular en la región visible del espectro. [119]
- el porcentaje de pureza del reactivo $n\text{-C}_4\text{F}_9\text{I}$ utilizado en el laboratorio (98%), además de la descripción del color del mismo en la hoja de datos de seguridad correspondiente.

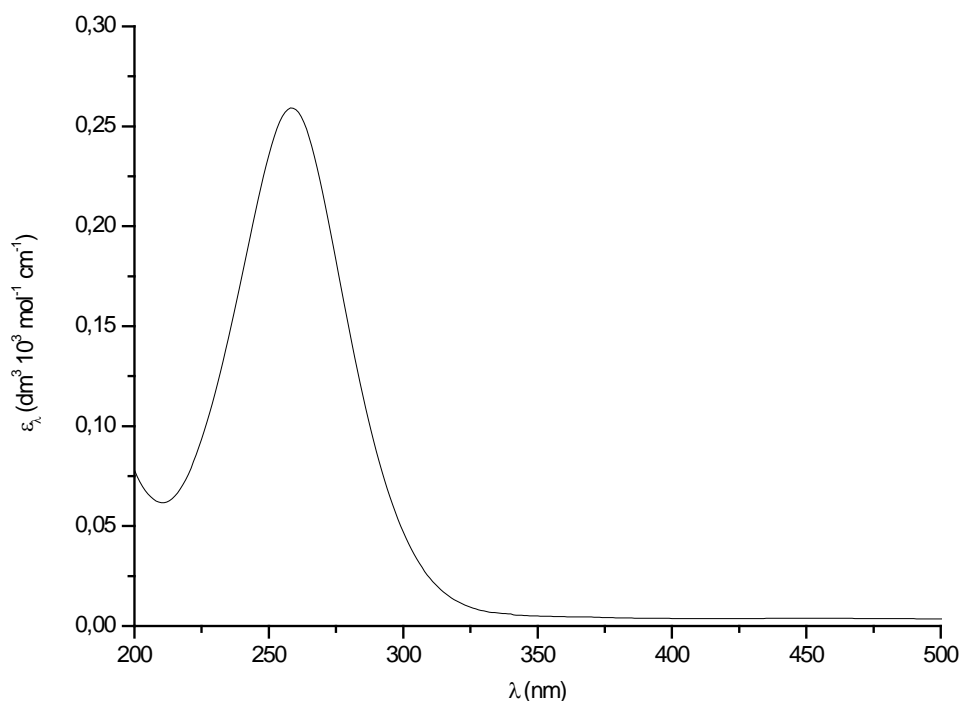


Figura 60. Espectro UV-visible de $n\text{-C}_4\text{F}_9\text{I}$ de origen comercial, [10 mM] en acetonitrilo.

$$\lambda_{\max} = 262 \text{ nm } (\epsilon = 0,230 \text{ dm}^3 \text{ 10}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}).$$

A continuación se presentan ejemplos de tres versiones diferentes bajo las cuales se comercializa el yoduro de perfluorobutilo, siendo la característica mencionada anteriormente un común denominador a todas ellas:

- Perfluorobutyl iodide, 98,5%. Color: púrpura claro [120]
- Nonafluoro-1-iodobutane 98%. Color: púrpura claro [121]
- Nonafluoro-1-iodobutane, 97% [122]

Teniendo en cuenta la mayor proximidad a la banda de absorción de interés del yodo, $\lambda_{\text{max}} = 460 \text{ nm}$, de dos de las longitudes de onda de máxima intensidad en el espectro de emisión de la lámpara fluorescente compacta (Fig. 61), se decidió evaluar si dicha banda de absorción del yodo es responsable de la iniciación de la reacción.

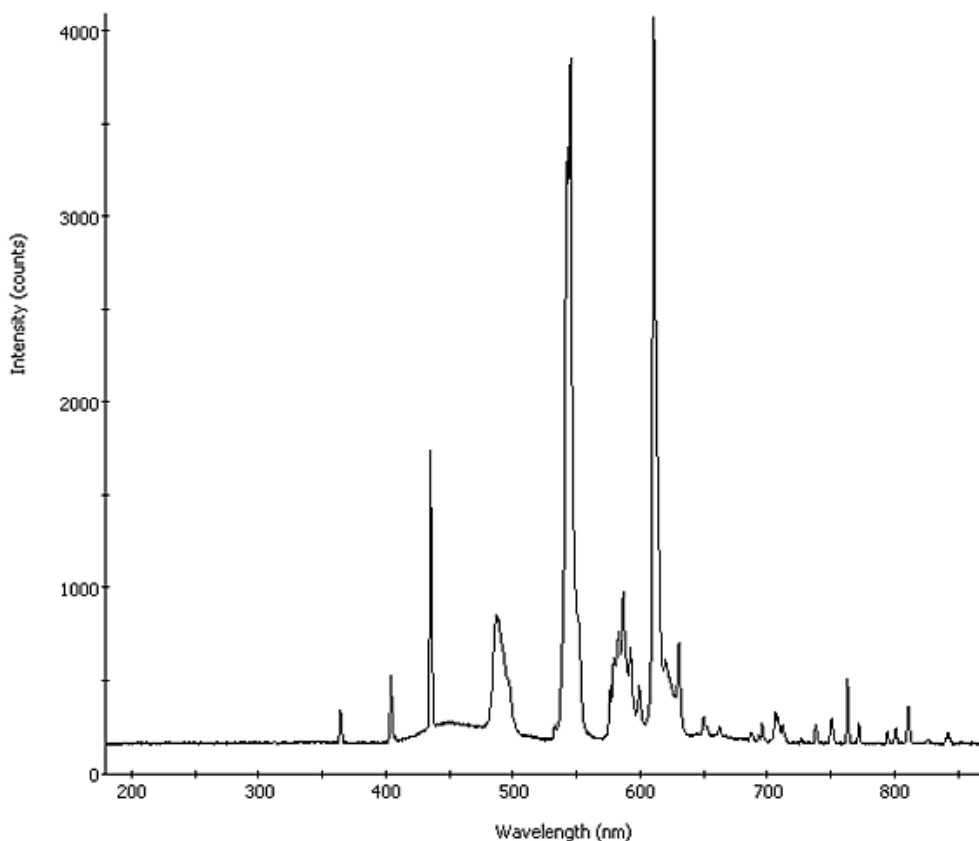


Figura 61. Espectro de emisión de una lámpara fluorescente compacta.

$\lambda_{\text{max}} = 436,6 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{max}} = 546,5 \text{ nm}$ y $\lambda_{\text{max}} = 611,6 \text{ nm}$. [123]

Se debe destacar la presencia de una banda a $\lambda = 366 \text{ nm}$. [123]

Para ello se recurrió a un experimento fotoquímico, el cual consistió en el estudio simultáneo de dos reacciones (reacciones 25 y 26, Tabla 4) idénticas entre sí (en lo que respecta a las condiciones de reacción y a las relaciones estequiométricas), excepto en la longitud de onda de irradiación, a pesar de que en ambos casos la fuente fue la misma (lámpara fluorescente compacta).

La excitación selectiva a una longitud de onda específica, (en este caso, una longitud de onda próxima a aquella objeto de estudio) se lleva a cabo aislando una región espectral acotada (en la cual dicha longitud de onda se encuentra incluida) mediante soluciones filtro, cuya función es análoga a la de un monocromador (*filtro de paso de banda* [22]).

En la literatura [124] se encuentran reportados diversos filtros de paso de banda para longitudes de onda en las regiones UV y visible del espectro (identificados mediante una letra), los cuales son, en efecto, combinaciones de soluciones (designadas con un número) de diferentes compuestos; y cada uno posee un rango de longitudes de onda (así como una λ_{max} comprendida en él) y un %T correspondiente a dicho rango característicos.

De este modo, cada uno de los viales de reacción se colocó en una solución filtro diferente (ambos filtros transmisores de radiación en la región visible del espectro, la región de emisión de la fuente):

- El filtro (1) que permite aislar la banda de longitudes de onda comprendidas entre 410 y 490 nm, $\lambda_{\text{max}} = 425$ nm, %T 70-80. [124]
- El filtro (2) que permite aislar la banda de longitudes de onda comprendidas entre 550 y 680 nm, $\lambda_{\text{max}} = 585$ nm, %T 44. [124]

En la Figura 62 se muestra una superposición de los espectros UV-vis (%T en la región visible del espectro) correspondientes a las dos soluciones filtro utilizadas en el experimento. Las descripciones del procedimiento de preparación de los filtros y de desarrollo del experimento (Imagen 21, Apéndice 2) se encuentran en el Capítulo 3 (Materiales y Metodología general).

Los resultados obtenidos en el experimento permitieron arribar a la conclusión de que no se produce excitación de especie alguna en el rango de longitudes de onda de 410-490 nm (reacción 25, Tabla 4), es decir, a una longitud de onda equivalente (o próxima) a la banda de absorción de interés del yodo ($\lambda_{\text{max}} = 460$ nm), así como tampoco absorción de radiación de menor energía (reacción 26, Tabla 4).

Asimismo, la irradiación del sistema a una longitud de onda de 425 nm (empleando el filtro (1)), junto con el agregado de yodo (1,8 mmol) en exceso (respecto de los niveles de concentración a los cuales se halla típicamente presente en el medio de reacción) demostró que este no es iniciador del proceso fotoquímico (reacción 36, Tabla 4).

Partiendo de la premisa de los diversos estados de oxidación del yodo molecular (I_2) responsables de la presencia de diferentes especies estables de yodo en solución, entre ellas iones yoduro (I^-), triyoduro (I_3^-) y yodato, se planteó la posibilidad de que alguna de dichas especies estuviese involucrada en la iniciación de la reacción.

La existencia de un número considerable de investigaciones centradas en la naturaleza y comportamiento de estas especies, junto con resultados de análisis cuantitativos mediante espectroscopía UV-visible y espectrometría Raman, entre otras, constituyeron el punto de partida de este nuevo enfoque en el estudio mecanístico.

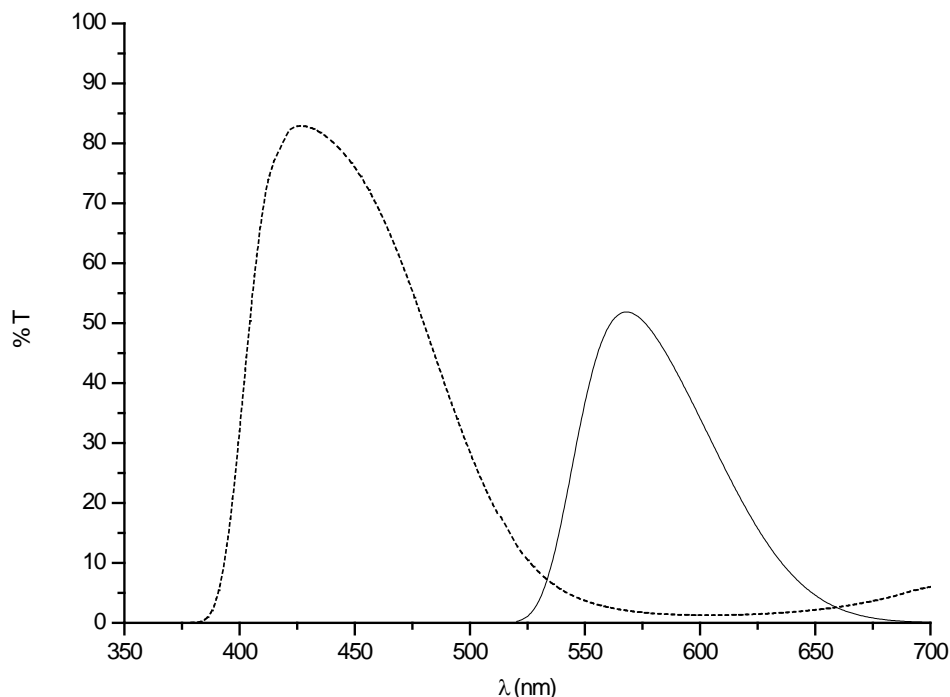


Figura 62. Espectro UV-visible de los filtros de paso de banda utilizados en el experimento fotoquímico. Filtro (1); $\lambda_{\text{max}} = 427 \text{ nm}$ (%T= 82,92). — Filtro (2); $\lambda_{\text{max}} = 568 \text{ nm}$ (%T= 51,87).

Kebede y colaboradores [119] examinaron las propiedades espectrofotométricas de I^- , I_2 y de la mezcla I^-/I_2 en distintos solventes orgánicos, incluyendo acetonitrilo, y en particular los desplazamientos espectrales de soluciones de I_2 en la región visible.

En una solución mezcla I^-/I_2 , los autores señalan que los picos a dos longitudes de onda en particular ($\lambda_{\text{max}} = 291 \text{ nm}$; $\epsilon = 42\,500 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ y $\lambda_{\text{max}} = 361 \text{ nm}$; $\epsilon = 22\,200 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ en acetonitrilo [125]) en el espectro UV-visible indican la presencia del ion triyoduro (I_3^-) [119] en equilibrio (Ec. 44) con el ion yoduro (I^-) y el yodo (I_2)



siendo la constante de equilibrio en acetonitrilo $K = 6 \pm 2 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$. [125]

De hecho, Popove y Geske demostraron la estabilidad de esta especie en acetonitrilo, al comparar su constante de disociación en dicho solvente y en agua (10^{-7} M y 10^{-3} M , respectivamente). [119]

Estas observaciones relativas a la formación del ion triyoduro han sido respaldadas por mediciones de conductancia en soluciones de yodo en acetonitrilo: el aumento de dichos valores en

función del tiempo reveló, precisamente, la formación de iones a partir de yodo molecular; hecho que, de acuerdo con Kebede y colaboradores [119], coincide con el incremento (también en la dimensión temporal) en las absorbancias correspondientes a las bandas a 291 y 361 nm de la solución, inversamente a lo que sucede con el pico a 460 nm. [119]

Adicionalmente, la existencia de un punto isobéptico (en el caso de este trabajo, localizado a una longitud de onda de 430 nm, en solución de acetonitrilo) prueba la existencia de una reacción de equilibrio por medio de la cual se generan iones triyoduro.

Los espectros UV-visible de las Figuras 63 y 64 corresponden al yoduro I^- (solución de ITBA) y triyoduro I_3^- , respectivamente; evidenciándose la formación de este último a través de las dos bandas de máxima absorbancia (365,5 nm y 291 nm) de la mezcla de una solución de ITBA [0,005 mM] en acetonitrilo con una solución de I_2 [0,5 mM] en el mismo solvente.

En dicha mezcla, el equilibrio de formación del triyoduro sería el siguiente:

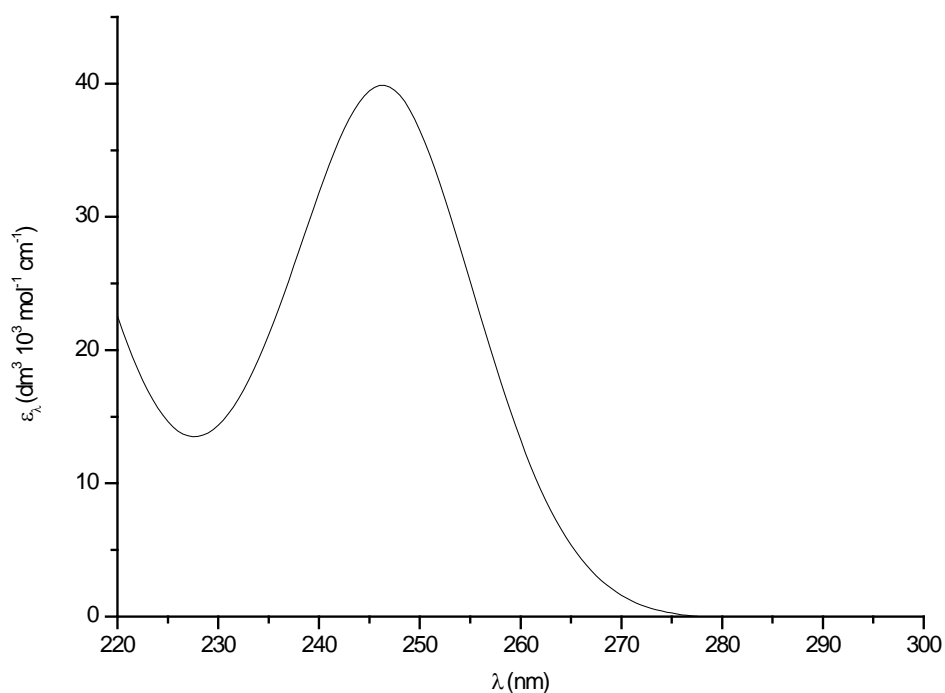


Figura 63. Espectro UV-visible de ITBA [0,005 mM] en acetonitrilo.

$$\lambda_{\max} = 246 \text{ nm } (\epsilon = 39,878 \text{ dm}^3 \text{ 10}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}); \lambda_{\max} = 220 \text{ nm } (\epsilon = 22,58 \text{ dm}^3 \text{ 10}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}).$$

Las reacciones 39 a 42 (Tabla 4) consistieron, por consiguiente, en la adición de ITBA y/o de yodo al sistema, con el objeto de definir la función del ion triyoduro en este, el cual, en ausencia

de los aditivos mencionados, se presume que se formaría a partir de las trazas de yodo presentes en el yoduro de perfluorobutilo.

En ausencia de TMEDA y agregando 0,6 mmol de ITBA (reacciones 39 y 40, bajo irradiación y en la oscuridad, respectivamente), no se produjo reacción alguna.

Asimismo, cuando se añade yodo sublimado (0,3 mmol) e ITBA (0,3 mmol) en presencia de TMEDA (reacción 42), se observa la formación de producto, aunque con un rendimiento considerablemente inferior.

Sin embargo, en ausencia de TMEDA (reacción 41), y bajo condiciones análogas a las de la reacción 42, así como también mediante la irradiación del sistema (reacción 43, Tabla 4) a una longitud de onda de 370 nm (próxima a una de las bandas de absorción características del I_3^-), la inexistencia de producto permitió descartar al triyoduro como especie interviniente en la foto-iniciación de la reacción.

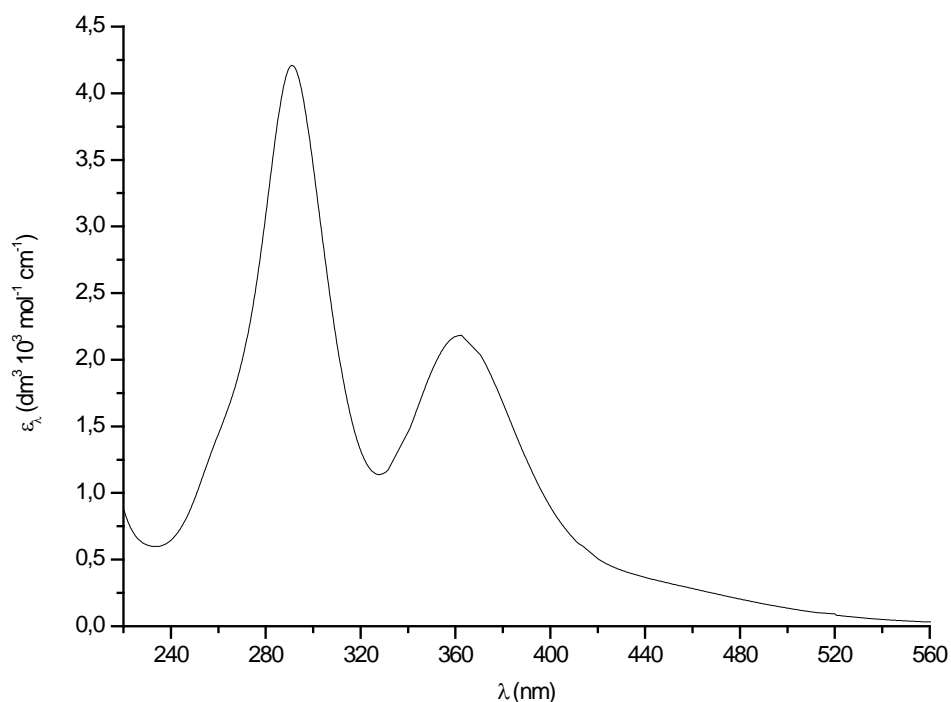


Figura 64. Espectro UV-visible de triyoduro, I_3^- [0,005 mM] en acetonitrilo.

$\lambda_{\text{max}} = 365,5 \text{ nm}$ ($\epsilon = 2,193 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$); $\lambda_{\text{max}} = 291 \text{ nm}$ ($\epsilon = 4,209 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

En consecuencia, se procedió a remover el I_2 presente en el yoduro de perfluorobutilo, con el fin de dar en forma definitiva un sustento a la conclusión anterior.

La obtención de $n\text{-C}_4\text{F}_9\text{I}$ incoloro se logró reteniendo las trazas de I_2 presentes en el mismo en una columna de alúmina (ver el procedimiento en la Sección 3.1.).

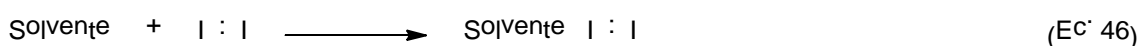
La reacción 34 (rendimiento = 23%, Tabla 4) empleando $n\text{-C}_4\text{F}_9\text{I}$ libre de I_2 reveló la existencia de una segunda componente implicada en el mecanismo, la cual involucraría tanto al $n\text{-C}_4\text{F}_9\text{I}$ como a TMEDA (la discusión correspondiente a esta observación se presentará más adelante en esta sección).

En su estudio de la interacción solvente-yodo, Kebede y colaboradores [119] recurrieron al concepto dador-aceptor para explicar dicha interacción, a partir de la observación de ciertos cambios en las características espectrales de I^- , I_2 y de una mezcla I^-/I_2 en presencia de unos u otros solventes (entre ellos DCE, acetona, ACN, etanol, metanol, tert-butanol, DMF, DMSO, dioxano y piridina (PY)).

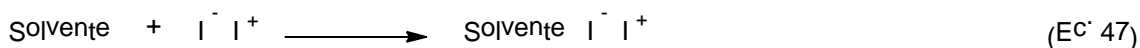
Más precisamente, los progresivos desplazamientos hipsocrómicos (hacia “el azul” o una frecuencia superior) en las bandas de máxima absorbancia del yodo se producían con mayor facilidad conforme aumentaba la basicidad del medio, hecho por el cual se le confirió el fuerte carácter dador de electrones a solventes como PY y DMF, frente a otros comparativamente débiles como ACN. [119]

Los autores [119] observaron además que los corrimientos en cuestión iban acompañados de cambios en la coloración del medio, producto de la fuerte interacción de solventes básicos con el yodo.

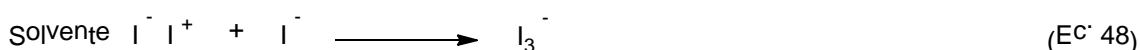
De hecho, el yodo en fase gaseosa o disuelto en solventes débilmente/no polares como benceno, ciclohexano y CCl_4 presenta **un color púrpura** y una banda de absorción en el espectro visible próxima a 520 nm. En cambio, soluciones fuertemente básicas de I_2 dan origen a un complejo dador-aceptor (Ec. 46) en donde el yodo molecular no presenta un enlace covalente intermolecular [119]



sino que, debido a la polarización que experimenta producto de la interacción con la base (solvente), se comporta como una especie cargada (Ec. 47) [119]



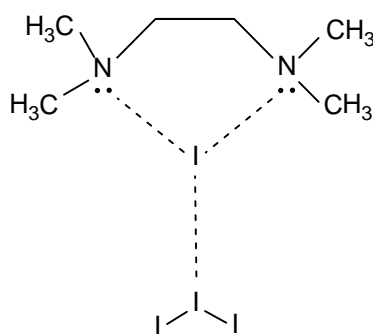
y por consiguiente, el equilibrio de formación del ion triyoduro que los autores explicaban anteriormente se describe, en términos de este complejo yodo-solvente, como [119]



Adam y colaboradores [126] sintetizaron y caracterizaron una serie de complejos de transferencia de carga mediante análisis térmico y elemental, espectroscopía infrarroja, Raman, de resonancia magnética nuclear, de difracción de rayos-X y de aniquilación de positrones y microscopía de barrido electrónico. Un aspecto común a todos los CTCs estudiados fue la actuación de TMEDA como especie dadora de electrones, mientras que los aceptores fueron de distintas clases, entre ellas los aceptores sigma como el yodo molecular (I_2).

De acuerdo con los resultados de análisis elemental y titulaciones espectrofotométricas [126], TMEDA (**8**) forma un CTC con el I_2 (**44**) en una relación 1:2.

En la Figura 65 se presenta la estructura sugerida por los autores [126] para el CTC [(TMEDA) I_3] (**45**), mientras que en la Tabla 5 se resumen algunas propiedades físicas y espectroscópicas relevantes del mismo. [126] La observación de la estructura del complejo revela que el carácter evidente de ligando bidentado de TMEDA favorece la formación del complejo en cuestión.



45

Figura 65. Estructura sugerida para el complejo de transferencia de carga [(TMEDA) I_3]. [126]

Algunas características a destacar del complejo Dador (TMEDA) - Aceptor (Iodo) son, principalmente, sus elevadas constante de formación (K) y coeficiente de absorción molar (ϵ), las cuales justificarían razonablemente los rendimientos obtenidos en las reacciones donde ambas especies se hallan presentes (en particular las reacciones 19 - 22, 27 y 37, Tabla 4) y el potencial de ionización del dador [126] que refleja el alto poder de transferencia electrónica que posee TMEDA.

Tabla 5. Propiedades físicas y espectroscópicas (determinadas a 25°C) del complejo de transferencia de carga [(TMEDA) I.I₃]. K = constante de formación; ϵ = coeficiente de absorción molar; μ = momento dipolar; I_P = potencial de ionización; M = masa molar; E_{CT} = energía del complejo (CTC). [126]

Propiedades físicas y espectroscópicas (25°C) del CTC [(TMEDA) I.I₃]	
M (g/mol)	623,60
K (L mol ⁻¹)	4,7 10 ⁷
μ	49,51
I_P	11,11
ϵ_{\max} (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	46694
λ_{\max} (nm)	360
E_{CT} (eV)	4,35
ΔG^0 (kJ mol ⁻¹)	38083

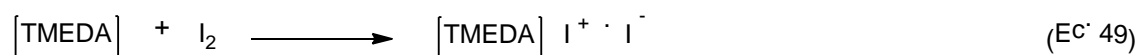
Las principales frecuencias en los espectros IR de [(TMEDA) I.I₃] y de TMEDA en estado libre se muestran en la Tabla 6. En términos generales, se observa que las bandas diagnósticas correspondientes a la especie dadora (TMEDA) también se hallan presentes en el espectro del complejo, exceptuando ciertas diferencias en la intensidad de las mismas, así como además ligeros desplazamientos en la frecuencia; variaciones que, según sostienen los autores [126], son la consecuencia lógica de cambios electrónicos y de simetría que experimentan ambas especies (dador y aceptor) en la formación del complejo.

Tabla 6. Frecuencias características en el espectro IR de TMEDA y asignaciones tentativas de bandas correspondientes al espectro IR del complejo [(TMEDA) I.I₃]. [126]

Bandas de tensión (ν) y flexión (δ) características (cm^{-1}) de TMEDA y del complejo [(TMEDA) I.I ₃] en sus respectivos espectros IR		
TMEDA	[(TMEDA) I.I ₃]	Asignación
3385	3432	
3374	3013	ν_{as} (C-H)
2970	2949	
2943	2924	
2860	2892	
2816	2827	ν_{s} (C-H)
2766	2656	
1684	1785	δ (CH)

El espectro UV-visible del complejo [(TMEDA) I.I₃] (Fig. 66), siendo la relación TMEDA:I₂ 1:2, presenta dos bandas de absorción: $\lambda_{\text{max}} = 365,5 \text{ nm}$ ($\epsilon = 7,267 \text{ dm}^3 \text{ 10}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) y $\lambda_{\text{max}} = 292 \text{ nm}$ ($\epsilon = 13,330 \text{ dm}^3 \text{ 10}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

La coincidencia de estas con las bandas características del triyoduro (Fig. 64) conlleva a la formulación del equilibrio de formación del complejo [(TMEDA) I.I₃] del siguiente modo:



Los últimos resultados, en particular los correspondientes a las reacciones 41 y 43, junto con las evidencias espectrales obtenidas y los antecedentes aportados por la literatura [39], [119], [126] fueron los primeros elementos de juicio que permitieron inferir la formación de un CTC entre I₂ y TMEDA que absorbe la radiación dando lugar a la iniciación del proceso de síntesis mediante TE desde la especie dadora (TMEDA) hacia la aceptora (yodo).

La importancia de esta especie se reflejó asimismo en la ausencia de producto en la reacción oscura empleando *n*-C₄F₉I libre de I₂ (reacción 35, Tabla 4), denotando que la componente

térmica a la cual se le adjudica la formación de un 12% de producto (reacción 28, Tabla 4) surge precisamente de una iniciación térmica cuyo protagonista es el complejo [(TMEDA) I₃].

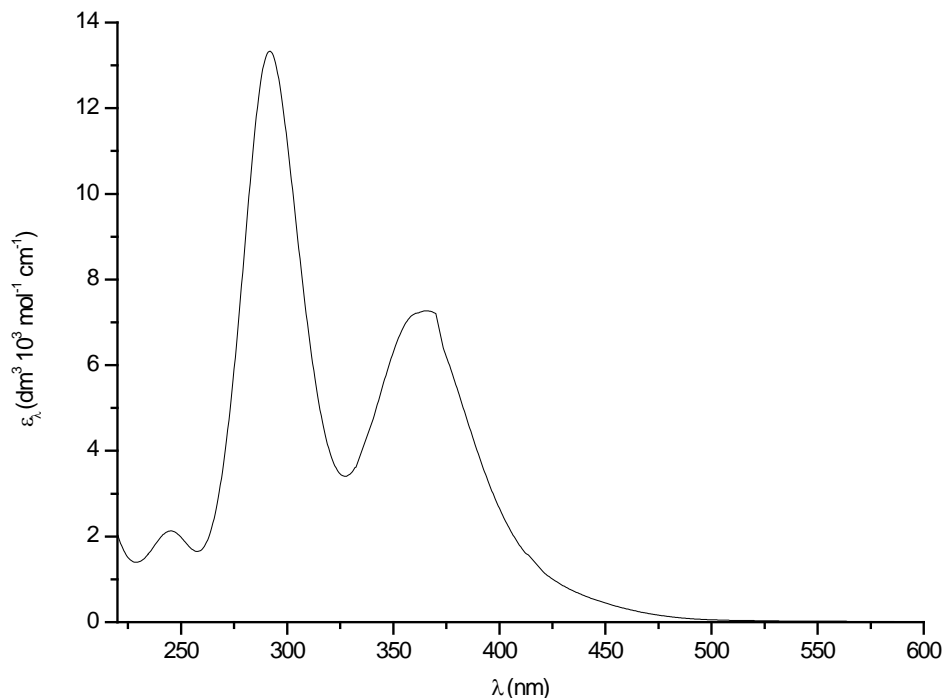


Figura 66. Espectro UV-visible de la mezcla TMEDA [0,03 mM] + I₂ [0,06 mM] en acetonitrilo. $\lambda_{\text{max}} = 365,5 \text{ nm}$ ($\epsilon = 7,267 \text{ dm}^3 \text{ 10}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$); $\lambda_{\text{max}} = 292 \text{ nm}$ ($\epsilon = 13,330 \text{ dm}^3 \text{ 10}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

Las Figuras 67 y 68 corresponden a los espectros UV-vis de TMEDA y de una superposición de las absorbancias del complejo 1:2 [(TMEDA) I₃] y del dador (TMEDA) y aceptor (I₂) libres, respectivamente. Además se observa el punto isobéptico mencionado previamente en esta sección a $\lambda = 430 \text{ nm}$ (Fig. 68), indicativo de la formación de triyoduro. El aspecto más destacable de este último espectro surge de la comparación entre los coeficientes de absorción molar (ϵ , $\text{dm}^3 \text{ 10}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) del complejo y del I₂. Por lo tanto, la presencia de un exceso de yoduro en el medio de reacción (reacción 42) asiste a la competencia entre la formación de triyoduro ($K = 6 \pm 2 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$) y la del complejo [(TMEDA) I₃] ($K = 4,7 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$), resultando en un descenso significativo del rendimiento (36%).

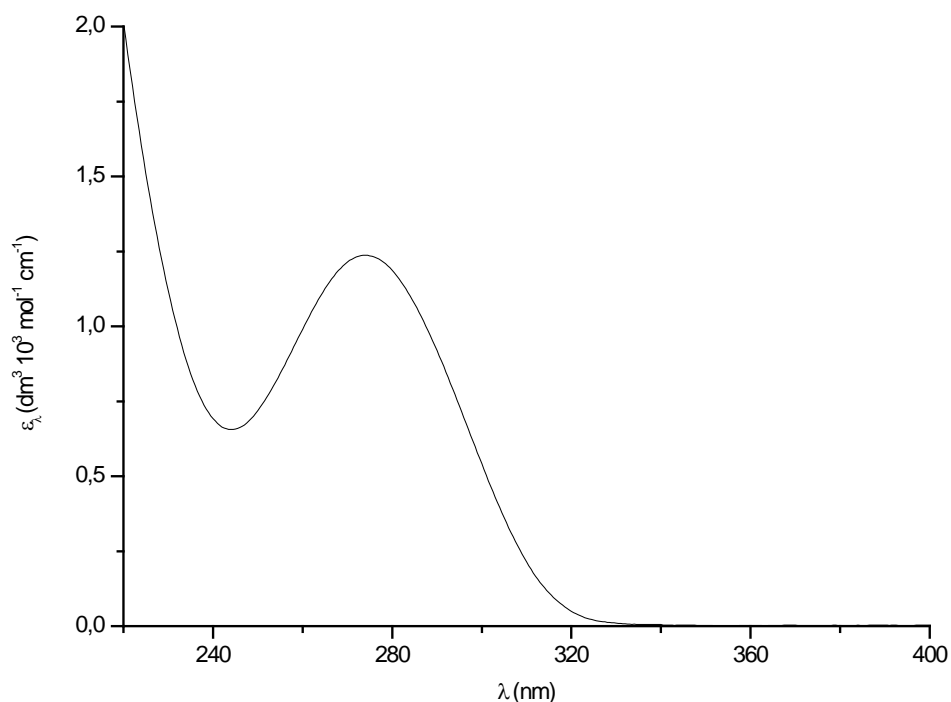


Figura 67. Espectro UV-visible de TMEDA [0,25 mM] en acetonitrilo.

$\lambda_{\max} = 274 \text{ nm}$ ($\varepsilon = 1,237 \text{ dm}^3 \text{ 10}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$); $\lambda_{\max} = 220 \text{ nm}$ ($\varepsilon = 2,015 \text{ dm}^3 \text{ 10}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

La coincidencia entre el color marrón rojizo que describen Adam y colaboradores para el complejo [(TMEDA) I.I₃] con el color marrón o ámbar oscuro observado en el medio de reacción (reacciones 22, 27, 37 y 38, Tabla 4) luego de concluida la irradiación (Imagen 18, Apéndice 2) es una prueba adicional de la responsabilidad de dicho complejo en la iniciación del mecanismo.

A continuación se llevaron a cabo una serie de reacciones mediante irradiación a la longitud de onda ($\lambda_{\max} = 365,5 \text{ nm}$) de absorción del complejo [(TMEDA) I.I₃] más próxima a la región visible del espectro: la región UV de mayor longitud de onda, conocida también como región del UV cercano o radiación UVA (350-380 nm). Para ello se utilizaron dos tubos de luz negra azul, cuyo espectro de emisión (Fig. 69) presenta una única banda a una longitud de onda de 370 nm.

Cuando se irradió la mezcla de reacción mediante luz negra azul (reacción 27, Tabla 4), el rendimiento fue el mismo que el obtenido al emplear una CFL.

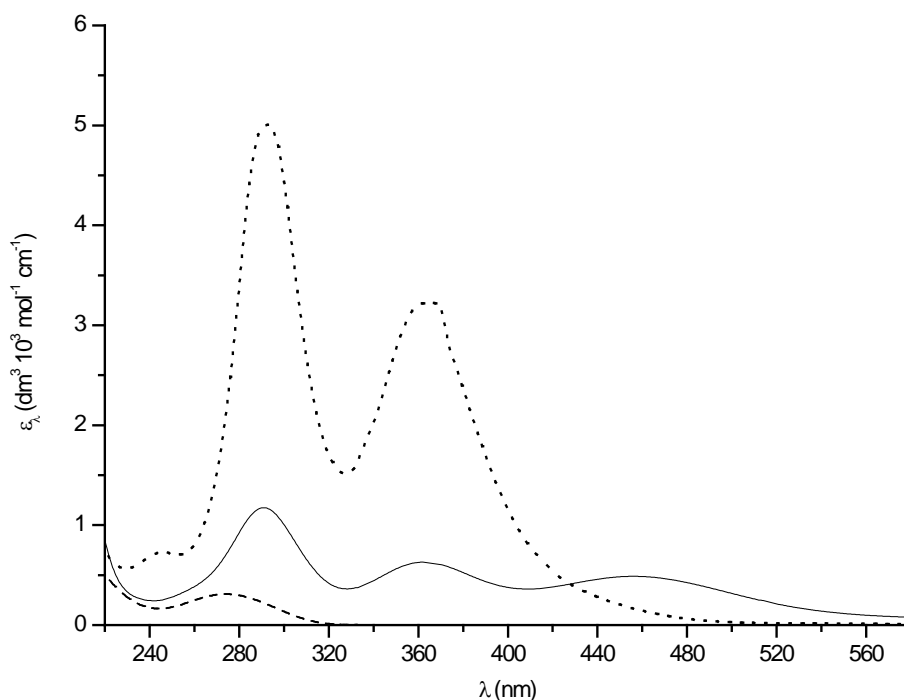


Figura 68. Espectro UV-visible de: Complejo 1:2 [(TMEDA) I.I₃] 0,25 mM; --- TMEDA libre 0,25 mM y — I₂ libre 0,5 mM en acetonitrilo.

Con el fin no solo de optimizar las condiciones de reacción, sino fundamentalmente de determinar además la concentración de complejo [(TMEDA) I.I₃] que se forma, se calculó la concentración de yodo presente en niveles traza en el yoduro de perfluorobutilo, teniendo en consideración el coeficiente de absorción molar del I₂ en acetonitrilo reportado en la literatura [119] y la absorbancia en el espectro del reactivo *n*-C₄F₉I (Fig. 59) en cuestión atribuida a su presencia, ambas a la misma longitud de onda (460-462 nm).

En la Figura 70 se muestra el espectro UV-visible del I₂ a la concentración calculada (0,55 mM). Por consiguiente, la concentración del complejo [(TMEDA) I.I₃] es, aproximadamente, 0,25 mM, magnitud congruente con la elevada constante de complejación (K) del I₂ con TMEDA (Tabla 5).

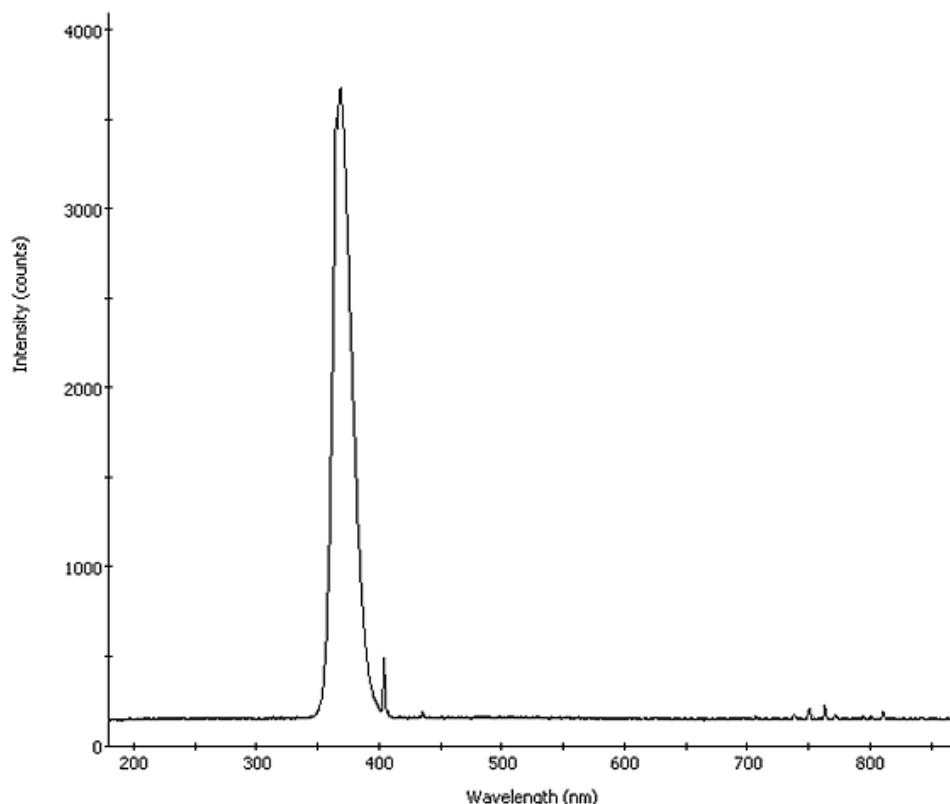


Figura 69. Espectro de emisión de una lámpara de luz negra azul. $\lambda_{\text{max}} = 370 \text{ nm}$. [127]

El agregado de una solución de yodo 0,55 mM ($1,65 \cdot 10^{-3}$ mmol) al medio de reacción, en presencia de $n\text{-C}_4\text{F}_9\text{I}$ libre de trazas de I_2 y la irradiación a $\lambda = 370 \text{ nm}$ (reacción 37, Tabla 4), fueron las condiciones decisivas para la confirmación del rol primario del complejo [(TMEDA) $\text{I} \cdot \text{I}_3$] en la fotoiniciación.

Como se introdujera anteriormente, la existencia de una segunda componente implicada en el mecanismo (reacción 34, Tabla 4), la cual involucraría tanto a $n\text{-C}_4\text{F}_9\text{I}$ (**2**) como a TMEDA (**8**), consiste en un complejo (**46**) basado en dos uniones halógeno (este tema es desarrollado en la Sección 1.2.1.2.).

Cada una de esas dos interacciones en el aducto se produciría entre una región electrofílica asociada al átomo de yodo de una molécula de yoduro de perfluorobutilo ($n\text{-C}_4\text{F}_9\text{I}$) y una región nucleofílica, representada por el par de electrones no enlazante de un átomo de N de TMEDA (Fig. 71).

Es decir, en analogía a la representación generalizada de una unión halógeno (Fig. 19), I es el átomo de halógeno electrofílico (X), N es el dador de densidad electrónica (grupo amino de la base TMEDA), y R es un átomo de carbono ($\text{I-CF}_2\text{-C}_3\text{F}_7$, del yoduro de perfluorobutilo).

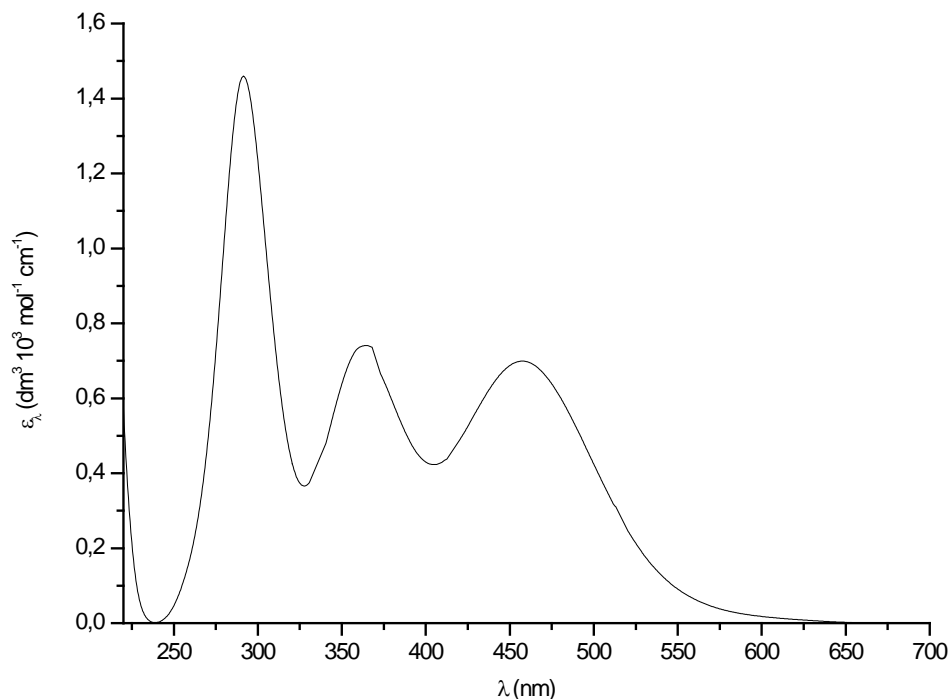
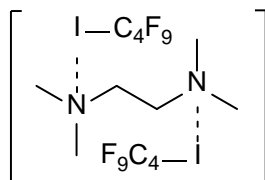


Figura 70. Espectro UV-visible de I₂ [0,55 mM] en acetonitrilo.

$$\lambda_{\max} = 457,5 \text{ nm } (\varepsilon = 0,699 \text{ dm}^3 \text{ 10}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}); \lambda_{\max} = 364,5 \text{ nm } (\varepsilon = 0,741 \text{ dm}^3 \text{ 10}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1});$$

$$\lambda_{\max} = 291,5 \text{ nm } (\varepsilon = 1,459 \text{ dm}^3 \text{ 10}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}).$$

La formación de complejos entre yoduros de perfluoralquilo y aminas fue reportada por primera vez por Haszeldine en la década de 1950 y posteriormente confirmada por Pullin, en base al análisis de diagramas de fase de la solución, de señales de estiramiento N-I características en los espectros de IR e IR lejano, y de cambios en el desplazamiento químico del grupo CF₂ unido al átomo de yodo en el compuesto R_F-CF₂-I en los espectros de RMN - ¹⁹F. [128]



46

Figura 71. Complejo [TMEDA:2*n*-C₄F₉] basado en dos uniones halógeno (2 XB).

Por su parte, Chen [128] aisló algunos de estos aductos (en estado sólido); en particular, complejos entre α, ω -diyodoperfluoroalcanos ($I(CF_2)_nI$; $n=2,6$) y diaminas (Fig. 72).

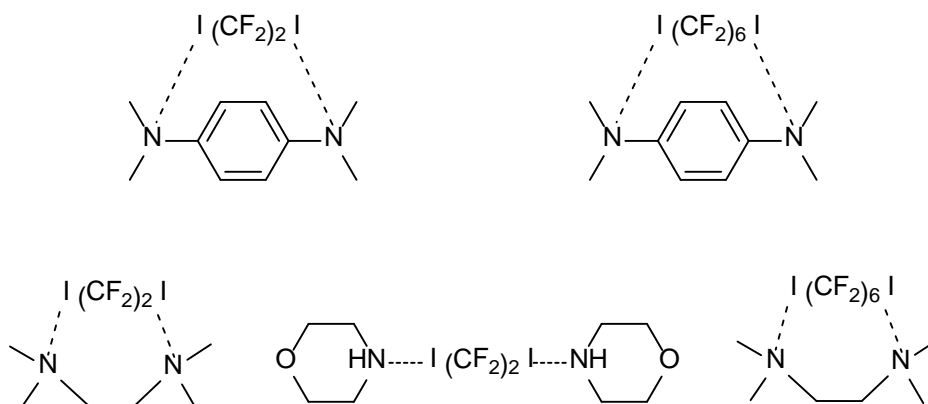


Figura 72. Complejos (en estado sólido) entre α, ω -diyodoperfluoroalcanos ($I(CF_2)_nI$; $n=2,6$) y diferentes diaminas. [128]

La formación de uniones halógeno entre yoduros de perfluoralquilo y especies dadoras centradas en N fueron investigadas por Sladojevich y colaboradores [129] en el desarrollo de reactivos de perfluoralquilación estables y de utilización práctica a partir de precursores gaseosos (como CF_3I y $n-CF_3CF_2I$). Los autores recurrieron por primera vez a la unión halógeno entre estos precursores y tetrametilguanidina para la generación de un aducto fácilmente manipulable dado su estado líquido.

Adicionalmente, los yoduros de perfluoralquilo han sido utilizados en diversos estudios centrados en la termodinámica de la unión halógeno en solución debido a su eficiencia como dadores de dicha unión, entre ellos el yoduro de perfluoroetilo ($n-C_2F_3I$). [130]

Se ha reportado [131] la detección del complejo $[TMEDA:2n-C_4F_9I]$ a partir del análisis de los cambios en el desplazamiento químico correspondiente al grupo CF_2 del yoduro de perfluorobutilo ($I-CF_2-C_3F_7$) en los espectros de RMN - ^{19}F , en presencia de distintos sustratos, reactivos y solventes (Tabla 7).

Por ejemplo, los corrimientos de las señales a campos altos representan el debilitamiento del enlace C-I en presencia de TMEDA, siendo este el mayor de los observados cuando la relación $n-C_4F_9I$: TMEDA es igual a 1:2 aproximadamente (como se indica en la Figura 71).

Tabla 7. Desplazamientos químicos (ppm) promedio observados en los espectros de RMN - ^{19}F para el grupo CF_2 de $\text{I-CF}_2\text{-C}_3\text{F}_7$ (1 equiv. = 35 μL) en mezclas de éste con aditivos y sustratos en diferentes solventes. [131]

Entrada	Aditivo	$\Delta\delta$ (ppm)	
		$-\delta$ (ppm) δ $\text{I-CF}_2\text{-C}_3\text{F}_7$	$[\delta (\text{I-CF}_2\text{-C}_3\text{F}_7) - \delta (\text{I-CF}_2\text{-C}_3\text{F}_7)_{\text{aditivo}}]$
1	---	64,16 ^a	0
2	---	66,98 ^b	0
3	1 equiv. TMEDA	68,08 ^a	3,92
4	0,25 equiv. TMEDA	68,14 ^a	3,98
5	0,4 equiv. TMEDA	68,57 ^a	4,41
6	1 equiv. 2,4,6-triaminopirimidina	68,76 ^c	4,60
7	0,25 equiv. 2,4,6-triaminopirimidina + 1 equiv. TMEDA	70,35 ^c	6,19
8	0,4 equiv. 2,4-dihidroxi-6-metil- pirimidina	68,60 ^c	4,44
9	0,25 equiv. 2,4-dihidroxi-6-metil- pirimidina + 1 equiv. TMEDA	70,30 ^c	6,14
10	0,4 equiv. 2,4-diamino-6-hidroxi- pirimidina	68,77 ^c	4,61
11	0,25 equiv. 2,4-diamino-6-hidroxi- pirimidina + 1 equiv. TMEDA	70,46 ^c	6,30
12	0,4 equiv. ácido barbitúrico	68,73 ^c	4,57

^a en CD_3CN

^b en DMSO-d_6

^c en DMF

El mecanismo propuesto para la reacción de perfluoralquilación de derivados de anilina mediante HAS fotoiniciada en presencia del complejo $[(\text{TMEDA}) \text{I}_3]$ (**45**) se muestra en la Figura 73.

Luego de la formación del complejo [(TMEDA) I.I₃] (**45**) (Ecs. 49 y 50), la fotoestimulación del mismo [†] por la irradiación del medio de reacción mediante una CFL lo promueve a un estado excitado.

Desde dicho estado excitado, el complejo se oxida (pérdida de un electrón) y de este modo se inicia la catálisis mediada por el electrón (e⁻). Posteriormente, el complejo [TMEDA:2*n*-C₄F₉] (**46**) acepta dicho electrón y al reducirse fragmenta dando origen a las siguientes especies: [TMEDA:1*n*-C₄F₉] (**47**), radical [•]C₄F₉ y I⁻.

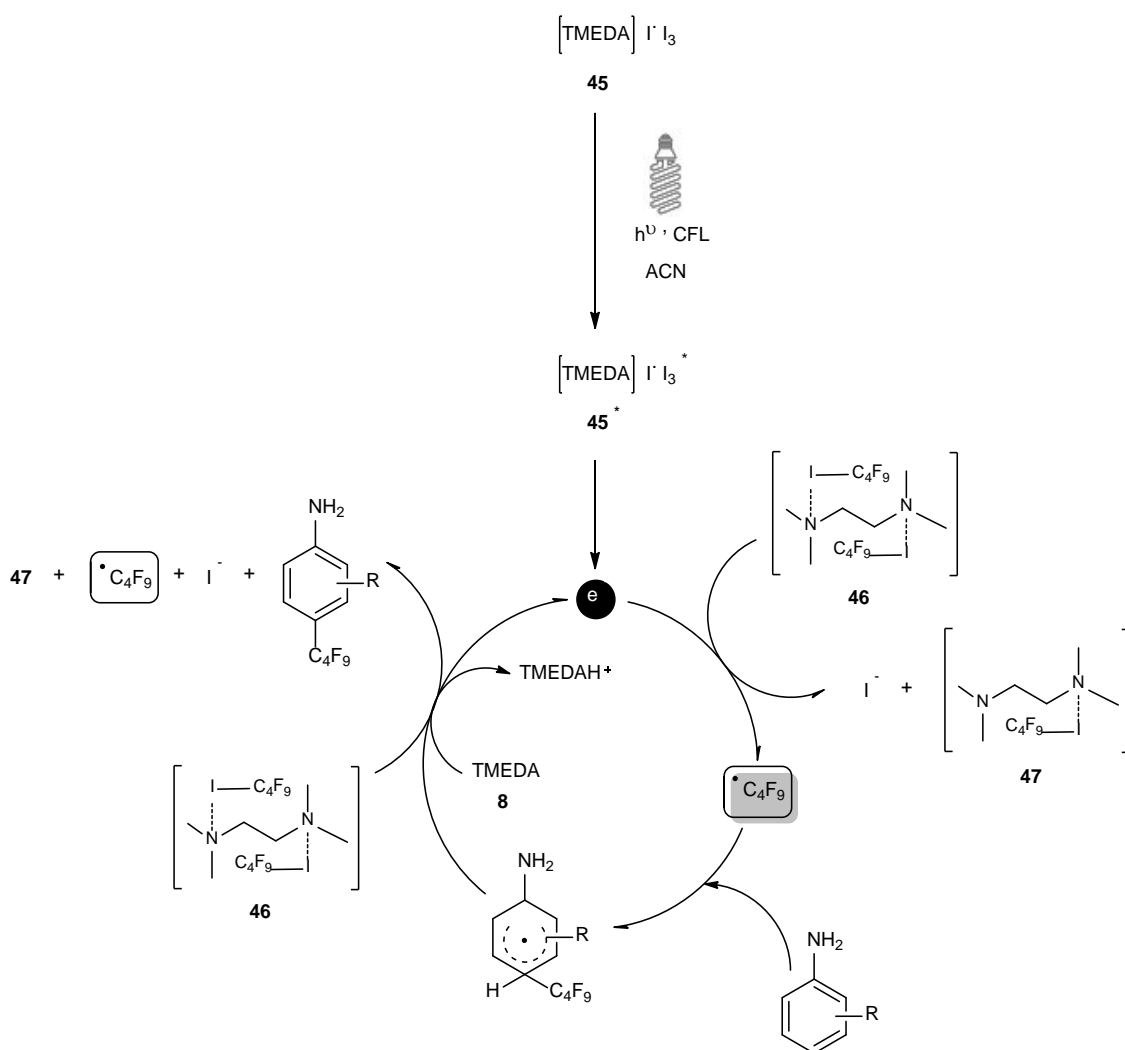


Figura 73. Mecanismo propuesto para la perfluoroalquilación de derivados de anilina mediante sustitución homolítica aromática fotoinducida bajo irradiación con luz visible.

[†] λ_{max} complejo [(TMEDA) I.I₃] = 365,5 nm. La CFL posee una banda de emisión a λ = 366 nm (ver Figura 61).

El radical $\cdot\text{C}_4\text{F}_9$, resultante de las reacciones de TE producidas en la etapa de iniciación, constituye la formación del radical perfluoralquílico que reaccionará con el compuesto aminoaromático, dando lugar a la iniciación de la cadena radicalaria. El mecanismo es típico de una reacción de perfluoralquilación mediante HAS seguida de una secuencia TE-TP, al término de la cual (Fig. 74, Ec. 51) se obtiene el sustrato aminoaromático perfluoralquilado y un radical $\cdot\text{C}_4\text{F}_9$ responsable de la propagación de la cadena de reacción.

El radical $\cdot\text{C}_4\text{F}_9$ se adiciona al anillo aromático de (un derivado de) anilina (típicamente en las posiciones *para*- u *orto*-) generando el aducto radicalario ciclohexadienilo, cuya oxidación posterior mediante TE al complejo [TMEDA:2*n*- C_4F_9] (**46**) conduce a la obtención del intermediario de Wheland (catión ciclohexadienilo), probando de este modo *el rol que además desempeña el electrón como catalizador* y contribuyendo a la propagación de la cadena de reacción a través del radical $\cdot\text{C}_4\text{F}_9$ resultante.

Finalmente, la desprotonación (etapa de TP) del intermediario de Wheland promovida por TMEDA (**8**) dará lugar al producto de sustitución (derivado de anilina perfluoralquilado).

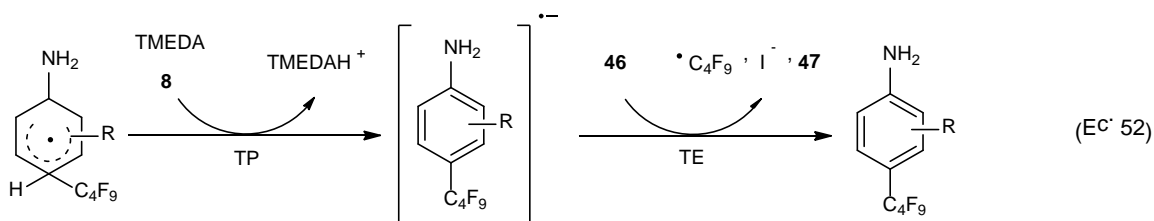
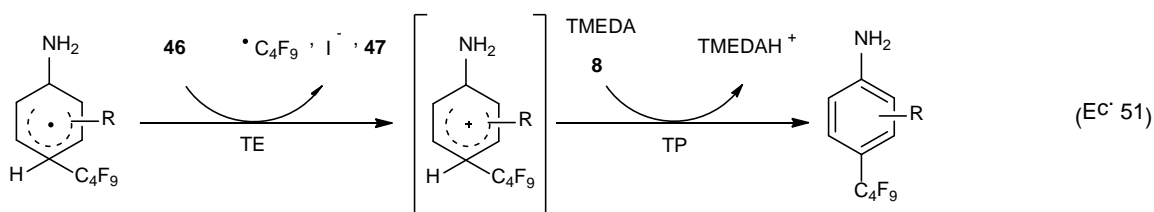


Figura 74. Mecanismos de rearomatización del aducto radicalario ciclohexadienilo:

(Ec. 51) TE-TP; (Ec. 52) TP-TE.

Con respecto al proceso de rearomatización del aducto radicalario ciclohexadienilo, se postula un mecanismo alternativo (Fig. 74, Ec. 52), consistente en una secuencia TP-TE, en la cual la desprotonación del radical ciclohexadienilo en presencia de TMEDA (etapa de TP) genera el correspondiente radical anión intermediario, cuya posterior oxidación por transferencia de un electrón (etapa de TE) al complejo [TMEDA:2*n*- C_4F_9] (**46**) rinde el producto de sustitución.

Sin embargo, la incorporación definitiva de la secuencia TE-TP al mecanismo global propuesto se fundamenta en los resultados negativos proporcionados por estudios mecanísticos basados en la adición de *p*-dinitrobenzono [87], [96], un inhibidor de radicales aniones, al medio de reacción. Es decir, la presencia del intermediario de Wheland es considerablemente superior a la del radical anión, la cual a pesar de los resultados mencionados anteriormente no debe descartarse [96] (el tiempo de vida de dicho intermediario podría ser muy corto).

En presencia de Rosa de bengala, la catálisis mediada por este fotocatalizador se produce paralelamente al proceso de iniciación desarrollado con anterioridad.

La excitación de RB (**6**) a su estado excitado singlete (^1RB), seguida de la transición al estado excitado triplete (^3RB) mediante ISC posibilita la transferencia de un electrón al complejo [TMEDA:2*n*-C₄F₉] (**46**), generándose el correspondiente radical catión del colorante (**I**) y radicales $\cdot\text{C}_4\text{F}_9$ que contribuirán a la propagación de la cadena radicalaria de perfluoralquilación. Por su parte, **I** se regenera al ser reducido por TMEDA (**8**).

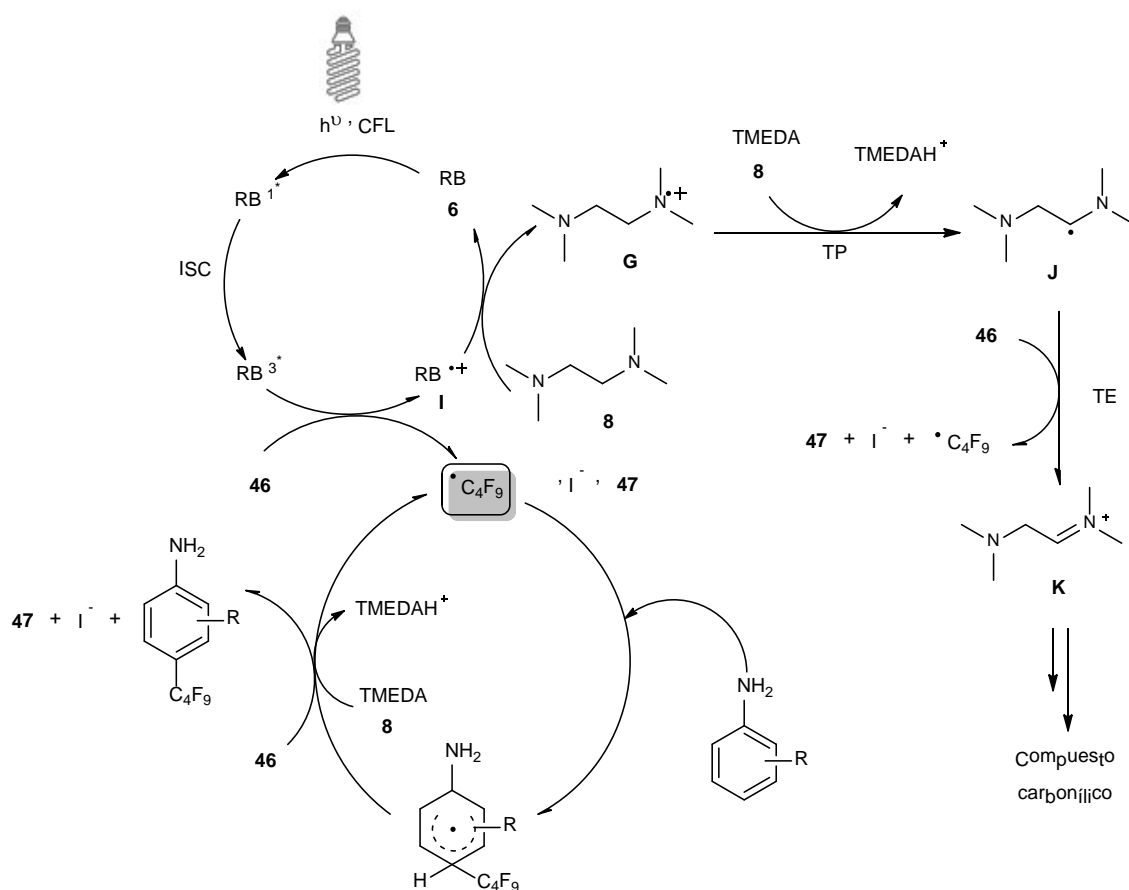
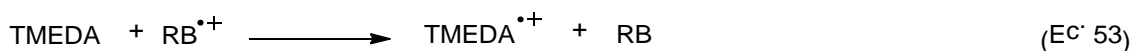


Figura 75. Mecanismo propuesto para la perfluoralquilación de derivados de anilina mediante HAS fotoinducida bajo irradiación con luz visible en presencia de Rosa de bengala.

En la Figura 75 se esquematizan aquellas reacciones del mecanismo global (Fig. 73) que se encuentran directa e indirectamente relacionadas con la presencia e intervención de RB en el proceso fotocatalítico.

Además de su rol en la formación de los complejos [TMEDA:2*n*-C₄F₉] y [(TMEDA) I.₃], TMEDA actúa como donador sacrificial (ver Sección 1.2.2.3.) en dos procesos del mecanismo:

- en la regeneración reductiva del fotocatalizador RB^{•+} (**I**), al transferirle a este un electrón (Fig. 75; Ec. 53)



- en la disociación del complejo [TMEDA:1*n*-C₄F₉], en la cual se oxida a su correspondiente radical catión, TMEDA^{•+} (**G**), generándose además radicales [•]C₄F₉.

Como se mencionara en la Sección 1.2.2.3., los radicales cationes de grupos amino se caracterizan por su elevada reactividad y, en consecuencia, se postula que TMEDA^{•+} (**G**) tenderá a descomponerse rápidamente mediante dos reacciones principales cuyos productos intermedios son el α-amino radical (**J**) y el ion iminio (**K**), típicos intermediarios a los cuales dan lugar los radicales cationes derivados de aminas en solventes polares. De acuerdo con esta hipótesis (Fig. 76), el radical catión (**G**) se desprotona (reacción de TP) generando el α-amino radical (**J**) fuertemente reductor, cuya posterior oxidación (mediante TE al complejo [TMEDA:2*n*-C₄F₉] (**46**)) rinde el ion iminio (**K**) que finalmente se descompondrá en el producto final de esta vía irreversible, un compuesto carbonílico.

Pitre y colaboradores [132] propusieron un mecanismo similar para el radical catión de TMEDA resultante de la reducción del estado excitado triplete del azul de metileno (³MB) en la trifluorometilación de heterociclos ricos en electrones y de alquenos y alquinos terminales bajo irradiación con luz visible. La secuencia de este proceso se fundamenta en el aumento drástico de la acidez (característico de radicales cationes de aminas terciarias [8], [54]) de los enlaces C-H en posición alfa al grupo amino de TMEDA cuando esta se oxida a su radical catión correspondiente.

No obstante, la contribución de este rol particular de TMEDA se consideró menor, en virtud de que se aisló una hidrazona (resultante de la reacción de un producto de descomposición de TMEDA con 2,4-dinitrofenilhidrazina) correspondiente a un 5% de TMEDA presente en el medio de reacción, y que inicialmente se encuentra en proceso de elucidación estructural.

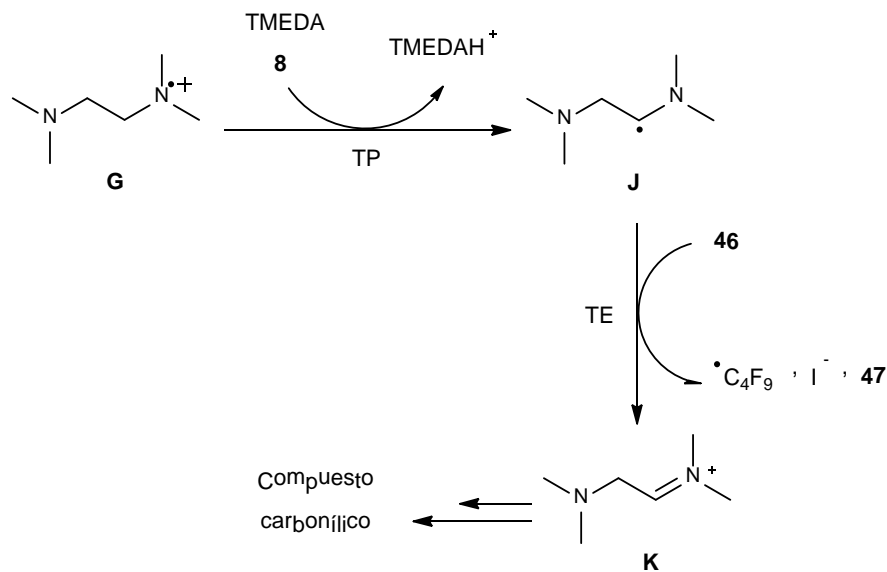


Figura 76. Mecanismo propuesto para la descomposición del radical catión TMEDA^{•+}.

Con la finalidad de lograr una comprensión integral de las reacciones que tienen lugar en el proceso objeto de estudio, y en la cual se hallen incluidos todos los factores con potencialidad para desviar dichas reacciones de su comportamiento previsto, se discutirán tres casos de condiciones diferentes de reacción que han ocasionado una disminución significativa del rendimiento, o bien han derivado en la generación de productos secundarios o mayoritarios de naturaleza distinta a la de los perseguidos.

En primer lugar, el agregado de yodo (reacciones 36, 41 y 43, Tabla 4) al medio de reacción, además de la ausencia de TMEDA (hecho decisivo en el rendimiento nulo de productos de sustitución perfluoralquílica), contribuye a la prevalencia de la yodación de la anilina.

Esta reacción se caracteriza por su notable regioselectividad, produciéndose en sitios altamente reactivos y poco impedidos estéricamente. En el caso de las anilinas [133], la posición *para* al grupo amino presenta dicha exclusividad.

En segundo lugar, al irradiar con una lámpara doméstica y bajo atmósfera de aire una mezcla de anilina, TMEDA y *n*-C₄F₉I puro, a la que se le ha agregado yodo ($1,65 \cdot 10^{-3}$ mmol), (reacción 38, Tabla 4), el rendimiento comparativamente menor (47%) al obtenido en la reacción 37 (Tabla 4), ha sido atribuido, precisamente, a la ausencia de una atmósfera inerte en el medio de reacción.

Como se mencionara en la Sección 1.2.1.1., el oxígeno molecular en su estado triplete (³O₂) desempeña un papel fundamental en los procesos fotoquímicos, principalmente bajo la forma de su estado excitado singlete (¹O₂), cuya generación se produce por lo general en presencia

de una molécula de una especie sensibilizadora (S), es decir, el oxígeno molecular ($^3\text{O}_2$) desactiva el estado excitado del sensibilizador.

Típicamente, la concentración de oxígeno molecular en solventes orgánicos saturados en aire es del orden de $2 \cdot 10^{-3}$ M a temperatura ambiente [8], y el tiempo de vida de su estado excitado ($^1\text{O}_2$) dependerá significativamente de la naturaleza de dicho solvente. [134]

La desactivación del oxígeno singlete en solución puede producirse básicamente de dos modos: (i) mediante transferencia de energía al solvente en forma de vibraciones o a un compuesto que actúa como supresor, o bien (ii) por reacción con compuestos presentes en solución. De hecho, el oxígeno singlete es un reactivo útil en síntesis orgánica. [134] Dependiendo de las condiciones y de la estructura de los compuestos aromáticos, estos pueden sufrir una oxidación fotoinducida. Por ejemplo, en la oxigenación clase II, el oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$) puede reaccionar con el sustrato (Fig. 77). [135]

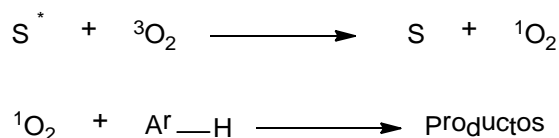


Figura 77. Generación de oxígeno singlete (por sensibilización) y posterior desactivación mediante reacción con un compuesto aromático. [135]

Por otra parte, las aminas terciarias se caracterizan por ser supresoras del oxígeno singlete mediante procesos físicos. [135]

Por último, resulta imperioso analizar la influencia del solvente en el curso (y eficiencia) de la reacción. Precisamente, el bajo rendimiento (reacción 33, Tabla 4) en una mezcla de solventes acetonitrilo : agua en relación 2:1 (Imagen 20, Apéndice 2) pone de manifiesto dicha influencia. A pesar de que la magnitud del impacto del solvente en procesos radicalarios es considerablemente menor que aquel observado en reacciones polares, en particular en términos de velocidad y selectividad, en la literatura se han reportado numerosos ejemplos del efecto ejercido por el solvente en el resultado final de una reacción radicalaria. [136]

Uno de los factores en cuestión es la polaridad, cuya influencia en la reactividad de un radical libre puede ser significativa, al igual que la viscosidad. [136] Con respecto a la primera, la magnitud de la misma es decisiva en la efectividad de un solvente en la estabilización de iones radicalarios en un CTC.

La viscosidad del solvente afecta la velocidad de difusión de dos especies en el medio de reacción (más conocido como *control de la difusión*) o impide la separación de las mismas (el de-

nominado *efecto caja*) [136] y, consecuentemente, influye en el tiempo de vida de un estado excitado (en el caso específico de los procesos fotoquímicos) y en la TE.

La comparación entre el acetonitrilo y el agua (los dos solventes utilizados en las reacciones de la Tabla 4) en términos de estas dos propiedades cuyos valores se muestran en la Tabla 8, refleja claramente (en especial la viscosidad) el efecto que imparte uno u otro (o la mezcla de ambos, como sucede en la reacción 33) en el rendimiento de la reacción.

Tabla 8. Propiedades físicas de los solventes agua y acetonitrilo. [137]

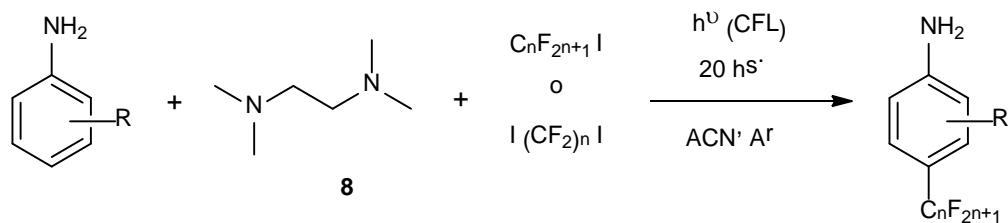
Propiedades físicas de los solventes agua y acetonitrilo (20°C)		
	Constante dieléctrica ϵ_r	Viscosidad η (10^{-3} Pa s)
Acetonitrilo (ACN)	35,94	0,345
Agua (H₂O)	80,16	1,002

Por lo tanto, es fundamental el estudio de una reacción teniendo en consideración las características del medio en el cual se produce para de ese modo seleccionar el solvente más adecuado.

En el caso particular de las reacciones objeto de análisis de este trabajo, el acetonitrilo ha resultado ser el indicado, no solo en virtud de las propiedades referidas anteriormente, sino también de otras fundamentales [60] en esta clase de reacciones fotoinducidas: las ópticas, como la longitud de onda de corte. De hecho, el acetonitrilo presenta un porcentaje de transmitancia igual a 100 a 366 nm [137] (longitud de onda próxima a la excitación del complejo [(TMEDA) I.₃]), es decir, es transparente a la longitud de onda requerida para la iniciación de la reacción.

4.2.- Reacciones de perfluoralquilación de derivados de anilina mediante la utilización de diferentes yoduros de perfluoralquilo

Con el objeto de evaluar el alcance de la reacción de perfluoralquilación estudiada anteriormente, la misma fue aplicada en distintos derivados de anilina portadores de grupos dadores (EDG, de su sigla en inglés) y atractores de electrones en posición *para*- y *orto*- y/o *meta*- al grupo amino del anillo aromático.



(54)	48	R ₂ = OCH ₃	2	<i>n</i> -C ₄ F ₉ I	49	R ₂ = OCH ₃ R ₆ = C ₄ F ₉
					50	R ₂ = OCH ₃ R ₄ = C ₄ F ₉
(55 ; 56)	51	R ₂ = OCH ₃ R ₅ = OCH ₃	2	<i>n</i> -C ₄ F ₉ I	52	R ₂ = OCH ₃ R ₅ = OCH ₃ R ₄ = C ₄ F ₉
(57)	51	R ₂ = OCH ₃ R ₅ = OCH ₃	53	<i>n</i> -I(CF ₂) ₄ I	54	R ₂ = OCH ₃ R ₅ = OCH ₃ R ₄ = (CF ₂) ₄ I
(58)	51	R ₂ = OCH ₃ R ₅ = OCH ₃	55	<i>n</i> -I(CF ₂) ₆ I	56	R ₂ = OCH ₃ R ₅ = OCH ₃ R ₃ = (CF ₂) ₆ I
					57	R ₂ = OCH ₃ R ₅ = OCH ₃ R ₄ = (CF ₂) ₆ I
(59)	51	R ₂ = OCH ₃ R ₅ = OCH ₃	24	<i>n</i> -C ₁₀ F ₂₁ I	58	R ₂ = OCH ₃ R ₅ = OCH ₃ R ₄ = C ₁₀ F ₂₁
(60)	59	R ₂ = CH ₃ R ₃ = CH ₃	2	<i>n</i> -C ₄ F ₉ I	60	R ₂ = CH ₃ R ₃ = CH ₃ R ₆ = C ₄ F ₉
					61	R ₂ = CH ₃ R ₃ = CH ₃ R ₄ = C ₄ F ₉

(61)	59	R ₂ = CH ₃ R ₃ = CH ₃	53	<i>n</i> -I(CF ₂) ₄ I	62	R ₂ = CH ₃ R ₃ = CH ₃ R ₆ = (CF ₂) ₄ I
					63	R ₂ = CH ₃ R ₃ = CH ₃ R ₄ = (CF ₂) ₄ I
(62)	59	R ₂ = CH ₃ R ₃ = CH ₃	55	<i>n</i> -I(CF ₂) ₆ I	64	R ₂ = CH ₃ R ₃ = CH ₃ R ₆ = (CF ₂) ₆ I
					65	R ₂ = CH ₃ R ₃ = CH ₃ R ₄ = (CF ₂) ₆ I
(63)	59	R ₂ = CH ₃ R ₃ = CH ₃	66	<i>n</i> -C ₈ F ₁₇ I	67	R ₂ = CH ₃ R ₃ = CH ₃ R ₆ = C ₈ F ₁₇
					68	R ₂ = CH ₃ R ₃ = CH ₃ R ₄ = C ₈ F ₁₇
(64)	59	R ₂ = CH ₃ R ₃ = CH ₃	24	<i>n</i> -C ₁₀ F ₂₁ I	69	R ₂ = CH ₃ R ₃ = CH ₃ R ₆ = C ₁₀ F ₂₁
					70	R ₂ = CH ₃ R ₃ = CH ₃ R ₄ = C ₁₀ F ₂₁
(65 ; 66)	71	R ₂ = F R ₅ = F	2	<i>n</i> -C ₄ F ₉ I	72	R ₂ = F R ₅ = F R ₄ = C ₄ F ₉
(67)	73	R ₂ = Cl R ₆ = CH ₃	2	<i>n</i> -C ₄ F ₉ I	74	R ₂ = Cl R ₆ = CH ₃ R ₄ = C ₄ F ₉
(68 ; 69)	75	R ₂ = Cl R ₅ = Cl	2	<i>n</i> -C ₄ F ₉ I	76	R ₂ = Cl R ₅ = Cl R ₃ = C ₄ F ₉

(70)	77	R ₂ = Br	2	<i>n</i> -C ₄ F ₉ I	78	R ₂ = Br R ₆ = C ₄ F ₉
					79	R ₂ = Br R ₄ = C ₄ F ₉
(71 ; 72)	80	R ₂ = Br R ₅ = Br	2	<i>n</i> -C ₄ F ₉ I	81	R ₂ = Br R ₅ = Br R ₄ = C ₄ F ₉
(73)	82	R ₄ = C (O) OEt	2	<i>n</i> -C ₄ F ₉ I	83	R ₄ = C (O) OEt R ₂ = C ₄ F ₉
(74)	84	R ₂ = SH	2	<i>n</i> -C ₄ F ₉ I	85	R ₂ = (S) C ₄ F ₉

Figura 78. Reacción de perfluoralquilación de derivados de anilina mediante HAS con yoduros de perfluoralquilo (*n*-C_nF_{2n+1}I o *n*-I (CF₂)_nI, según corresponda) iniciada fotoquímicamente con luz visible.

Los productos que se observan en la Figura 78 fueron obtenidos bajo las condiciones de reacción indicadas en la Tabla 9.

Tabla 9. Rendimiento de productos obtenidos por reacción de perfluoralquilación de derivados de anilina en presencia de TMEDA mediante irradiación con luz visible (CFL, 65 Watts)^a en acetonitrilo (3 mL) como solvente y bajo agitación en atmósfera de argón durante 20 horas.

Reacción N°	Relación estequiométrica Derivado de anilina/ <i>n</i> -C _n F _{2n+1} I/ TMEDA (mmol)	Fotocatalizador RB (mmol)	I ₂ (mmol) ^b	Tiempo de reacción (hs)	Rendimiento de productos (%) ^c	Relación isomérica ^d
54	0,6/1,8/1,8	0,06	---	20	57	1 : 5 ^e
55	0,6/1,8/1,8	---	---	20	34	f
56	0,6/1,8/1,8	---	1,65.10 ⁻³	20	58	f
57	1,8/0,3/0,6	---	1,65.10 ⁻³	20	18	f
58	1,8/0,3/0,6	---	1,65.10 ⁻³	20	76	1 : 1 ^g
59	0,3/0,6/0,3	---	1,65.10 ⁻³	20	10	f

60	0,6/1,8/1,8	---	---	20	35	1 : 2 ^e
61	1,8/0,3/0,6	---	1,65.10 ⁻³	20	53	1 : 2 ^e
62	1,8/0,3/0,6	---	1,65.10 ⁻³	20	71	1 : 3 ^e
63	0,3/0,6/0,3	---	1,65.10 ⁻³	20	79	1 : 3 ^e
64	0,3/0,6/0,3	---	1,65.10 ⁻³	20	6	1 : 2 ^e
65	0,6/1,8/1,8	---	---	20	11	f
66	0,6/1,8/1,8	---	---	48	10	f
67	0,6/1,8/1,8	---	---	72	15	f
68	0,6/1,8/1,8	---	---	96	16	h
69	0,6/1,8/1,8	---	---	168	19	h
70	0,6/1,8/1,8	0,06	---	20	22	1 : 2 ^e
71	0,6/1,8/1,8	---	---	20	11	f
72	0,6/1,8/1,8	---	---	72	15	f
73	0,6/1,8/1,8	---	---	20	12	i
74	0,6/1,8/1,8	---	---	20	> 95	j

^a CFL: lámpara fluorescente compacta (65 Watts). $\lambda_{\max} = 436,6 \text{ nm}$, $\lambda_{\max} = 546,5 \text{ nm}$ y $\lambda_{\max} = 611,6 \text{ nm}$.

^b Corresponde a una concentración 0,55 mM de I₂, establecida a partir de los resultados obtenidos en los estudios de espectroscopía UV-vis realizados (ver Sección 4.1.).

^c En todos los casos, el rendimiento de la reacción se calculó en base al reactivo limitante y mediante integración del espectro de RMN – ¹H correspondiente al crudo de la reacción.

^d En todos los casos, la relación isomérica se calculó mediante integración del espectro de RMN – ¹⁹F correspondiente al crudo de la reacción.

^e Relación isomérica o : p

^f Isómero *para*-: único producto

^g Relación isomérica m : p

^h Isómero *meta*-: único producto

ⁱ Isómero *orto*-: único producto

^j Único producto, sustitución en el átomo de S

A continuación se desarrollará el análisis de los resultados obtenidos en las reacciones anteriores, así como también de ciertos aspectos inherentes a las mismas.

Rendimiento de reacción. Regioselectividad

Un aspecto fundamental a tener en consideración en este estudio de la reactividad del anillo aromático frente a la HAS es la etapa de formación del intermediario de Wheland. [138]

De acuerdo con la explicación proporcionada en el Capítulo 1.3, el intermediario de Wheland (o catión ciclohexadienilo) es precisamente un intermediario catiónico que se genera luego de un proceso de TE por parte del aducto radicalario ciclohexadienilo y que presenta un enlace sigma entre un C del anillo aromático (el sitio de sustitución) y el radical electrofílico $\cdot\text{C}_4\text{F}_9$.

La estabilidad de este estado de transición (y la ineludiblemente asociada reactividad del sustrato aromático frente al ataque del radical) se verá, en consecuencia, afectada por la distribución de densidad electrónica en el anillo.

Por consiguiente, otro factor decisivo será la naturaleza de los sustituyentes del núcleo aromático: la disposición, naturaleza y número de grupos funcionales alterará también de forma particular la distribución electrónica respecto de la típicamente observada en un anillo no-sustituido. [2]

A los fines del objeto y de las características del análisis que se desarrolla en esta sección, el efecto de los sustituyentes se clasifica en dos grupos:

- Efecto mesomérico: implica la deslocalización de la densidad electrónica mediante resonancia de un par electrónico no enlazante del sustituyente con el sistema aromático π . Este efecto es (i) atractor (-R) para aquellos grupos que sustraen densidad electrónica del sistema conjugado y (ii) dador (+R) para aquellos grupos que ceden densidad electrónica al sistema conjugado.
- Efecto inductivo (polar): está relacionado con la polarizabilidad del enlace del grupo con el sistema conjugado; siendo (i) atractor (-I) para aquellos grupos que sustraen densidad electrónica del sistema conjugado y (ii) dador (+I) para aquellos grupos que ceden densidad electrónica al sistema conjugado.

En la Tabla 10 se muestra una clasificación de los sustituyentes en función de su influencia en la activación (aumento de la reactividad del sustrato aromático) de la HAS.

En términos generales, la estabilidad del intermediario de Wheland y la reactividad del sustrato (así como también la velocidad de reacción), se verán favorecidas (e incrementada) en presencia de sustituyentes que ceden densidad electrónica (es decir, de EDGs). En cambio, las mismas se verán negativamente afectadas por la presencia de sustituyentes que sustraen densidad electrónica (es decir, de EWGs).

Debido a que la influencia de los sustituyentes es en rigor una combinación de los dos efectos mencionados anteriormente, cada clase de sustituyente puede tener carácter dador o aceptor de electrones en cada uno de dichos efectos (Tabla 10).

Tabla 10. Clasificación de los sustituyentes según efecto en la reactividad del anillo aromático frente a la sustitución homolítica aromática. [2], [139]

Clasificación de los sustituyentes según efecto en la reactividad del anillo aromático frente a la HAS				
Sustituyente	Efecto en reactividad	Efecto en orientación	Efecto mesomérico	Efecto inductivo
-NH ₂ ; -NHR ; -NR ₂ ; -OH	Muy fuertemente activante	<i>o</i> -; <i>p</i> - director	EDG	EWG
-OR ; -OC(O)R	Fuertemente activante	<i>o</i> -; <i>p</i> - director	EDG	EWG
-R ; -Ar ; -CH=CR ₂	Activante	<i>o</i> -; <i>p</i> - director	EDG	EDG
-X ; -CH ₂ X (X = F, Cl, Br, I)	Desactivante	<i>o</i> -; <i>p</i> - director	EDG	EWG
-C(O)H ; -C(O)R ; -C(O)OH ; -C(O)OR	Fuertemente desactivante	<i>m</i> - director	EWG	EWG

Los resultados obtenidos en las reacciones de perfluoralquilación de distintos derivados de anilina pueden atribuirse principalmente a los efectos mencionados anteriormente.

Se ha observado que los rendimientos de reacción correspondientes a estos sustratos son inferiores al obtenido para la anilina, hecho que sugiere un cierto antagonismo entre los efectos impartidos por la anilina y los ejercidos por cada uno de los otros sustituyentes del anillo aromático, sean estos grupos dadores o atractores de electrones.

El grupo amino (-NH₂), central en esta discusión, pertenece a la clasificación de sustituyentes muy fuertemente activantes (Tabla 10): actúa como atractor de electrones a través de los enlaces σ en los sistemas aromáticos mediante efecto inductivo (-I), mientras que cede densidad electrónica por resonancia (+R) mediante la interacción por conjugación del par de electrones no enlazante del átomo de N con el orbital p del átomo de carbono adyacente perteneciente al

sistema aromático π , contribuyendo de este modo a la deslocalización electrónica en dicho sistema.

El hecho de que este grupo sea considerado muy fuertemente activante en sistemas aromáticos se debe a que se ha demostrado experimentalmente que la cesión de densidad electrónica (+R) por resonancia ejercida por este posee una relevancia superior al efecto inductivo atractor (-I) que lo caracteriza. [7]

En el caso del grupo metilo (-CH₃), su contribución a la reactividad del núcleo aromático frente a la HAS es menor (Tabla 10) a la del grupo amino; ya que, a pesar de su cesión de densidad electrónica por efecto inductivo (+I) a través del enlace σ , el efecto mesomérico dador (+R) es bajo: la ausencia de un par electrónico no-enlazante cuya conjugación con el sistema aromático genere una estructura de resonancia adicional que favorezca la estabilización del catión ciclohexadienilo.

Por su parte, el sustituyente alcoxi (más precisamente metoxi, -OCH₃, en los sustratos sometidos a las reacciones de perfluoralquilación) es un EDG: el efecto inductivo atractor (-I) atribuido a la electronegatividad del átomo de oxígeno es superado por un efecto mesomérico dador (+R) significativamente mayor, el cual involucra la cesión de densidad electrónica a través de los pares electrónicos no enlazantes del oxígeno.

Sin embargo, la estabilización impartida al intermediario de Wheland por el grupo amino es considerablemente superior, en virtud de la menor electronegatividad y, por ende, mayor capacidad de cesión de densidad electrónica del átomo de nitrógeno en comparación con el de oxígeno. [2]

Las características de los grupos -CH₃ y -OCH₃ se han evidenciado en la reactividad similar de los sustratos 2,5-dimetoxianilina (**51**, reacciones 55 y 56, Tabla 9) y 2,3-dimetilanilina (**59**, reacción 60, Tabla 9) frente a la perfluoralquilación mediante HAS. Para estos se infirió la necesidad del agregado de I₂ 0,55 mM, el cual, junto con las trazas presentes en el yoduro de perfluorobutilo, contribuyen al incremento del rendimiento de reacción (en aproximadamente un 24% en el caso de **51**).

Otra observación que se fundamenta correctamente en los conceptos introducidos al comienzo de esta sección es la reactividad comparativamente menor de los sustratos con EWGs (**71**; **75**; **77**; **80**; **82**) a la de los que poseen EDGs (**48**; **51**; **59**). Por consiguiente, la magnitud del rendimiento de perfluorobutilación es similar entre miembros de estas dos clases de sustratos.

Entre los grupos atractores de electrones presentes en los derivados de anilina estudiados, los halógenos (X = F, Cl, Br) son sustituyentes desactivantes que actúan como atractores de elec-

trones por efectos polares atribuidos a su elevada electronegatividad (efecto inductivo; -I) y, en contraposición, como dadores de densidad electrónica al sistema π por resonancia. [138]

La definición experimental del carácter desactivante de estos grupos concluye que la sustracción de densidad electrónica del anillo por efecto inductivo es comparativamente más fuerte que la cesión por resonancia. [7]

Un aspecto destacable, también asociado con estos sustituyentes, es la diferencia entre los rendimientos de perfluoralquilación de un derivado de anilina dihalogenado (**80**) y uno monohalogenado (**77**), lo cual puede asociarse a una mayor desactivación del anillo aromático en el caso del primero, acompañado de un impedimento estérico superior, lo cual dificulta la adición del radical $\cdot\text{C}_4\text{F}_9$.

En cambio, cuando se presenta la misma situación pero con grupos dadores de electrones (**51**), su rendimiento en comparación con un sustrato monosustituido (**48**), no difiere notablemente (reacciones 56 y 54 respectivamente, Tabla 9), posiblemente debido a que en el caso particular de este sustituyente (-OCH₃), la influencia del impedimento estérico en el derivado de anilina disustituido (**51**) no es lo suficientemente significativa en el descenso de la reactividad de este.

Por otra parte, el rendimiento obtenido en la reacción 67 (Tabla 9) puede relacionarse con las propiedades de los grupos que sustituyen al anillo del sustrato (**73**), donde uno de ellos es un grupo activante (-CH₃) y el otro es desactivante (-Cl); por lo tanto el rendimiento que se obtiene sería intermedio entre los que se obtendrían con un sustrato totalmente activado y uno desactivado.

Con respecto a la relación inversa observada entre los tiempos de reacción (reacciones 65 y 66; 68 y 69; 71 y 72, Tabla 9) y la reactividad de los sustratos desactivados (**71**, **75** y **80**, respectivamente), dicho vínculo está basado en el efecto estérico por el cual conforme aumenta el peso molecular del átomo de halógeno que sustituye el anillo en las posiciones 2- y 5- del núcleo aromático, mayor es el tiempo de reacción requerido (y por ende menor es la reactividad), siendo 20 hs y 96 hs los tiempos óptimos para los sustratos (**71**) y (**75** y **80**), respectivamente.

Adicionalmente, los efectos polares (inductivo) y de resonancia se debilitan progresivamente al descender en el grupo VII de la tabla periódica. En el caso de la resonancia, este debilitamiento se produce como consecuencia del aumento en la longitud de enlace $\text{C}_{\text{anillo aromático}}-\text{X}$ y, por ende, en un empobrecimiento del solapamiento orbital entre dichos átomos; mientras que el descenso en la magnitud del efecto polar se atribuye a una disminución en la electronegatividad. [2]

Por último, cuando se emplean distintos reactivos perfluoralquílicos ($n\text{-C}_n\text{F}_{2n+1}\text{I}$ y $n\text{-I}(\text{CF}_2)_n\text{I}$), se observa que en términos generales los rendimientos son favorables, exceptuando las reacciones de sustitución con cadenas perfluoralquílicas más largas (en este caso $n\text{-C}_{10}\text{F}_{21}\text{I}$).

Sin embargo, es importante aclarar que la comparación de estos resultados entre sí y con el obtenido cuando se utiliza $n\text{-C}_4\text{F}_9\text{I}$ como reactivo difícilmente puede realizarse de acuerdo a un criterio lógico, ya que en cada una de estas reacciones se han empleado relaciones estequiométricas y reactivos limitantes diferentes.

También se sometió a otros sustratos a las condiciones de reacción indicadas anteriormente, sin embargo no se obtuvo producto de sustitución alguno (Fig. 79).

Estos últimos resultados conllevan a inferir que la presencia de grupos activantes como el grupo metilo, $-\text{CH}_3$, o fuertemente activantes (como el grupo $-\text{OCH}_3$) no es suficiente para que el núcleo aromático posea la reactividad necesaria en el proceso de perfluoralquilación mediante HAS inducida bajo las condiciones descriptas.

Los otros grupos funcionales que se observan en la Figura 79 claramente no activan el anillo frente a la HAS, entre ellos los sustituyentes amido ($-\text{CONH}_2$), formilo ($-\text{CHO}$), acilo ($-\text{COCH}_3$) y carboxi ($-\text{COOH}$).

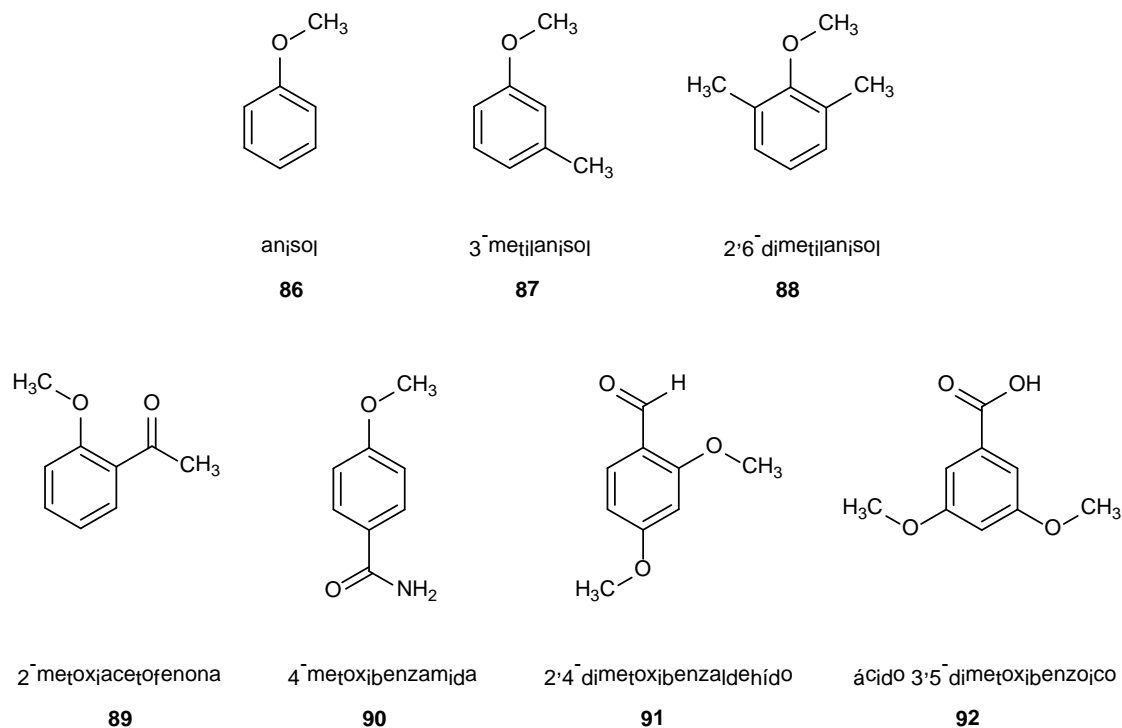


Figura 79. Sustratos derivados del anisol para los cuales el rendimiento de perfluoralquilación mediante sustitución homolítica aromática fue nulo.

En términos generales, el grupo carbonilo presenta carácter atractor de densidad electrónica a través de la contribución (en el mismo sentido) tanto del efecto polar (inductivo) como de resonancia, los cuales se refuerzan entre sí. [2]

En el caso del primero, el mismo es atribuido a la polarización del doble enlace C=O [2], mientras que el segundo se asocia a la conjugación entre dicho enlace y el doble enlace C=C del sistema aromático, reduciendo de este modo la reactividad de este último hacia el ataque electrofílico del radical $\cdot\text{C}_4\text{F}_9$. Es decir, estos grupos (tanto los activantes como desactivantes) son responsables de la ausencia de reactividad de los sustratos correspondientes frente a la HAS mediada por el mecanismo propuesto.

Evidentemente, la presencia o ausencia del grupo amino (grupo muy fuertemente activante) influye decisivamente en la reactividad del sustrato, ya que por ejemplo la benzocaína (**82**), la cual presenta un grupo atractor de electrones y fuertemente desactivante (grupo éster), tiene un (mínimo) rendimiento de producto, así como también se observa con los sustratos que tienen átomos de halógeno como sustituyentes.

Finalmente, otro aspecto fundamental a discutir es la regioselectividad de estas reacciones, cuya comprensión, al igual que se manifestara para la reactividad, requiere de un elemento importante como es la distribución electrónica.

Los efectos *o*-, *m*- y *p*- directores ejercidos por los sustituyentes aromáticos han sido las primeras relaciones estructura-actividad estudiadas en química orgánica. [2]

Exceptuando ciertos casos (reacciones 68 y 69, 74 y 58, Tabla 9), típicamente la sustitución perfluoralquílica se produce en posición *orto*- y/o *para*- al grupo amino. El carácter fuertemente activante de este sustituyente en comparación con el resto de los grupos funcionales que se encuentran presentes en los distintos sustratos conlleva a que su función estabilizante del intermediario de Wheland en la dirección *o*- y *p*- prevalezca sobre el comportamiento de los otros grupos, el cual, en el caso de los sustituyentes activantes metoxi y metilo, es el mismo, aunque la magnitud es menor.

De hecho, esta observación se fundamenta en la concepción ampliamente aceptada de que, aun en los casos en los cuales coexisten dos sustituyentes de naturaleza opuesta en un mismo sustrato aromático, aquel más fuertemente activante ejerce control sobre la regioselectividad en la reacción de sustitución. [139]

La Figura 80 representa las estructuras de resonancia de la anilina (**26**) para las tres posiciones posibles (*o*-, *m*-, *p*-) de sustitución del radical en el anillo aromático. Se observa que la densidad electrónica cedida por el grupo amino es mayor en las posiciones *o*- y *p*-, existiendo además para estos dos casos una estructura de resonancia adicional (indicada con un recuadro en la Fig. 80) cuya contribución a la estabilidad del intermediario de Wheland es superior al resto

debido a la intervención del par electrónico no enlazante del N. Por lo tanto, el ataque del radical electrofílico se produce preferentemente en dichas posiciones. [2]

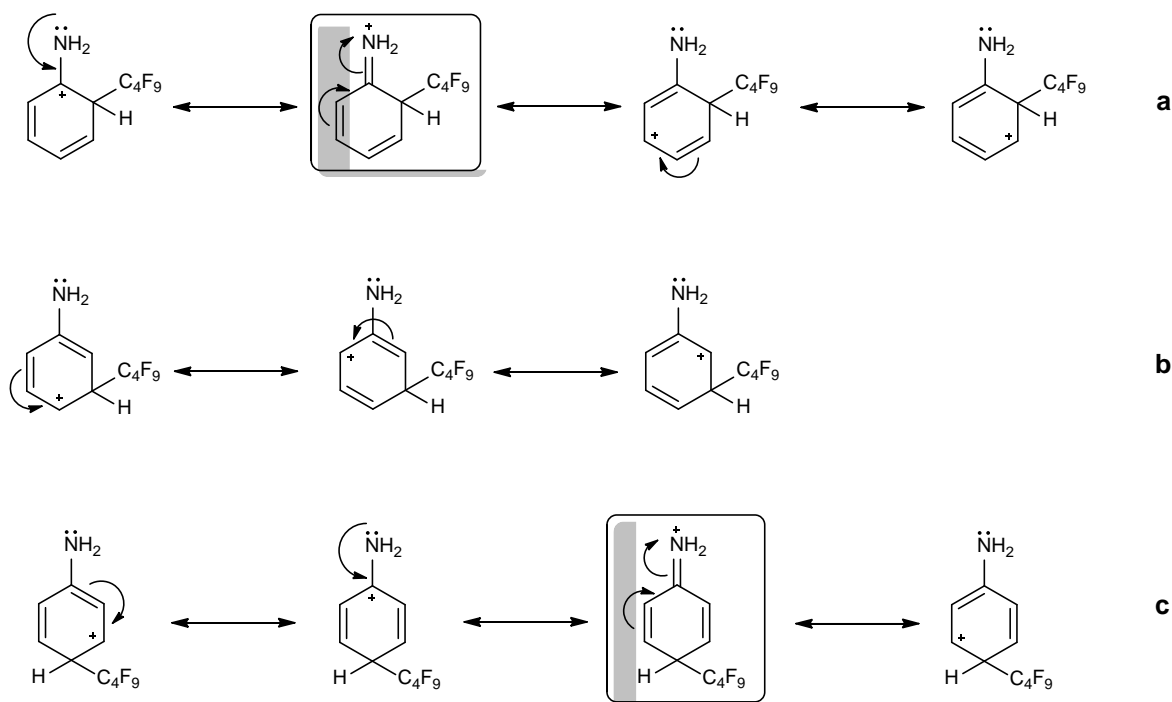


Figura 80. Estructuras de resonancia correspondientes al intermediario de Wheland producto de la perfluoralquilación de la anilina en posición (a) *orto*-; (b) *meta*-; (c) *para*-. [139]

A modo de generalización, los grupos funcionales que activan el anillo aromático frente a la HAS poseen un carácter *o*- y *p*- director [2] en la introducción del radical electrofílico, mientras que aquellos grupos que actúan como desactivantes tienden a orientar la sustitución del electrófilo a la posición *m*- [2] (Tabla 10).

En la Figura 81 se observan aquellas posiciones del anillo aromático donde la presencia de EWGs o de EDGs favorece la estabilización del intermediario de Wheland en la sustitución.

Con respecto a los sustituyentes fuertemente desactivantes, como el grupo carbonilo en cetonas, ésteres y aldehídos, la desestabilización del catión ciclohexadienilo es menor cuando el ataque del electrófilo se produce en posición *meta*- a dicho grupo. [2]

Un ejemplo representativo es el de la reacción de la benzocaína (**82**), caracterizada por la presencia de un grupo desactivante como el éster (-COOR) y uno activante como el amino (-NH₂), en la cual la sustitución en *orto*- respecto a este último coincide con el carácter *meta*- director del primero, dando lugar de este modo a un intermediario estable que evita la yuxtaposición desfavorable de cargas positivas.

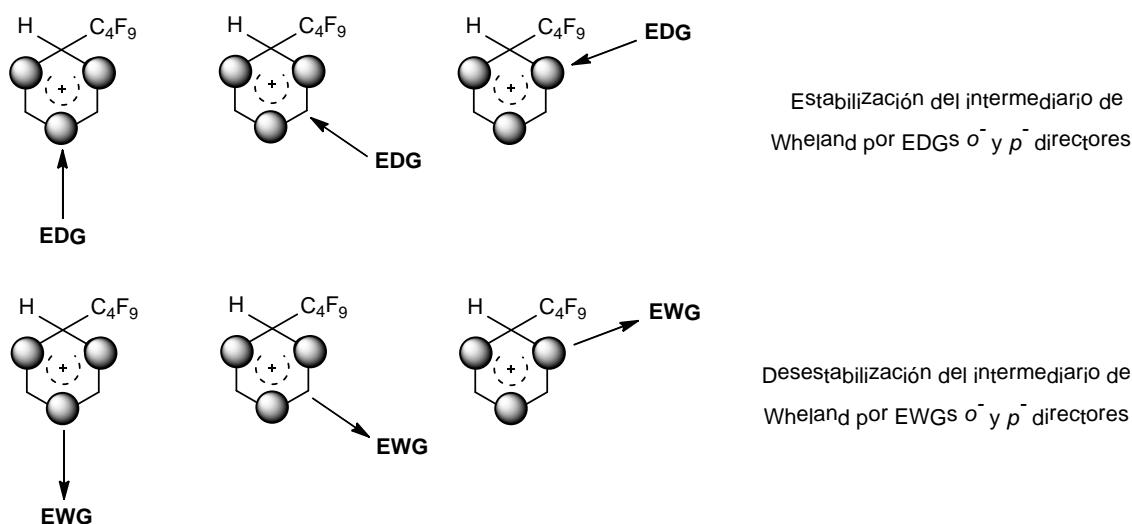


Figura 81. Posiciones del anillo aromático donde la presencia de EDGs o de EWGs favorece la estabilización del intermediario de Wheland en la sustitución. [2]

El caso de los sustituyentes halogenados ($X = F, Cl, Br$) es excepcional: a pesar de su carácter desactivante, estos grupos son *o*- y *p*- directores frente a la HAS debido a la estabilización ejercida sobre el estado de transición en dichas posiciones por la cesión de densidad electrónica al sistema π mediante efecto mesomérico, en el cual interviene el par electrónico no-enlazante del átomo de halógeno ($-X$). [2], [139]

El hecho de que el patrón de sustitución observado en los sustratos derivados de anilina **71**, **75**, **77** y **80** no coincida exactamente en la mayoría de ellos con la tendencia descrita anteriormente para esta clase de sustituyentes se debe a la preponderancia de la influencia del grupo amino en la regioselectividad de la reacción.

Perfluoralquilación de 2-mercaptoanilina

La obtención de un sulfuro perfluoralquilado (reacción 74, Tabla 9) a partir de 2-mercaptoanilina (**84**) constituye una excepción a la tendencia observada en las reacciones de sustitución del resto de los sustratos.

Una de las principales causas a las cuales se atribuye este particular comportamiento se relaciona con las propiedades del enlace S-H y del átomo de azufre.

En la literatura se encuentran antecedentes de intentos de sustitución electrofílica sobre el anillo aromático en tiofenol y tioles arílicos; sin embargo, la mayoría de dichas reacciones rindieron productos de sustitución sobre el grupo tiol ($-SH$), hecho que evidenció la reactividad superior de este grupo en comparación con el núcleo aromático frente a esta clase de reacciones. [140]

En la Figura 82 se esquematiza el mecanismo propuesto para la reacción de perfluoralquilación de **84**.

Los tiofenoles son eficientes dadores de átomo de hidrógeno debido a la estabilización por resonancia que ejerce el radical tiilo resultante. Además, la baja energía de disociación del enlace S-H correspondiente al tiofenol ($BDE\ S-H = 79\text{ kcal mol}^{-1}$) es otro factor contribuyente [141], lo cual explica la acidez superior.

Es por ello que en primer lugar, la desprotonación del grupo tiol (-SH) de **84** en presencia de TMEDA (**8**) contribuye a la activación del mismo frente a la sustitución mediante la formación de un anión tiolato ($Ar-S^-$, **L**) de carácter altamente reductor y nucleofílico (consecuencia este último de la elevada polarizabilidad que caracteriza al átomo de azufre [142]) y, por ende, reacciona fácilmente con agentes oxidantes y especies electrofílicas (en este caso, con el radical perfluorobutilo $\cdot C_4F_9$).

Posteriormente, el radical anión resultante (**M**) rinde el producto termoneutro **85** mediante TE al complejo [TMEDA: $2n-C_4F_9I$] (**46**), contribuyendo de este modo a la propagación de la cadena radicalaria (a través de la formación del radical $\cdot C_4F_9$).

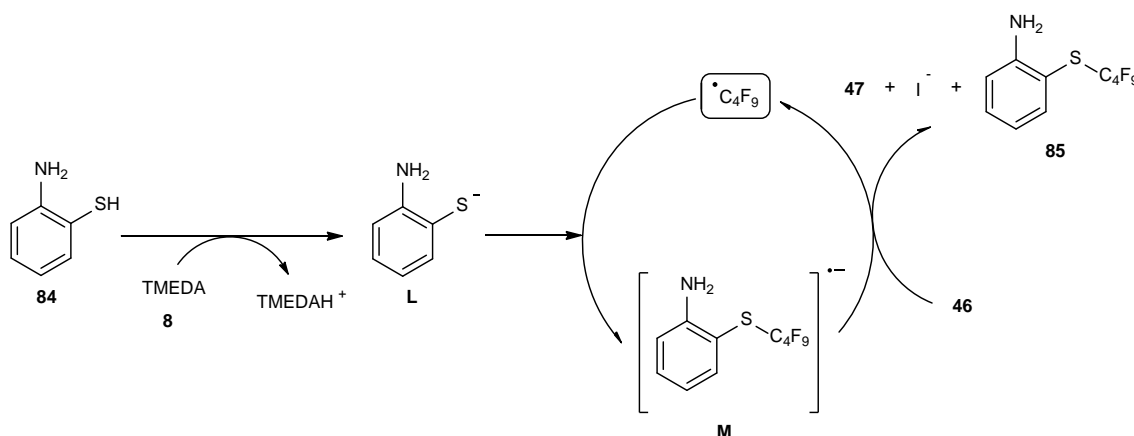


Figura 82. Mecanismo propuesto para la perfluoralquilación del grupo tiol de 2-mercaptoanilina.

Un caso similar de sustitución sobre el grupo tiol fue reportado por Straathof y colaboradores [143], quienes desarrollaron un método para la trifluormetilación de tiofenoles y tioles heteroarílicos mediante catálisis fotoredox en presencia de luz visible, un catalizador organometálico ($Ru(bpy)_3Cl_2$) y de trietilamina como donador sacrificial.

En el mecanismo propuesto por los autores, se forma un radical anión como resultado de la perfluoralquilación del anión tiolato, el cual luego transfiere un electrón al yoduro trifluorometílico

para rendir el producto de sustitución y contribuir a la propagación de la cadena mediante el radical $\cdot R_F$ resultante de esta última TE.

En esta reacción en particular [143], se observa que la ausencia de fotocatalizador contribuye a un aumento significativo en el rendimiento de disulfuro en detrimento del de sulfuro trifluorometilado, mientras que en la metodología llevada a cabo en este trabajo la ausencia de un organofotocatalizador no deriva en el mismo resultado, hecho que prueba nuevamente el rol que desempeña el complejo [(TMEDA) I.₃] en el mecanismo de la reacción.

Por otra parte, Bottecchia y colaboradores [144] llevaron a cabo la perfluoralquilación de derivados de cisteína empleando las mismas condiciones de reacción, en presencia de TMEDA como donador sacrificial, demostrando la versatilidad del proceso en cuestión y, en particular, de la eficiencia de la reacción de sustitución sobre el grupo tiol (-SH).

La regioselectividad lograda en la perfluoralquilación de los derivados de anilina estudiados en esta sección muestra el potencial de esta reacción para la síntesis de compuestos de relevancia en una extensa multiplicidad de áreas.

Por ejemplo, polímeros de 2,5-dimetoxianilina (**51**) poseen propiedades electrónicas [145] y se emplean como sensores de reconocimiento de moléculas biológicas como ATP y hormonas [146], habiéndose reportado casos de síntesis bajo condiciones ambientalmente sustentables de polímeros con una conductividad eléctrica, área superficial y capacidad de almacenamiento de carga altas. [147]

2,3-dimetilanilina (**59**) actúa como intermediario en síntesis de pesticidas y en medicina. [148] Además, su polímero se utiliza como conductor en dispositivos electrónicos y anticorrosivos. [149]

Por otra parte, la perfluoralquilación de sustratos de interés biológico como la benzocaína (**82**, un anestésico local de amplio espectro de aplicación y como ingrediente activo de muchos analgésicos [150]) posibilita la introducción de nuevas propiedades en dichas moléculas alterando, consecuentemente, el comportamiento de las mismas y el efecto que imparten en el organismo.

Análogamente, los enlaces S- R_F desempeñan un rol destacable en fármacos y agroquímicos, principalmente mediante el incremento de lipofilicidad de dichos compuestos, lo cual facilitaría su transporte a través de las membranas lipídicas. [143] Además, diversos estudios han reportado la capacidad que posee la perfluoralquilación de aminoácidos como la cisteína de modificación beneficiosa de ciertas propiedades de las proteínas. [144]

Capítulo 5

Conclusiones

Se ha presentado una metodología para la perfluoralquilación de derivados de anilina, consistente en un mecanismo de sustitución homolítica aromática fotoinducida (temática que ha sido objeto de un estudio preliminar en este trabajo) bajo irradiación con luz visible y en presencia del complejo [(TMEDA) I.I₃], cuya excitación constituye la etapa de iniciación del proceso. Un aspecto destacable de dicho complejo es que la constatación de su formación en el medio de reacción fue, de hecho, un evento fortuito.

Esta estrategia de generación fotoquímica de radicales perfluoralquílicos representa una alternativa atractiva, no solo frente a los métodos térmicos clásicos que involucran iniciadores químicos tales como peróxidos o azocompuestos, sino también en relación a los procedimientos fotocatalíticos emergentes (ausencia de catalizadores orgánicos o derivados de metales de transición).

Dicha estrategia se suma a aquellas afines a numerosos métodos fotoquímicos de síntesis orgánica reportados en los últimos años: condiciones benignas de reacción (temperatura ambiente y presión atmosférica) y empleo de una lámpara doméstica de bajo consumo como fuente de energía, así como también de reactivos perfluoralquílicos comercialmente asequibles y de bajo costo.

No obstante, dos de los rasgos más destacables son la formación *in situ* del complejo fotoiniciador y la versatilidad de uno de sus precursores: TMEDA, base orgánica a la cual se le adjudica en este trabajo no solo el rol mencionado anteriormente, sino además su intervención como donador sacrificial y como especie aceptora en la formación de un aducto mediante unión halógeno con el yoduro de perfluoralquilo.

En el marco de la Química Verde, la conjunción de la totalidad de estos aspectos exclusivos del proceso estudiado constituye una clara evidencia de la sustentabilidad ambiental inherente al mismo. Adicionalmente, la obtención de productos de sustitución perfluoralquímica (los cuales han sido caracterizados a partir de análisis de Espectrometría Infrarroja y de Resonancia Magnética Nuclear) de derivados de anilina con buenos rendimientos y elevada regioselectividad satisface en términos de eficiencia los principios rectores de esta disciplina de la química.

La metodología introducida en este trabajo ha demostrado la posibilidad de su aplicación en una extensa variedad de sustratos aminoaromáticos empleados en áreas disímiles, incluyendo algunos de relevancia biológica.

Por consiguiente, la ampliación del espectro de compuestos perfluoralquilados a ser sintetizados en futuros trabajos podrá contribuir al desarrollo de nuevas funciones de los mismos y al incremento de la potencialidad de aquellas en las cuales, como se ha visto, la presencia de átomos de flúor ejerce una influencia significativamente benéfica.

Referencia bibliográfica

- [1] Tundo, P.; Anastas, P.; StC. Black, D.; Breen, J.; Collins, T.; Memoli, S.; Miyamoto, J.; Polyakoff, M.; Tumas, W. (2000). Synthetic pathways and processes in Green Chemistry. Introductory overview. *Pure & Appl. Chem.*, 72 (7), pp. 1207-1228.
- [2] Carey, F. A.; Sundberg, R. J. (2007). *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms* (5th. ed.), (pp. 22, 289-292, 298-299, 335-341, 771, 775-785, 965-967, 978, 1045, 1073-1080). Springer Science+Business Media, LLC.
- [3] Togo, H. (2004). *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis* (pp. 3-4, 12, 35). Oxford, U.K.: Elsevier Ltd.
- [4] Pérez-Prieto, J.; Miranda, M. A. (2012). Photo Induced Radical Reactions. En C. Chatgililoglu & A. Studer (Eds.), *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials* (pp. 14, 17, 20). John Wiley & Sons.
- [5] Postigo, J. A. (2011). *Organic radical reactions in water and alternative media*. New York, U.S.A.: Nova Science Publishers, Inc.
- [6] Sherburn, M. S. (2012). Basic Concepts on Radical Chain Reactions. En C. Chatgililoglu & A. Studer (Eds.), *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials* (pp. 5-6). John Wiley & Sons.
- [7] Yurkanis Bruice, P. (2004). *Organic Chemistry* (4th. ed.), (pp. 340, 629-638). Prentice Hall.
- [8] Klán, P.; Wirz, J. (2009). *Photochemistry of Organic Compounds: From Concepts to Practice* (pp. 28, 47, 55-57, 65-66, 369-370, 390-391, 404-421, 424, 426, 433-434, 440). Chippingham, Wiltshire, U.K.: John Wiley & Sons.
- [9] Lalevéé, J.; Fouassier, J. P. (2012). Overview of Radical Initiation. En C. Chatgililoglu & A. Studer (Eds.), *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials* (pp. 1-4, 7-11, 14-15). John Wiley & Sons.
- [10] Kita, Y.; Matsugi, M. (2001). Radical Chain Reactions. En P. Renaud & M. P. Sibi (Eds.), *Radicals in Organic Synthesis* (Vol. 1, pp. 1). Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.
- [11] Perchyonok, V. T. (2010). *Radical Reactions in Aqueous Media* (pp. 16-19, 23-27). Cambridge, U.K.: The Royal Society of Chemistry.
- [12] Henderson, N. (2000). *The discovery of organic free radicals by Moses Gomberg*. Washington, D.C., U.S.A.: American Chemical Society.
<http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/freeradicals.html>
- [13] Studer, A.; Curran, D. P. (2014). The electron is a catalyst. *Nature Chemistry*, 6, pp. 765-773.
- [14] Byers, J. (2001). Atom Transfer Reactions. En P. Renaud & M. P. Sibi (Eds.), *Radicals in Organic Synthesis* (Vol. 1, pp. 72-74). Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.
- [15] Miller, A.; Solomon, P. H. (2000). *Writing Reaction Mechanisms in Organic Chemistry* (2nd. ed.), (pp. 285-286). Academic Press.

- [16] Barata-Vallejo, S.; Postigo, A. (2010). (Me₃Si)₃ SiH-Mediated Intermolecular Radical Perfluoroalkylation Reactions of Olefins in Water. *J. Org. Chem.*, **75**, pp. 6141-6148.
- [17] Slodowicz, M.; Barata-Vallejo, S.; Vázquez, A.; Sbarbati Nudelman, N.; Postigo, A. (2012). Light-induced iodoperfluoroalkylation reactions of carbon-carbon multiple bonds in water. *J. Fluorine Chem.*, **135**, pp. 137-143.
- [18] Bardagí, J. I.; Vaillard, V. A.; Rossi, R. A. (2012). The S_{RN}1 Reaction. En C. Chatgililoglu & A. Studer (Eds.), *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials* (pp. 1-3). John Wiley & Sons.
- [19] Tiecco, M. (1981). Formation and fate of radical ipso intermediates in the reactions of carbon radicals with aromatics. Radical ipso substitution. *Pure & Appl. Chem.*, **53**, pp. 239-258.
- [20] Gurry, M.; Aldabbagh, F. (2016). A new era for homolytic aromatic substitution: replacing Bu₃SnH with efficient light-induced chain reactions. *Org. Biomol. Chem.*, **14** (16), pp. 3849-3862.
- [21] Mattay, J. (1987). Charge Transfer and Radical Ions in Photochemistry. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **26**, pp. 825-845.
- [22] Braslavsky, S. E. (2007). Glossary of terms used in photochemistry. 3rd. Edition. *Pure & Appl. Chem.*, **79** (3), pp. 293-465.
- [23] Rathore, R.; Kochi, J. K. (2000). Donor/Acceptor Organizations and the Electron-Transfer Paradigm for Organic Reactivity. En T. T. Tidwell (Ed.), *Advances in Physical Organic Chemistry* (Vol. 35, pp. 196, 228, 245). Academic Press.
- [24] Newton, M. D. (2001). Electron Transfer: Theoretical Models and Computational Implementation. En V. Balzani (Ed.), *Electron Transfer in Chemistry* (Vol. 1, pp. 3-4). Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.
- [25] Roth, H. D. (2001). Electron Transfer from Aliphatic and Alicyclic Compounds. En V. Balzani (Ed.), *Electron Transfer in Chemistry* (Vol. 2, pp. 55). Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.
- [26] Fukuzumi, S. (2001). Fundamental Concepts of Catalysis in Electron Transfer. En V. Balzani (Ed.), *Electron Transfer in Chemistry* (Vol. 4, pp. 3). Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.
- [27] Albini, A.; Fagnoni, M. (2004). Oxidative Single Electron Transfer (SET) Induced Fragmentation Reactions. En W. Horspool & F. Lenci (Eds.), *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology* (2nd. ed.), (pp. 1-22). Boca Raton, Florida, U.S.A.: CRC Press LLC.
- [28] Kavarnos, G. J.; Turro, N. J. (1986). Photosensitization by Reversible Electron Transfer: Theories, Experimental Evidence and Examples. *Chem. Rev.*, **86**, pp. 401-449.
- [29] Savéant, J-M. (2000). Electron Transfer, Bond Breaking and Bond Formation. En T. T. Tidwell (Ed.), *Advances in Physical Organic Chemistry* (Vol. 35, pp. 165). Academic Press.
- [30] Allinger, N. L. (1984). *Química Orgánica* (2a. ed.), (pp. 1119-1121). Reverté S.A.
- [31] Ceroni, P.; Balzani, V. (2012). Photoinduced Energy and Electron Transfer Processes. En P. Ceroni (Ed.), *The Exploration of Supramolecular Systems and Nanostructures by Photochemical Techniques* (pp. 21-38). Springer Science+Business Media, LLC.

- [32] Ebersson, L. (1987). *Electron Transfer Reactions in Organic Chemistry* (pp. 13). Heidelberg, Germany: Springer-Verlag.
- [33] Lucarini, M. (2012). Supramolecular Radical Chemistry. En C. Chatgililoglu & A. Studer (Eds.), *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials* (pp. 4). John Wiley & Sons.
- [34] Terraneo, G.; Resnati, G.; Metrangolo, P. (2015). Iodine and Halogen Bonding. En T. Kaiho (Ed.), *Iodine Chemistry and Applications* (pp. 160-165). Hoboken, New Jersey, U.S.A.: John Wiley & Sons.
- [35] Beale, T. M.; Chudzinski, M. G.; Sarwar, M. G.; Taylor, M. S. (2013). Halogen bonding in solution: thermodynamics and applications. *Chem. Soc. Rev.*, *42*, pp. 1667-1680.
- [36] Meyer, F.; Dubois, P. (2013). Halogen bonding at work: recent applications in synthetic chemistry and materials science. *CrystEngComm.*, *15*, pp. 3058-3071.
- [37] Küpper, F. C.; Feiters, M. C.; Olofsson, B.; Kaiho, T.; Yanagida, S.; Zimmermann, M. B.; Carpenter, L. J.; Luther III, G. W.; Lu, Z.; Jonsson, M.; Kloo, L. (2011). Commemorating Two Centuries of Iodine Research: An Interdisciplinary Overview of Current Research. *Angew. Chem. Int. Ed.*, *50*, pp. 11598-11620.
- [38] Refat, M. S.; Ibrahim, O. B.; Al-Didamony, H.; Abou El-Nour, Kh. M.; El-Zayat, L. (2010). Synthesis and spectroscopic characterization of piperidine/I₂ charge-transfer complex in different chlorinated organic solvents. *Bul. Chem. Comm.*, *43* (3), pp. 439-448.
- [39] Hasani, M.; Emami, F. (2012). Discrimination and identification of different amines by pattern recognition of kinetic spectral data. *Anal. Methods*, *4*, pp. 1339-1349.
- [40] Ravelli, D.; Dondi, D.; Fagnoni, M.; Albini, A. (2009). Photocatalysis. A multi-faceted concept for Green Chemistry. *Chem. Soc. Rev.*, *38*, pp. 1999-2011.
- [41] Corrigan, N.; Shanmugam, S.; Xu, J.; Boyer, C. (2016). Photocatalysis in organic and polymer synthesis. *Chem. Soc. Rev.*, *45*, pp. 6165-6212.
- [42] Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. (2016). Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. *J. Org. Chem.*, *81* (16), pp. 6898-6926.
- [43] Zeitler, K. (2009). Photoredox Catalysis With Visible Light. *Angew. Chem. Int. Ed.*, *48*, pp. 2-7.
- [44] Dick, B. (2013). Photophysics of Photocatalysts. En B. König (Ed.), *Chemical Photocatalysis* (pp. 24-25). Walter de Gruyter GmbH & Co.
- [45] Xi, Y.; Yi, H.; Lei, A. (2013). Synthetic applications of photoredox catalysis with visible light. *Org. Biomol. Chem.*, *11*, pp. 2387-2403.
- [46] Teplý, F. (2013). Visible light photoredox catalysis with [Ru (bpy)₃]²⁺: General principles and the twentieth century roots. En B. König (Ed.), *Chemical Photocatalysis* (pp. 130). Walter de Gruyter GmbH & Co.
- [47] Zeitler, K.; Neumann, M. (2013). Synergistic Visible Light Photoredox Catalysis. En B. König (Ed.), *Chemical Photocatalysis* (pp. 153, 162). Walter de Gruyter GmbH & Co.
- [48] Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Albini, A. (2013). Photoorganocatalysis. What for? *Chem. Soc. Rev.*, *42* (1), pp. 97-113.

- [49] Barata-Vallejo, S.; Bonesi, S. M.; Postigo, A. (2015). Photocatalytic fluoroalkylation reactions of organic compounds. *Org. Biomol. Chem.*, *13*, pp. 11153-11183.
- [50] Straathof, N.; van Osch, D.; Schouten, A.; Wang, X.; Schouten, J. C.; Hessel, V.; Noël, T. (2014). Visible Light Photocatalytic Metal-Free Perfluoroalkylation of Heteroarenes in Continuous Flow. *J. Flow Chem.*, *4* (1), pp. 12-17.
- [51] Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. (2013). Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, *113*, pp. 5322-5363.
- [52] Chan Yoon, U.; Su, Z.; Mariano, P. S. (2004). The Dynamics and Photochemical Consequences of Aminium Radical Reactions. En W. Horspool & F. Lenci (Eds.), *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology* (2nd. ed.), (pp. 1-20). Boca Raton, Florida, U.S.A.: CRC Press LLC.
- [53] Hu, J.; Wang, J.; Nguyen, T. H.; Zheng, N. (2013). The chemistry of amine radical cations produced by visible light photoredox catalysis. *Beilstein J. Org. Chem.*, *9*, pp. 1977-2001.
- [54] Lewis, F. D.; Crompton, E. M. (2004). SET Addition of Amines to Alkenes. En W. Horspool & F. Lenci (Eds.), *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology* (2nd. ed.), (pp. 1-18). Boca Raton, Florida, U.S.A.: CRC Press LLC.
- [55] Allam, B. K. (2013). N,N,N',N'-Tetramethylethane-1,2-diamine (TMEDA). *Synlett.*, *24*, pp. 2327-2328.
- [56] Powell, M. J.; Dunnill, C. W.; Parkin, I. P. (2014). N-doped TiO₂ visible light photocatalyst films via a sol-gel route using TMEDA as the nitrogen source. *J. Photochem. Photobiol., A*, *281*, pp. 27-34.
- [57] Delidovich, I.; Palkovits, R. (2016). Catalytic versus stoichiometric reagents as a key concept for Green Chemistry. *Green Chem.*, *18*, pp. 590-593.
- [58] Anastas, P.; Eghbali, N. (2010). Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.*, *39*, pp. 301-312.
- [59] Protti, S.; Manzini, S.; Fagnoni, M.; Albin, A. (2009). The Contribution of Photochemistry to Green Chemistry. En R. Ballini (Ed.), *Eco-Friendly Synthesis of Fine Chemicals* (pp. 80-111). Royal Society of Chemistry.
- [60] Cambié, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N.; Hessel, V.; Noël, T. (2016). Applications of Continuous-Flow Photochemistry in Organic Synthesis, Material Science, and Water Treatment. *Chem. Rev.*, *116* (17), pp. 10276-10341.
- [61] Narayanam, J.; Stephenson, C. (2011). Visible light photoredox catalysis: applications in organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.*, *40*, pp. 102-113.
- [62] Wight, P. (2000). Xanthene Dyes. En *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* (pp. 1-21). John Wiley & Sons.
- [63] Chang, C-C.; Yang, Y-T.; Yang, J-C.; Wu, H-D.; Tsai, T. (2008). Absorption and emission spectral shifts of rose bengal associated with DMPC liposomes. *Dyes and Pigments*, *79*, pp. 170-175.
- [64] Sarna, T.; Zajac, J.; Bowman, M. K.; Truscott, T. G. (1991). Photoinduced electron transfer reactions of rose bengal and selected electron donors. *J. Photochem. Photobiol., A*, *60*, pp. 295-310.

- [65] Zhang, X.; Jin, Z.; Li, Y.; Li, S.; Lu, G. (2009). Efficient Photocatalytic Hydrogen Evolution from Water without an Electron Mediator over Pt-Rose Bengal Catalysts. *J. Phys. Chem. C*, 113, pp. 2630-2635.
- [66] Jemli, M.; Alouini, Z.; Sabbahi, S.; Gueddari, M. (2002). Destruction of fecal bacteria in wastewater by three photosensitizers. *J. Environ. Monit.*, 4, pp. 511-516.
- [67] Heidemann, A.; Hien, S.; Panofski, E.; Roll, U. (1993). Compact fluorescent lamps. *IEE Proceedings-A*, 140 (6), pp. 429-434.
- [68] Serres, A. W.; Taelman, W. (1993). A Method to Improve the Performance of Compact Fluorescent Lamps. *J. Illum. Eng. Soc.*, 22 (2), pp. 40-48.
- [69] Croft, T.; Hartwell, F.; Summers, W. (2013). Electric Lighting. En *American Electricians' Handbook* (16th. ed.), (pp. 1-59). McGraw-Hill.
- [70] Srivastava, A. M.; Sommerer, T. J. (1998). Fluorescent Lamp Phosphors. *The Electrochemical Society Interface*, pp. 28-31.
- [71] Bombillas fluorescentes compactas. Philips. Recuperado de <http://www.philips.es/c-m-li/bombillas-fluorescentes-compactas>
- [72] Dolbier Jr., W. R. (1996). Structure, Reactivity and Chemistry of Fluoroalkyl Radicals. *Chem. Rev.*, 96, pp. 1557-1584.
- [73] Kirk, K. L. (2006). Selective Fluorination in Drug Design and Development: An Overview of Biochemical Rationales. *Curr. Top. Med. Chem.*, 6, pp. 1447-1456.
- [74] Kirsch, P. (2004). *Modern Fluoroorganic Chemistry* (pp. 4-21, 203-275). Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.
- [75] Campbell, M. G.; Ritter, T. (2015). Modern Carbon-Fluorine Bond Forming Reactions for Aryl Fluoride Synthesis. *Chem. Rev.*, 115, pp. 612-633.
- [76] Krafft, M. P. (2004). Basic Principles and Recent Advances in Fluorinated Self-Assemblies and Colloidal Systems. En J. A. Gladysz; D. P. Curran & I. T. Horváth (Eds.), *Handbook of Fluorous Chemistry* (pp. 478-490). Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.
- [77] Dolbier Jr., W. R. (2005). Fluorine chemistry at the millennium. *J. Fluorine Chem.*, 126, pp. 157-163.
- [78] Stefani, A. P.; Herk, L.; Szwarc, M. (1961). Kinetics of Addition of CF₃ Radicals to Olefins and their Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 83 (23), pp. 4732-4736.
- [79] Postigo, A. (2012). Aromatic radical perfluoroalkylation reactions. *Can. J. Chem.*, 90, pp. 1-6.
- [80] Takagi, T.; Takai, K.; Baba, T.; Kanamori, T. (2007). Synthesis of phospholipids containing perfluorooctyl group and their interfacial properties. *J. Fluorine Chem.*, 128, pp. 133-138.
- [81] Alonso, C.; Martínez de Marigorta, E.; Rubiales, G.; Palacios, F. (2015). Carbon Trifluoromethylation Reactions of Hydrocarbon Derivatives and Heteroarenes. *Chem. Rev.*, 115 (4), pp. 1847-1935.
- [82] Barata-Vallejo, S.; Bonesi, S. M.; Postigo, A. (2015). Perfluoroalkylation reactions of (hetero)arenes. *RSC Adv.*, 5, pp. 62498-62518.

- [83] Riess, J. G. (2004). Fluorous Materials for Biomedical Uses. En J. A. Gladysz; D. P. Curran; I. T. Horváth (Eds.), *Handbook of Fluorous Chemistry* (pp. 521-573). Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.
- [84] Rüping, M.; Königs, R. M.; Atodiresei, I. (2013). Photoredox catalyzed α -functionalization of amines- Visible light mediated carbon-carbon and carbon-hetero bond forming reactions. En B. König (Ed.), *Chemical Photocatalysis* (pp. 169). Walter de Gruyter GmbH & Co.
- [85] Studer, A.; Bossart, M. (2001). Homolytic Aromatic Substitutions. En P. Renaud & M. P. Sibi (Eds.), *Radicals in Organic Synthesis* (Vol. 2, pp. 62-66). Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.
- [86] Russell Bowman, W.; Storey, J. (2007). Synthesis using aromatic homolytic substitution-recent advances. *Chem. Soc. Rev.*, 36, pp. 1803-1822.
- [87] Barata-Vallejo, S.; Martín Flesia, M.; Lantaño, B.; Argüello, J. E.; Peñeñory, A. B.; Postigo, A. (2013). Heterogeneous Photoinduced Homolytic Aromatic Substitution of Electron-Rich Arenes with Perfluoroalkyl Groups in Water and Aqueous Media – A Radical-Ion Reaction. *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, pp. 998-1008.
- [88] Studer, A.; Curran, D. P. (2011). Organocatalysis and C-H Activation Meet Radical- and Electron-Transfer Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50, pp. 5018-5022.
- [89] Sun, C-L.; Li, H.; Yu, D-G.; Yu, M.; Zhou, X.; Lu, X-Y.; Huang, K.; Zheng, S-F.; Li, B-J.; Shi, Z-J. (2010). An efficient organocatalytic method for constructing biaryls through aromatic C–H activation. *Nature Chemistry*, 2, pp. 1044-1049.
- [90] Liu, W.; Cao, H.; Zhang, H.; Zhang, H.; Chung, K.; He, C.; Wang, H.; Kwong, F.; Lei, A. (2010). Organocatalysis in Cross-Coupling: DMEDA-Catalyzed Direct C-H Arylation of Unactivated Benzene. *J. Am. Chem. Soc.*, 132 (47), pp. 16737-16740.
- [91] Wang, C.; Russell, G. A.; Trahanovsky, W.S. (1998). Homolytic Base-Promoted Aromatic Alkylations by Alkyl Halides. *J. Org. Chem.*, 63, pp. 9956-9959.
- [92] Vaillard, S. E.; Studer, A. (2012). Radical Arylations. En C. Chatgililoglu & A. Studer (Eds.), *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials* (pp. 16-19). John Wiley & Sons.
- [93] Tomashenko, O. A.; Grushin, V. V. (2011). Aromatic Trifluoromethylation with Metal Complexes. *Chem. Rev.*, 111, pp. 4475-4521.
- [94] Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. (2013). Introduction of Fluorine and Fluorine-Containing Functional Groups. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52, pp. 8214-8264.
- [95] Barata-Vallejo, S.; Postigo, A. (2013). Metal-mediated radical perfluoroalkylation of organic compounds. *Coord. Chem. Rev.*, 257, pp. 3051-3069.
- [96] Barata-Vallejo, S.; Yerien, D. E.; Postigo, A. (2015). Benign Perfluoroalkylation of Aniline Derivatives through Photoredox Organocatalysis under Visible-Light Irradiation. *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, pp. 7869-7875.
- [97] Studer, A. (2012). A “Renaissance” in Radical Trifluoromethylation. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51, pp. 2-11.
- [98] Cowell, A. B.; Tamborski, C. (1981). Fluoroalkylation of aromatic compounds. *J. Fluorine Chem.*, 17, pp. 345-356.

- [99] Bravo, A.; Bjørsvik, H-R.; Fontana, F.; Liguori, L.; Mele, A.; Minisci, F. (1997). New Methods of Free-Radical Perfluoroalkylation of Aromatics and Alkenes. Absolute Rate Constants and Partial Rate Factors for the Homolytic Aromatic Substitution by n-Perfluorobutyl Radical. *J. Org. Chem.*, **62**, pp. 7128-7136.
- [100] Landelle, G.; Panossian, A.; Pazenok, S.; Vors, J-P.; Leroux, F. R. (2013). Recent advances in transition metal-catalyzed Csp²-monofluoro-, difluoro-, perfluoromethylation and trifluoromethylthiolation. *Beilstein J. Org. Chem.*, **9**, pp. 2476-2536.
- [101] Yuan, K.; Soulé, J-F.; Doucet, H. (2015). Functionalization of C-H Bonds via Metal-Catalyzed Desulfitative Coupling: An Alternative Tool for Access to Aryl- or Alkyl-Substituted (Hetero) arenes. *ACS Catal.*, **5**, pp. 978-991.
- [102] Wakselman, C.; Tordeux, M. (1987). Perfluoroalkylation of Anilines in the Presence of Zinc and Sulphur Dioxide. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, pp. 1701-1703.
- [103] Zhang, B.; Studer, A. (2014). 6- Perfluoroalkylated Phenanthridines via Radical Perfluoroalkylation of Isonitriles. *Org. Lett.*, **16**, pp. 3990-3993.
- [104] Matsugi, M.; Hasegawa, M.; Hasebe, S.; Takai, S.; Suyama, R.; Wakita, Y.; Kudo, K.; Imamura, H.; Hayashi, T.; Haga, S. (2008). Direct perfluoroalkylation of non-activated aromatic C-H bonds of phenols. *Tetrahedron Lett.*, **49**, pp. 4189-4191.
- [105] Barata-Vallejo, S.; Lantaño, B.; Postigo, A. (2014). Recent Advances in Trifluoromethylation Reactions with Electrophilic Trifluoromethylating Reagents. *Chem. Eur. J.*, **20**, pp. 1-25.
- [106] Dohi, T.; Kita, Y. (2015). Hypervalent Iodine. En T. Kaiho (Ed.), *Iodine Chemistry and Applications* (pp. 105). Hoboken, New Jersey, U.S.A.: John Wiley & Sons.
- [107] Charpentier, J.; Früh, N.; Togni, A. (2015). Electrophilic Trifluoromethylation by Use of Hypervalent Iodine Reagents. *Chem. Rev.*, **115** (2), pp. 650-682.
- [108] Shibata, N.; Matsnev, A.; Cahard, D. (2010). Shelf-stable electrophilic trifluoromethylating reagents: A brief historical perspective. *Beilstein J. Org. Chem.*, **6** (65).
- [109] Liu, T.; Shen, Q. (2012). Progress in Copper-Mediated Formation of Trifluoromethylated Arenes. *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, pp. 6679-6687.
- [110] Huang, X-T.; Long, Z-Y.; Chen, Q-Y. (2001). Fluoroalkylation of aromatic compounds with per (poly) fluoroalkyl chlorides initiated by sodium dithionite in DMSO. *J. Fluorine Chem.*, **111**, pp. 107-113.
- [111] Langlois, B. R.; Laurent, E.; Roidot, N. (1991). Trifluoromethylation of Aromatic Compounds with Sodium Trifluoromethanesulfinate under oxidative conditions. *Tetrahedron Lett.*, **32** (51), pp. 7525-7528.
- [112] Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.; Su, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. (2011). Innate C-H trifluoromethylation of heterocycles. *PNAS*, **108** (35), pp. 14411-14415.
- [113] Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Dixon, D. D.; Collins, M. R.; Blackmond, D. G.; Baran, P.S. (2012). A New Reagent for Direct Difluoromethylation. *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, pp. 1494-1497.
- [114] Iqbal, N.; Choi, S.; Ko, E.; Cho, E. J. (2012). Trifluoromethylation of heterocycles via visible light photoredox catalysis. *Tetrahedron Lett.*, **53**, pp. 2005-2008.

- [115] Straathof, N.; Gemoets, H.; Wang, X.; Schouten, J. C.; Hessel, V.; Noël, T. (2014). Rapid Trifluoromethylation and Perfluoroalkylation of Five-Membered Heterocycles by Photoredox Catalysis in Continuous Flow. *ChemSusChem.*, 7, pp. 1612-1617.
- [116] Nagib, D. A.; MacMillan, D. (2011). Trifluoromethylation of arenes and heteroarenes by means of photoredox catalysis. *Nature*, 480, pp. 224-228.
- [117] Cui, L.; Matusaki, Y.; Tada, N.; Miura, T.; Uno, B.; Itoh, A. (2013). Metal-Free Direct C-H Perfluoroalkylation of Arenes and Heteroarenes Using a Photoredox Organocatalyst. *Adv. Synth. Catal.*, 355, pp. 2203-2207.
- [118] Li, N.; Shi, L.; Wang, X.; Guo, F.; Yan, C. (2011). Experimental Study of Closed System in the Chlorine Dioxide-Iodide-Sulfuric Acid Reaction by UV-Vis Spectrophotometric Method. *Int. J. Anal. Chem.*, 2011, pp. 1-7.
- [119] Kebede, Z.; Lindquist, S-E. (1999). Donor-acceptor interaction between non-aqueous solvents and I₂ to generate I₃⁻, and its implication in dye sensitized solar cells. *Sol. Energy Mater. Sol. Cells.*, 57, pp. 259-275.
- [120] ACROS Organics™ (a Thermo Fisher Scientific Brand). Recuperado de <https://www.fishersci.se/shop/products/perfluorobutyl-iodide-99-acros-organics-3/p3758642#tab2>
- [121] Sigma-Aldrich Co. LLC. Recuperado de <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/317845?lang=es®ion=AR>
- [122] Alfa Aesar. Recuperado de <https://www.alfa.com/es/catalog/A16671/>
- [123] OSRAM SYLVANIA. Recuperado de <http://www.sylvania.com/>
- [124] Calvert, J. G.; Pitts, J. N. (1966). *Photochemistry*. New York, U.S.A.: John Wiley & Sons.
- [125] Gardner, J. M.; Abrahamsson, M.; Farnum, B. H.; Meyer, G. J. (2009). Visible Light Generation of Iodine Atoms and I-I Bonds: Sensitized I⁻ Oxidation and I₃⁻ Photodissociation. *J. Am. Chem. Soc.*, 131, pp. 16206-16214.
- [126] Adam, A.; Refat, M. S.; Sharshar, T.; Heiba, Z. K. (2012). Synthesis and characterization of highly conductive charge-transfer complexes using positron annihilation spectroscopy. *Spectrochim. Acta, Part A*, 95, pp. 458-477.
- [127] Philips Lighting Holding B.V. Recuperado de <http://www.lighting.philips.com/>
- [128] Chen, Q-Y. (1999). Single Electron Transfer Reactions of Perfluoroalkyl Iodides. *Isr. J. Chem.*, 39, pp. 179-192.
- [129] Sladojevich, F.; McNeill, E.; Börgel, J.; Zheng, S-L.; Ritter, T. (2015). Condensed-Phase, Halogen-Bonded CF₃I and C₂F₅I Adducts for Perfluoroalkylation Reactions. *Angew. Chem.*, 127, pp. 1-6.
- [130] Lu, Y.; Li, H.; Zhu, X.; Zhu, W.; Liu, H. (2011). How Does Halogen Bonding Behave in Solution? A Theoretical Study Using Implicit Solvation Model. *J. Phys. Chem. A*, 115, pp. 4467-4475.
- [131] Yerien, D. E.; Barata-Vallejo, S.; Postigo, A. Manuscrito en redacción.
- [132] Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. (2014). Metal-Free Photocatalytic Radical Trifluoromethylation Utilizing Methylene Blue and Visible Light Irradiation. *ACS Catal.*, 4, pp. 2530-2535.

- [133] Reddy, K.; Narender, N.; Rohitha, C. N.; Kulkarni, S. J. (2008). Iodination of Aromatic Compounds Using Potassium Iodide and Hydrogen Peroxide. *Synth. Commun.*, **38**, pp. 3894-3902.
- [134] Foote, C. S.; Clennan, E. L. (1995). Properties and Reactions of Singlet Dioxygen. En C. S. Foote; J. Selverstone Valentine; A. Greenberg & J. F. Liebman (Eds.), *Structure Energetics and Reactivity in Chemistry* (Vol. 2, pp. 105-140). Glasgow, U.K.: Chapman & Hall.
- [135] Albini, A.; Fagnoni, M. (2004). Oxidation of Aromatics. En W. Horspool & F. Lenci (Eds.), *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology* (2nd. ed.), (pp. 1-19). Boca Raton, Florida, U.S.A.: CRC Press LLC.
- [136] Tanko, J. M.; Suleman, N. (1996). Solvent Effects in the Reactions of Neutral Free Radicals. En J. A. Martinho Simões; A. Greenberg & J. F. Liebman, *Energetics of Organic Free Radicals* (pp. 224-230). Glasgow, U.K.: Chapman & Hall.
- [137] Solvent Properties. (2006). En M. Montalti; A. Credi; L. Prodi & M. T. Gandolfi (Eds.), *Handbook of Photochemistry* (3rd. ed.), (pp. 536, 540-541). Boca Raton, Florida, U.S.A.: Taylor & Francis Group, LLC.
- [138] Modena, G.; Scorrano, G. (1973). Directing, activating and deactivating effects. En S. Patai (Ed.), *The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond: Part 1* (pp. 345). John Wiley & Sons.
- [139] Carey, F. A. (2008). *Organic Chemistry* (7th. ed.), (pp. 490-498). New York, U.S.A.: McGraw-Hill.
- [140] Maccagnani, G.; Mazzanti, G. (1974). Directing and activating effects. En S. Patai (Ed.), *The Chemistry of the Thiol Group: Part 1* (pp. 431). John Wiley & Sons.
- [141] Hioe, J.; Zipse, H. (2012). Radical Stability-Thermochemical Aspects. En C. Chatgililoglu & A. Studer (Eds.), *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials* (pp. 17-18). John Wiley & Sons.
- [142] Organosulfur Compound. Recuperado de Britannica Online Encyclopedia <https://www.britannica.com/science/organosulfur-compound>
- [143] Straathof, N.; Tegelbeckers, B.; Hessel, V.; Wang, X.; Noël, T. (2014). A mild and fast photocatalytic trifluoromethylation of thiols in batch and continuous-flow. *Chem. Sci.*, **5**, pp. 4768-4773.
- [144] Bottecchia, C.; Wei, X.-J.; Kuijpers, K.; Hessel, V.; Noël, T. (2016). Visible light-induced trifluoromethylation and perfluoroalkylation of cysteine residues in batch and continuous flow. *J. Org. Chem.*, **81** (16), pp. 7301-7307.
- [145] Singh, R. K., Kumar, A.; Singh, R. (2010). Mechanism of charge transport in poly (2,5-dimethoxyaniline). *J. Appl. Phys.*, **107**, pp. 113711-113717.
- [146] Kato, A.; Fukushima, Y. (2013). Colorimetric chemosensor for ATP based on phthalimide-appended poly (2,5-dimethoxyaniline). *Polym. Bull.*, **70**, pp. 3519-3527.
- [147] Jain, S.; Surwade, S. P.; Agnihotra, S. R.; Dua, V.; Eliason, P. A.; Morose, G. J.; Manohar, S. K. (2010). Green Chemistry synthesis of nanostructured poly (2,5-dimethoxyaniline). *Green Chem.*, **12**, pp. 585-589.

- [148] Ma, L.; Huang, C-Q.; Gan, M-Y. (2012). Synthesis and Anticorrosion Properties of Poly (2,3-dimethylaniline) Doped with Phosphoric Acid. *J. Appl. Polym. Sci.*, 127, pp. 3699-3704.
- [149] Yan, J.; Yang, Y.; Ma, L.; Gan, M.; Li, X. (2015). Synthesis and Electrochemical Properties of Poly (2,3-dimethylaniline)/Polyaniline Composites. *Polym. Compos.*, 36, pp. 1541-1545.
- [150] DrugBank- Drug and Drug Target Database. Recuperado de <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01086>

Apéndice 1

Imágenes de las placas de ccd

S = Sustrato

P = Producto (s) de reacción obtenido (s)



Imagen 1. S = (51) P = (52)

Rf = 0,69

Sistema de elución *iso*-octano : Diclorometano (30:70)

Revelador: luz UV. $\lambda = 254 \text{ nm}$



Imagen 2. S = (51) P = (54)

Rf = 0,62

Sistema de elución *n*-hexano : Diclorometano (20:80)

Revelador: luz UV. $\lambda = 254 \text{ nm}$

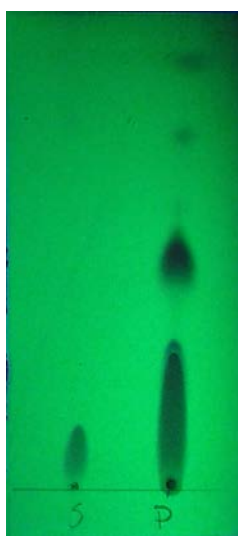


Imagen 3

S = (51) P = (56)

Rf = 0,55

S = (51) P = (57)

Rf = 0,52

Sistema de elución *n*-hexano : Diclorometano (20:80)

Revelador: luz UV. $\lambda = 254 \text{ nm}$

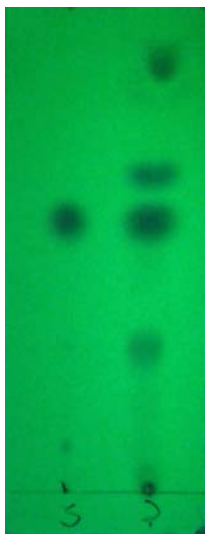


Imagen 4. S = (51) P = (58)

Rf = 0,70

Sistema de elución *n*-hexano : Acetato de etilo (60:40)

Revelador: luz UV. $\lambda = 254$ nm

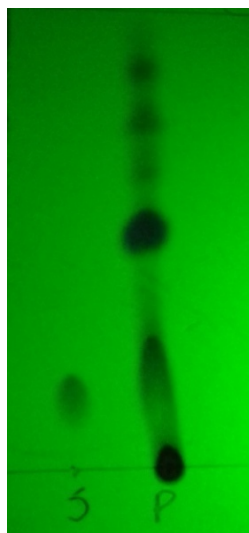


Imagen 5. S = (59) P = (61)

Rf = 0,57

Sistema de elución *iso*-octano : Diclorometano (30:70)

Revelador: luz UV. $\lambda = 254$ nm



Imagen 6. S = (59) P = (63)

Rf = 0,77

Sistema de elución *n*-hexano : Diclorometano (20:80)

Revelador: luz UV. $\lambda = 254$ nm



Imagen 7. S = (59) P = (65)

Rf = 0,66

Sistema de elución *n*-hexano : Diclorometano (40:60)

Revelador: luz UV. $\lambda = 254$ nm



Imagen 8. S = (59) P = (68)

Rf = 0,67

Sistema de elución *n*-hexano : Diclorometano (50:50)

Revelador: luz UV. $\lambda = 254$ nm

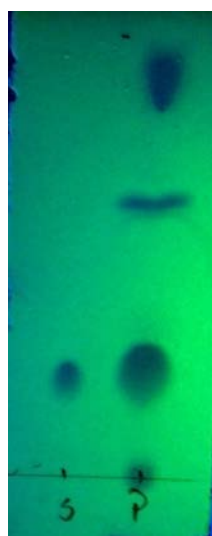


Imagen 9

S = (59) P = (69)

Rf = 0,88

S = (59) P = (70)

Rf = 0,60

Sistema de elución *n*-hexano : Diclorometano (50:50)

Revelador: luz UV. $\lambda = 254$ nm



Imagen 10. S = (71) P = (72)

Rf = 0,58

Sistema de elución *iso*-octano : Diclorometano (40:60)

Revelador: luz UV. $\lambda = 254 \text{ nm}$

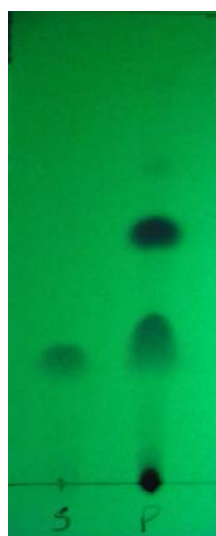


Imagen 11. S = (73) P = (74)

Rf = 0,56

Sistema de elución *iso*-octano : Diclorometano (60:40)

Revelador: luz UV. $\lambda = 254 \text{ nm}$



Imagen 12. S = (75) P = (76)

Rf = 0,73

Sistema de elución *Iso*-octano : Diclorometano (70:30)

Revelador: luz UV. $\lambda = 254$ nm



Imagen 13. S = (80) P = (81)

Rf = 0,60

Sistema de elución Éter de petróleo : Diclorometano (60:40)

Revelador: luz UV. $\lambda = 254$ nm

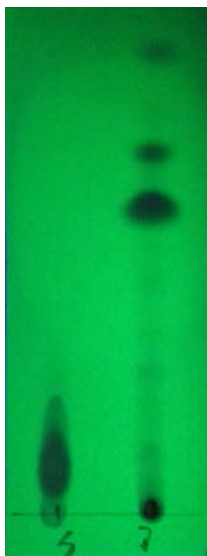


Imagen 14. S = (84) P = (85)

Rf = 0,63

Sistema de elución. *iso*-octano : Diclorometano (50:50)

Revelador: luz UV. $\lambda = 254 \text{ nm}$

Apéndice 2

Imágenes de materiales y metodología general



Imagen 15. Lámpara fluorescente compacta (CFL, 65 W)



Imagen 16. Tubos de luz negra azul (BLB, 20 W)



Imagen 17. Celda de reacción de vidrio



Imagen 18. Celda de reacción al término de la irradiación



Imagen 19. Celda de reacción al término de la irradiación en presencia de Rosa de Bengala



Imagen 20. Celda de reacción en mezcla de solventes ACN:H₂O 2:1 al término de la irradiación

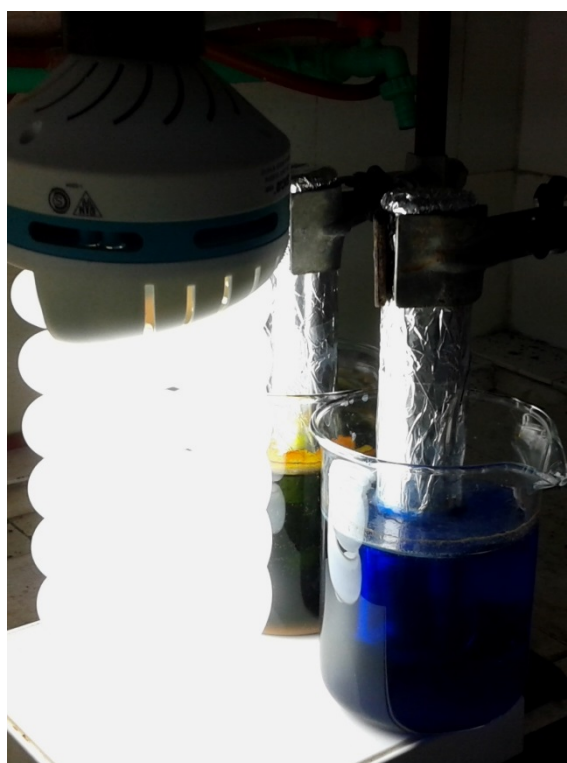


Imagen 21. Experimento fotoquímico utilizando filtros de paso de banda



Imagen 22. Aislamiento y purificación del producto (61) mediante cromatografía de adsorción en columna

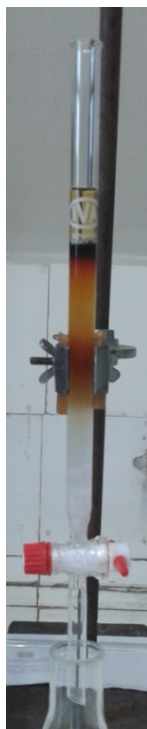


Imagen 23. Aislamiento y purificación del producto (72) mediante cromatografía de adsorción en columna

Anexo

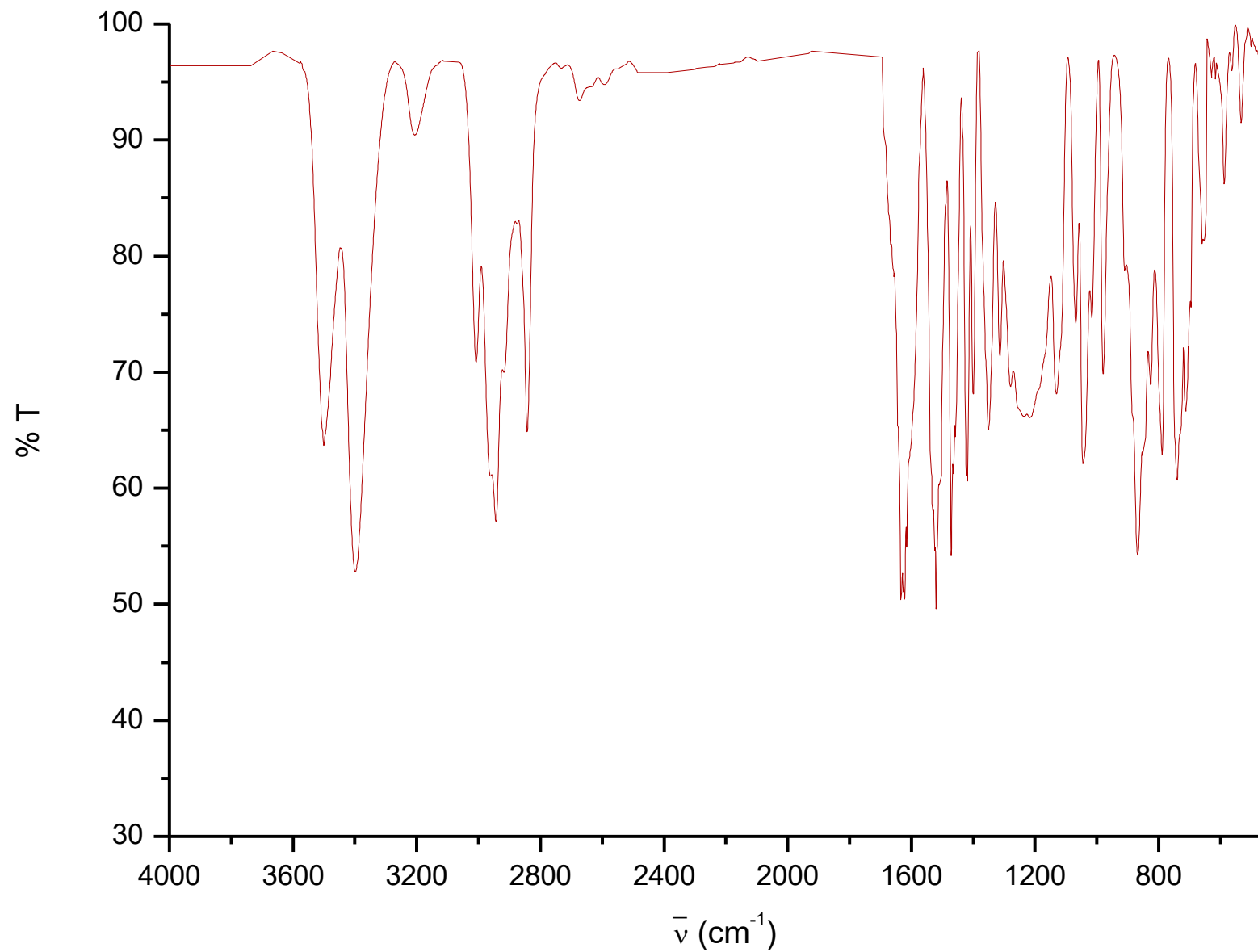
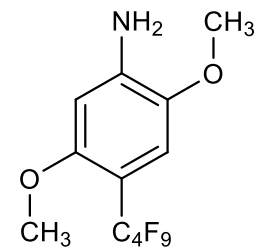
Espectros IR y RMN

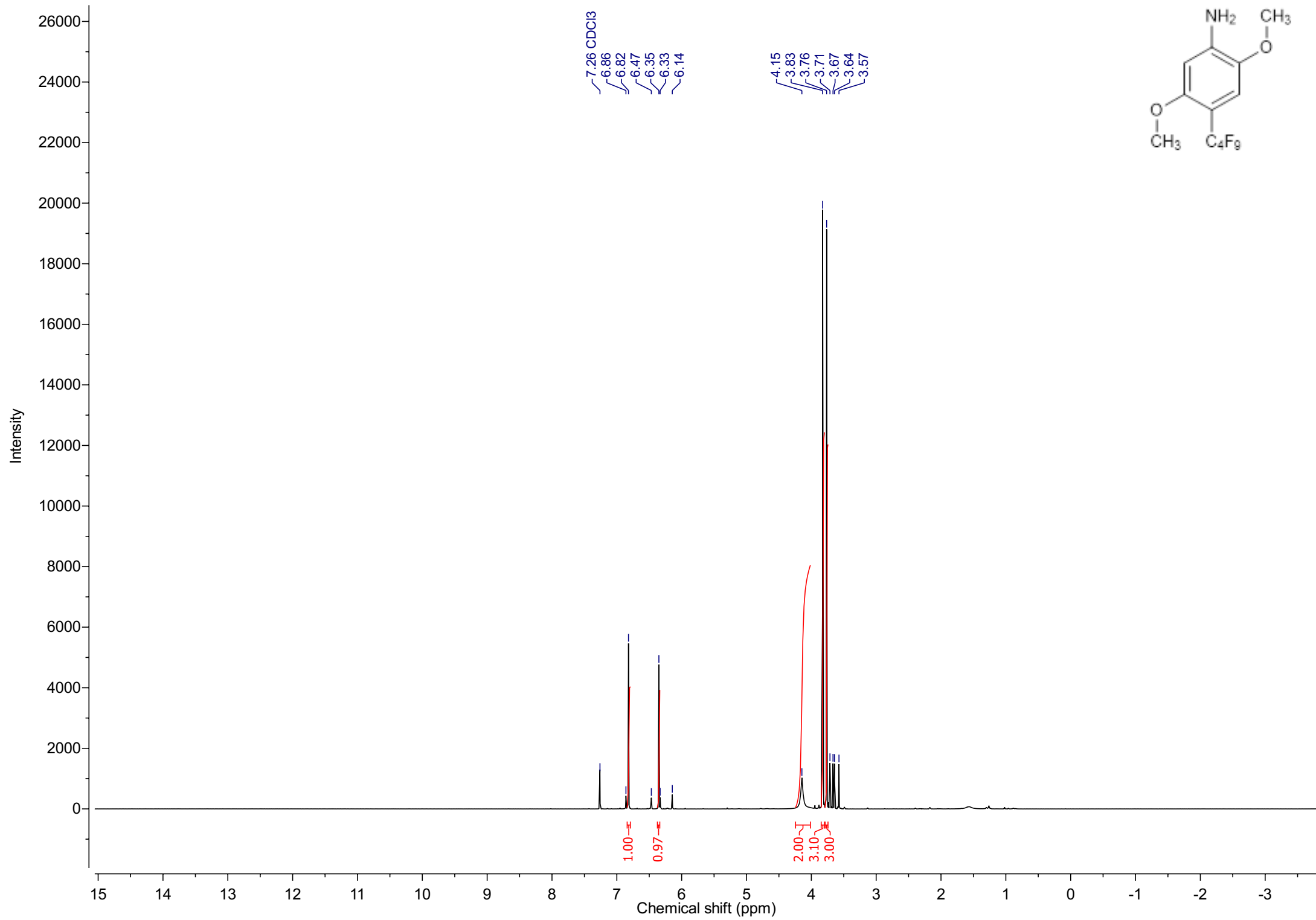
El índice que se presenta a continuación corresponde a los espectros IR y RMN contenidos en el CD que se adjunta en la última página de este trabajo.

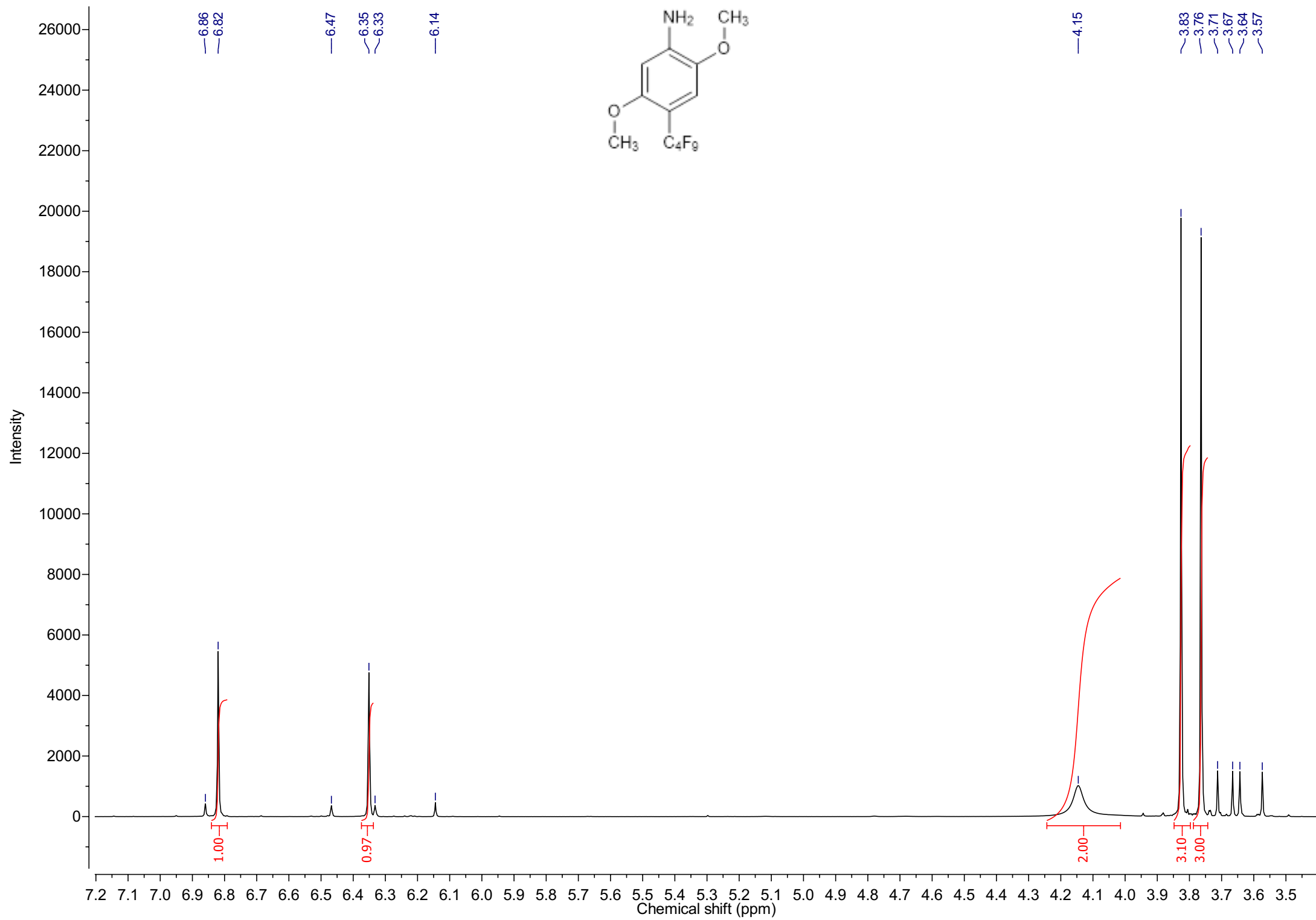
Espectros de 2,5-dimetoxi-4-(perfluorobutil)anilina (52)	A.1
Espectro IR	A.1
Espectros RMN- ¹ H	A.2
Espectros RMN- ¹³ C	A.7
Espectros RMN-HSQC	A.13
Espectros RMN-HMBC	A.15
Espectros RMN- ¹⁹ F	A.18
Espectros de 2,5-dimetoxi-4-(1,1,2,2,3,3,4,4-octafluoro-4-iodobutil)anilina (54)	A.25
Espectro IR	A.25
Espectros RMN- ¹ H	A.26
Espectros RMN- ¹³ C	A.31
Espectros RMN-HSQC	A.36
Espectros RMN-HMBC	A.39
Espectros RMN- ¹⁹ F	A.43
Espectros de la mezcla de productos 2,5-dimetoxi-3-(1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-dodecafluoro-6-iodohexil)anilina (56) y 2,5-dimetoxi-4-(1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-dodecafluoro-6-iodohexil)anilina (57)	A.49
Espectros RMN- ¹ H	A.49
Espectros RMN- ¹³ C	A.54
Espectros RMN-HSQC	A.59
Espectros RMN-HMBC	A.61
Espectros RMN- ¹⁹ F	A.64
Espectros de 2,5-dimetoxi-4-(perfluorodecil)anilina (58)	A.70
Espectro IR	A.70
Espectros RMN- ¹ H	A.71
Espectros RMN- ¹³ C	A.76
Espectros RMN-HSQC	A.80
Espectros RMN-HMBC	A.83
Espectros RMN- ¹⁹ F	A.87
Espectros de 2,3-dimetil-4-(perfluorobutil)anilina (61)	A.93
Espectro IR	A.93
Espectros RMN- ¹ H	A.94
Espectros RMN- ¹³ C	A.99
Espectros RMN-HSQC	A.102
Espectros RMN- ¹⁹ F	A.105
Espectros de 2,3-dimetil-4-(1,1,2,2,3,3,4,4-octafluoro-4-iodobutil)anilina (63)	A.112
Espectro IR	A.112
Espectros RMN- ¹ H	A.113
Espectro RMN- ¹³ C	A.117
Espectros RMN-HSQC	A.118
Espectros RMN-HMBC	A.120
Espectros RMN- ¹⁹ F	A.123

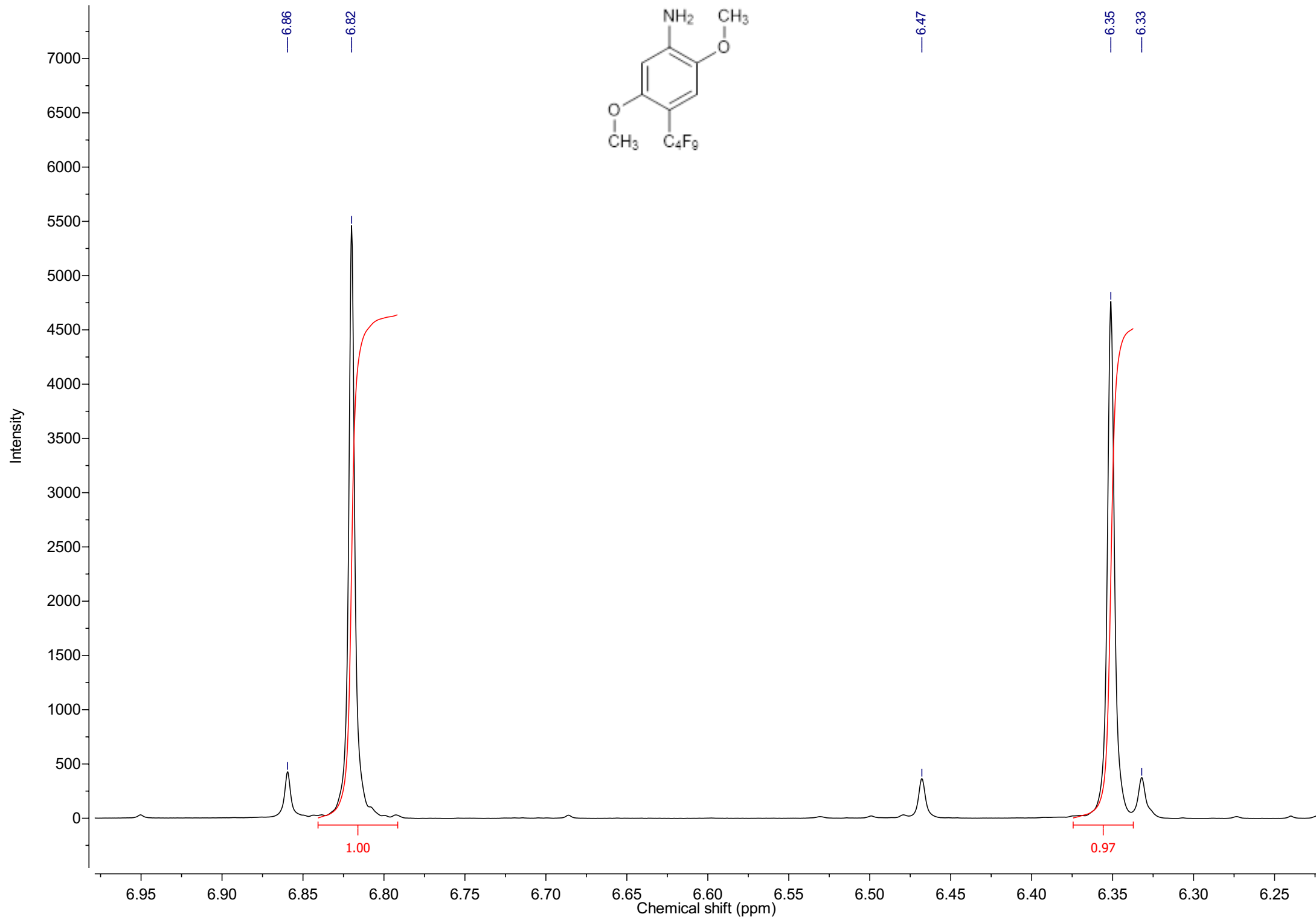
Espectros de 2,3-dimetil-4-(1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-dodecafluoro-6-iodohexil)anilina (65)	A.129
Espectro IR	A.129
Espectros RMN- ¹ H	A.130
Espectros RMN- ¹³ C	A.135
Espectros RMN-HSQC	A.138
Espectros RMN-HMBC	A.141
Espectros RMN- ¹⁹ F	A.143
Espectros de 2,3-dimetil-4-(perfluorooctil)anilina (68)	A.149
Espectro IR	A.149
Espectros RMN- ¹ H	A.150
Espectros RMN- ¹³ C	A.155
Espectros RMN-HSQC	A.161
Espectros RMN-HMBC	A.164
Espectros RMN- ¹⁹ F	A.167
Espectros de 2,3-dimetil-6-(perfluorodecil)anilina (69)	A.173
Espectros RMN- ¹ H	A.173
Espectros RMN- ¹³ C	A.178
Espectros RMN-HSQC	A.180
Espectros RMN-HMBC	A.182
Espectros RMN- ¹⁹ F	A.185
Espectros de 2,3-dimetil-4-(perfluorodecil)anilina (70)	A.192
Espectros RMN- ¹ H	A.192
Espectros RMN- ¹³ C	A.197
Espectros RMN-HSQC	A.202
Espectros RMN-HMBC	A.204
Espectros RMN- ¹⁹ F	A.207
Espectros de 2,5-difluoro-4-(perfluorobutil)anilina (72)	A.213
Espectro IR	A.213
Espectros RMN- ¹ H	A.214
Espectros RMN- ¹³ C	A.218
Espectro RMN-HSQC	A.224
Espectros RMN-HMBC	A.225
Espectros RMN- ¹⁹ F	A.228
Espectros de 2-cloro-6-metil-4-(perfluorobutil)anilina (74)	A.237
Espectro IR	A.237
Espectros RMN- ¹ H	A.238
Espectros RMN- ¹³ C	A.243
Espectro RMN-HSQC	A.249
Espectros RMN-HMBC	A.250
Espectros RMN- ¹⁹ F	A.253
Espectros de 2,5-dicloro-3-(perfluorobutil)anilina (76)	A.260
Espectro IR	A.260
Espectros RMN- ¹ H	A.261
Espectros RMN- ¹³ C	A.265
Espectro RMN-HSQC	A.270
Espectro RMN-HMBC	A.271
Espectros RMN- ¹⁹ F	A.272
Espectros de 2,5-dibromo-4-(perfluorobutil)anilina (81)	A.279
Espectro IR	A.279
Espectros RMN- ¹ H	A.280
Espectros RMN- ¹³ C	A.284

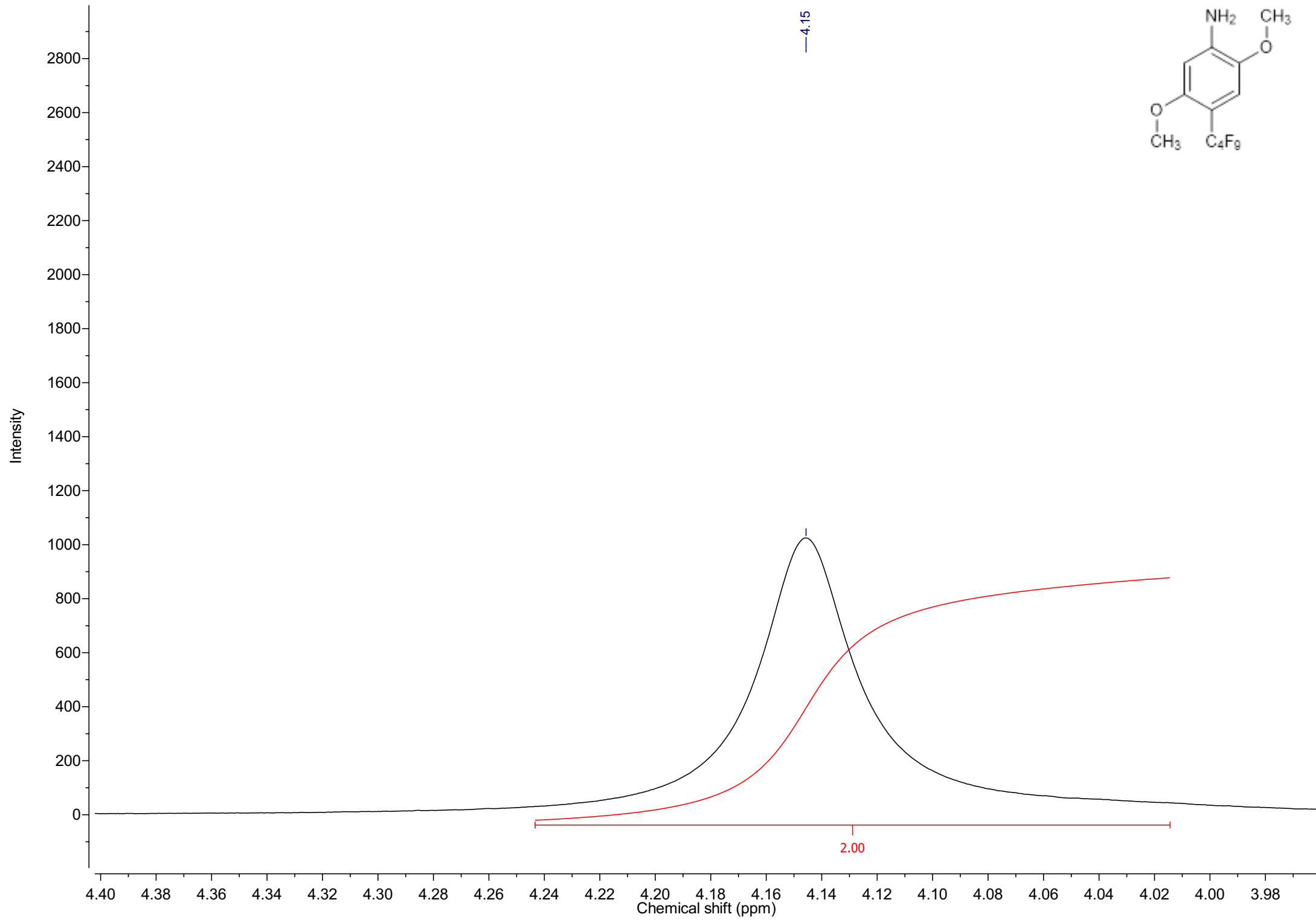
Espectro RMN-HSQC	A.289
Espectros RMN-HMBC	A.290
Espectros RMN- ¹⁹ F	A.292
Espectros de 2-((perfluorobutil)tio)anilina (85)	A.299
Espectro IR	A.299
Espectros RMN- ¹ H	A.300
Espectros RMN- ¹³ C	A.306
Espectro RMN-HSQC	A.309
Espectro RMN-HMBC	A.310
Espectros RMN- ¹⁹ F	A.311

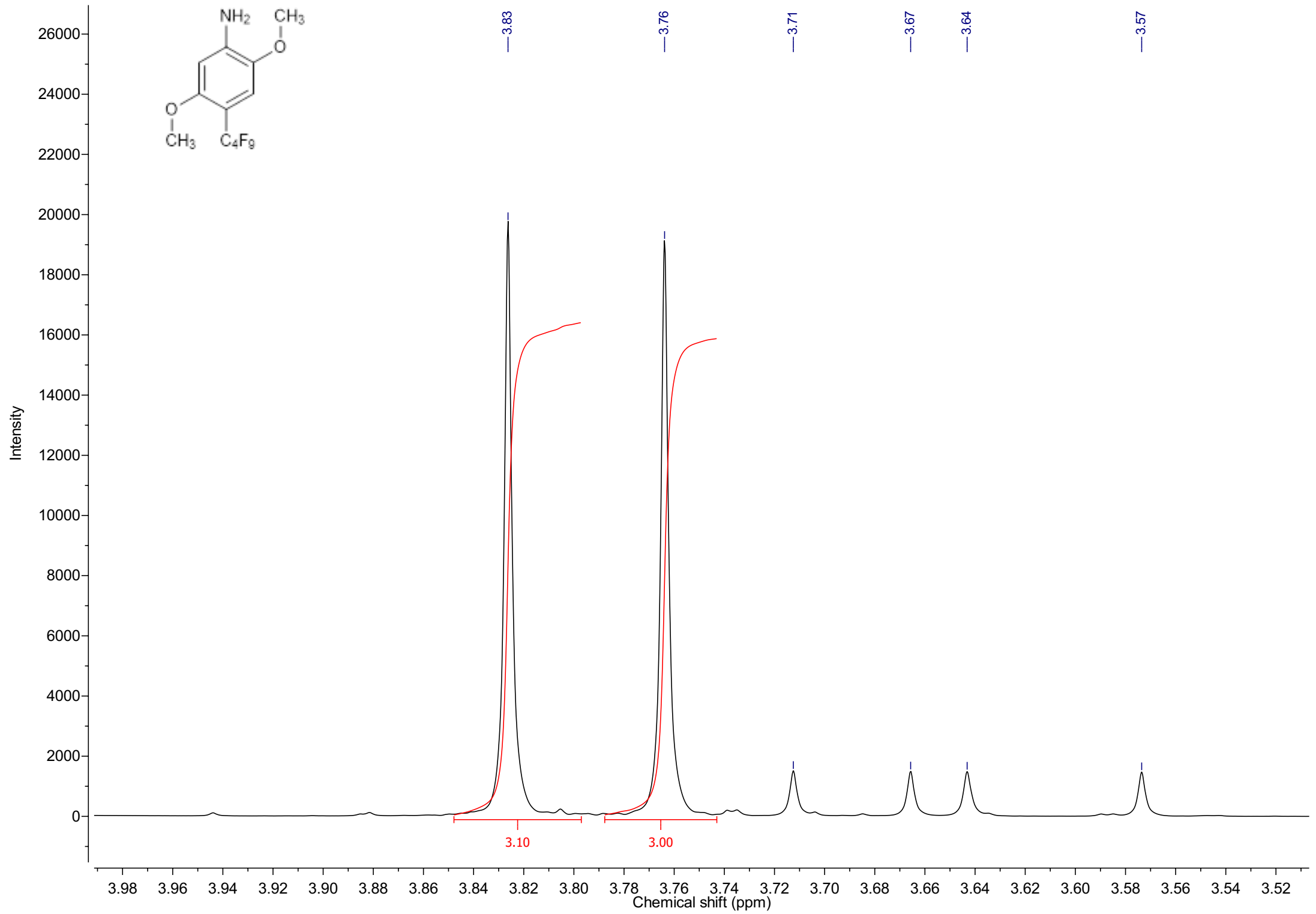


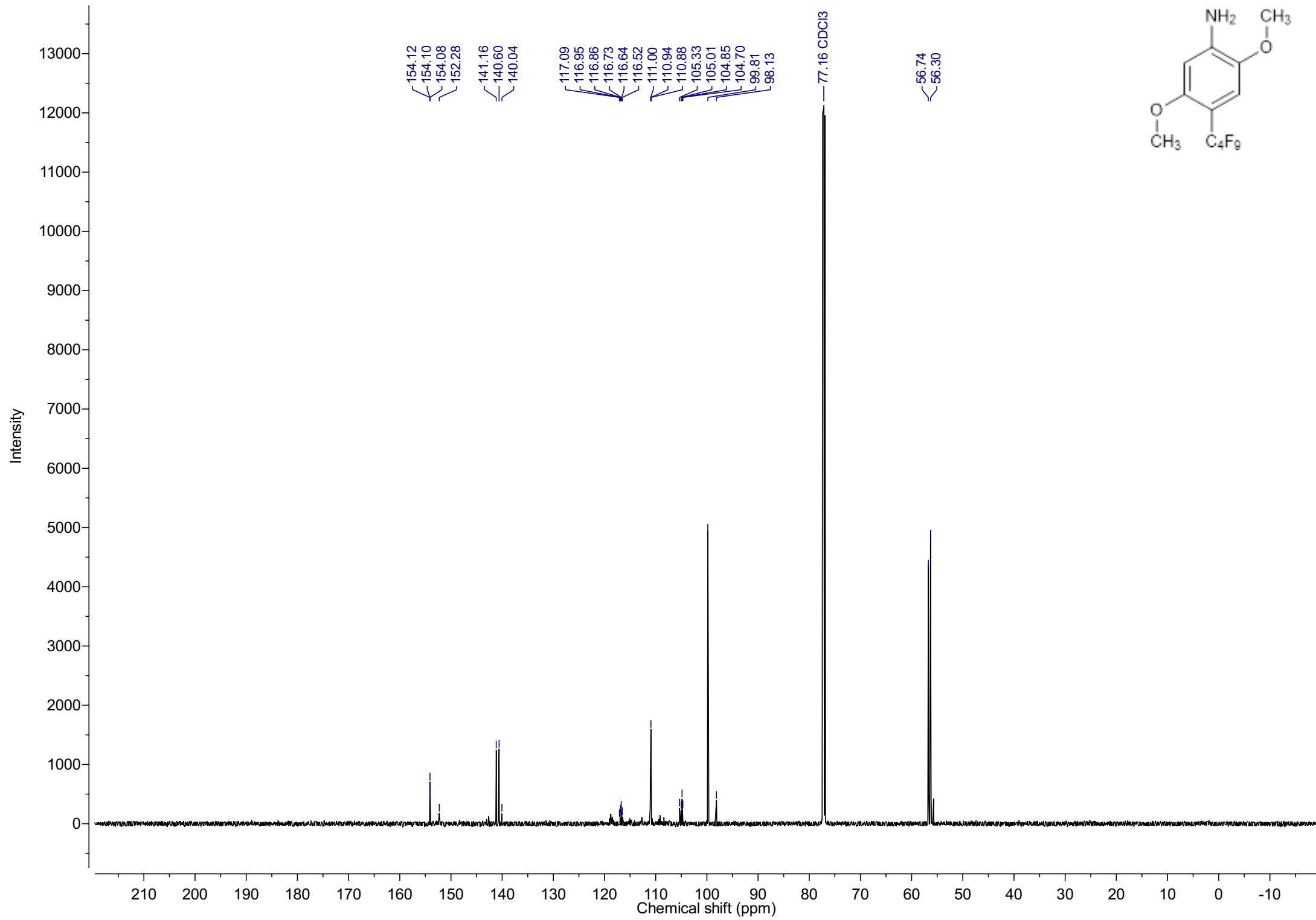


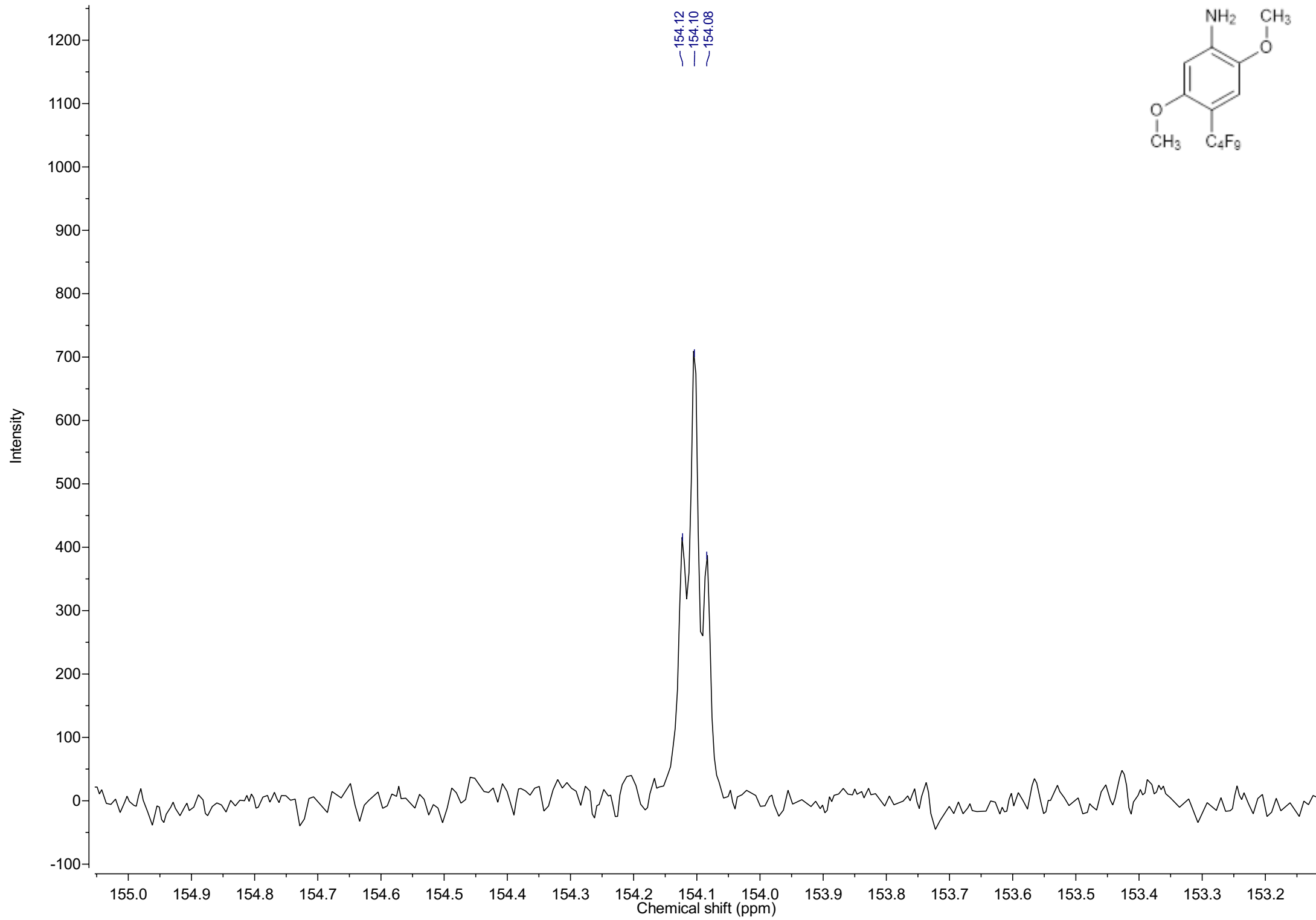


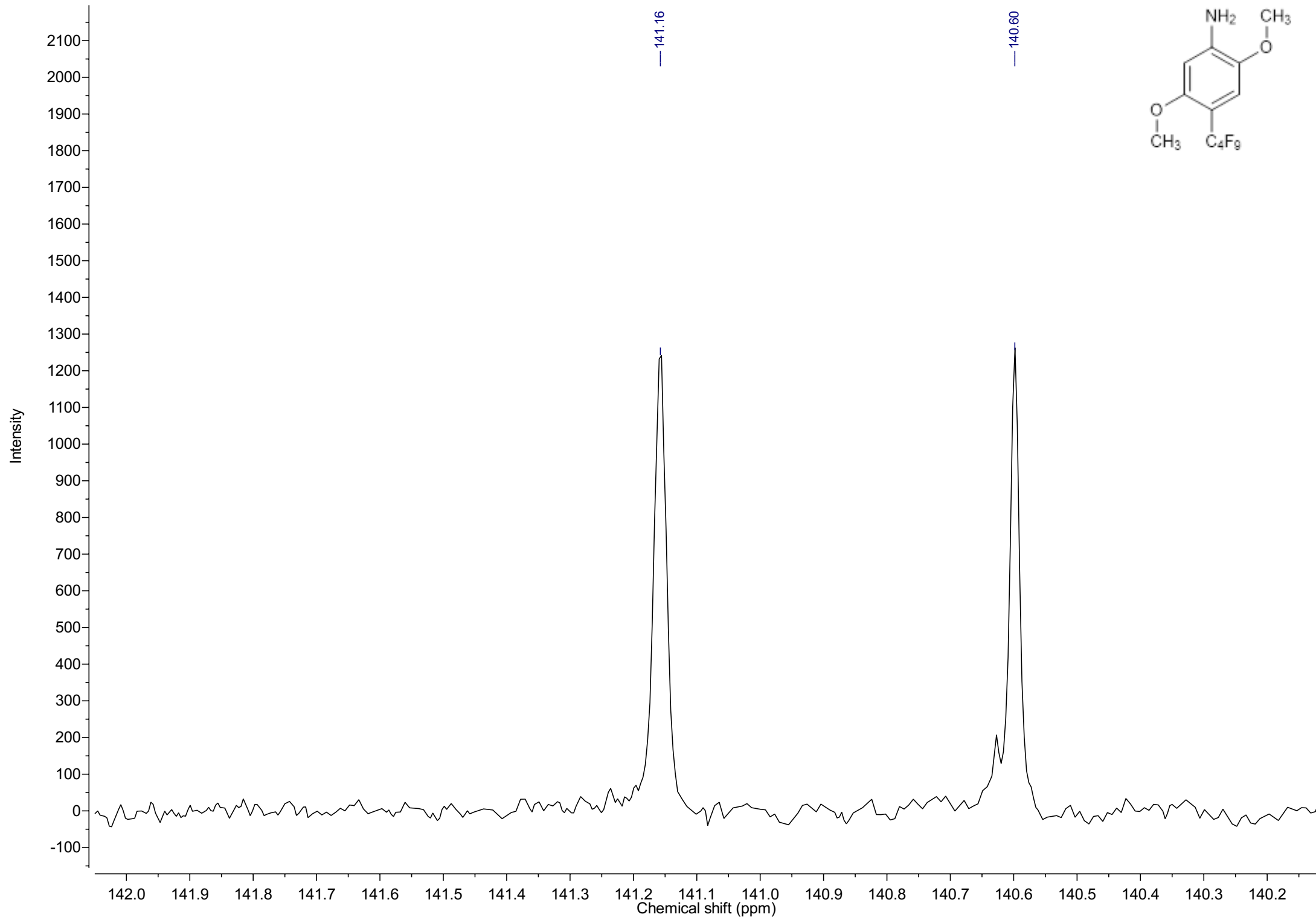


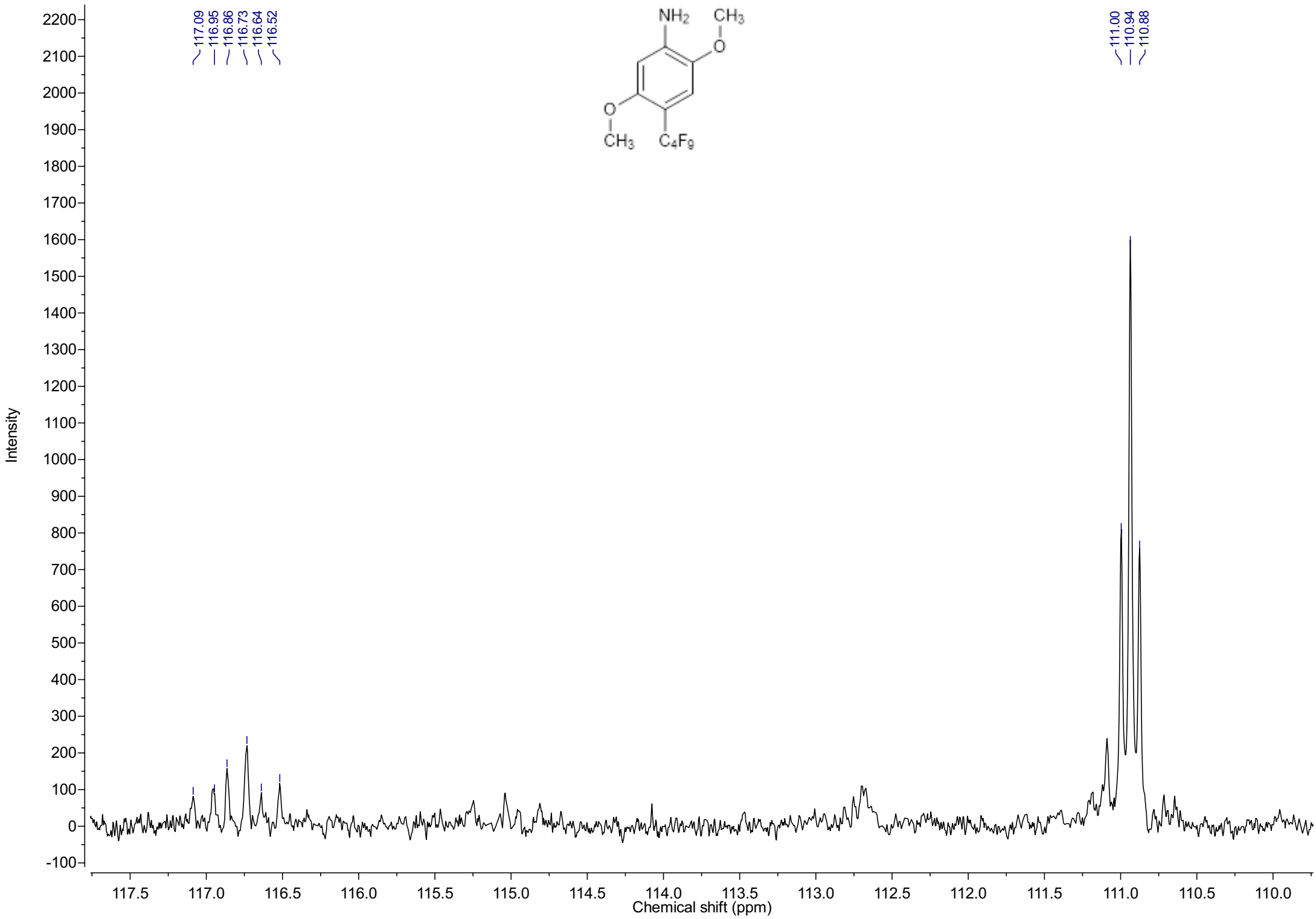


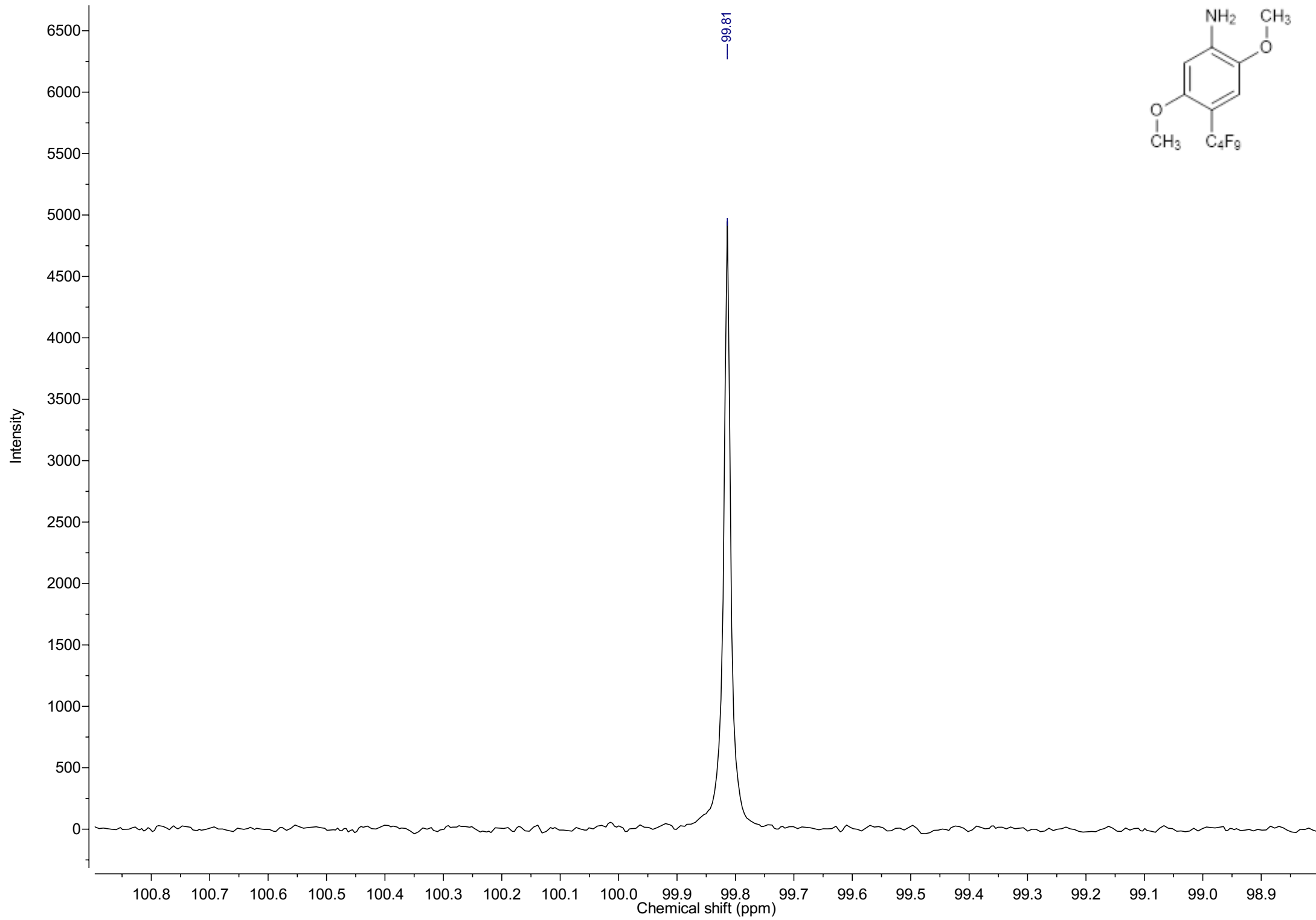


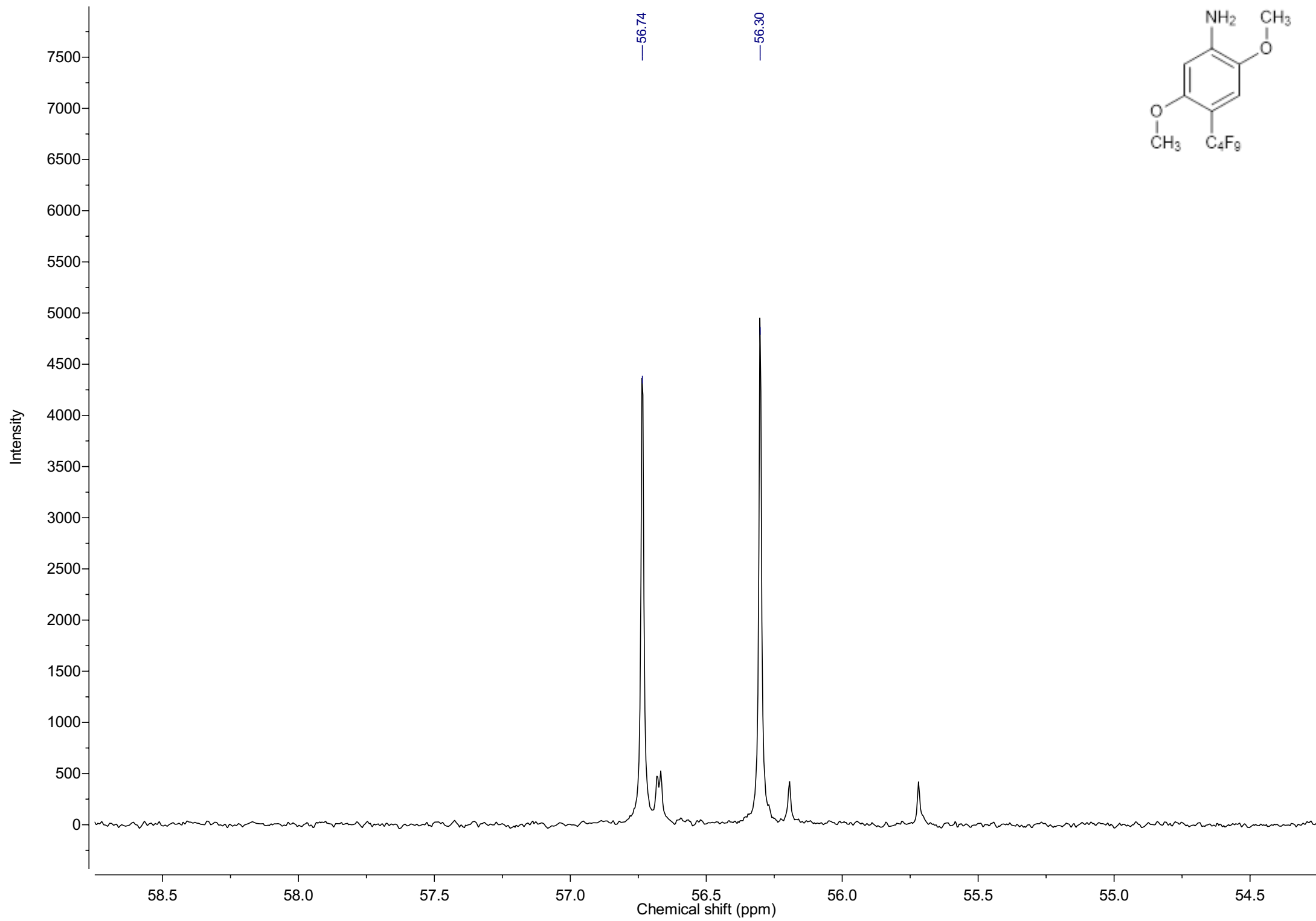


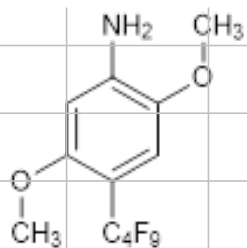
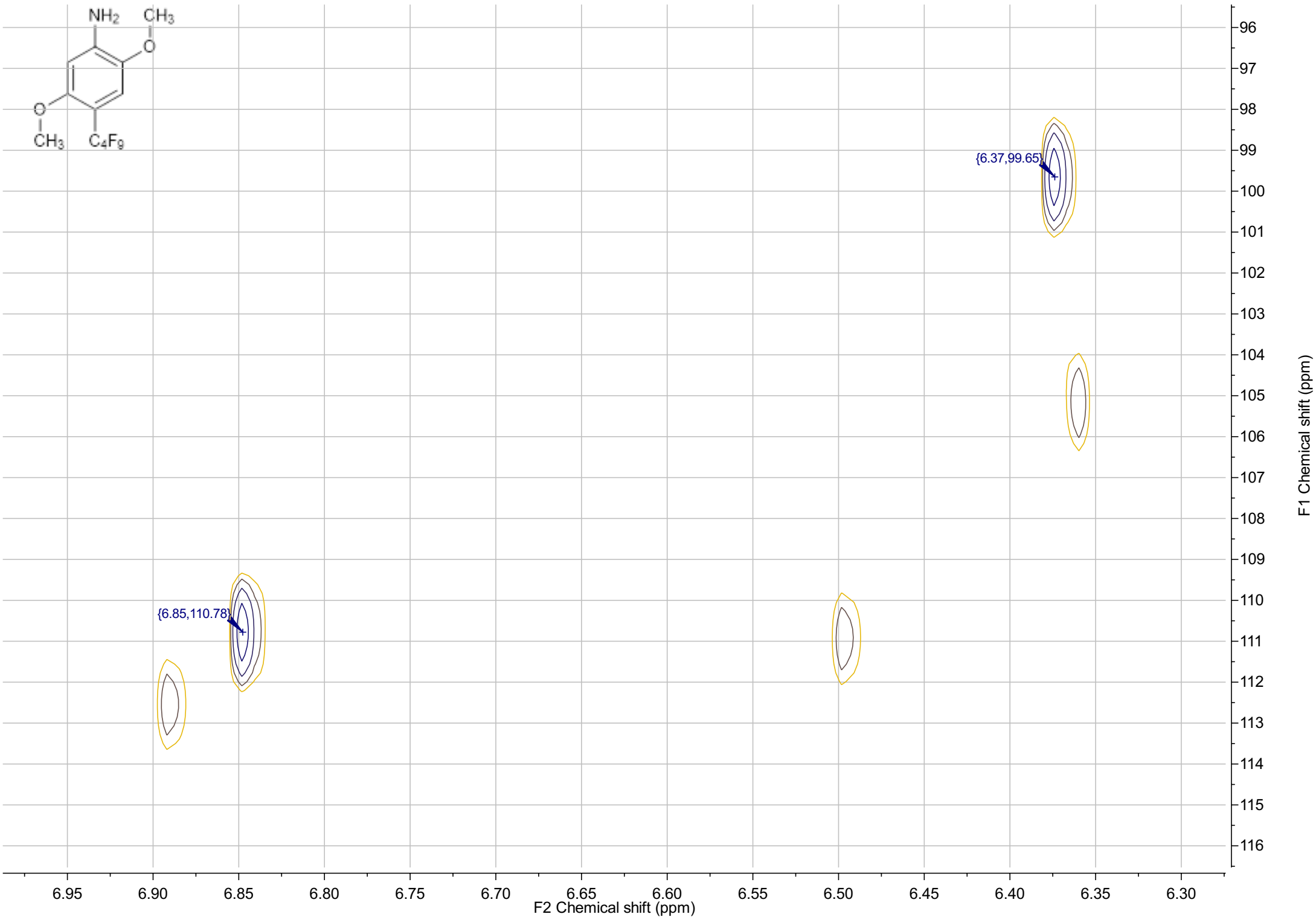


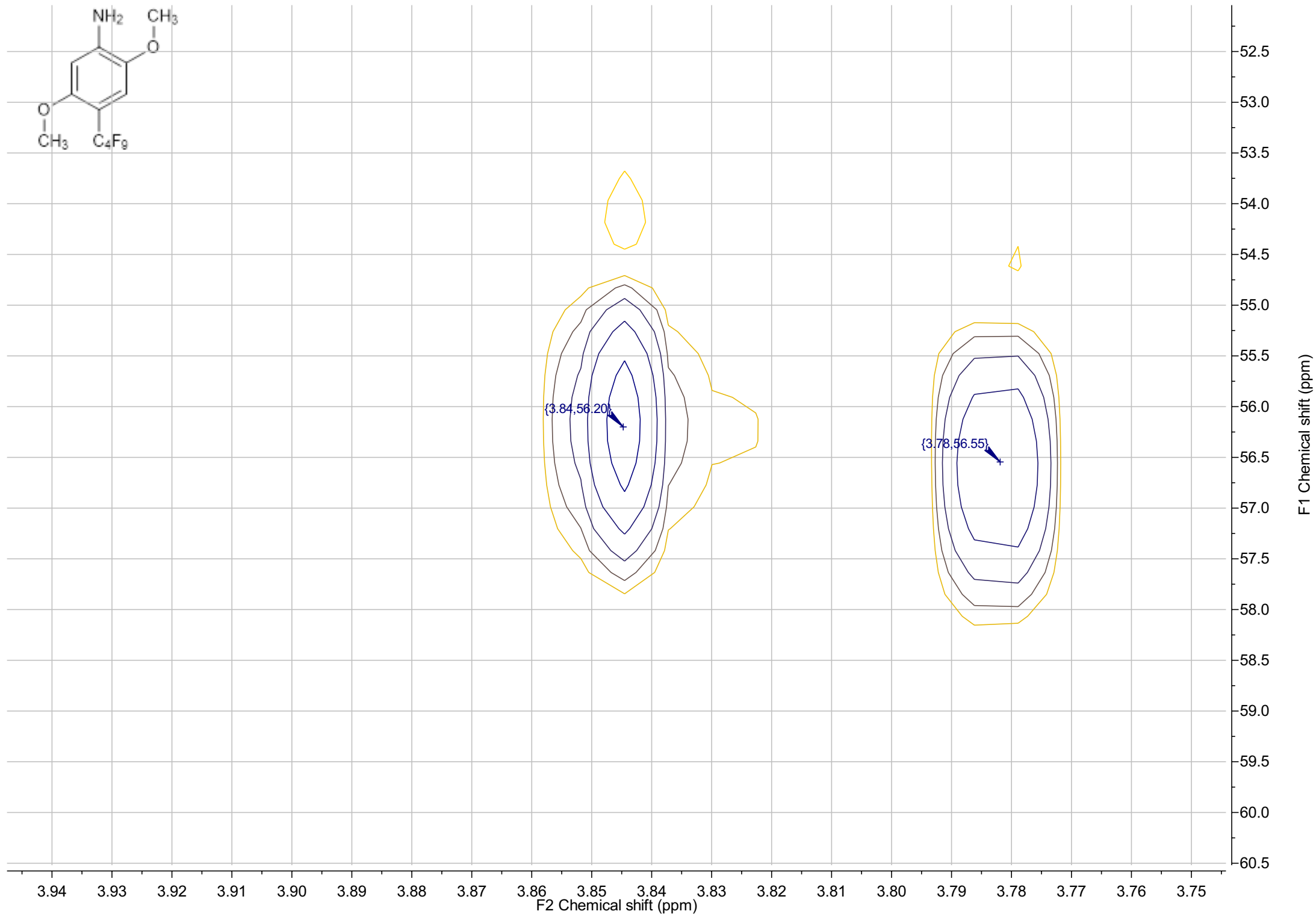
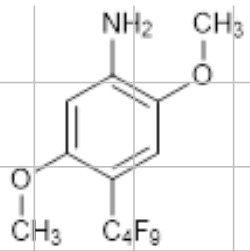


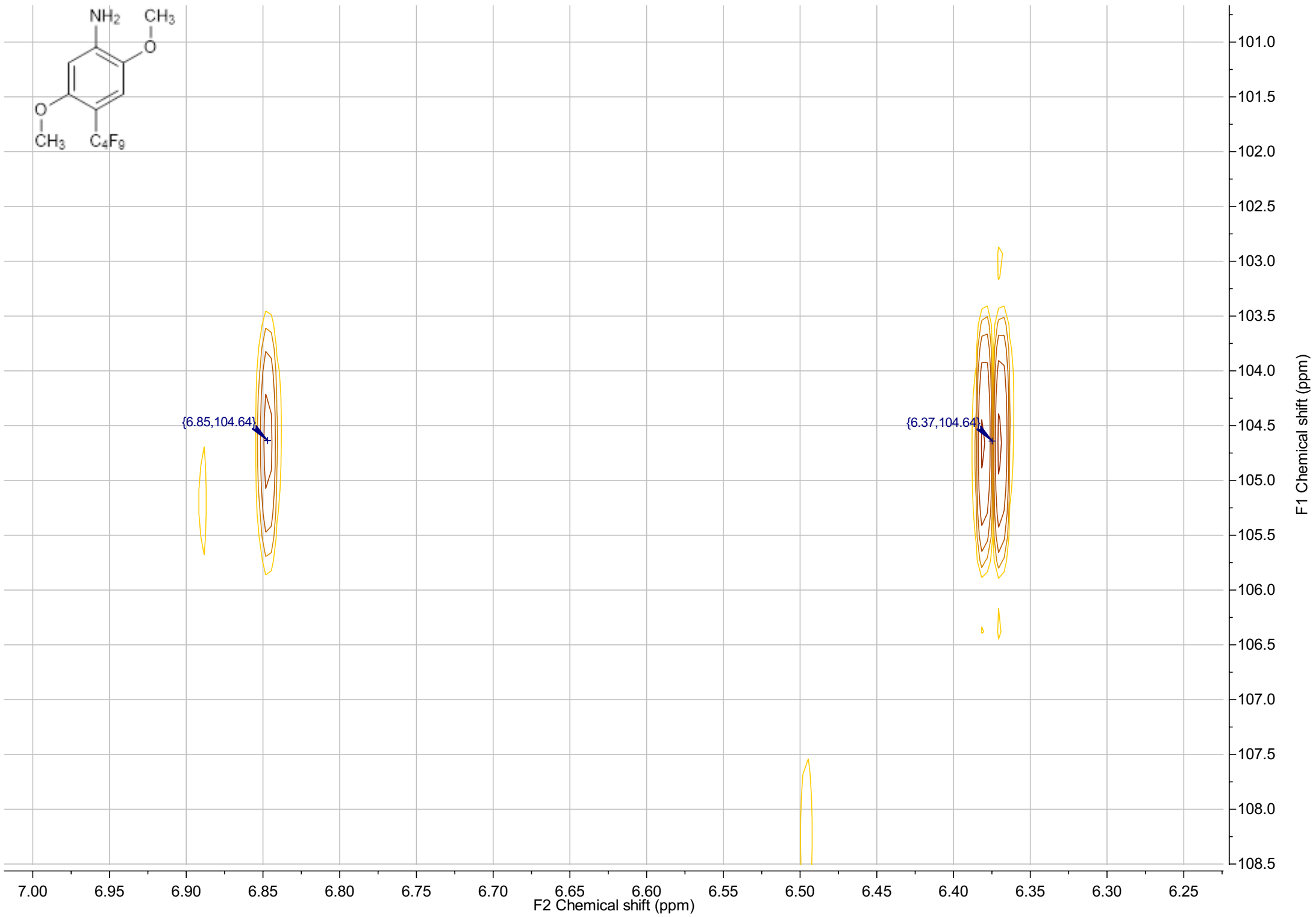
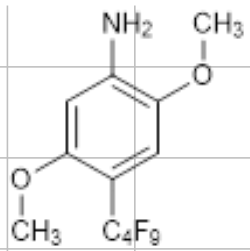


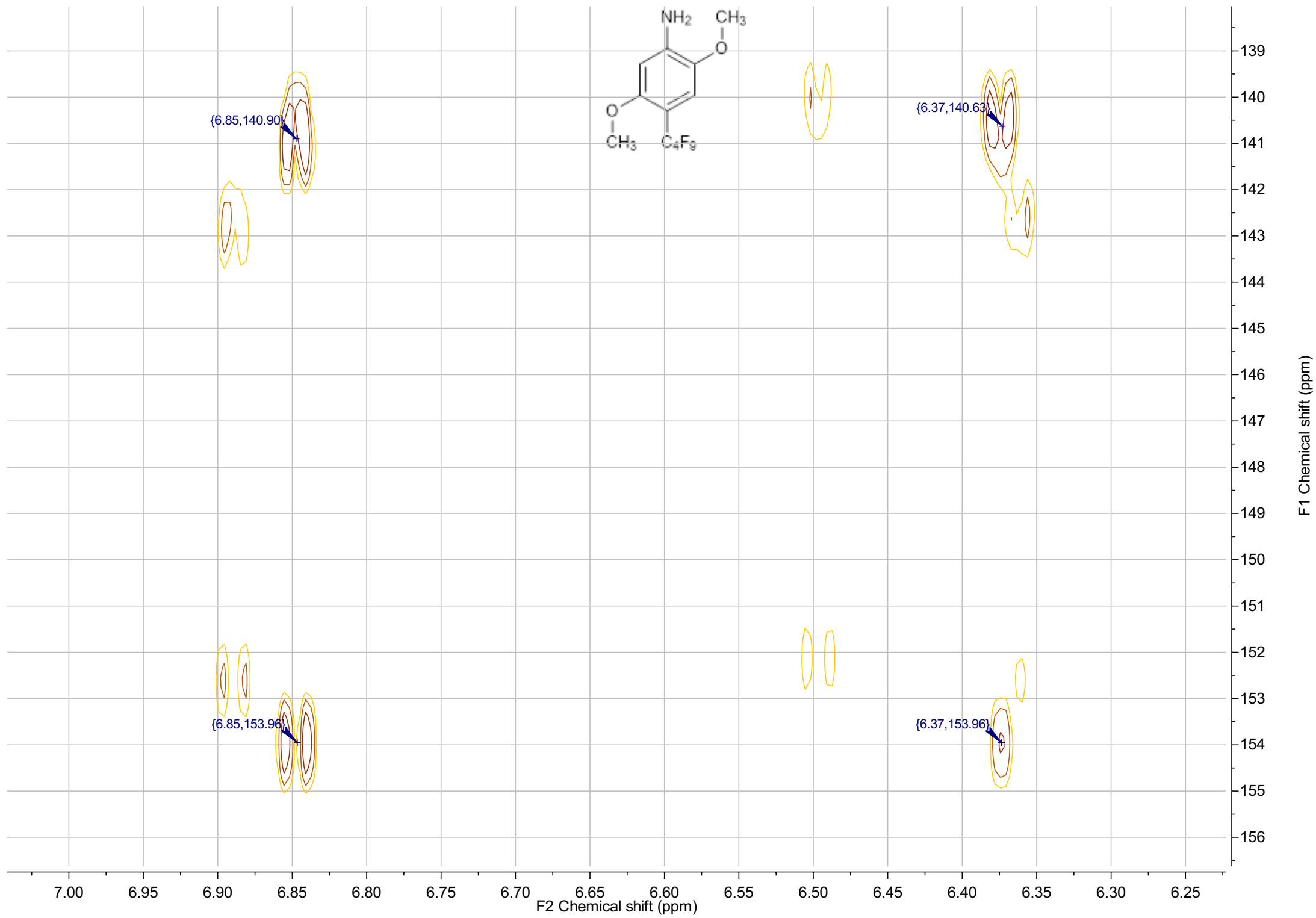


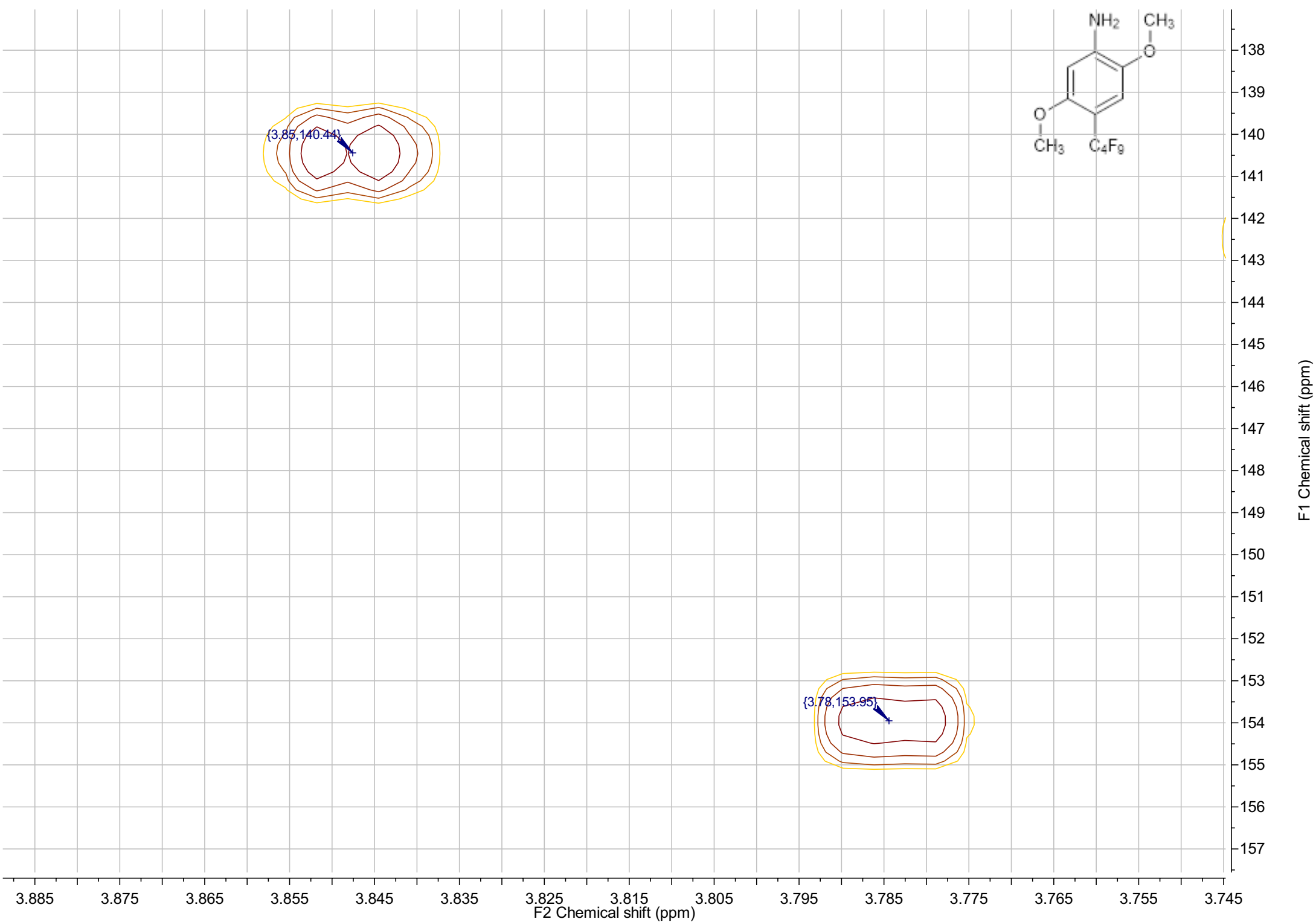


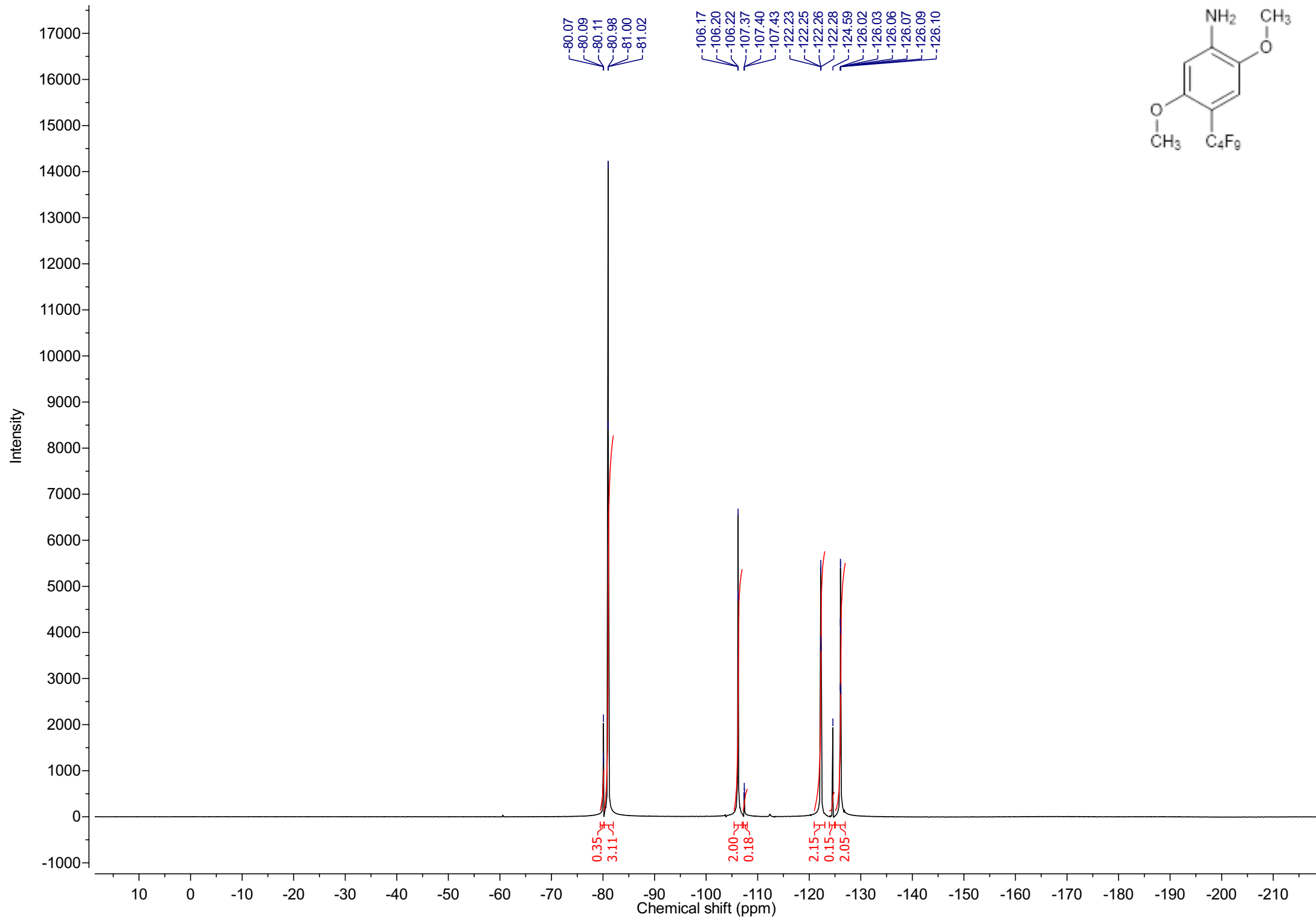


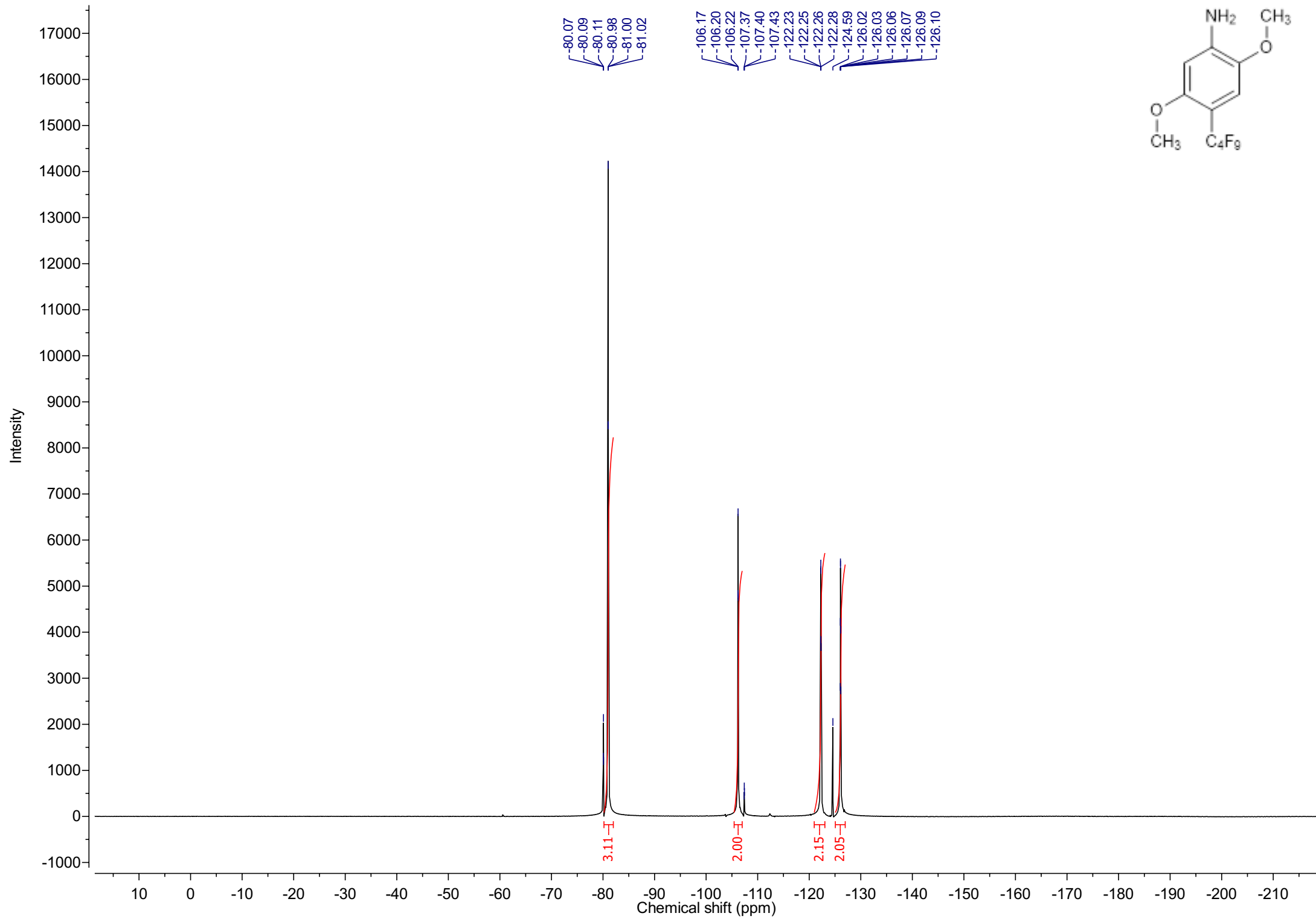


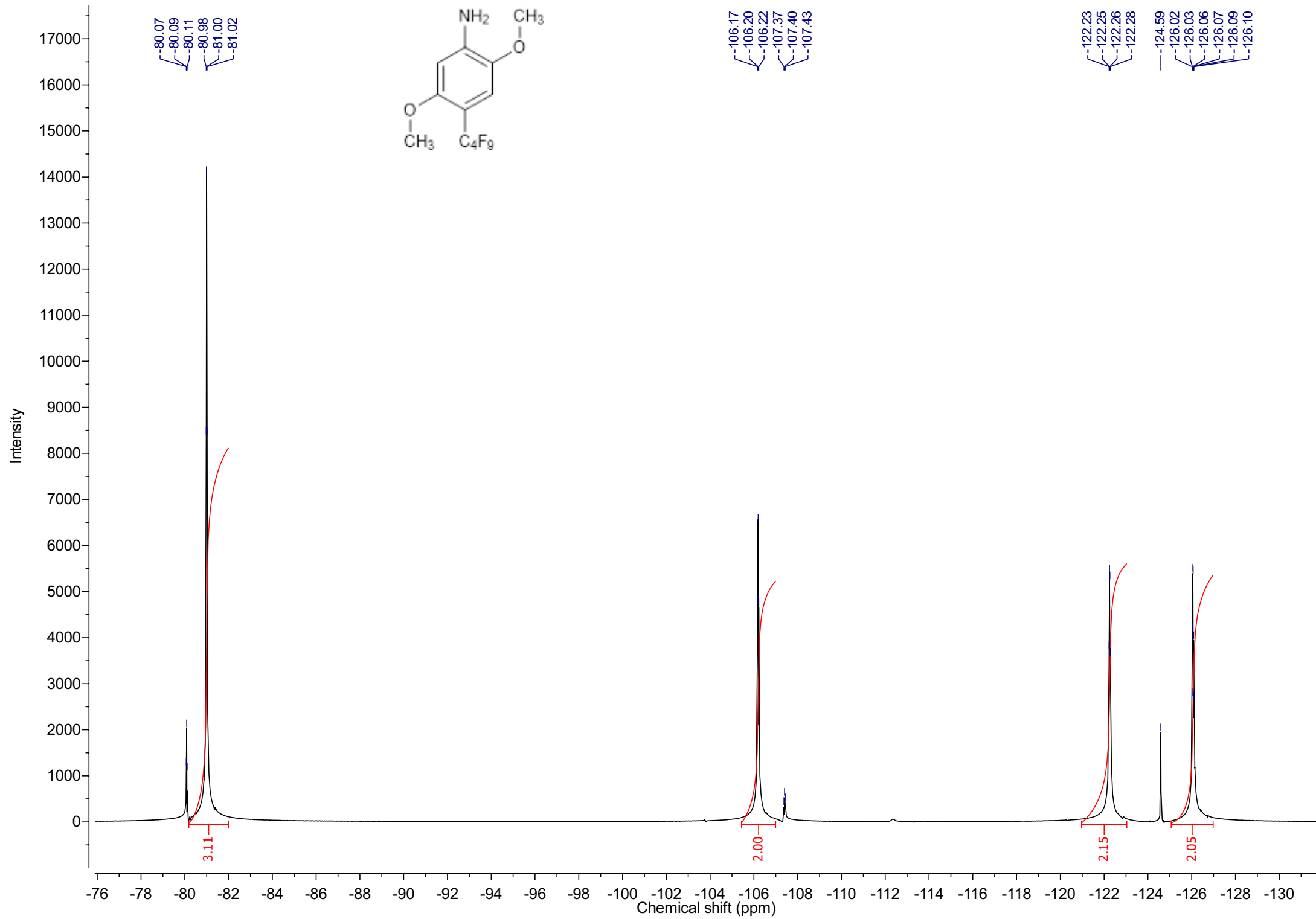


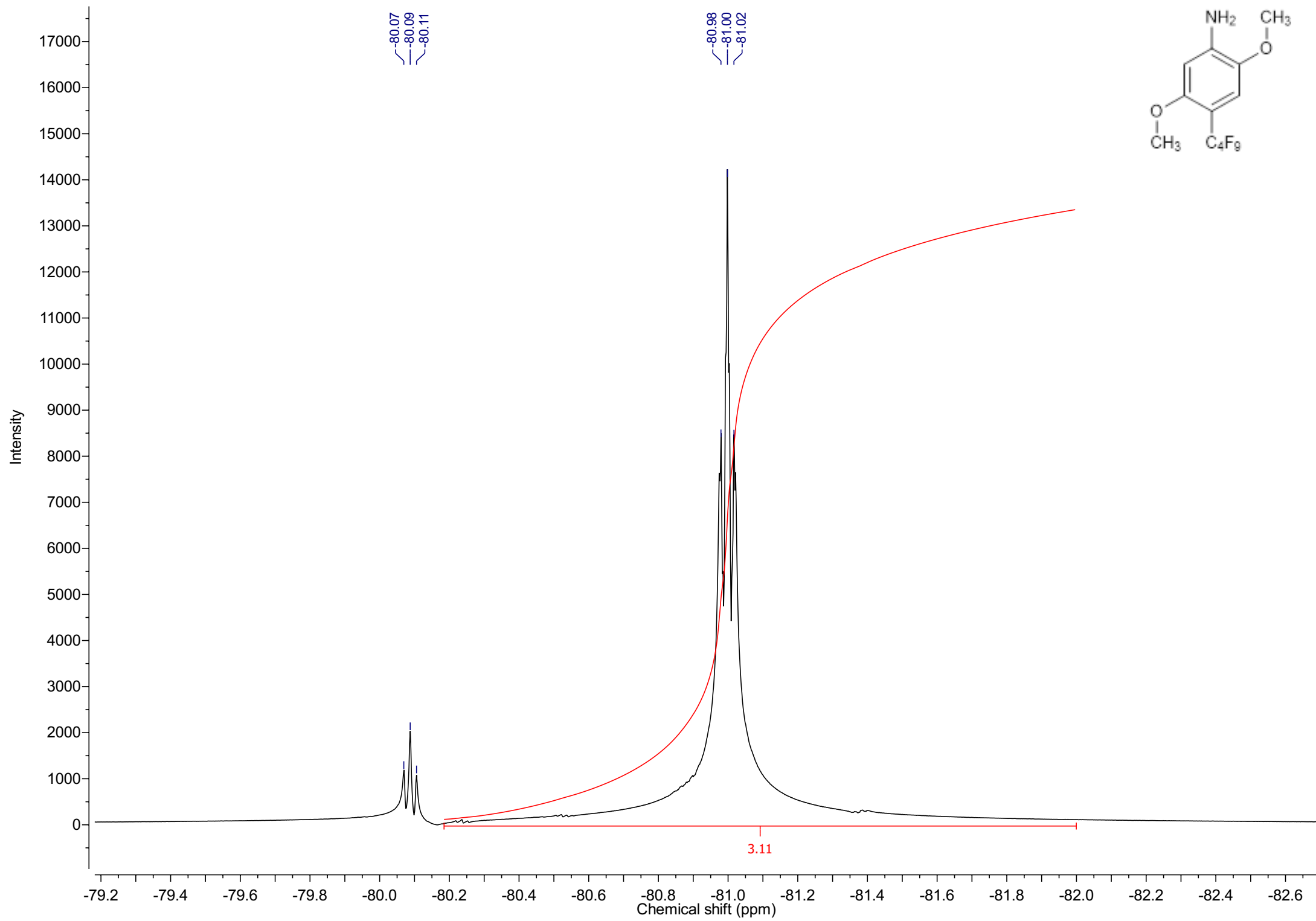


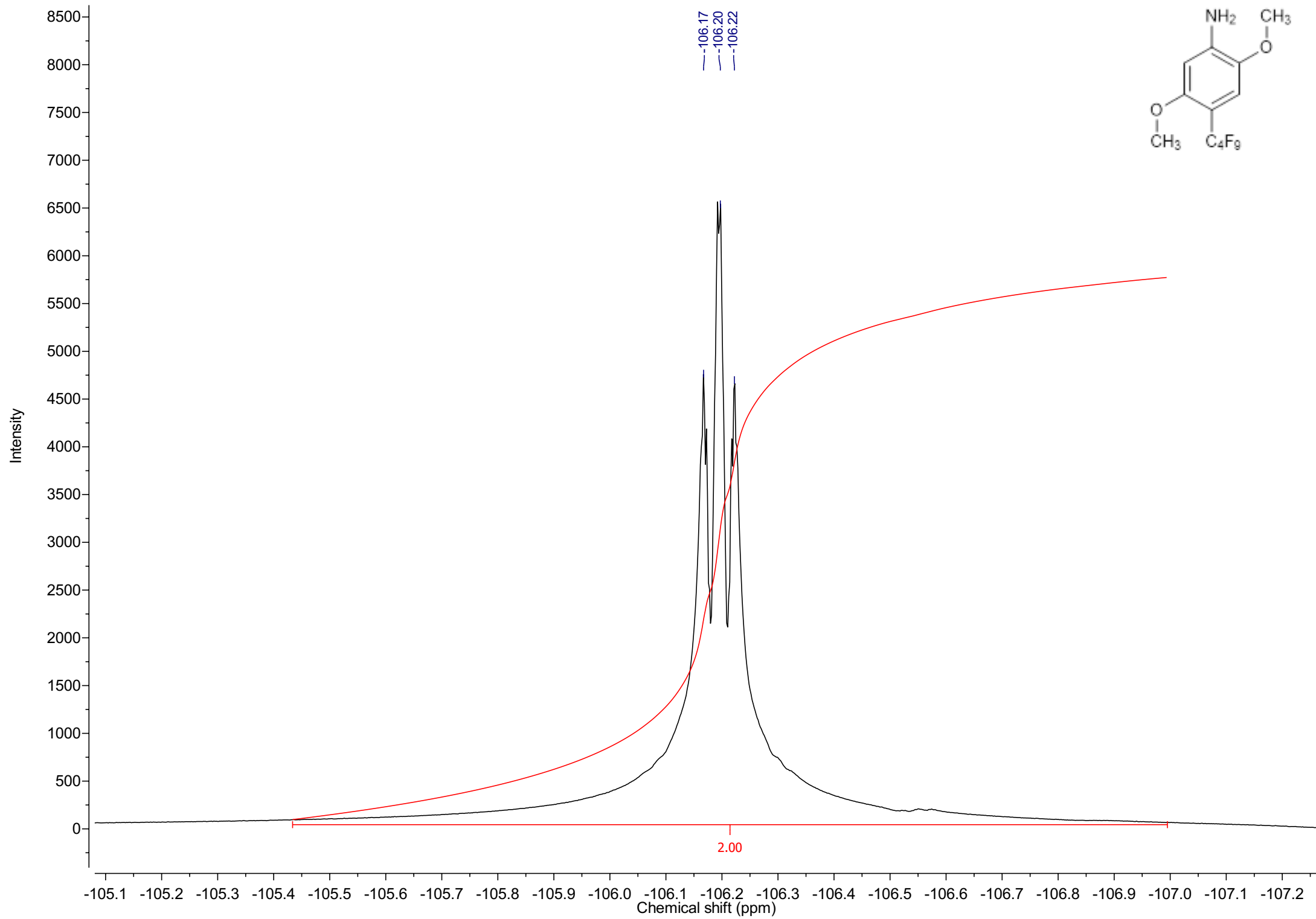


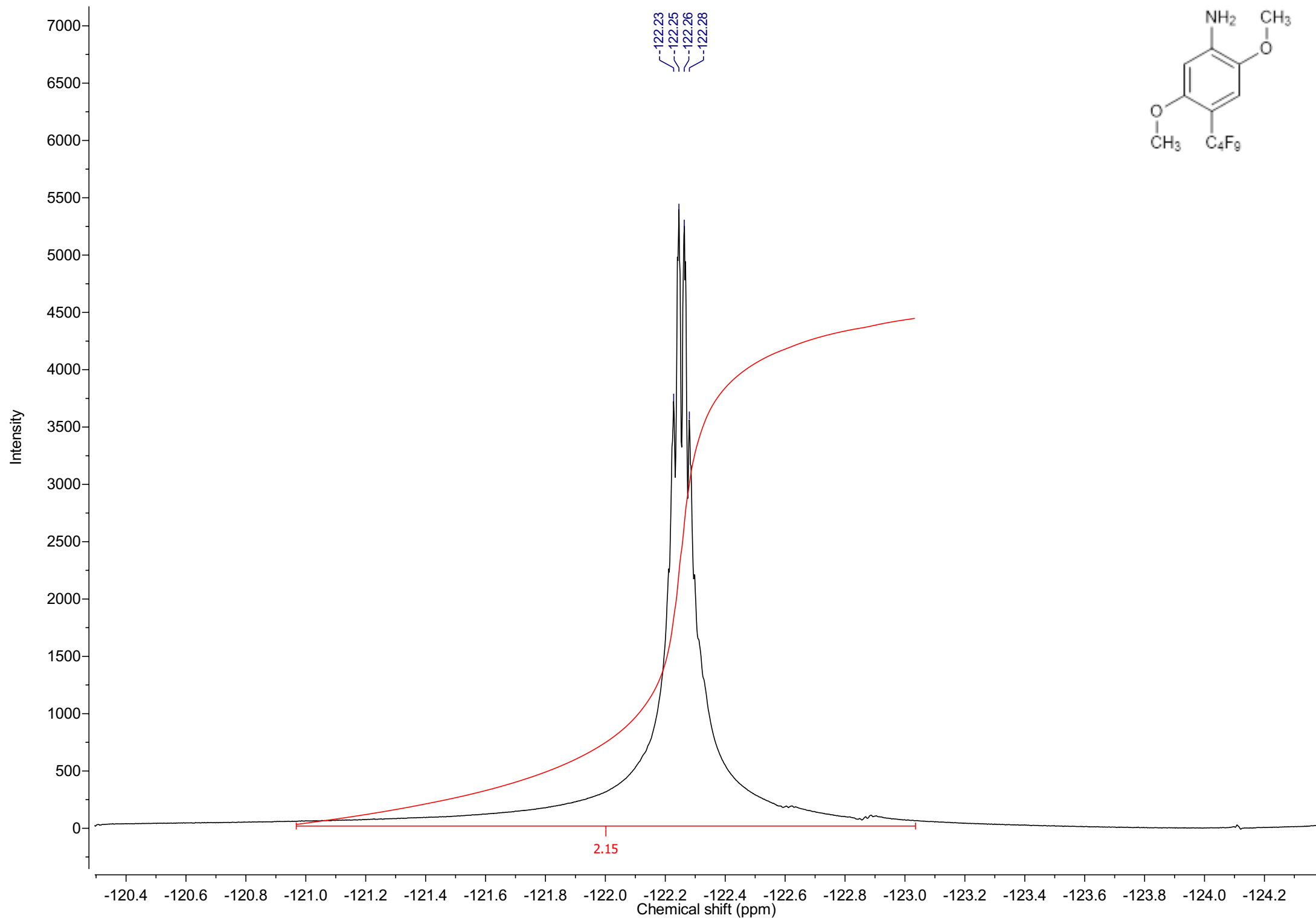


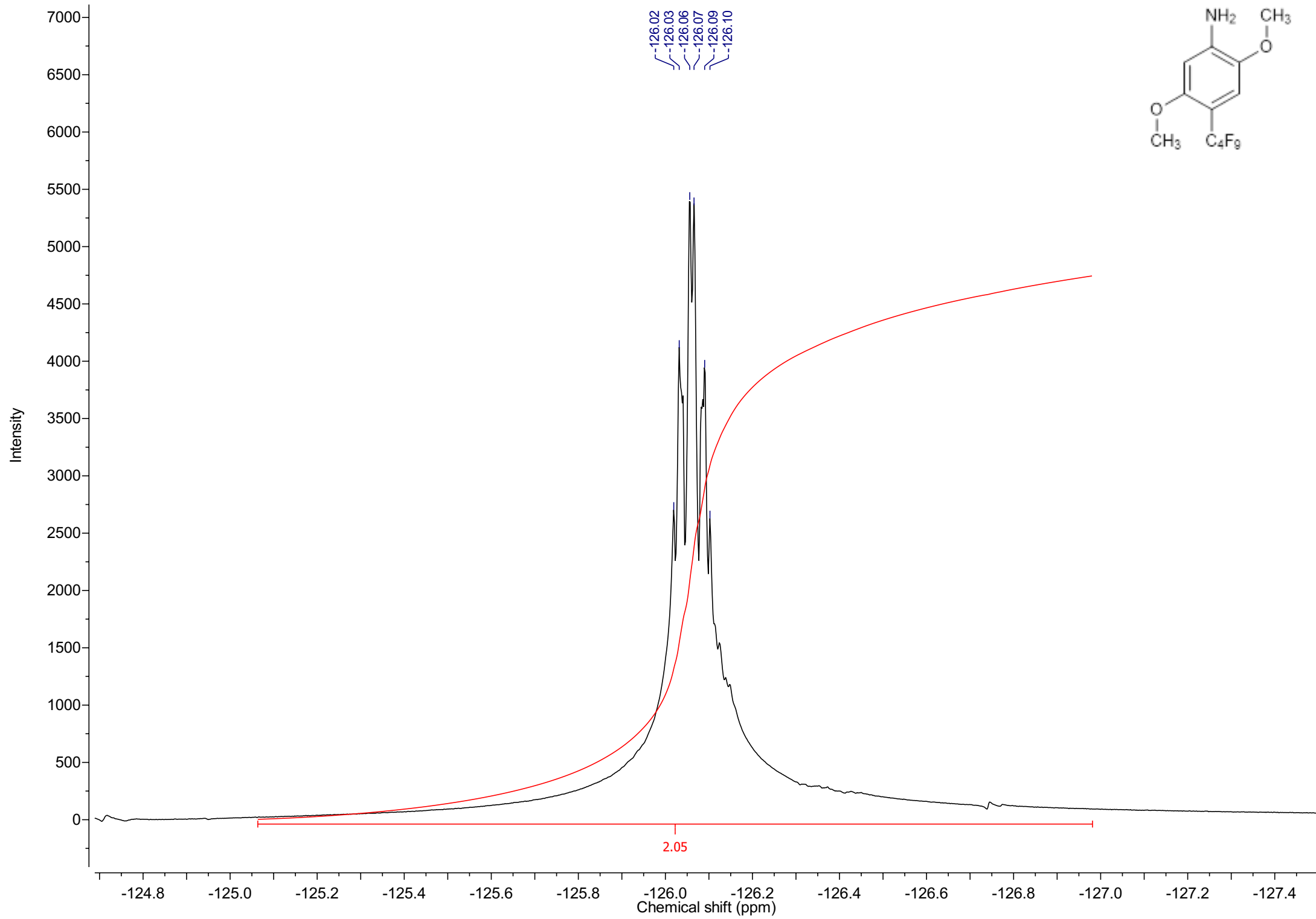


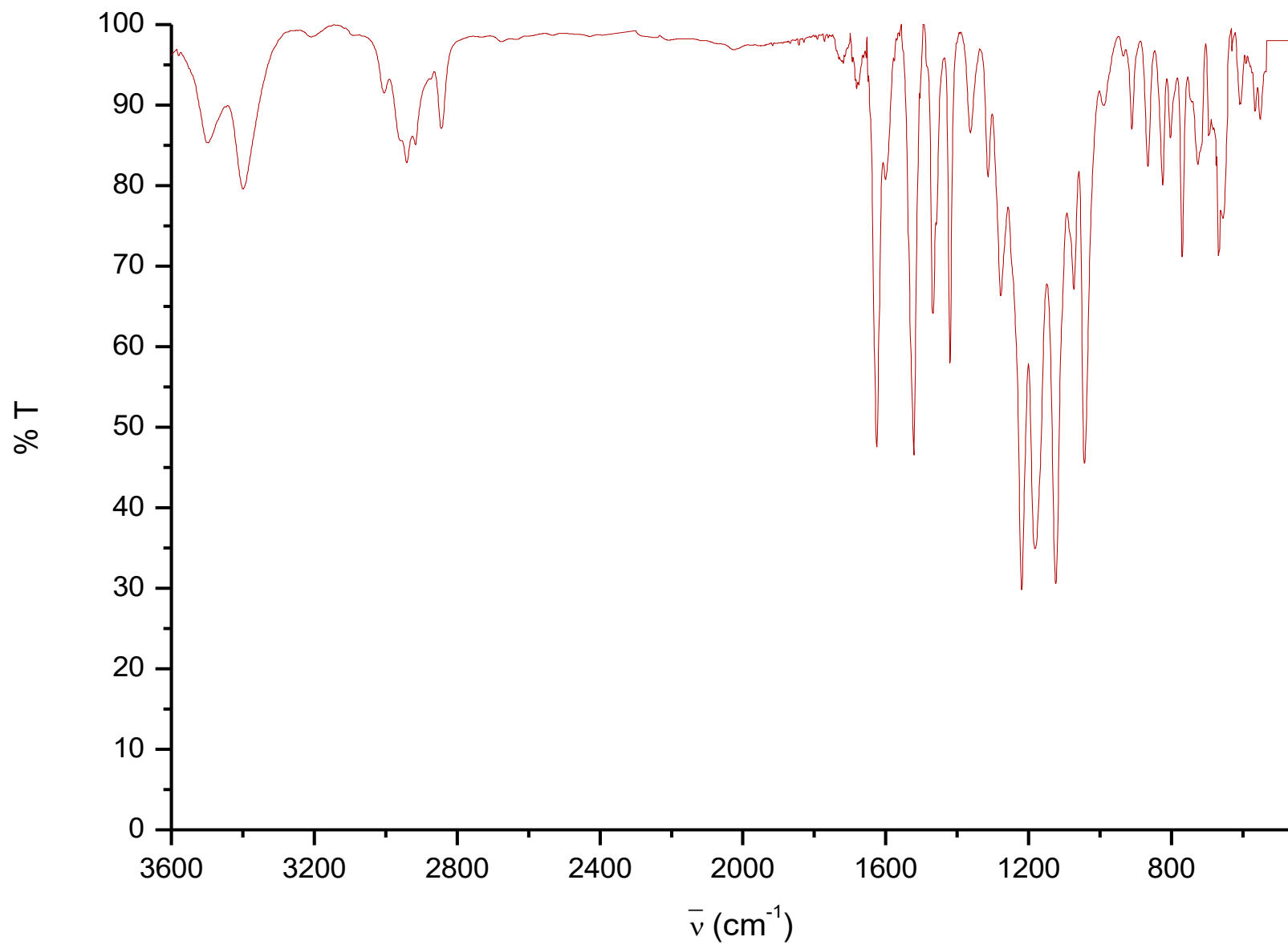
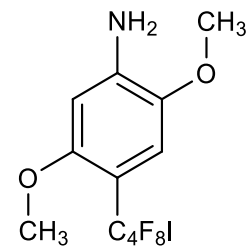


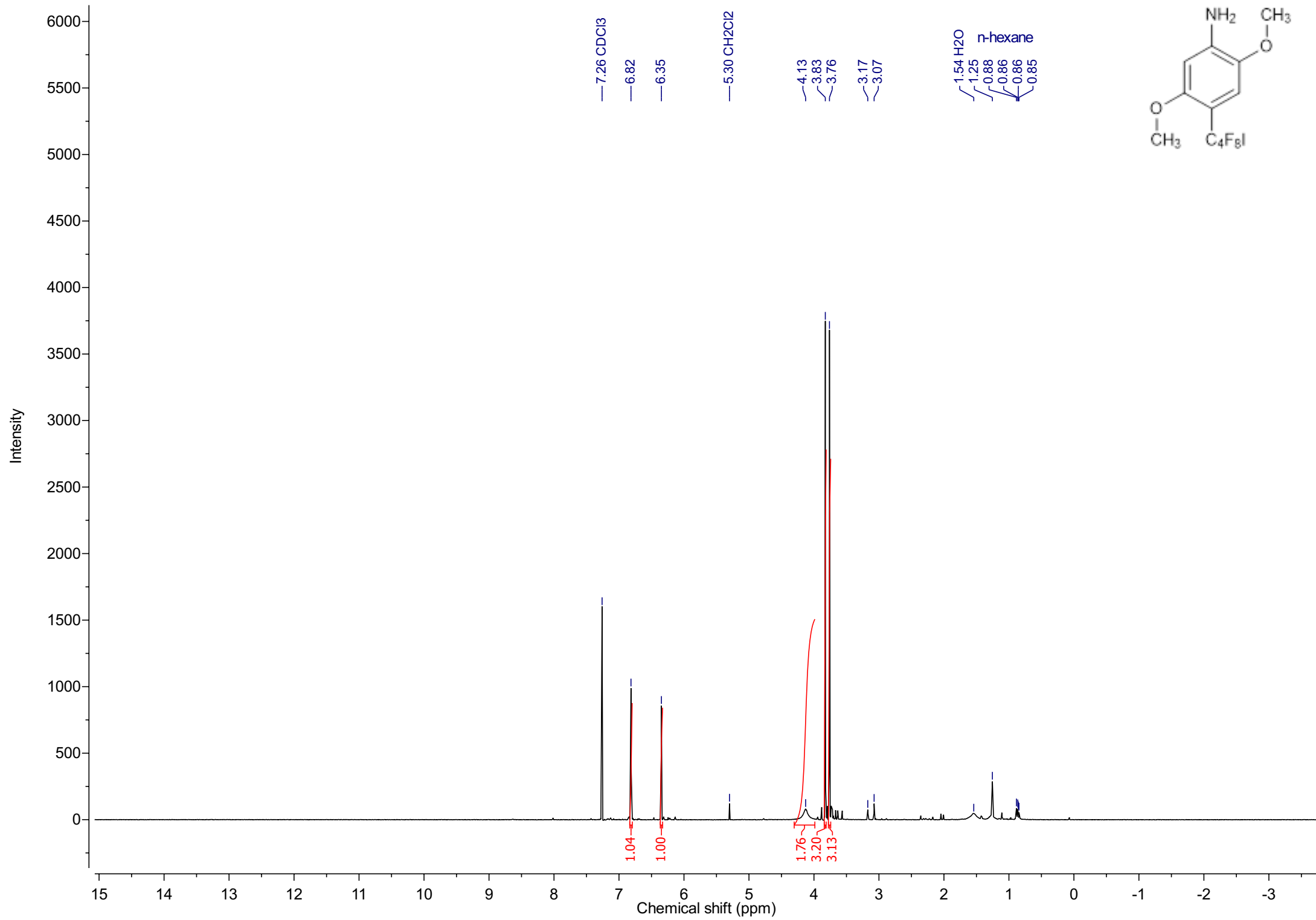


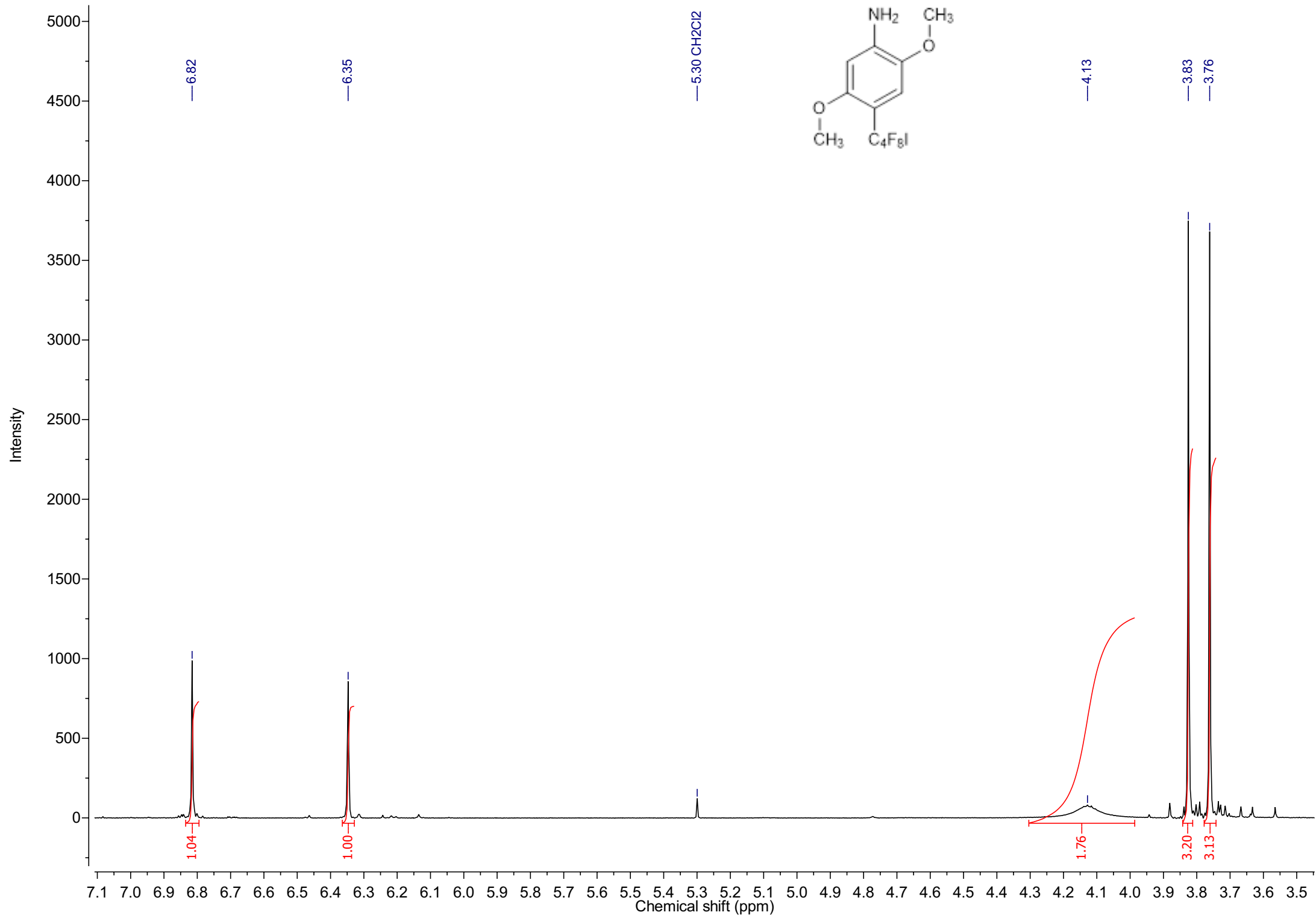


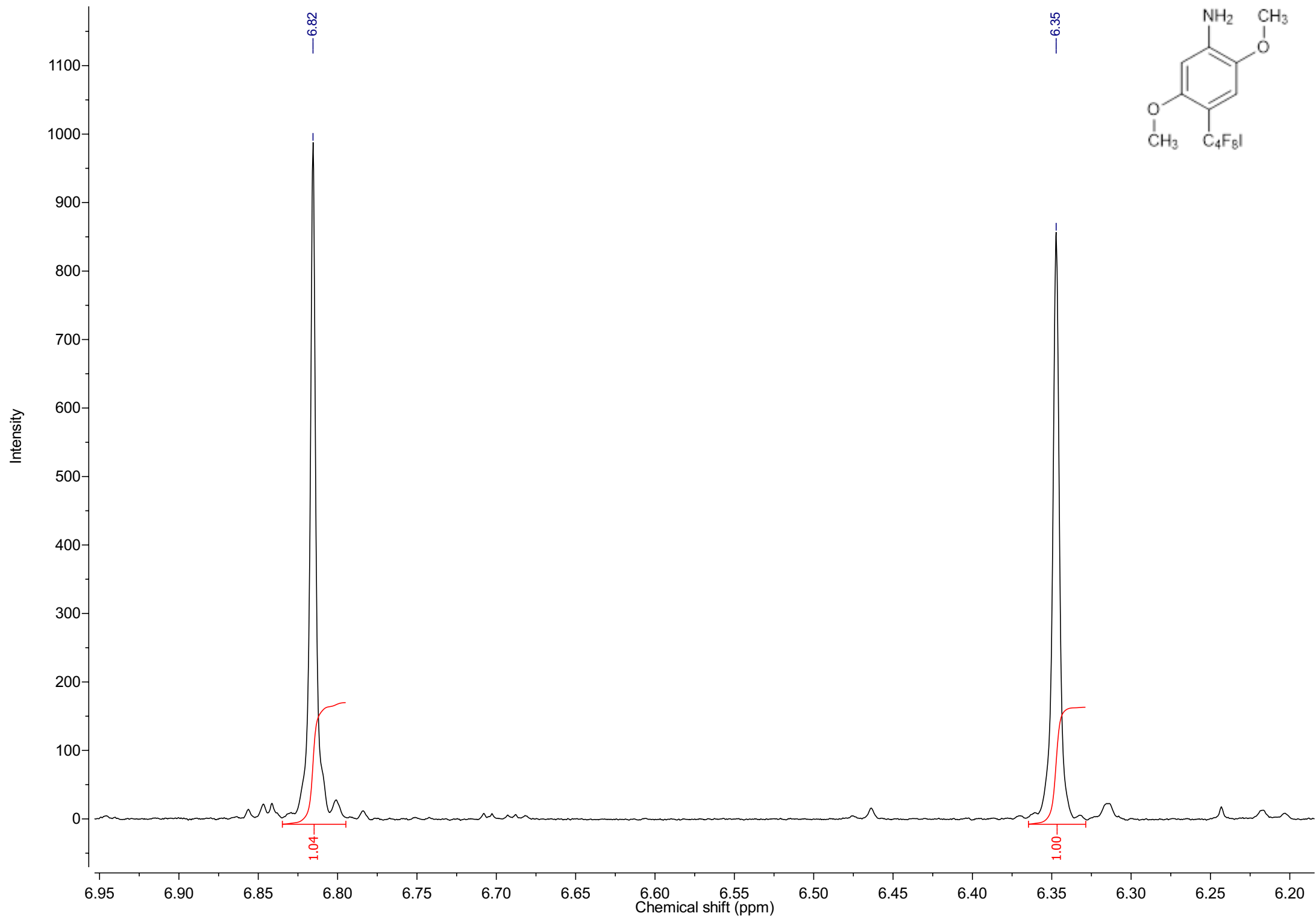


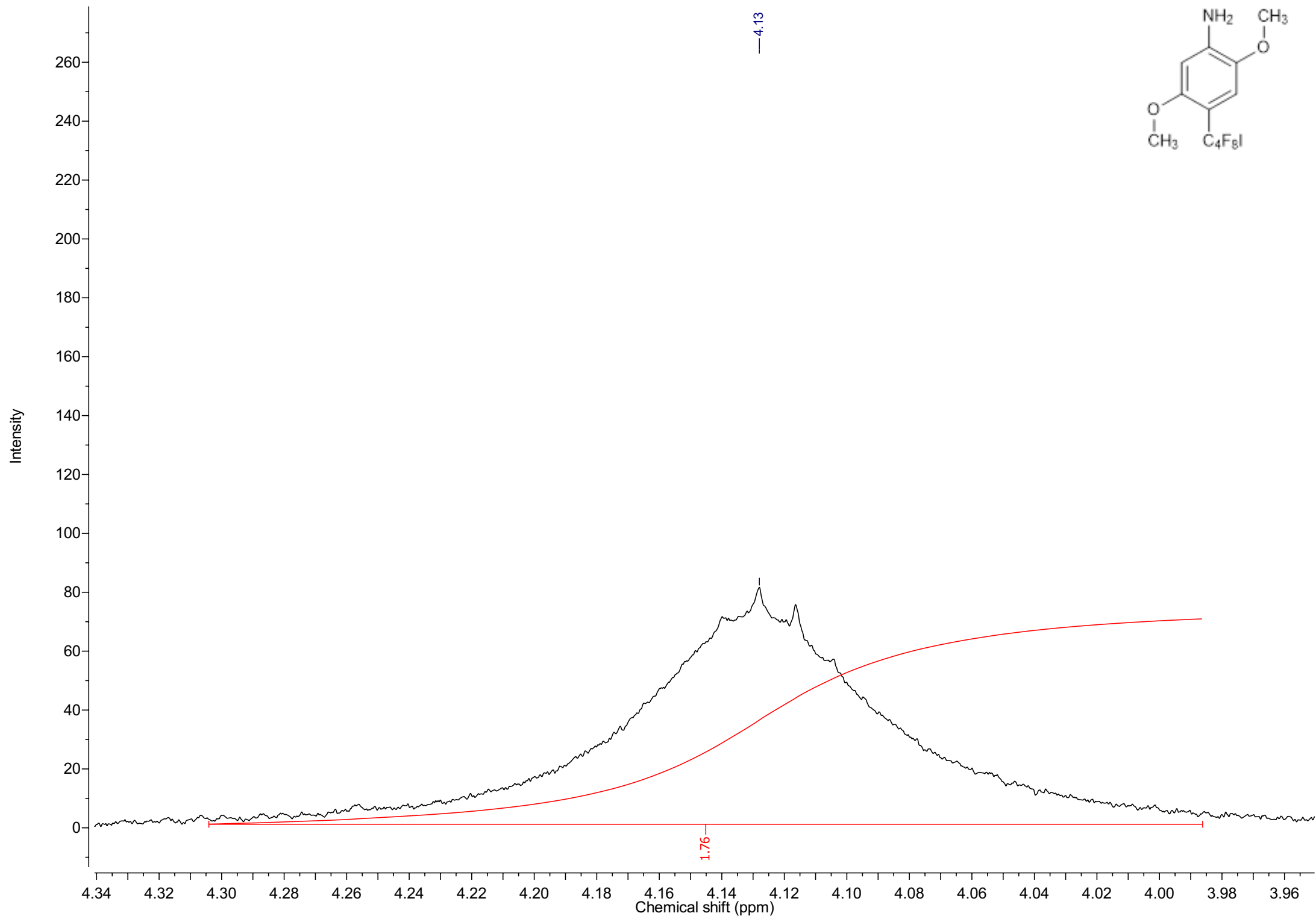


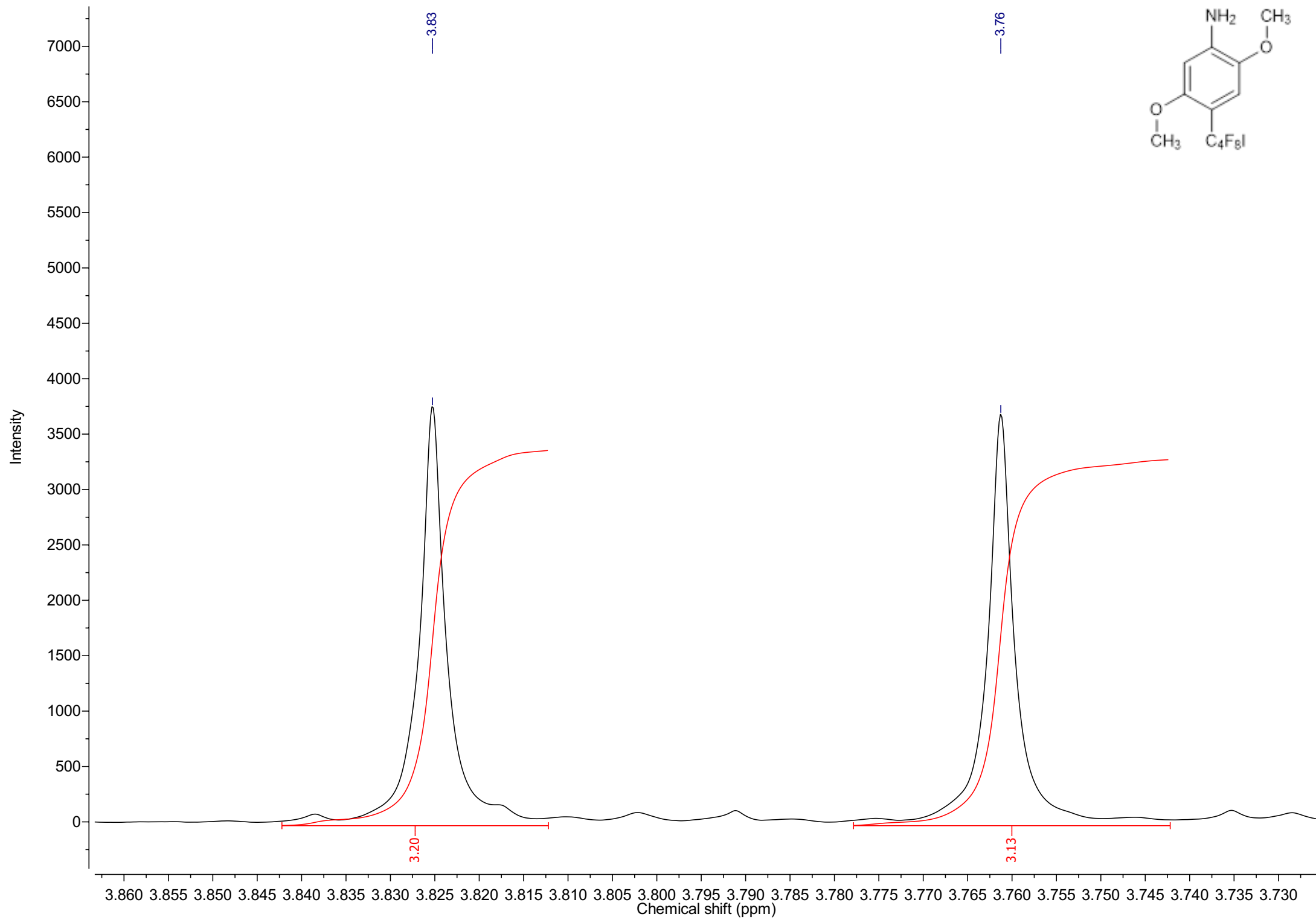


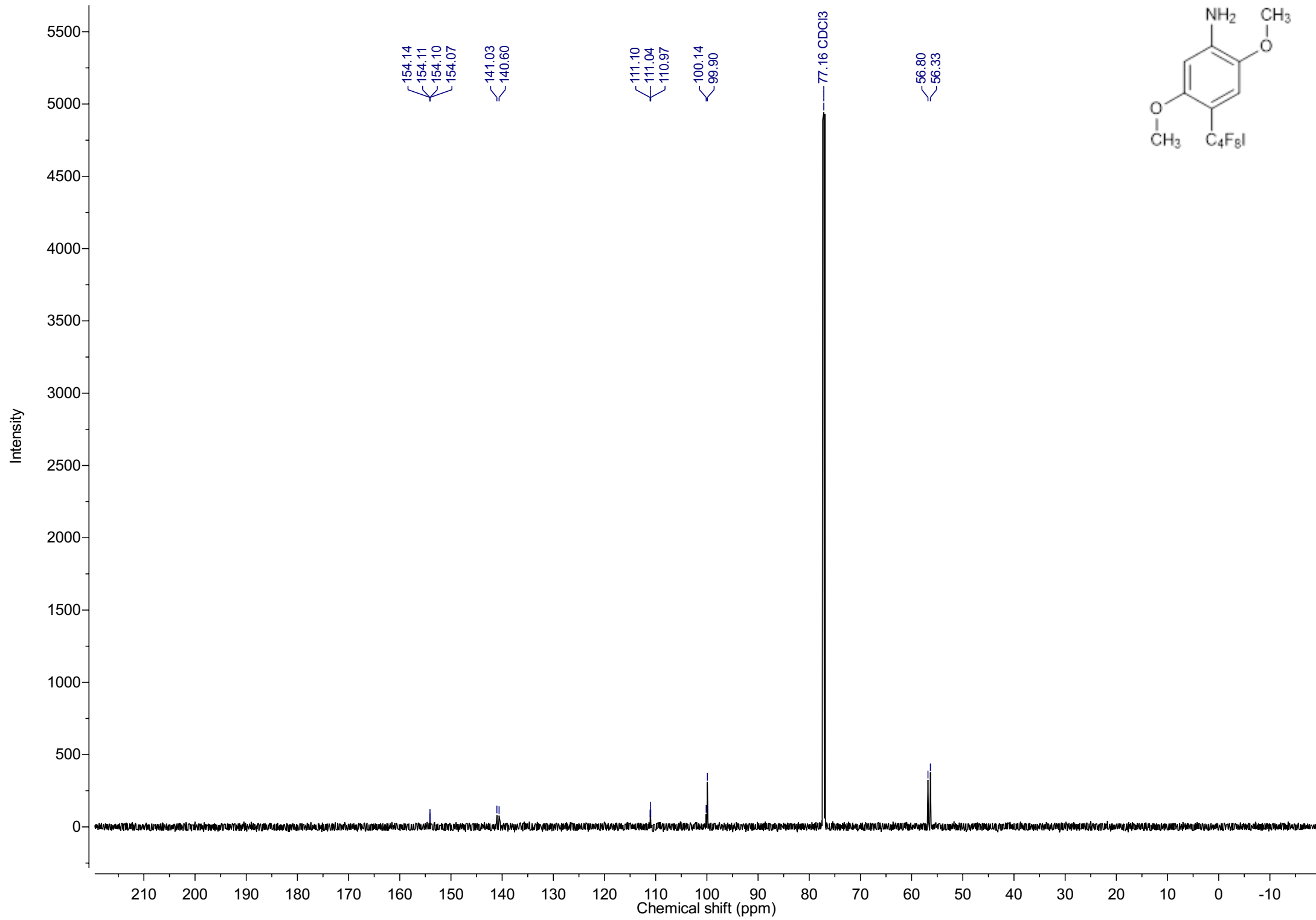


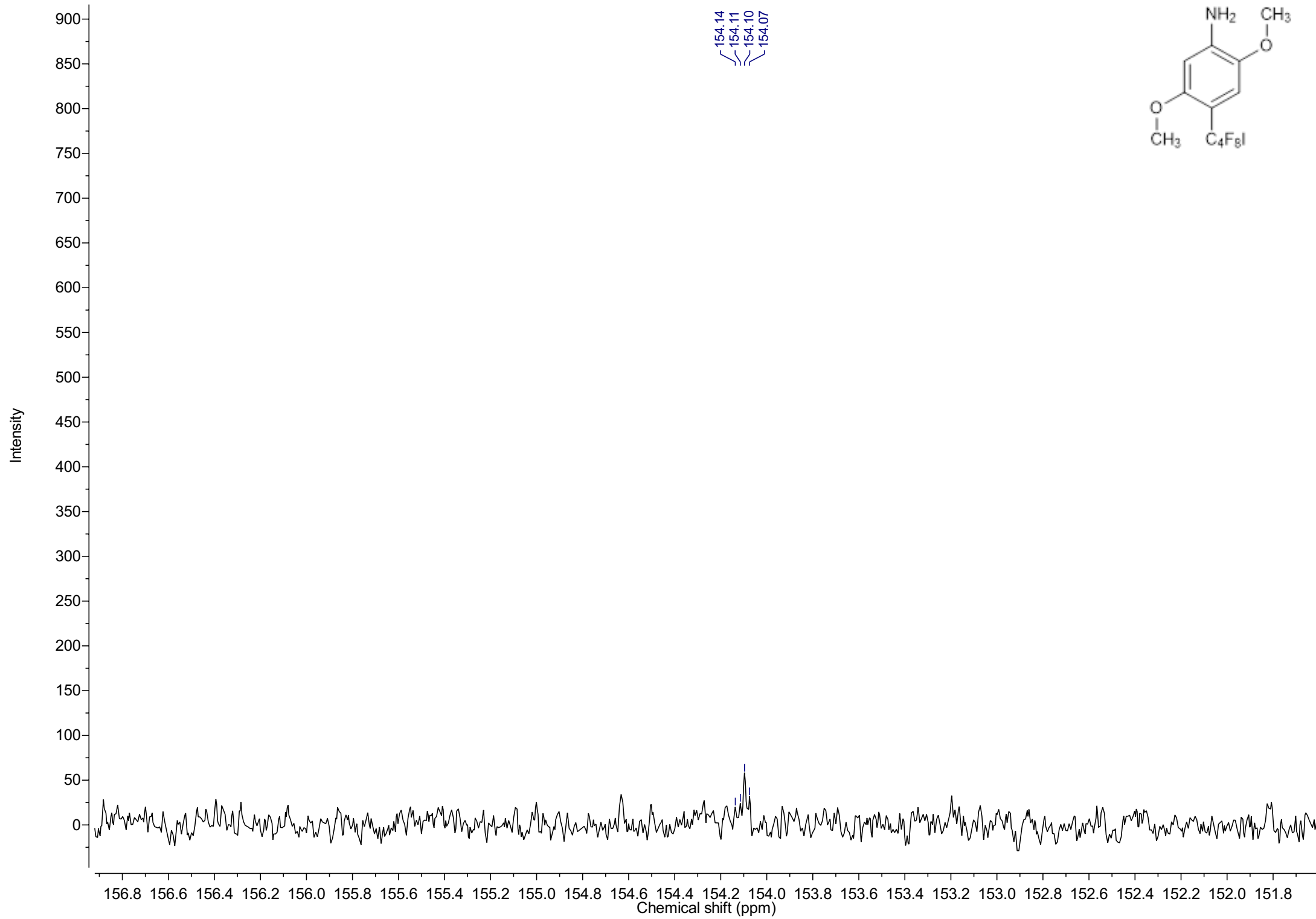


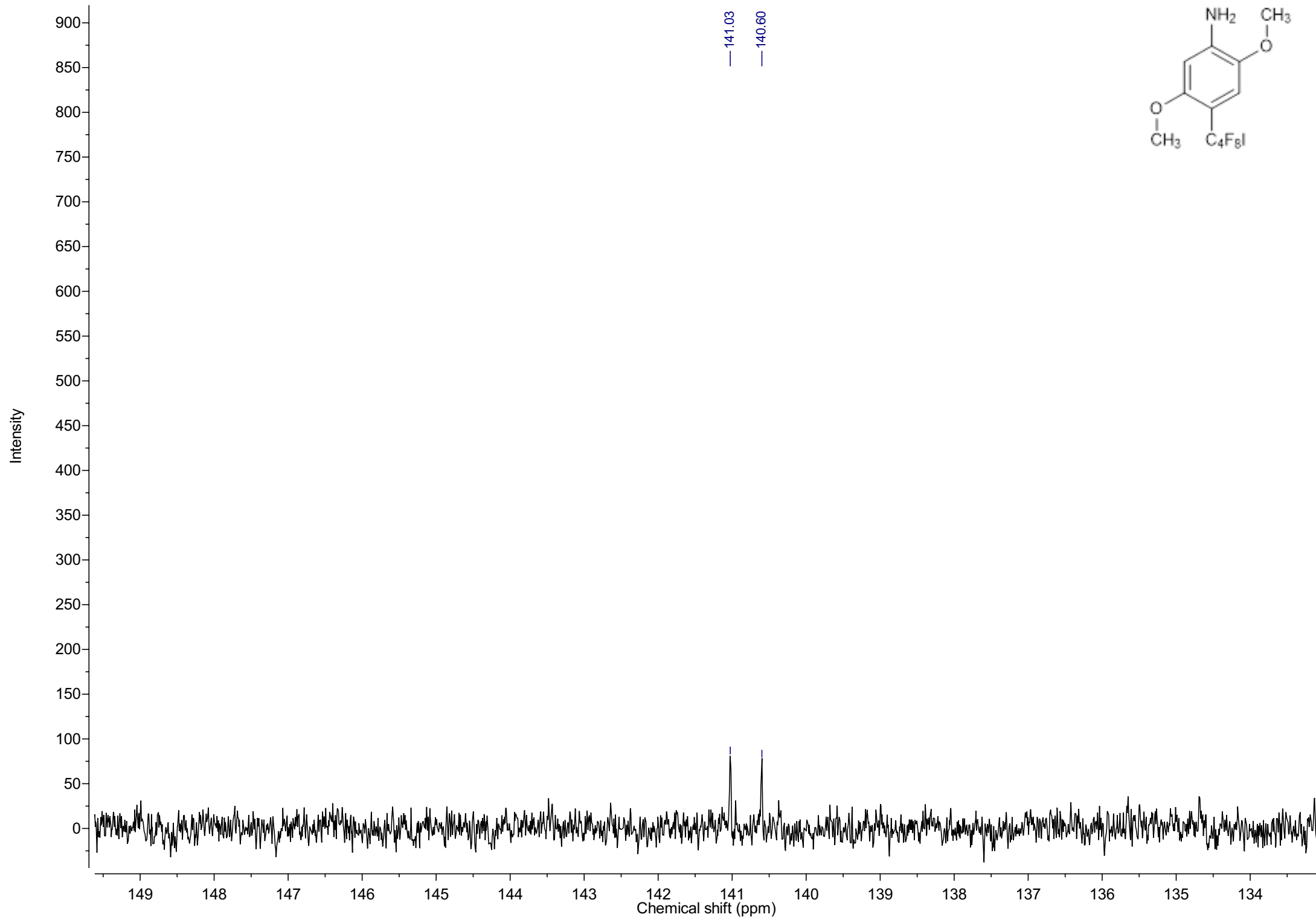


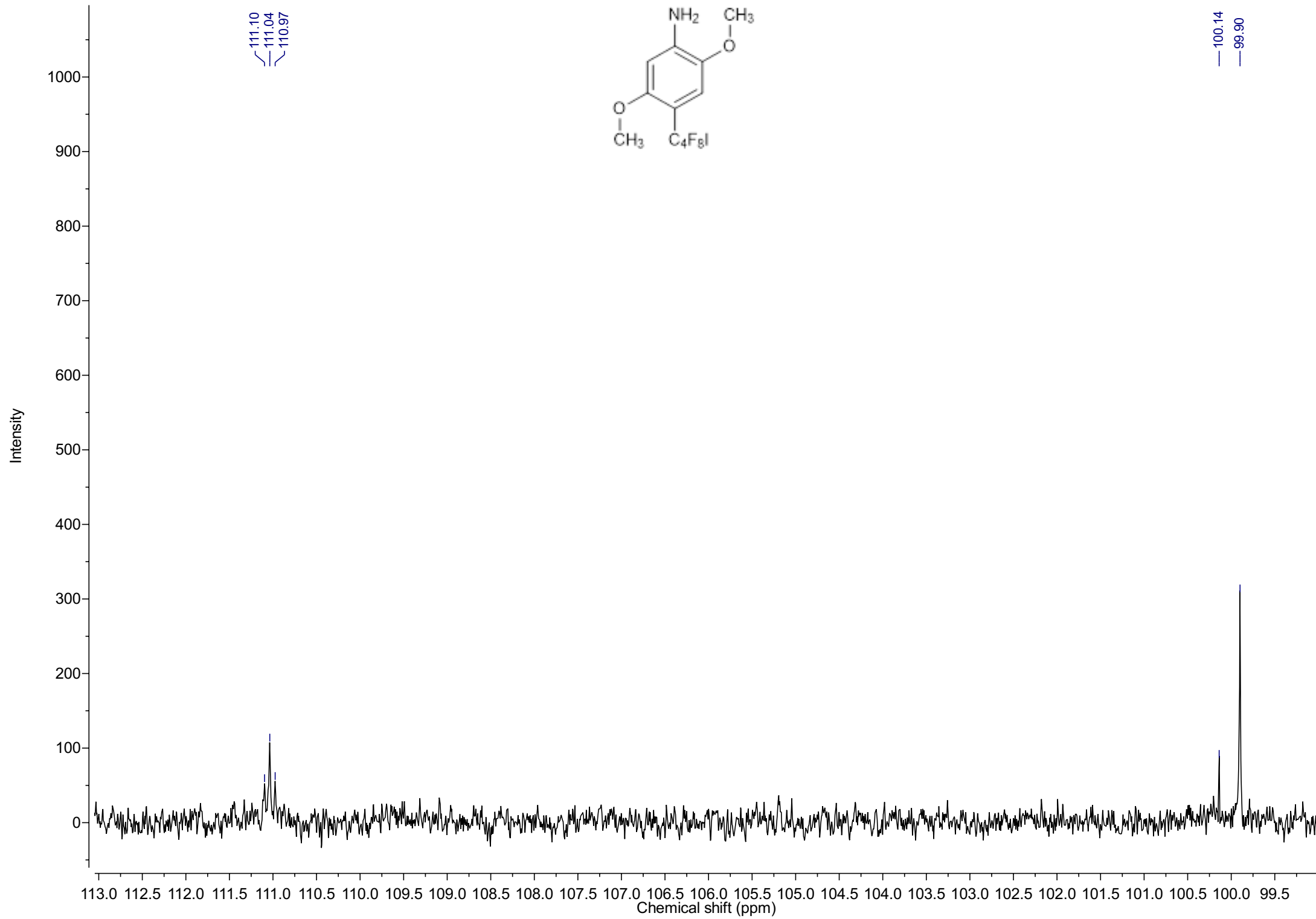


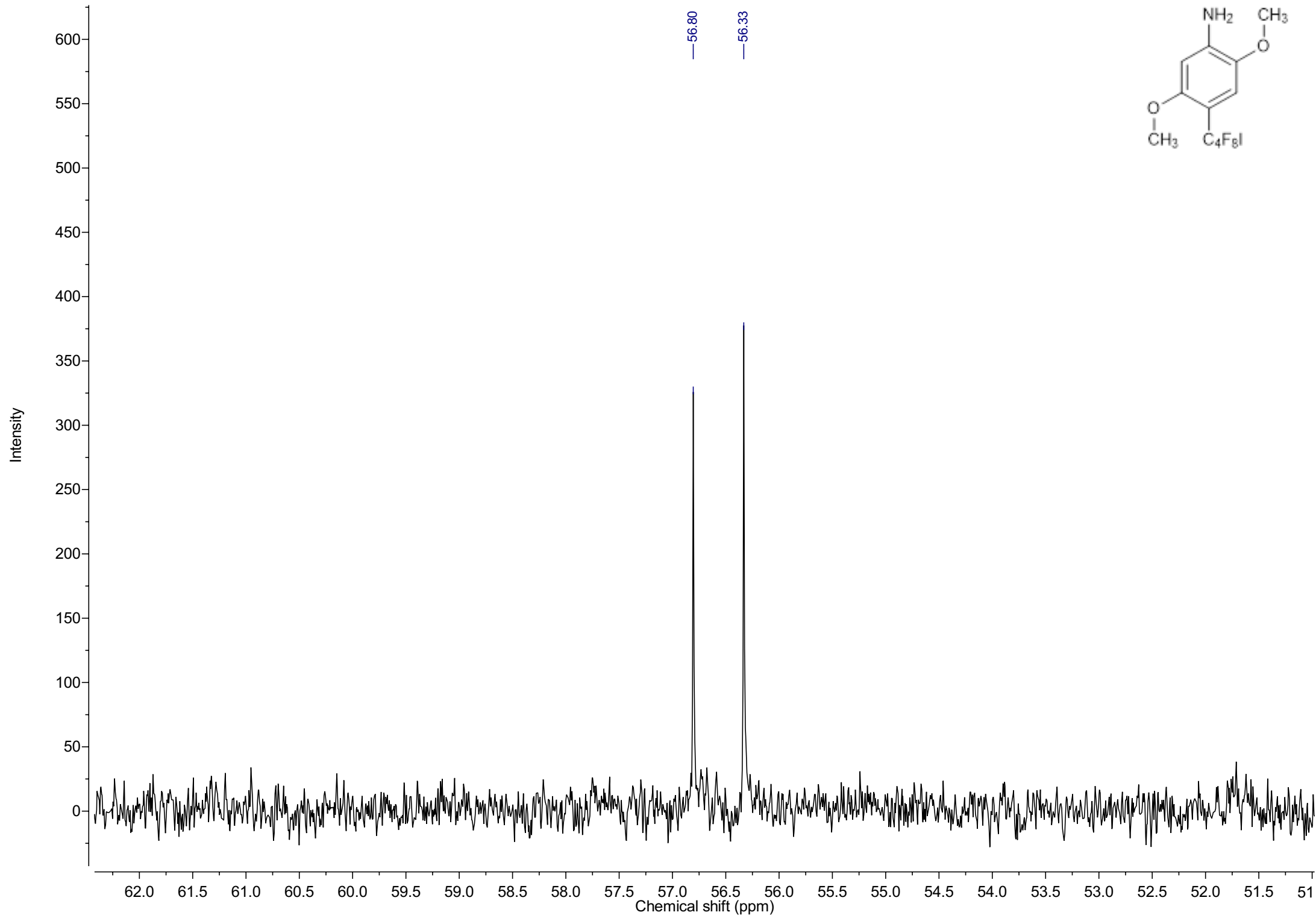


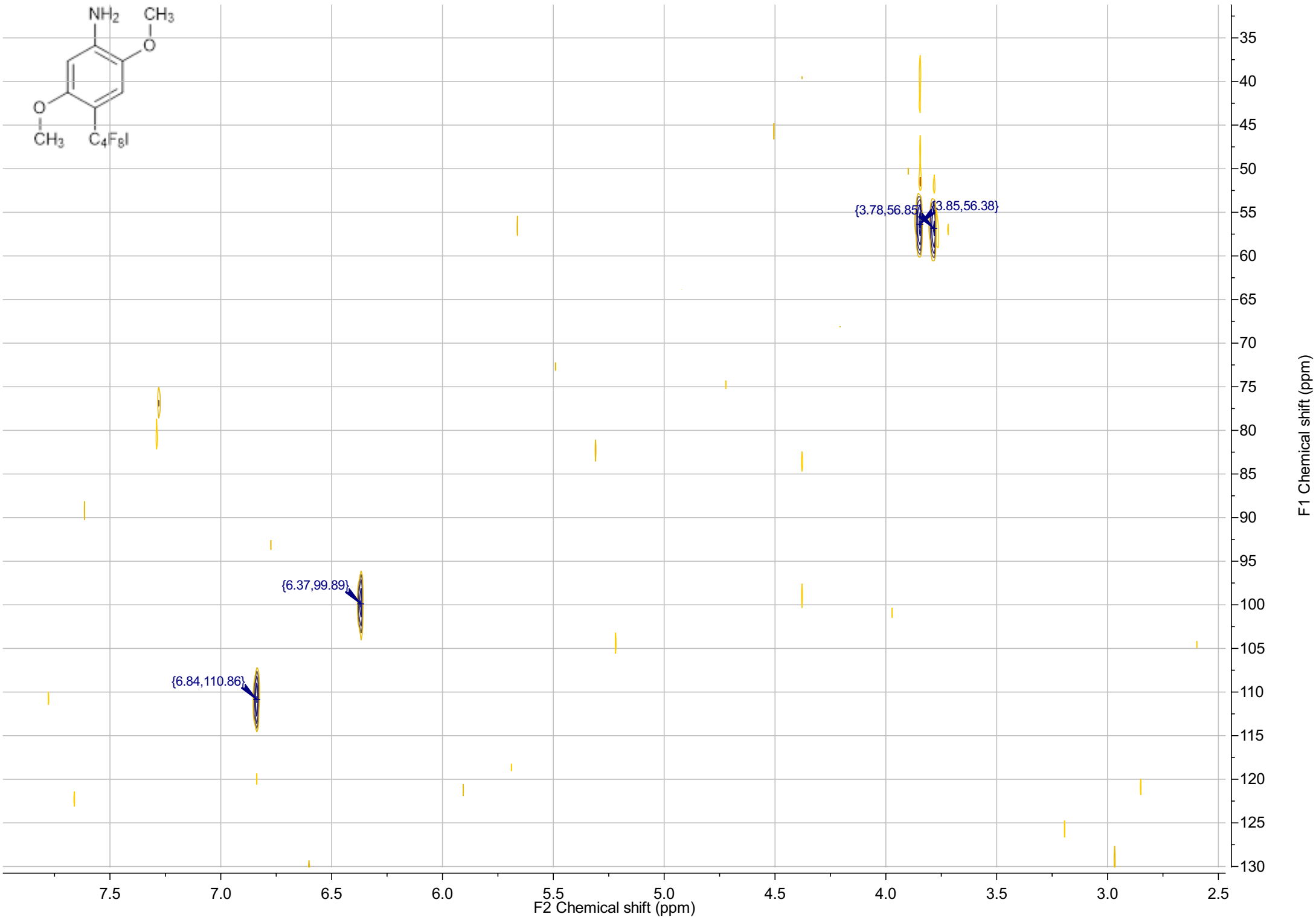
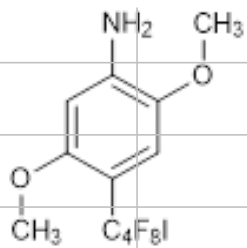


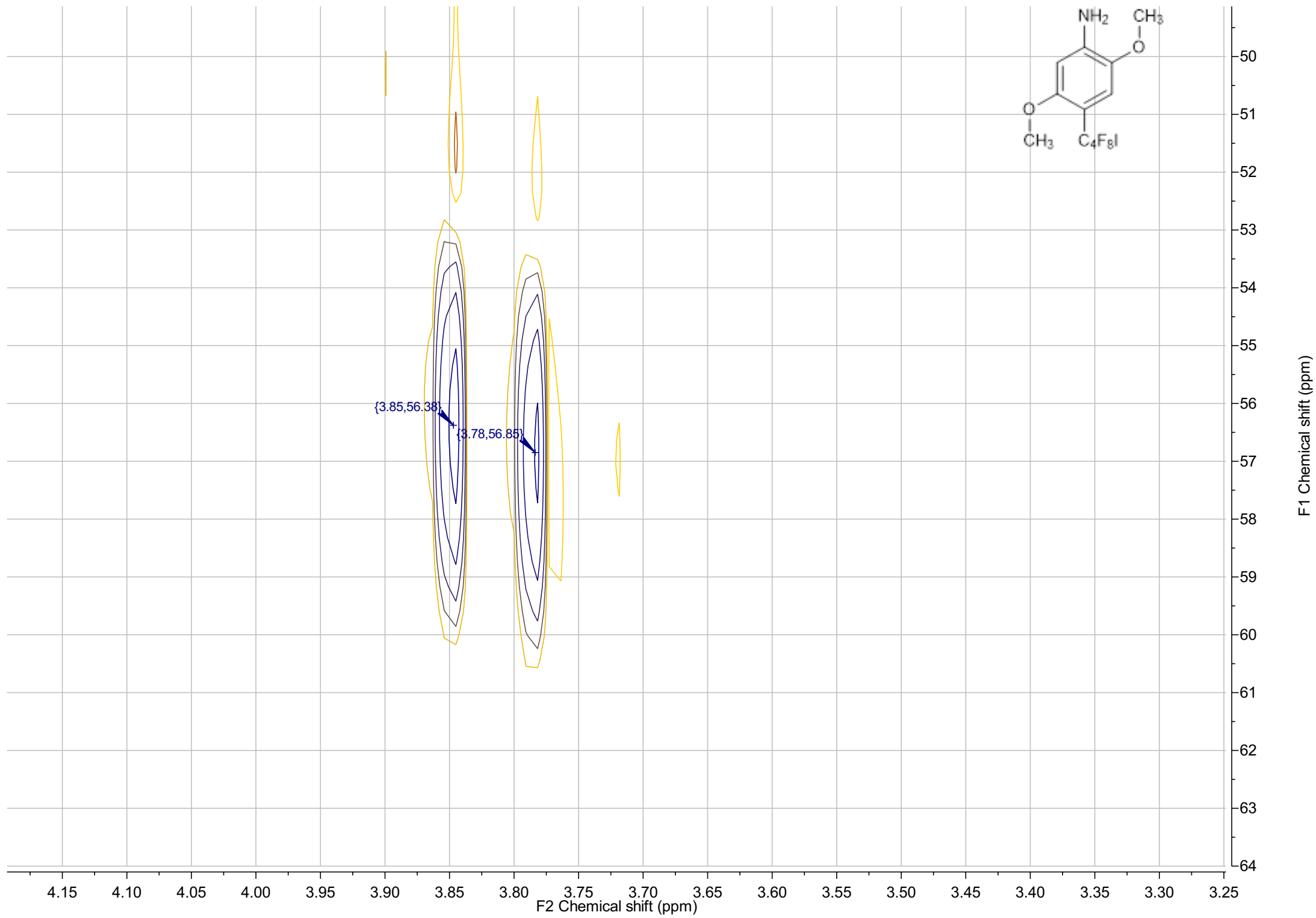


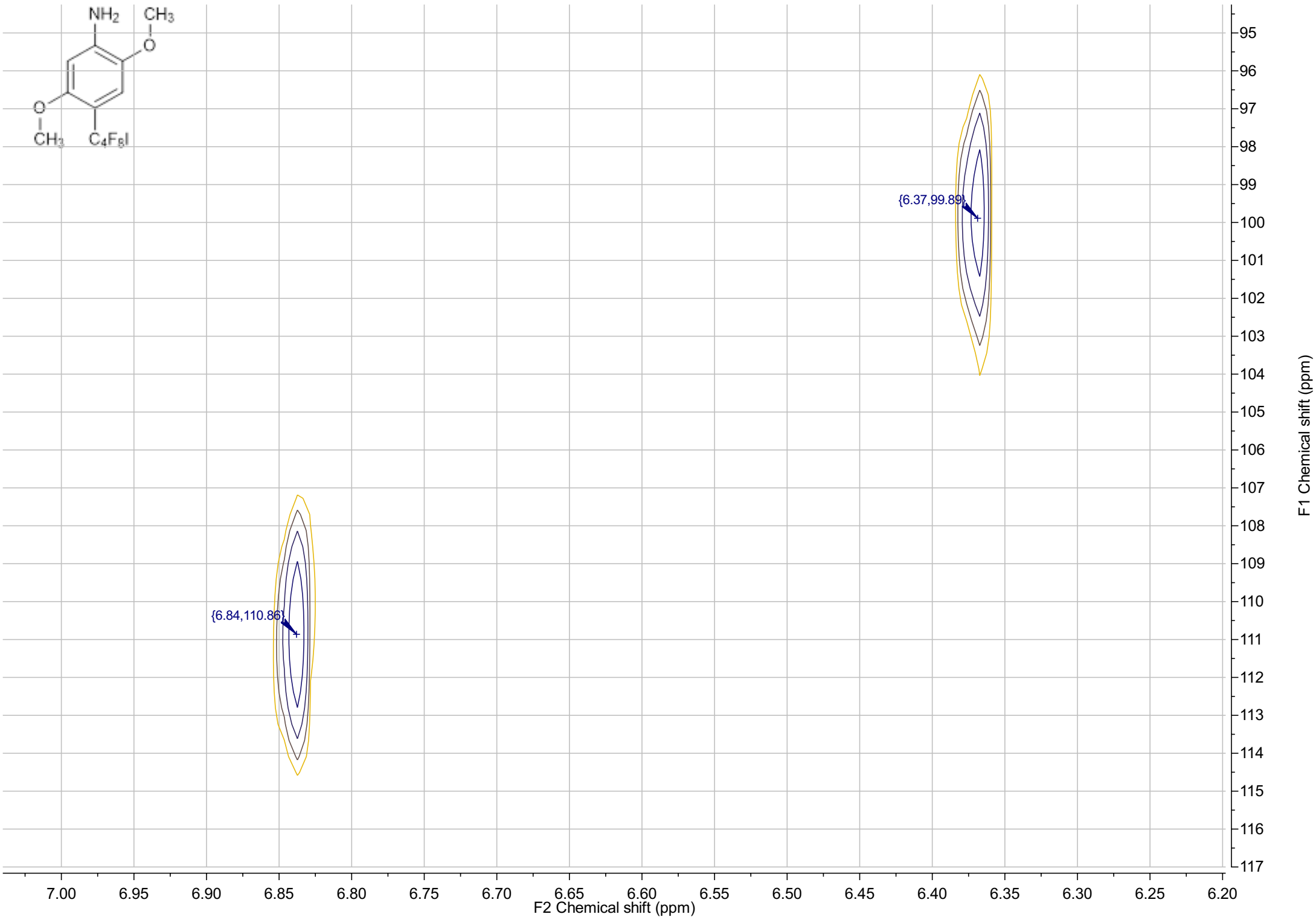
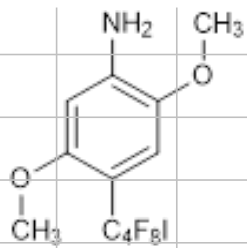


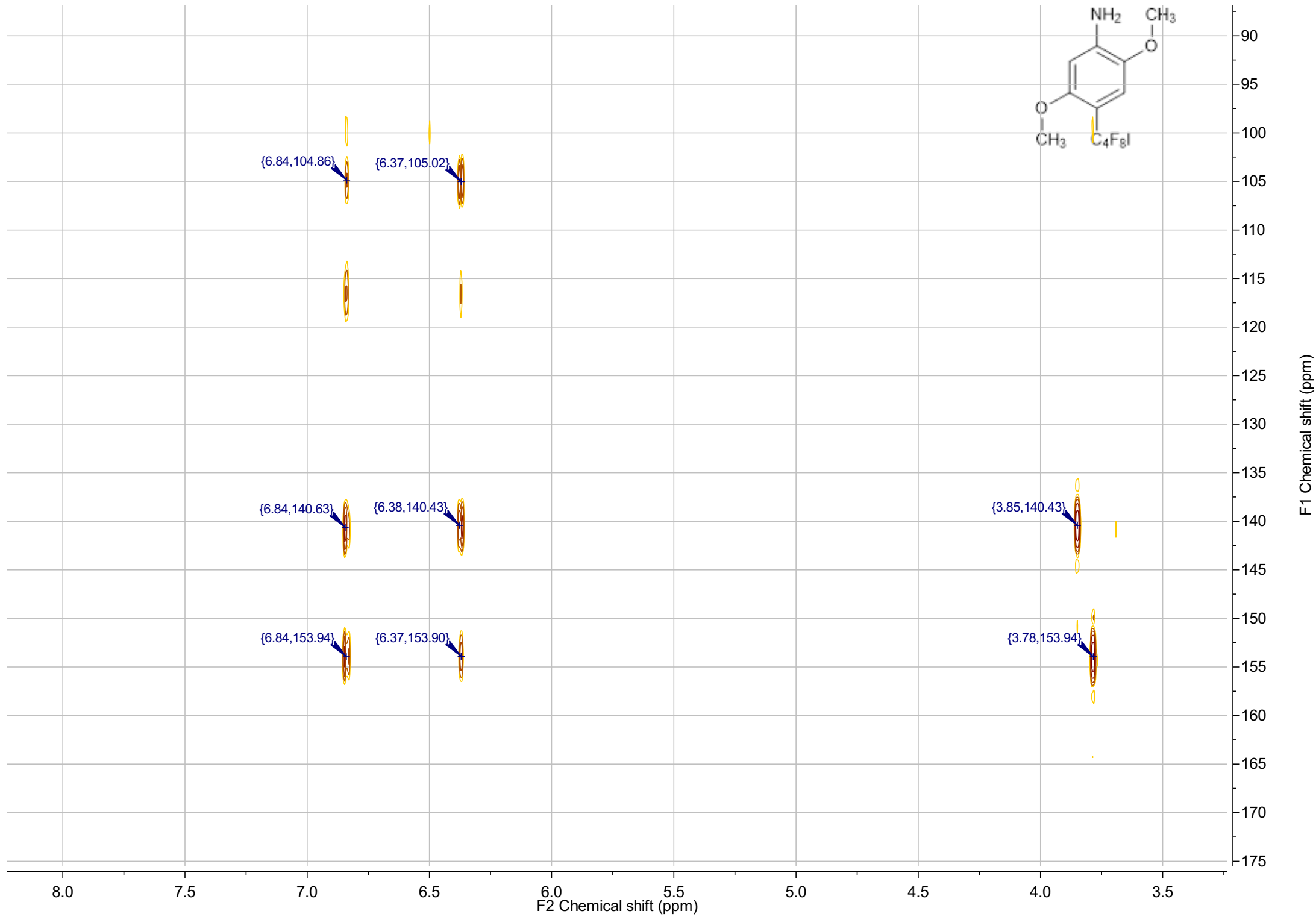


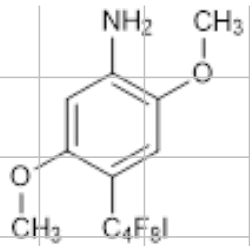










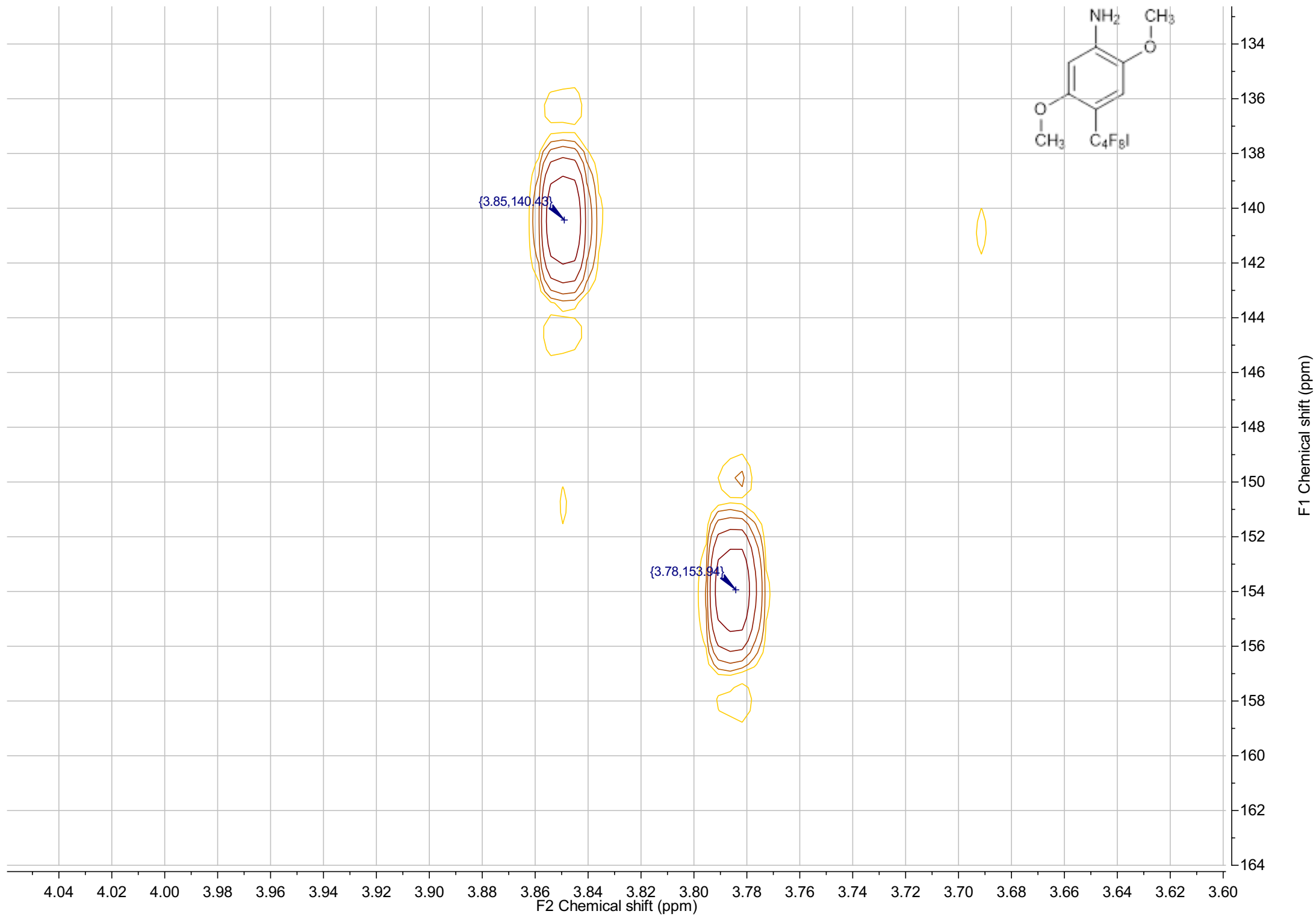


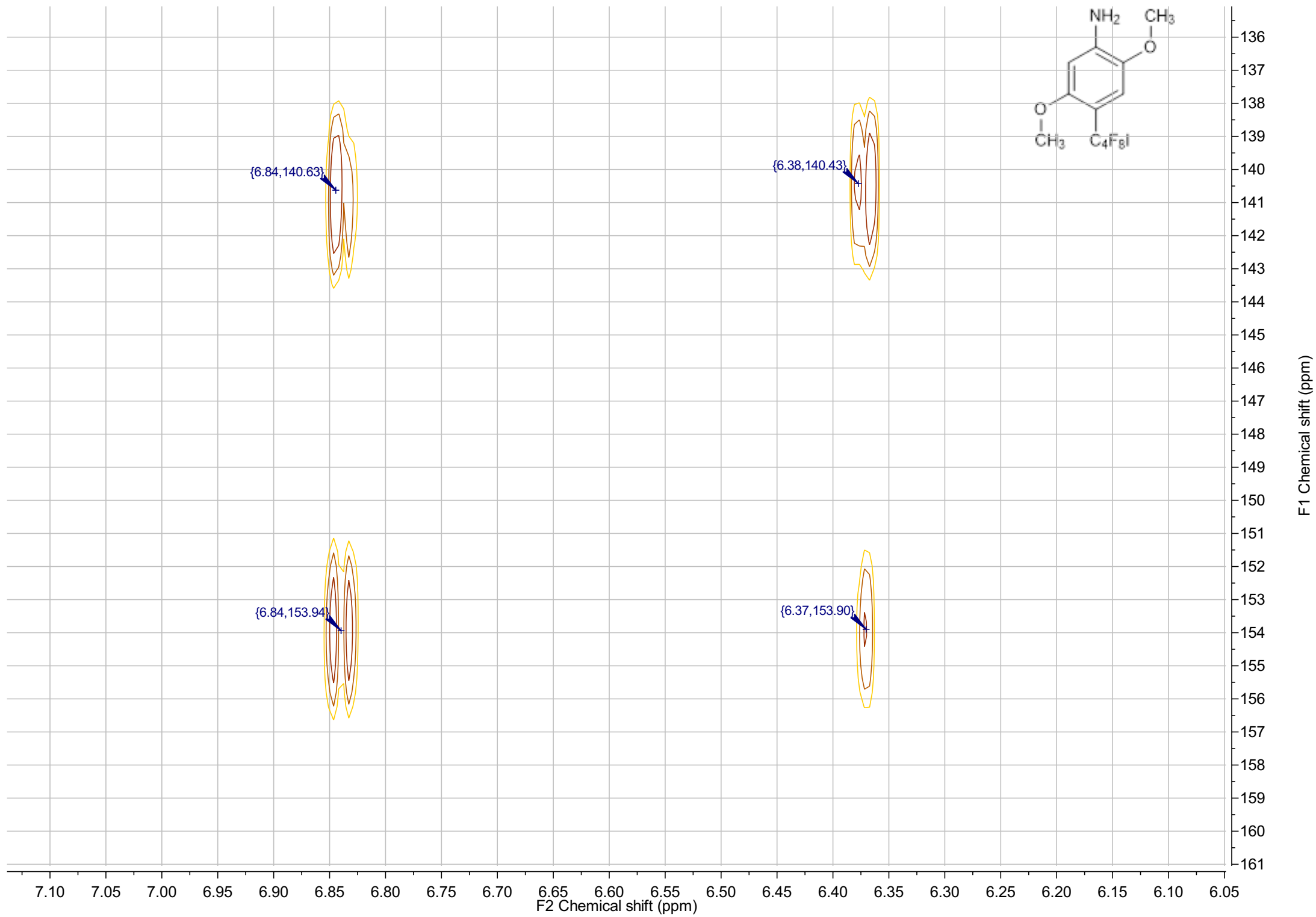
{6.84,104.86}

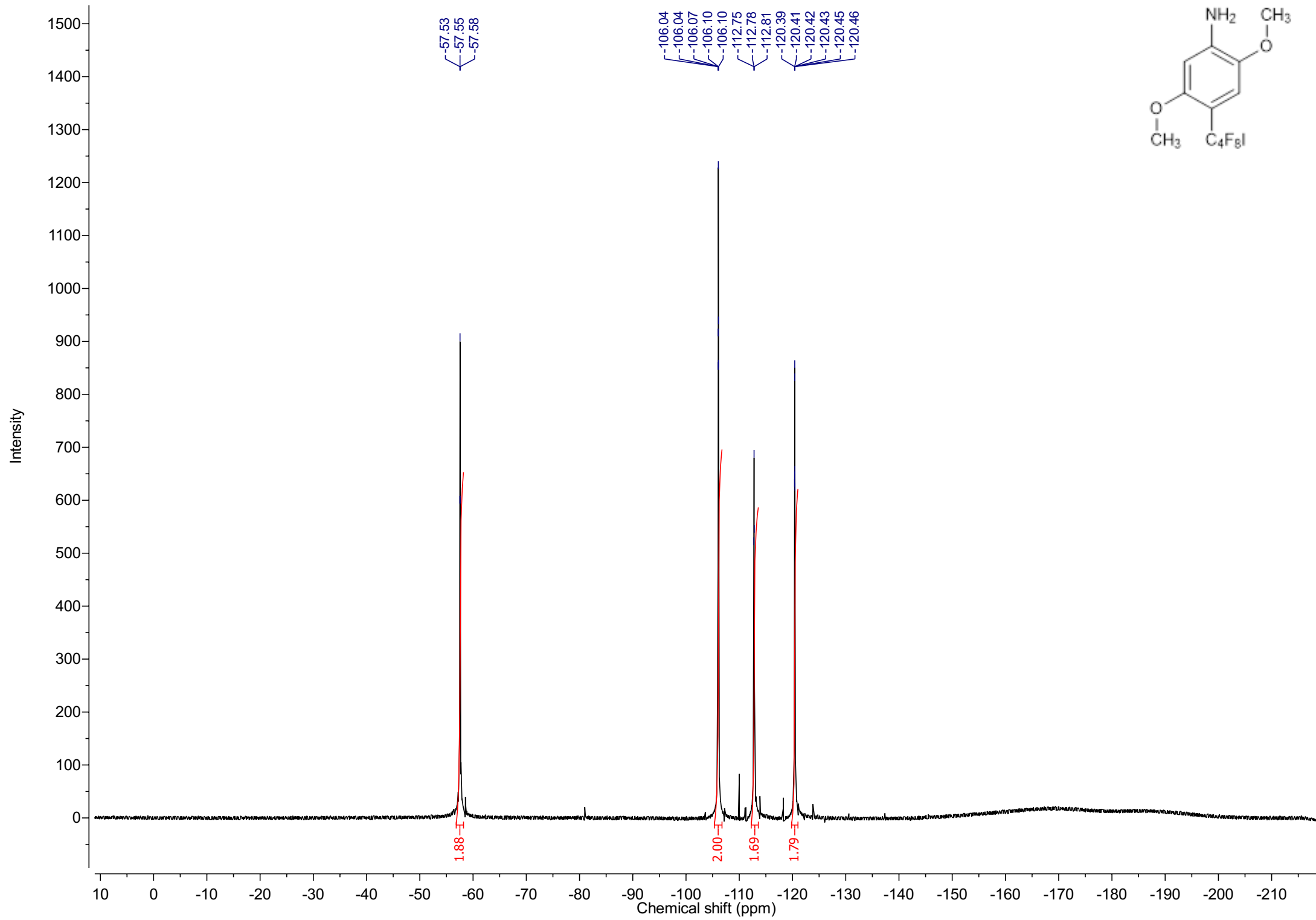
{6.37,105.02}

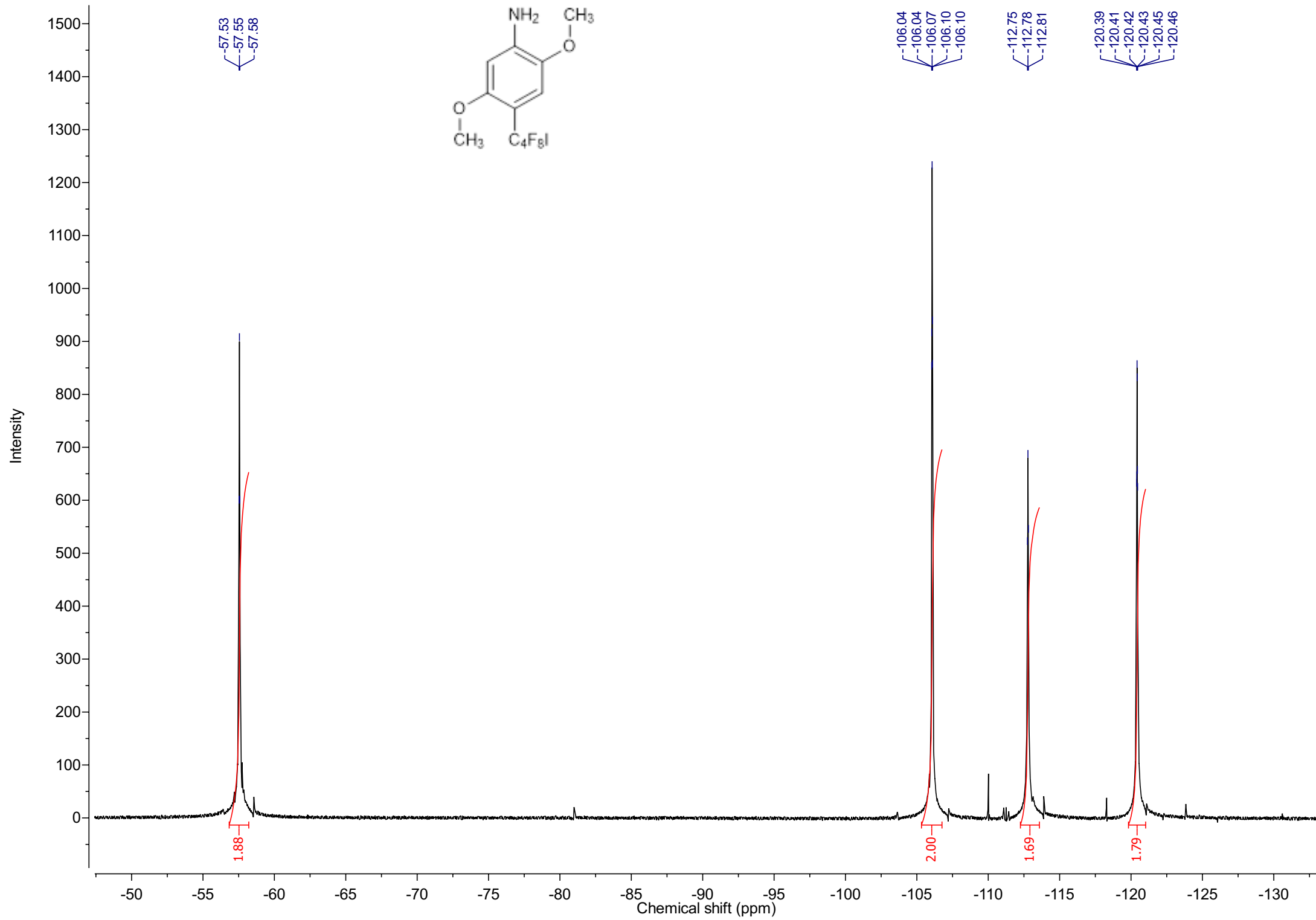
F2 Chemical shift (ppm)

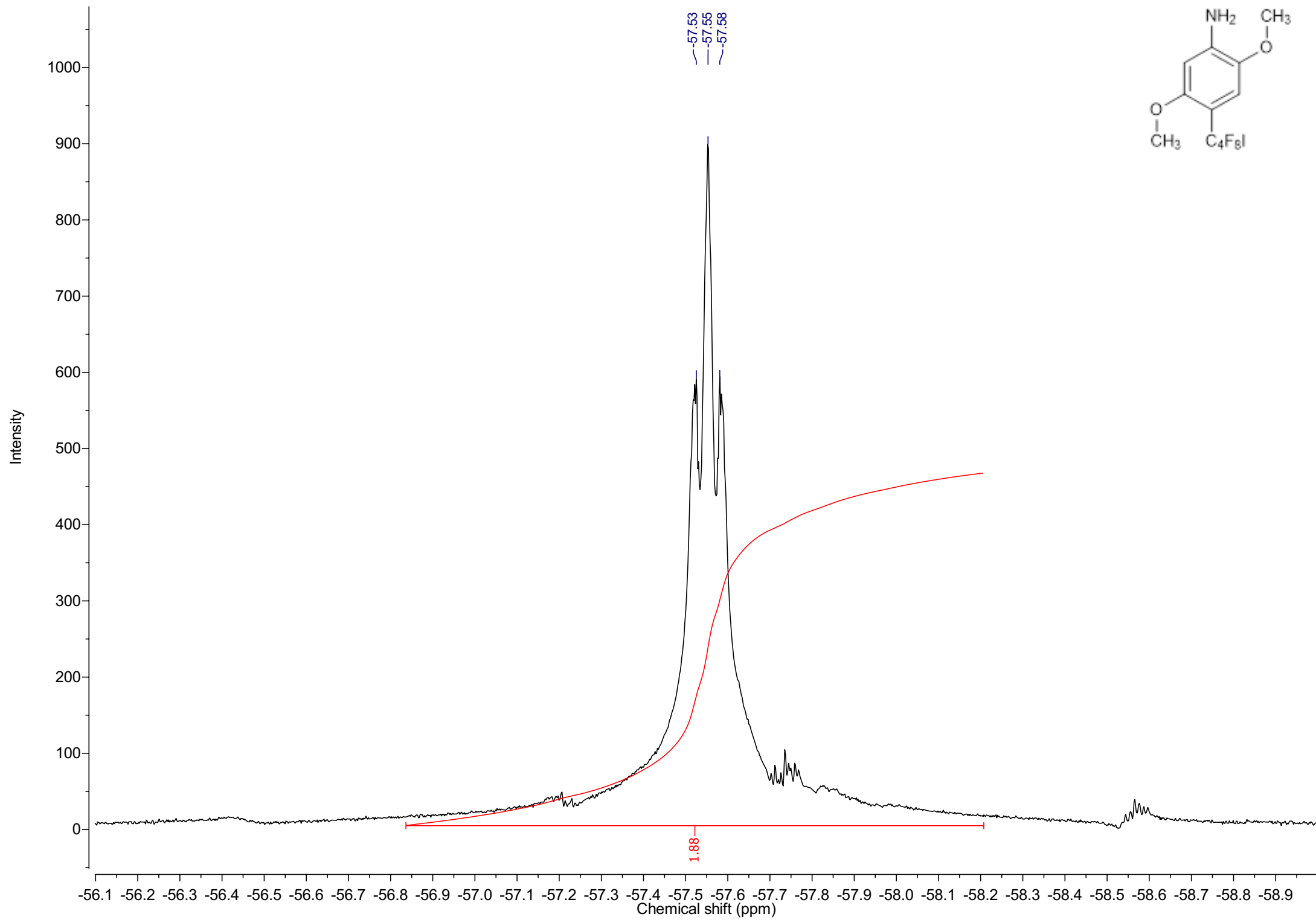
F1 Chemical shift (ppm)

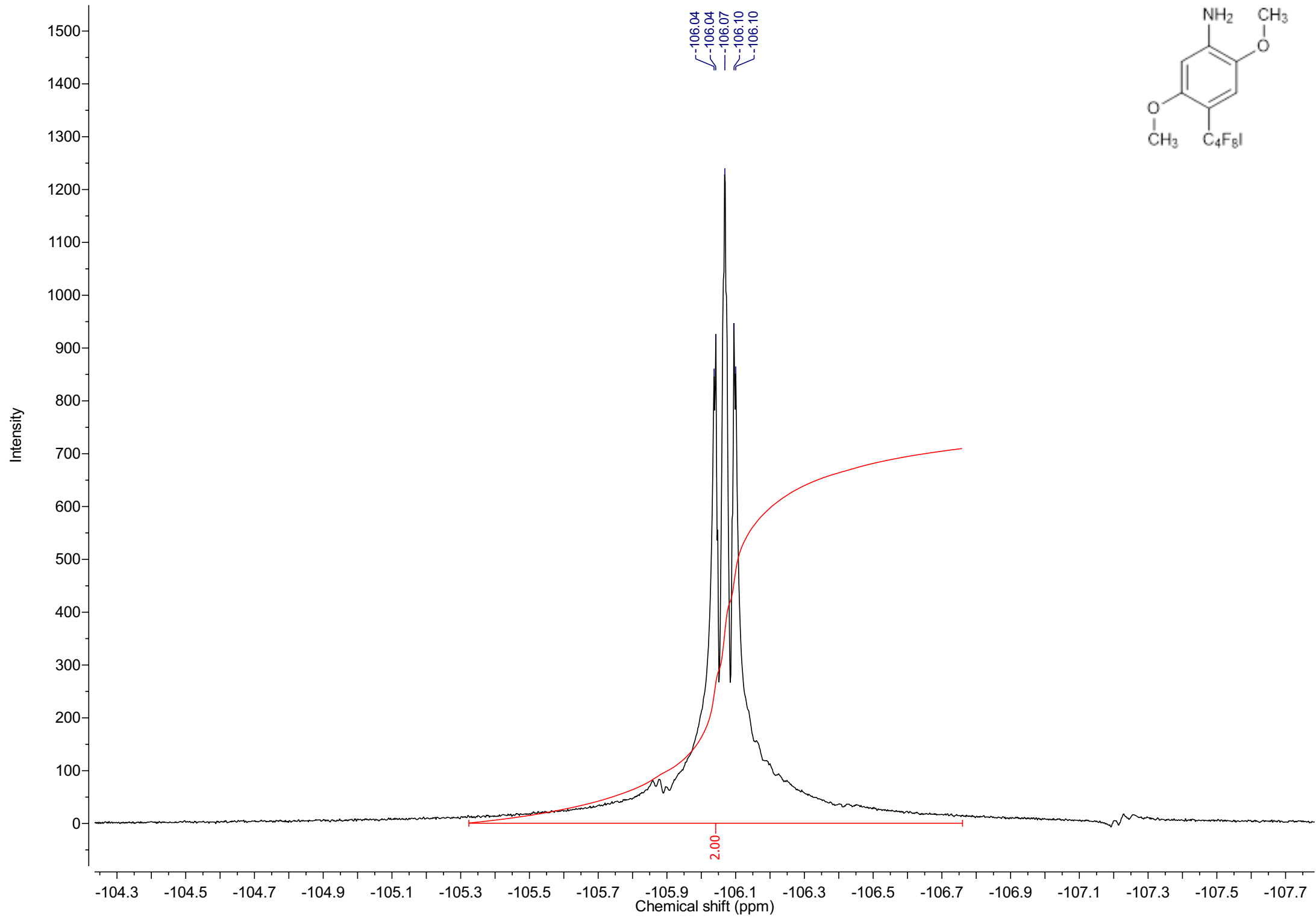


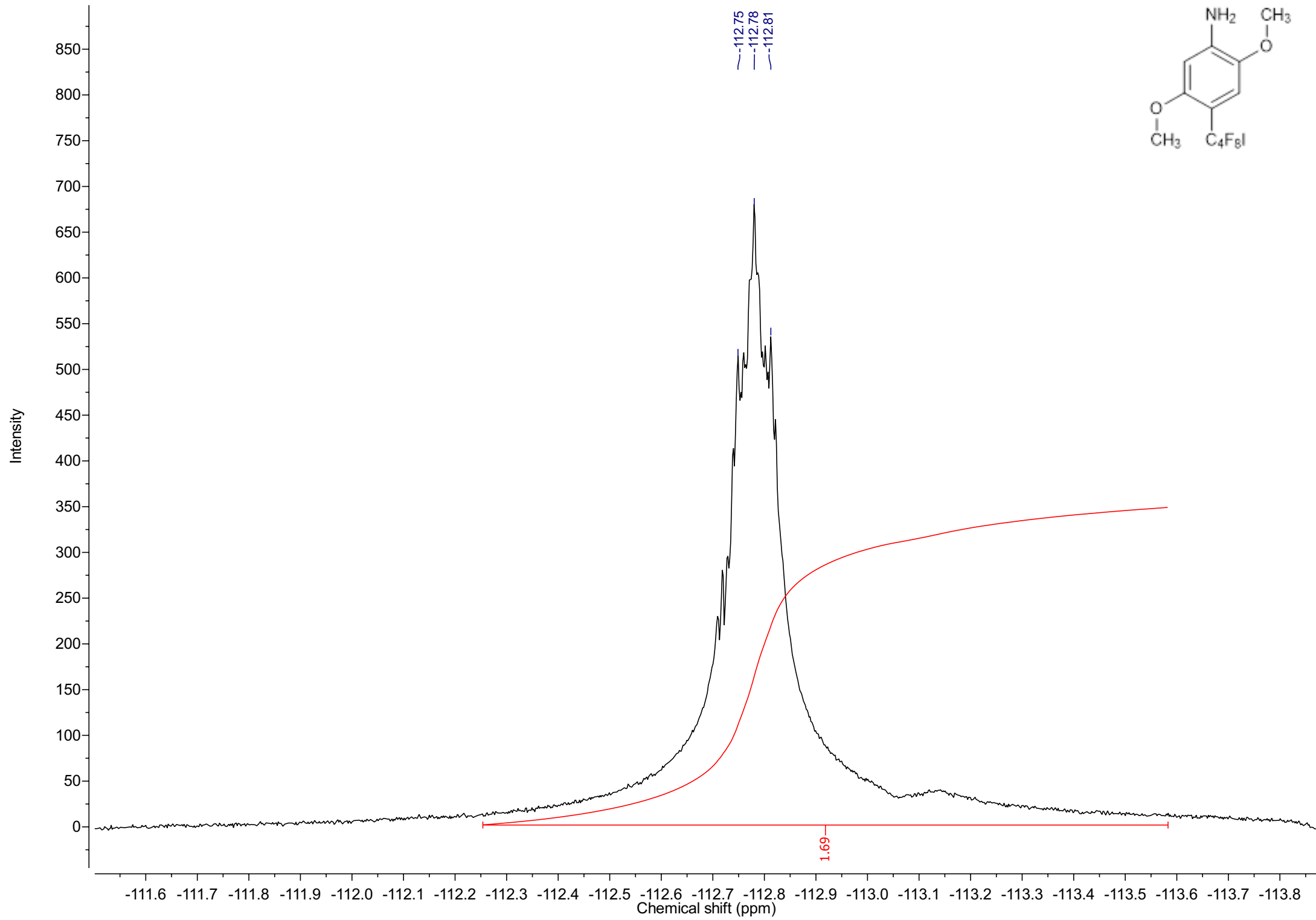






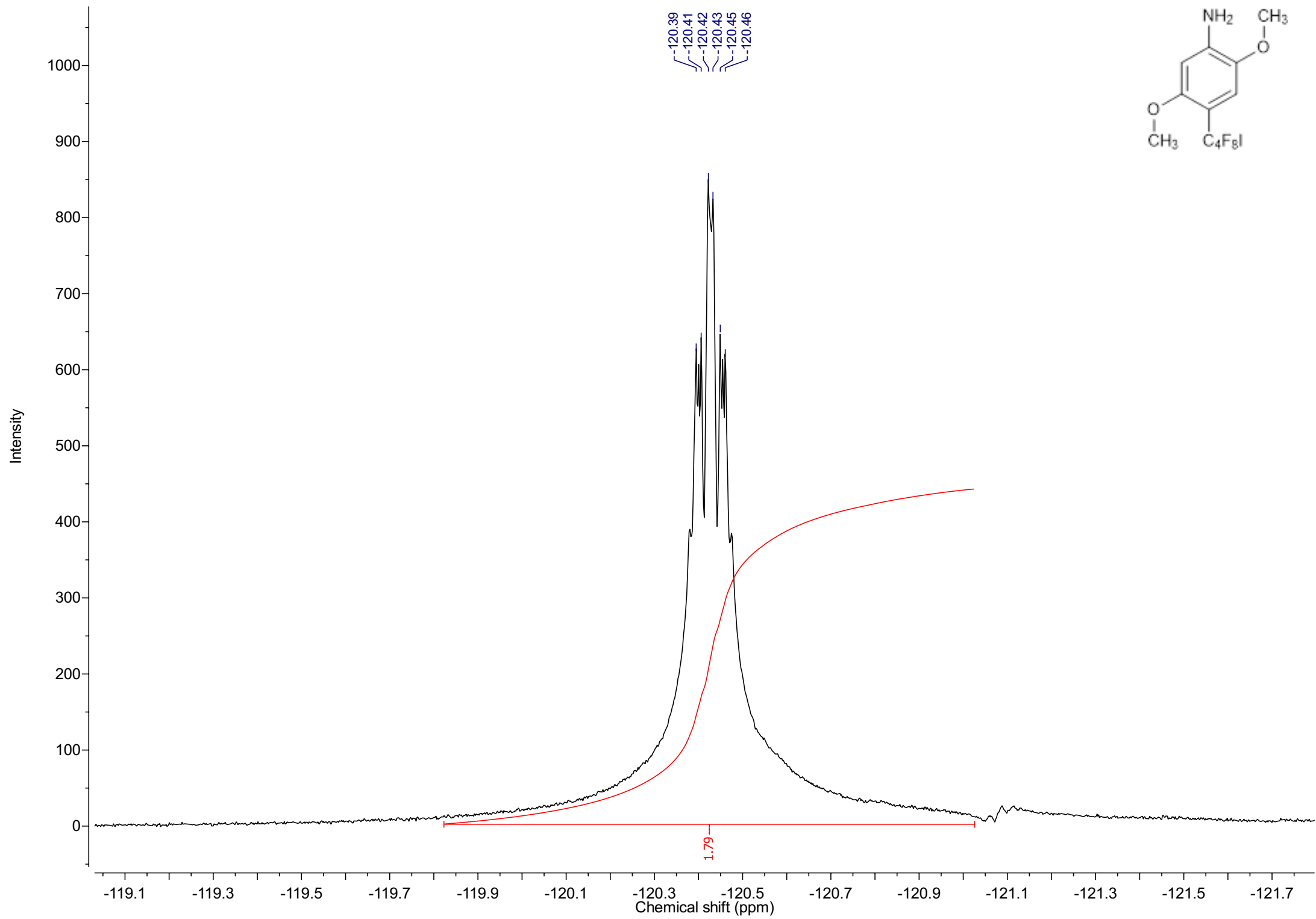


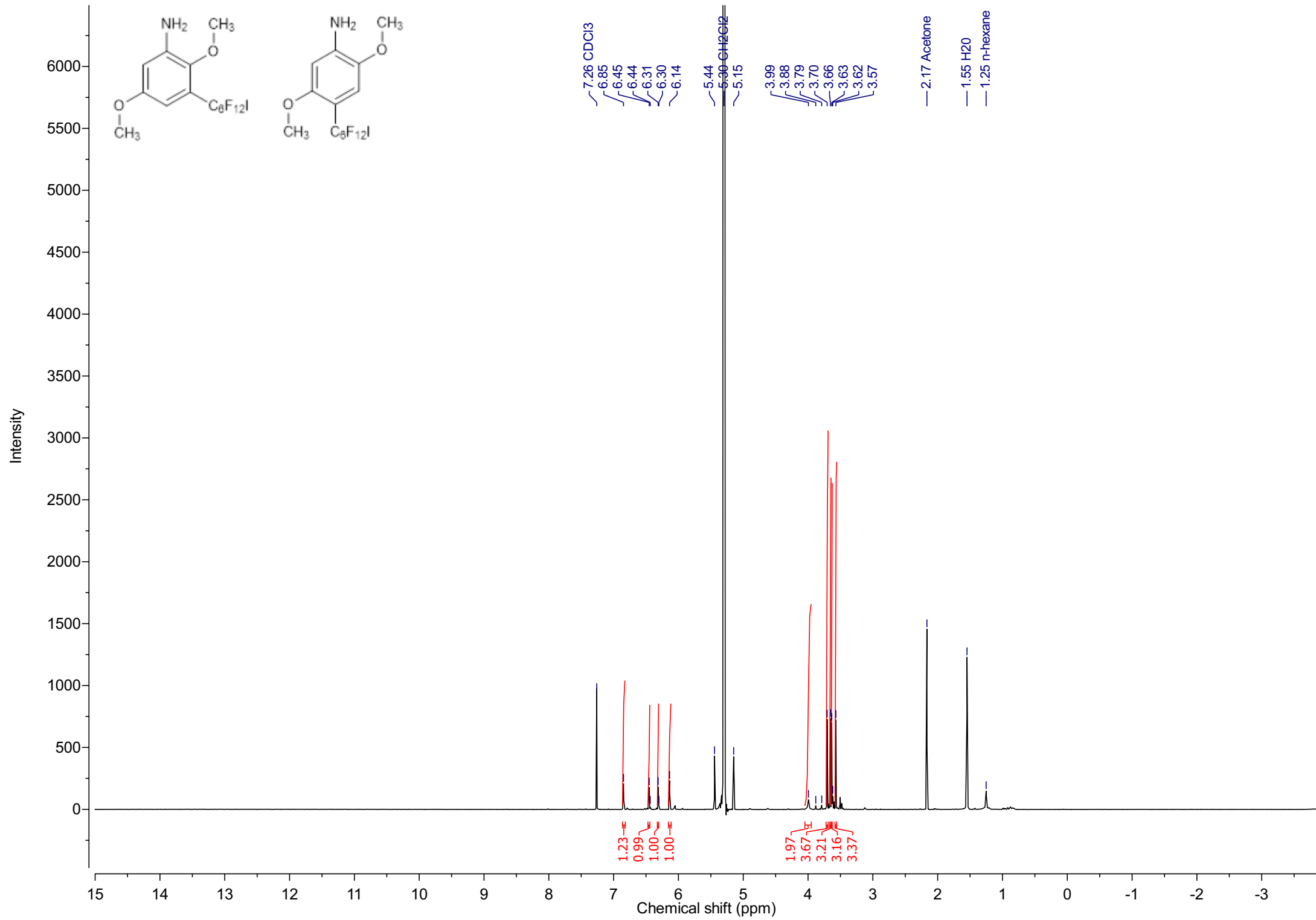


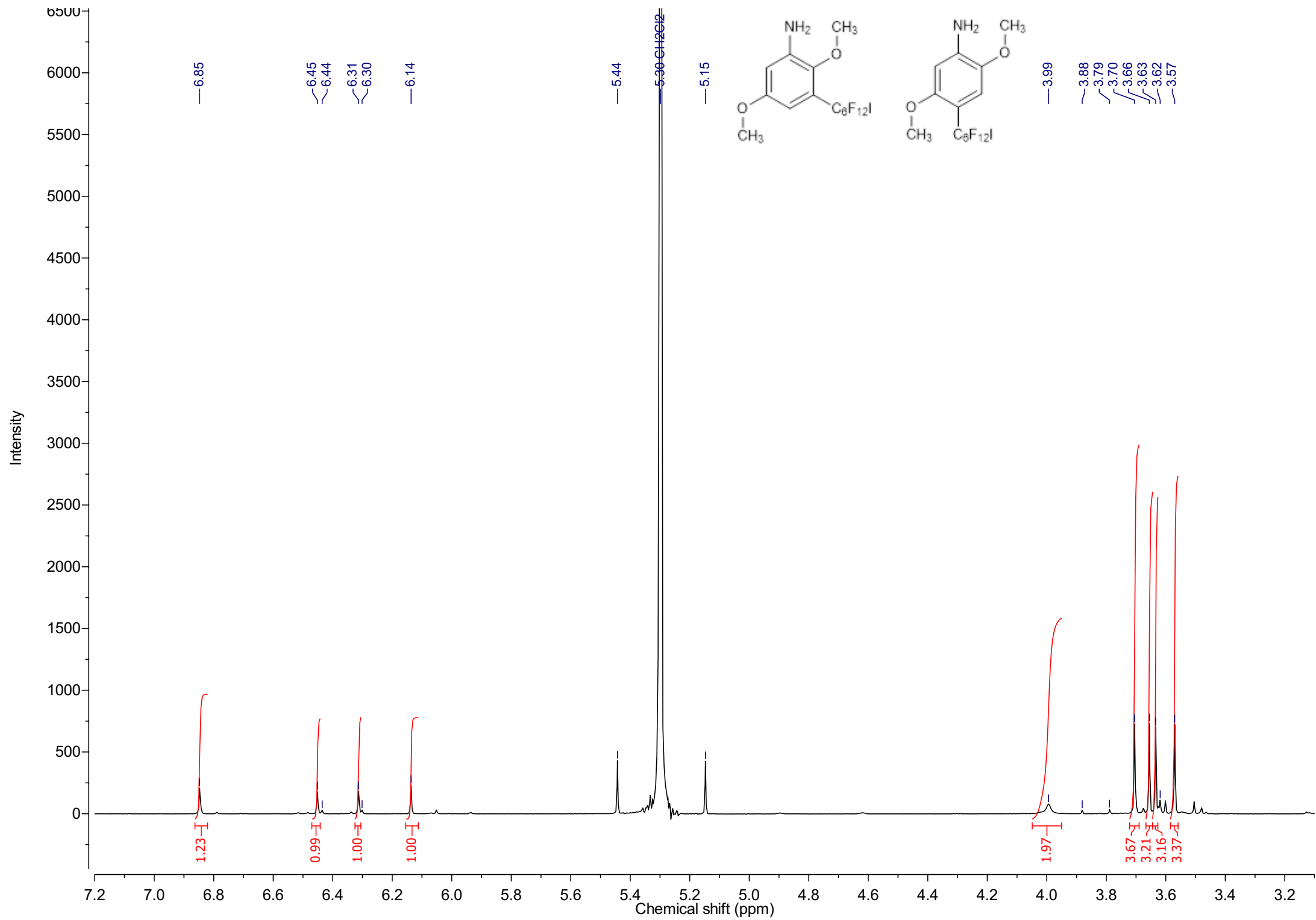


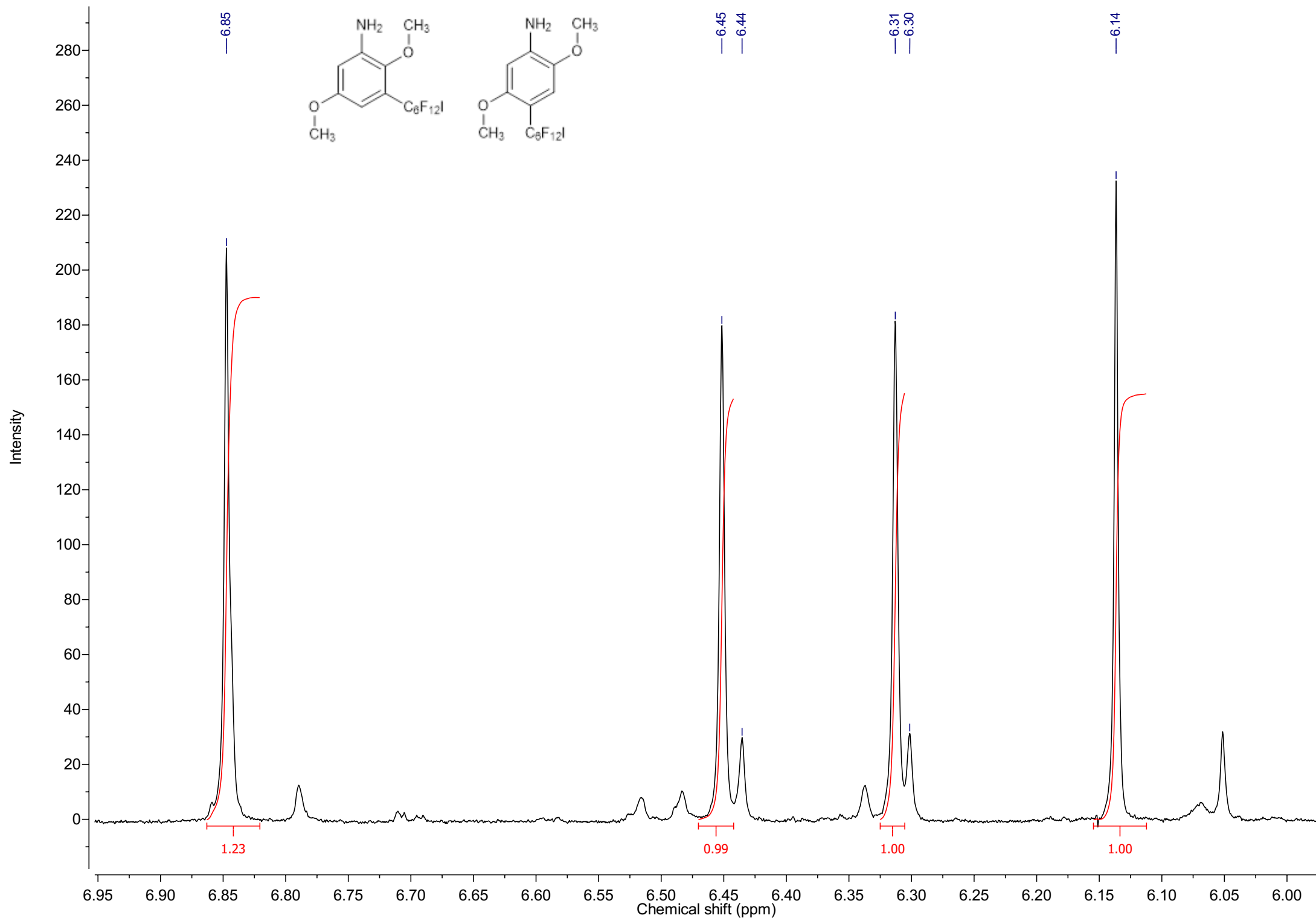
-112.75
-112.78
-112.81

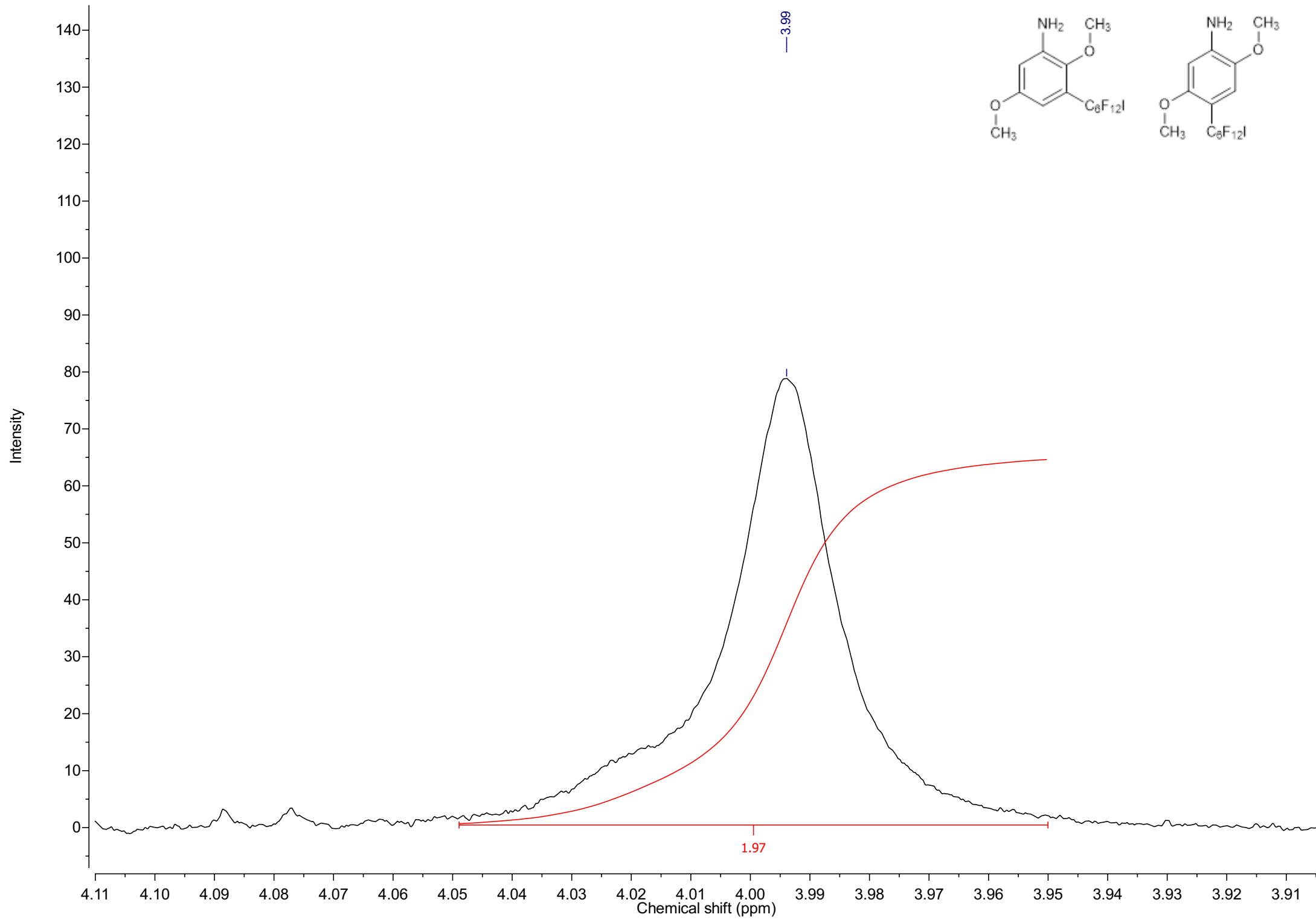
1.69

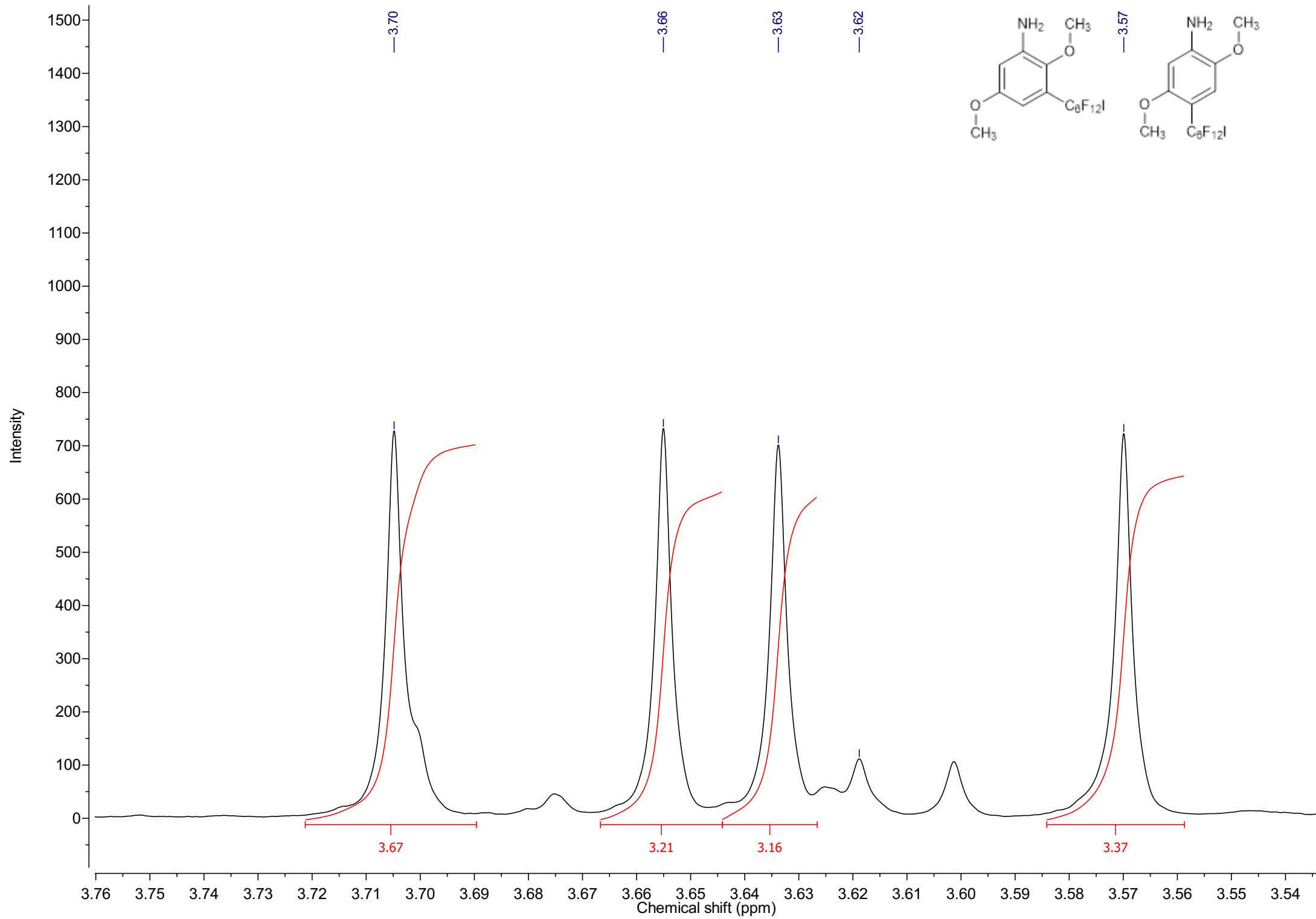


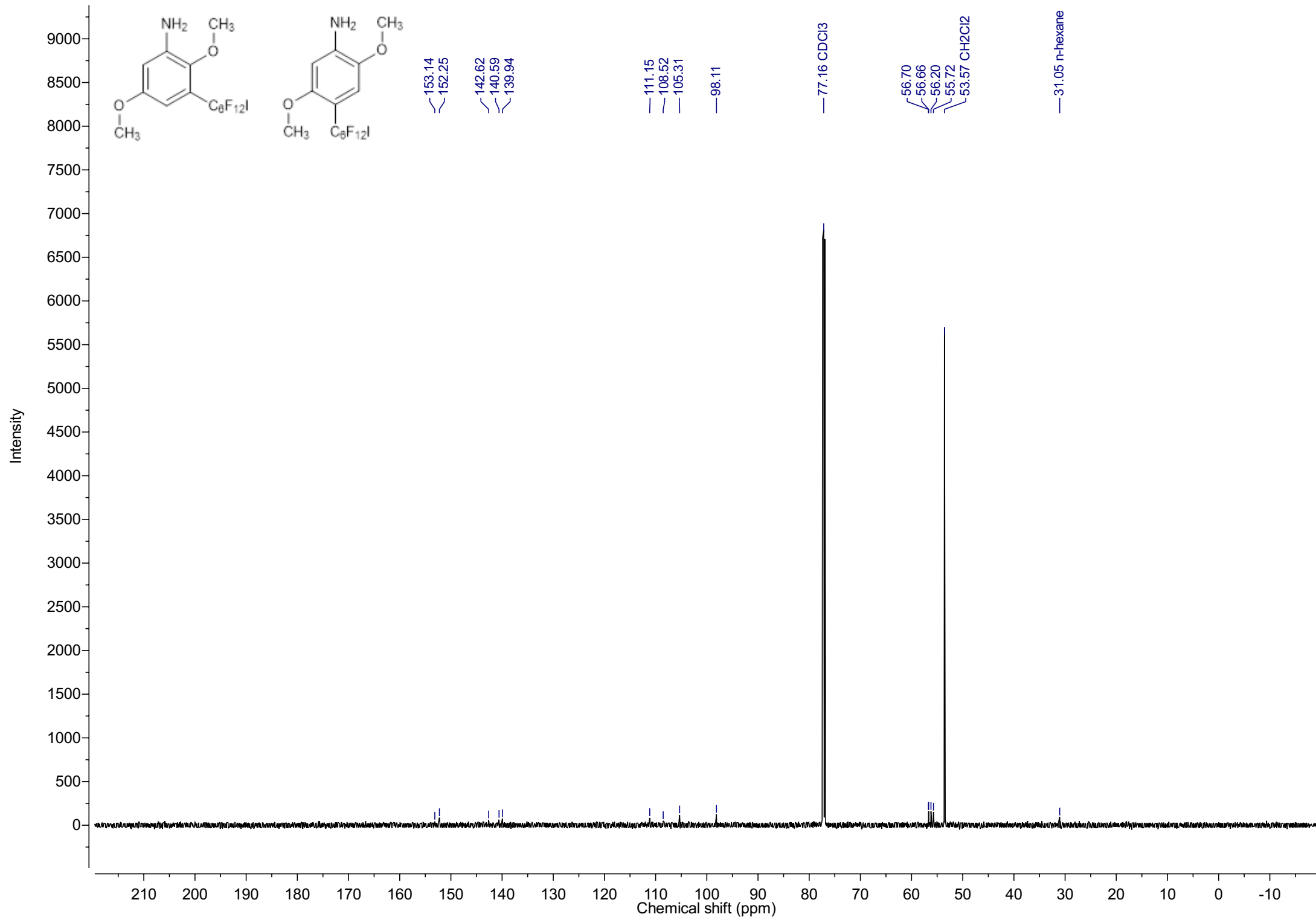


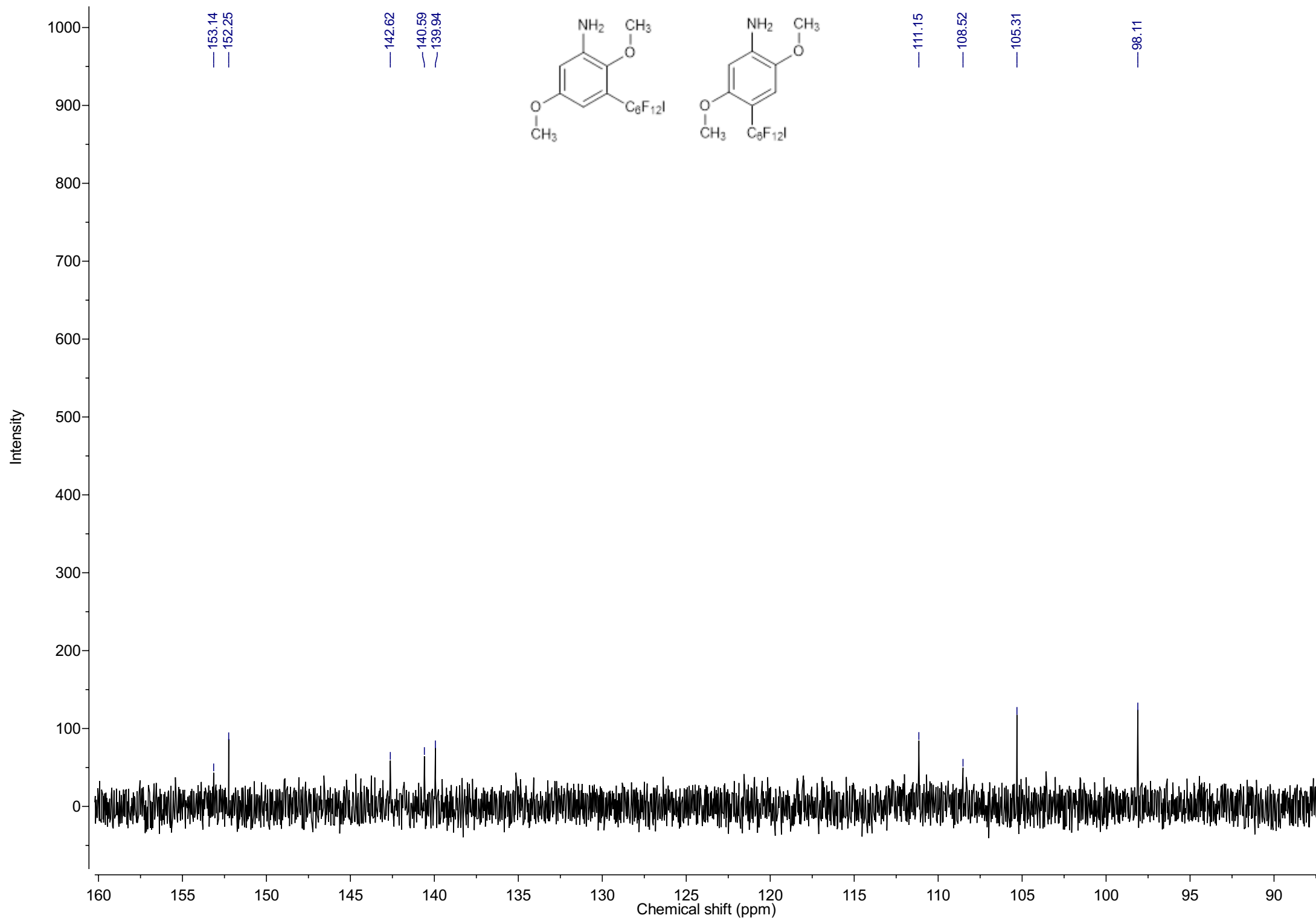


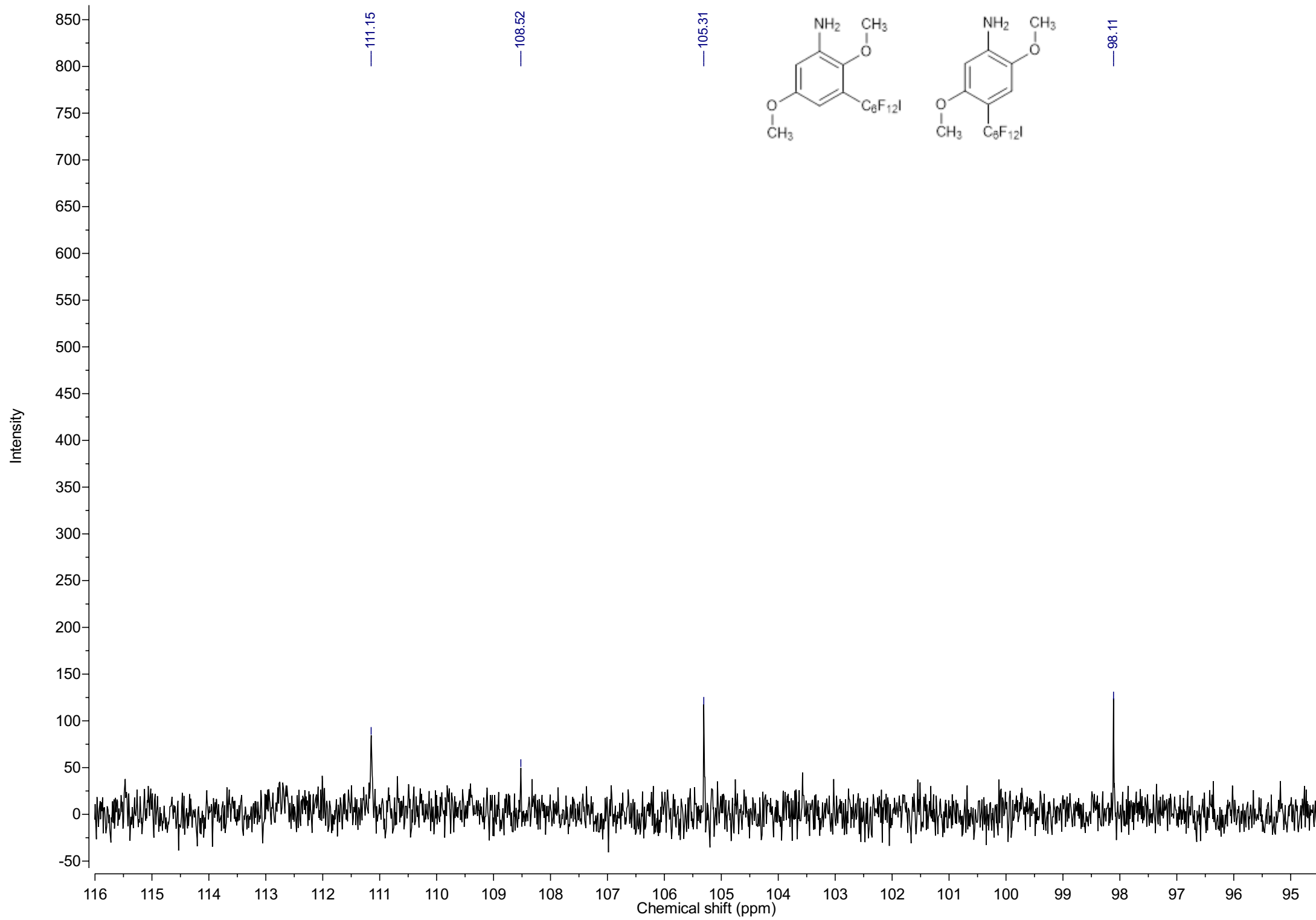


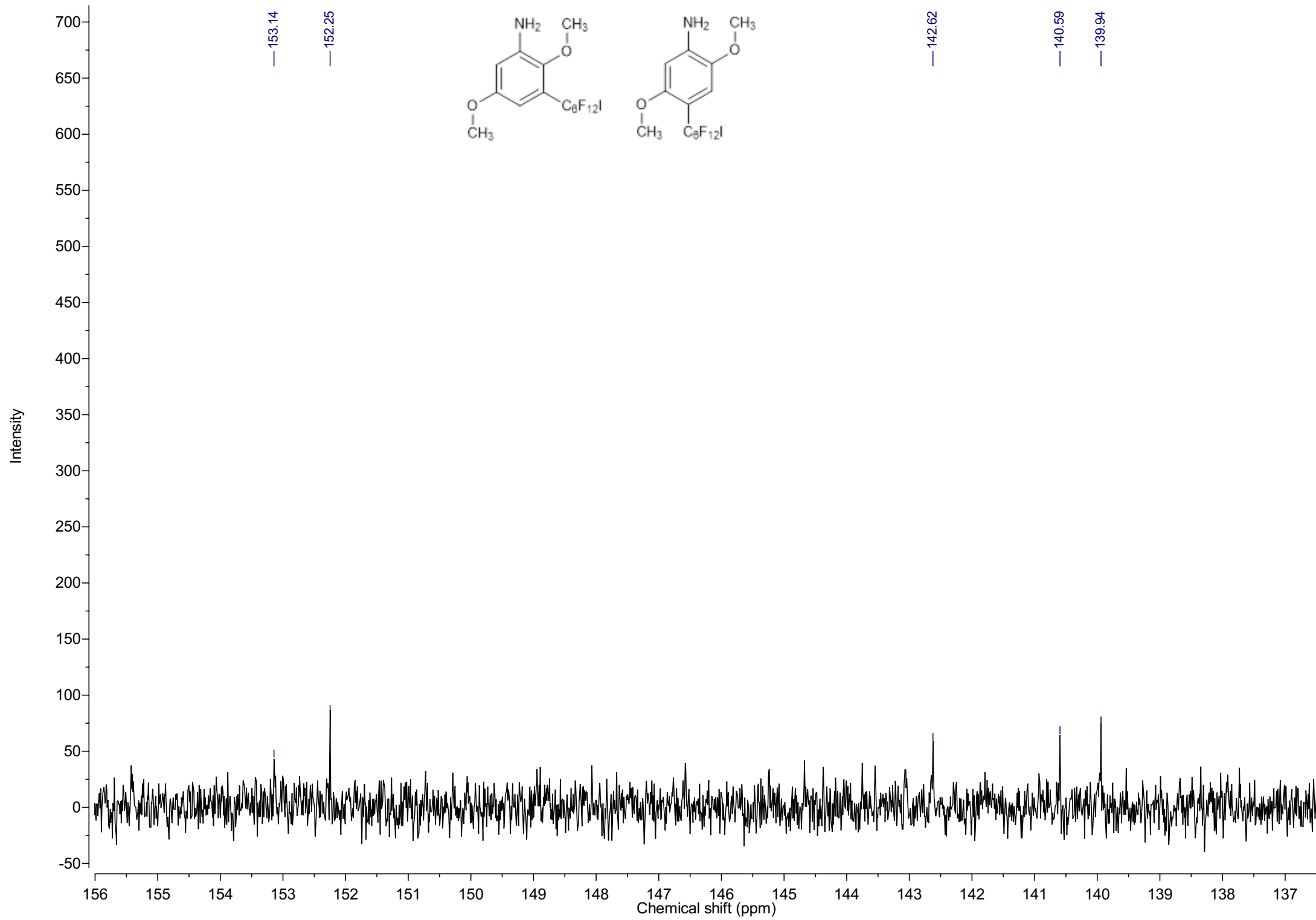


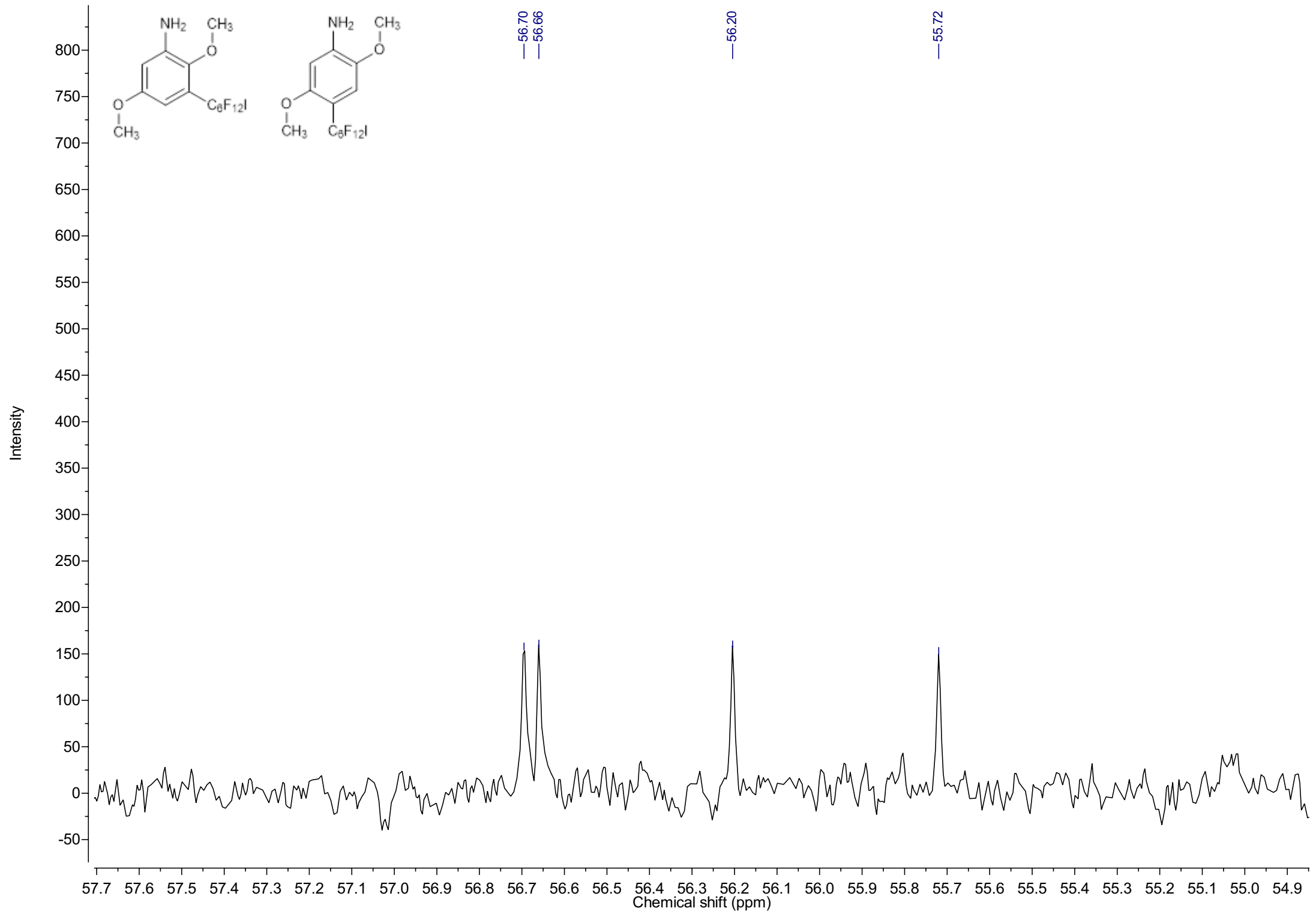


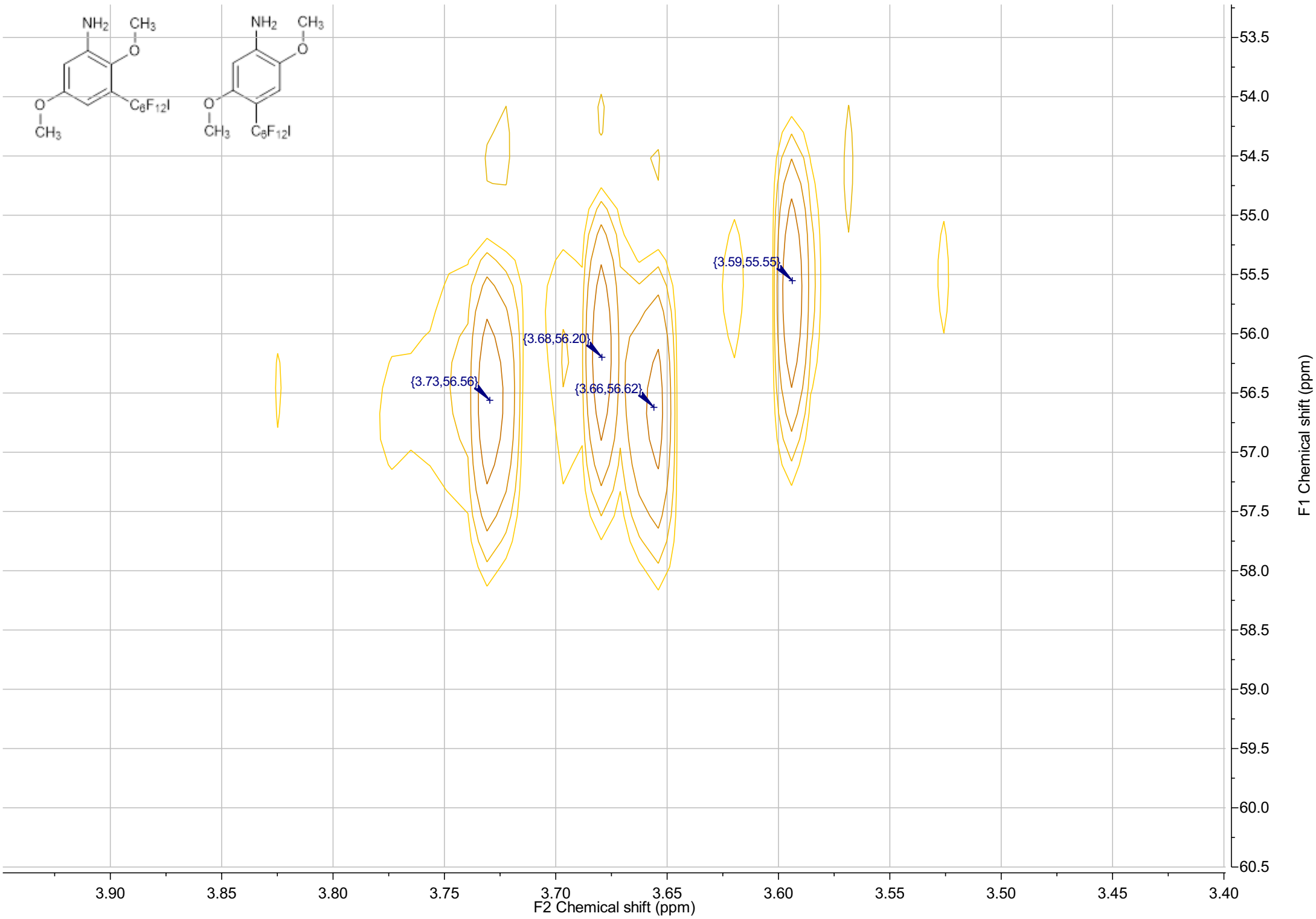


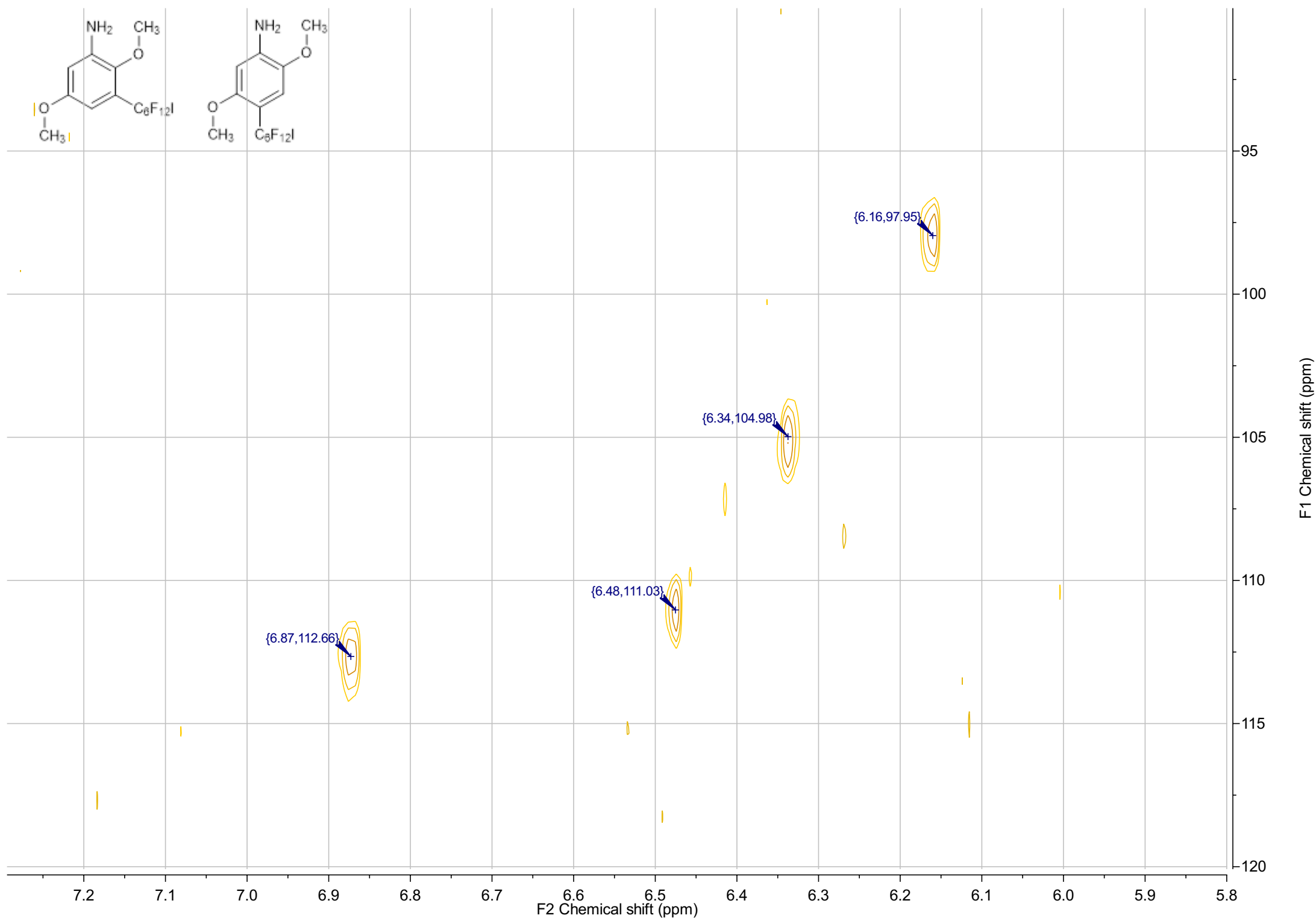
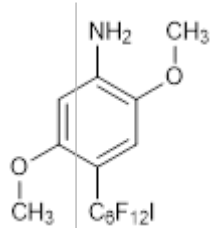
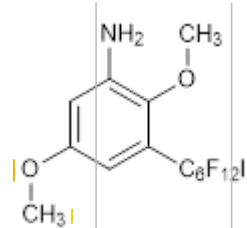


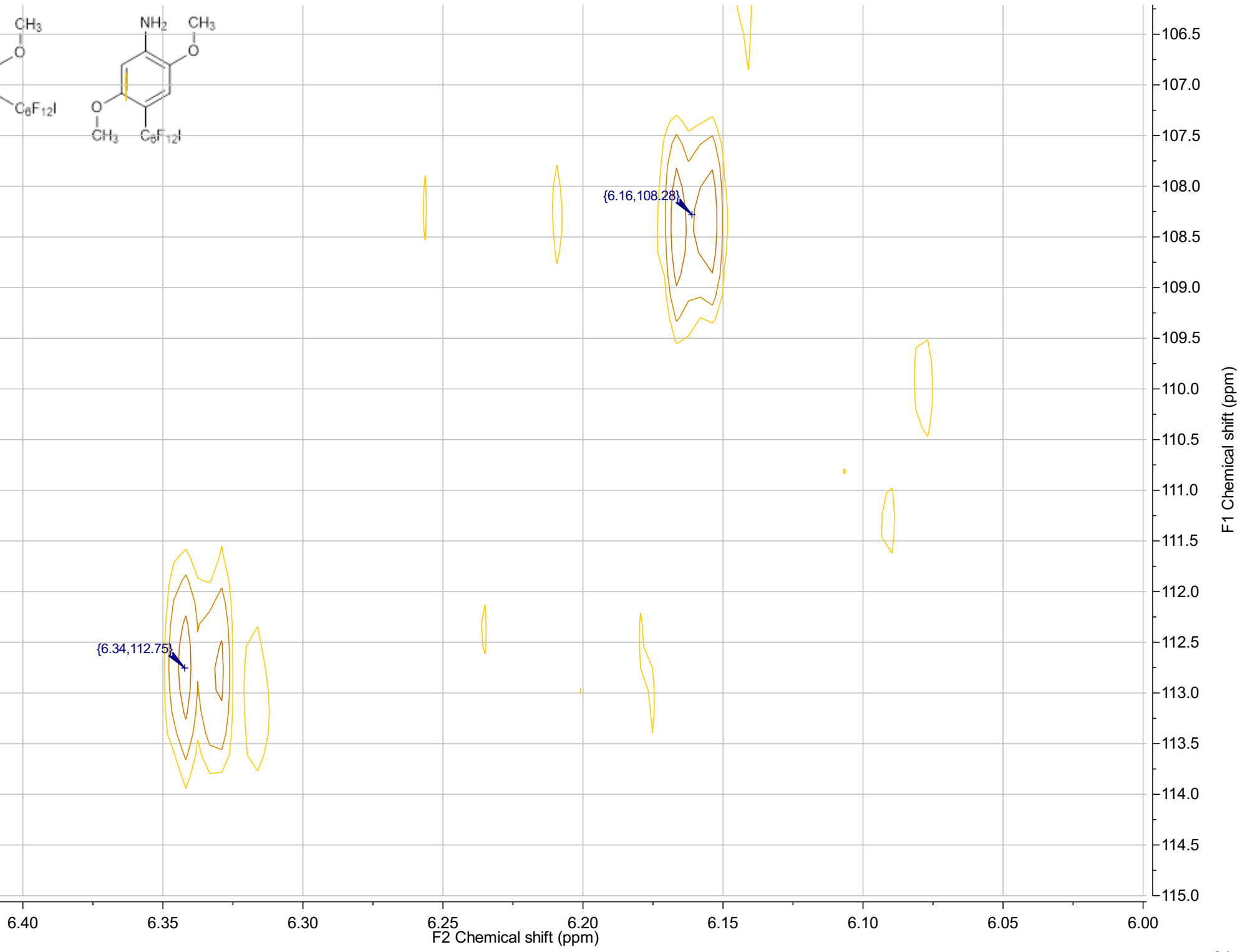
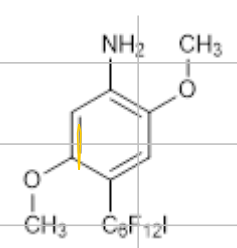
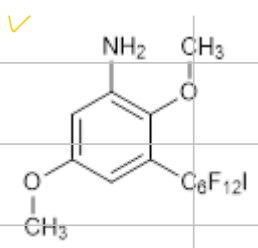


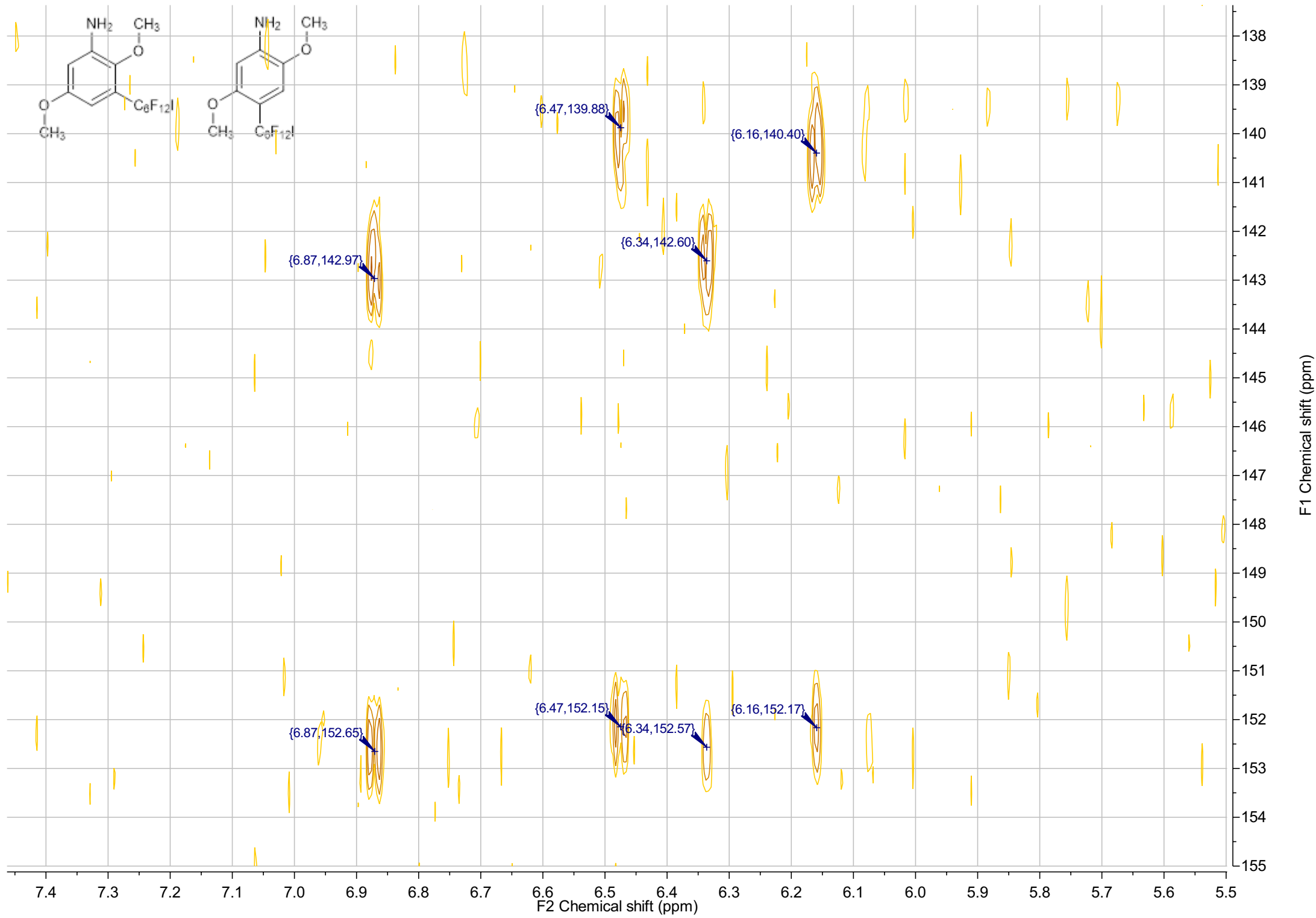


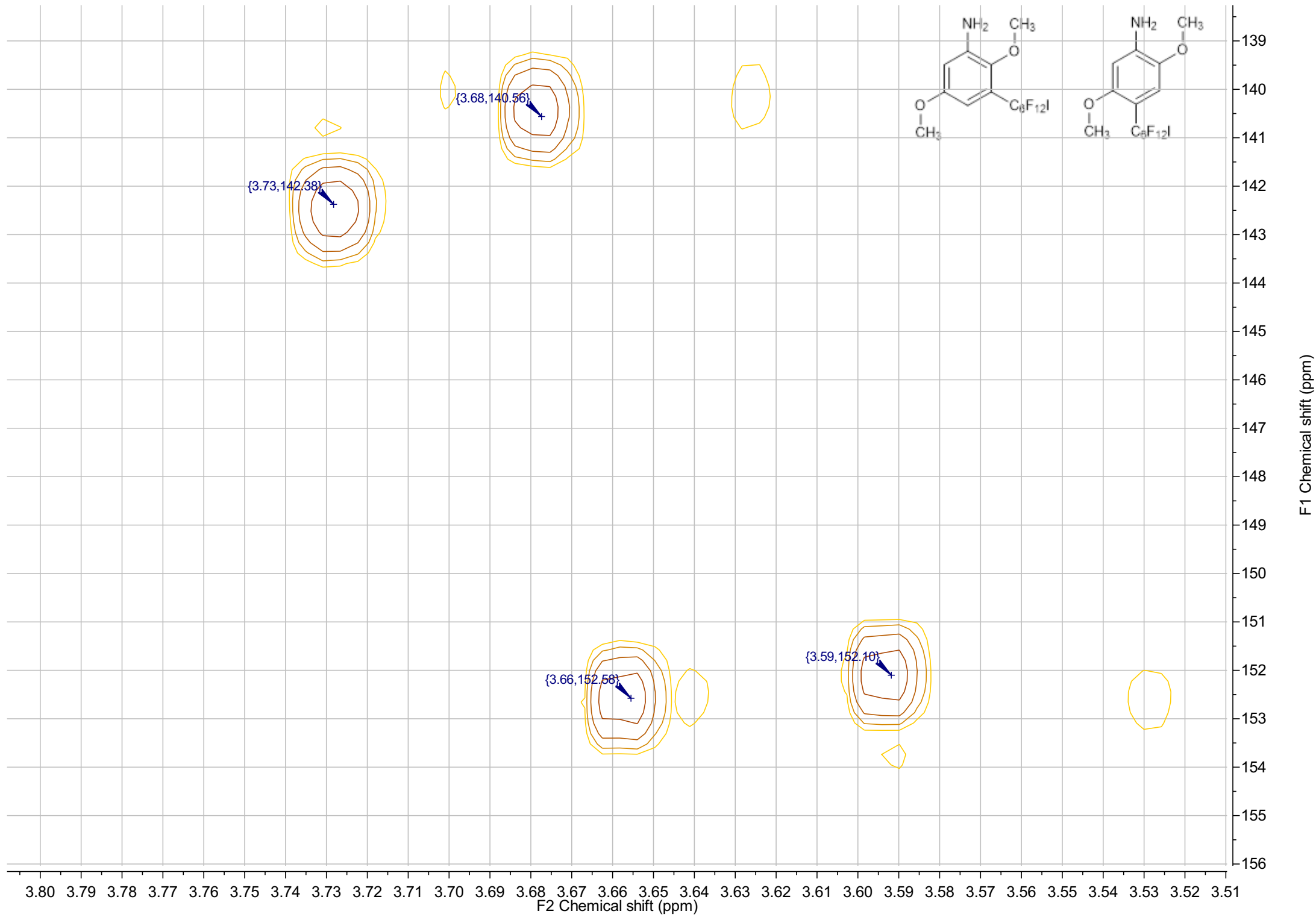


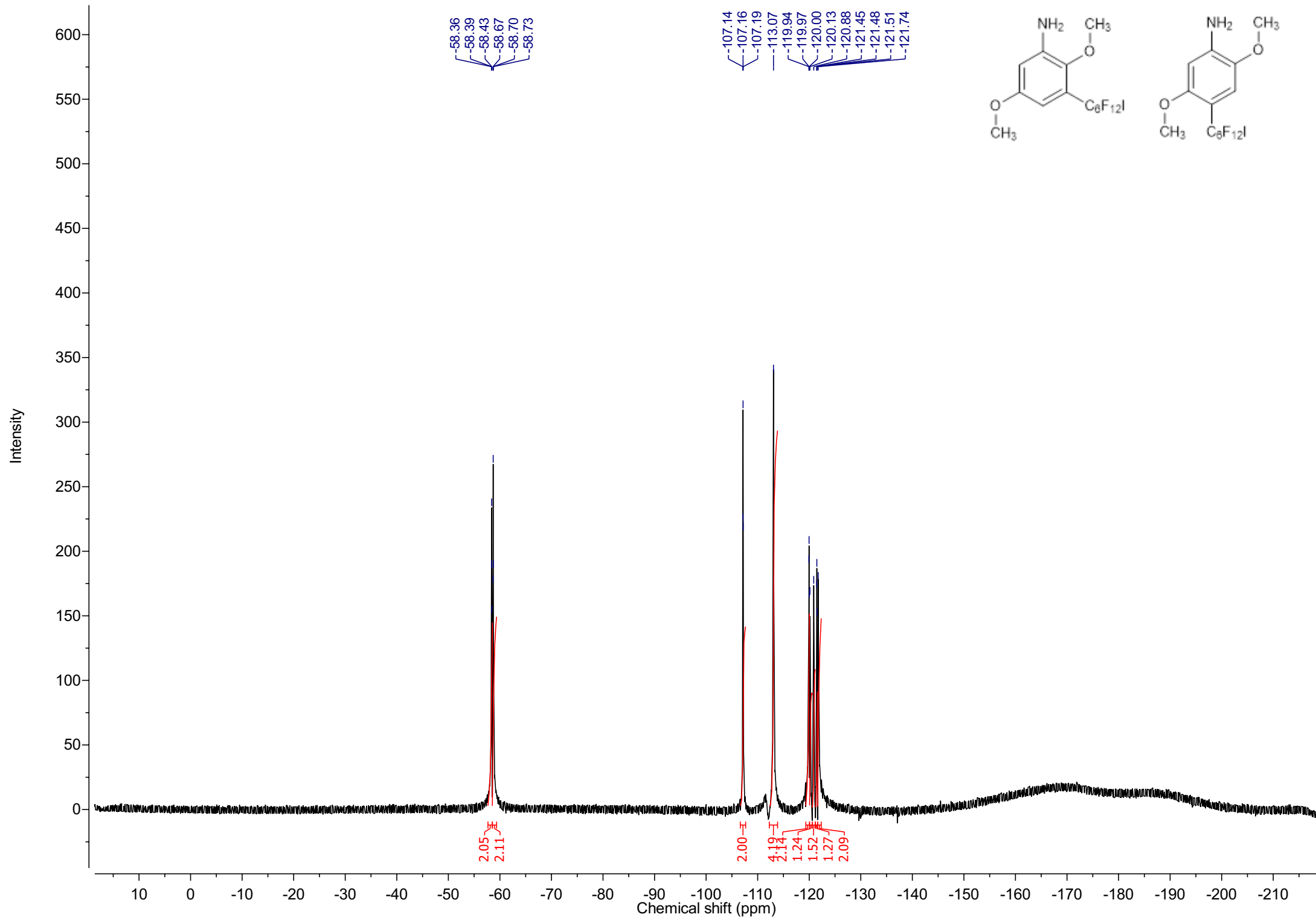


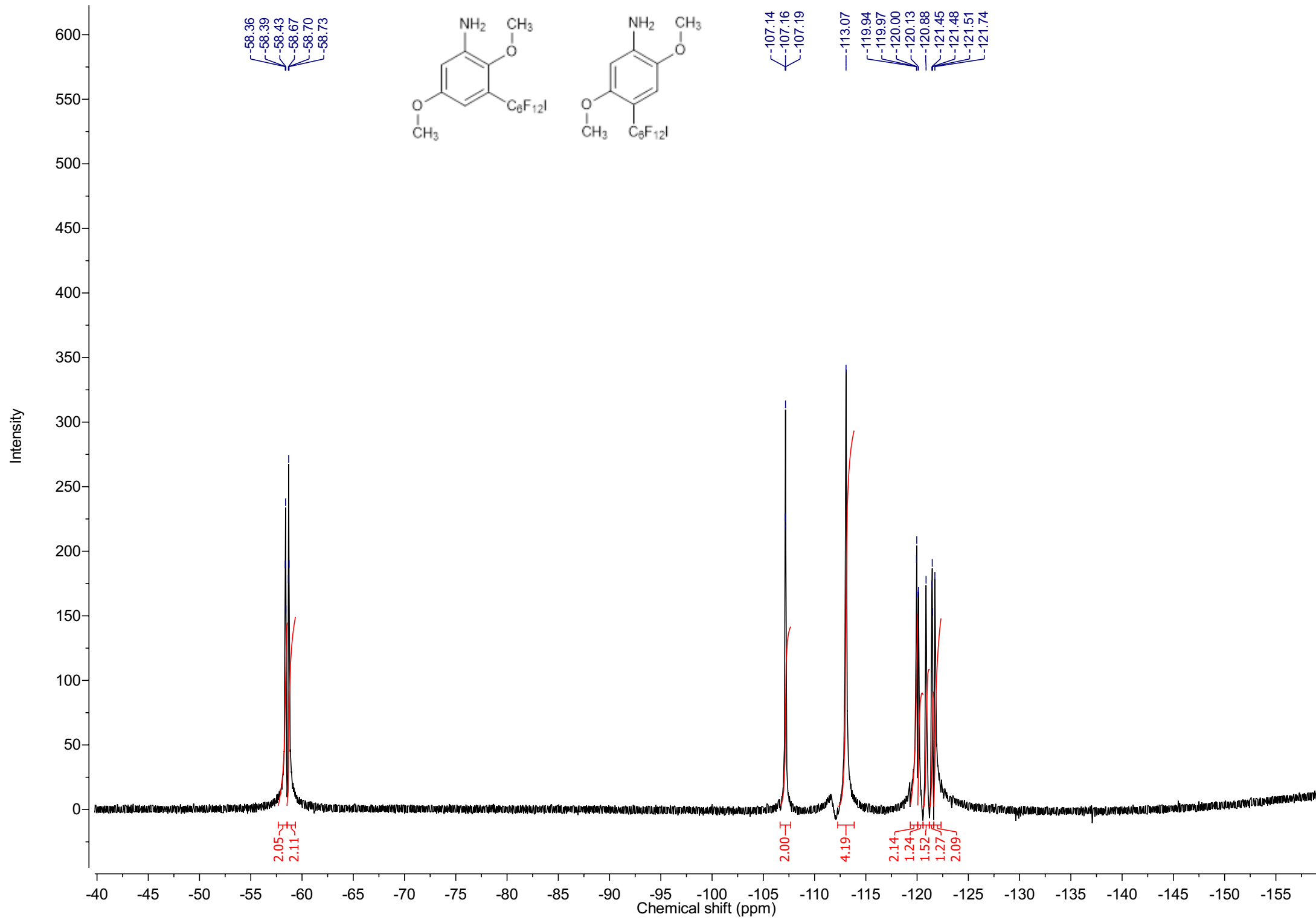


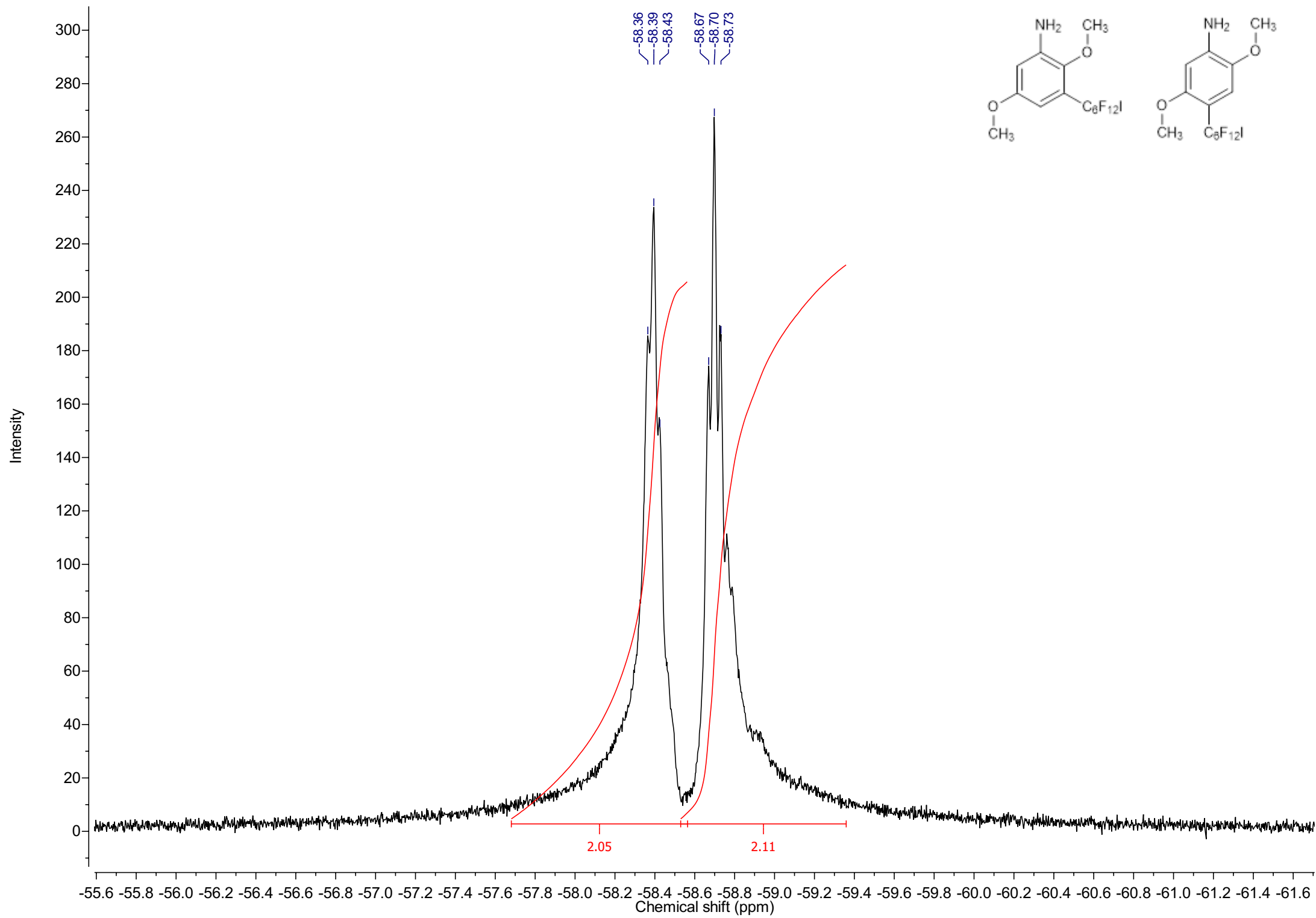


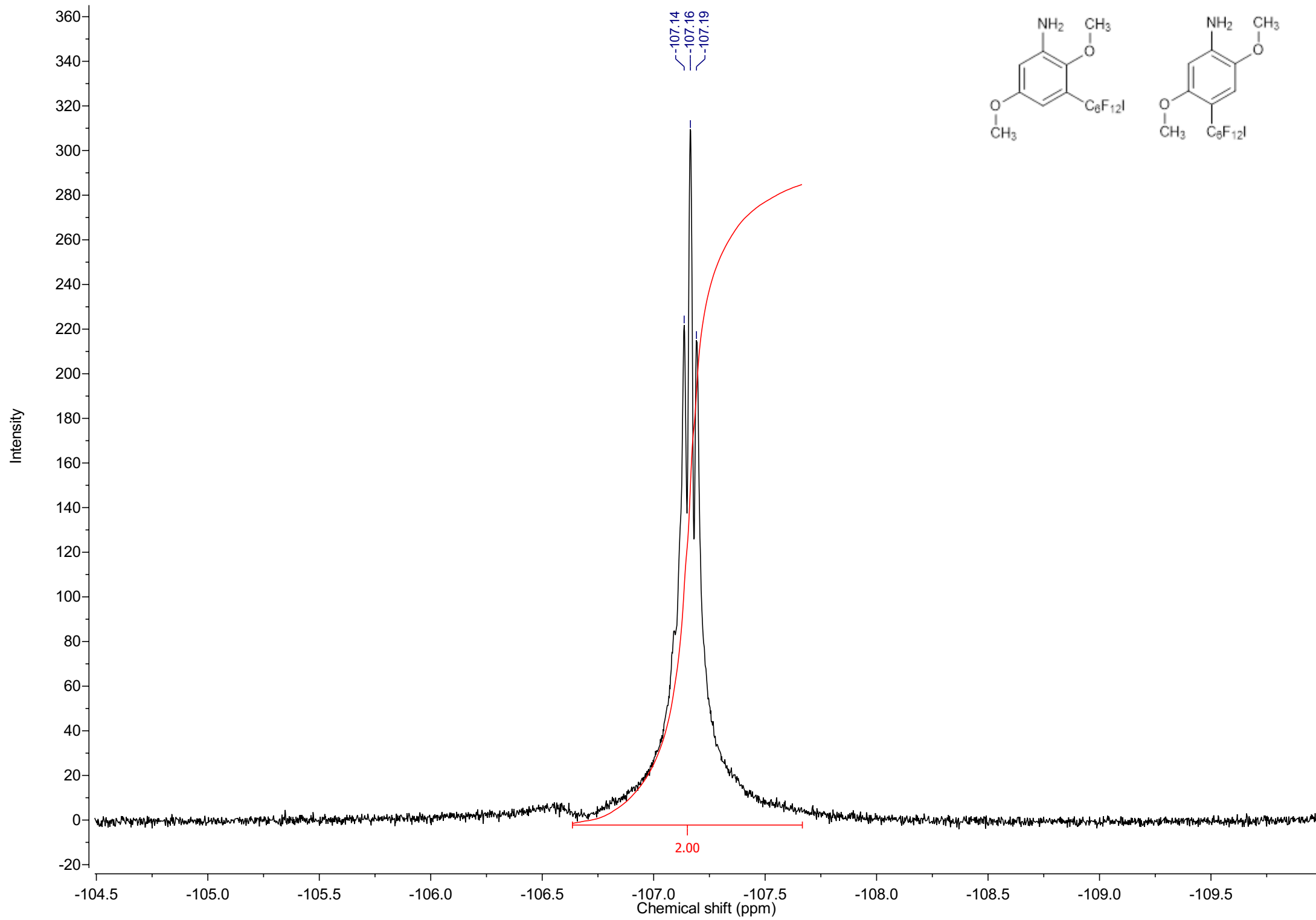


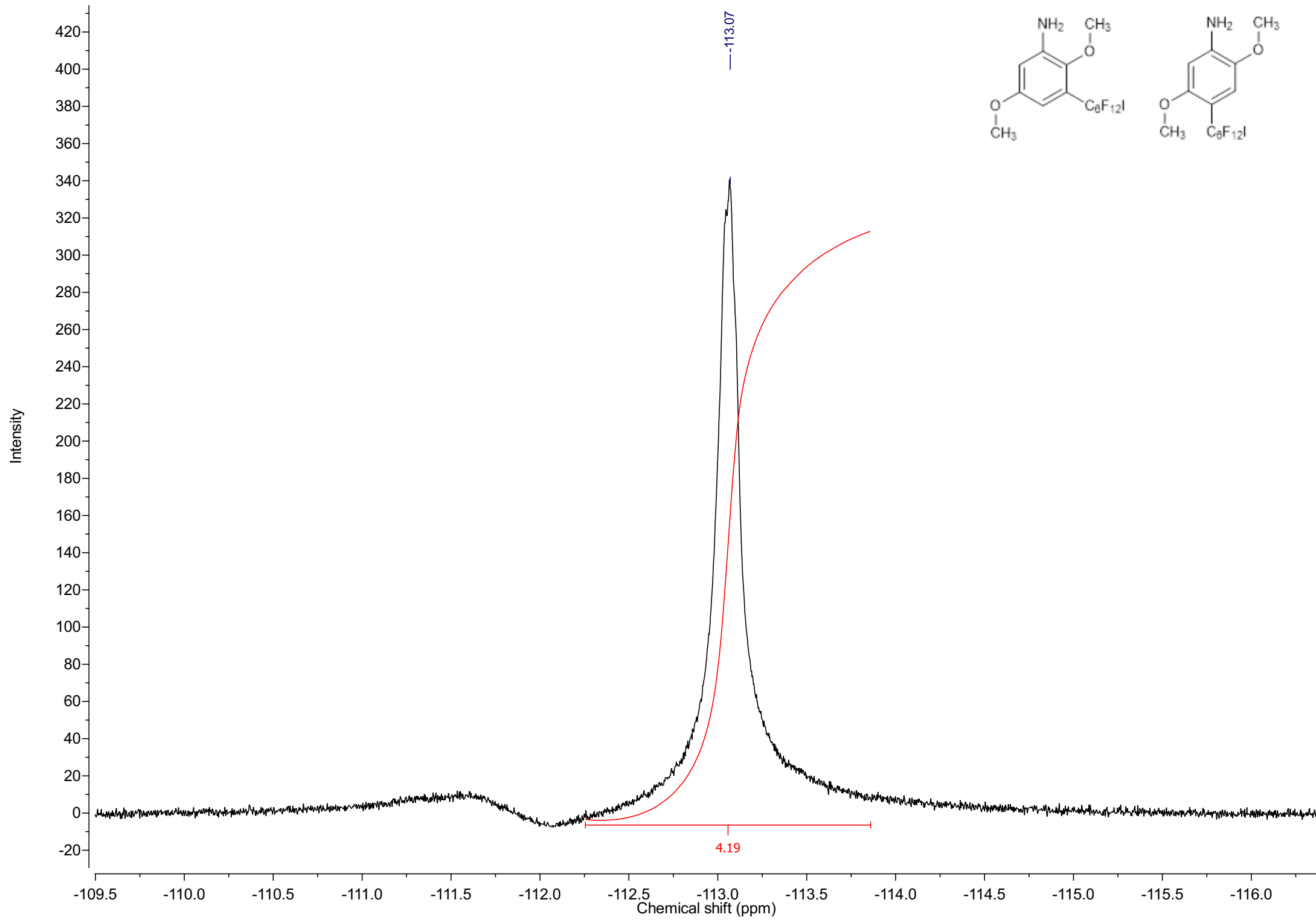


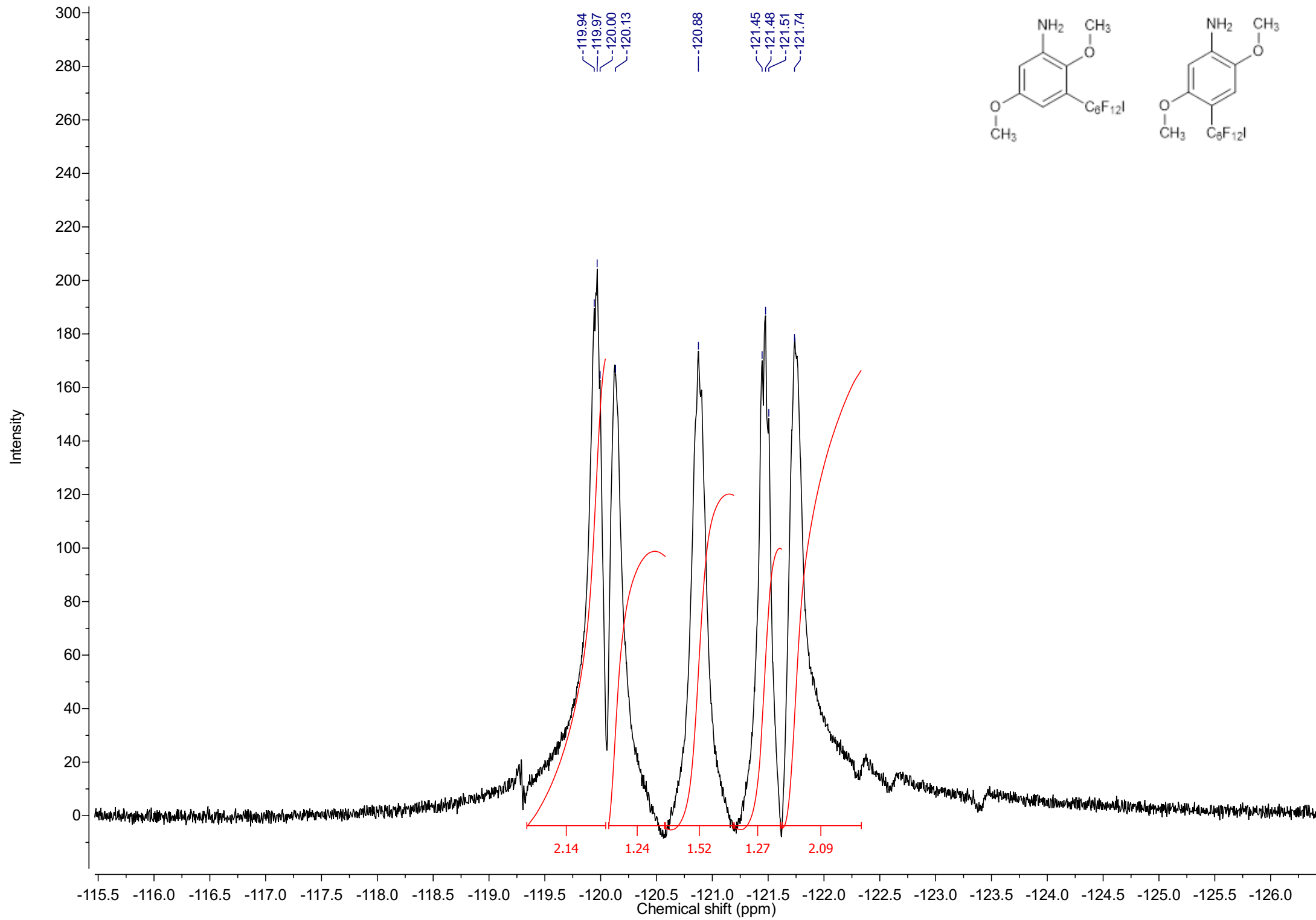


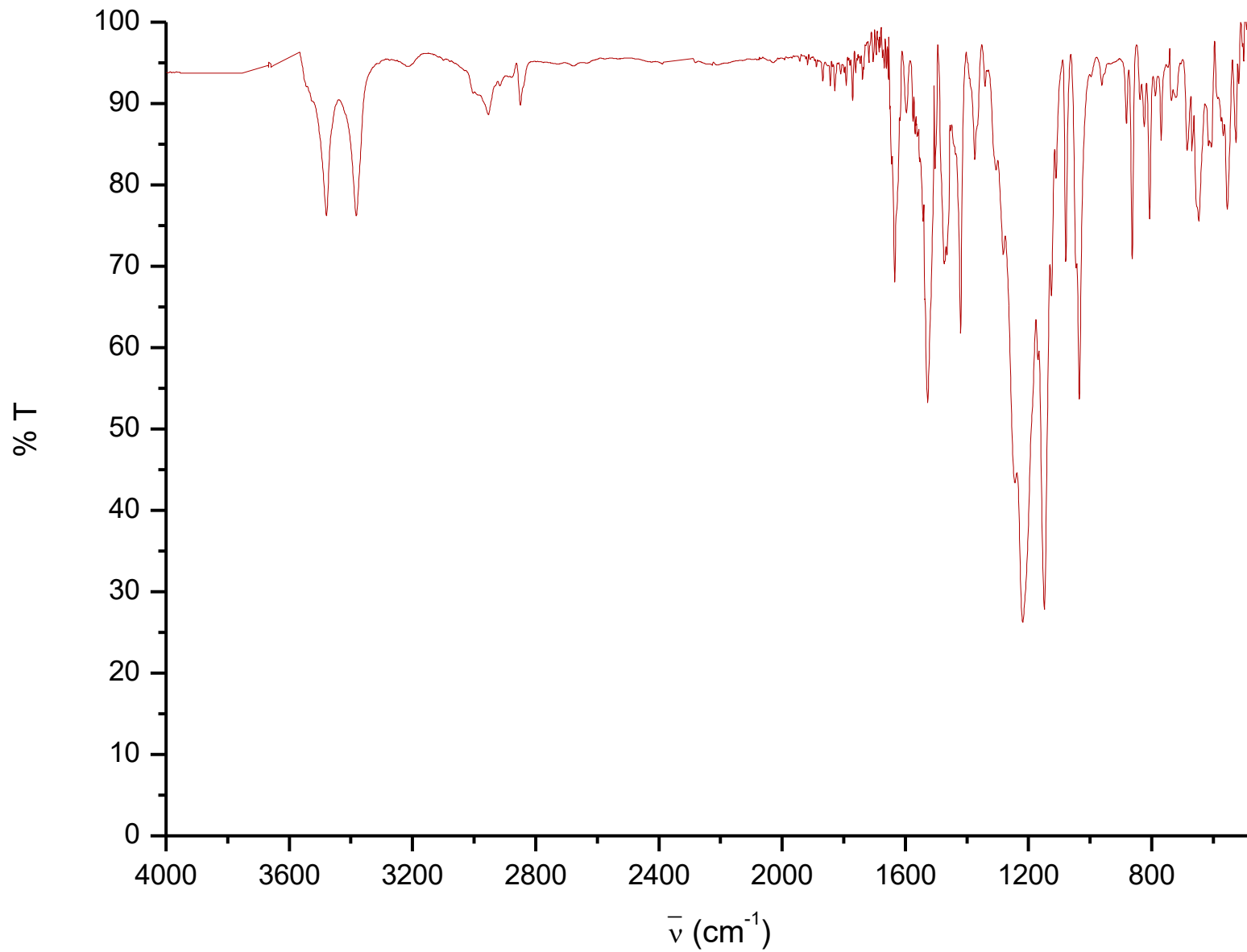
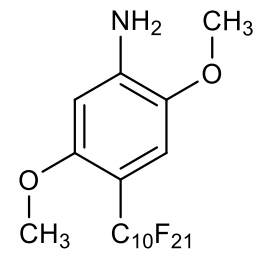


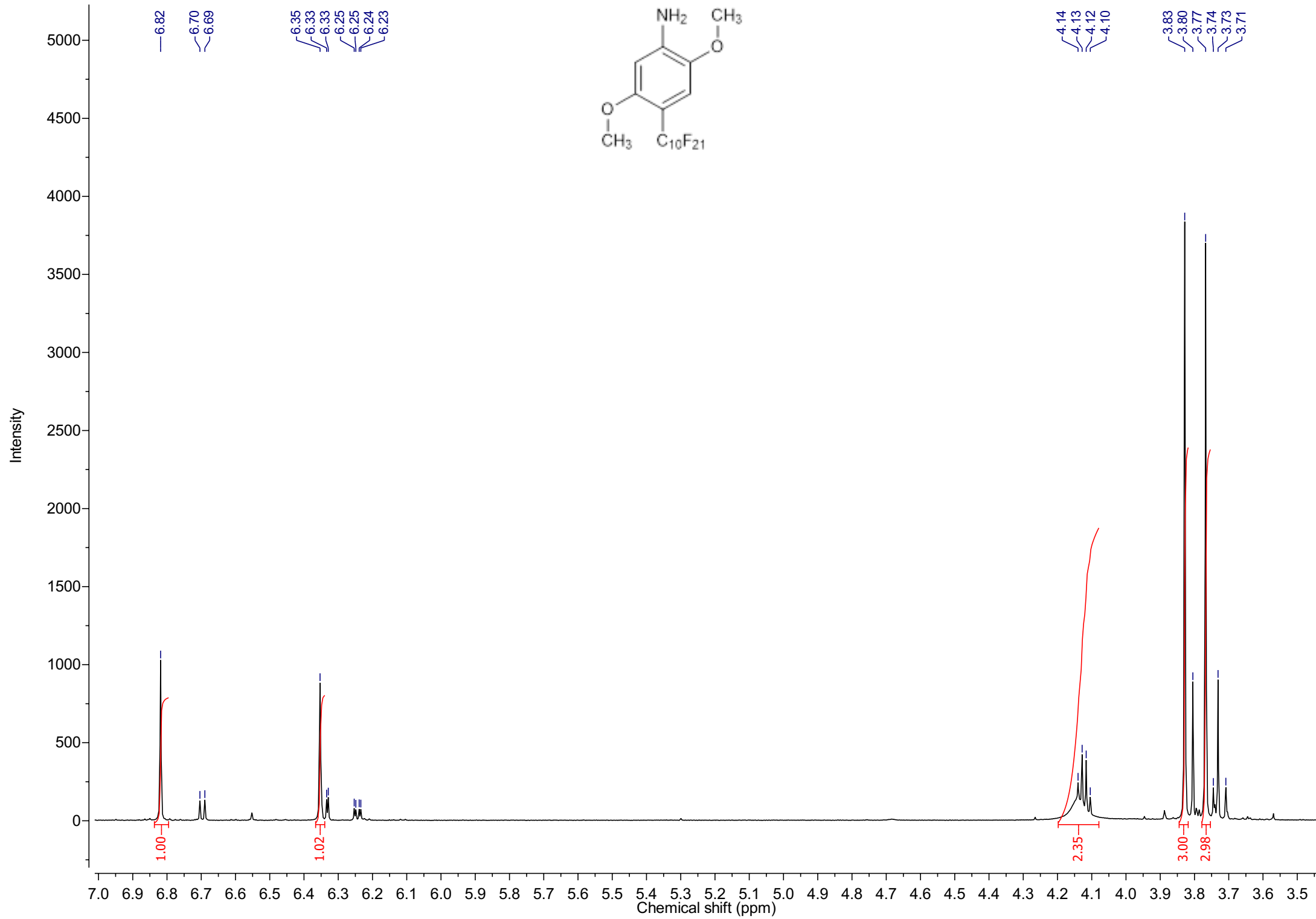


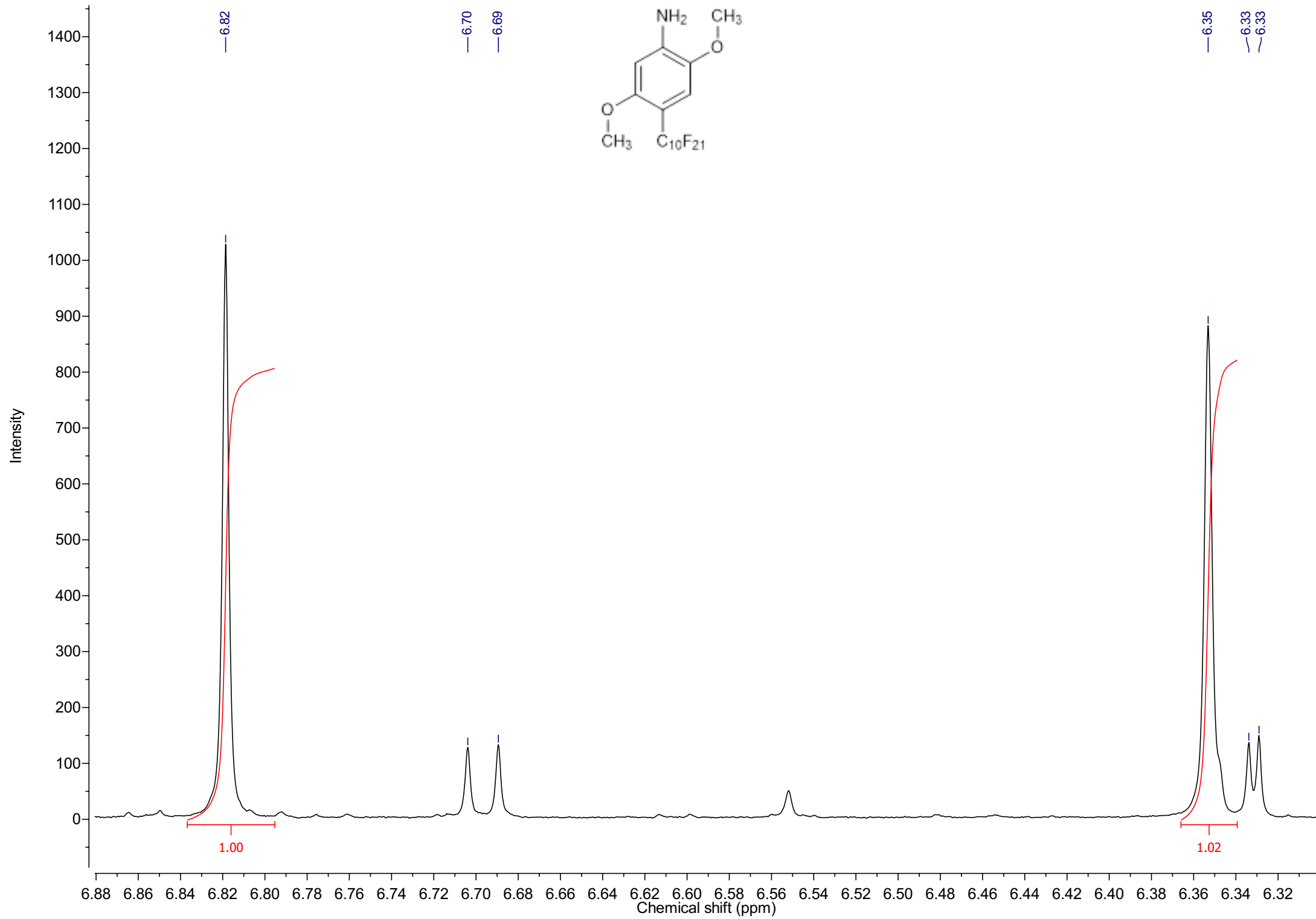


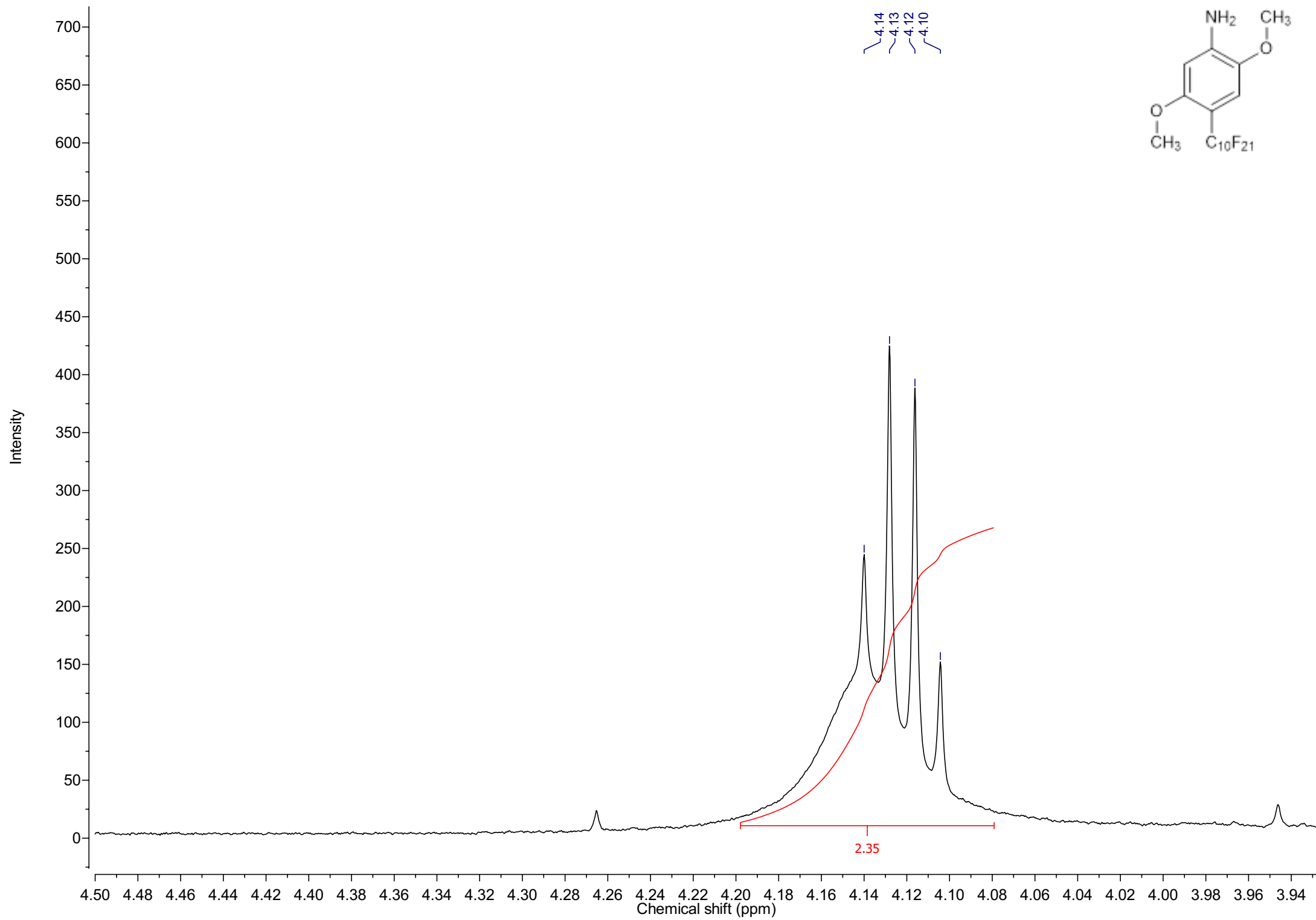


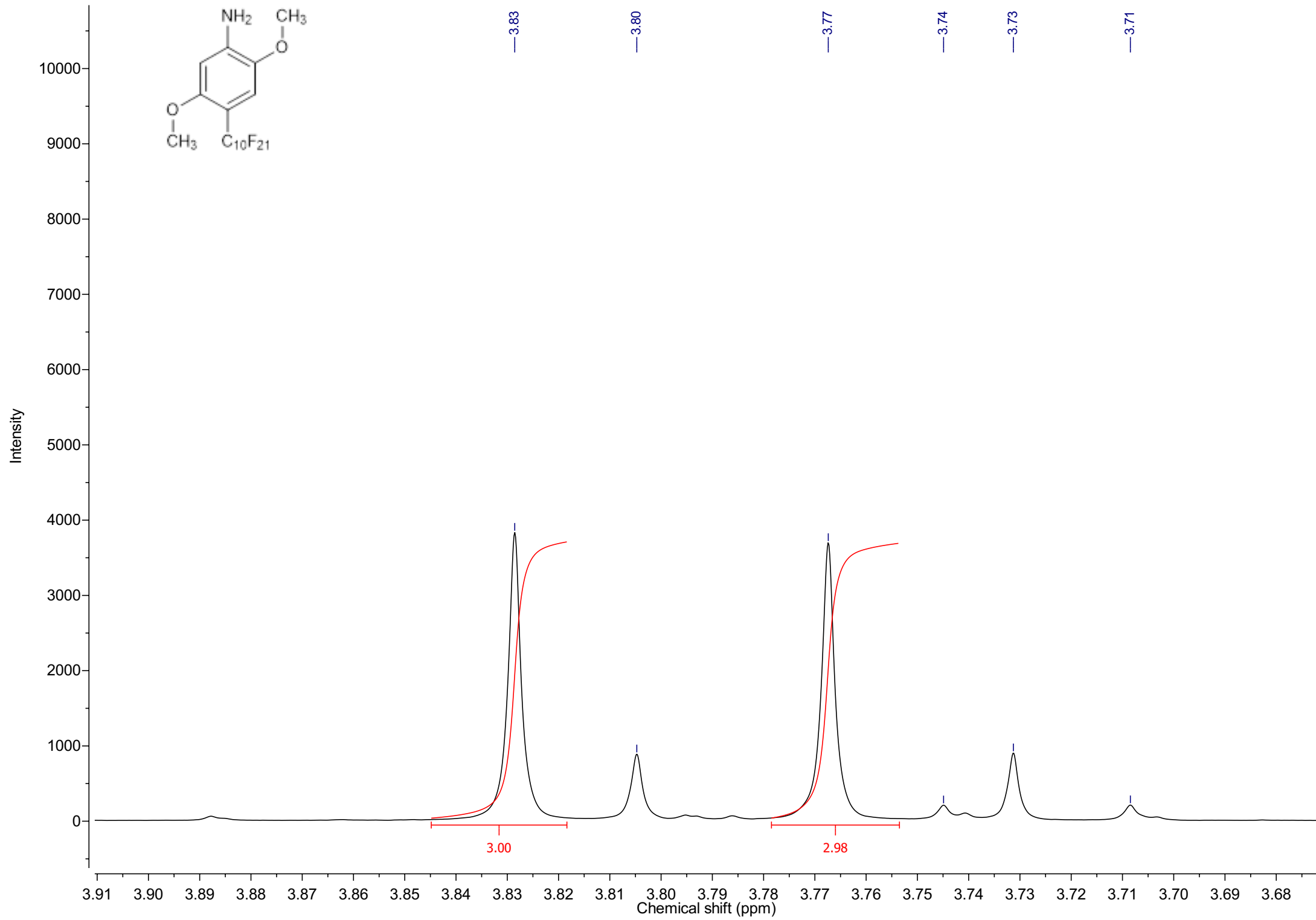


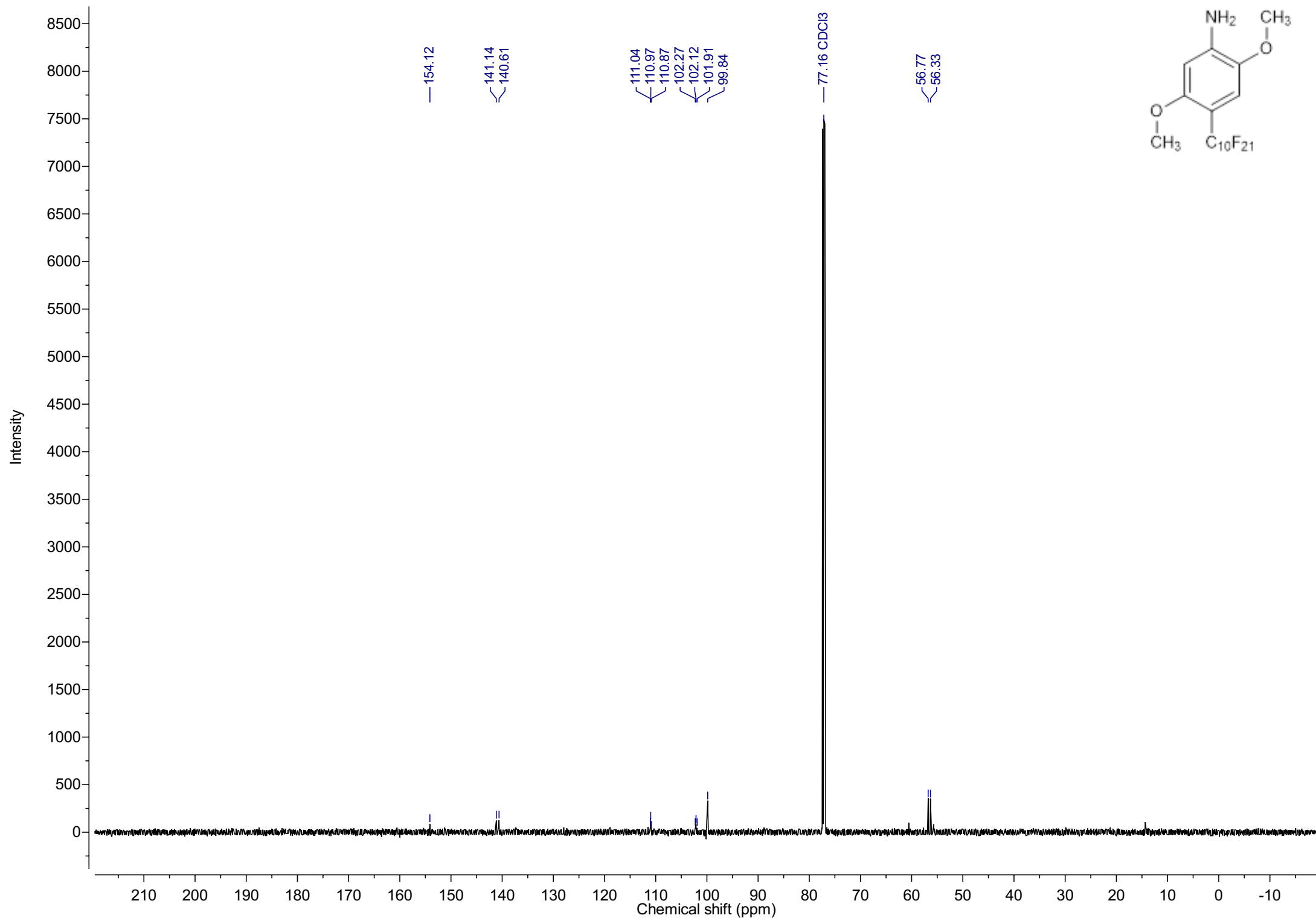


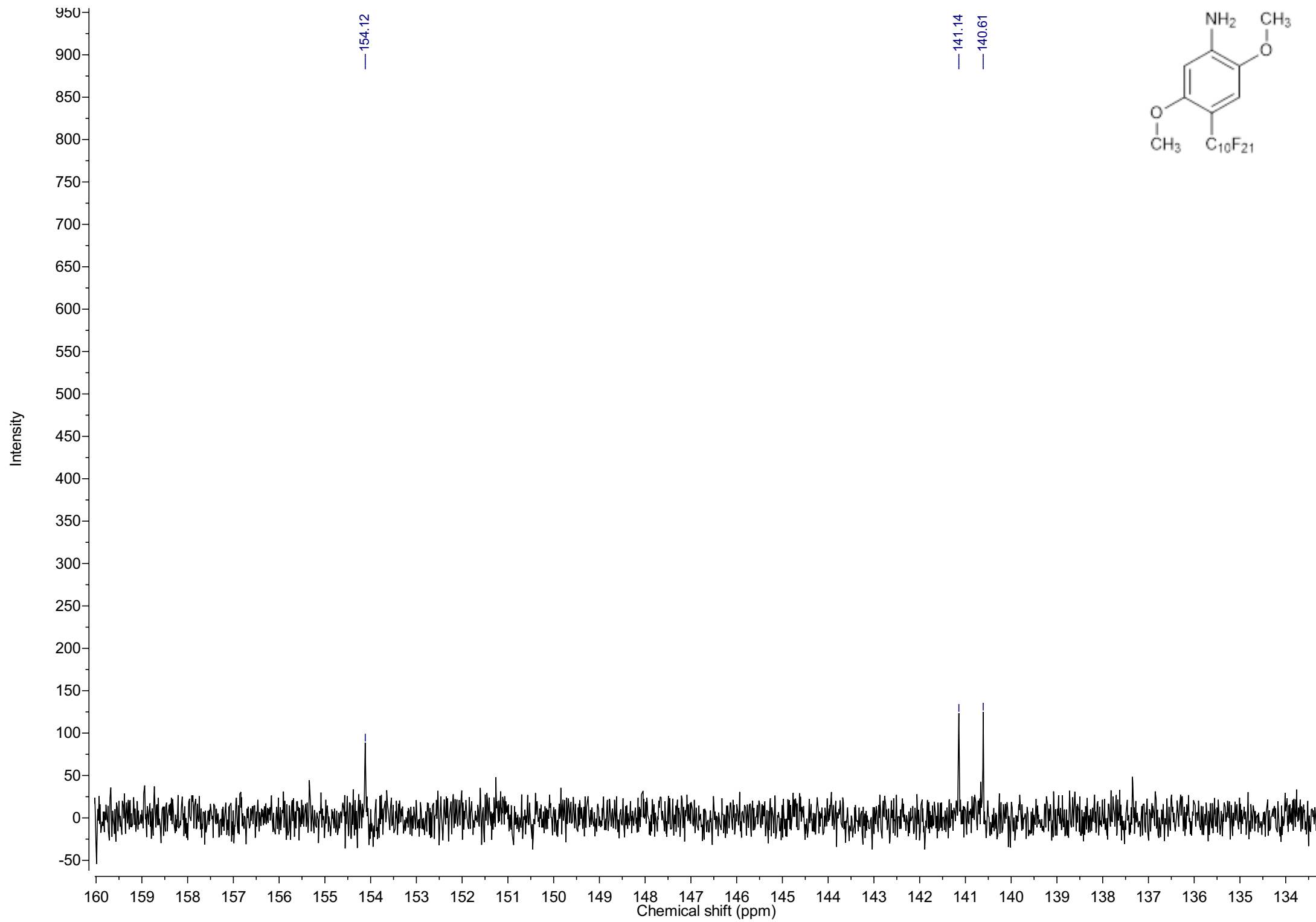


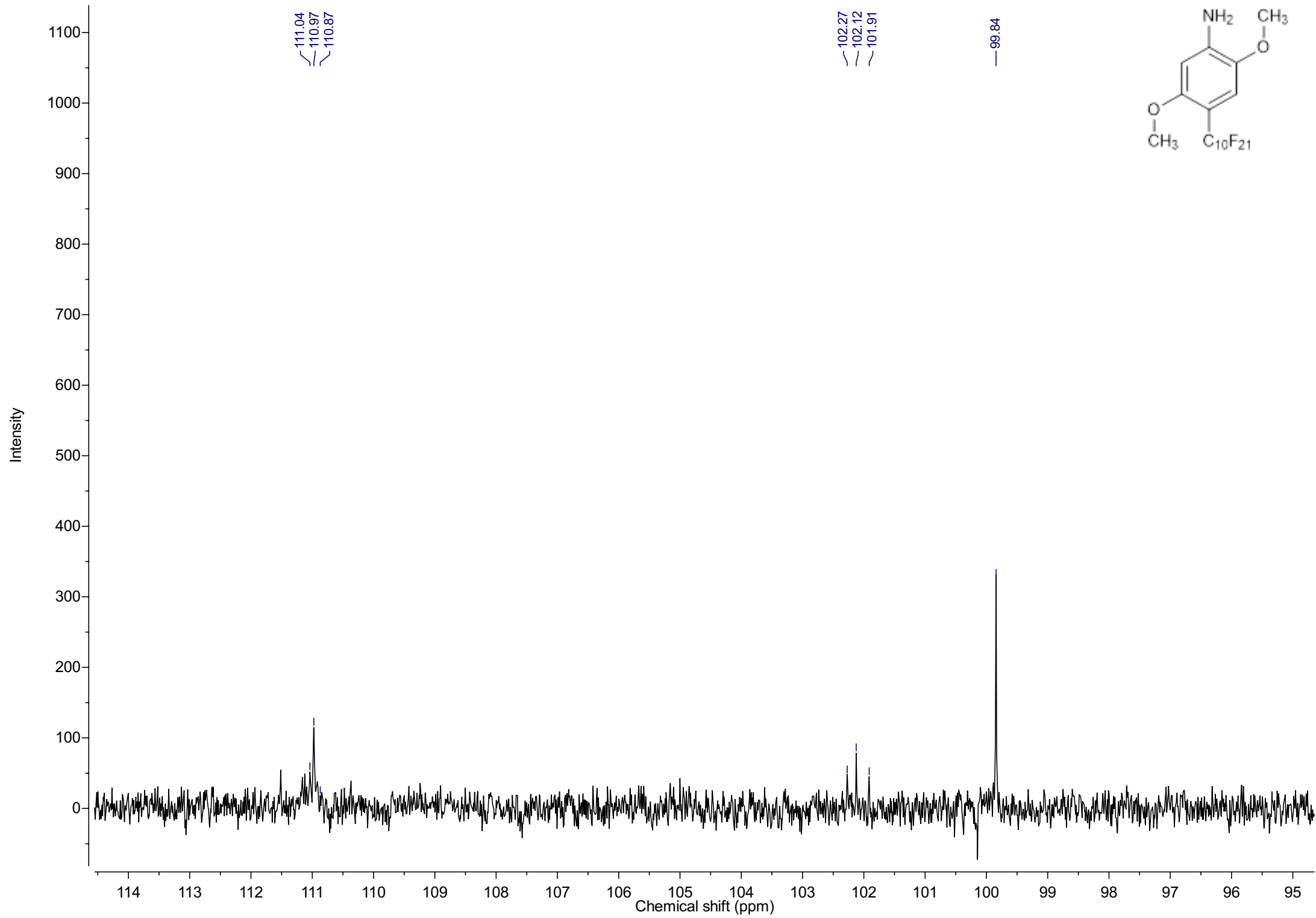


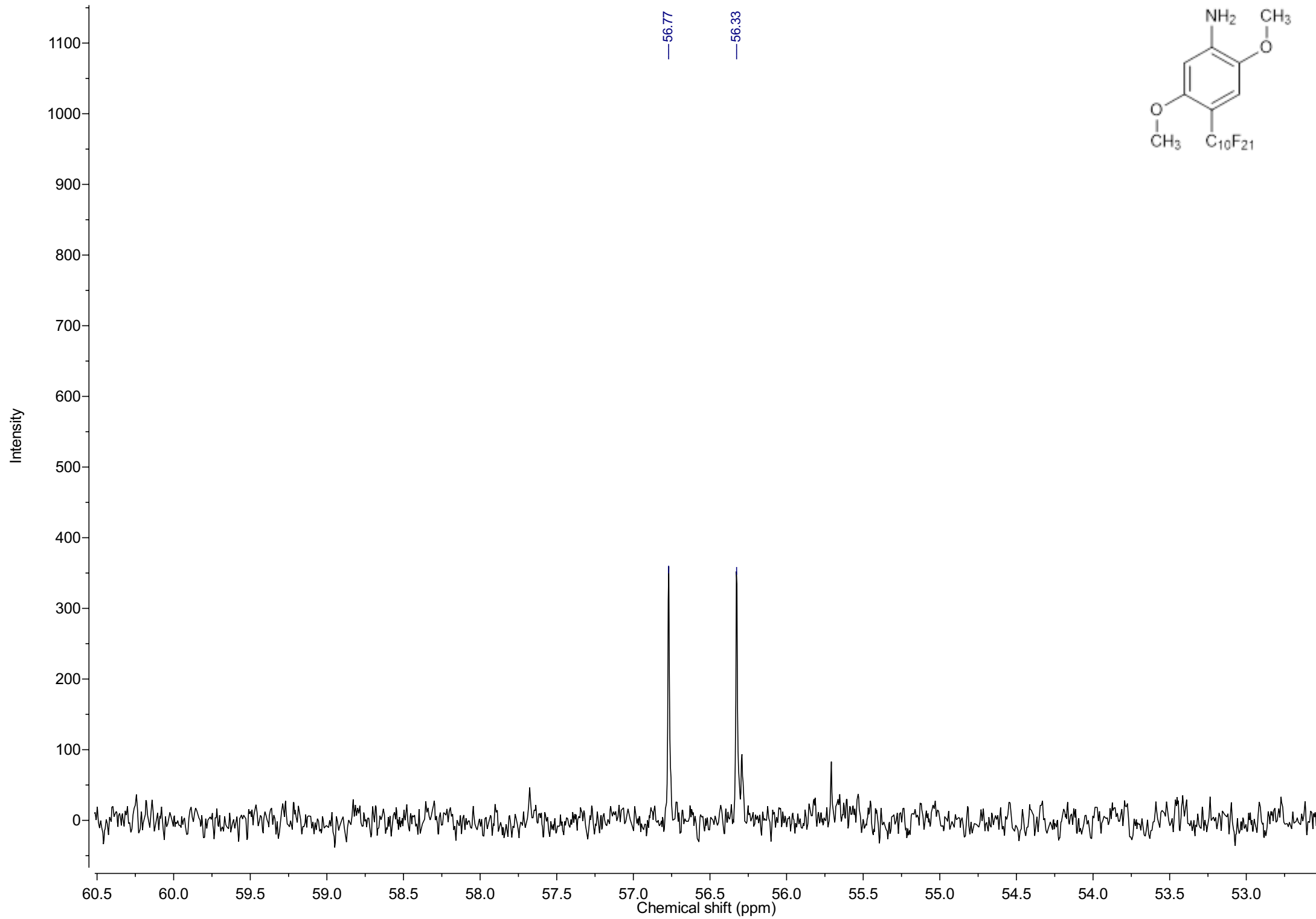




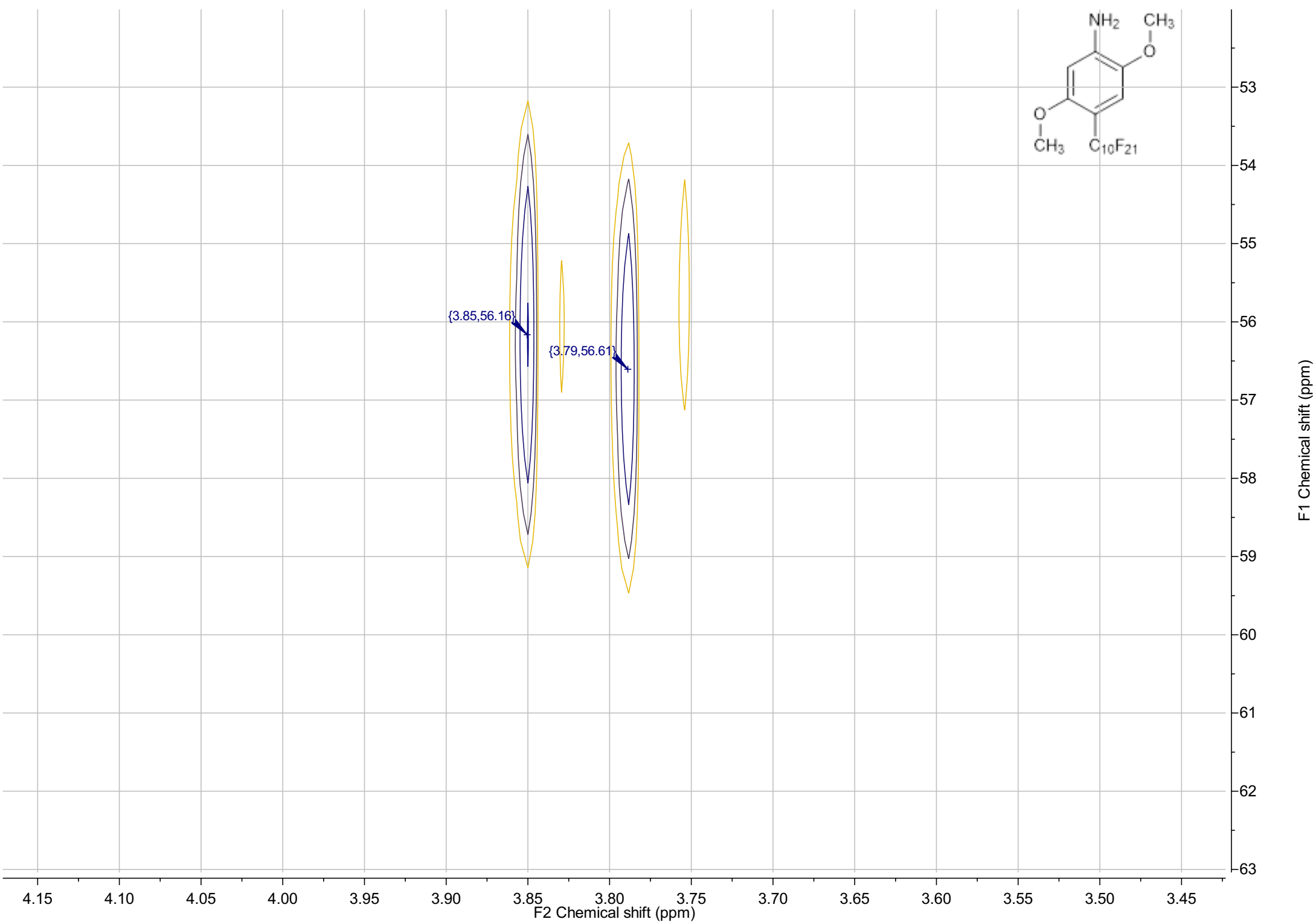


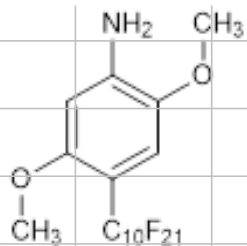












{6.85,110.90}

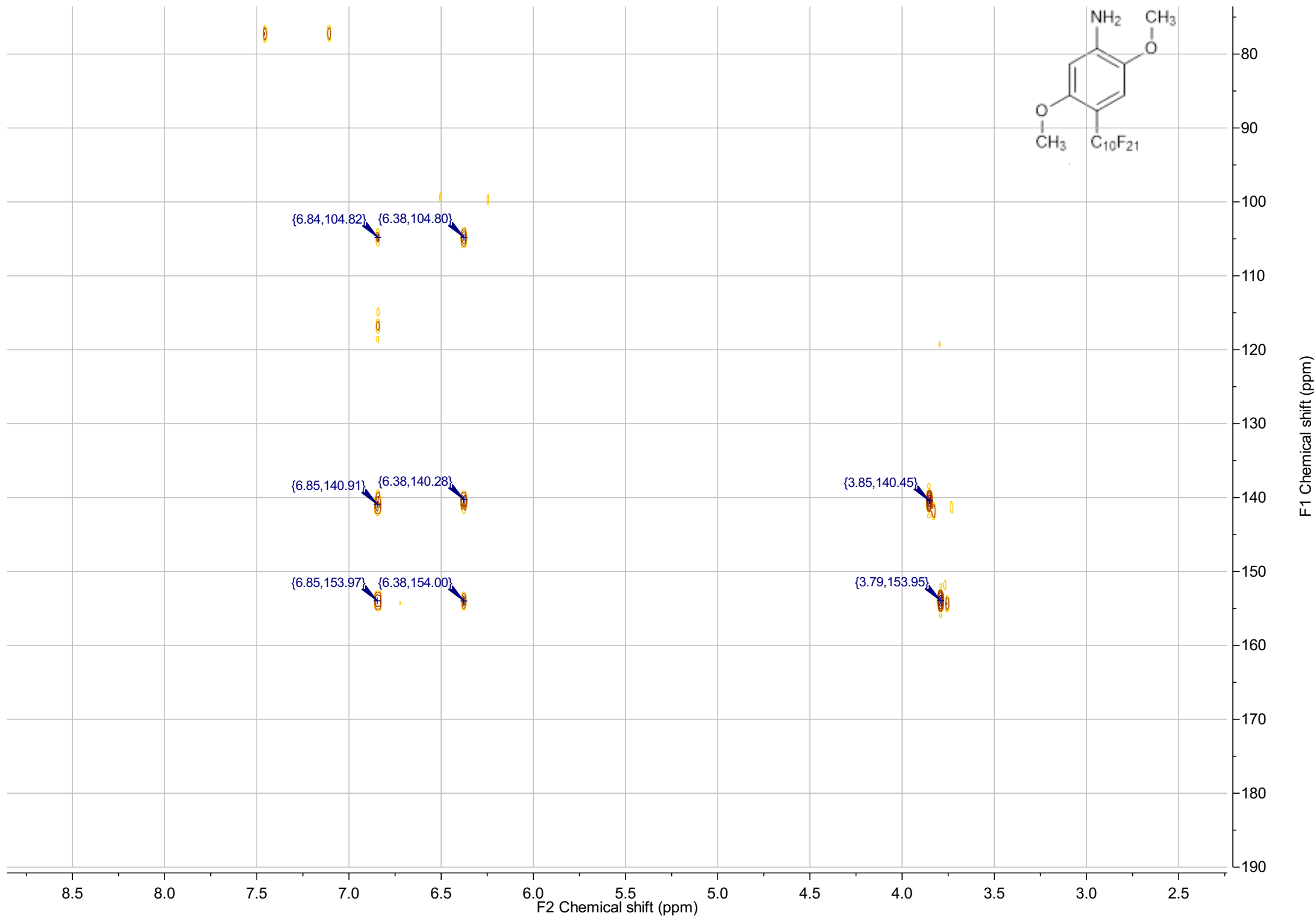
{6.38,99.86}

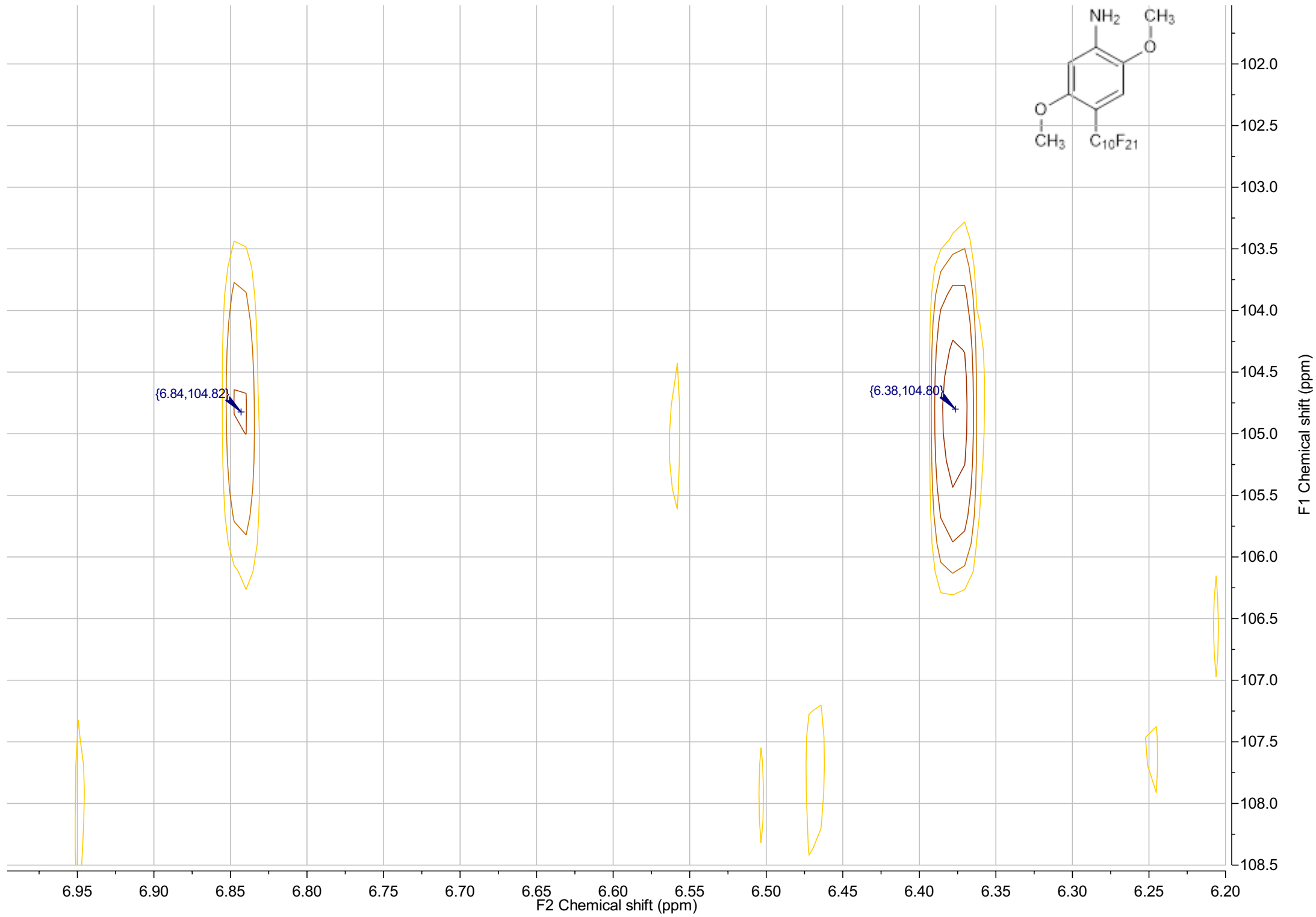
6.90 6.85 6.80 6.75 6.70 6.65 6.60 6.55 6.50 6.45 6.40 6.35 6.30 6.25 6.20

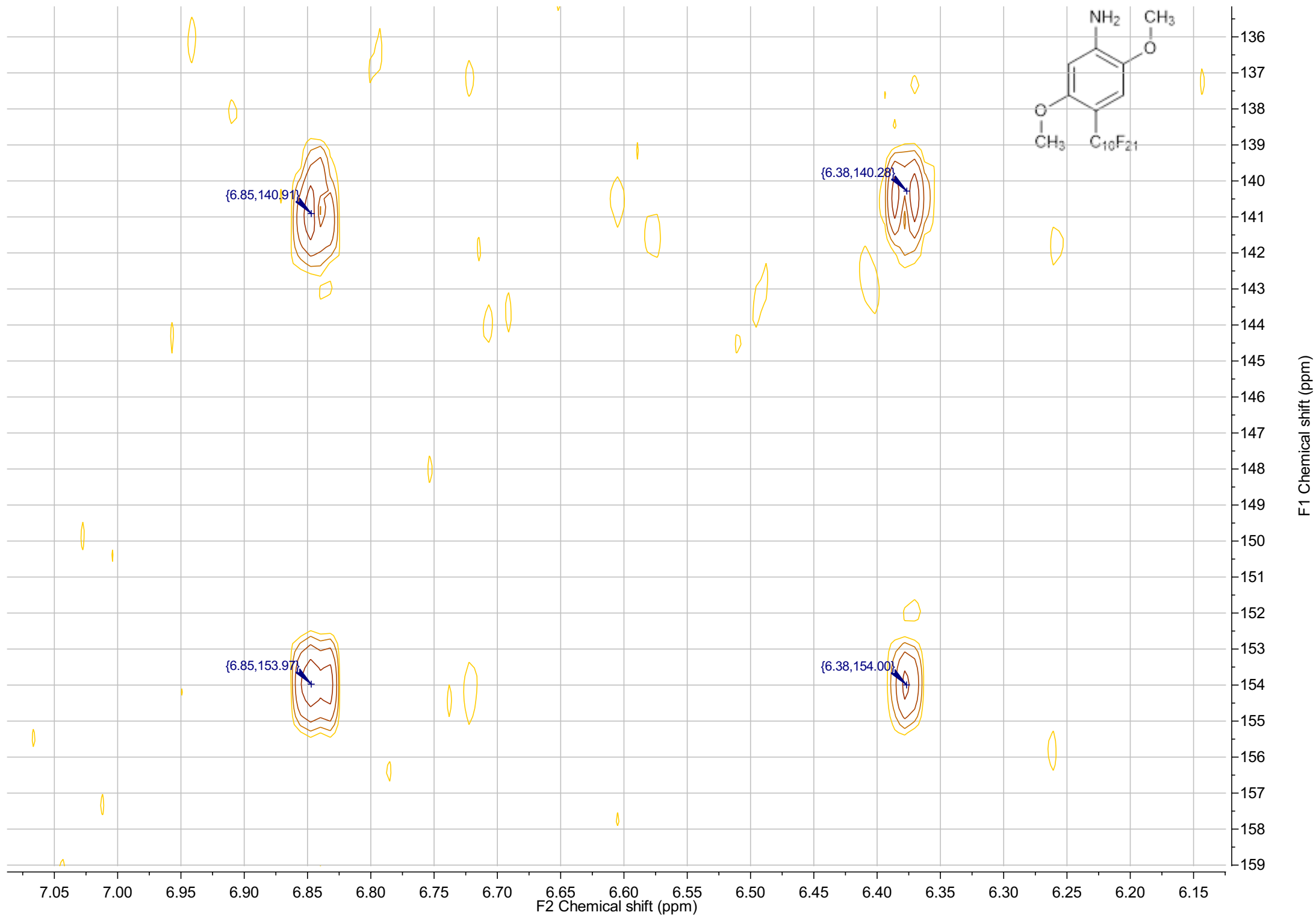
F2 Chemical shift (ppm)

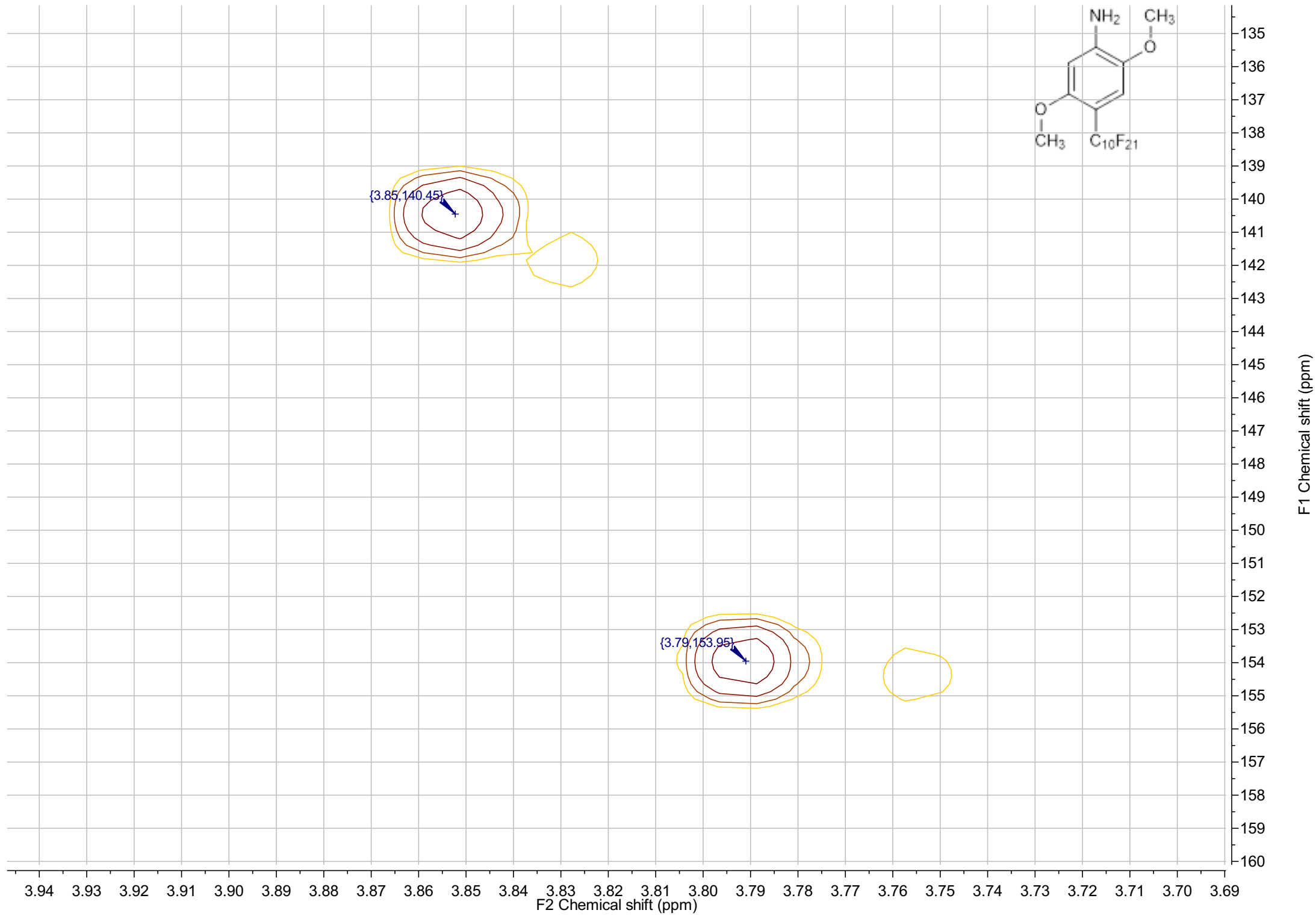
F1 Chemical shift (ppm)

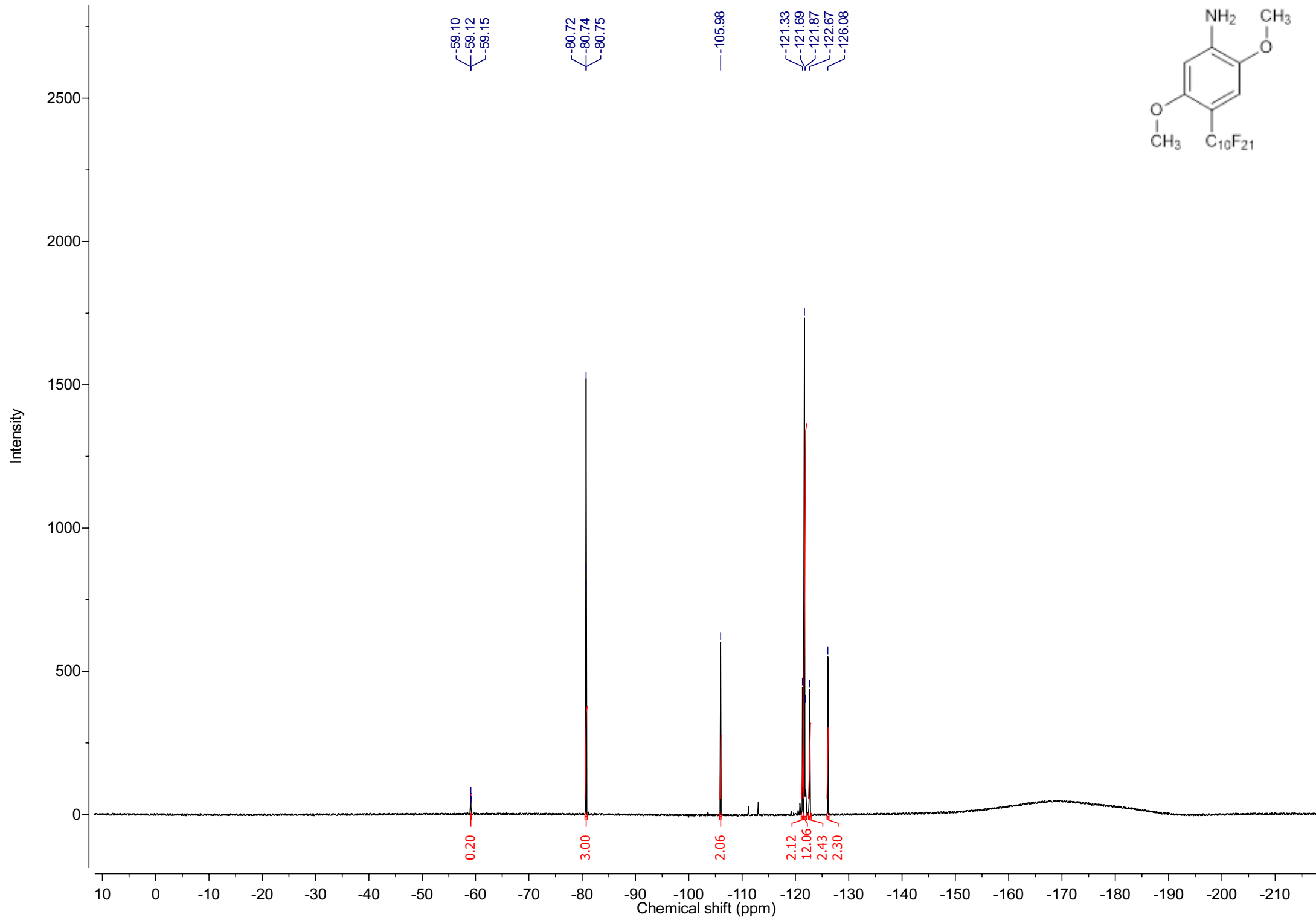
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116

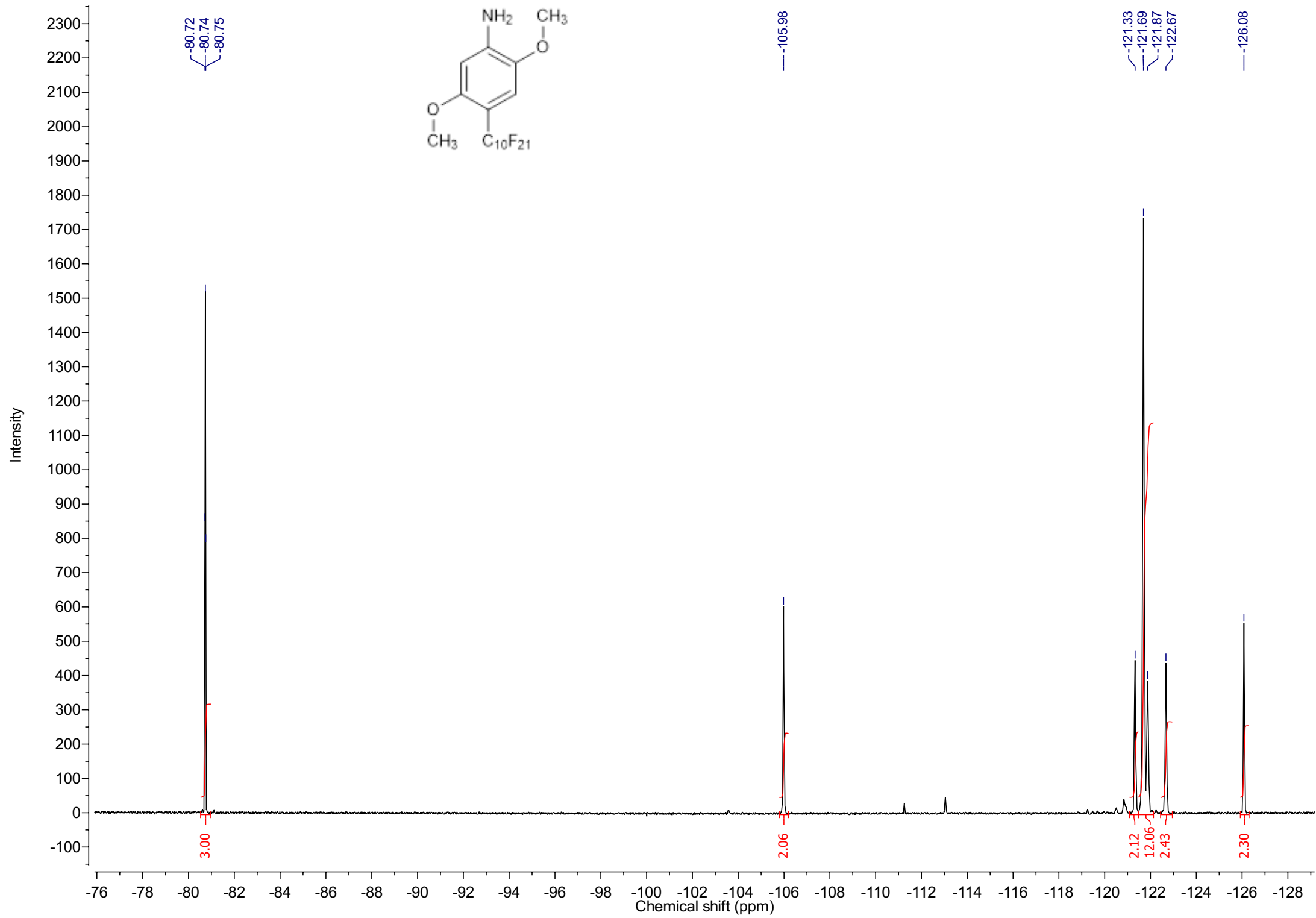


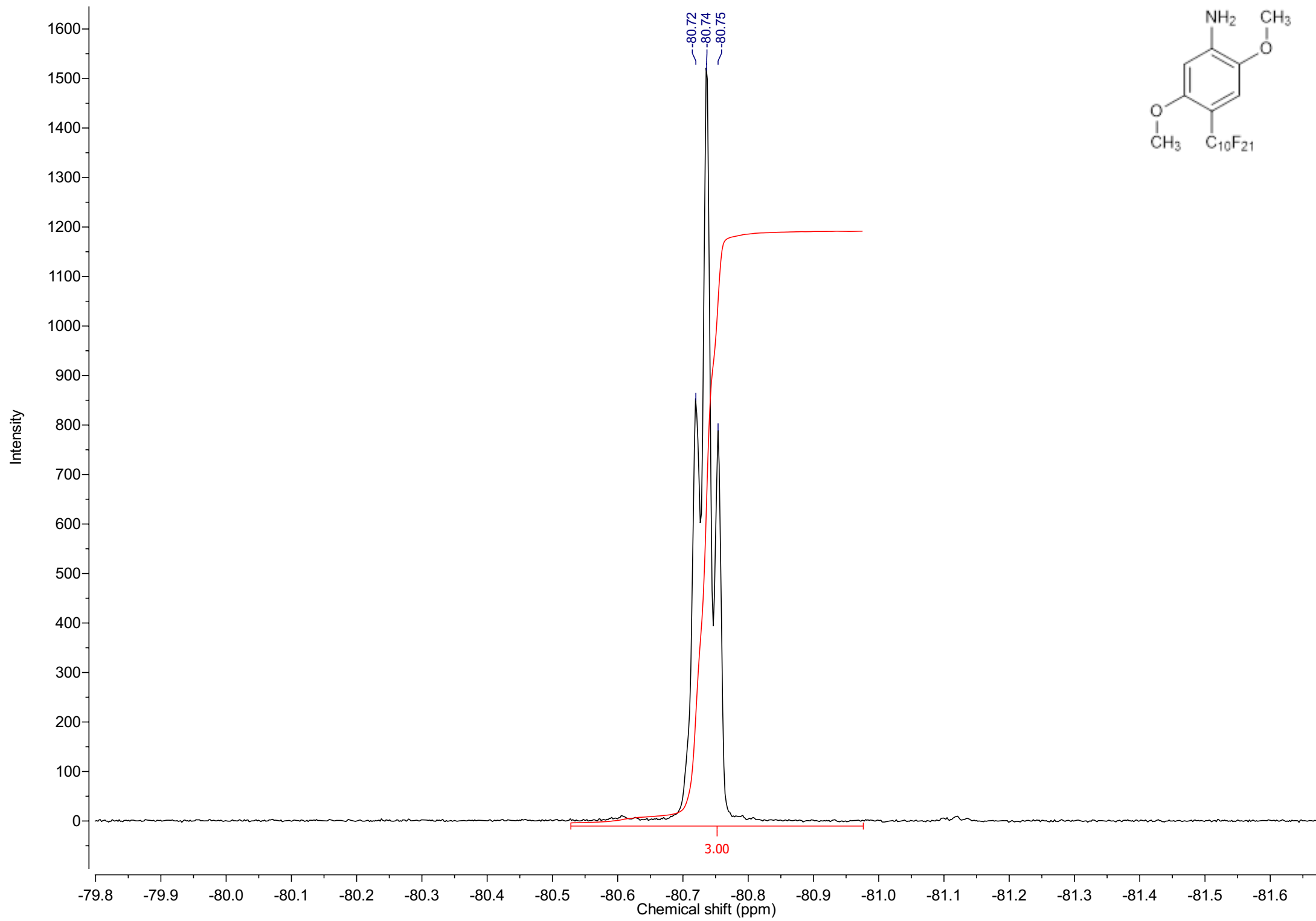


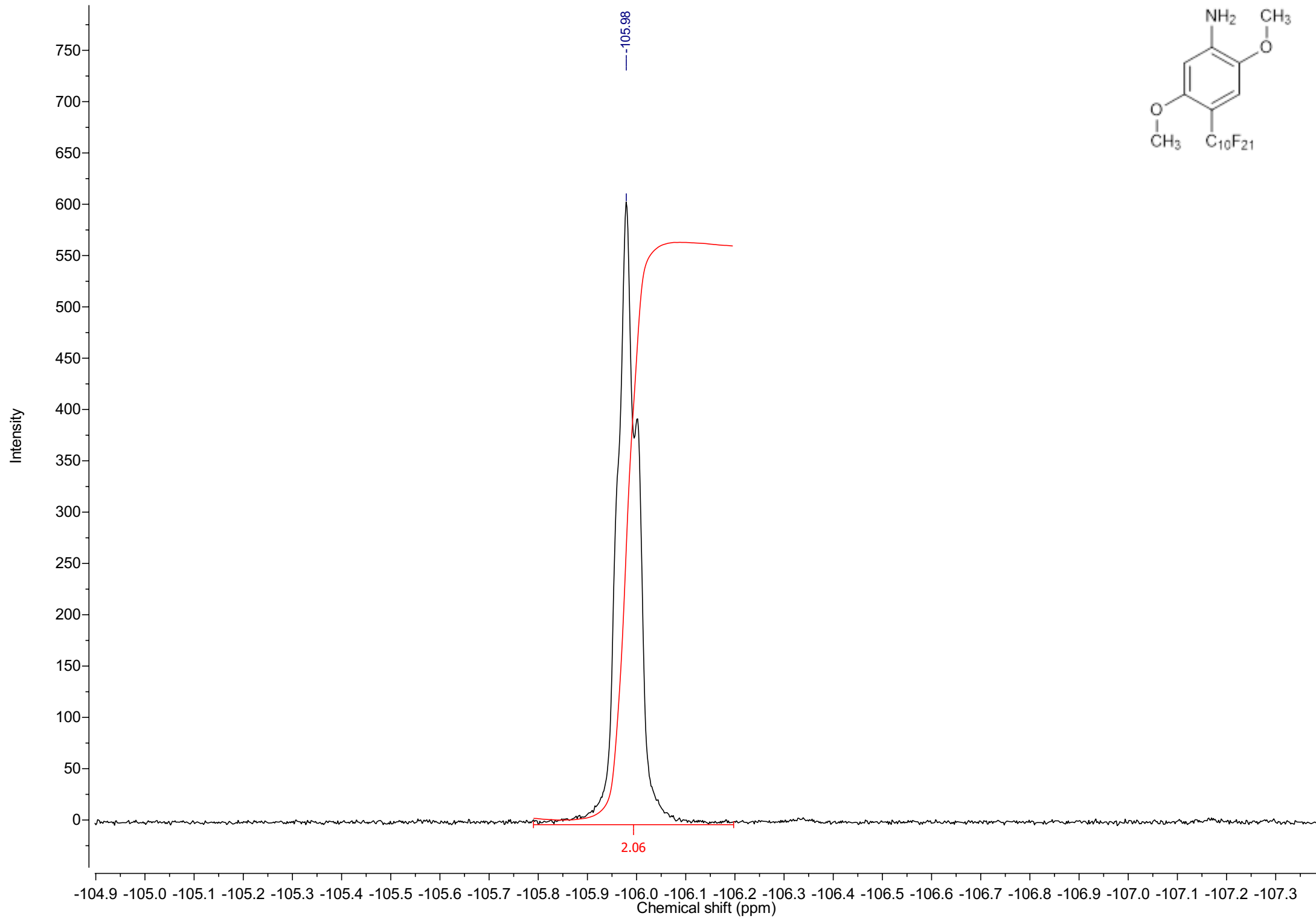


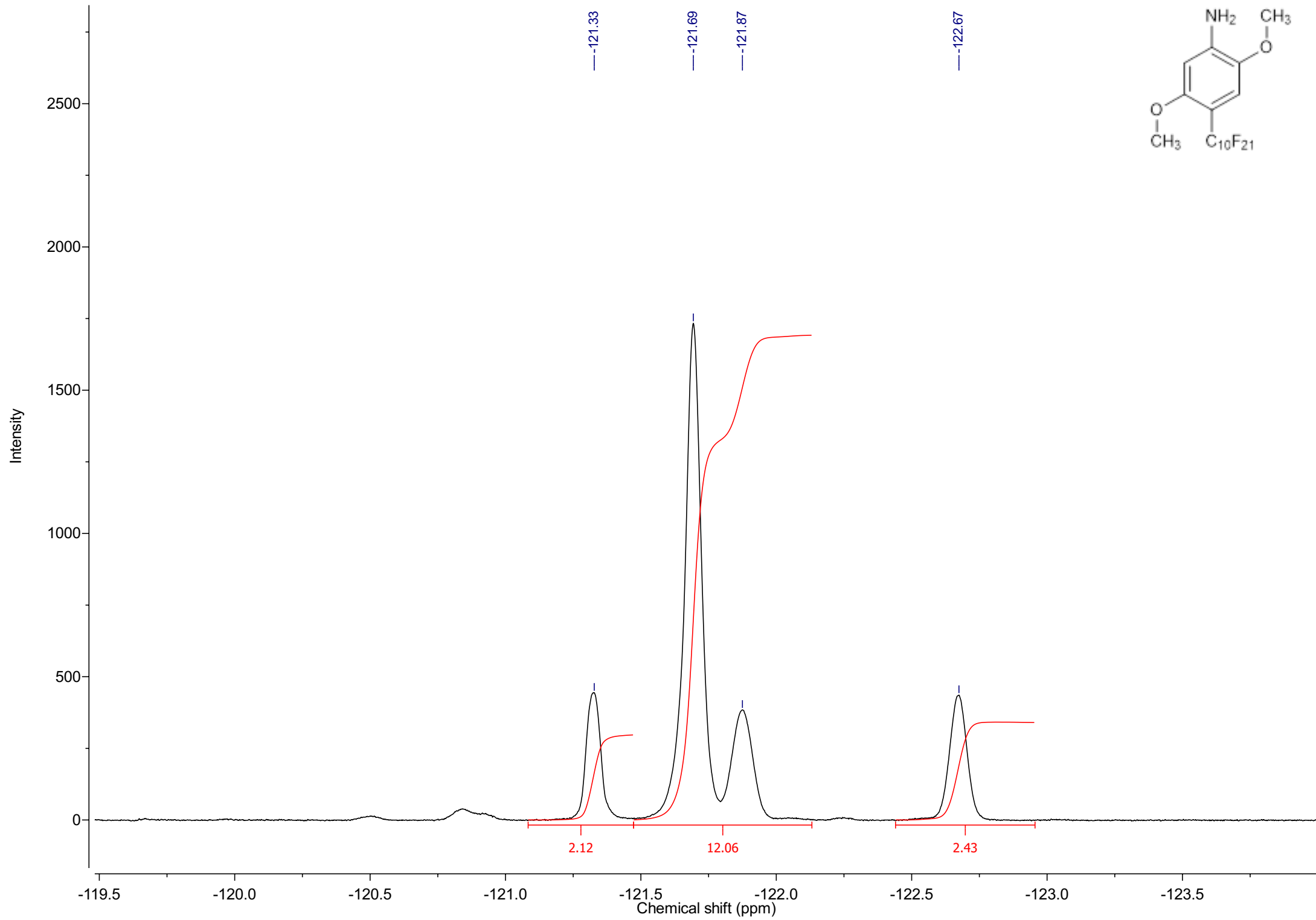


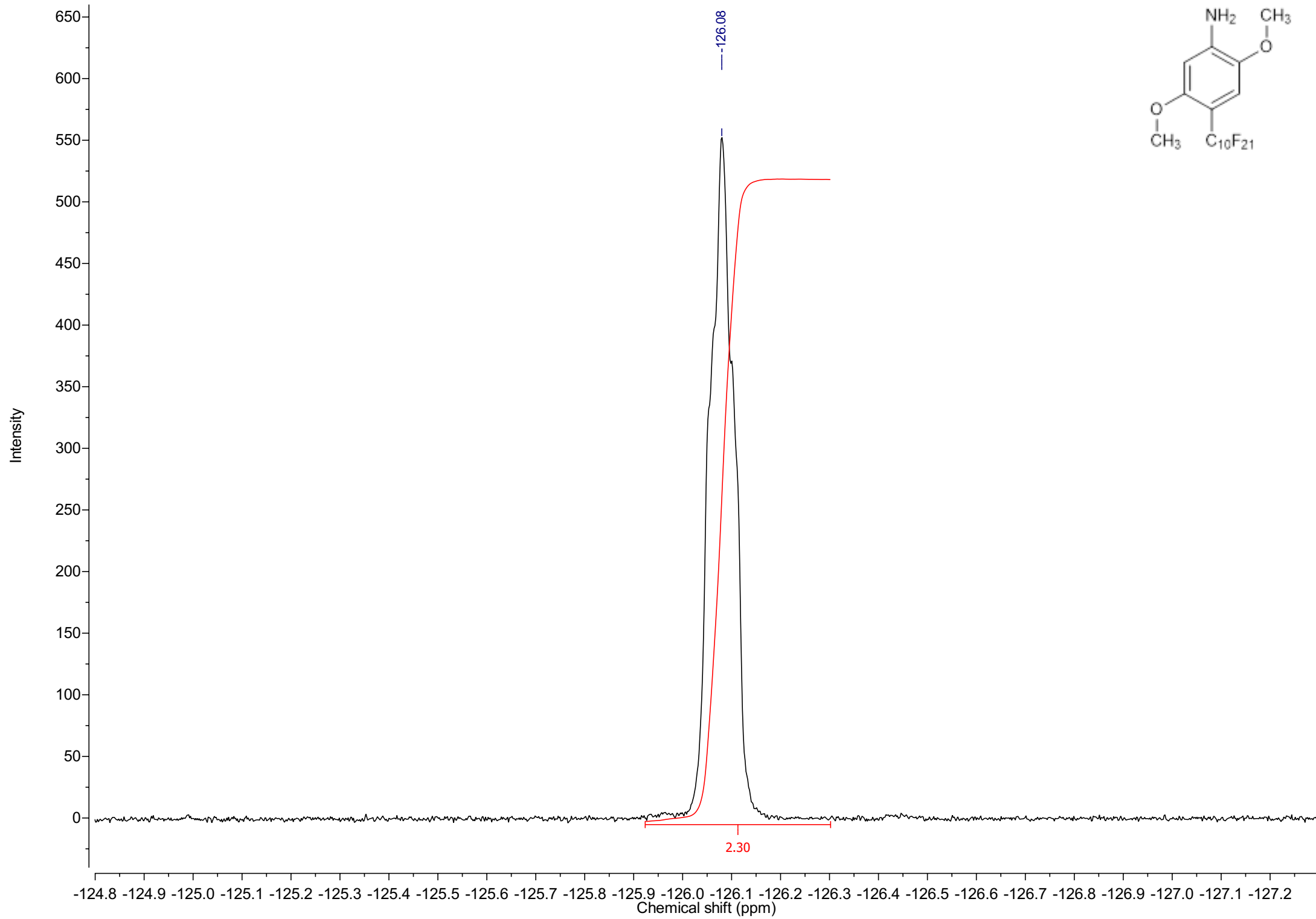


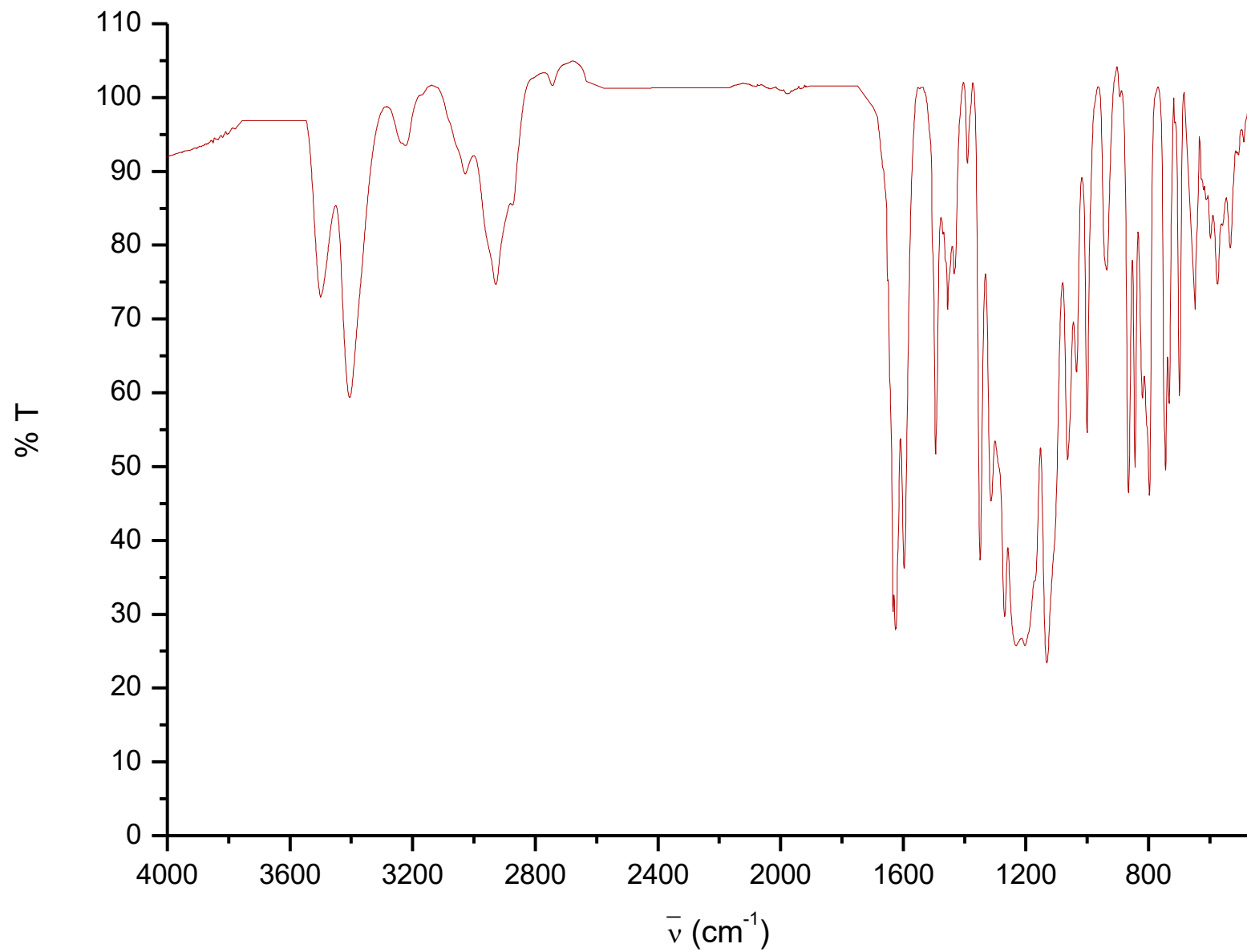
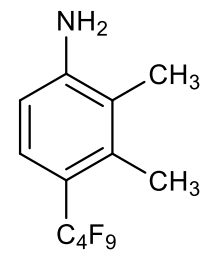


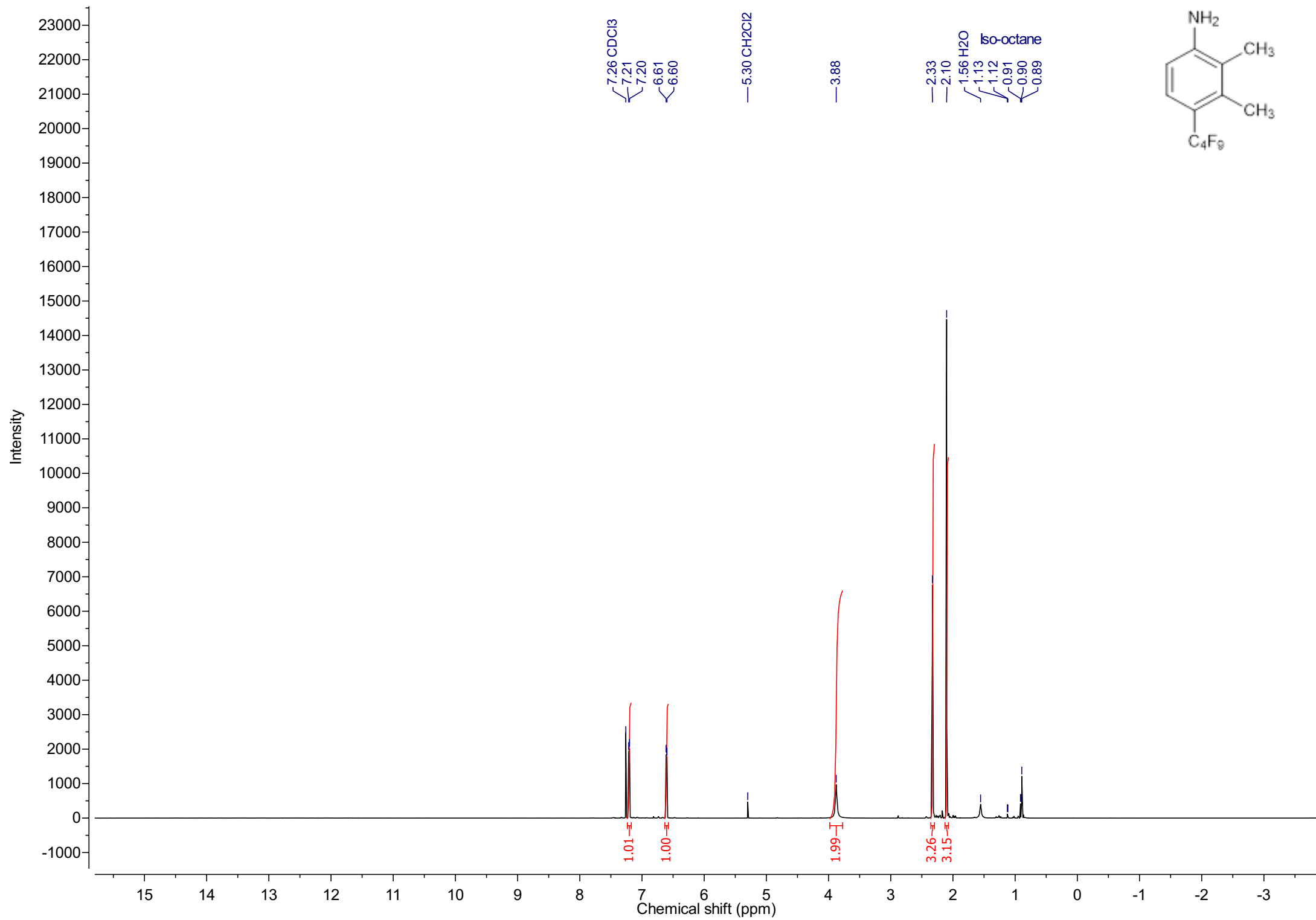


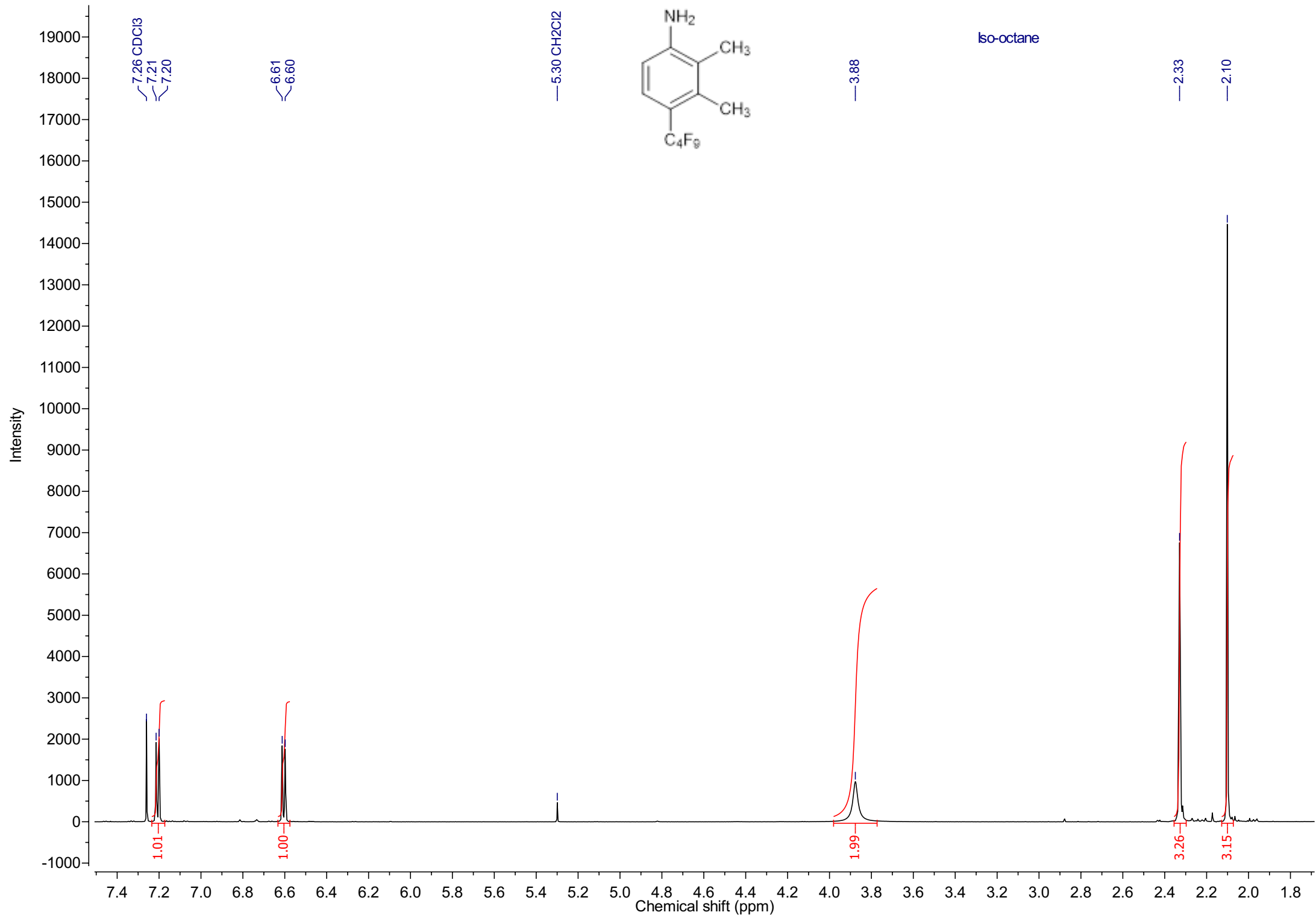


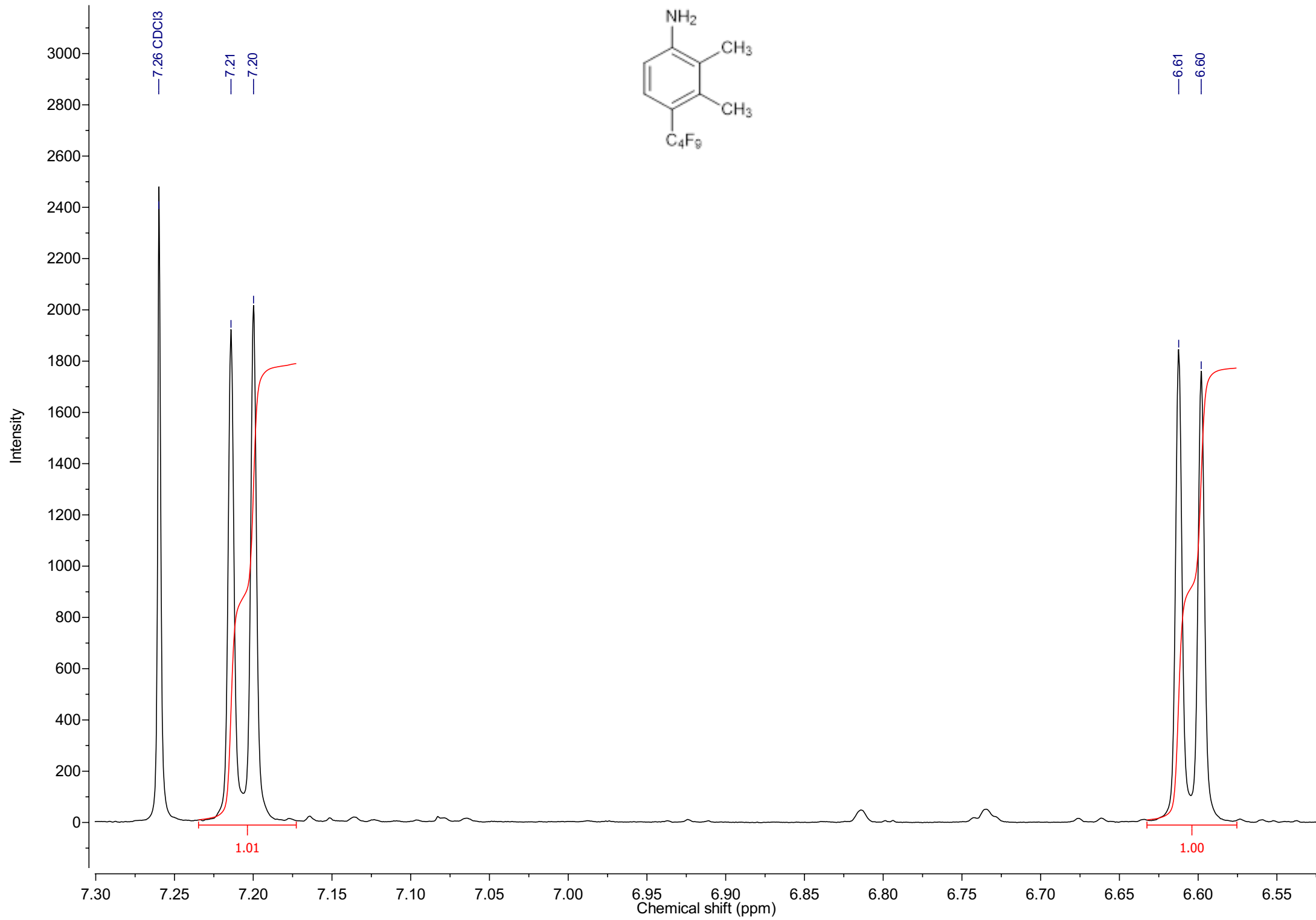


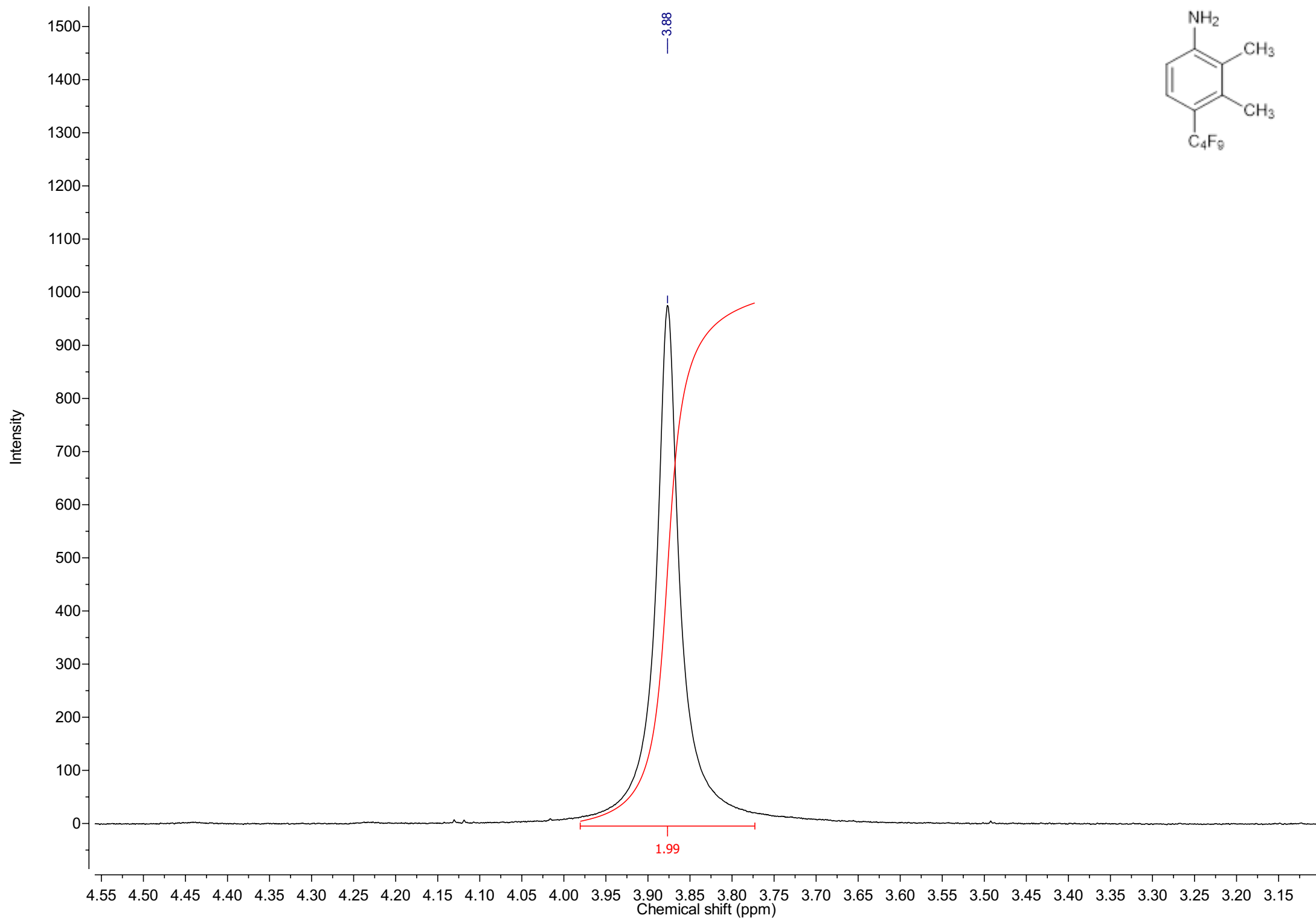


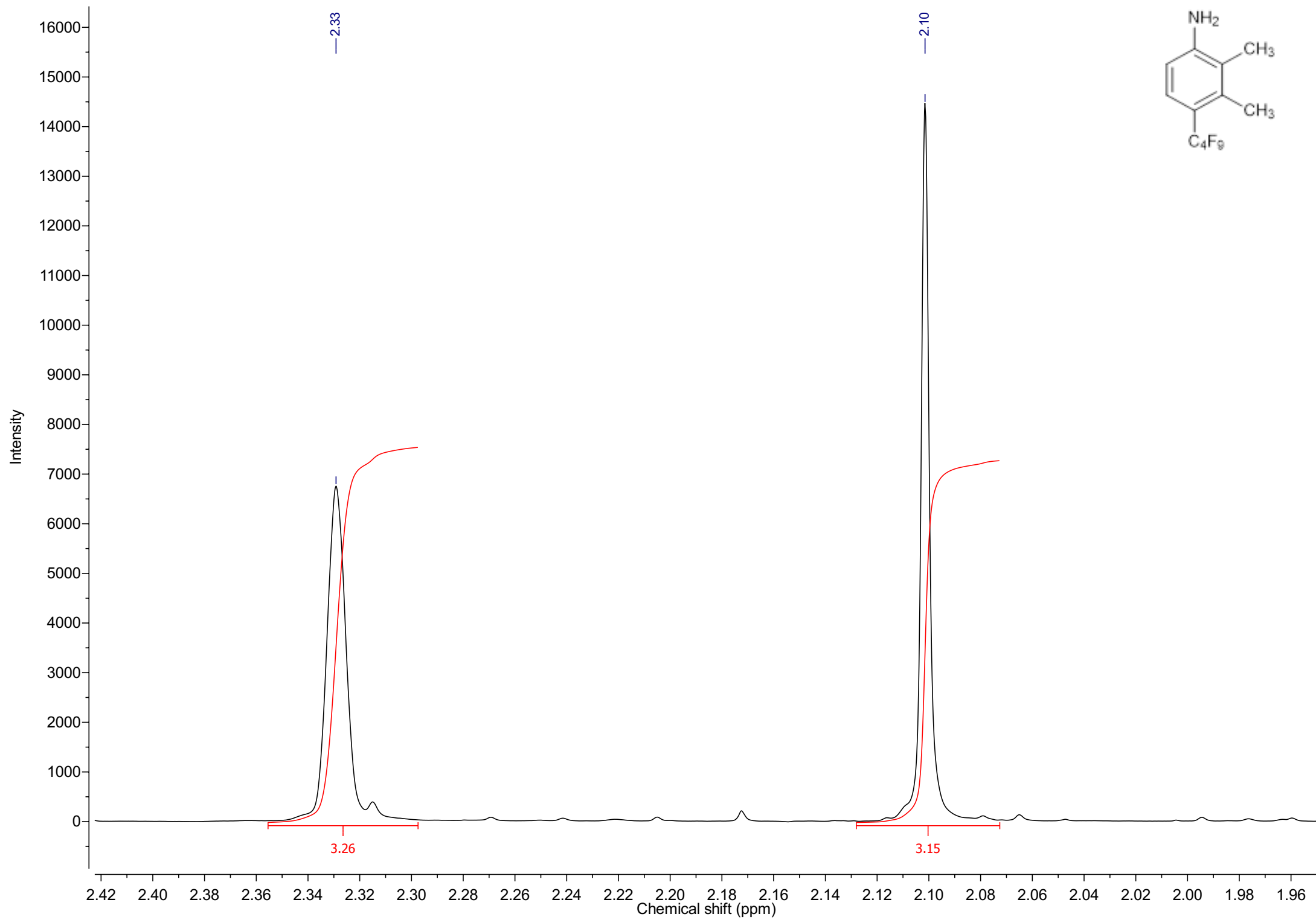


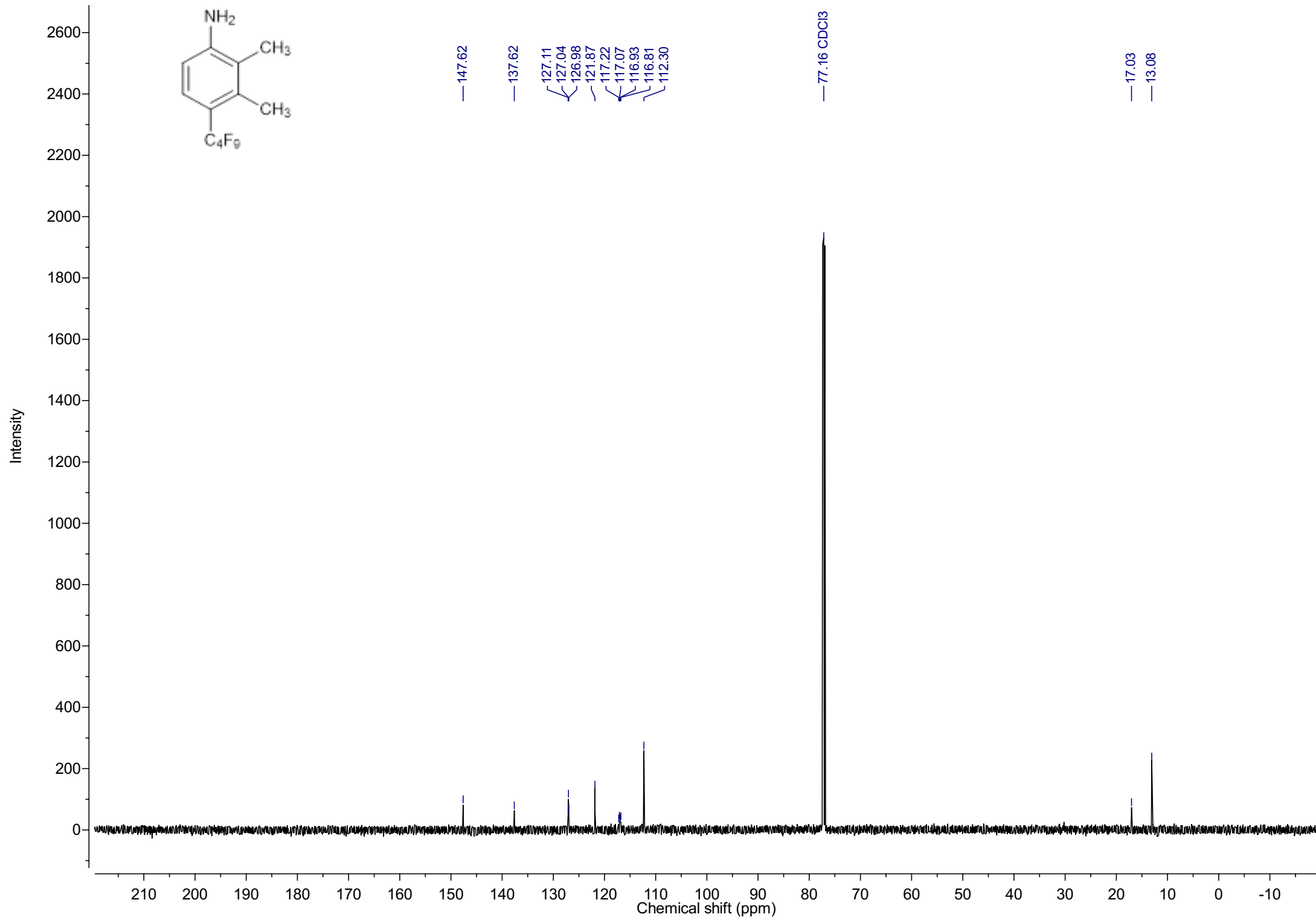
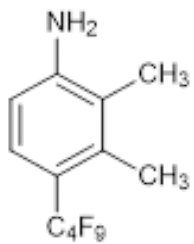


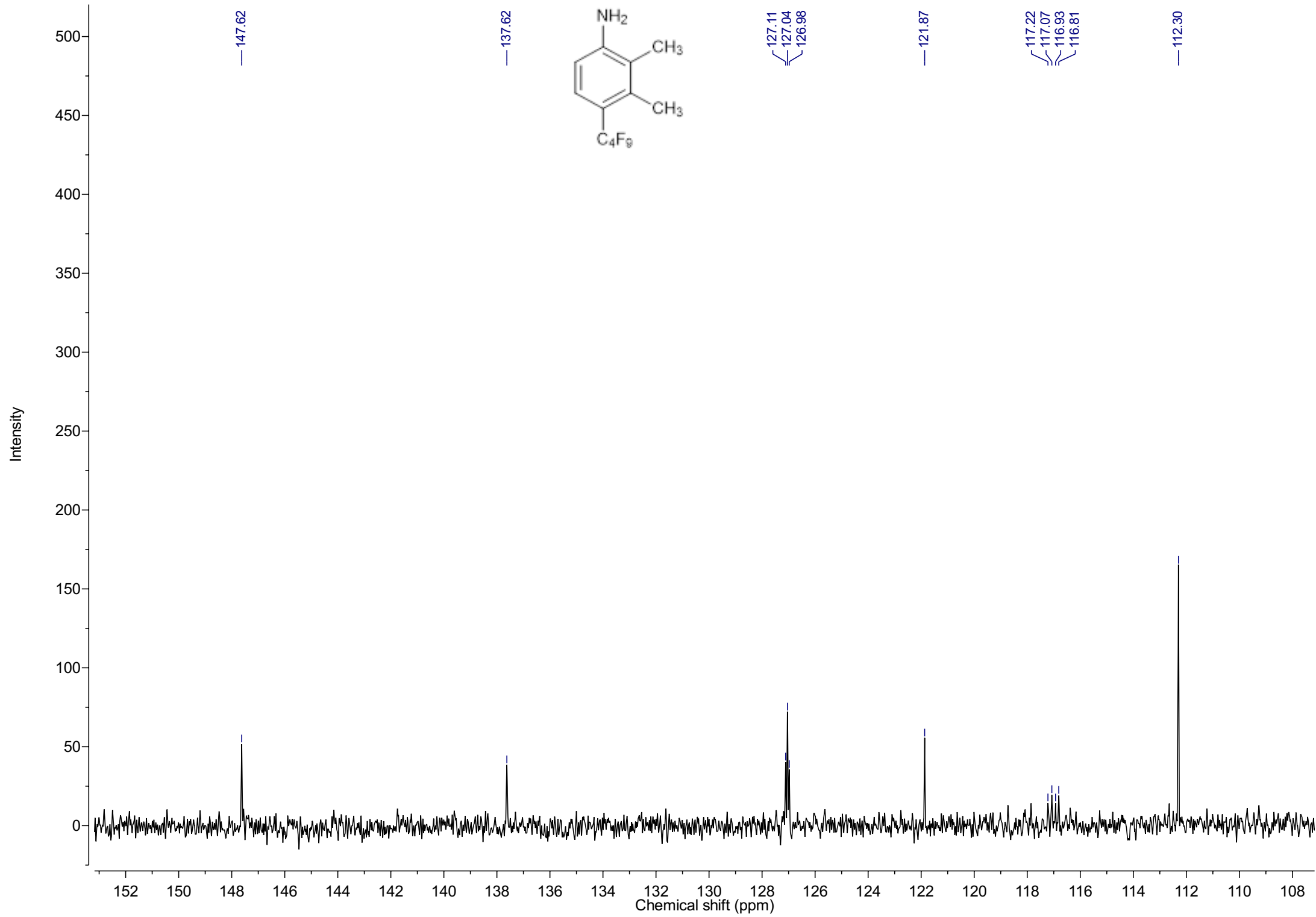


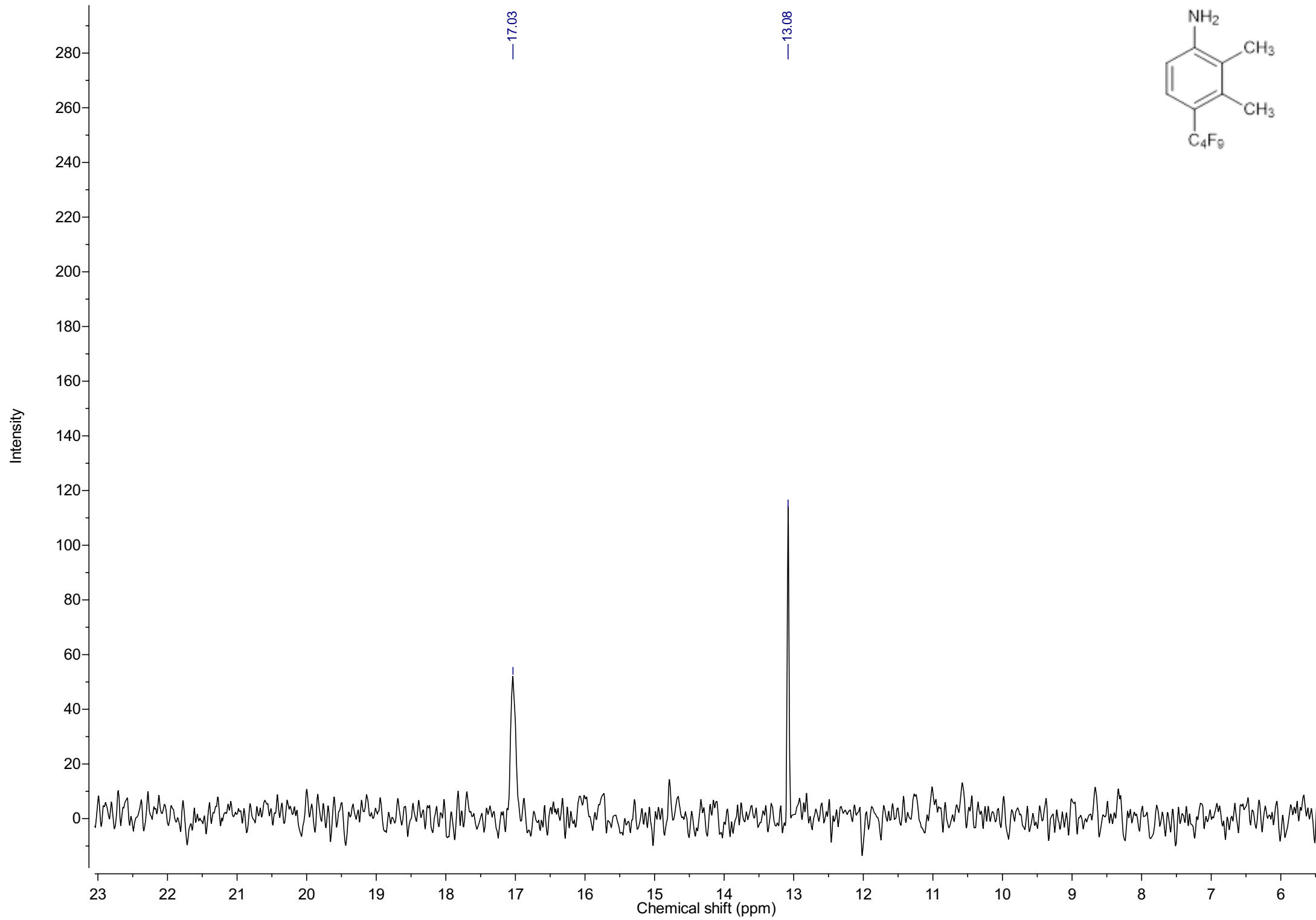


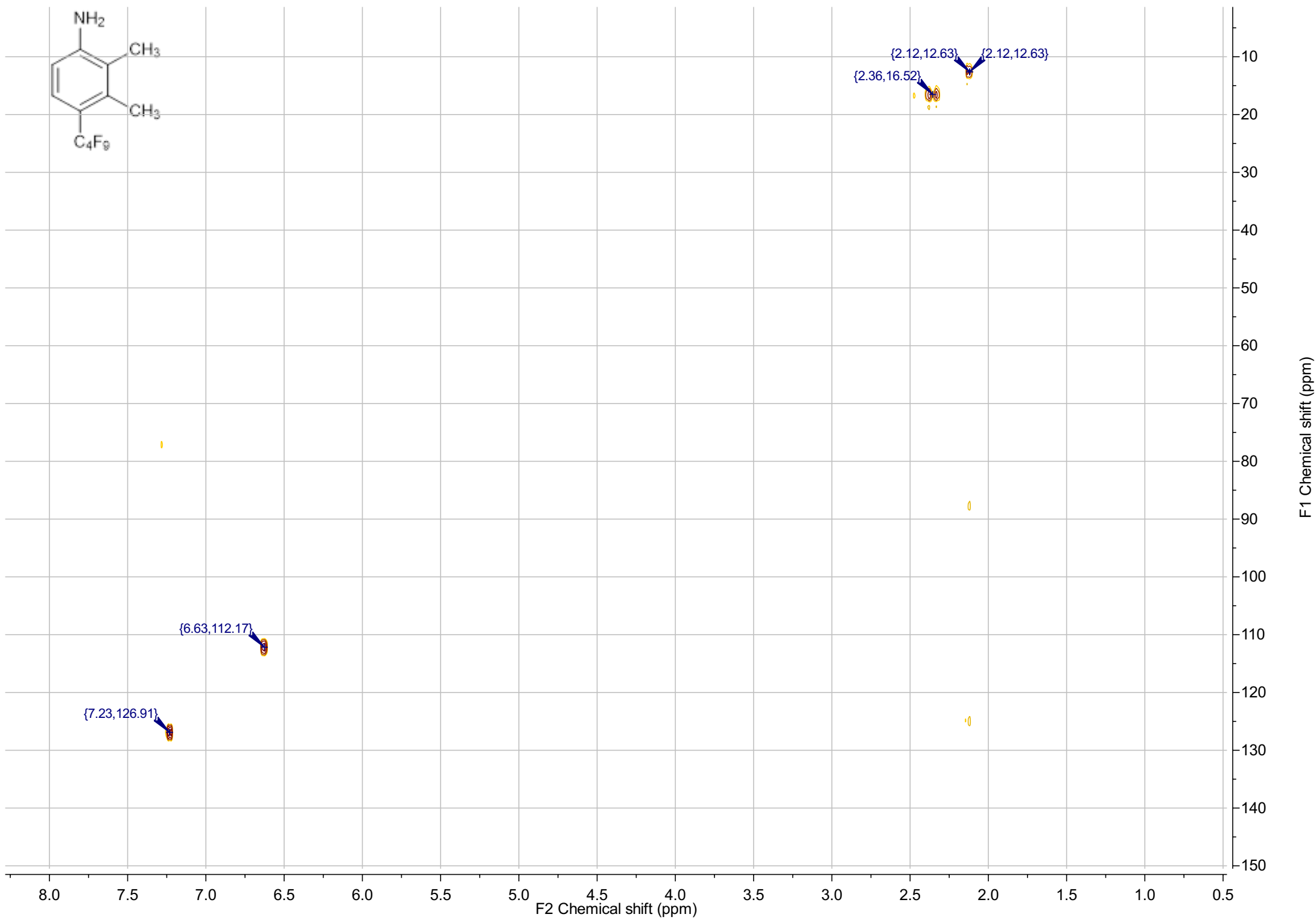
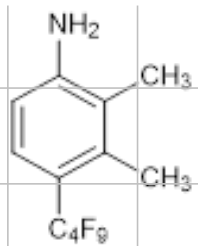


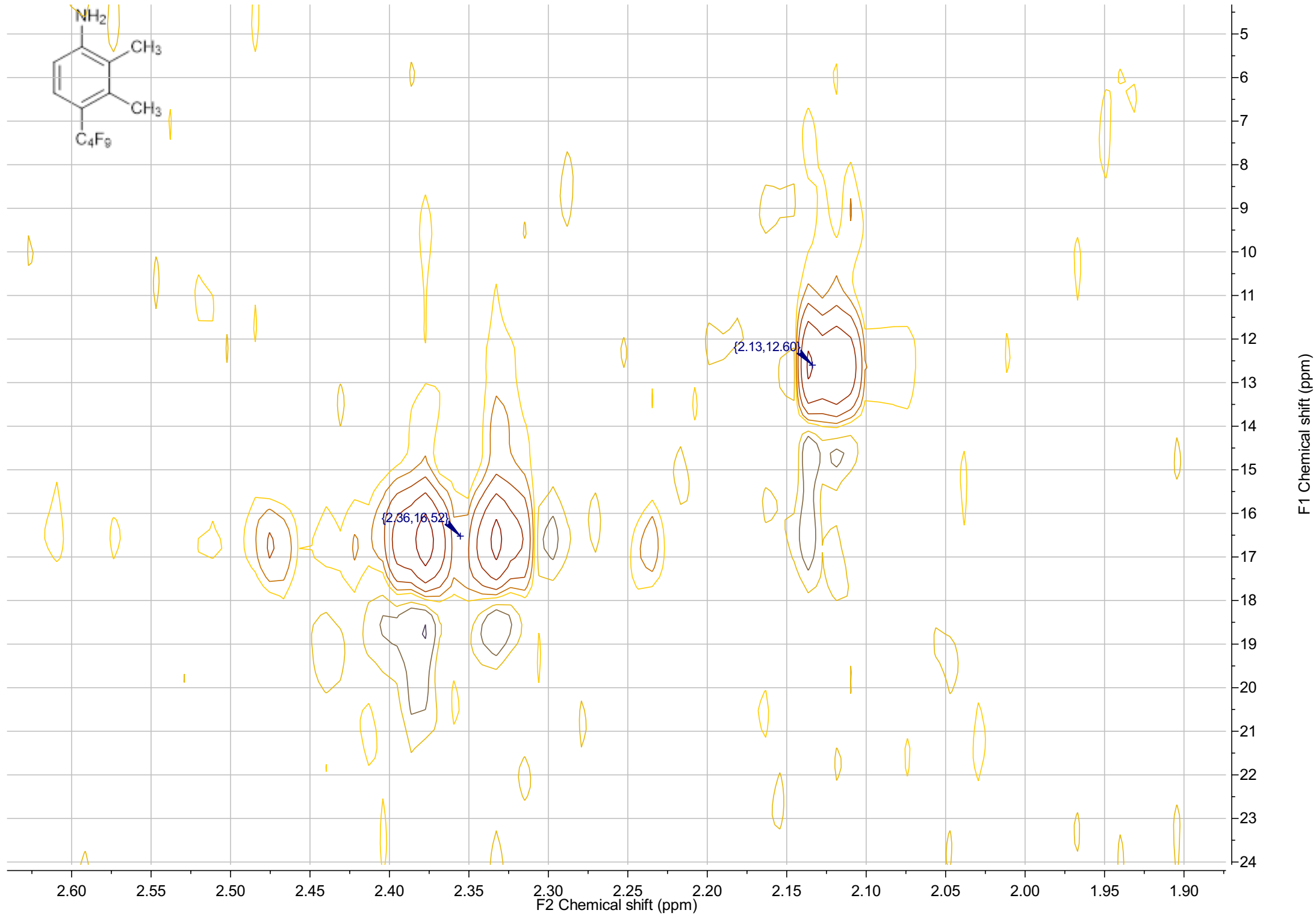
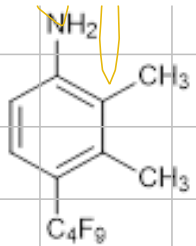


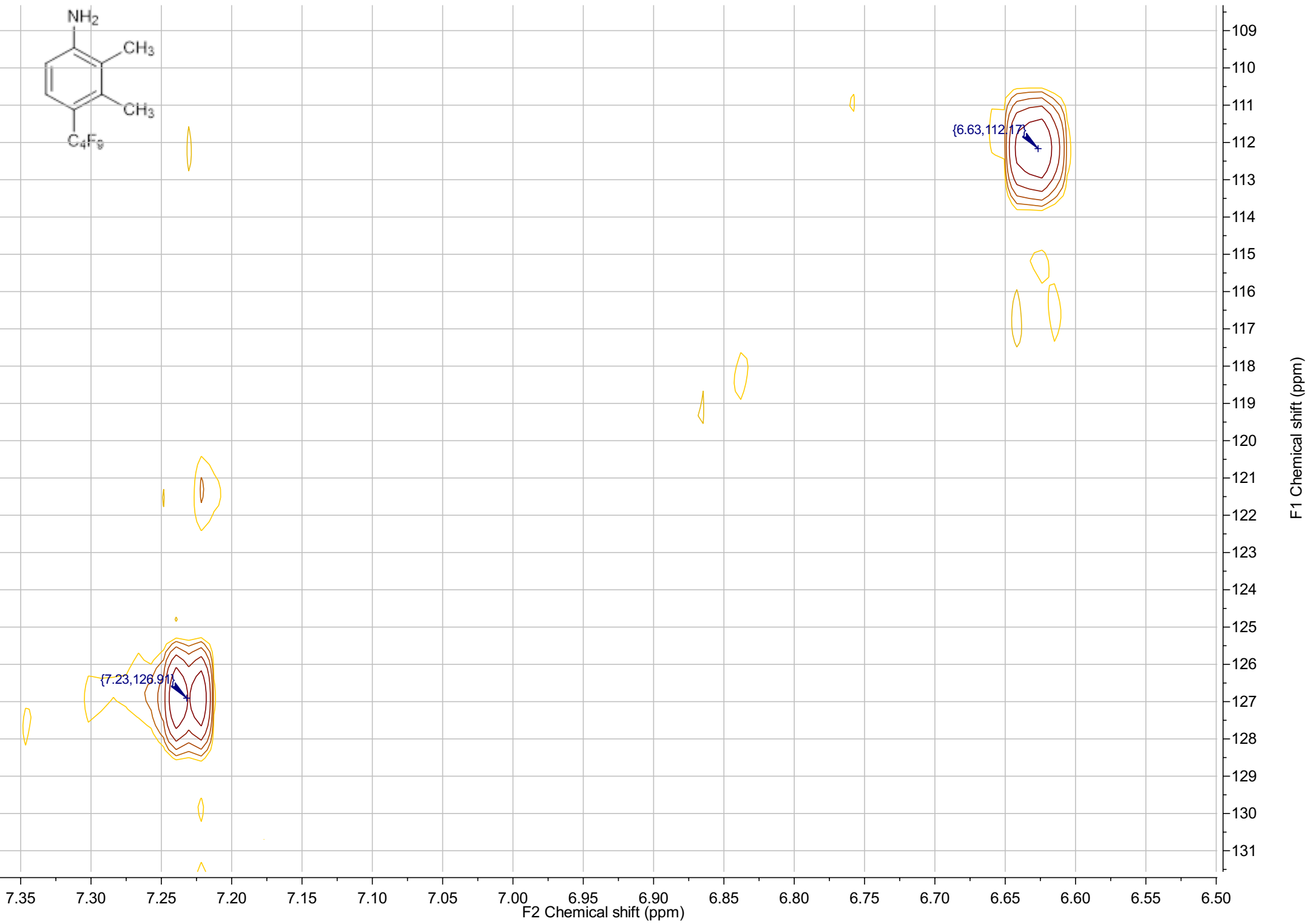
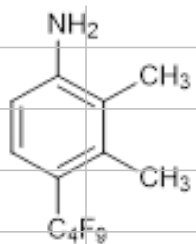


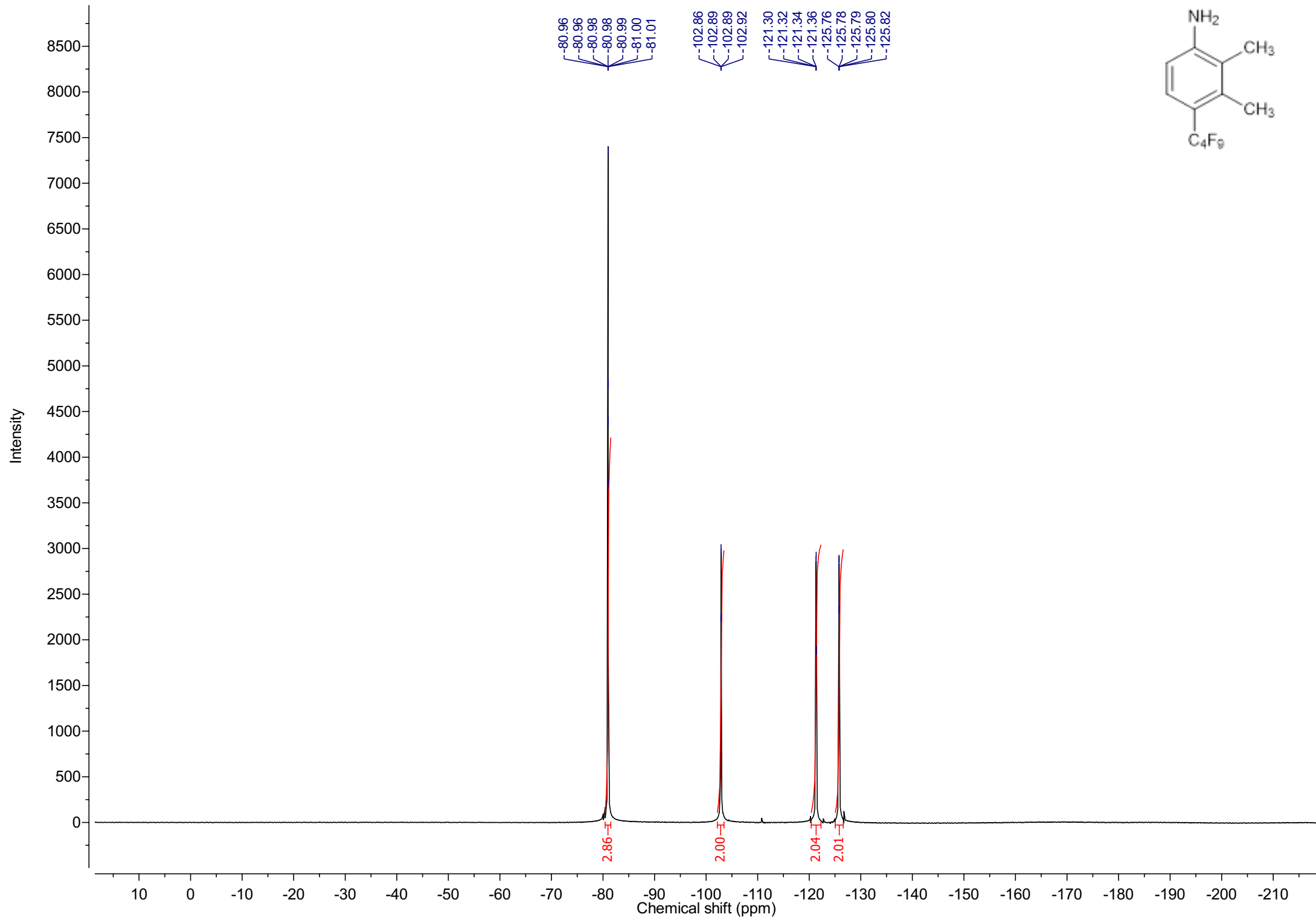


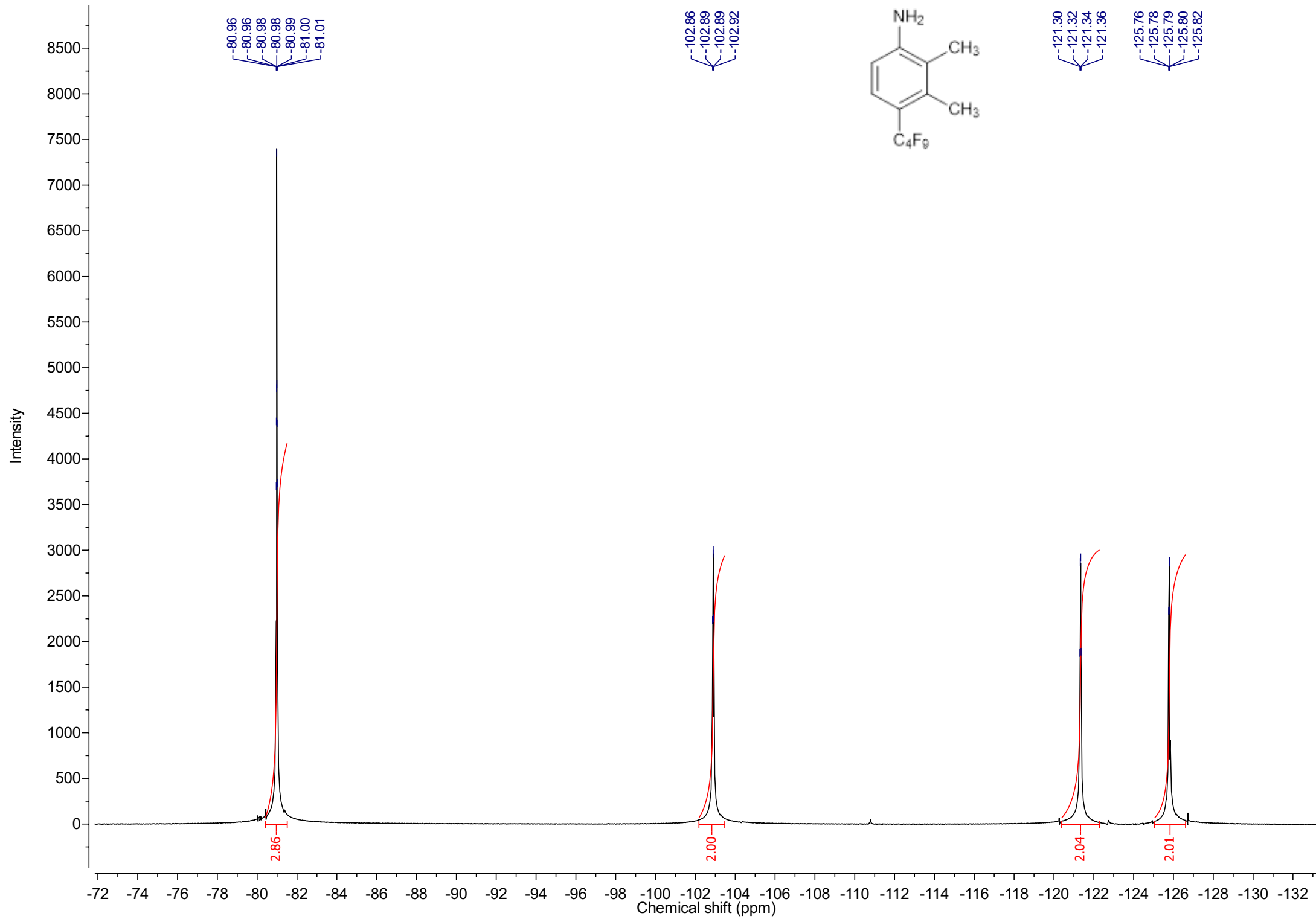


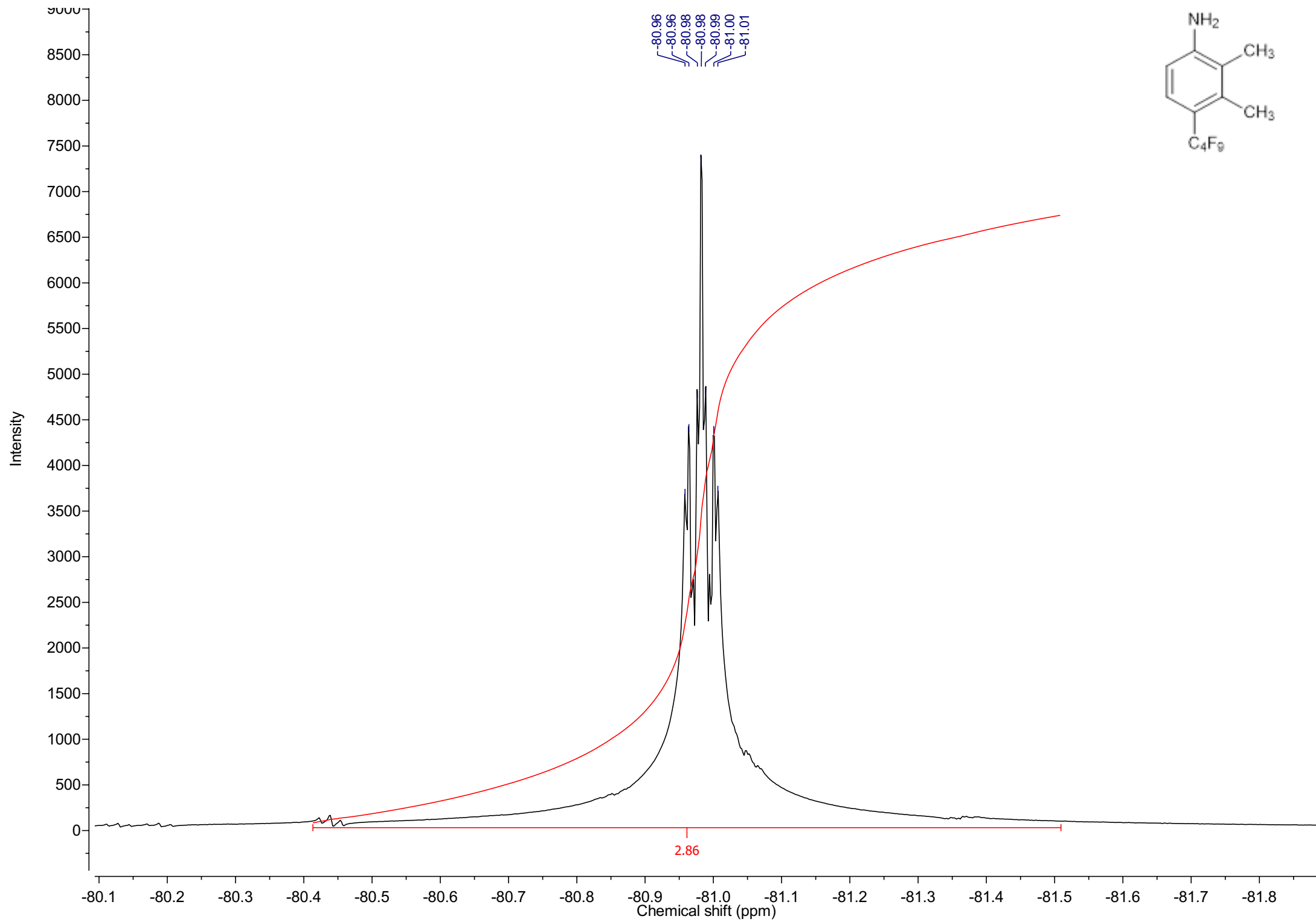


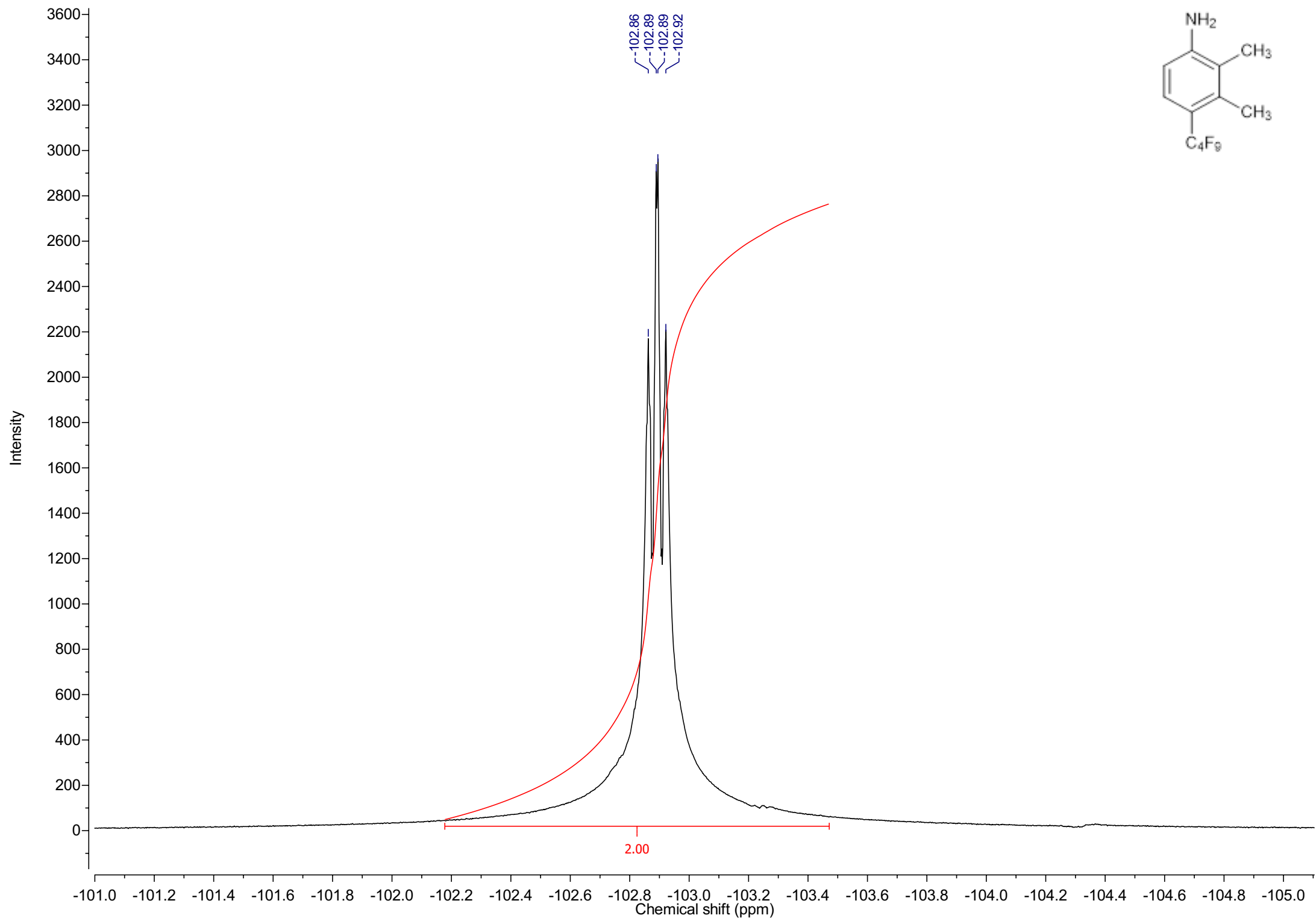


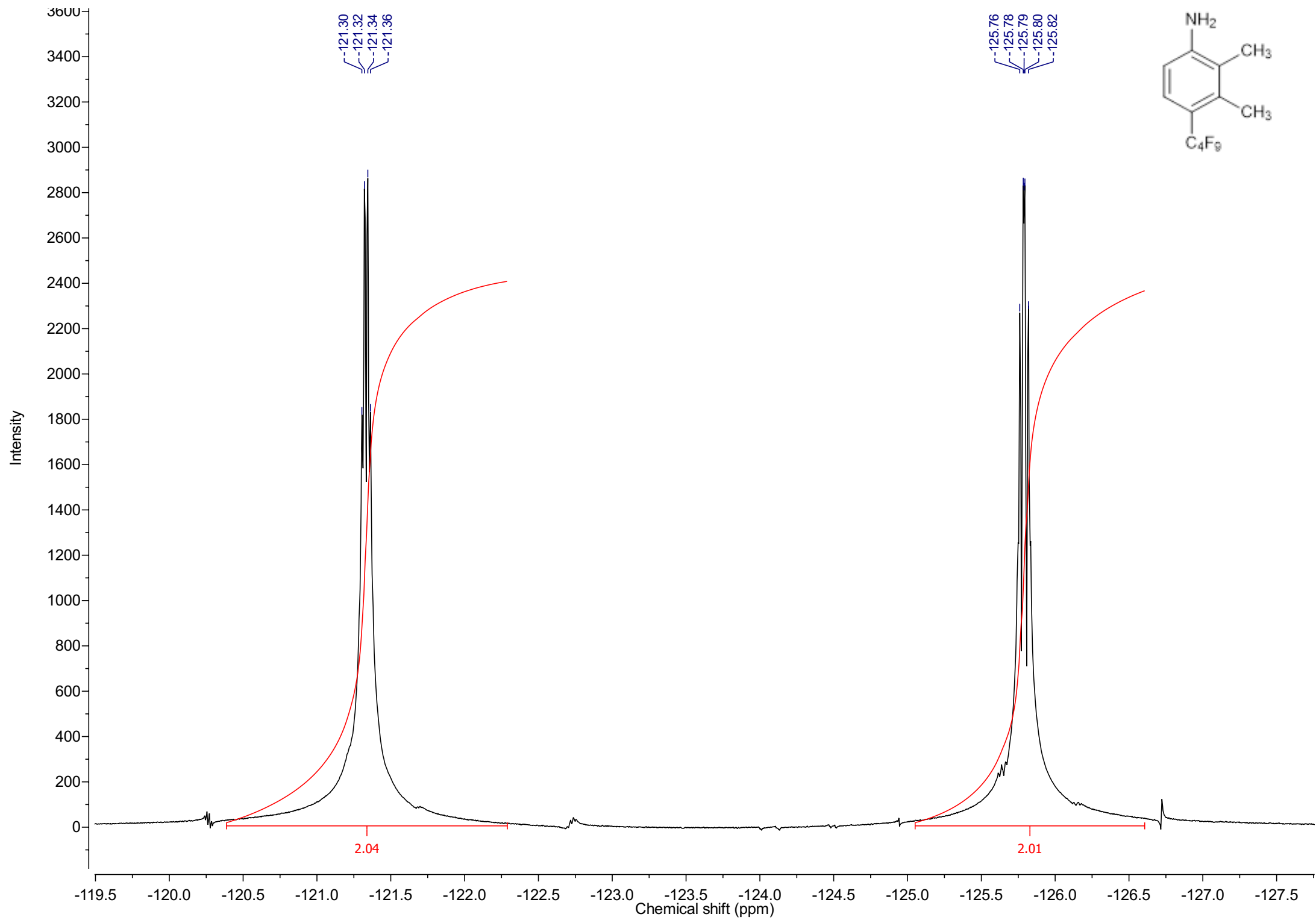


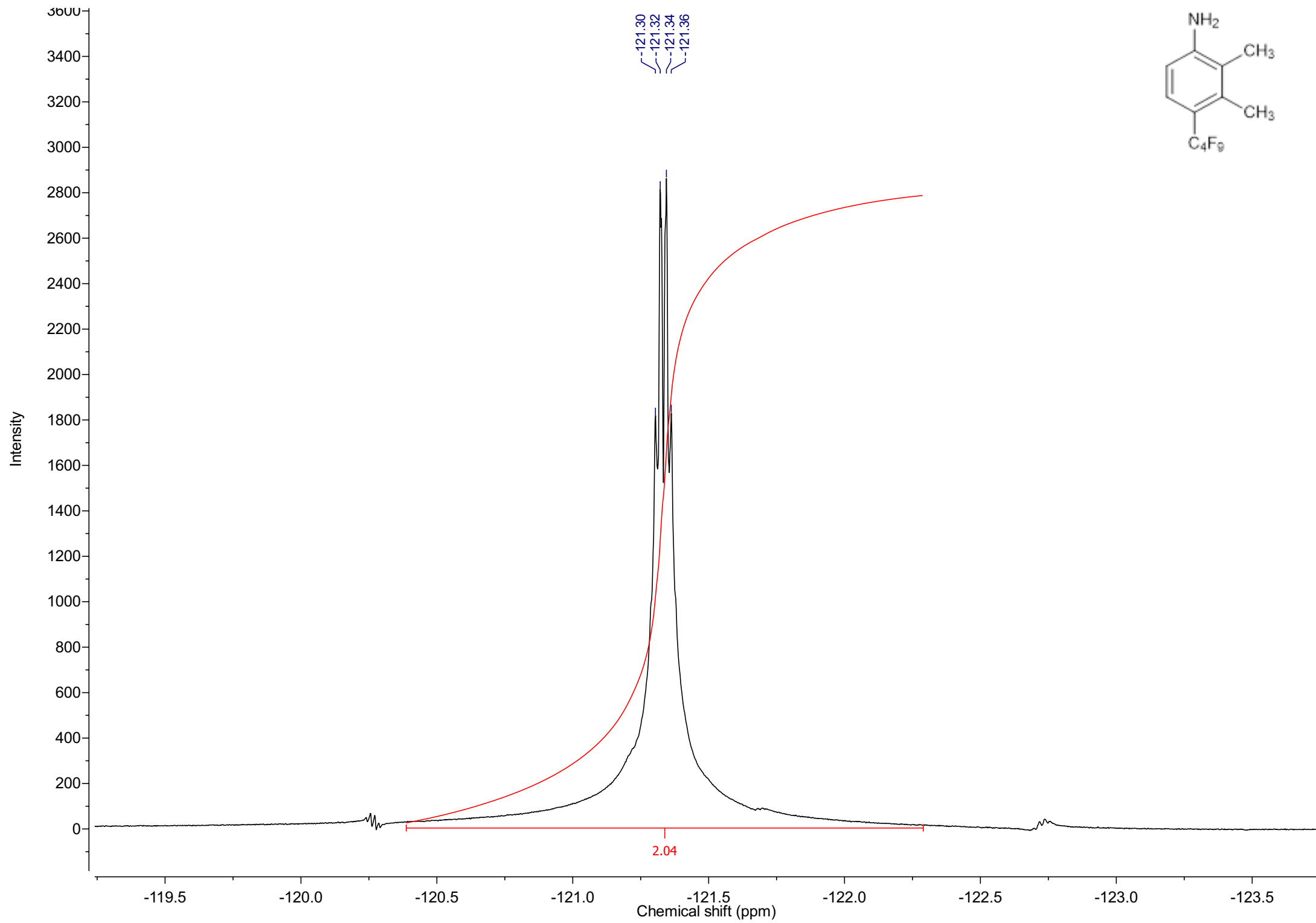


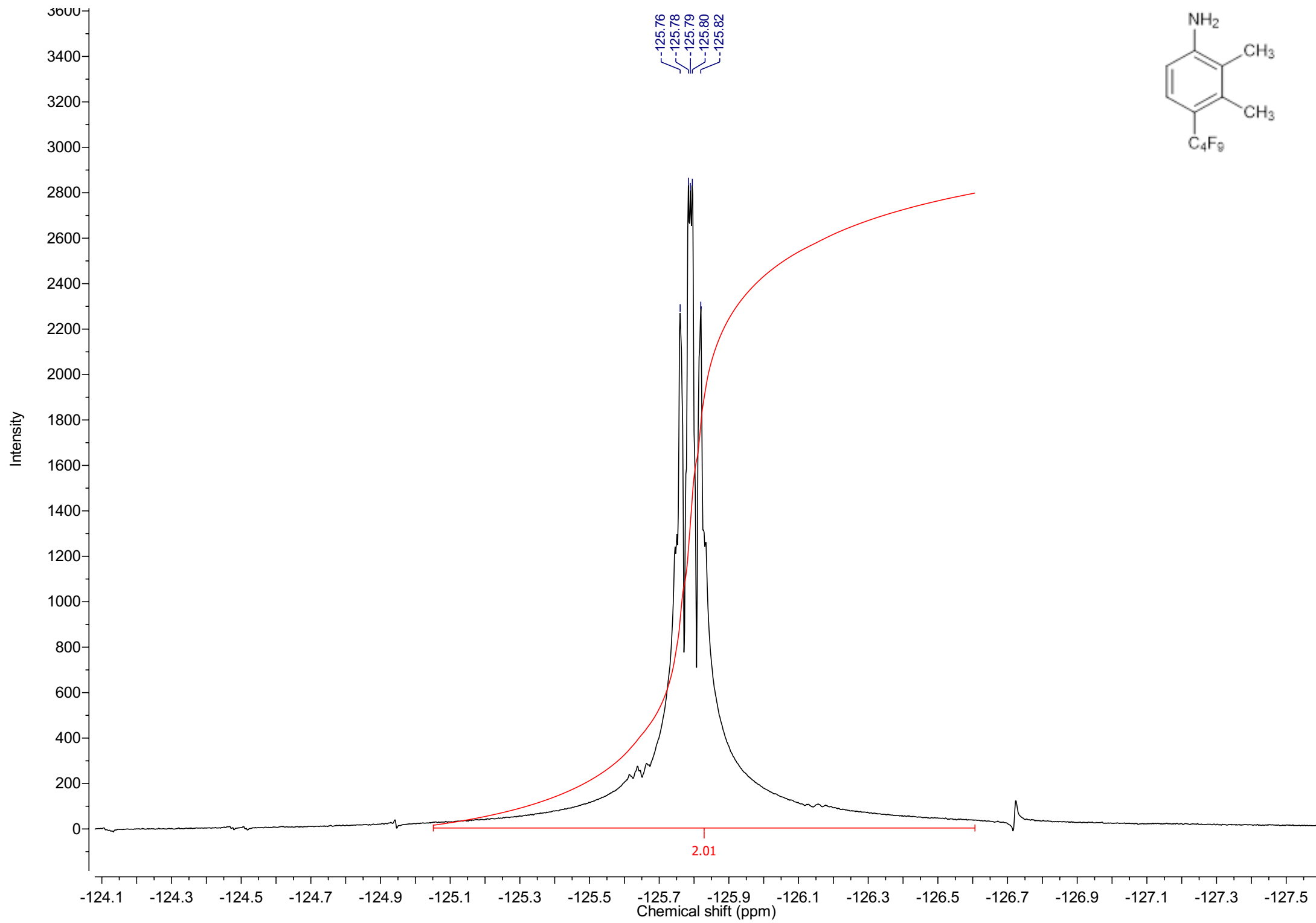


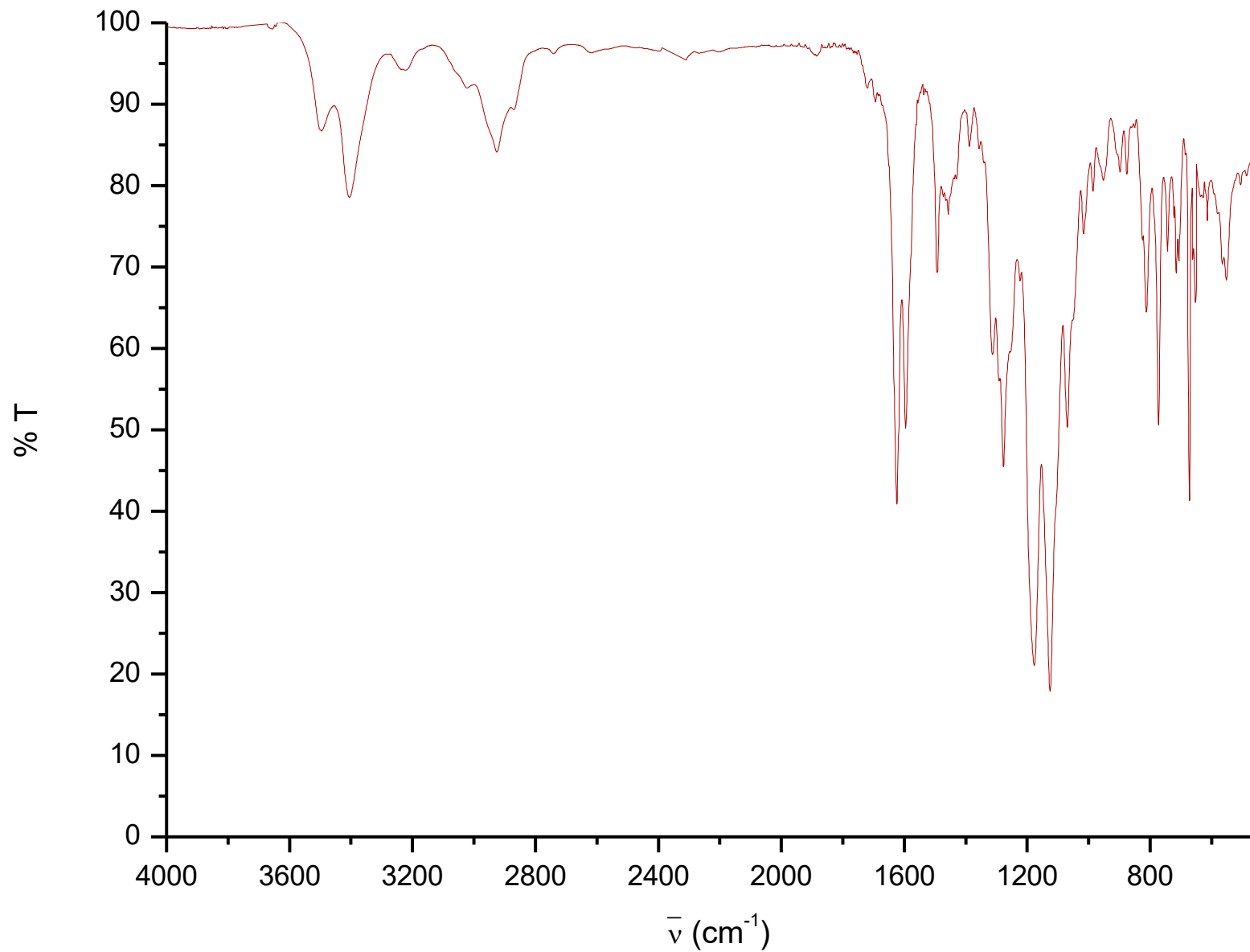
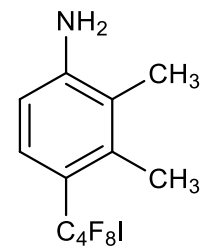


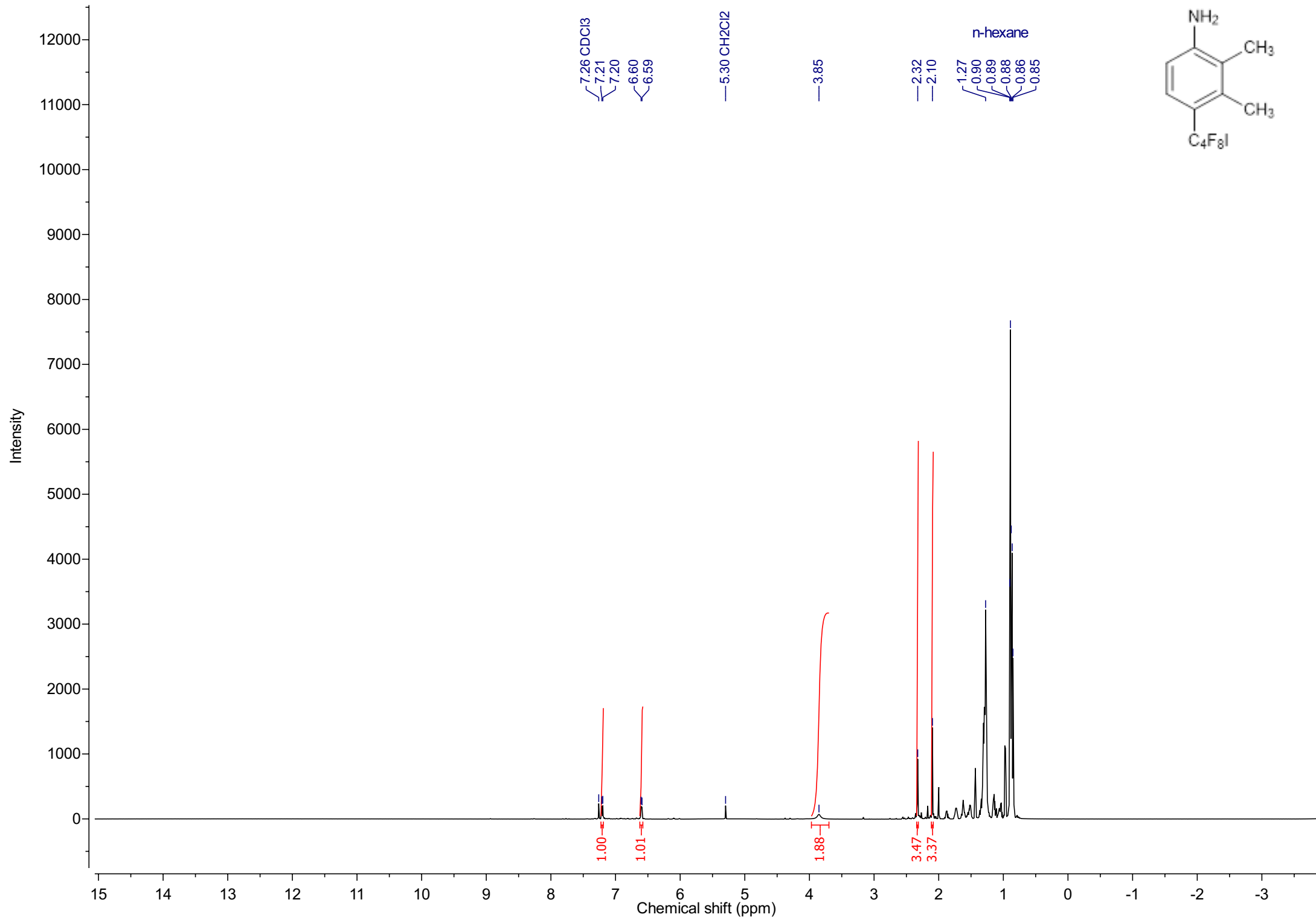


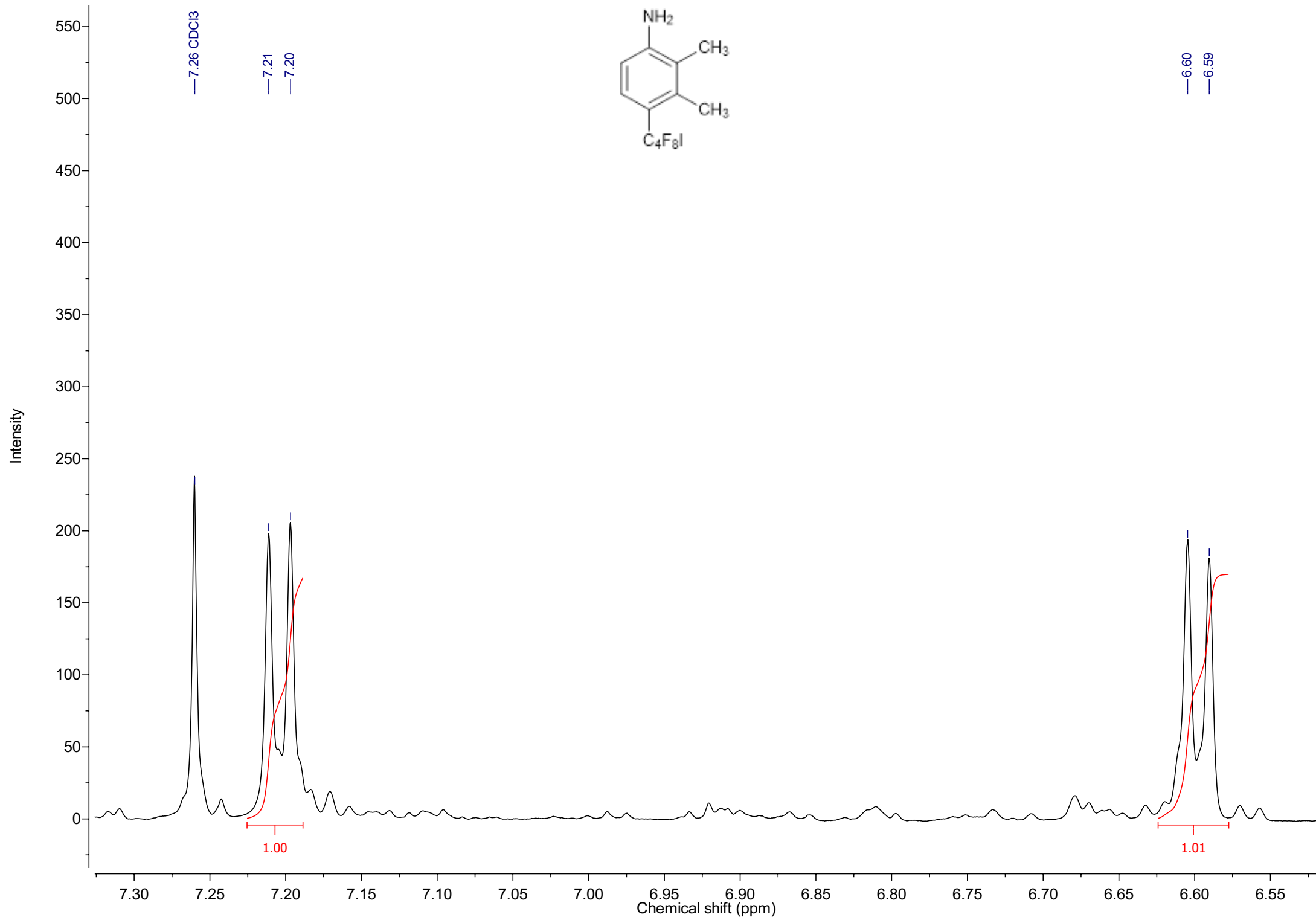


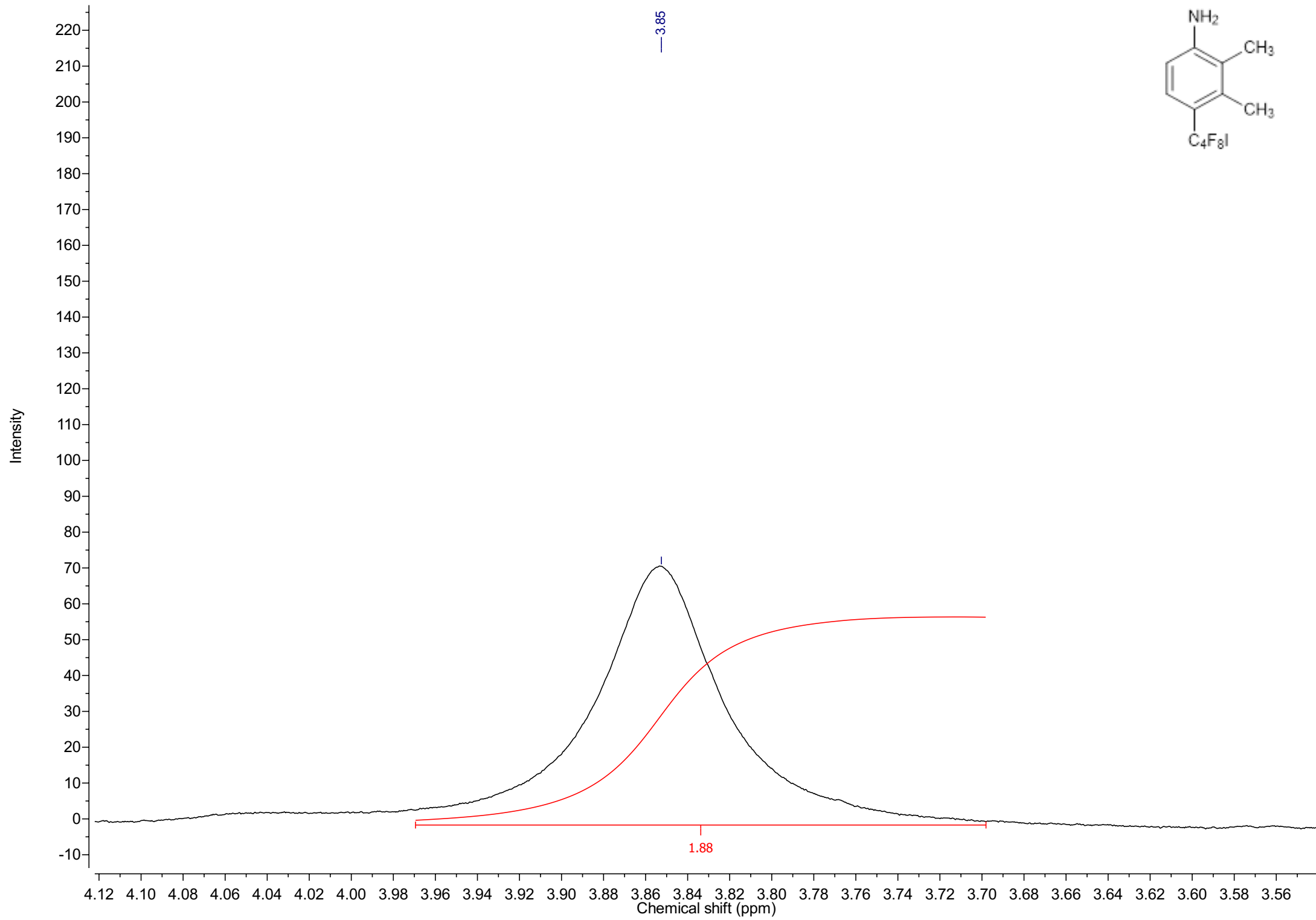


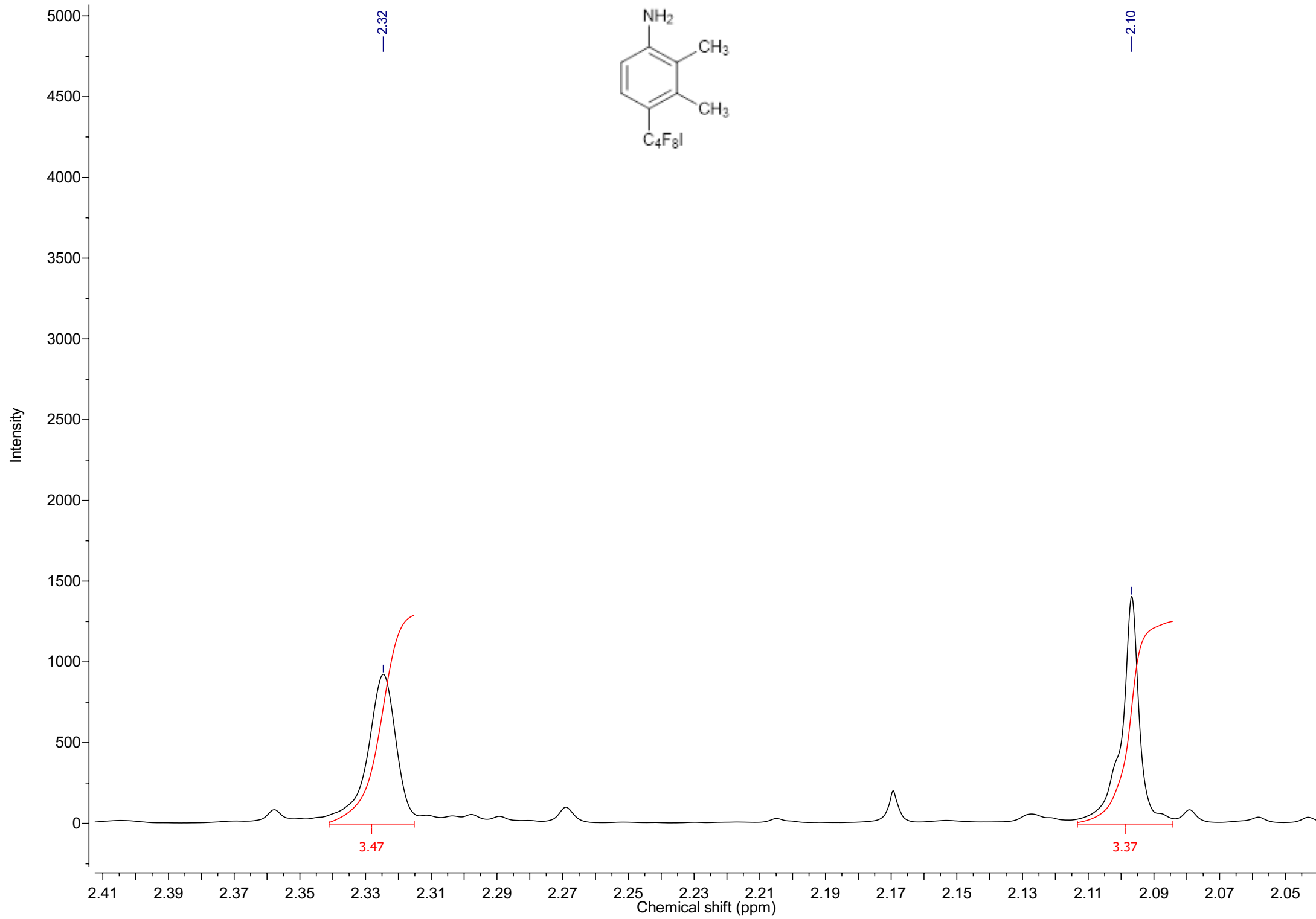


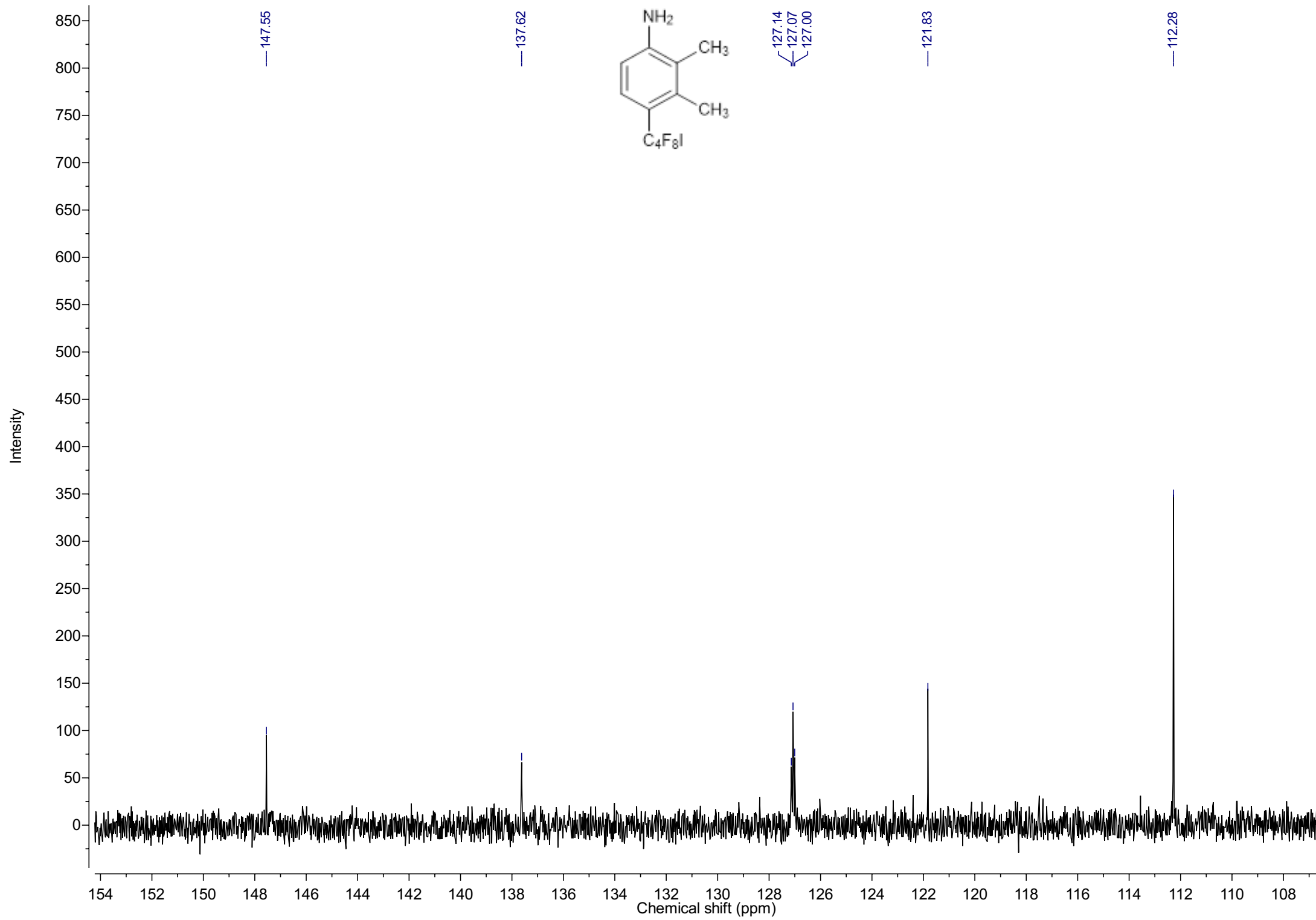


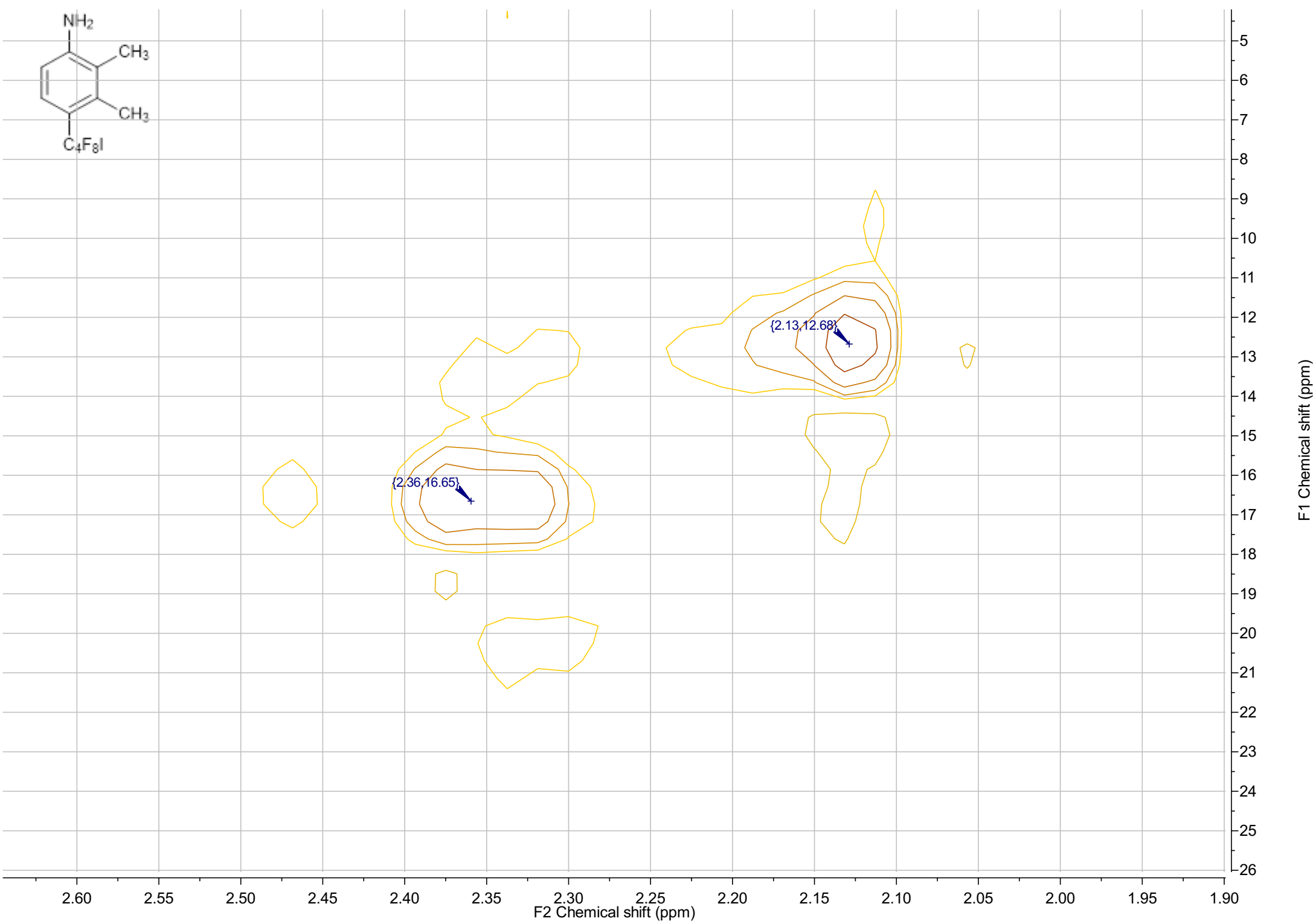
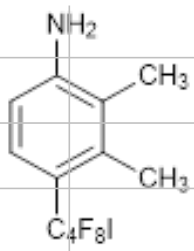


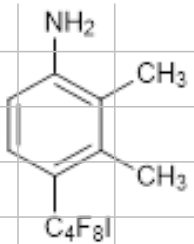


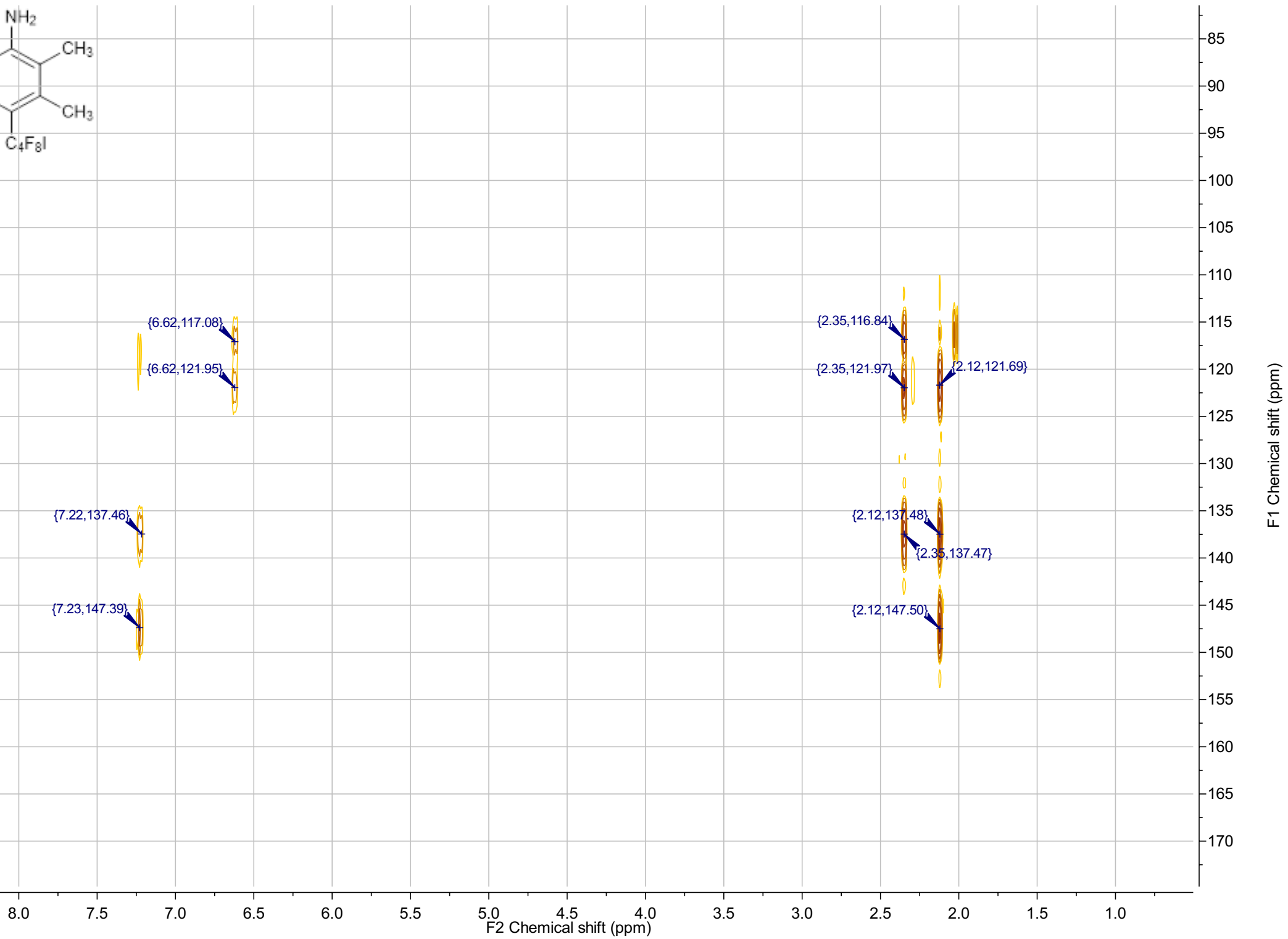
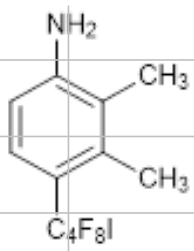


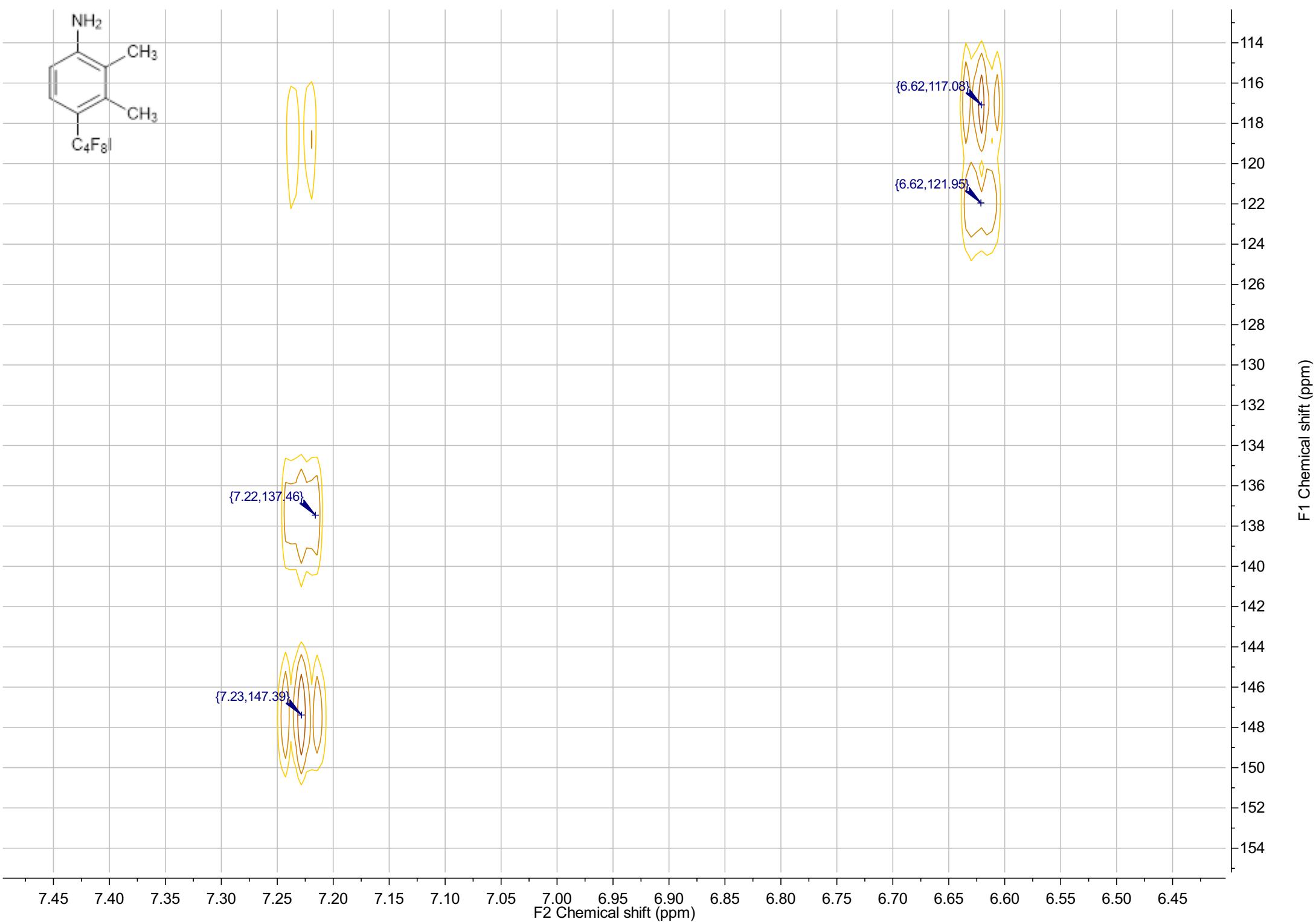
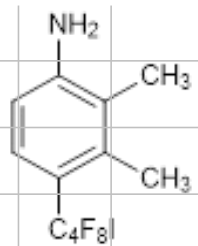


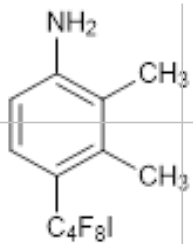












{2.35,116.84}

{2.35,121.97}

{2.35,137.47}

{2.12,121.69}

{2.12,137.48}

{2.12,147.50}

2.40

2.35

2.30

2.25

2.20

2.15

2.10

2.05

F2 Chemical shift (ppm)

F1 Chemical shift (ppm)

110

115

120

125

130

135

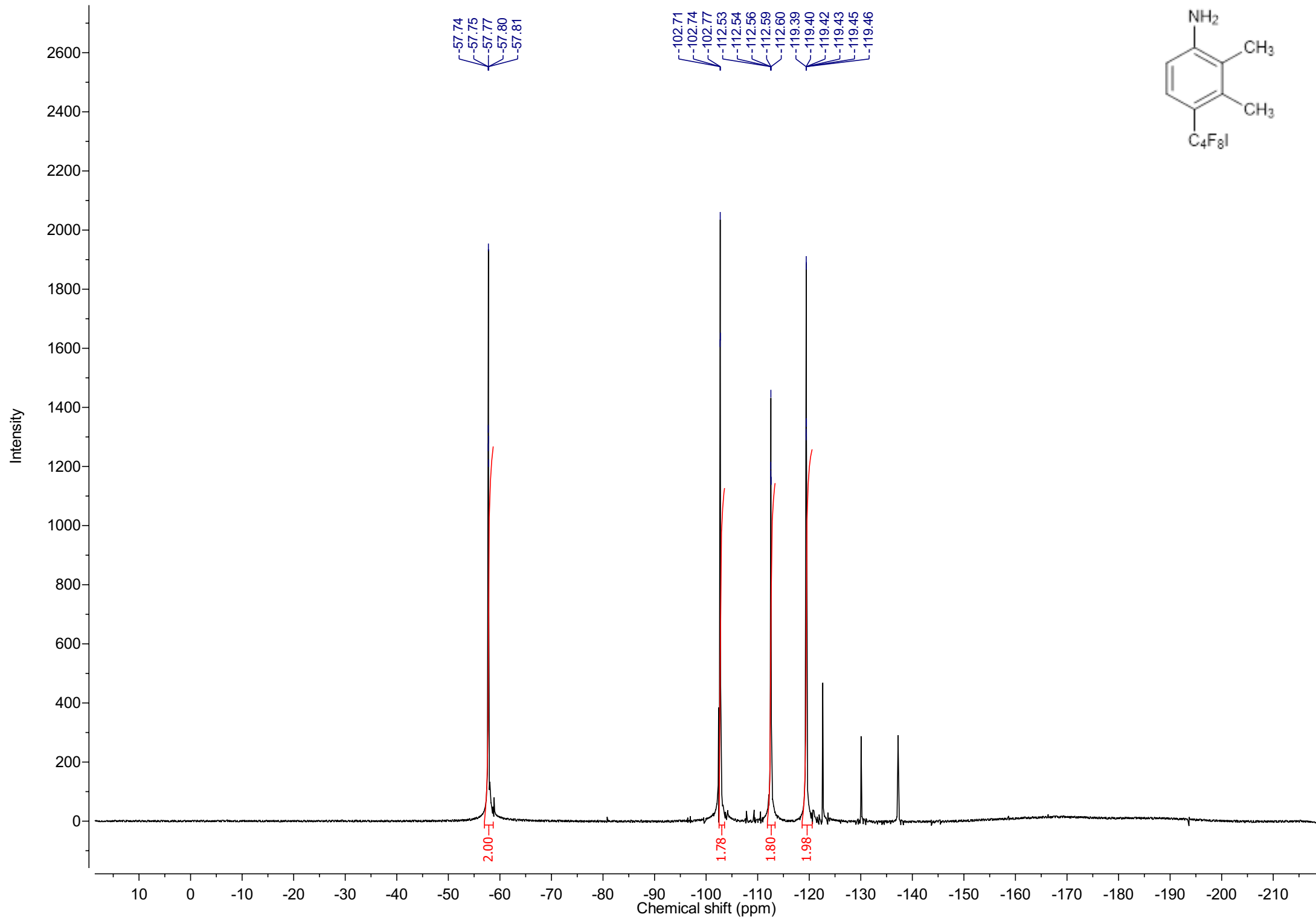
140

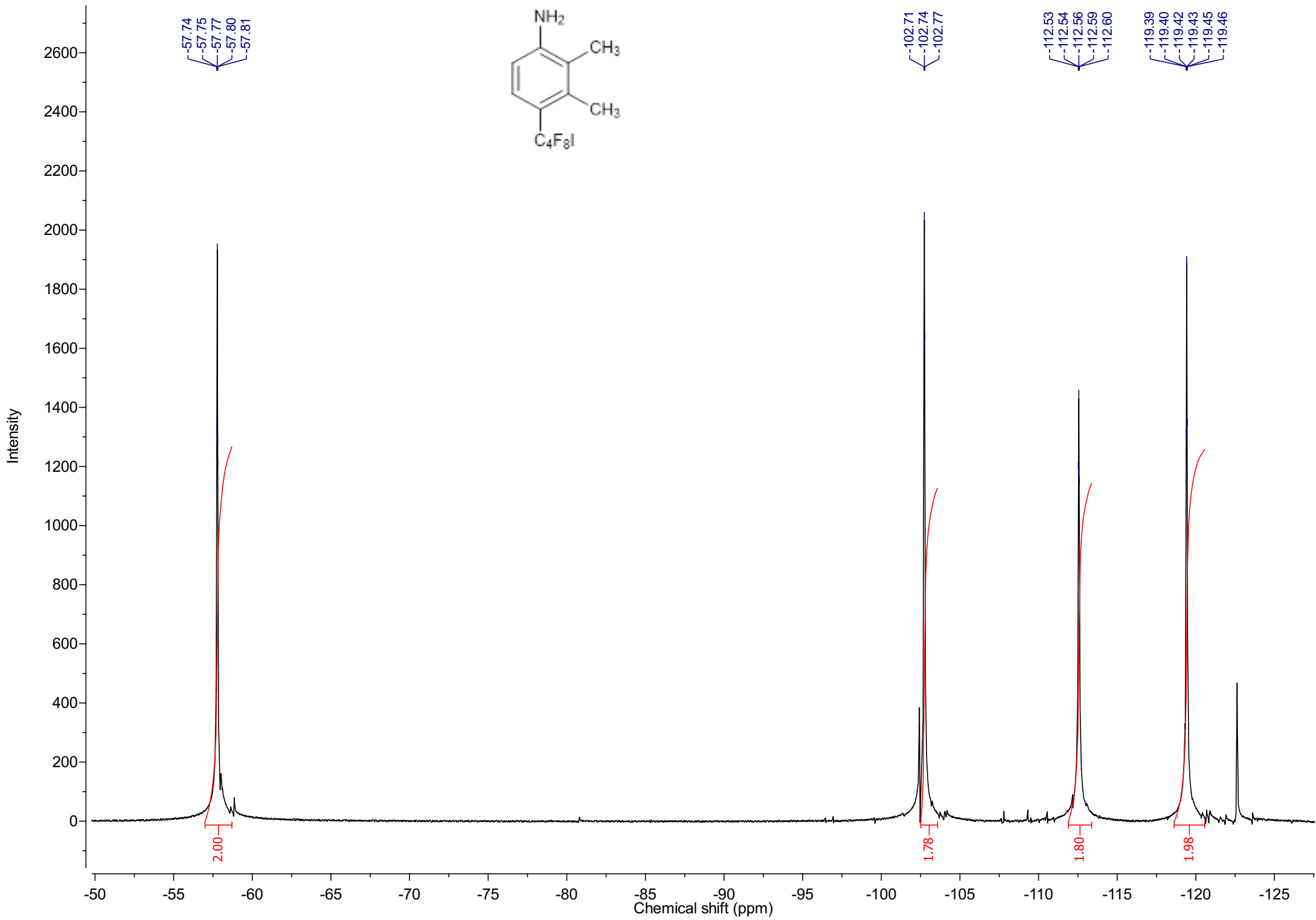
145

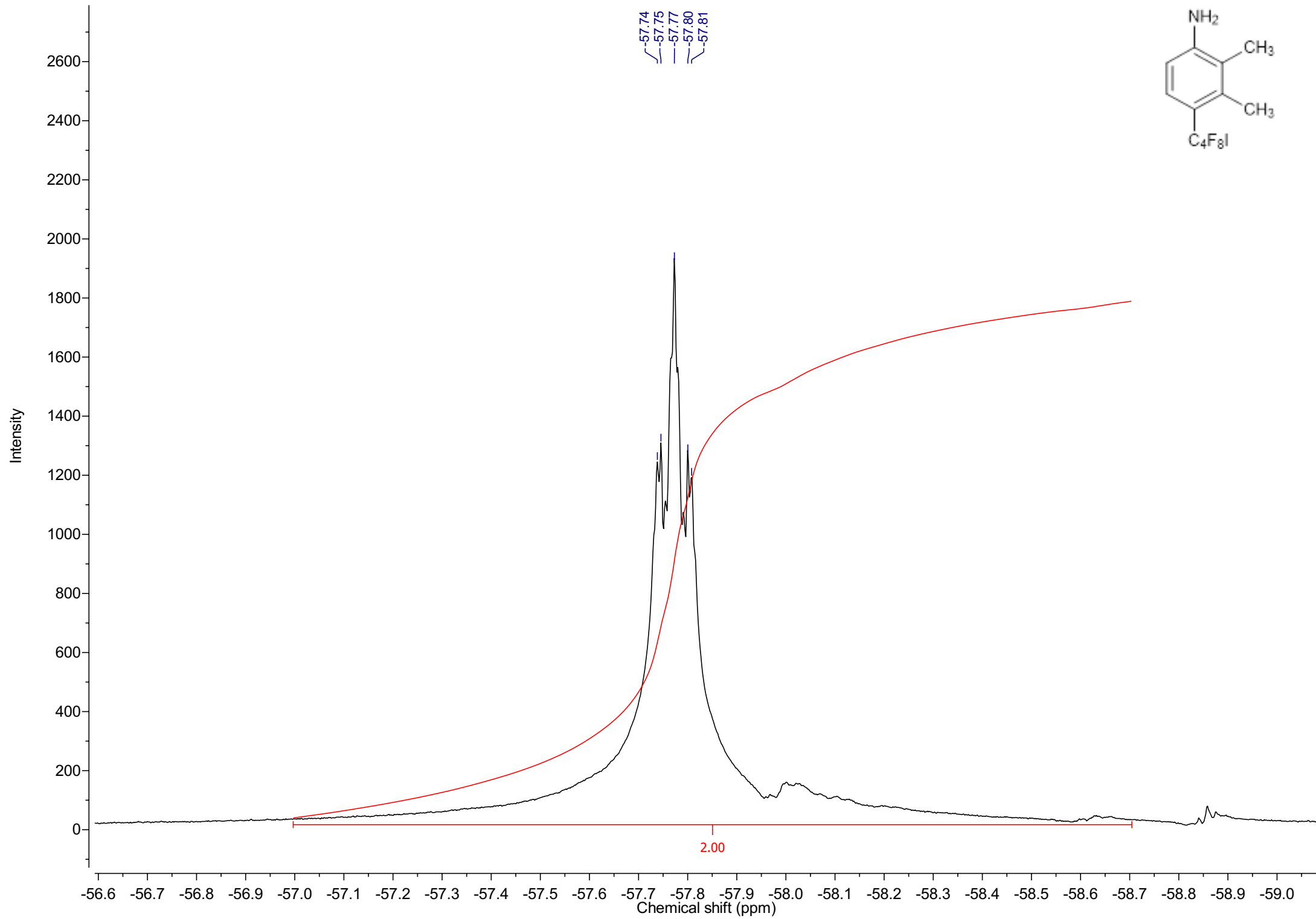
150

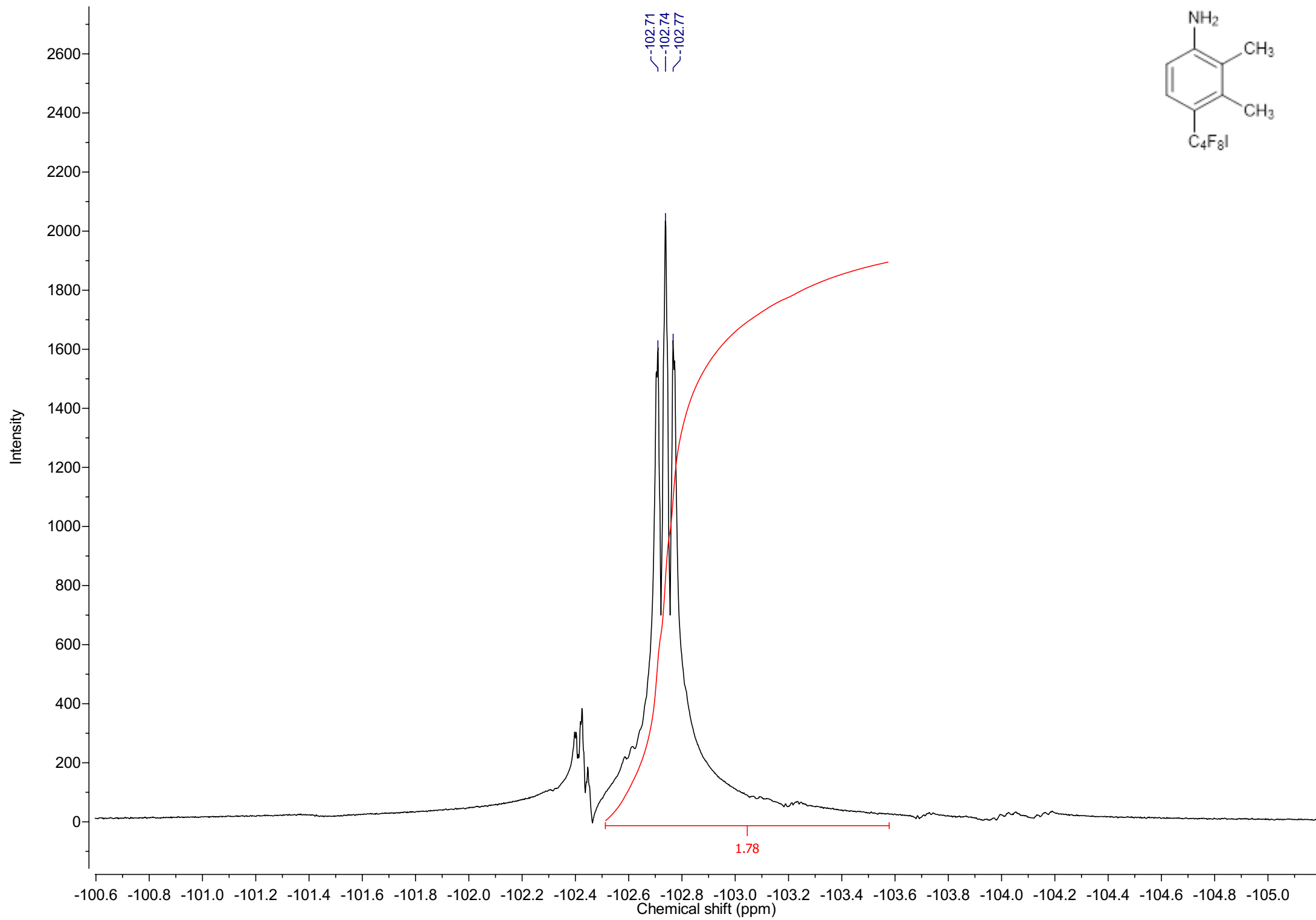
155

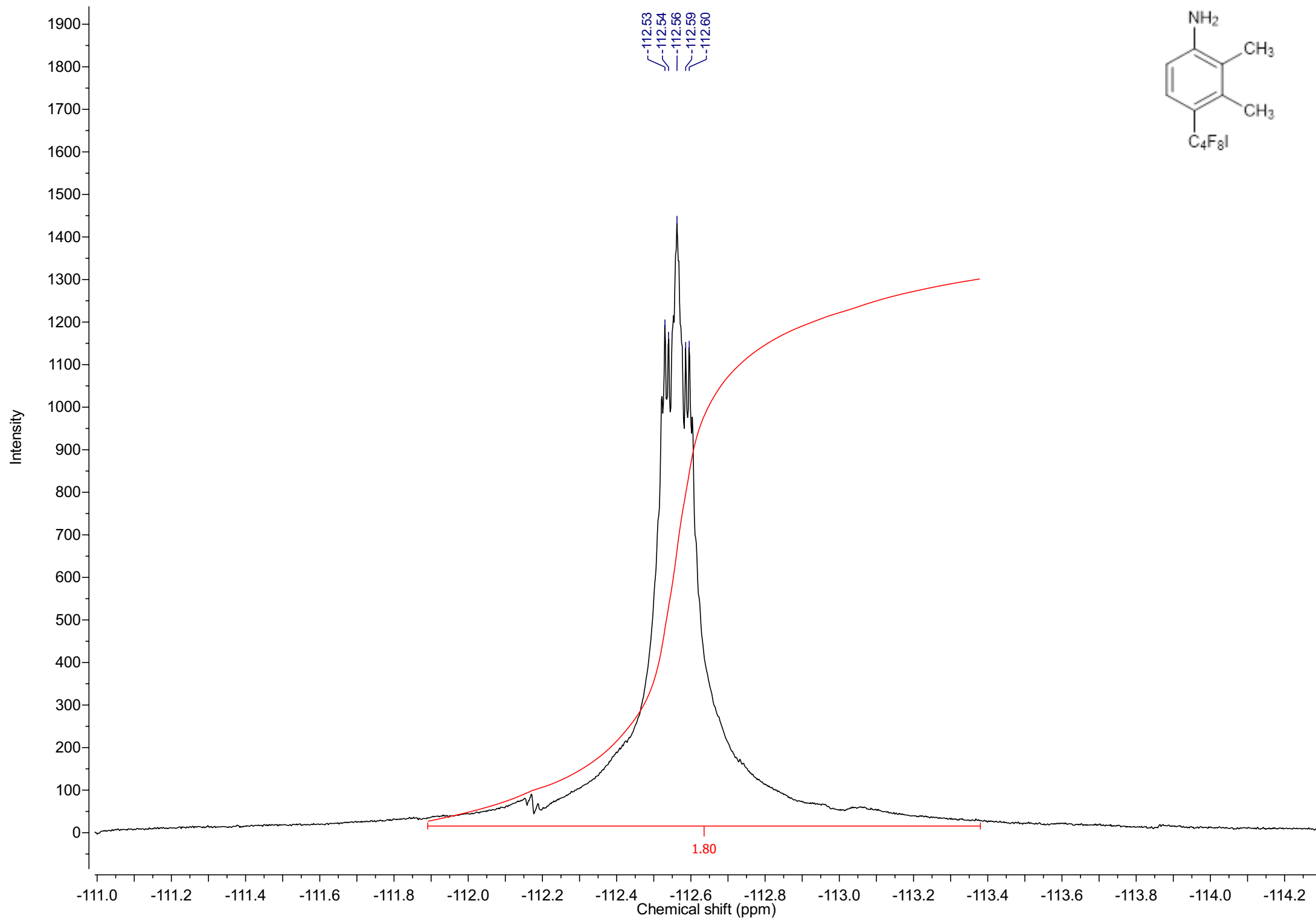
160

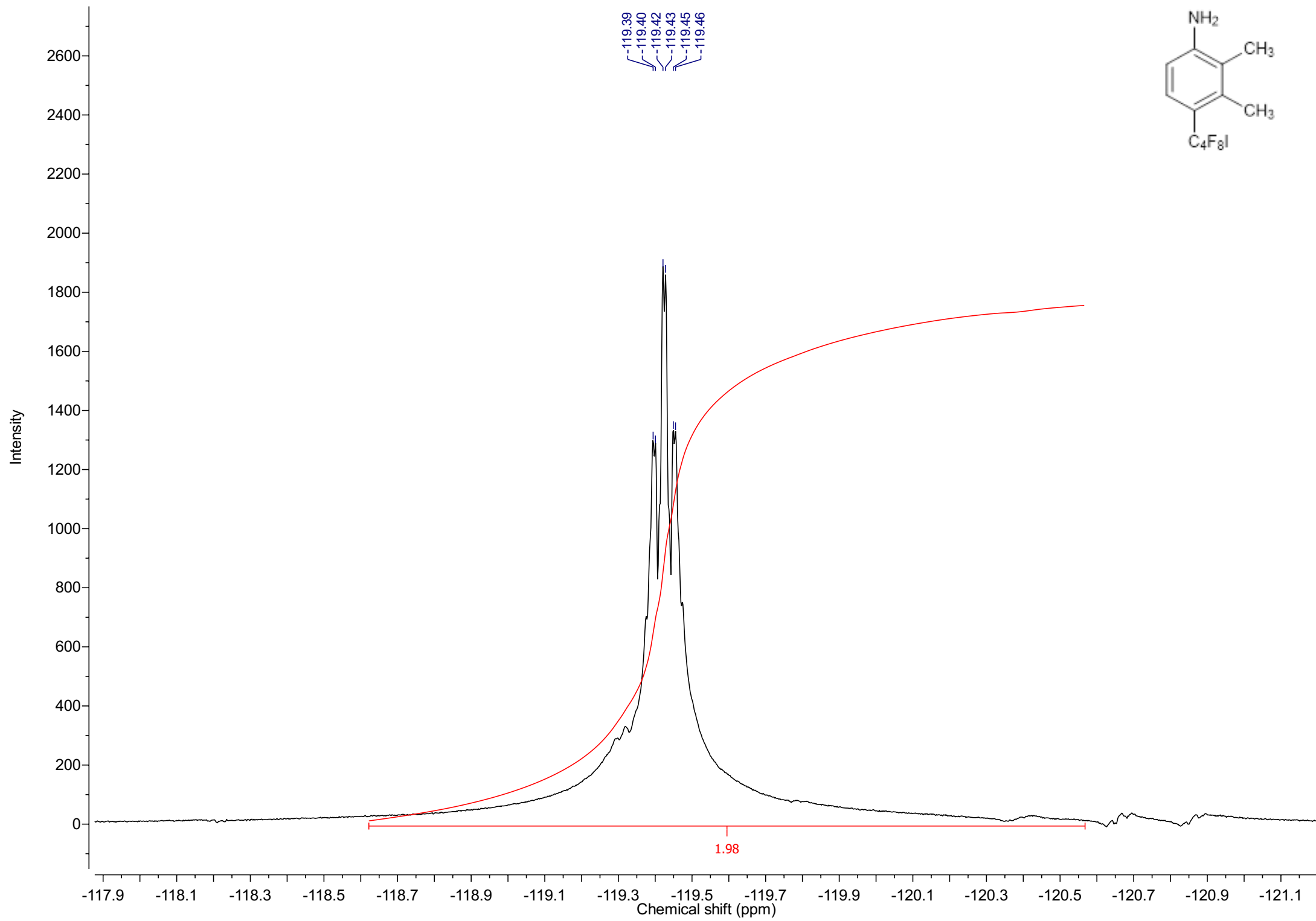


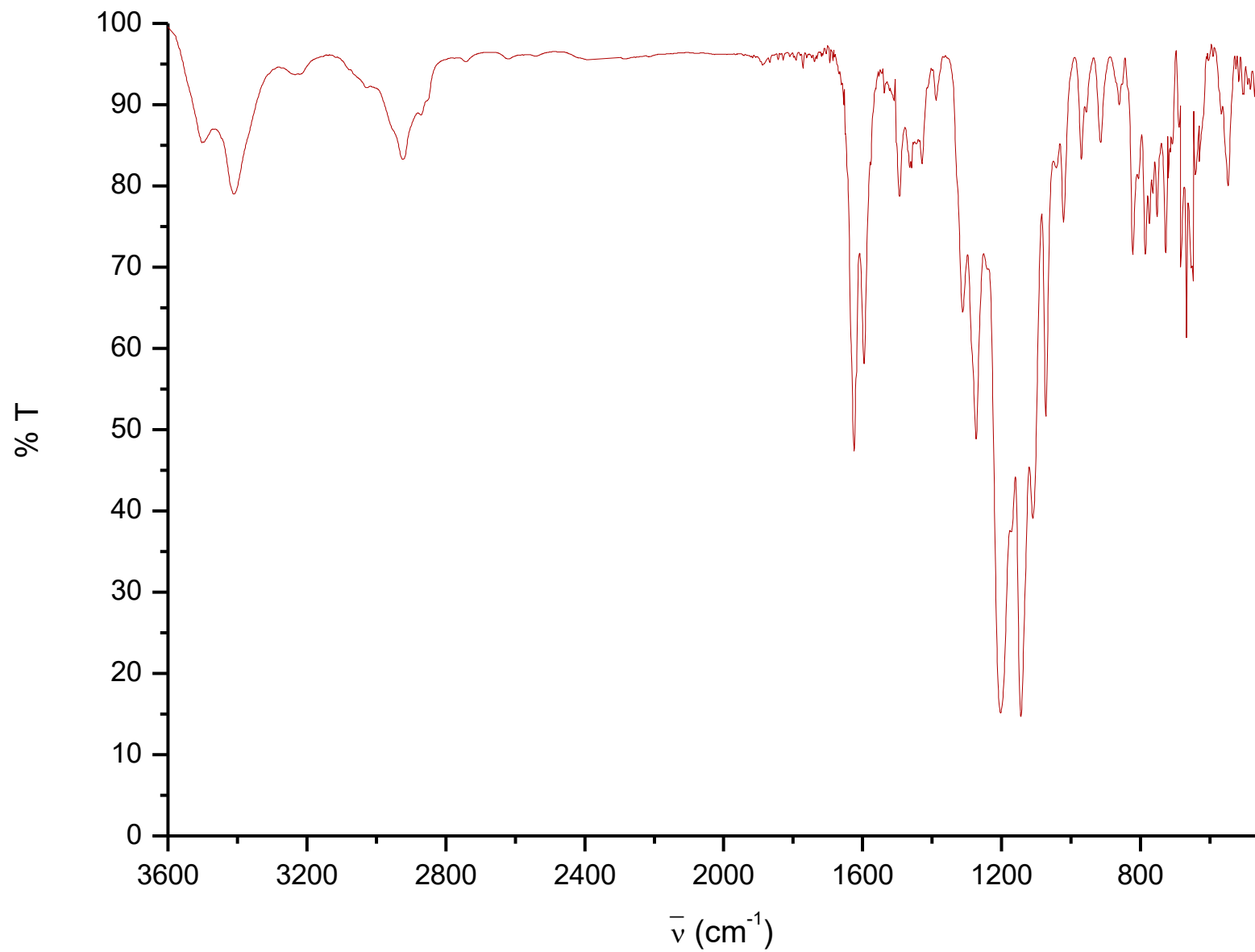
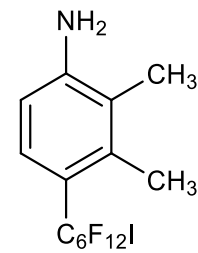


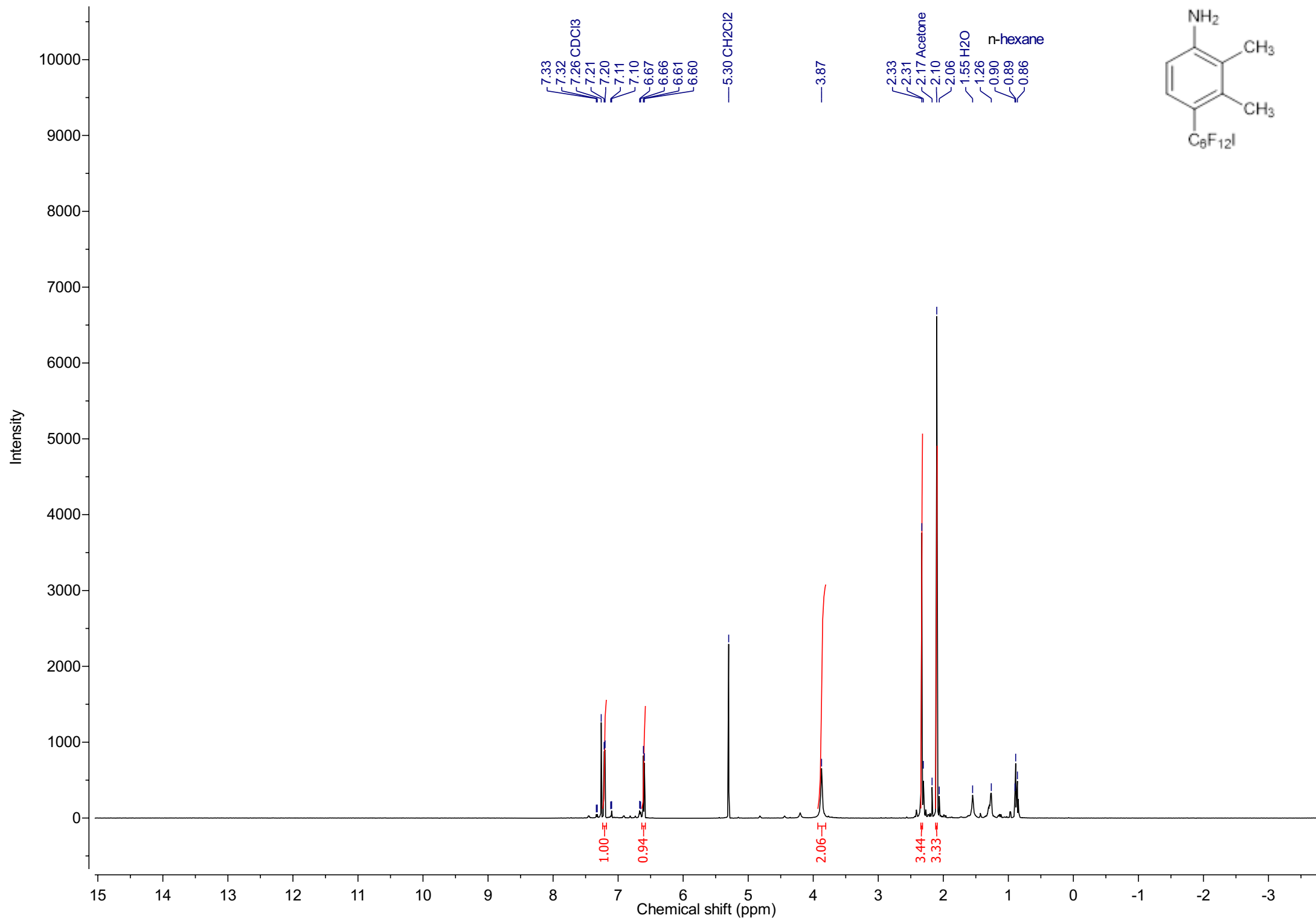


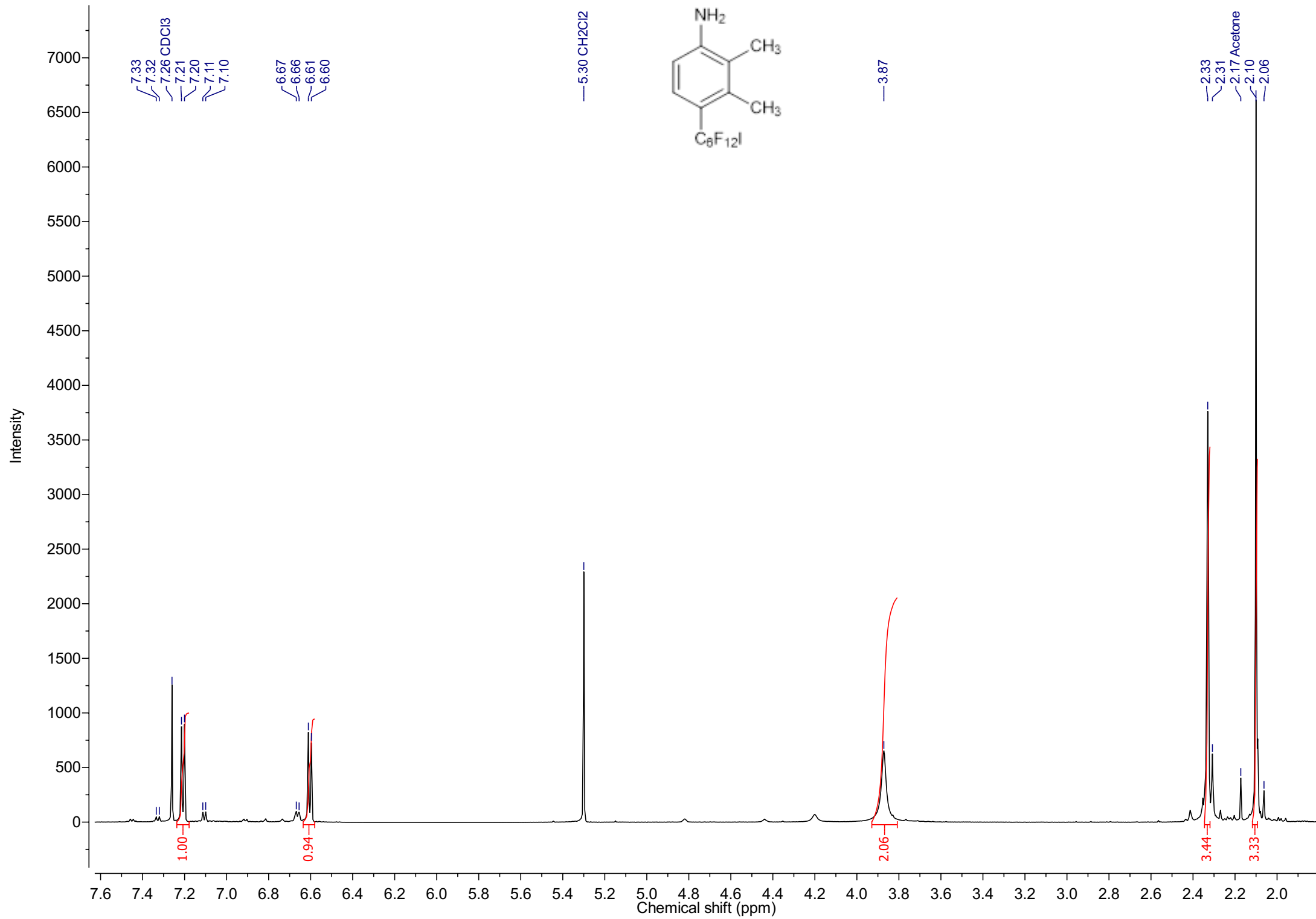


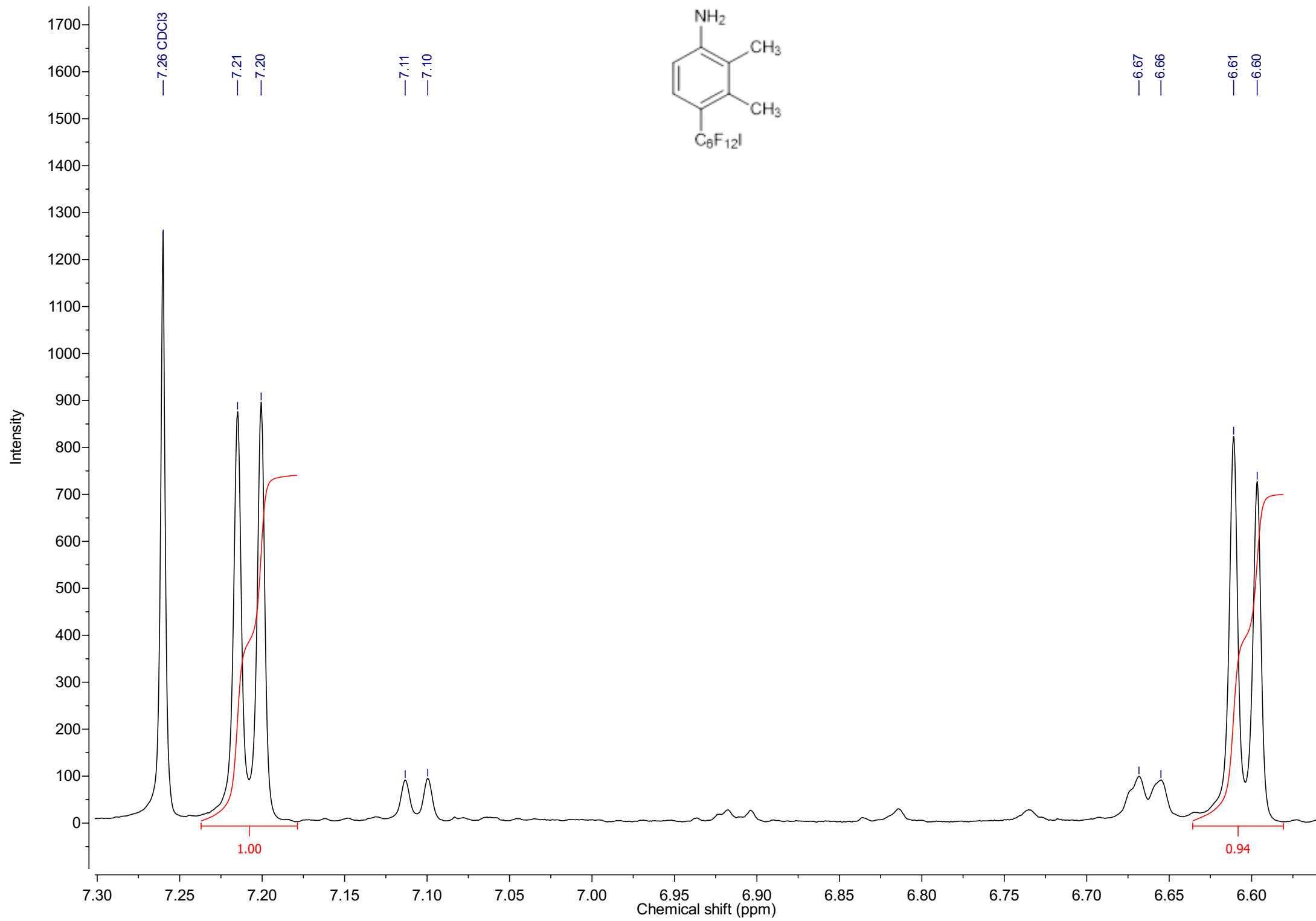


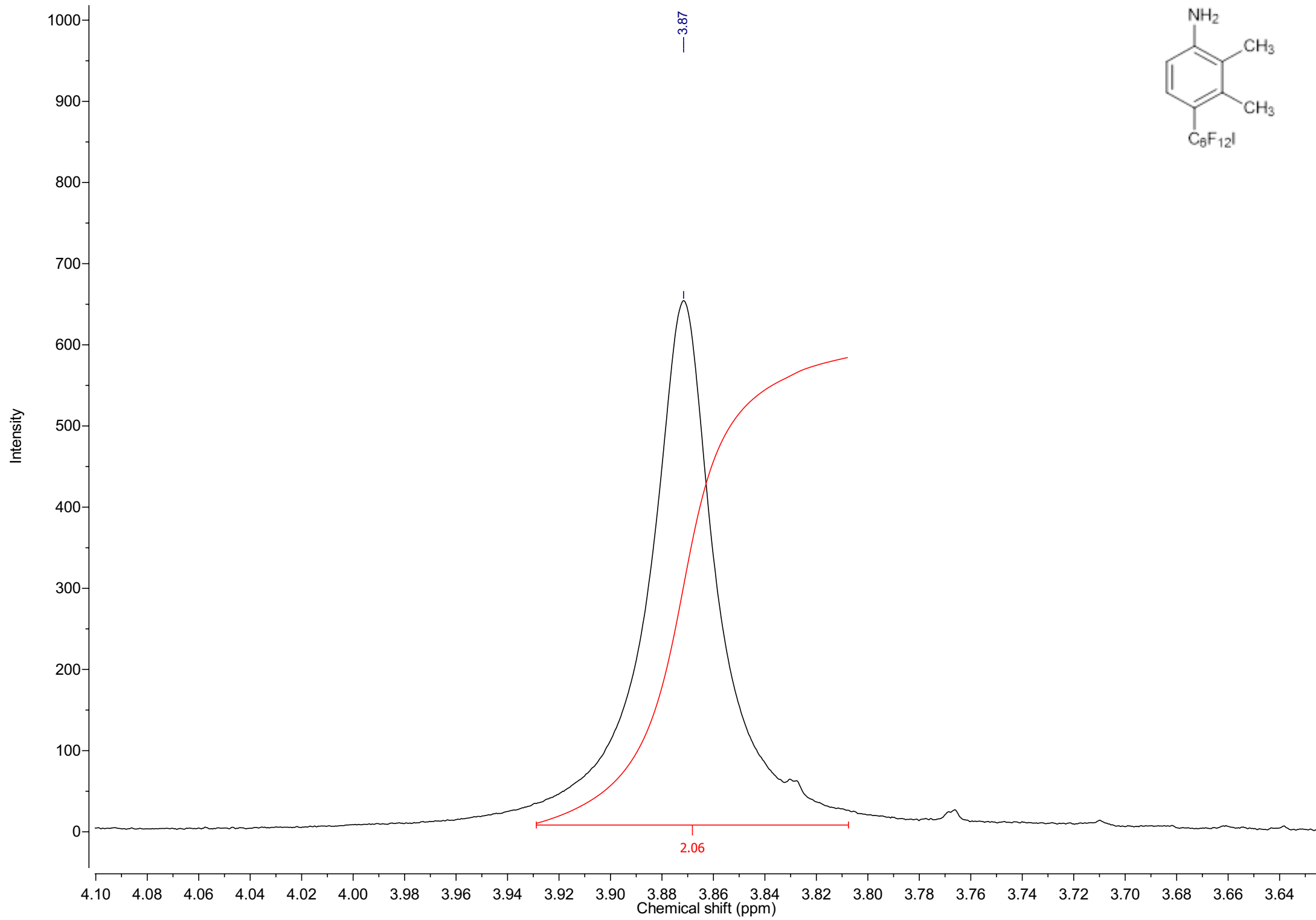


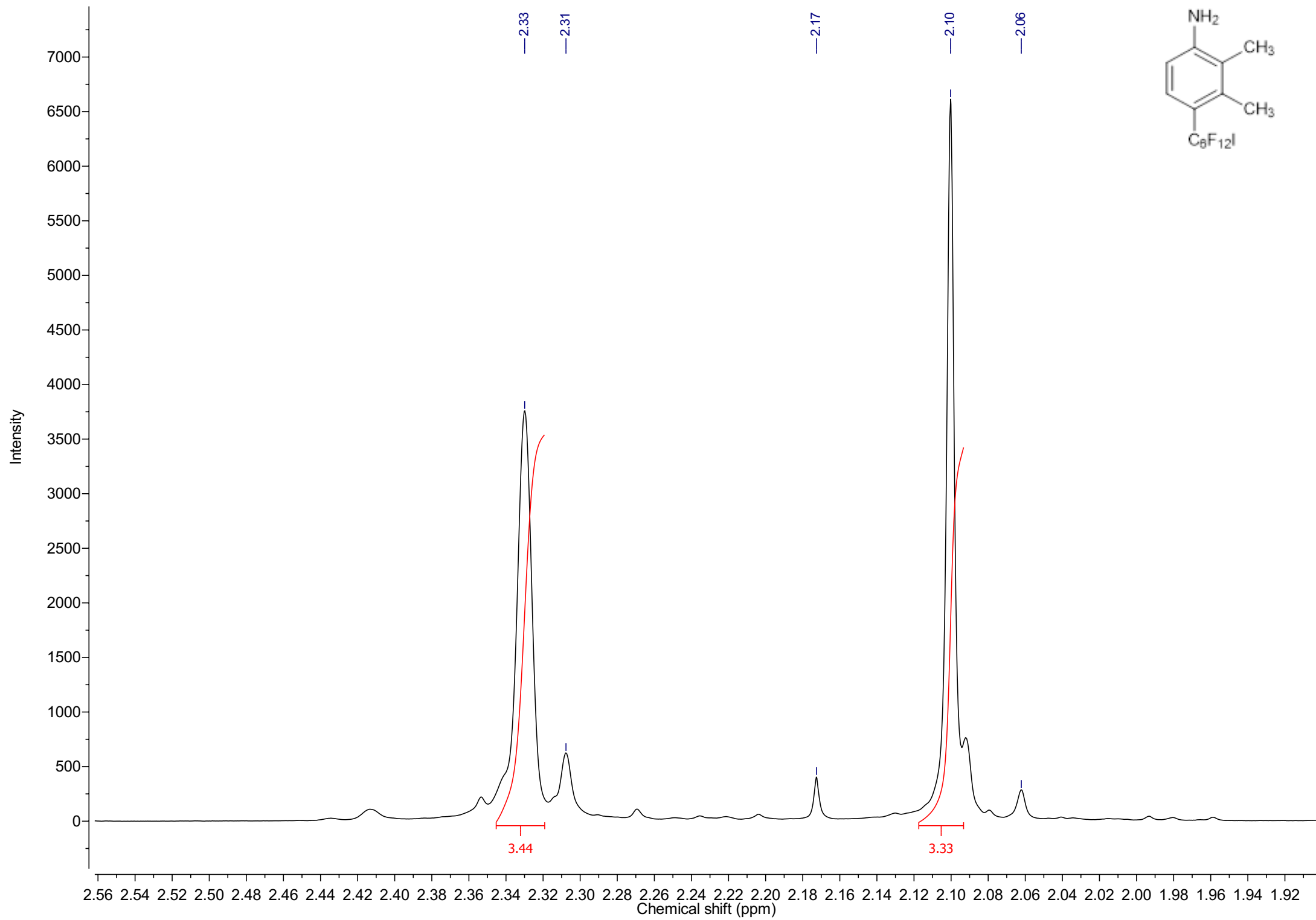


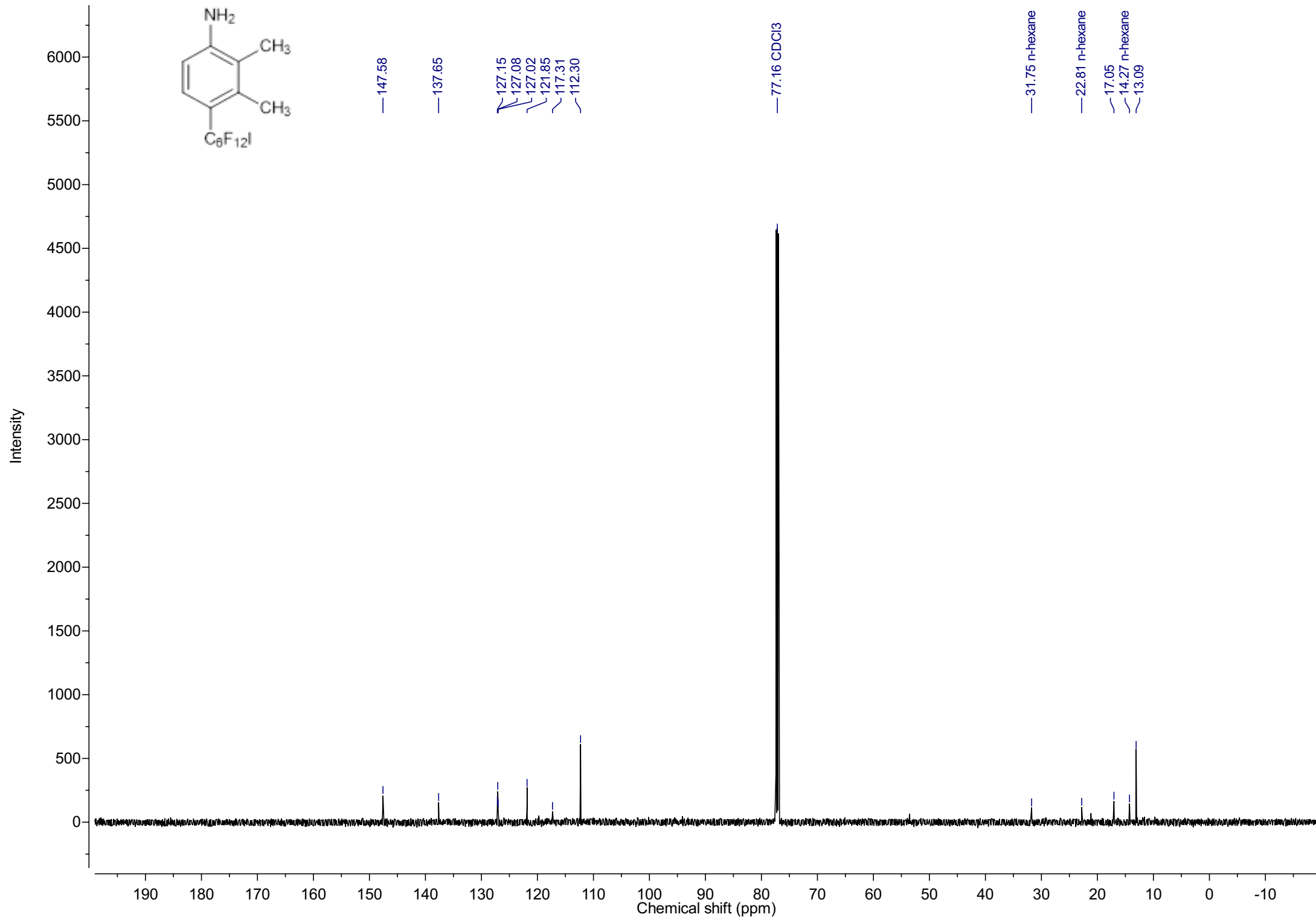
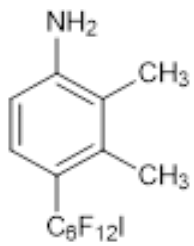


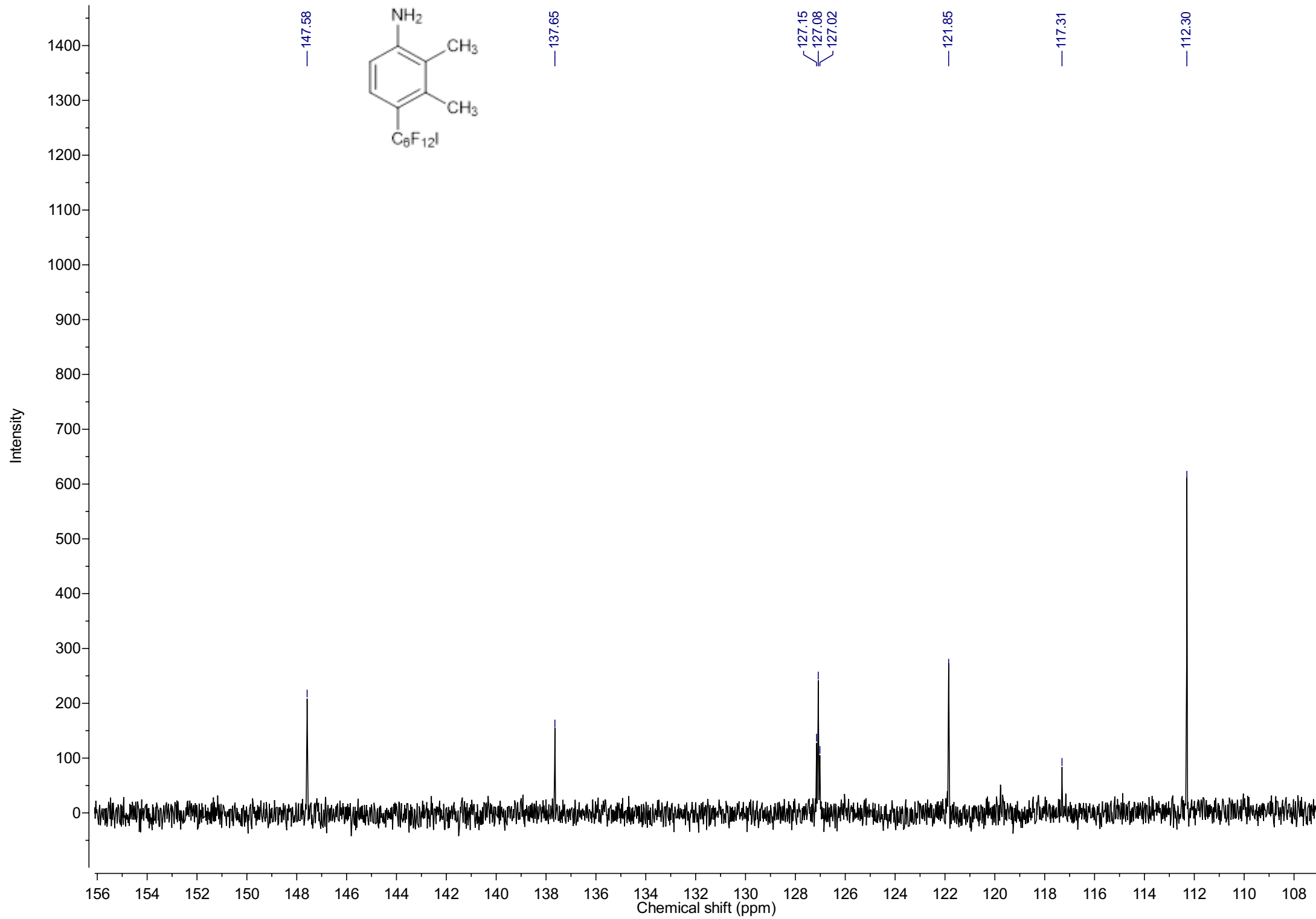


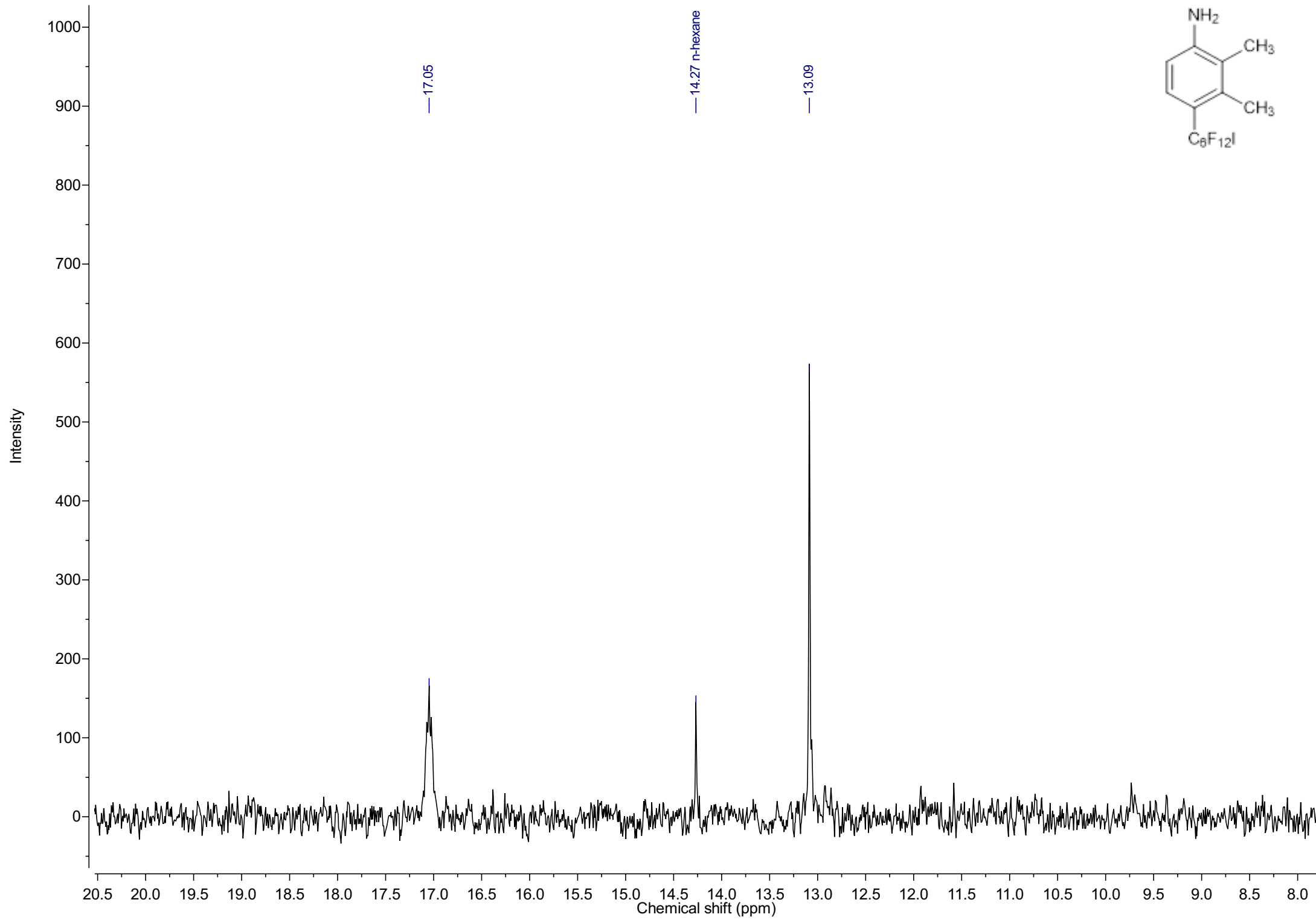


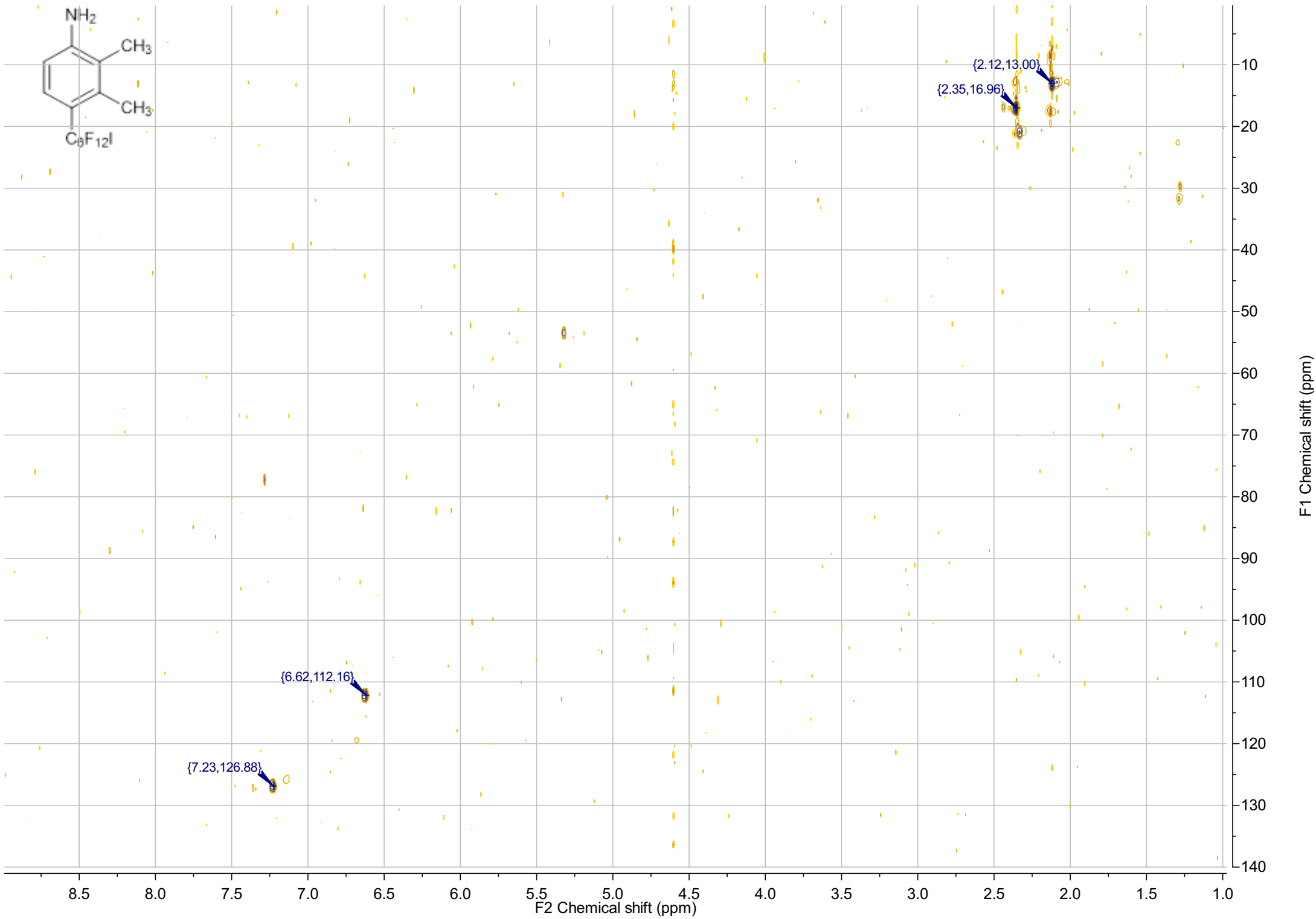
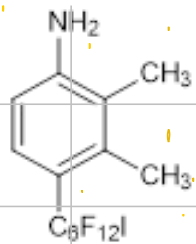


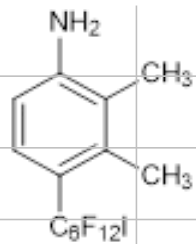












{2.35, 16.96}

{2.12, 13.00}

2.45

2.40

2.35

2.30

2.25

2.20

2.15

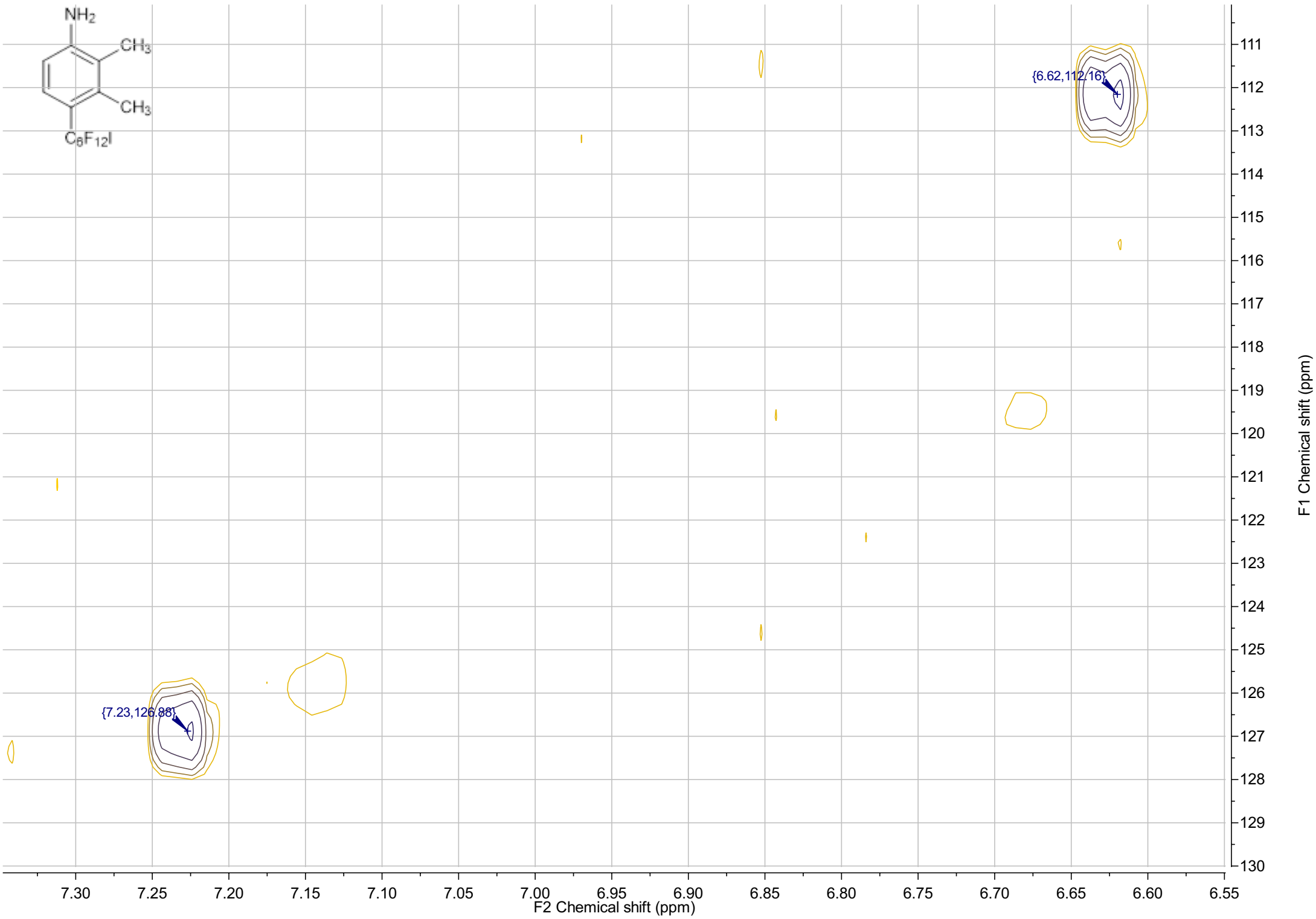
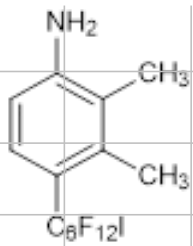
2.10

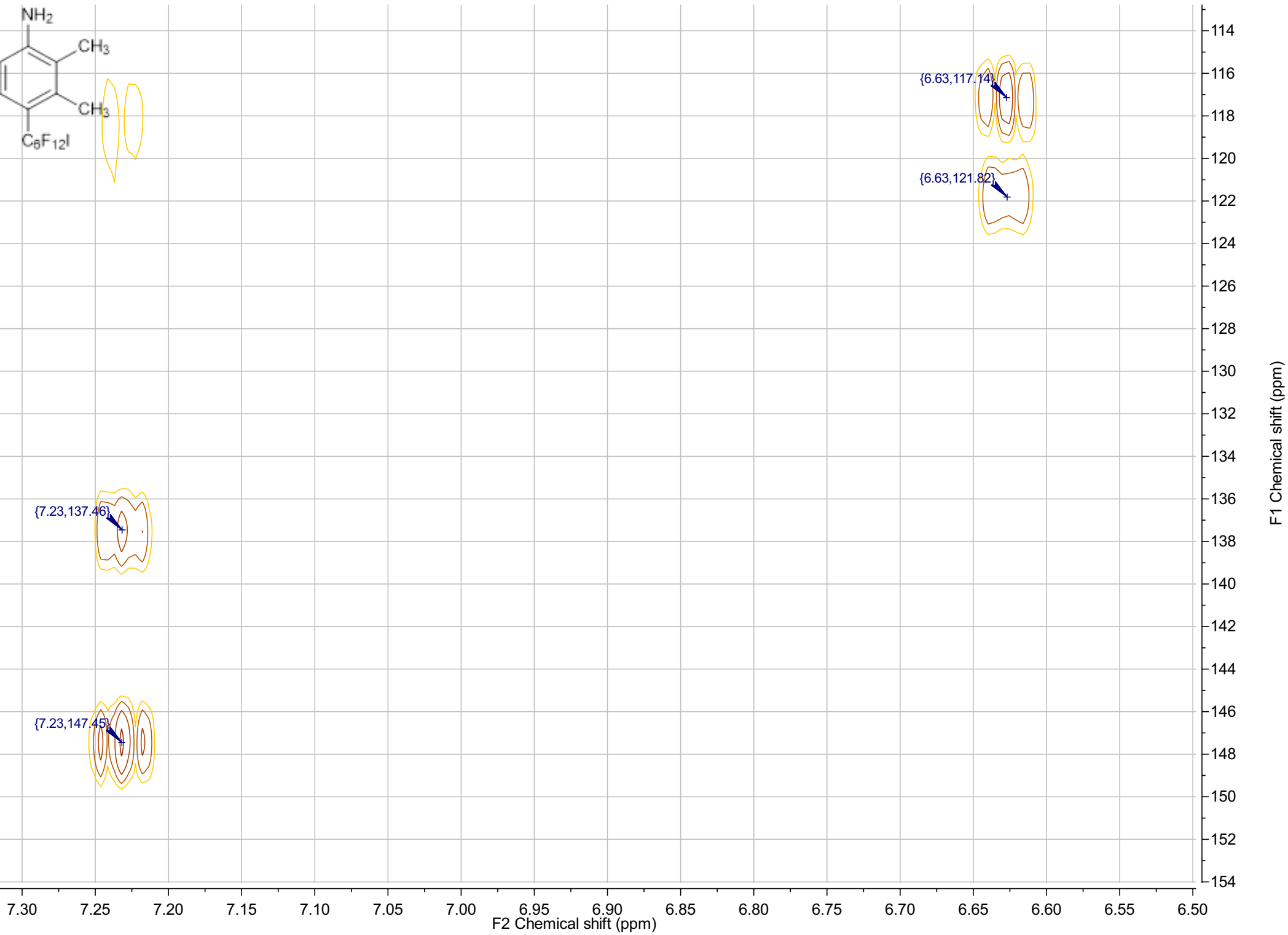
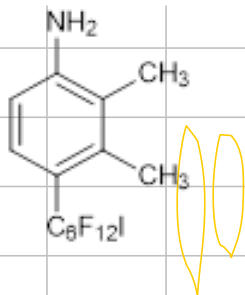
2.05

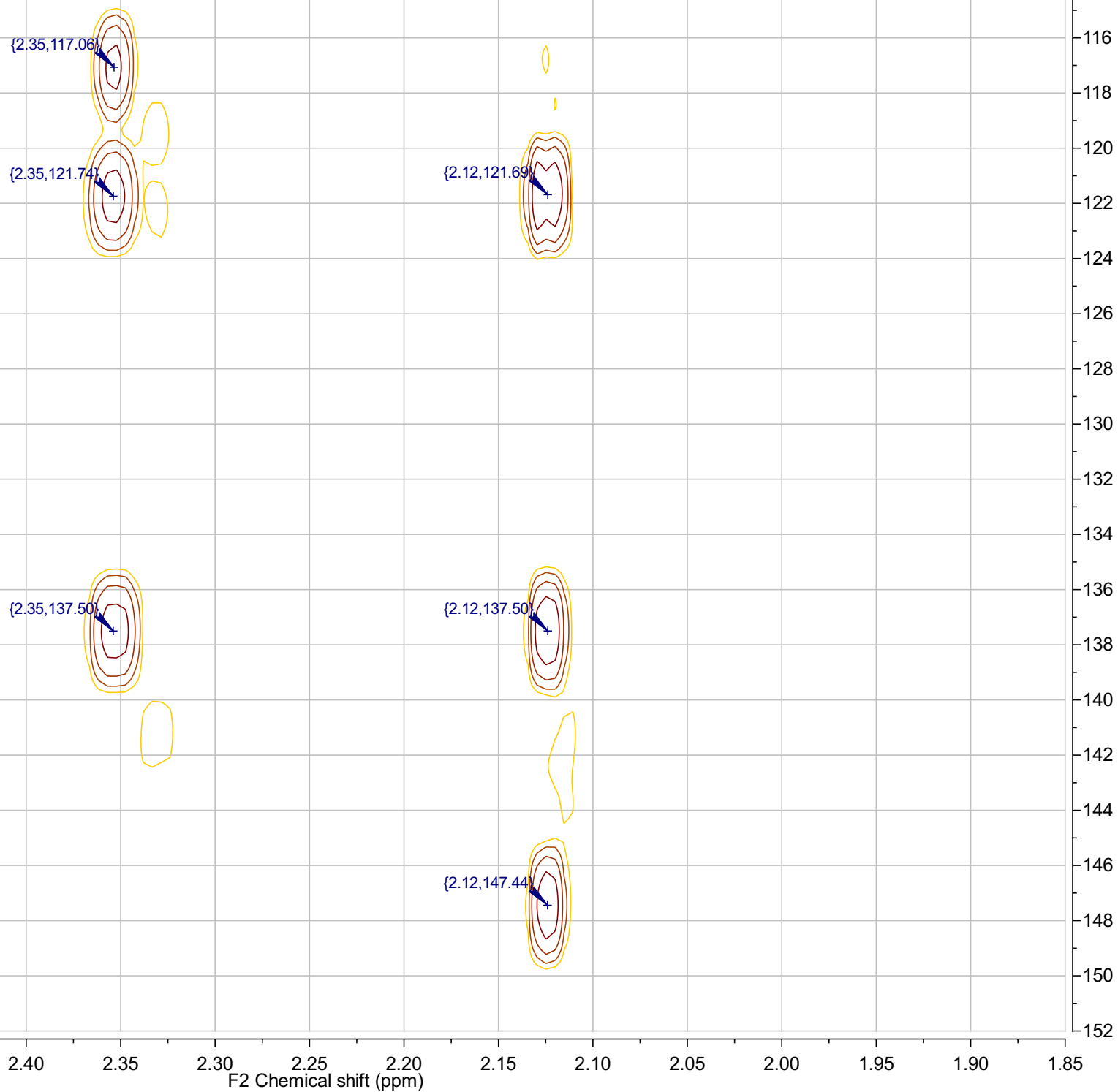
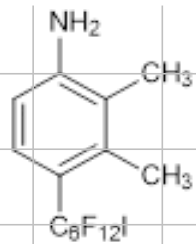
2.00

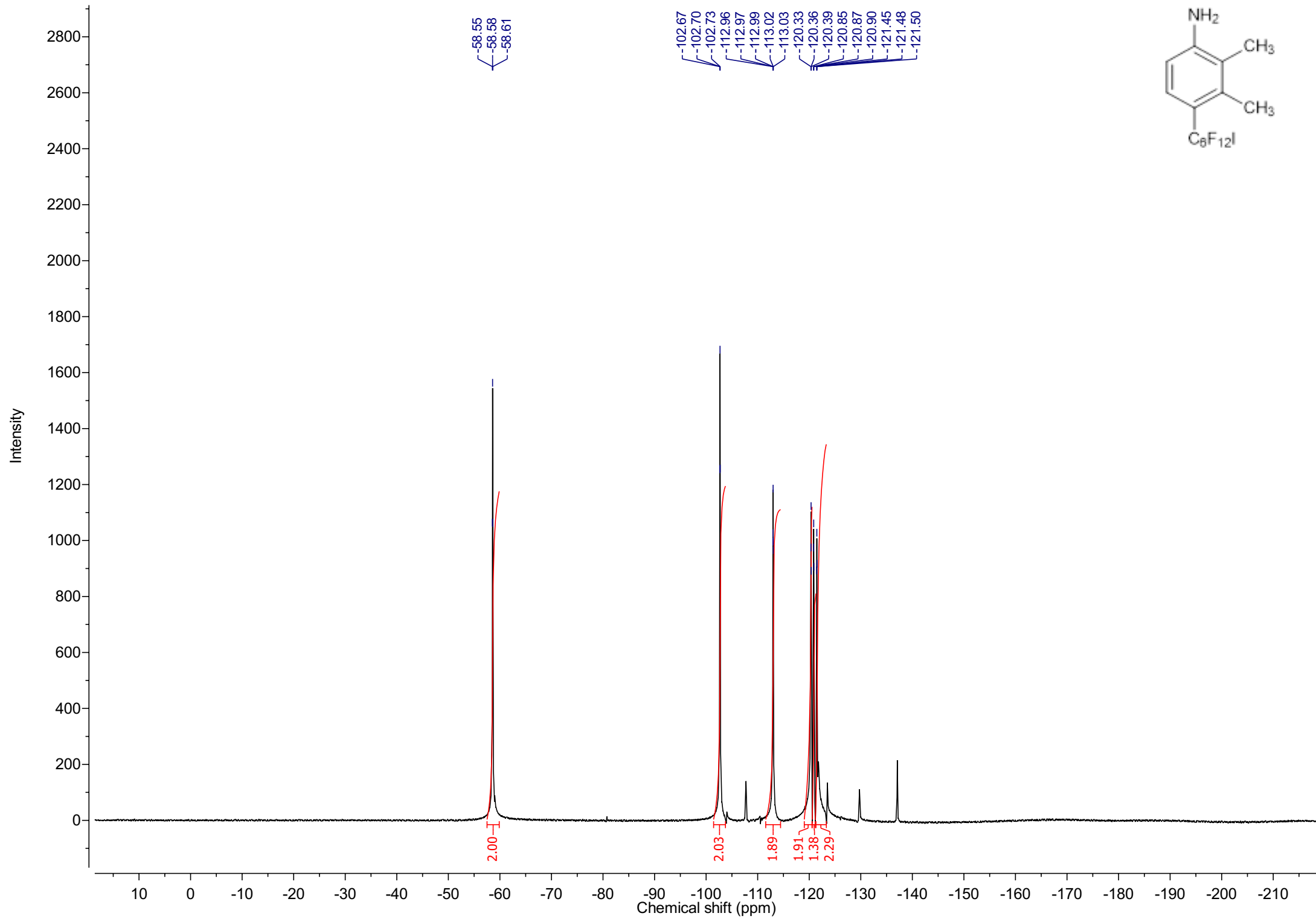
F2 Chemical shift (ppm)

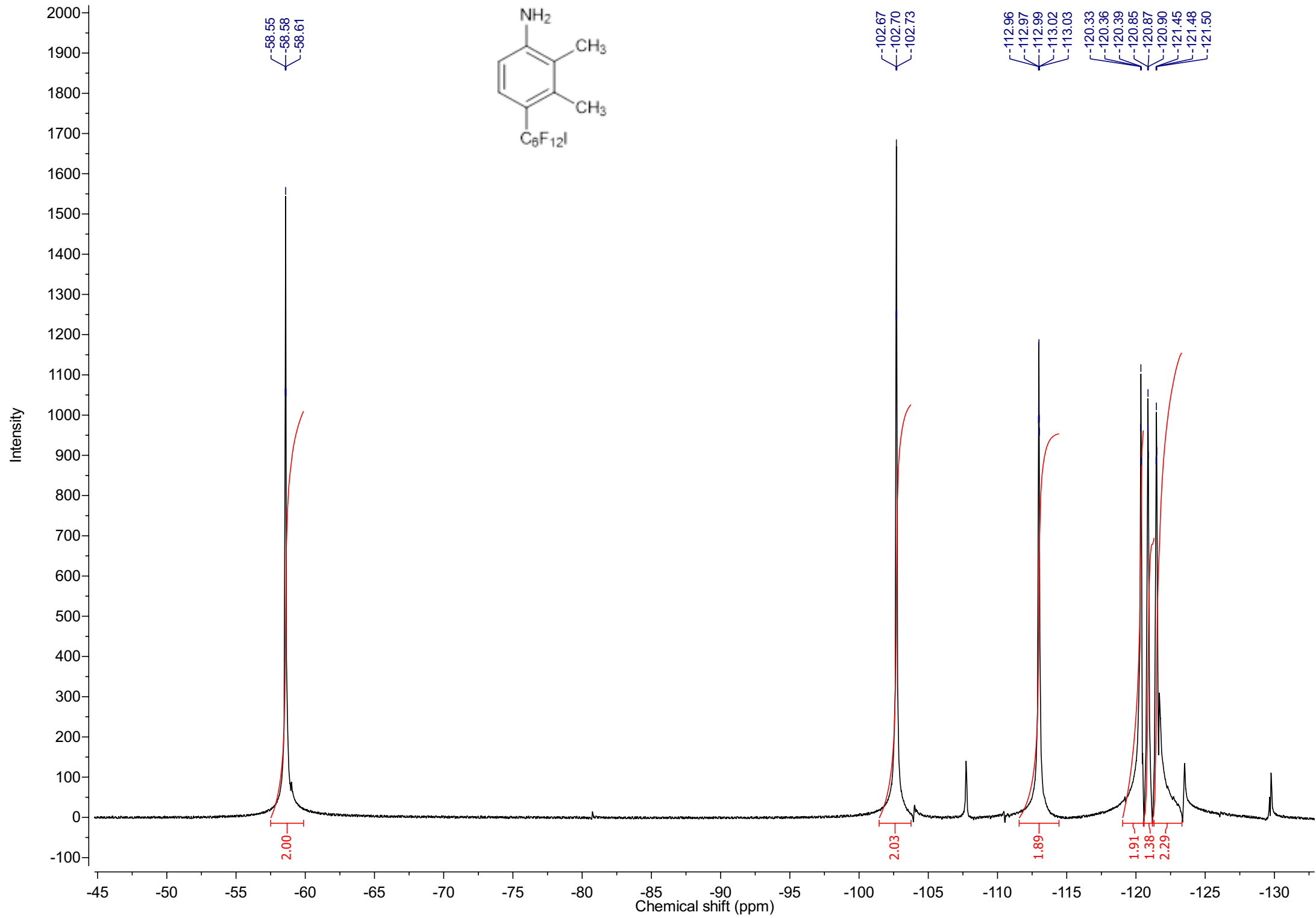
F1 Chemical shift (ppm)

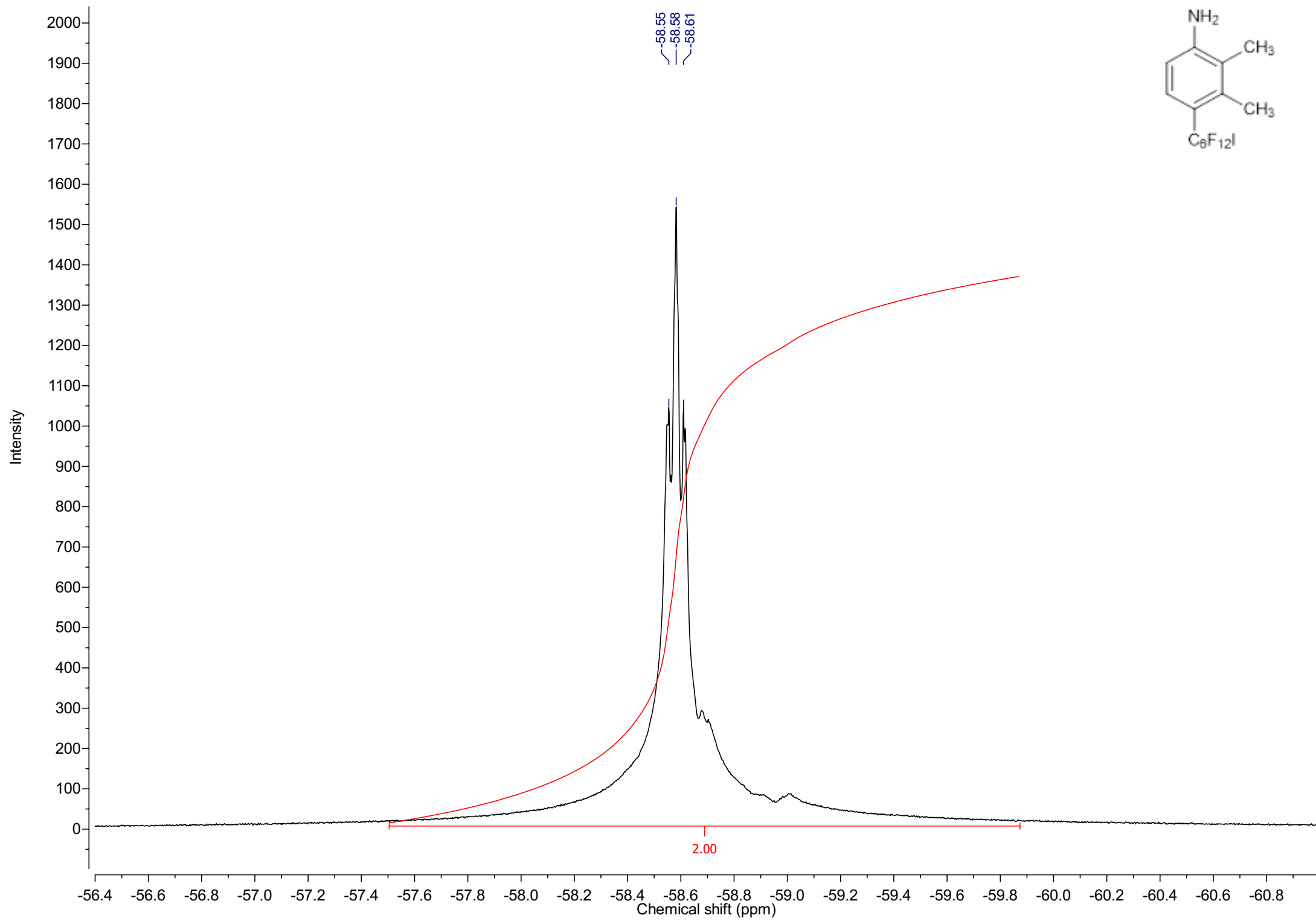


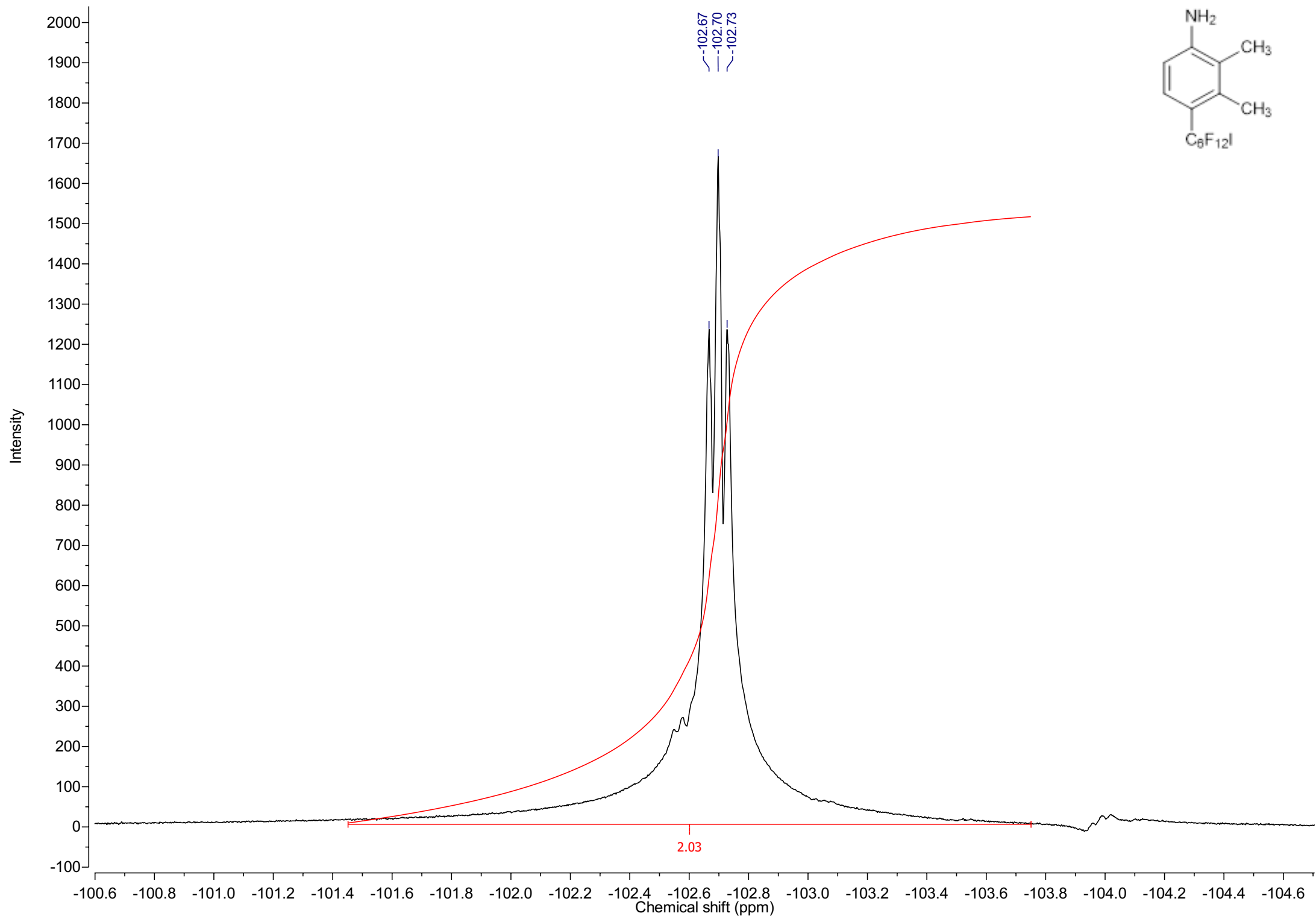


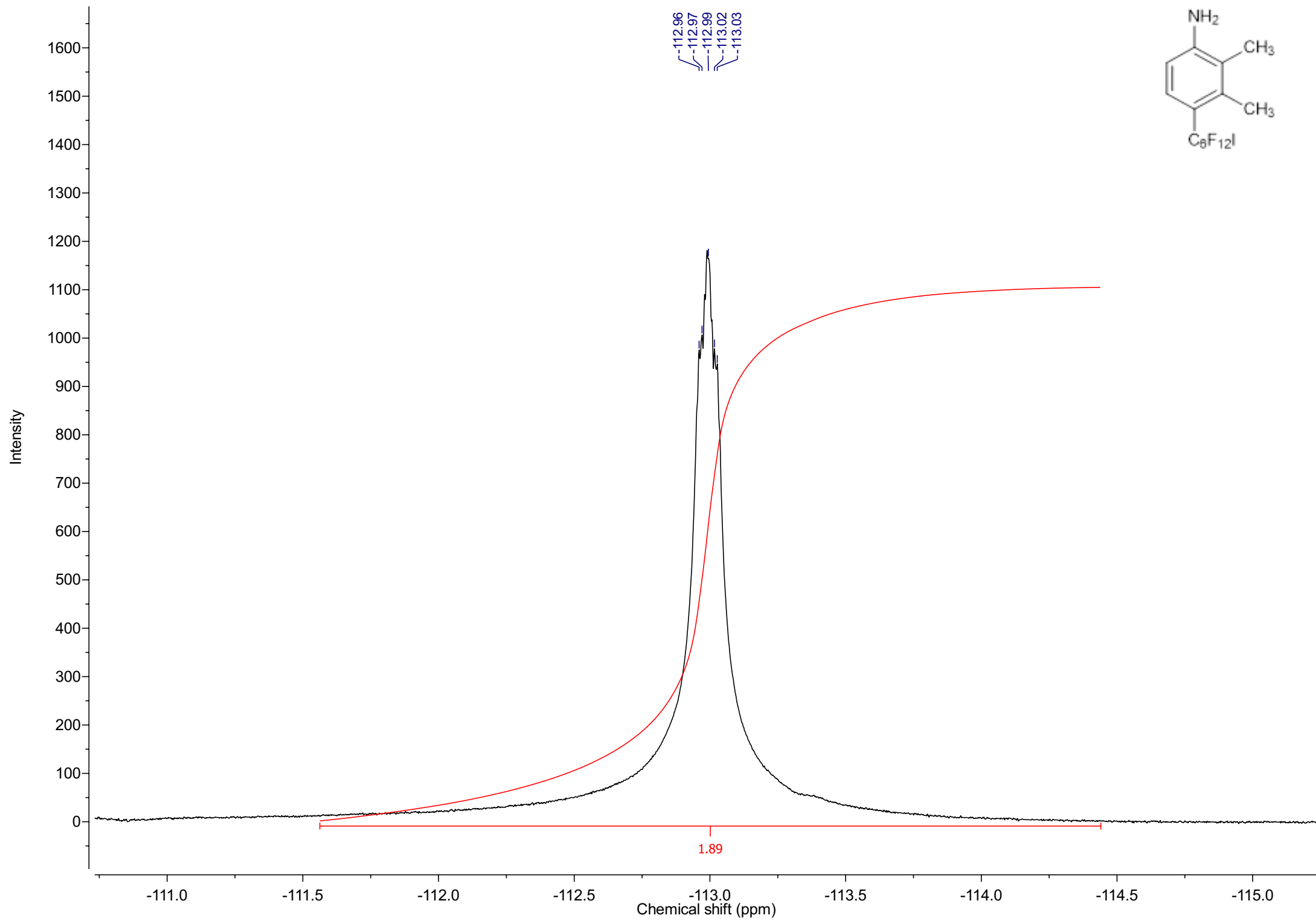


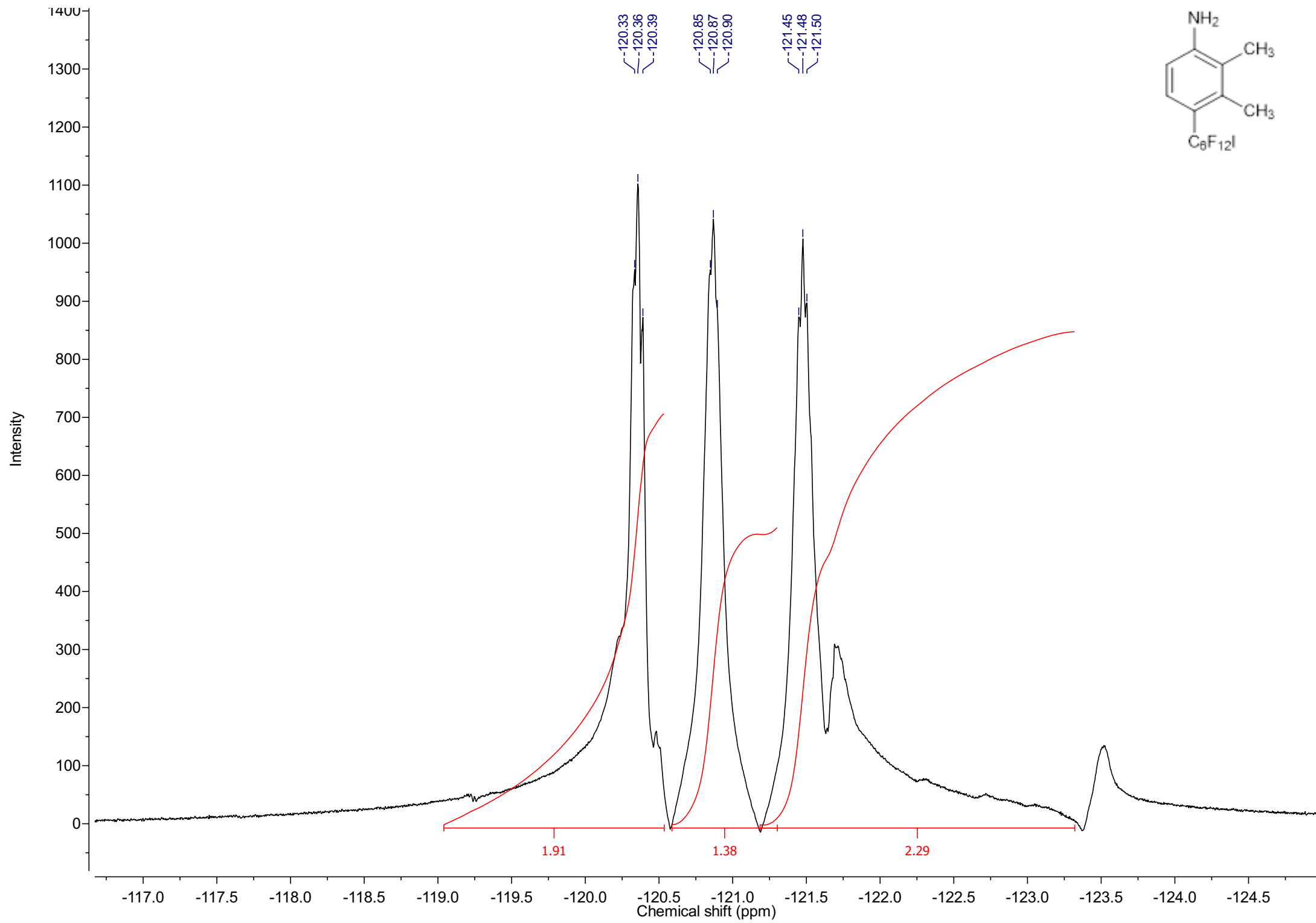


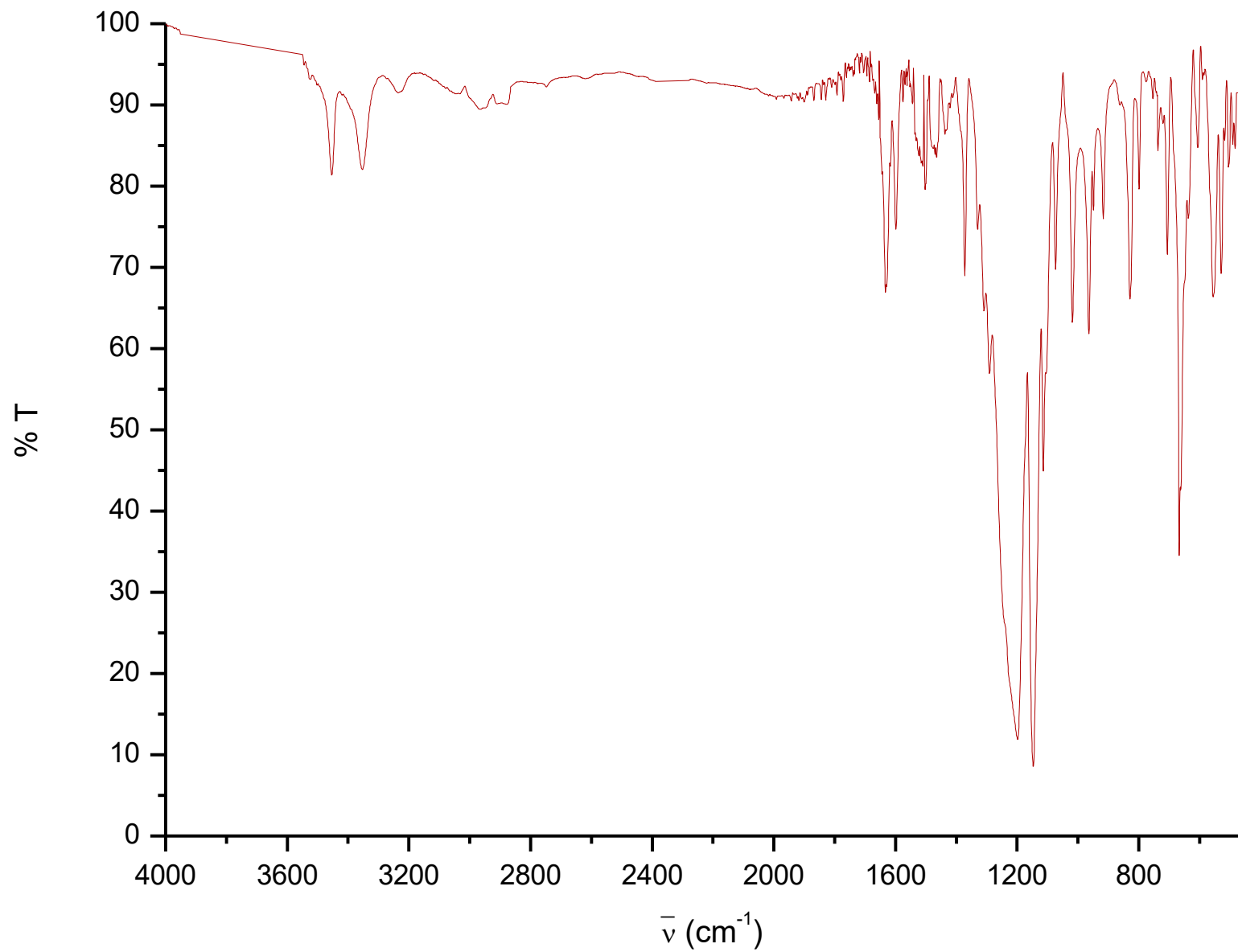
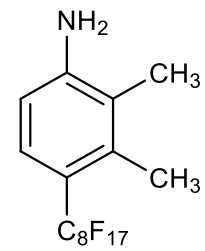


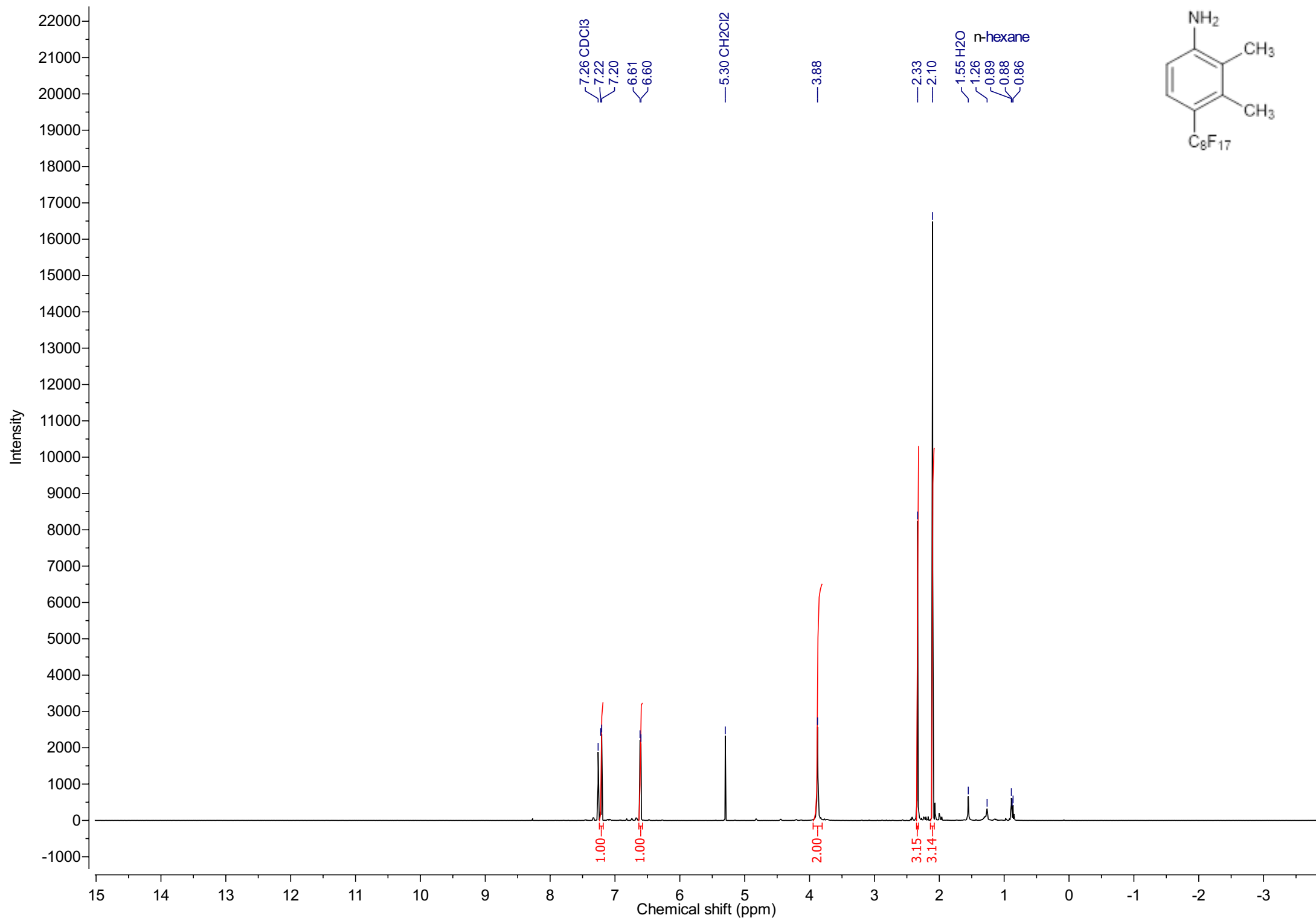


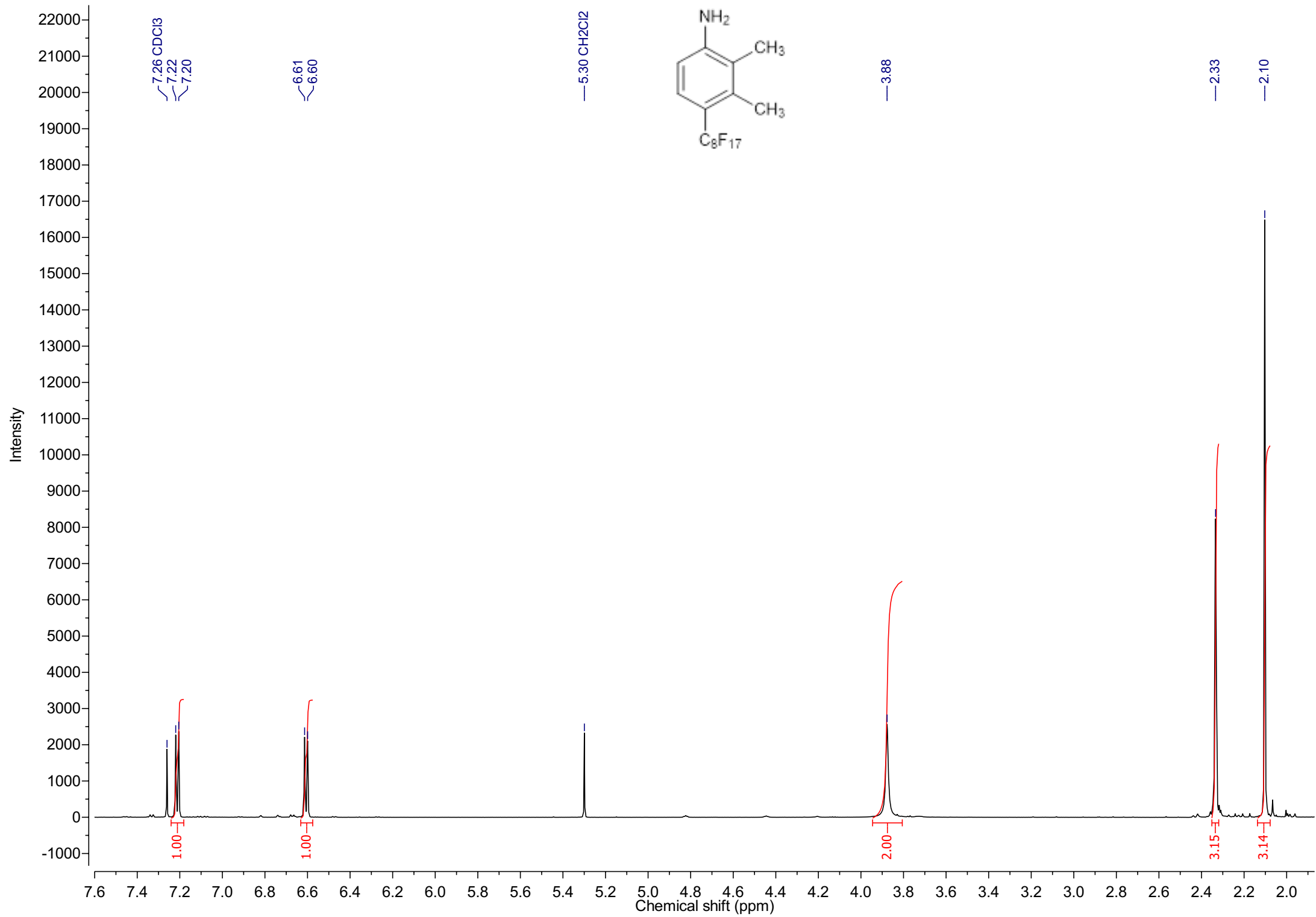


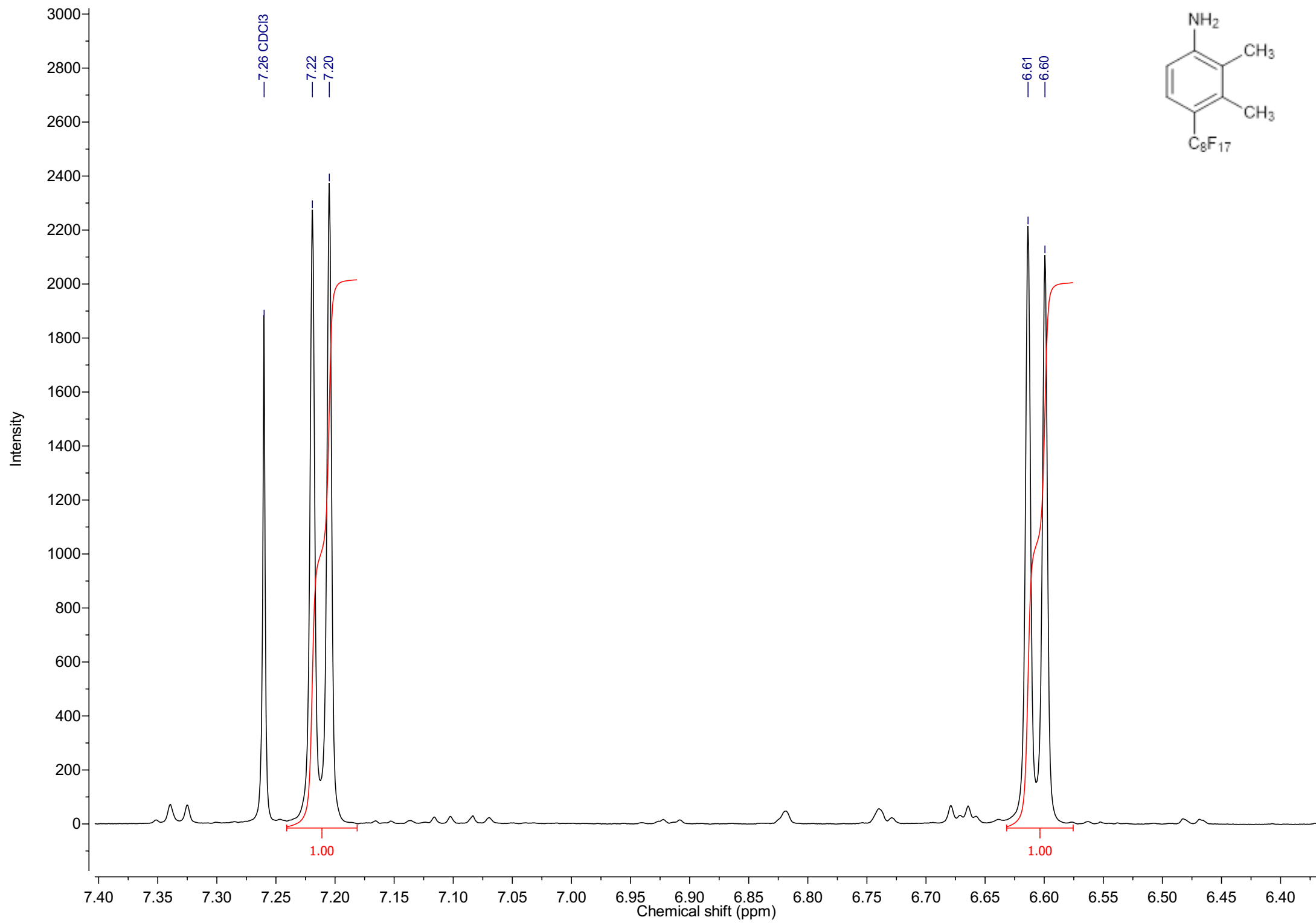


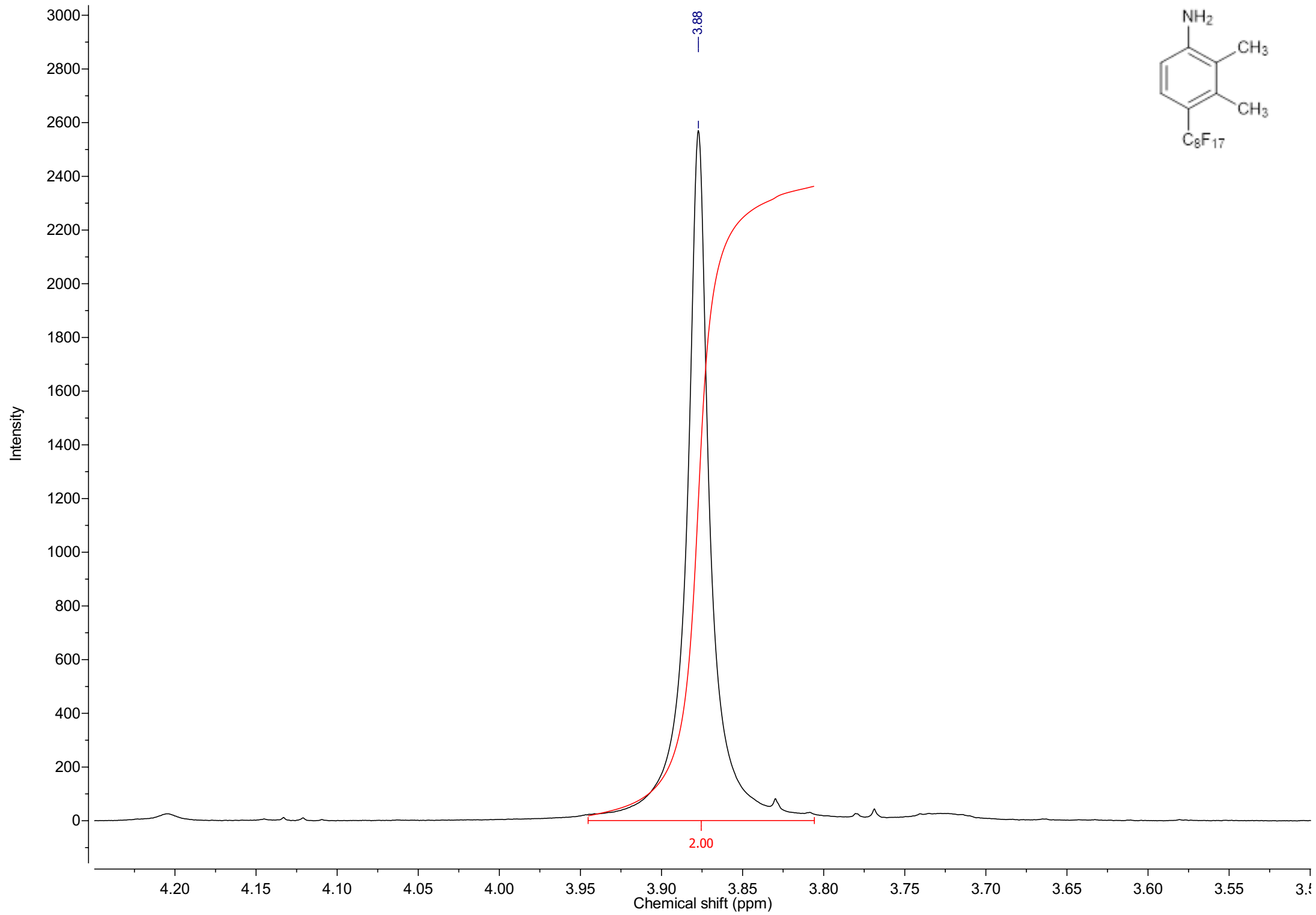


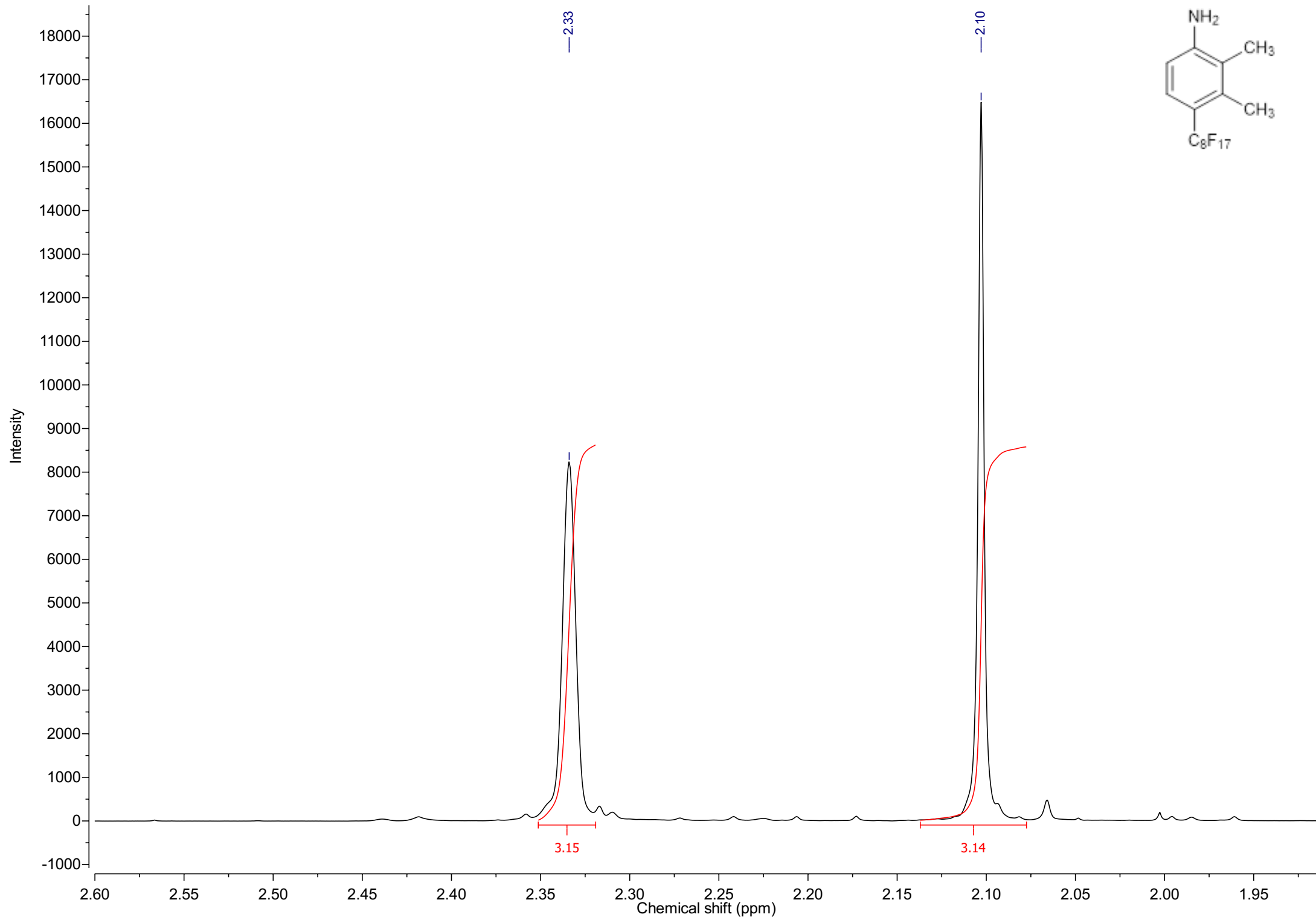


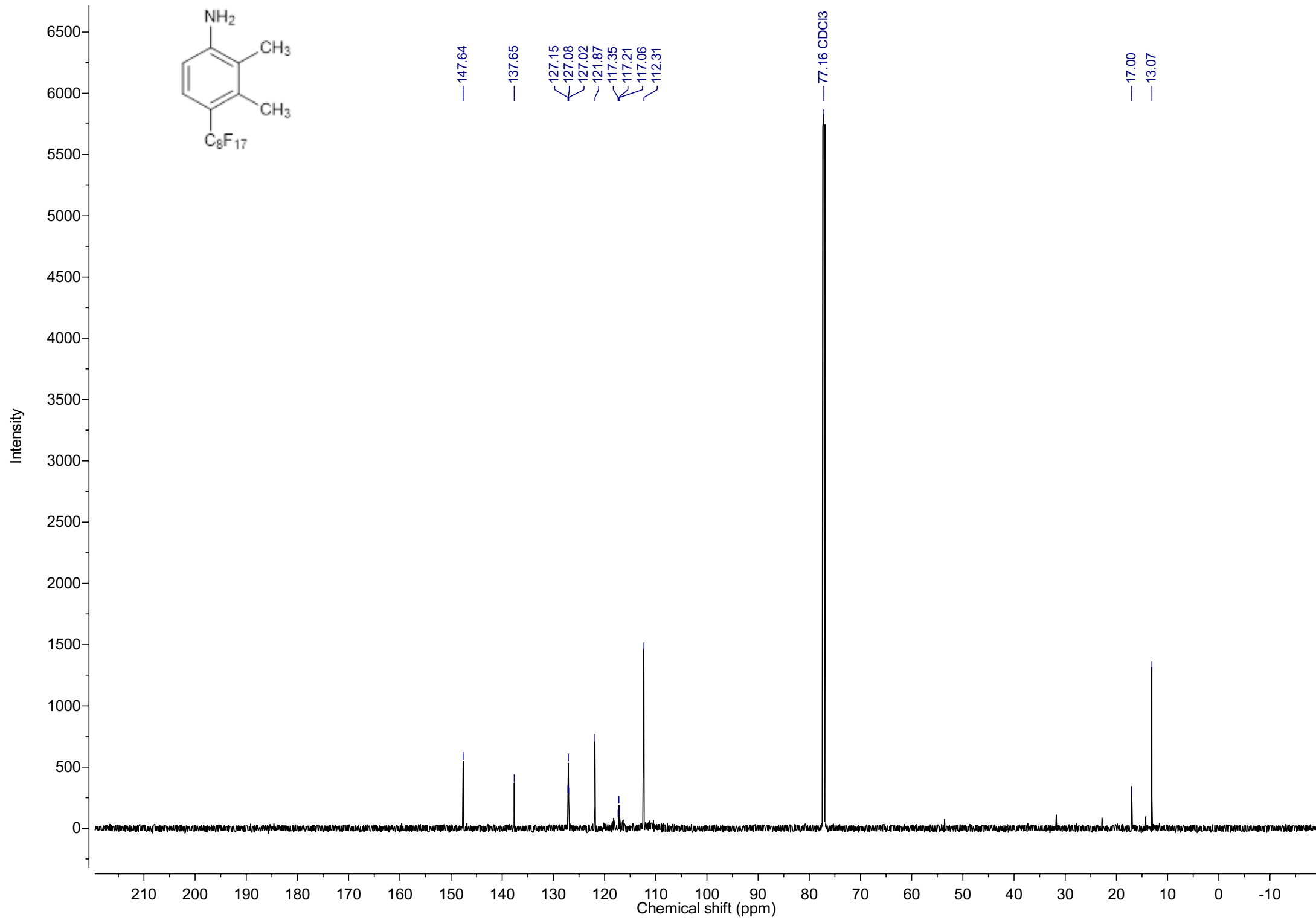
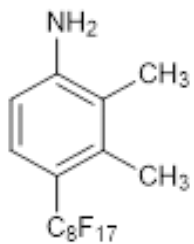


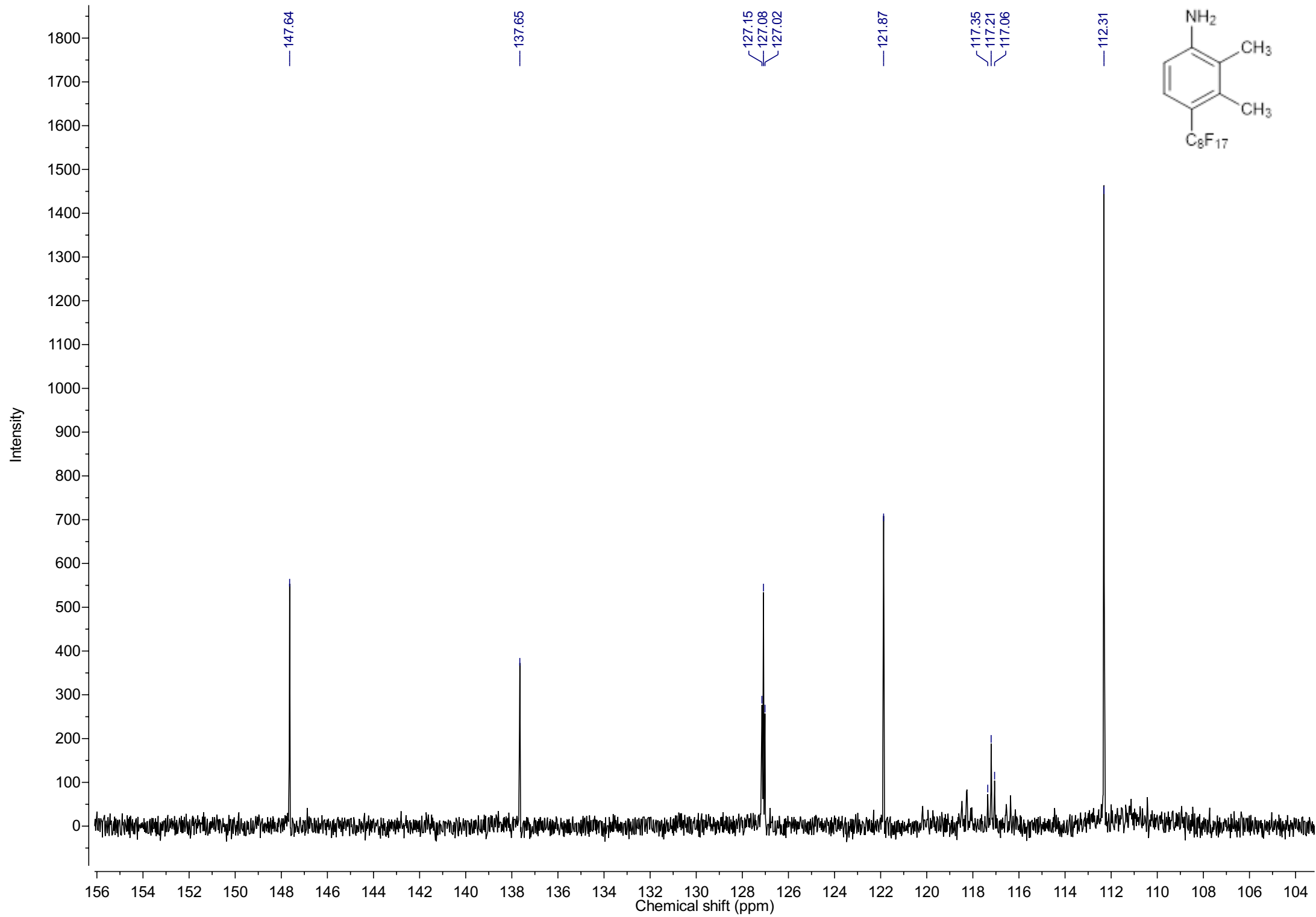


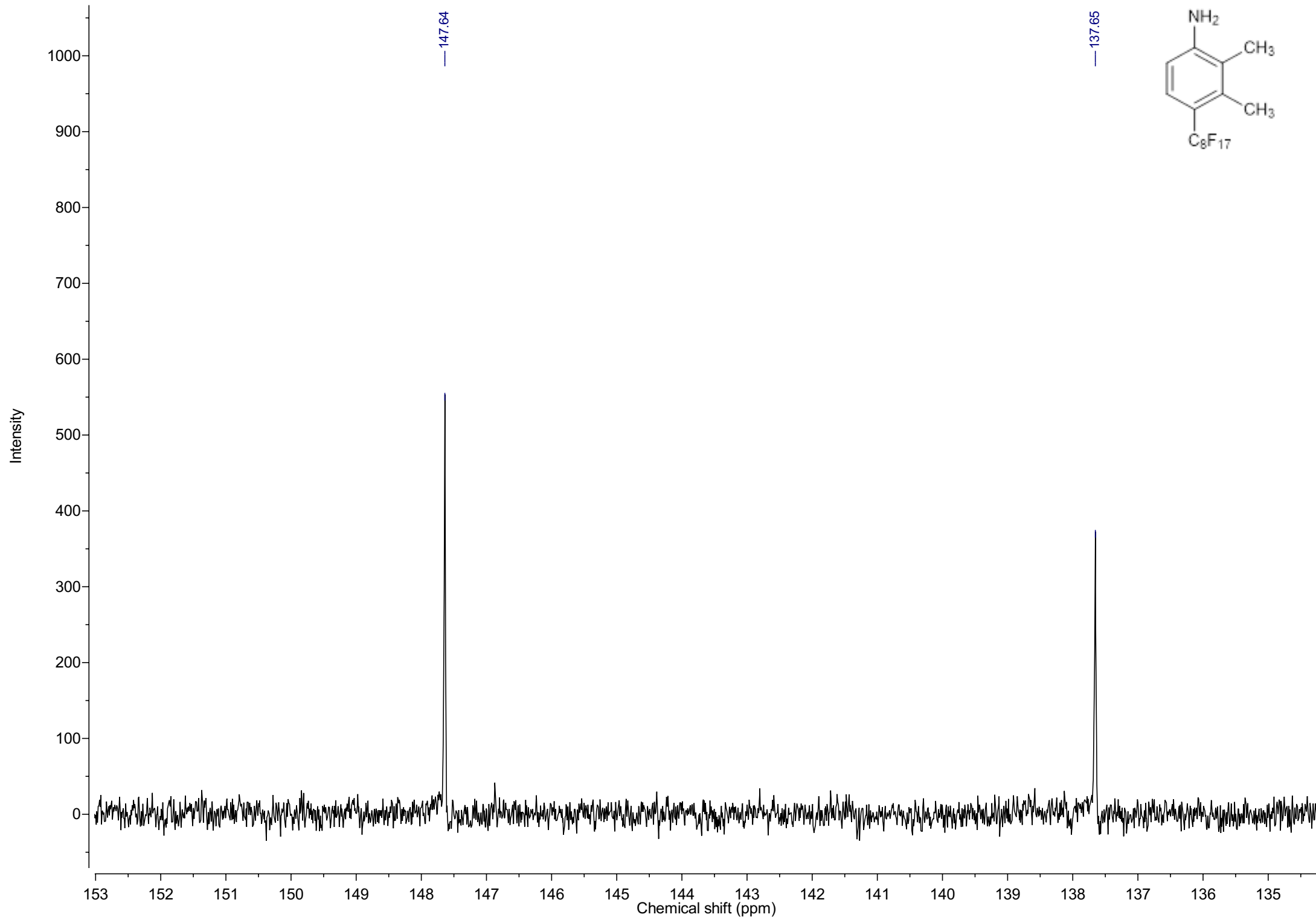


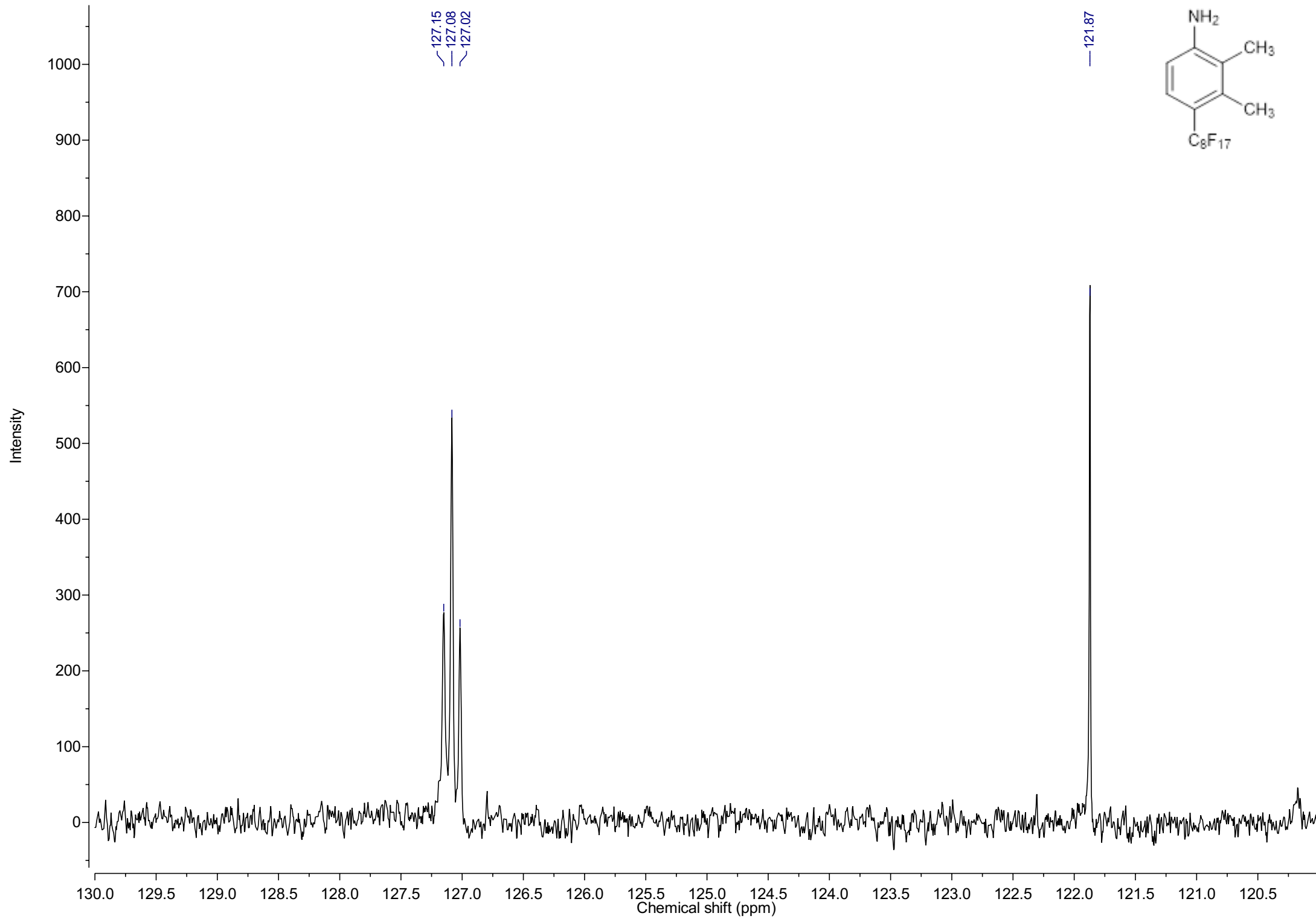


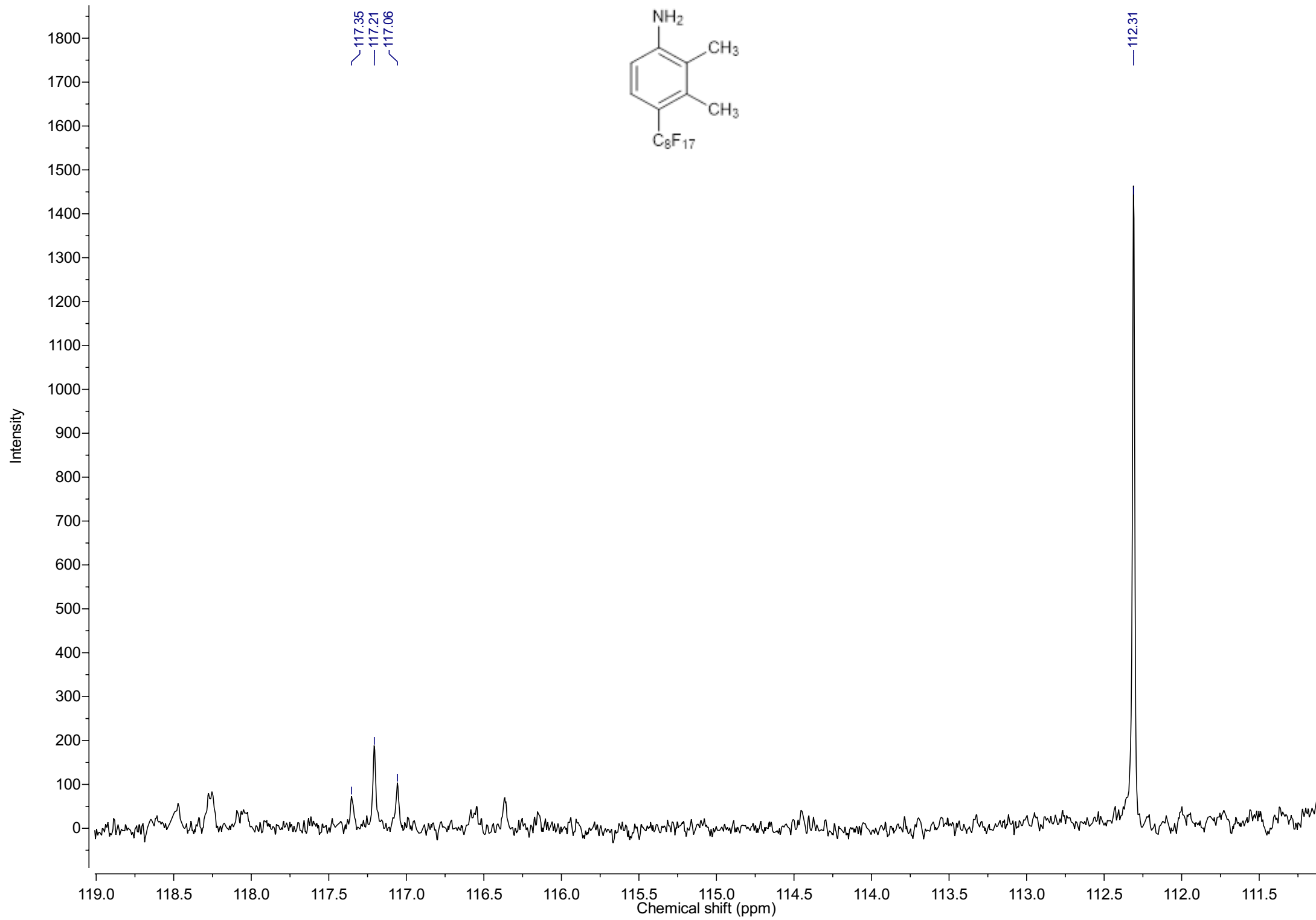


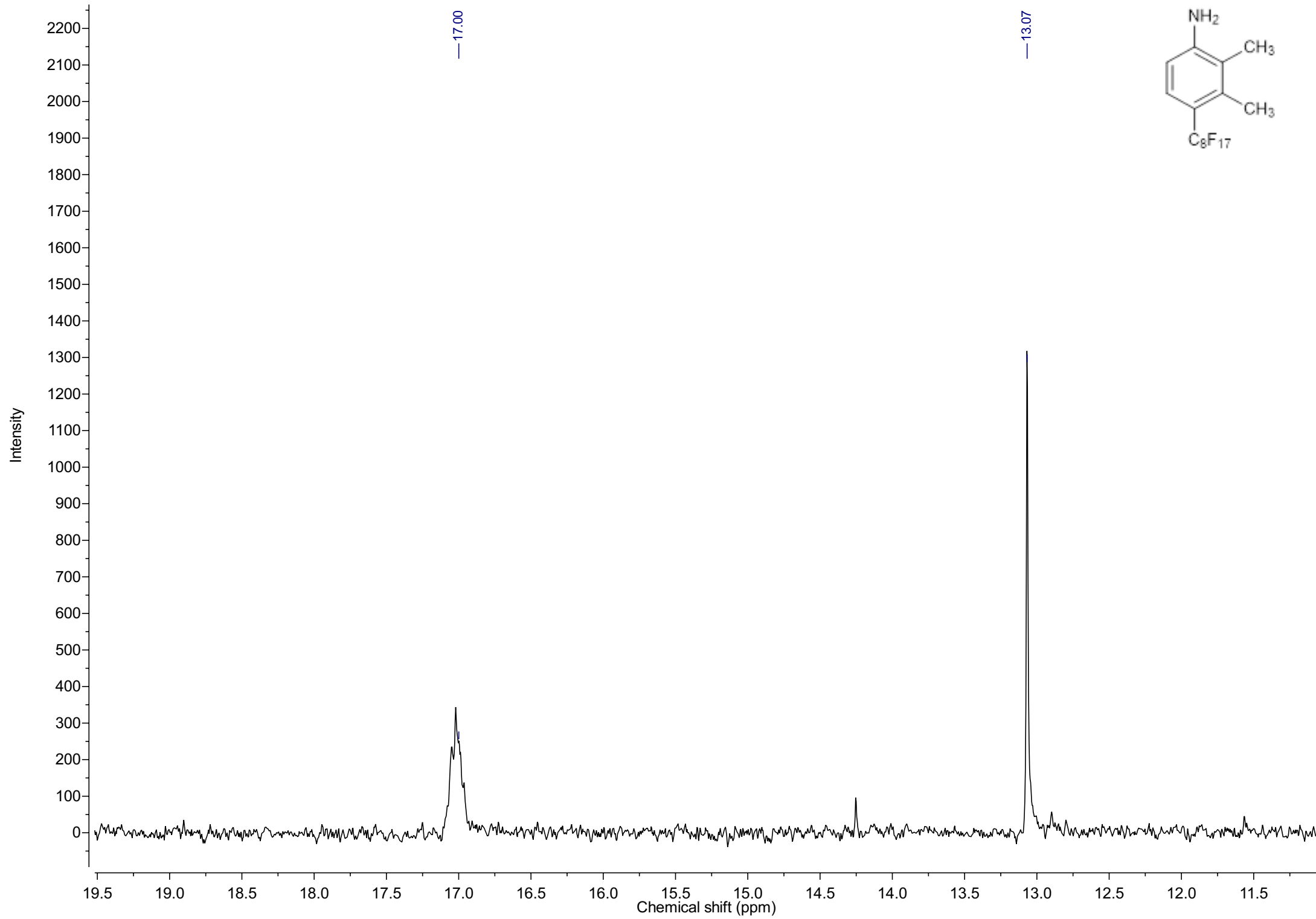


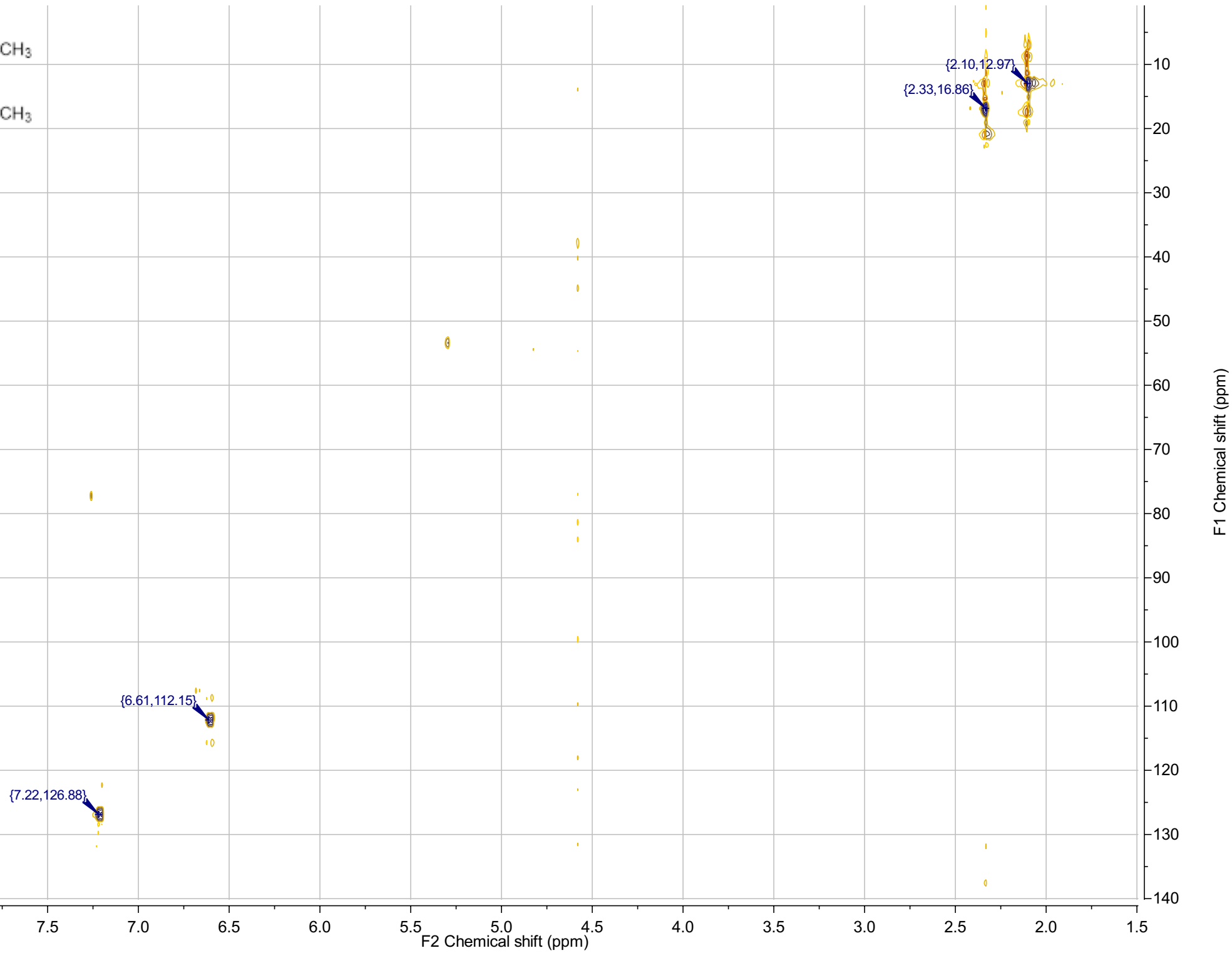
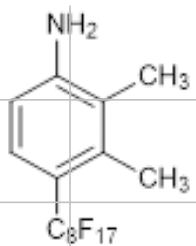


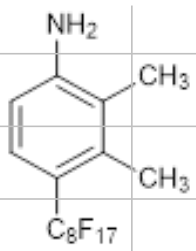












2.45

2.40

2.35

2.30

2.25

2.20

2.15

2.10

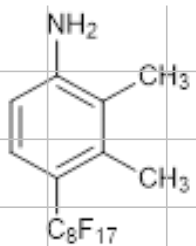
2.05

2.00

F2 Chemical shift (ppm)

F1 Chemical shift (ppm)

10.5
11.0
11.5
12.0
12.5
13.0
13.5
14.0
14.5
15.0
15.5
16.0
16.5
17.0
17.5
18.0
18.5
19.0
19.5
20.0

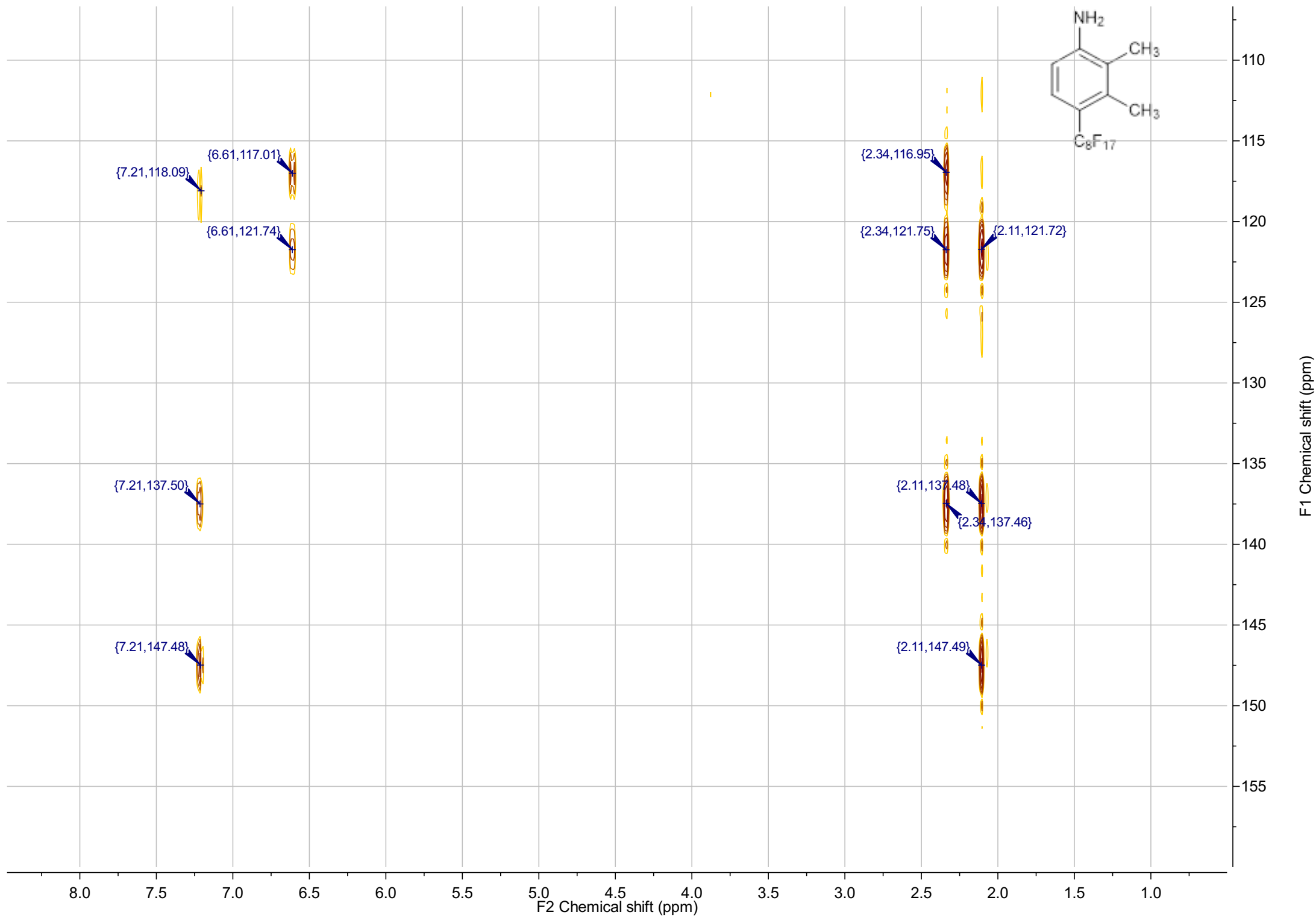


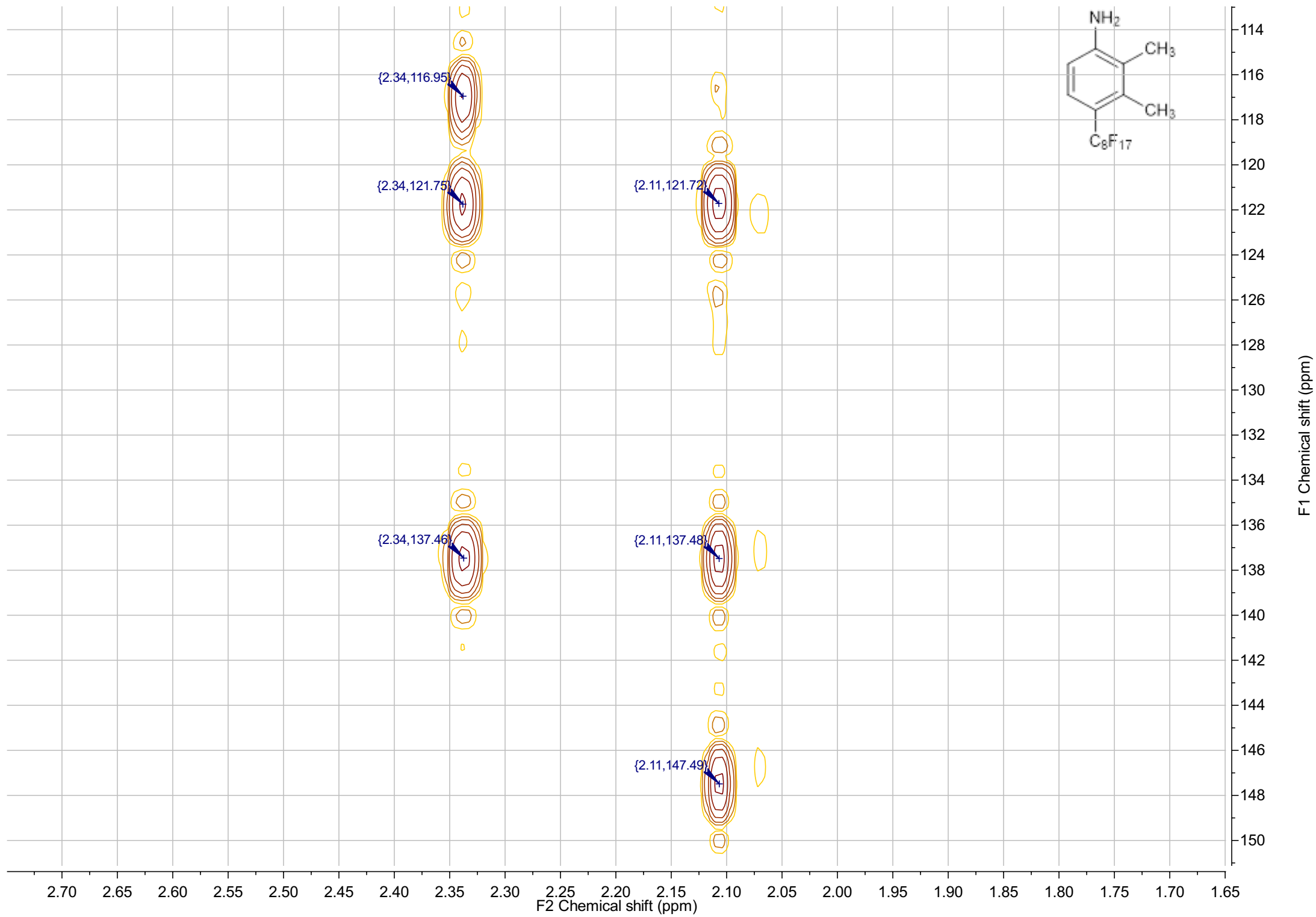
{6.61,112.15}

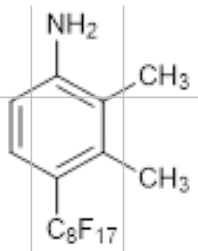
{7.22,126.88}

F2 Chemical shift (ppm)

F1 Chemical shift (ppm)







{7.21,118.09}

{6.61,117.01}

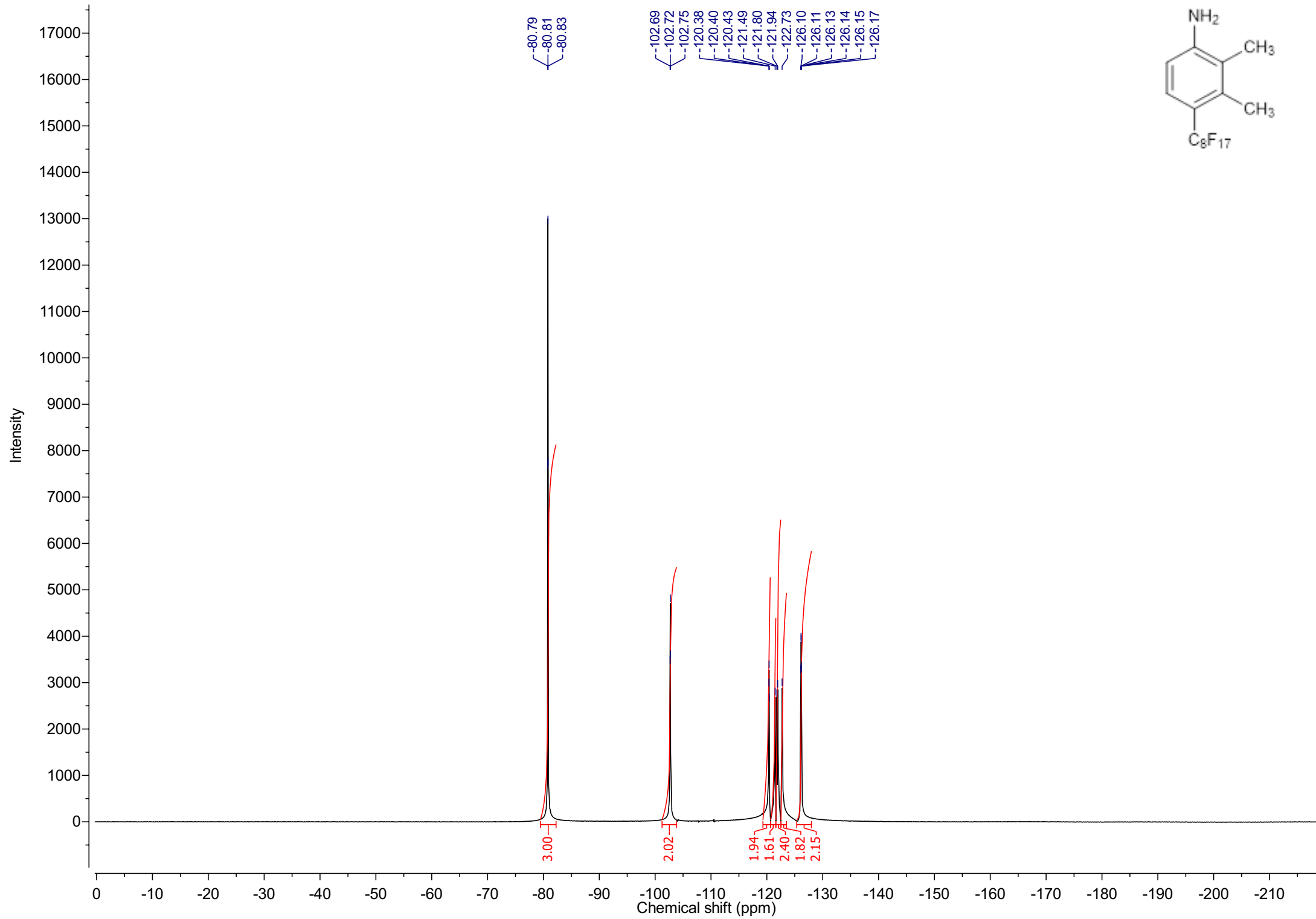
{6.61,121.74}

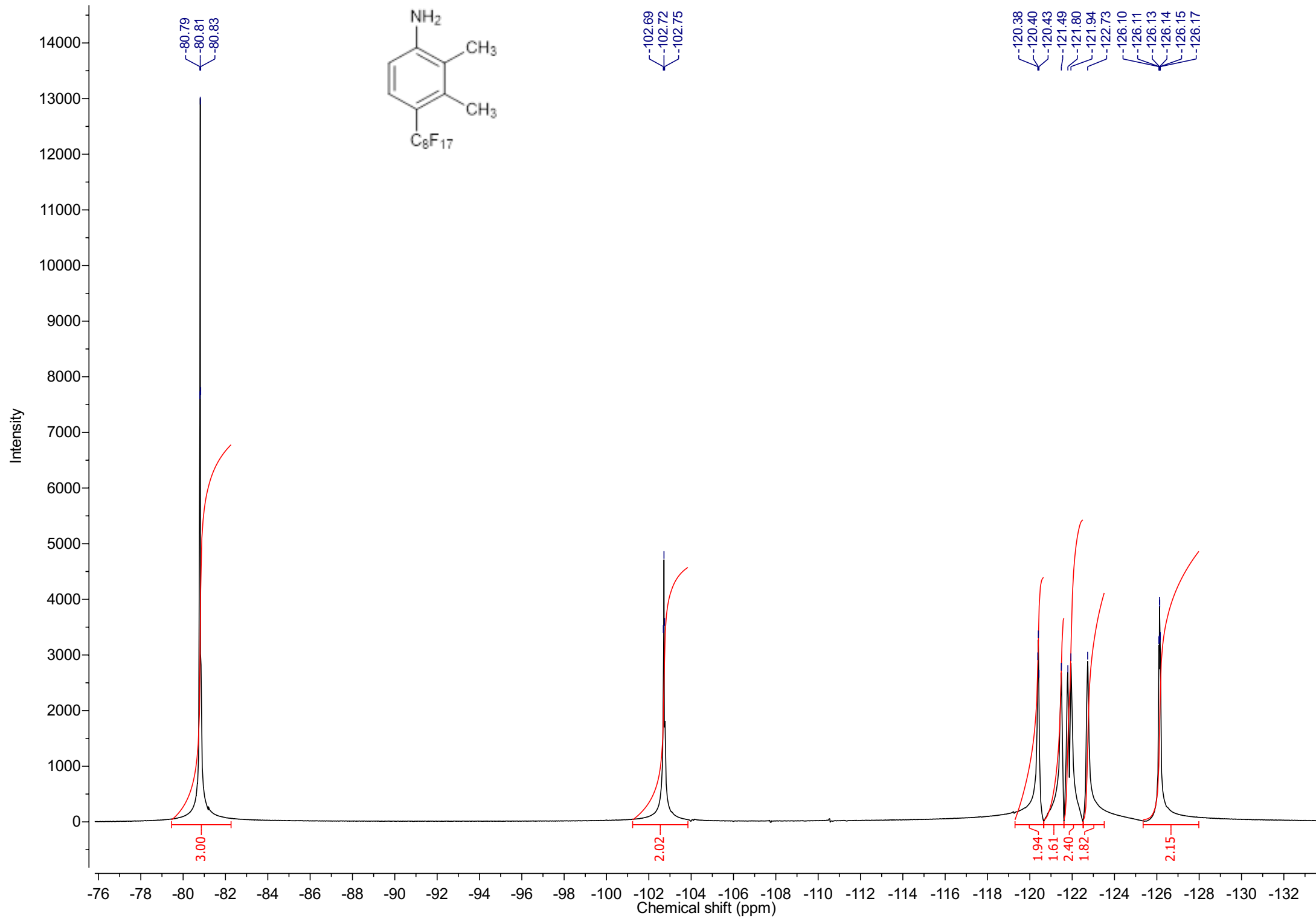
{7.21,137.50}

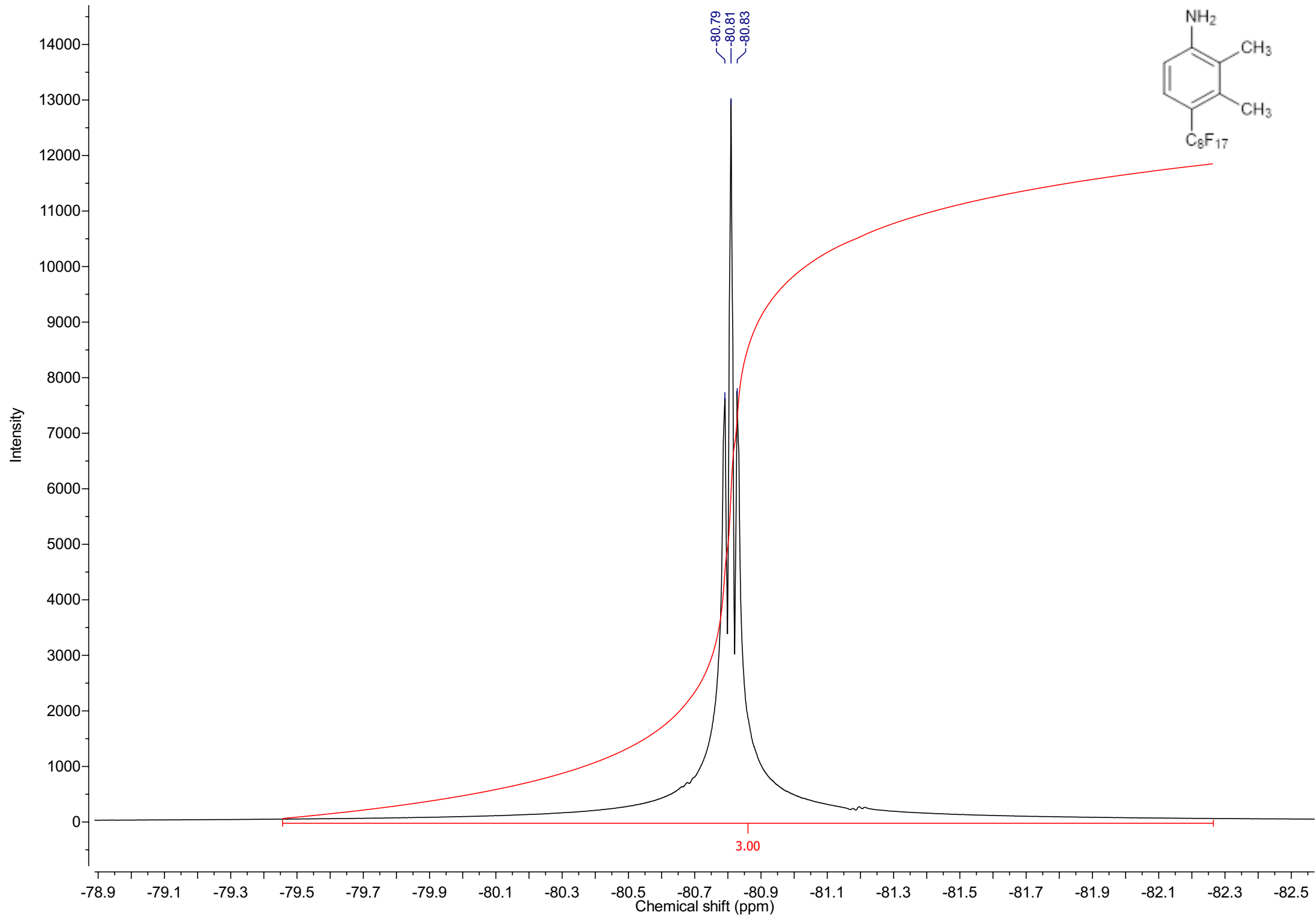
{7.21,147.48}

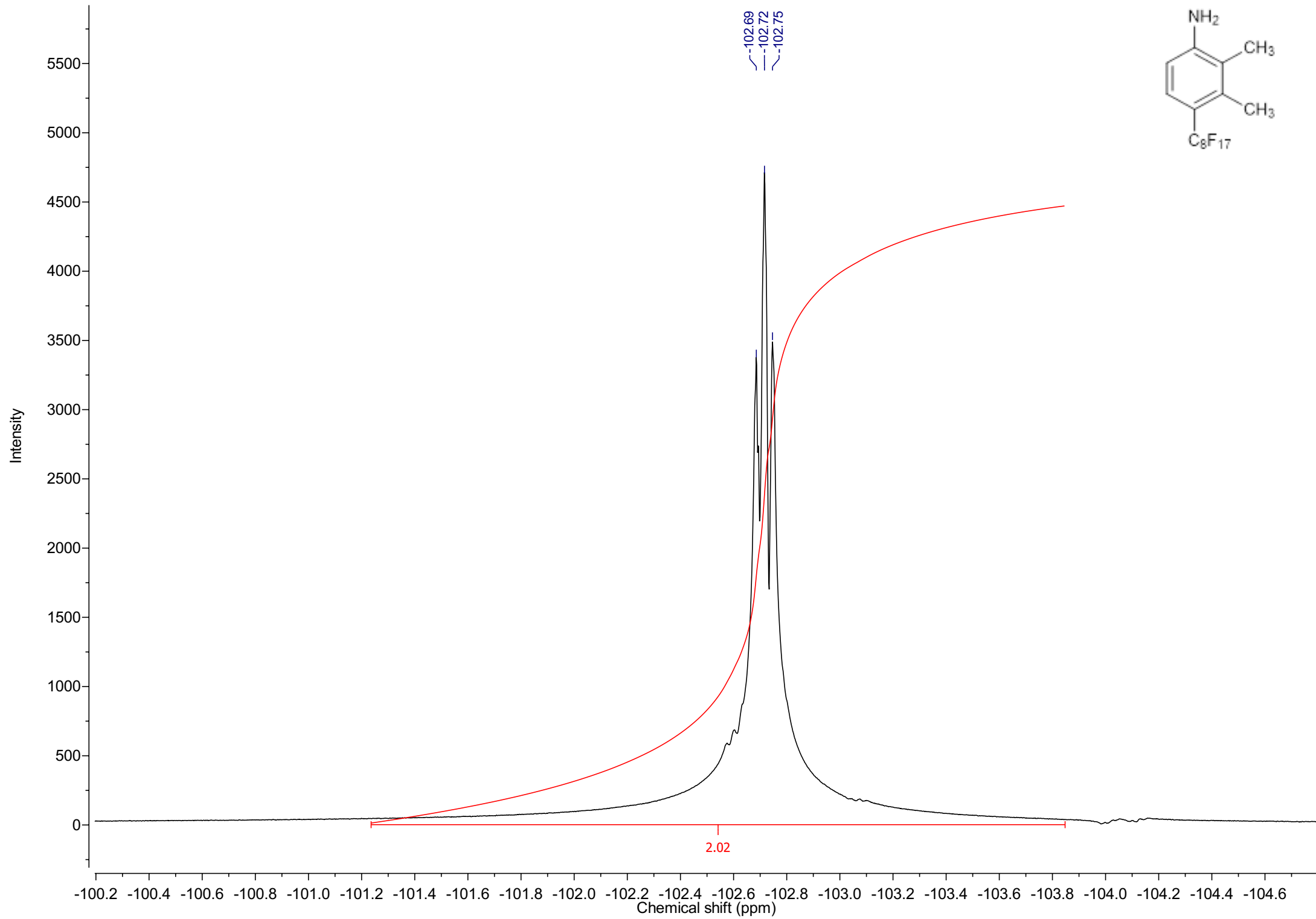
F2 Chemical shift (ppm)

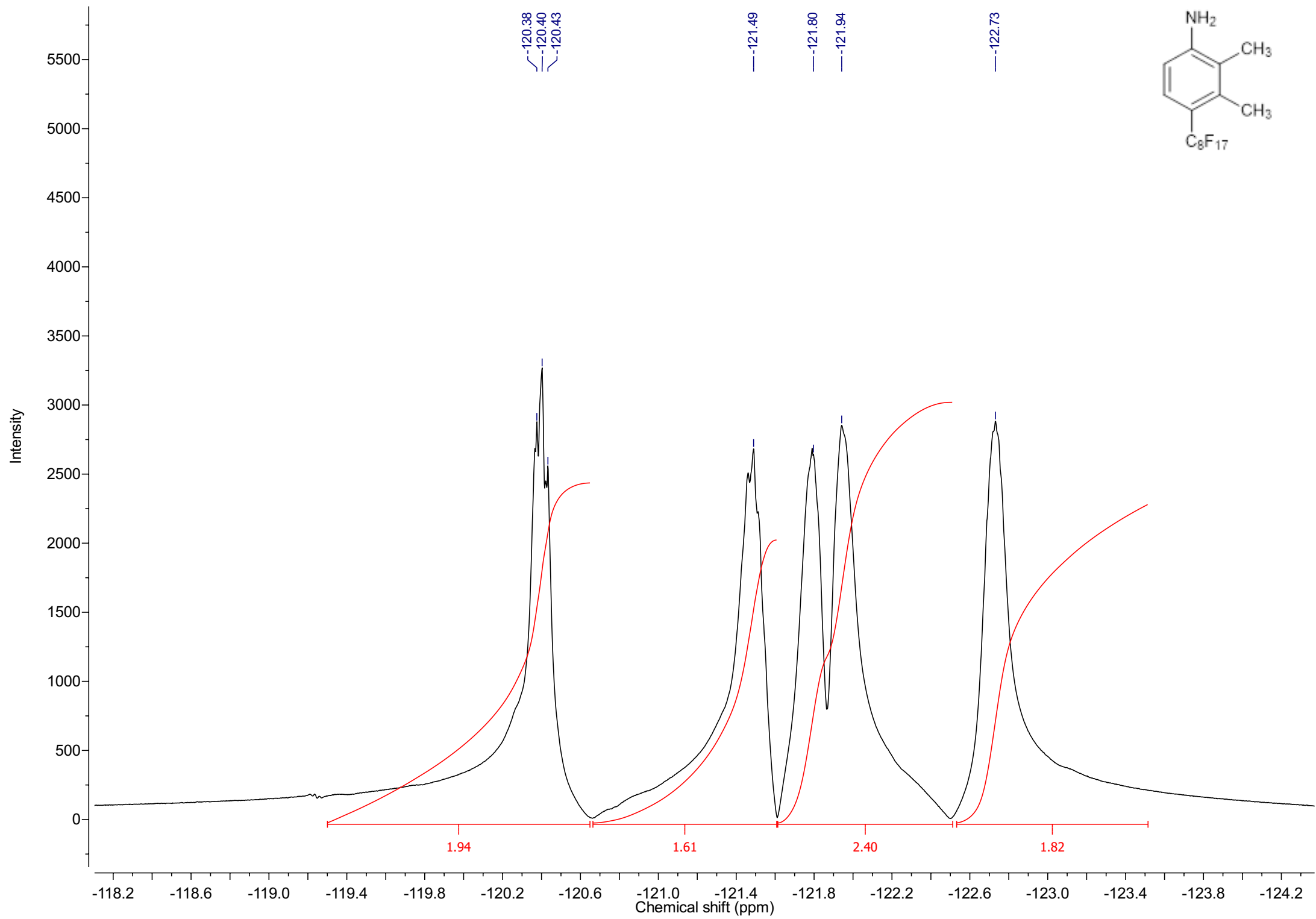
F1 Chemical shift (ppm)

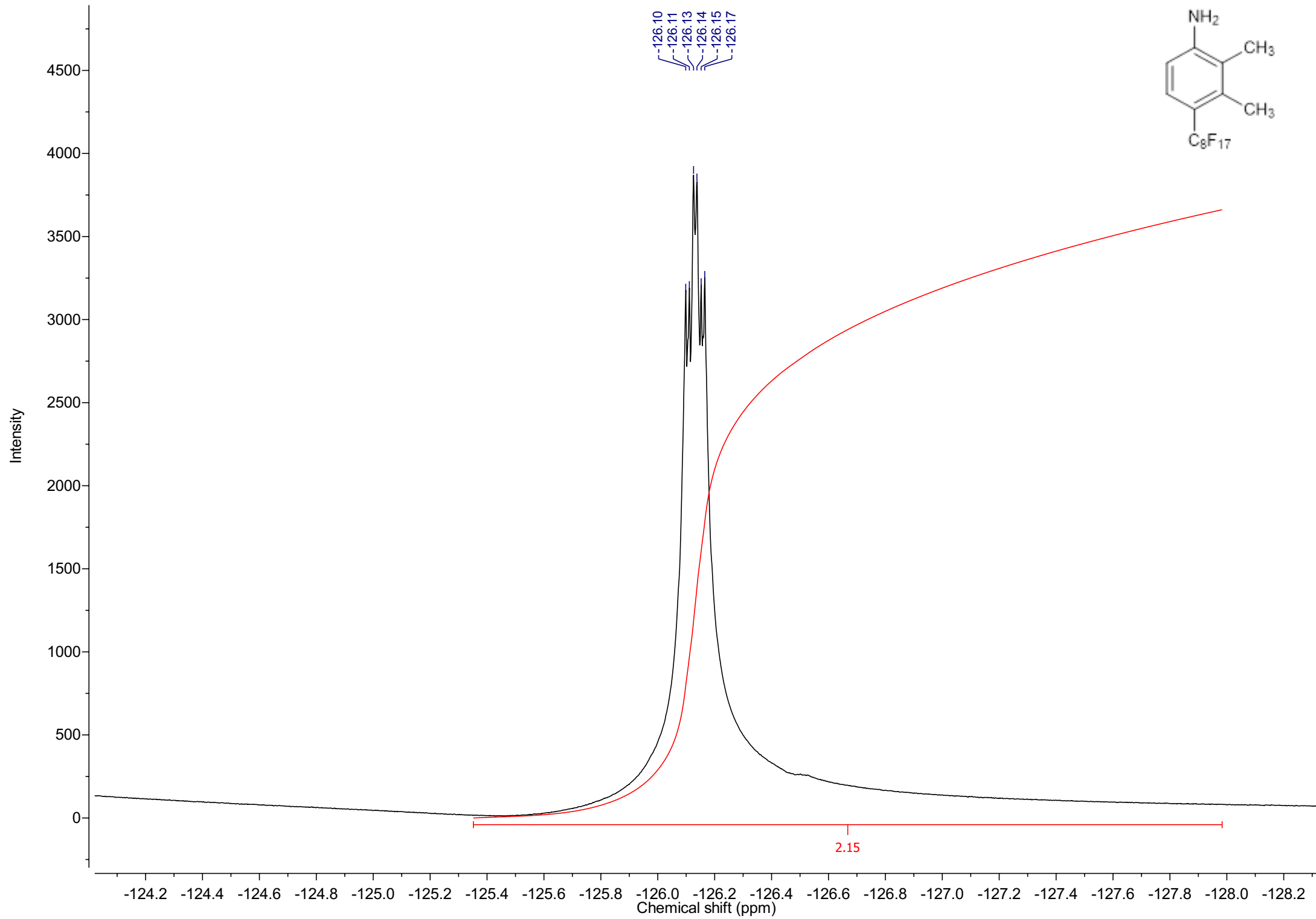


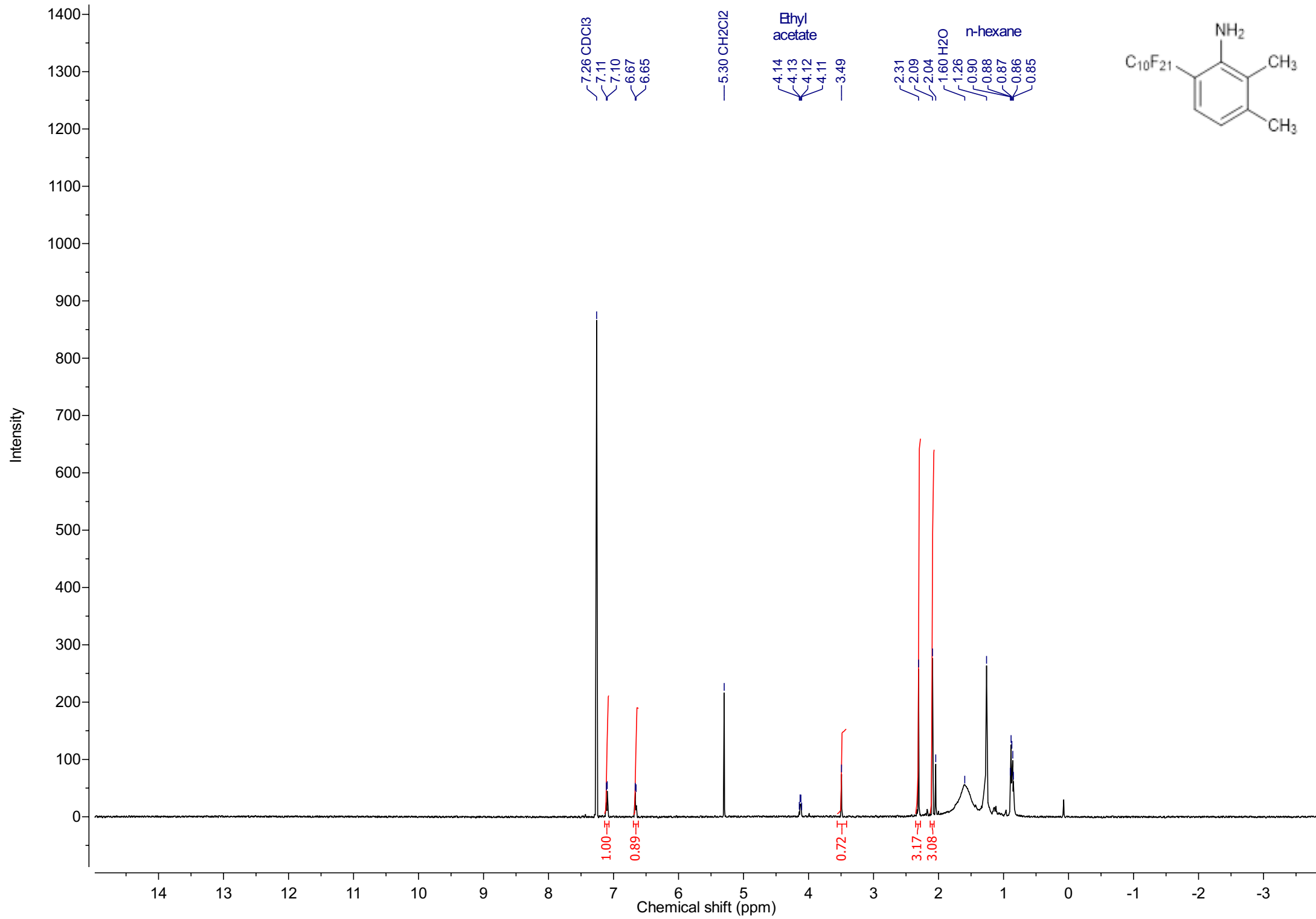


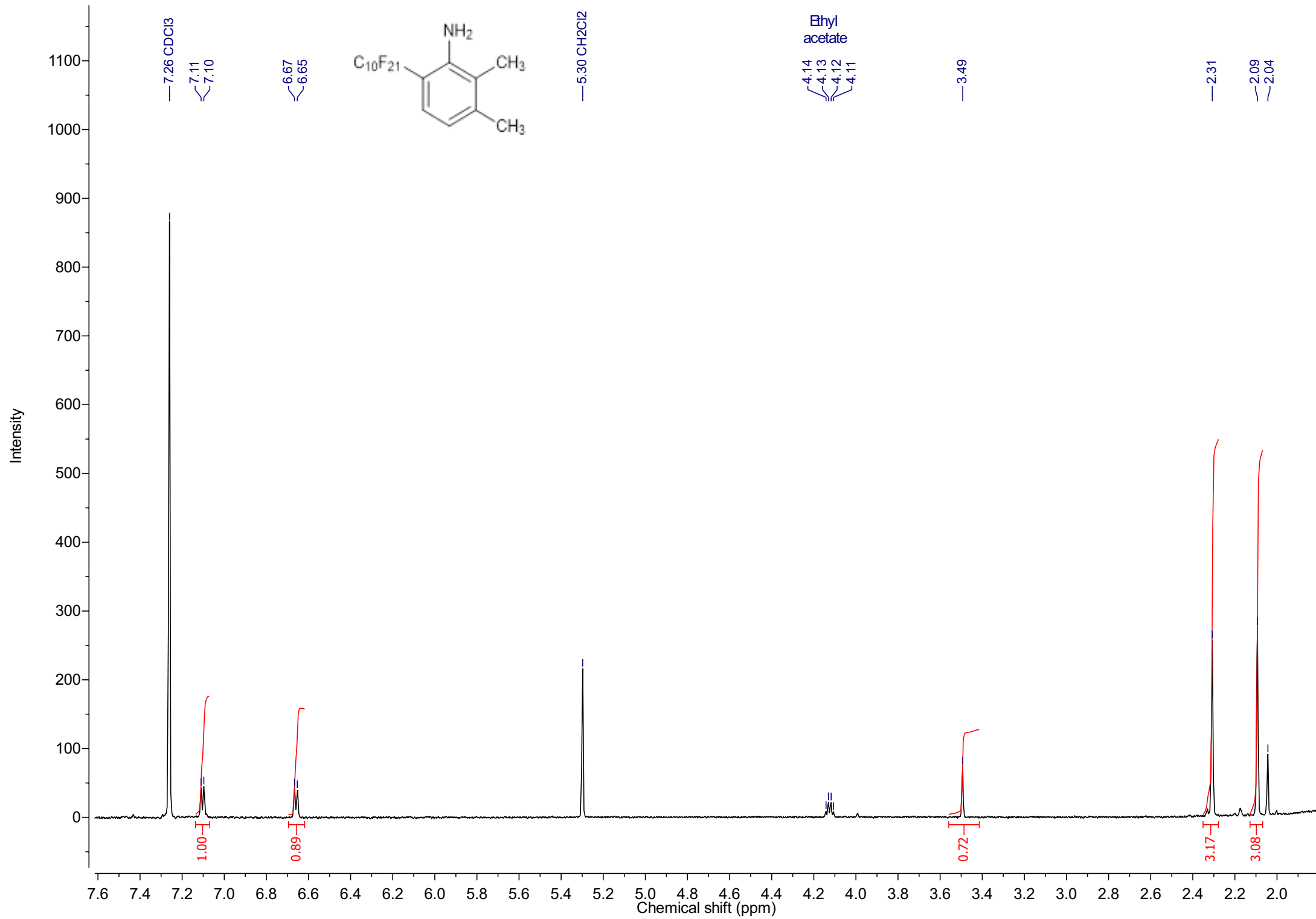


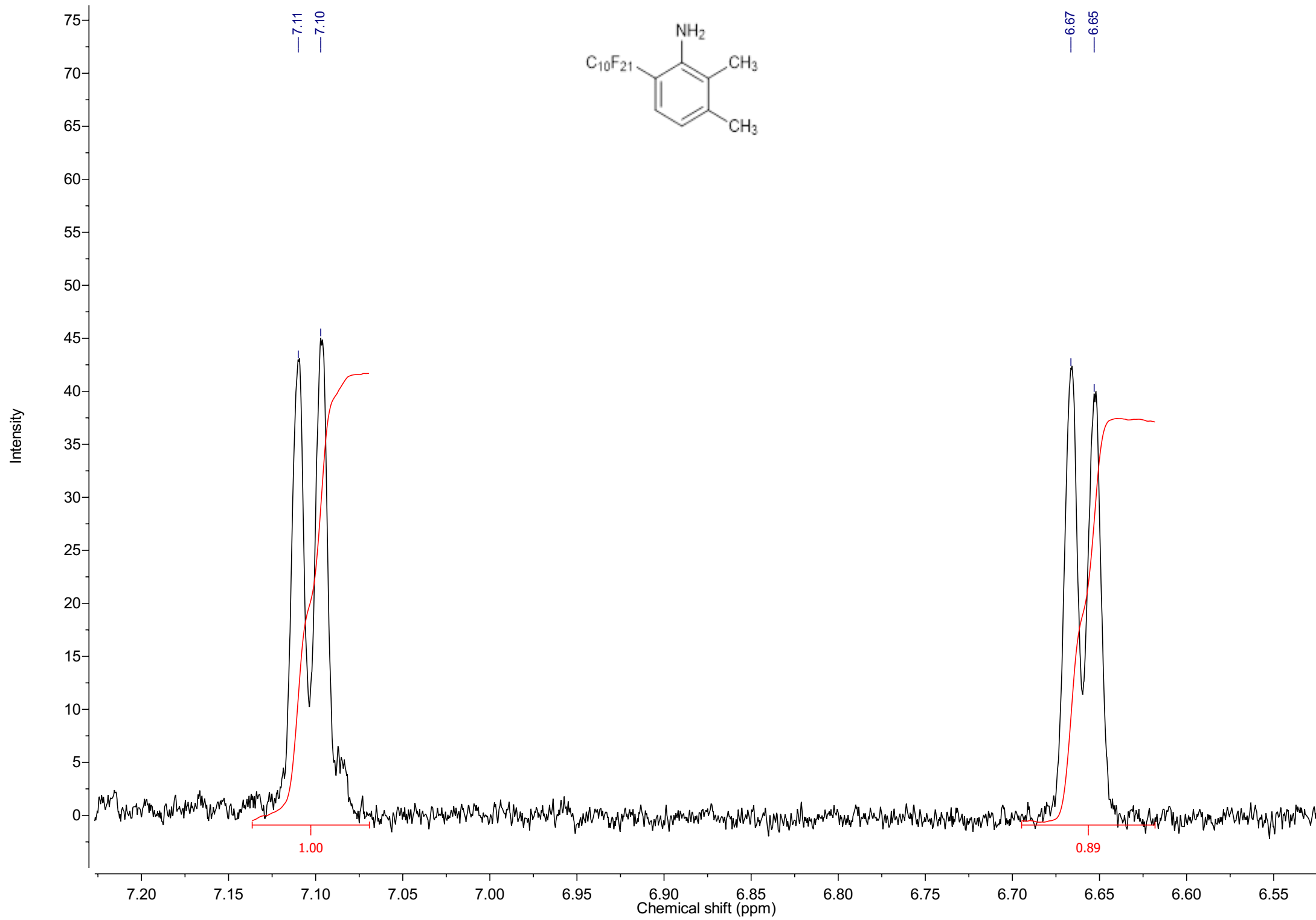


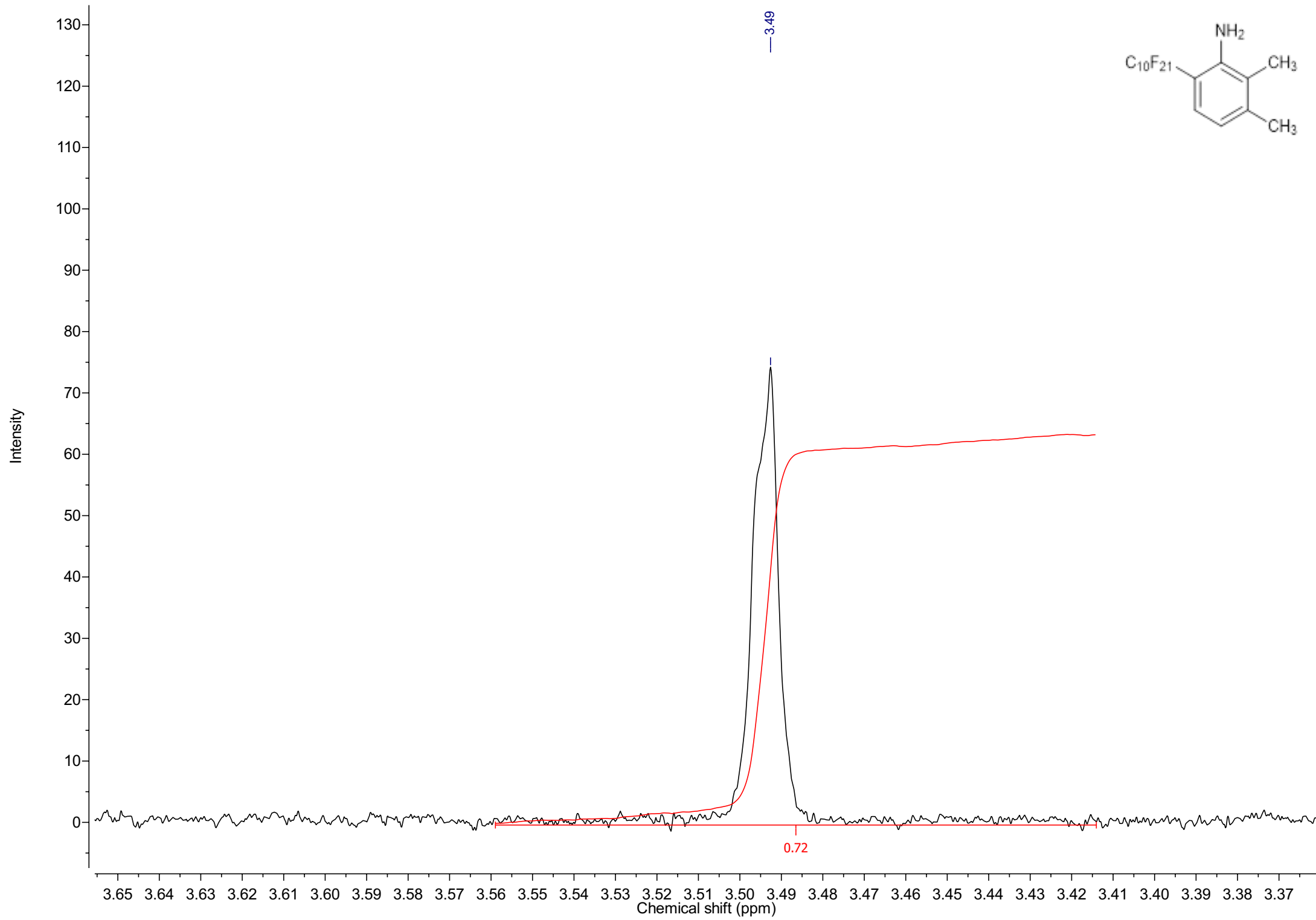


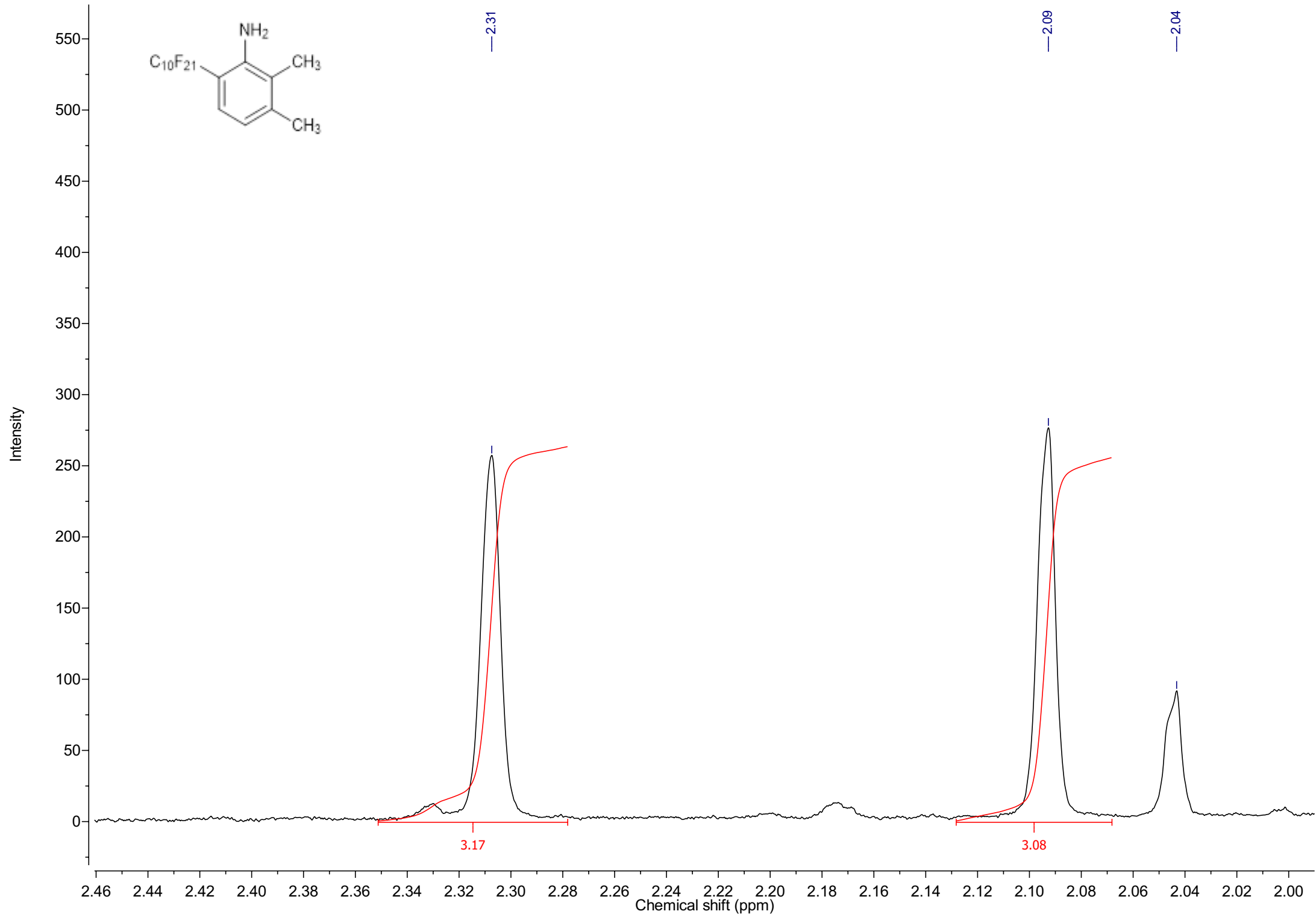
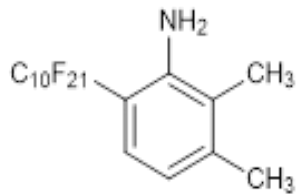


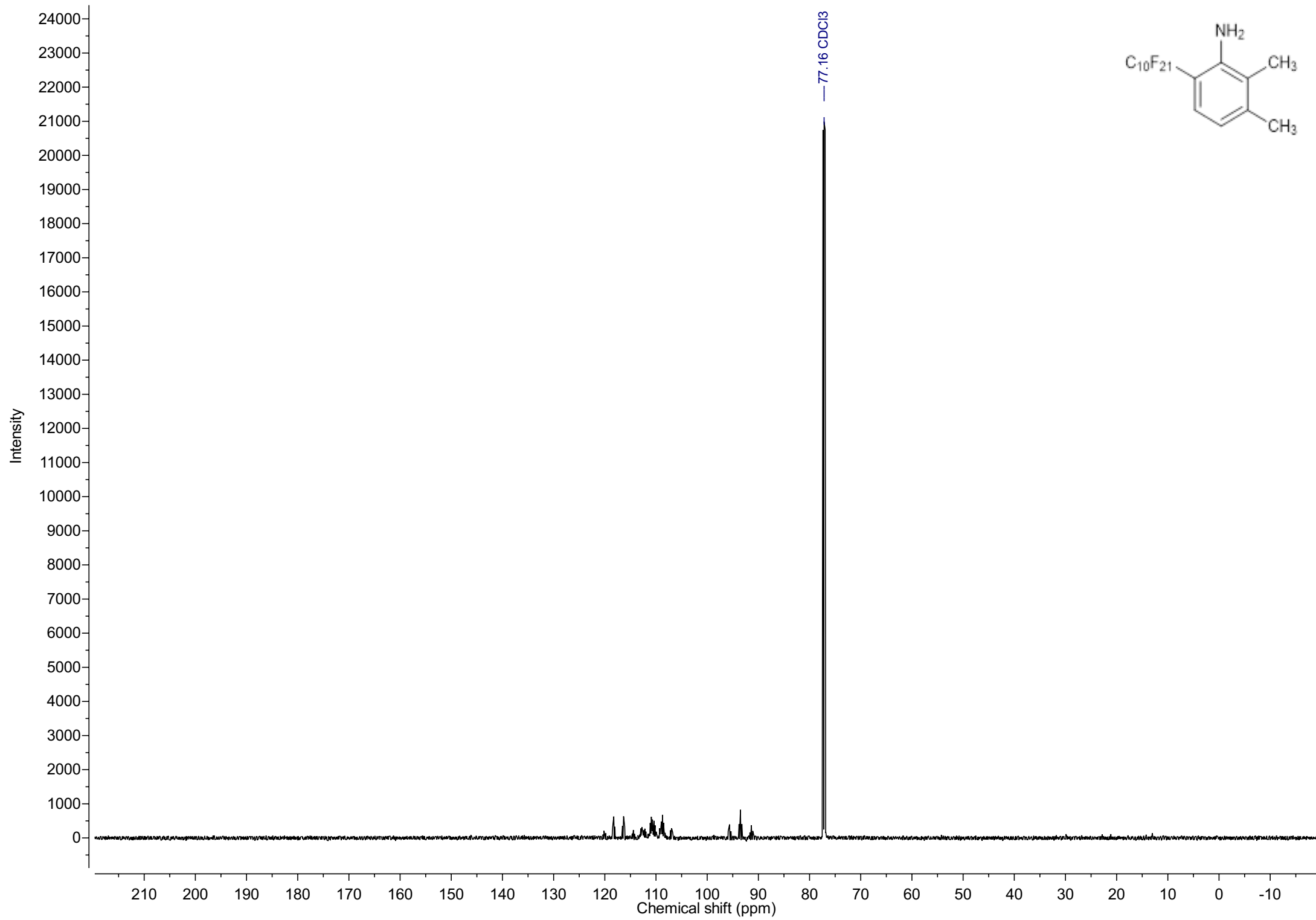


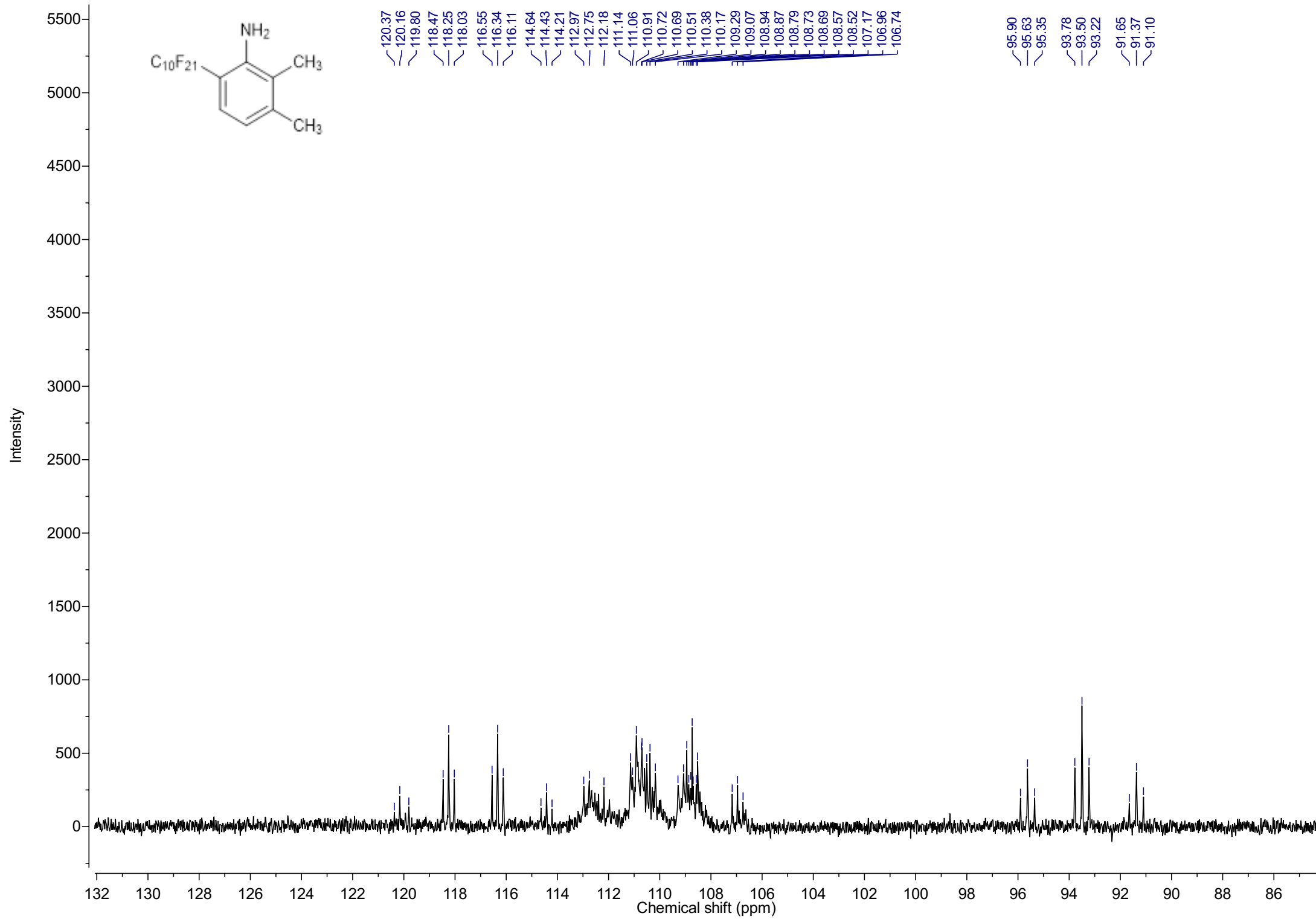
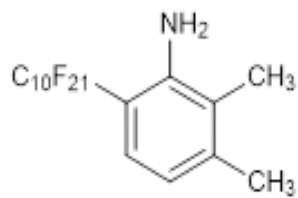


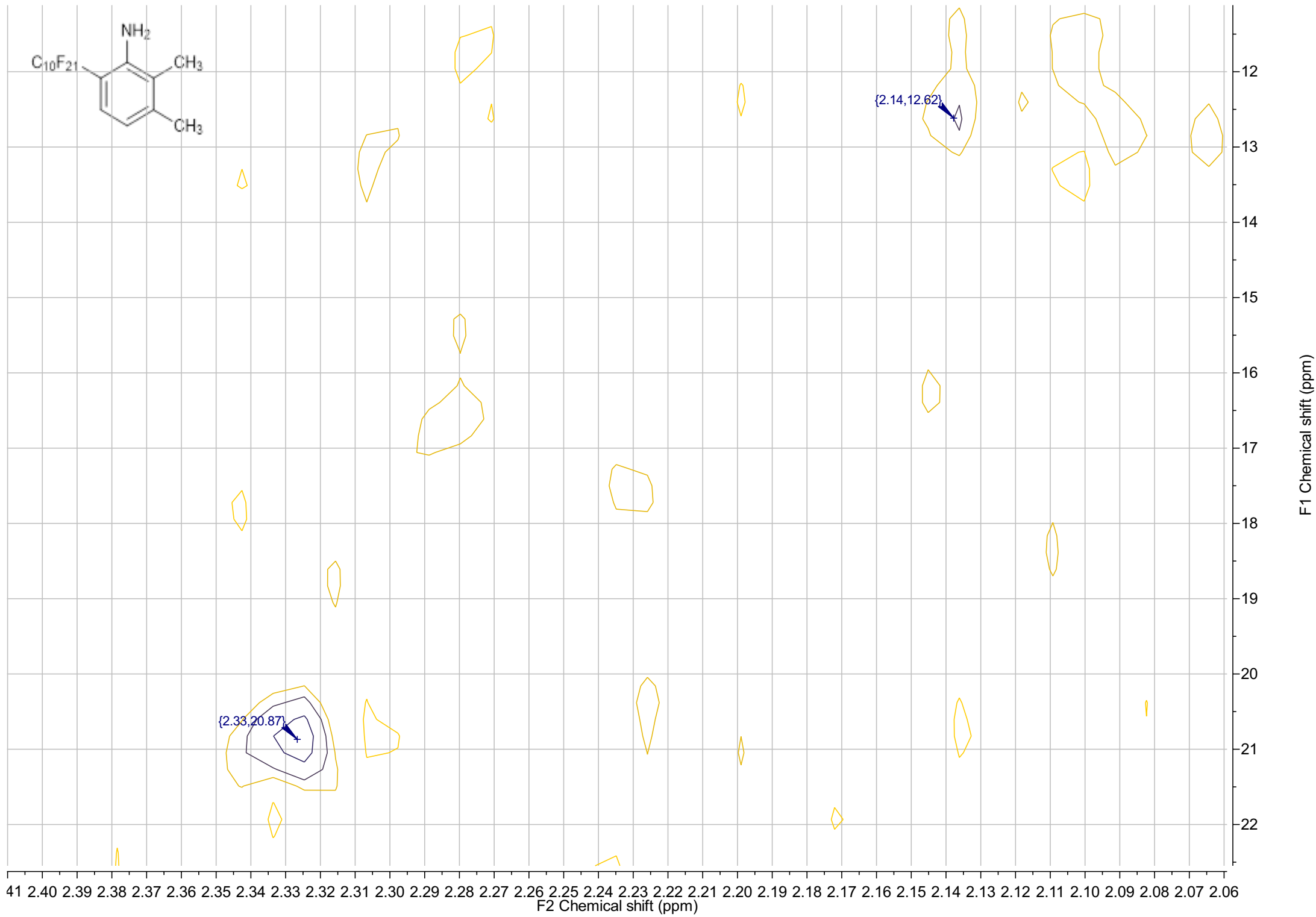


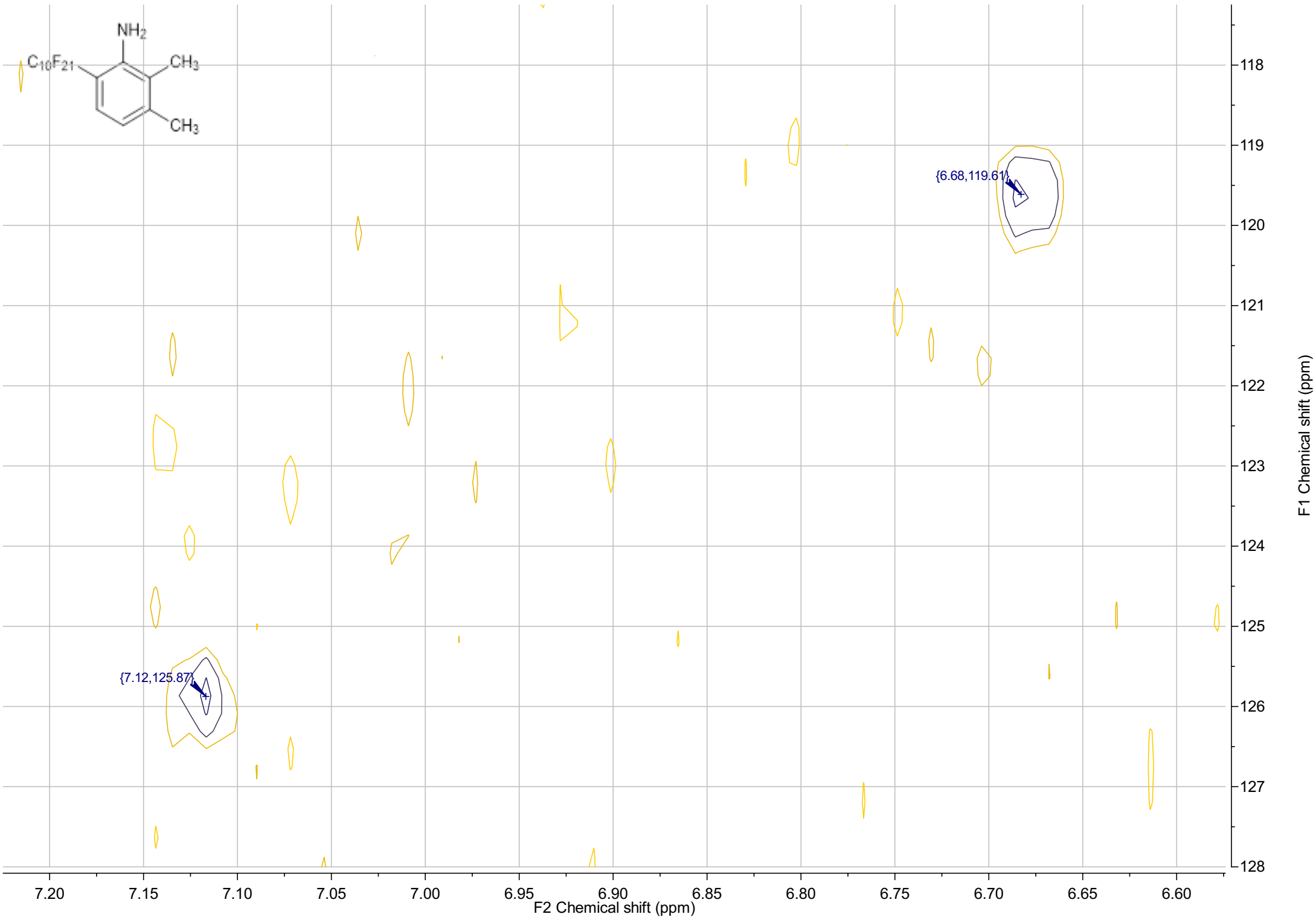


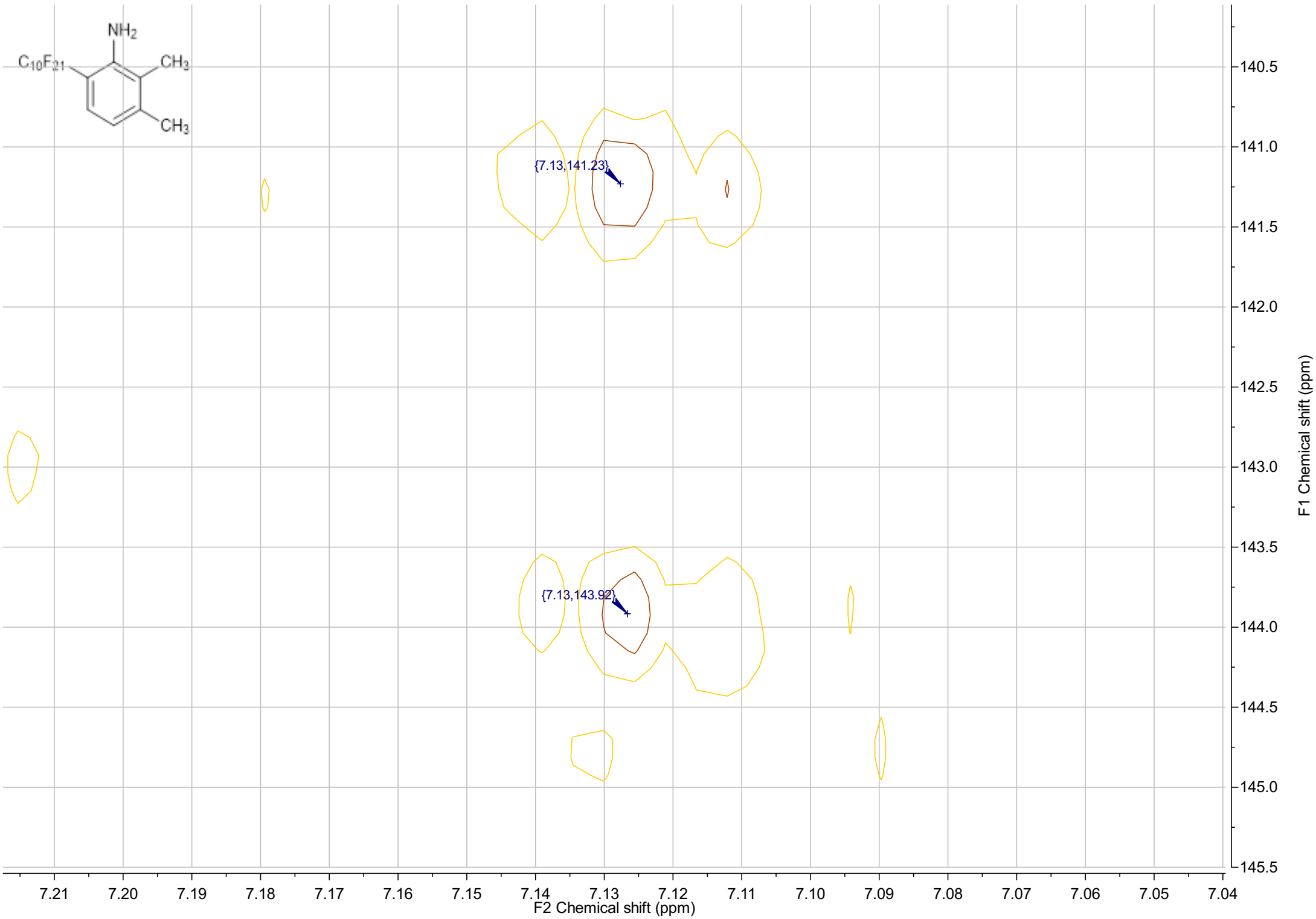
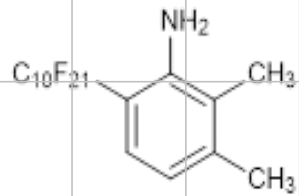


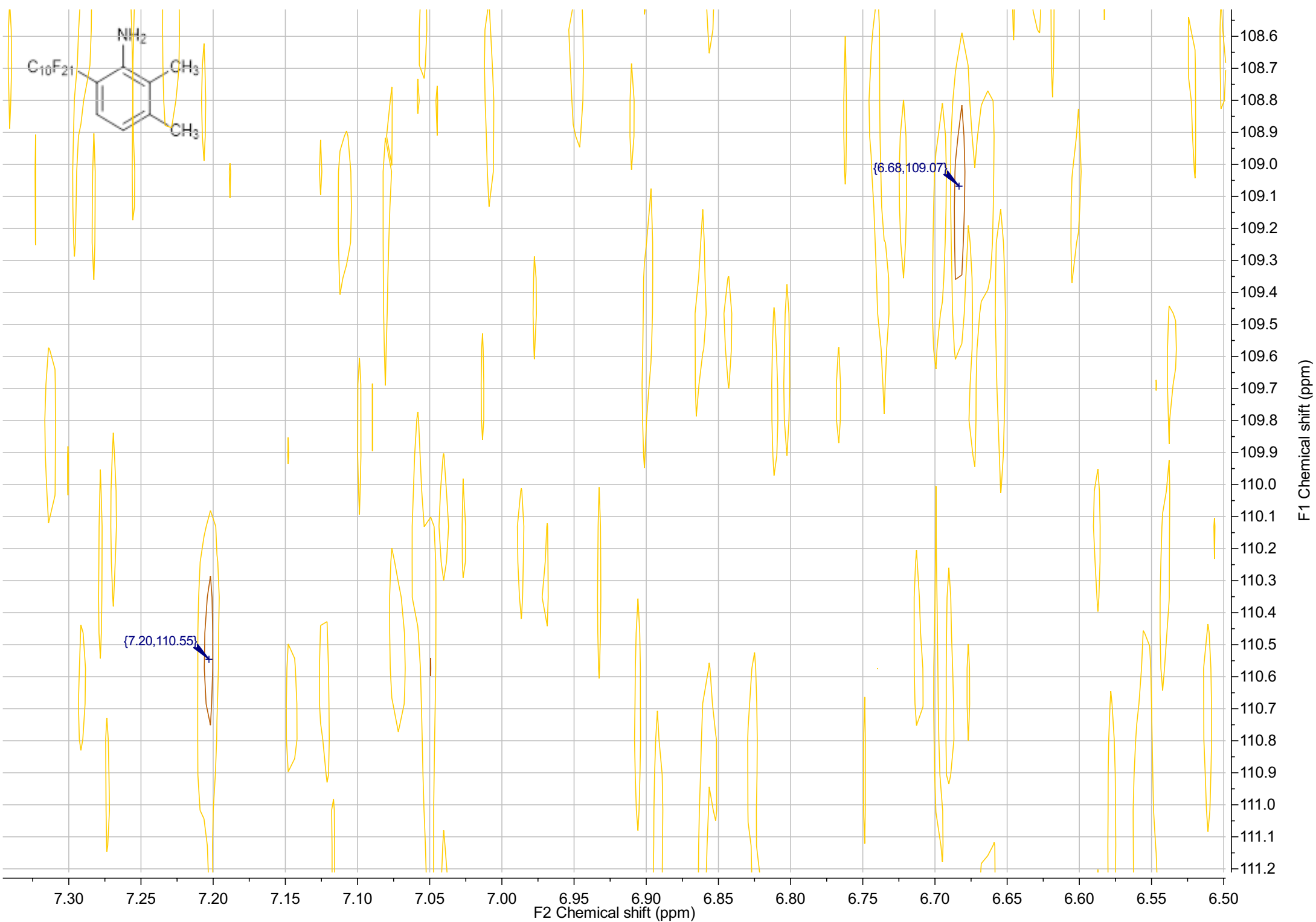


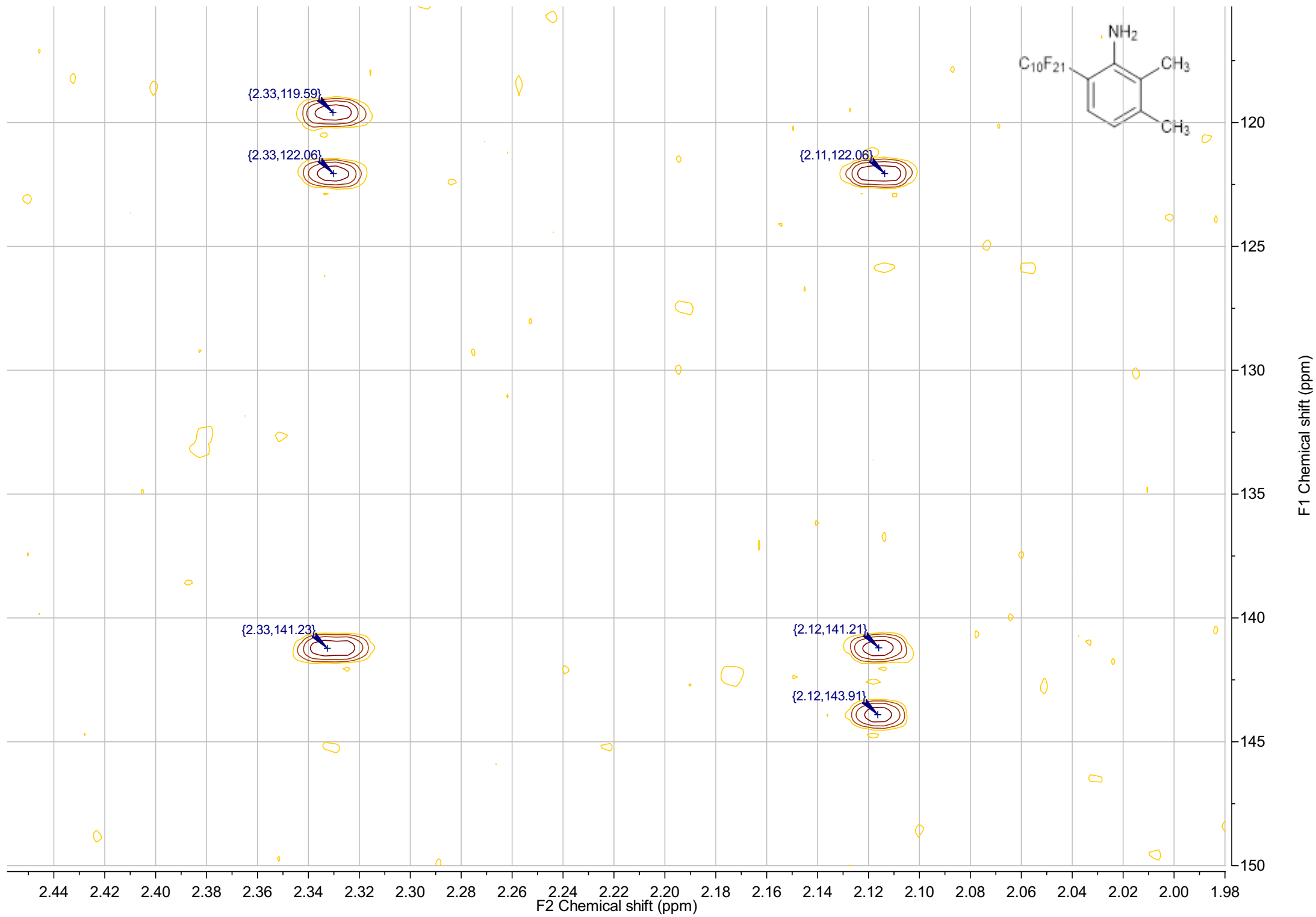


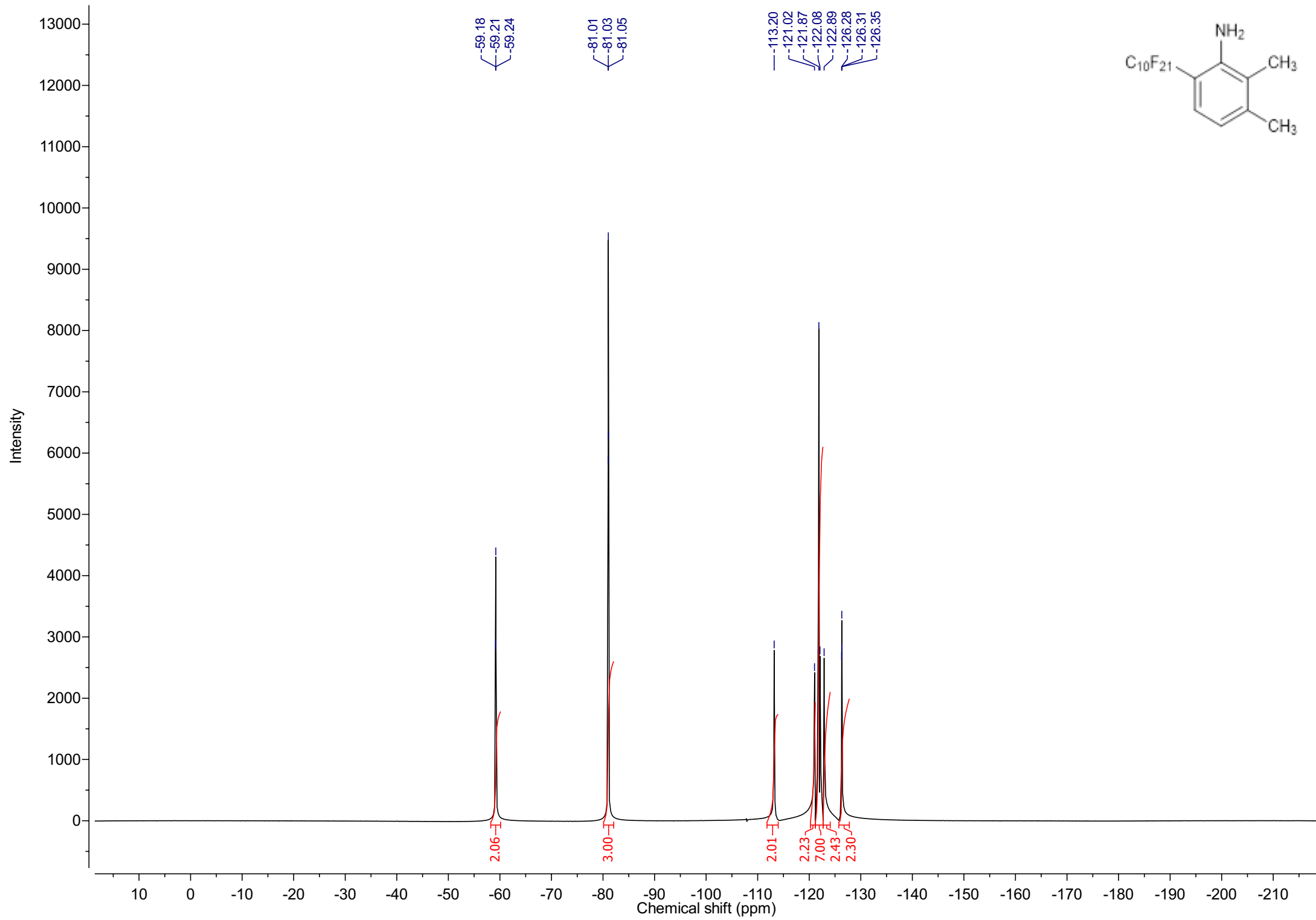


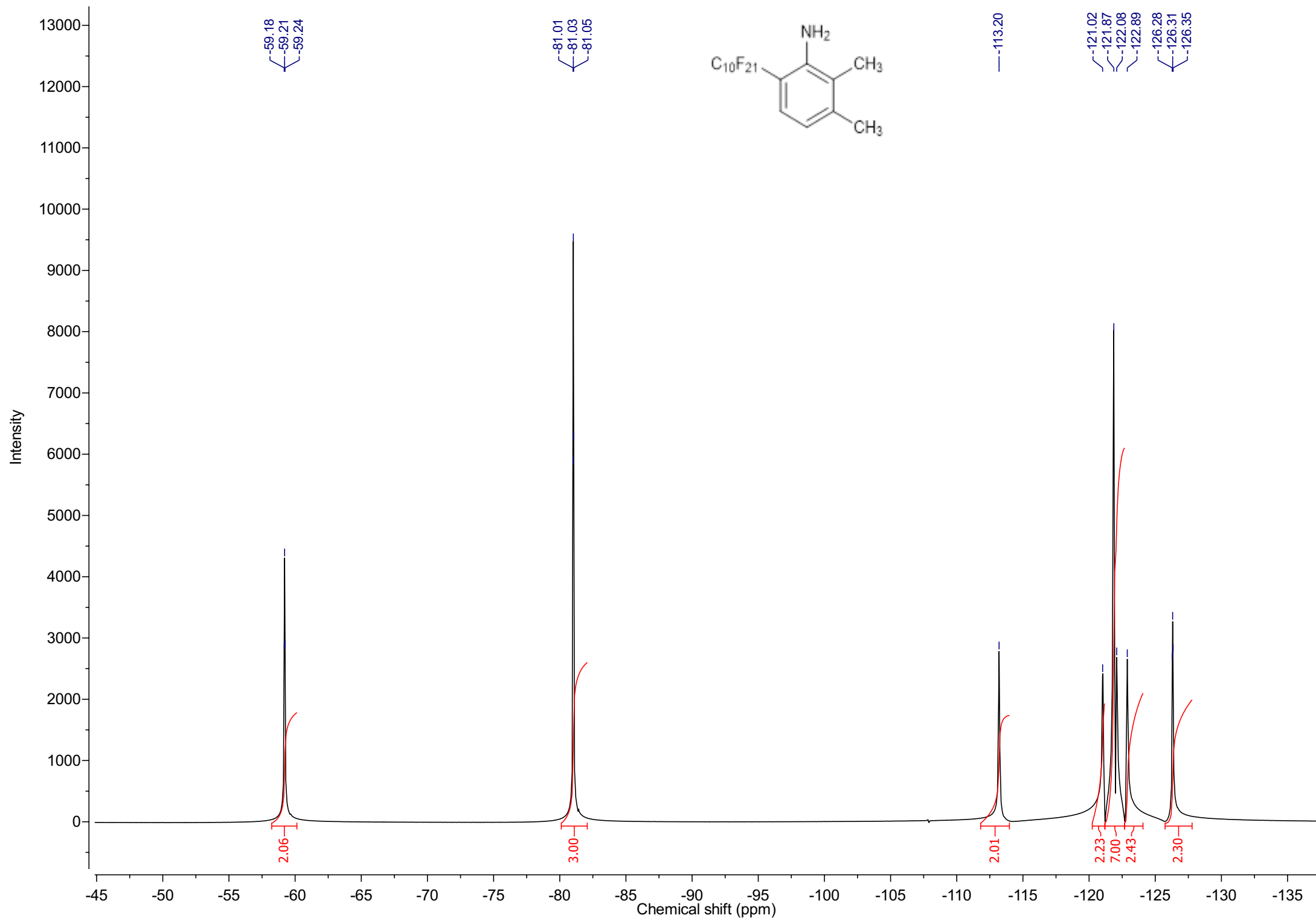


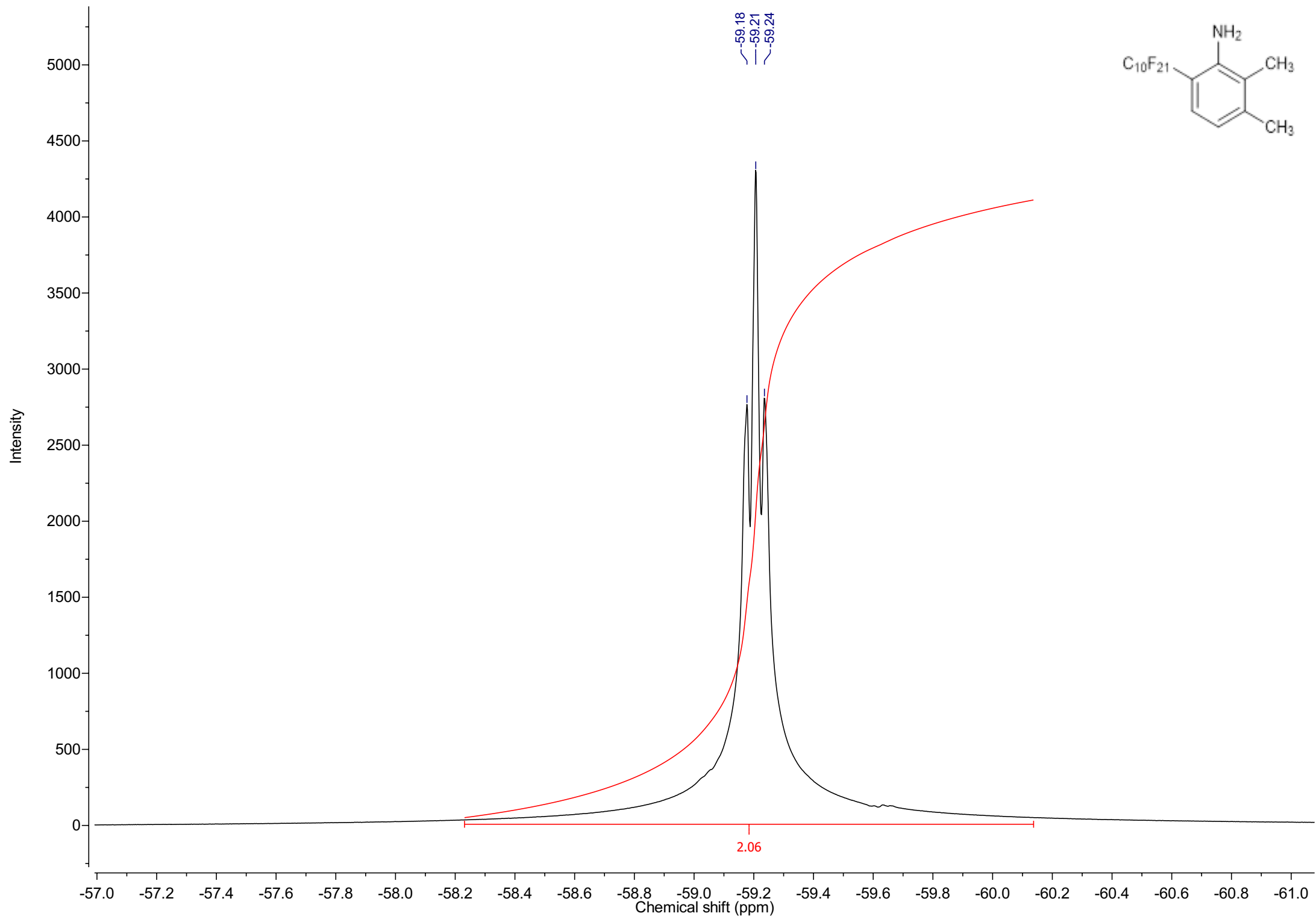


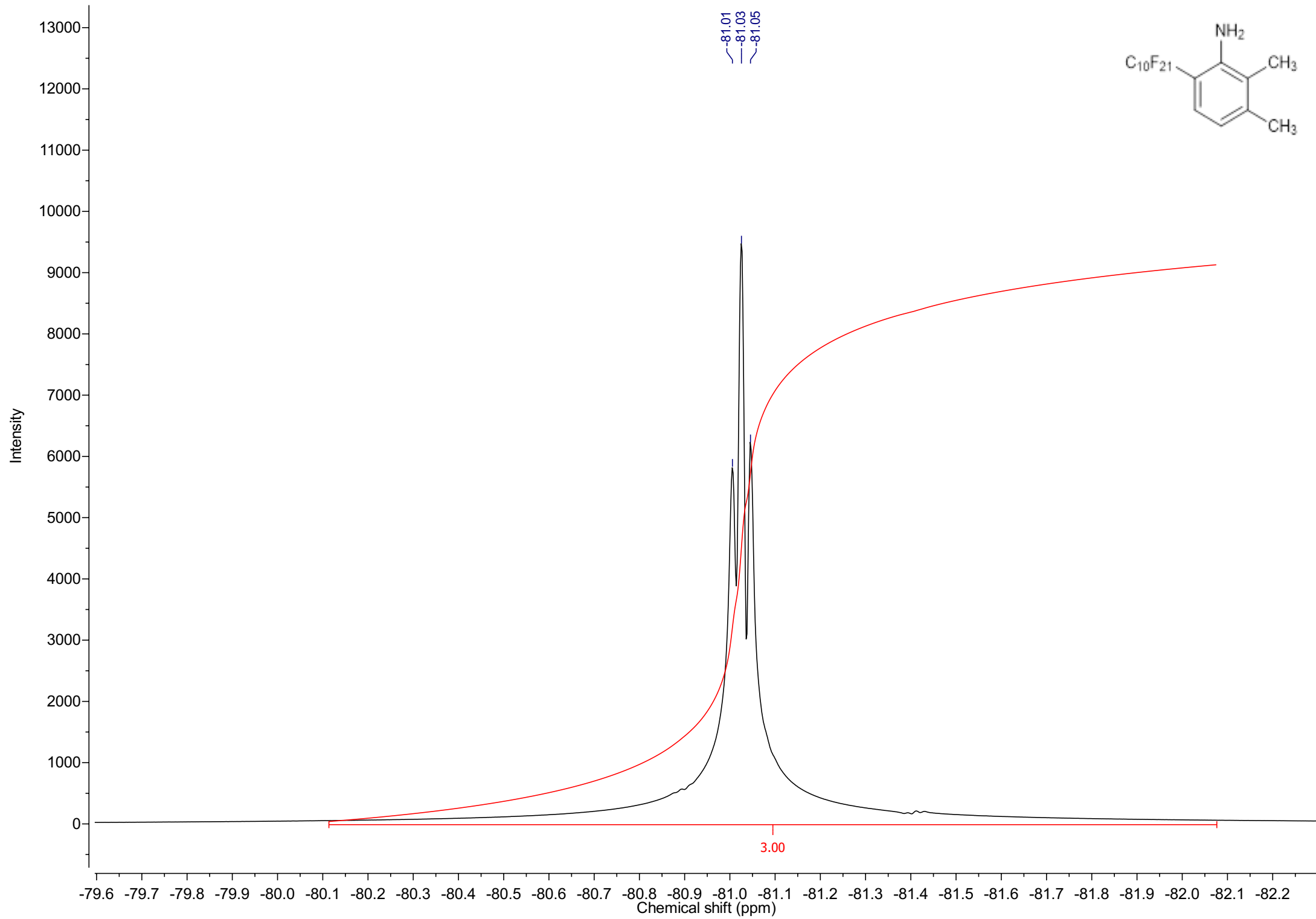


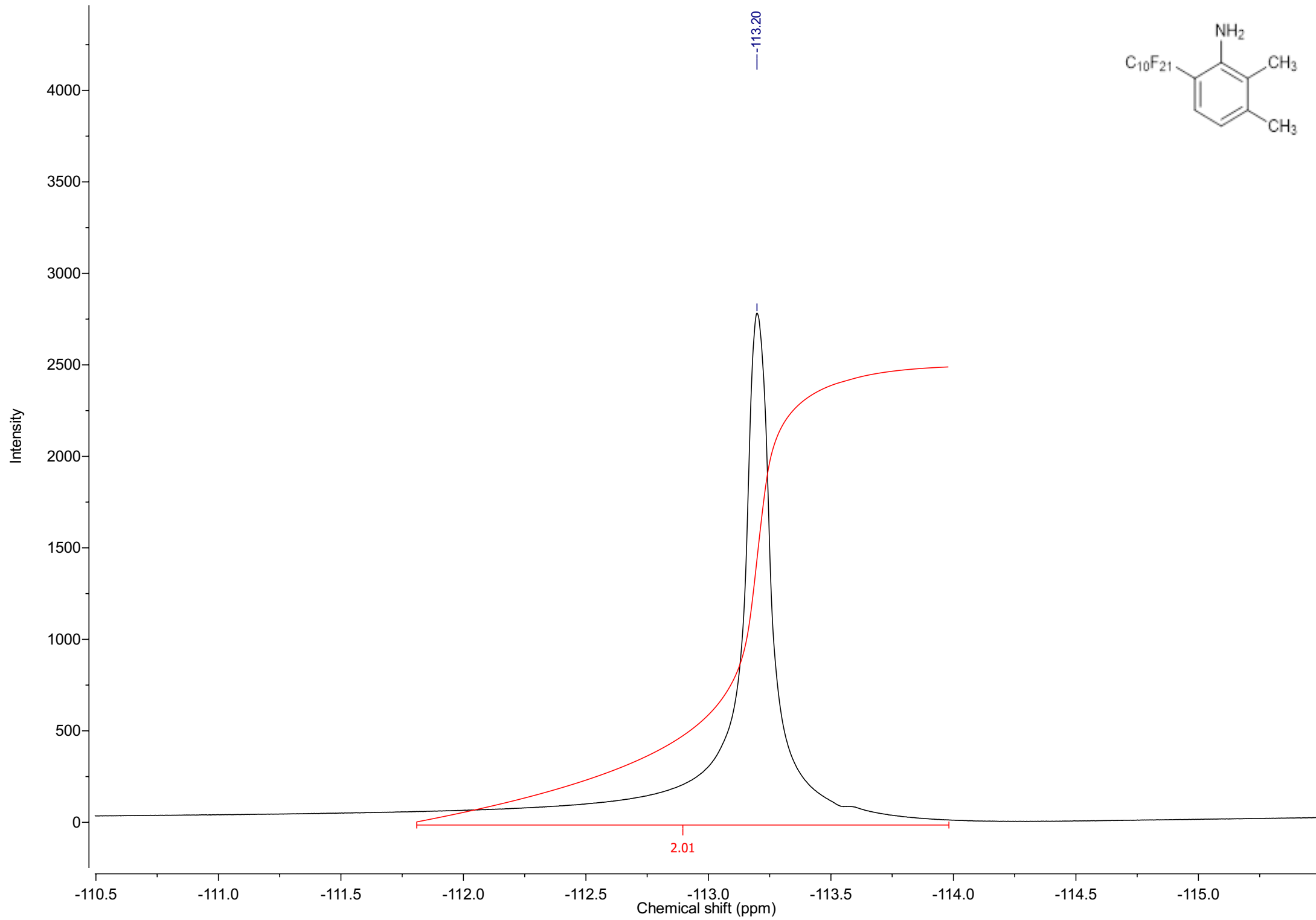


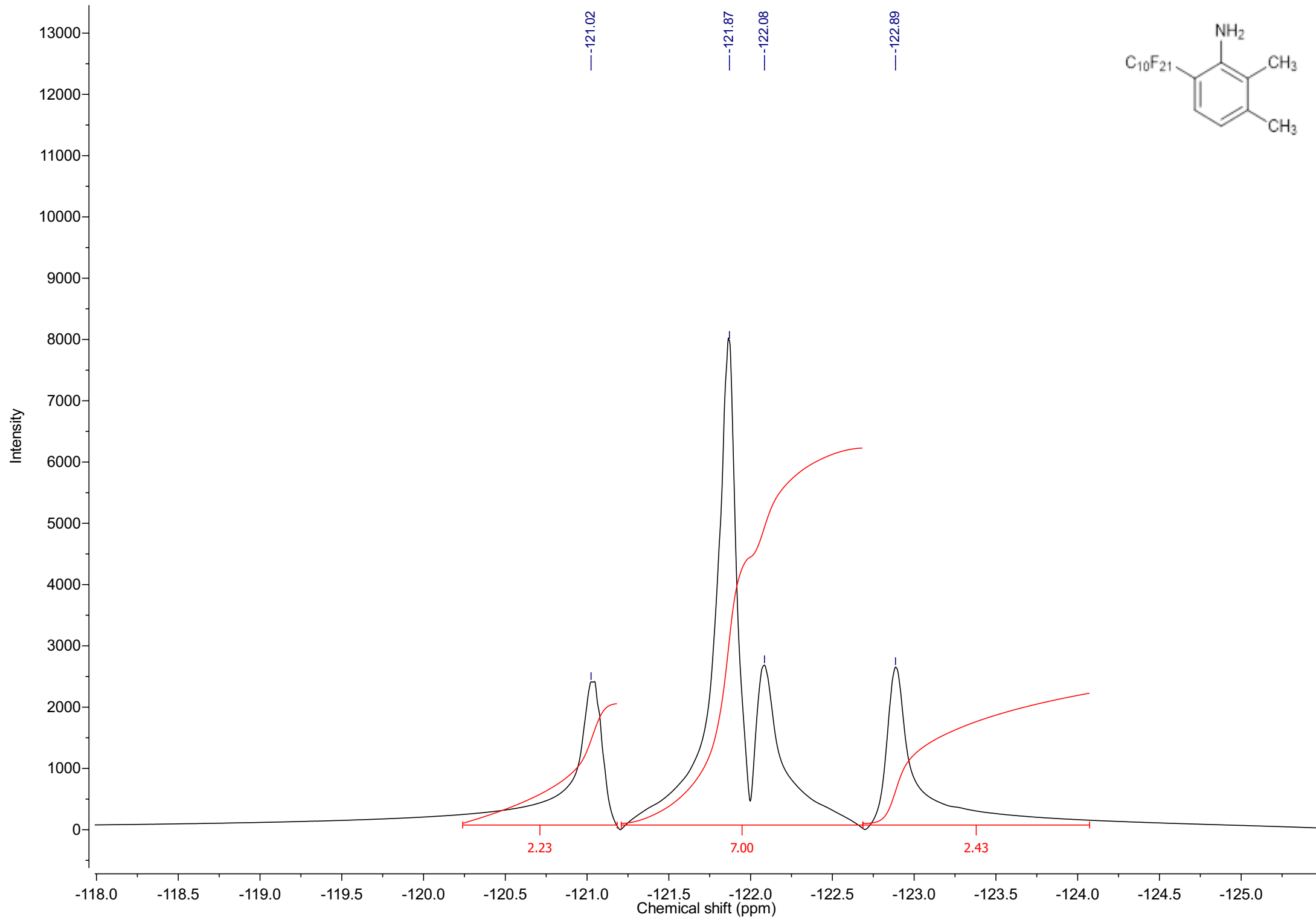


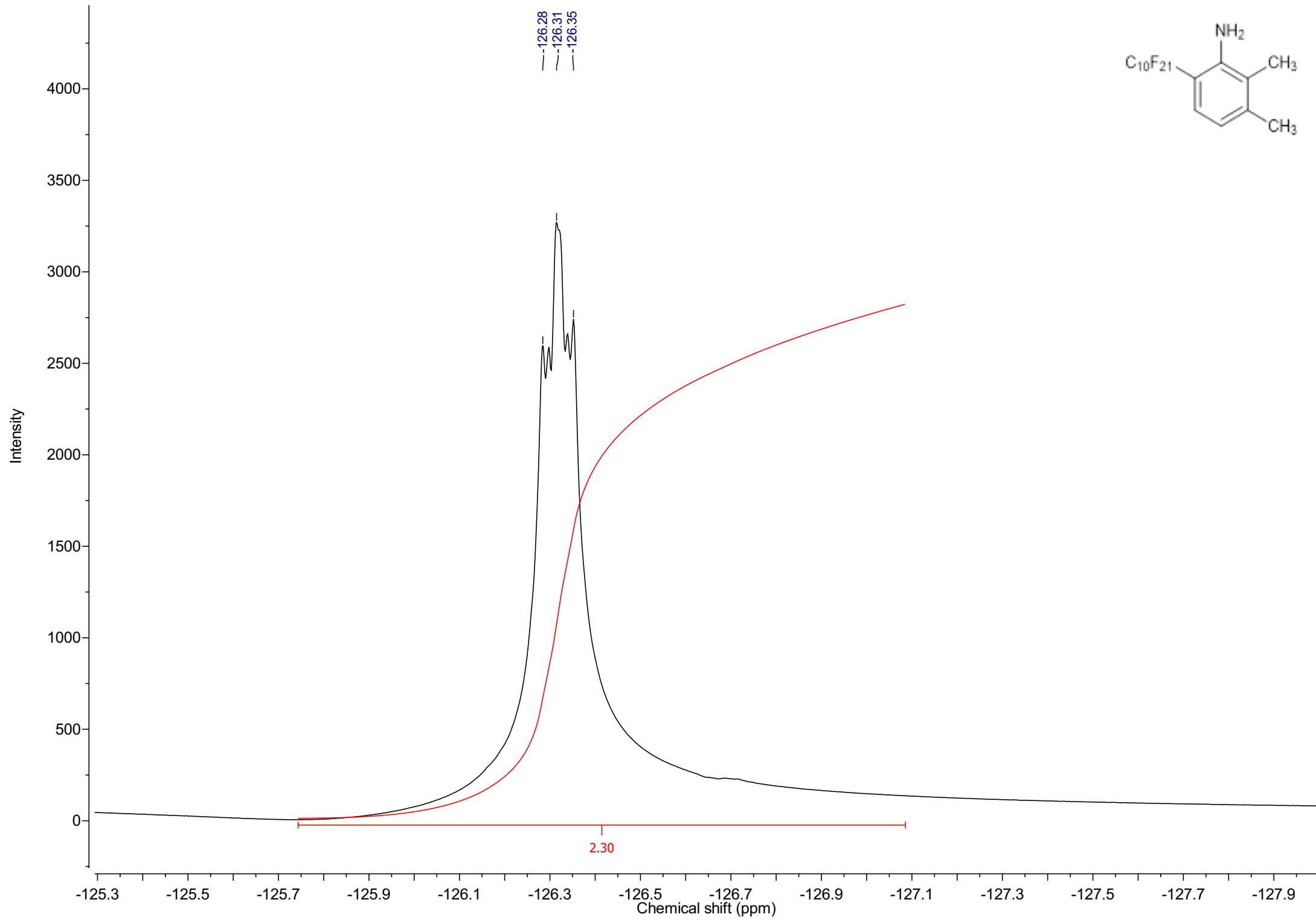


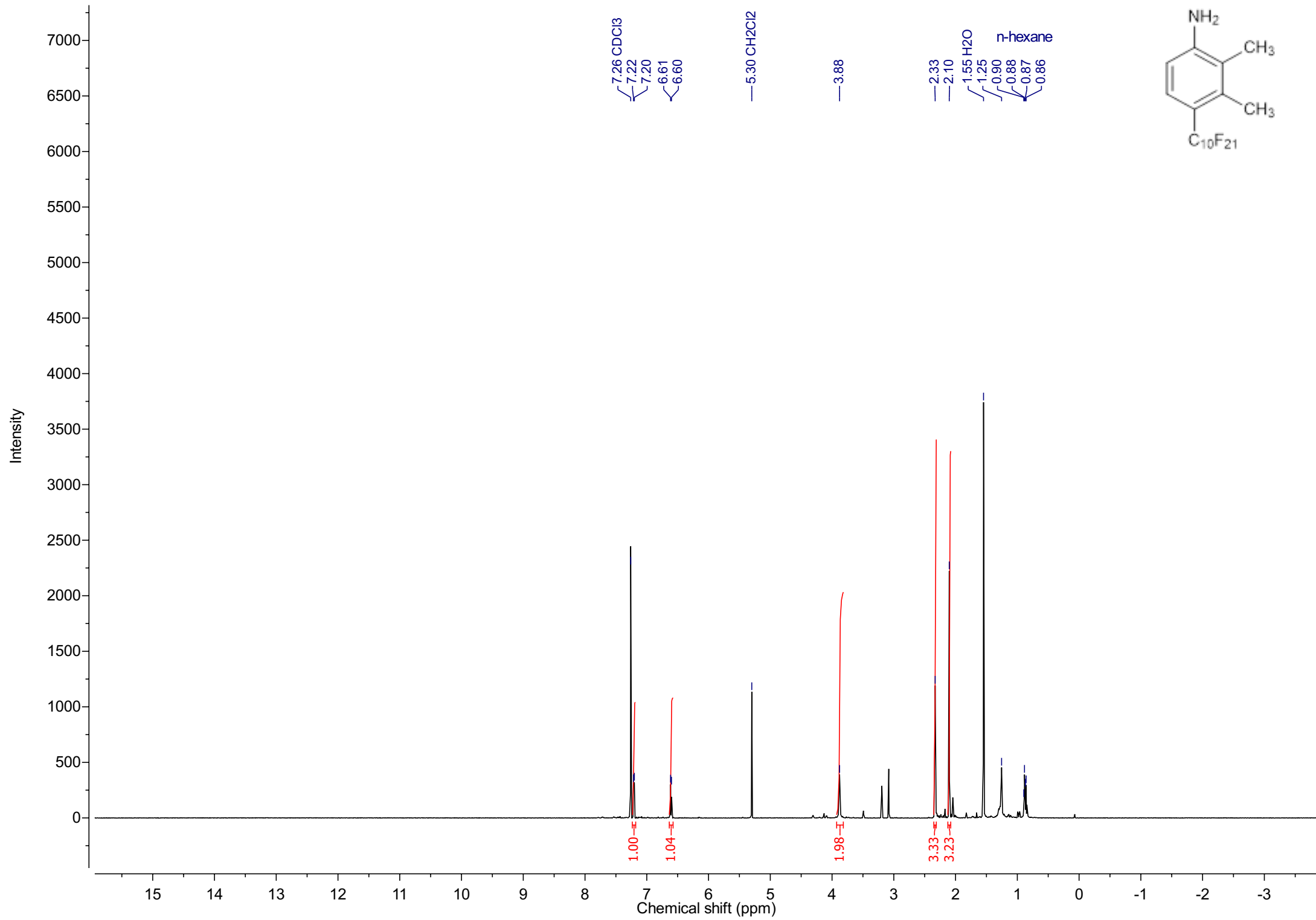


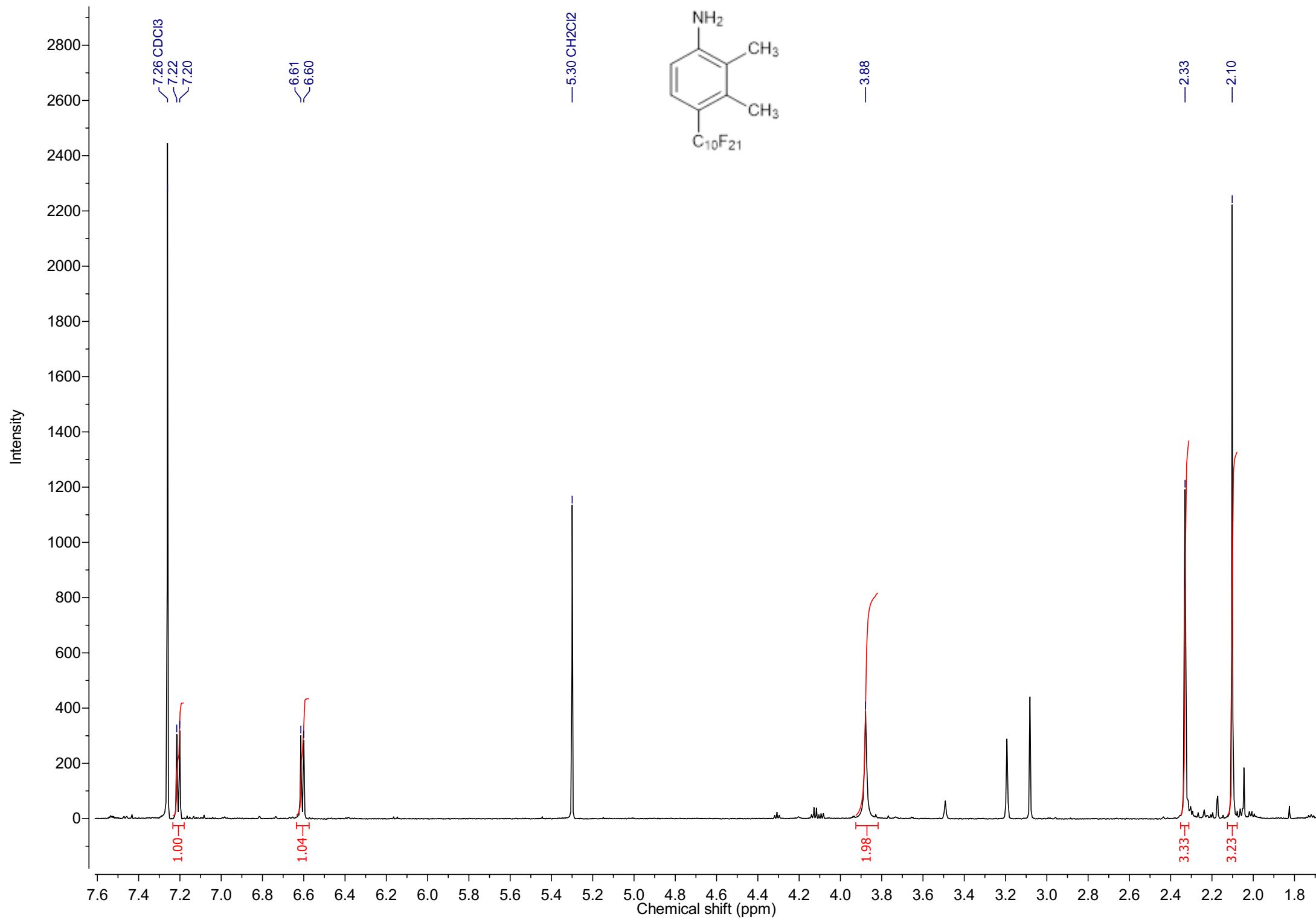


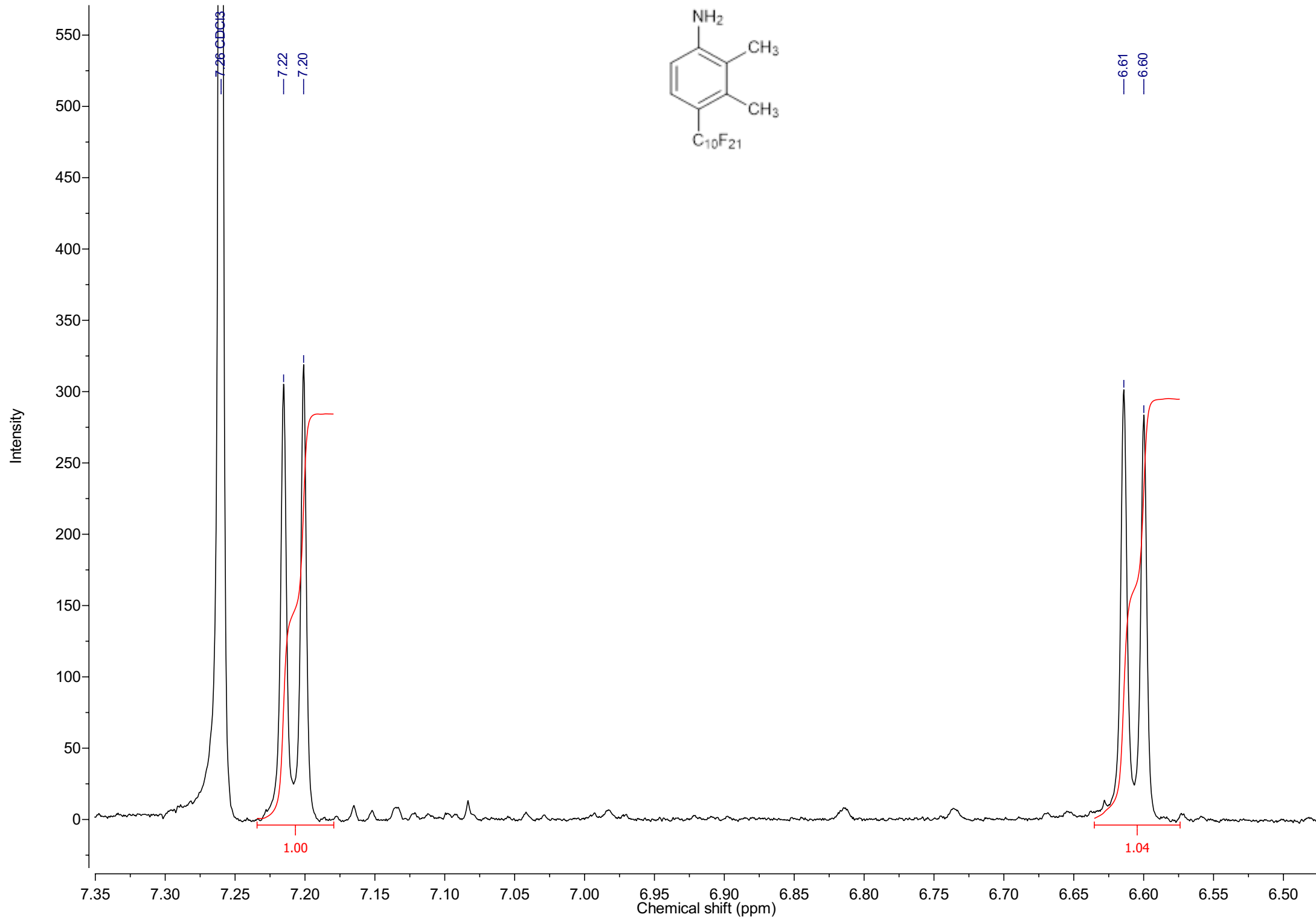


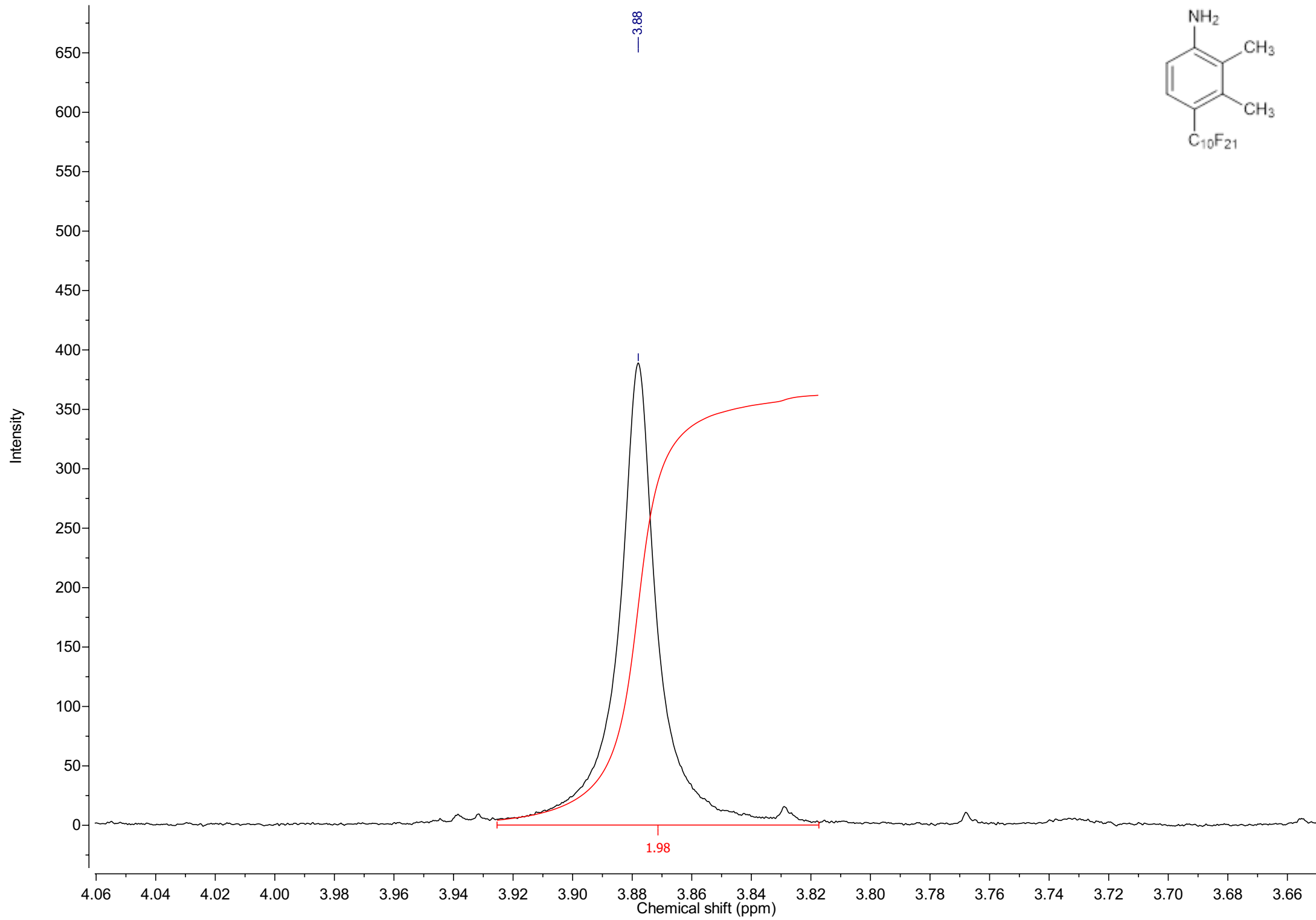


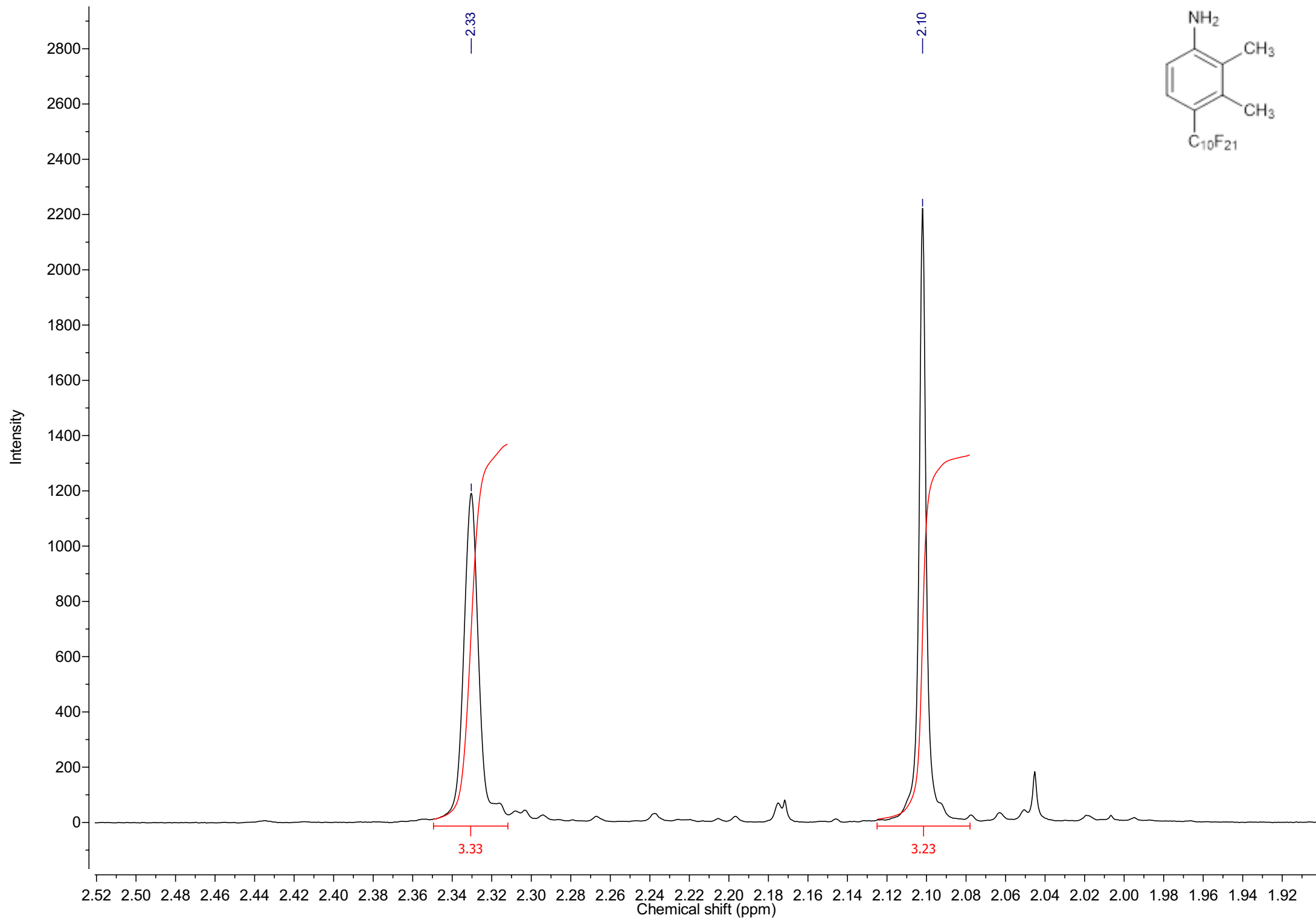


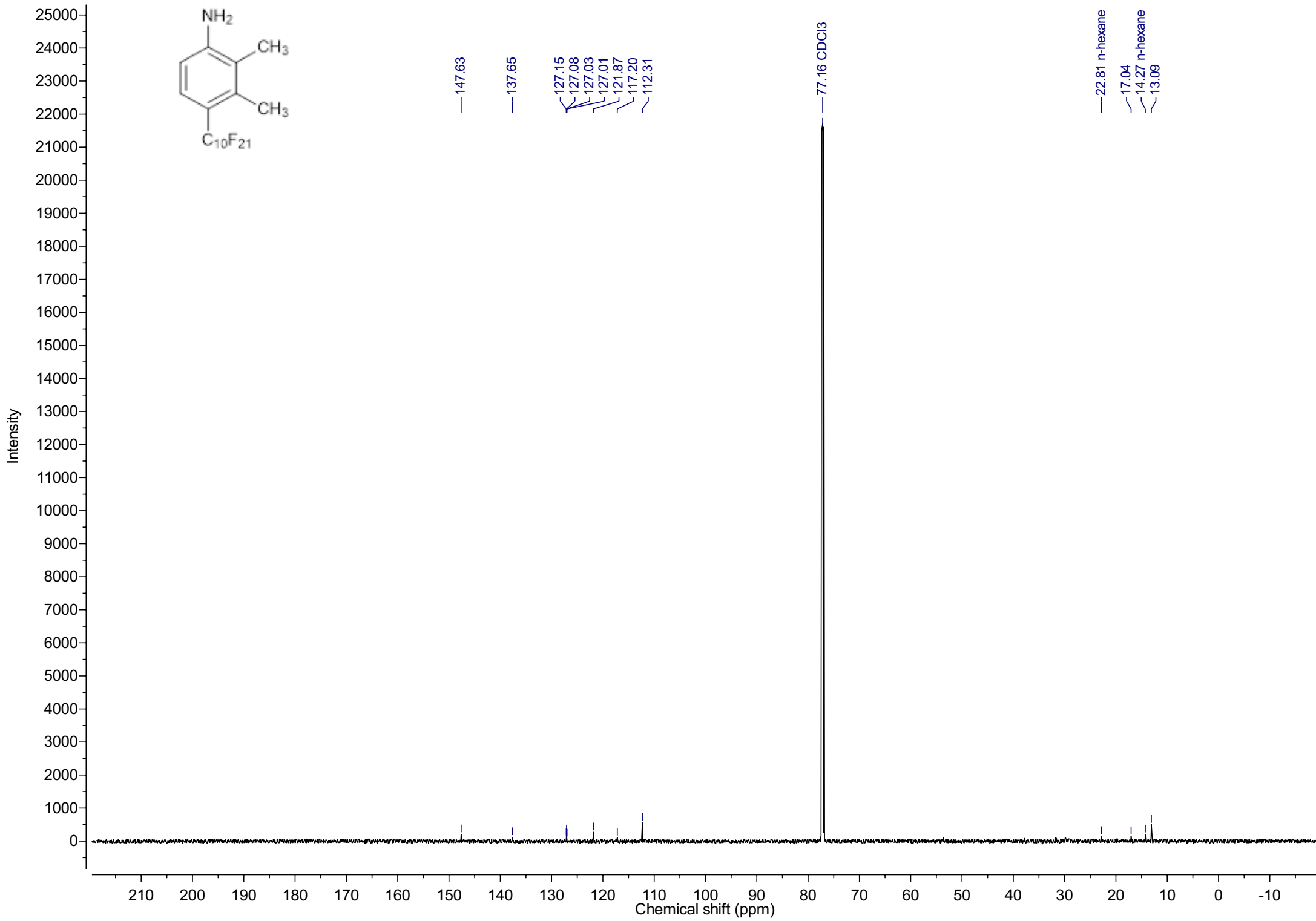


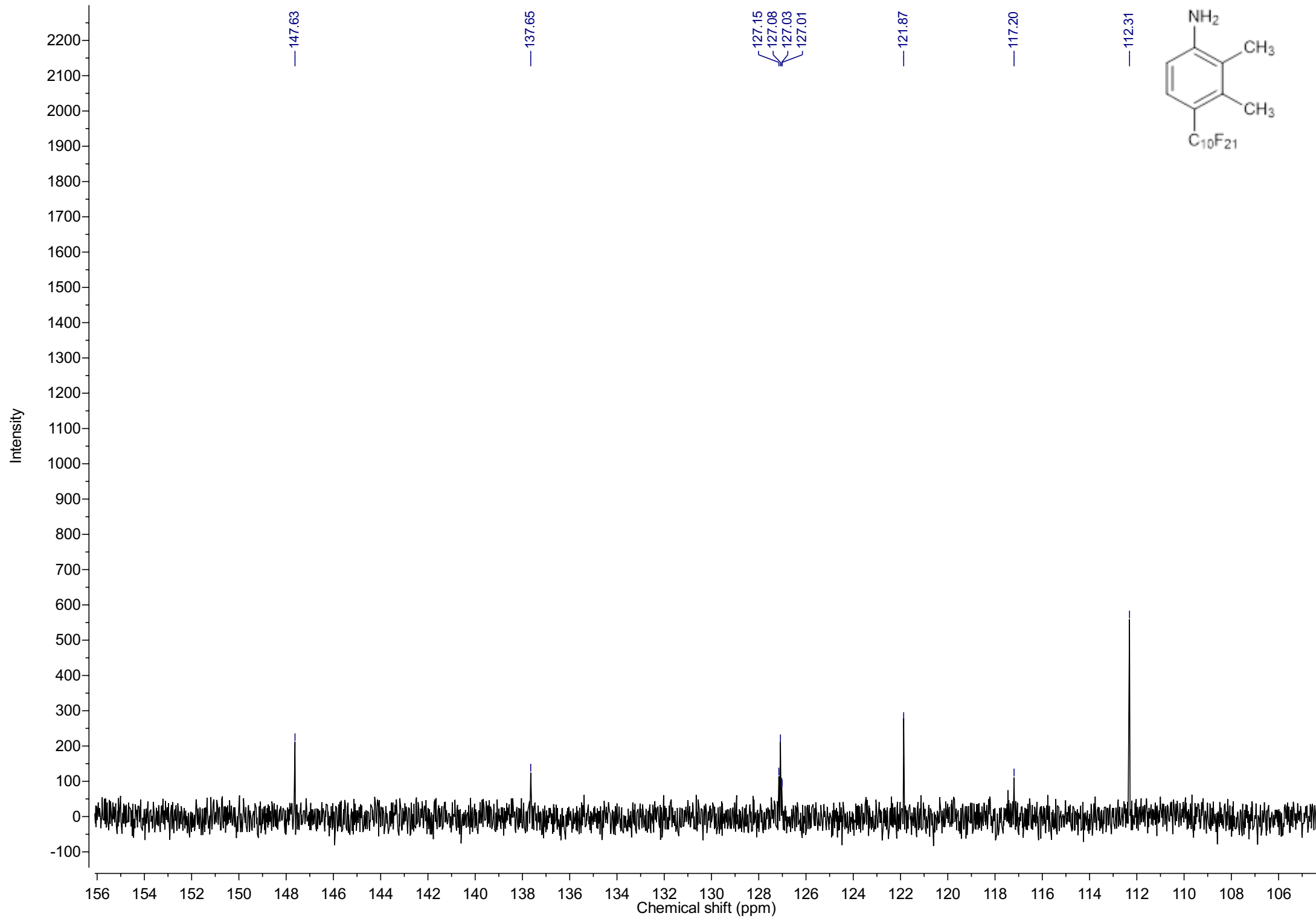


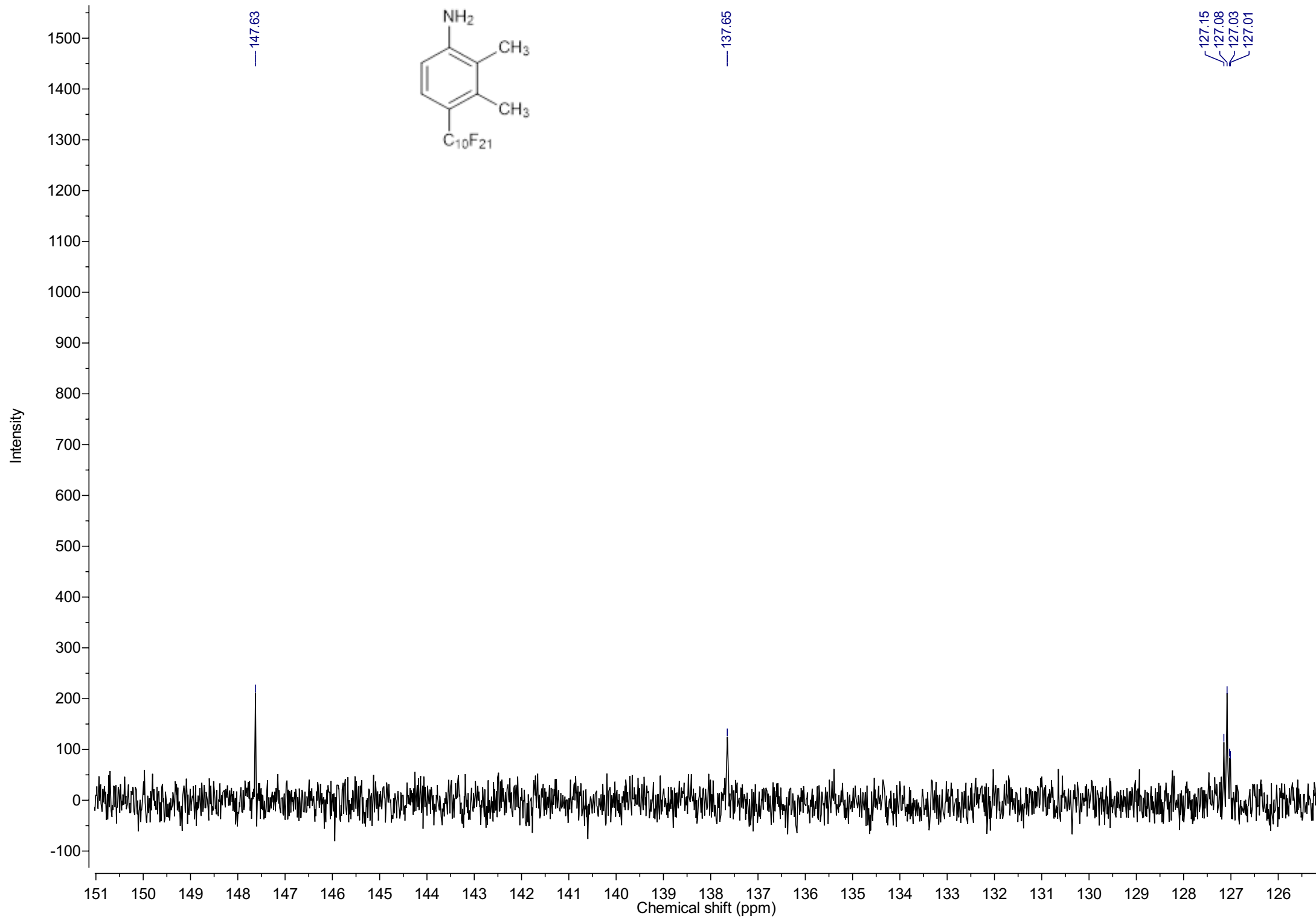


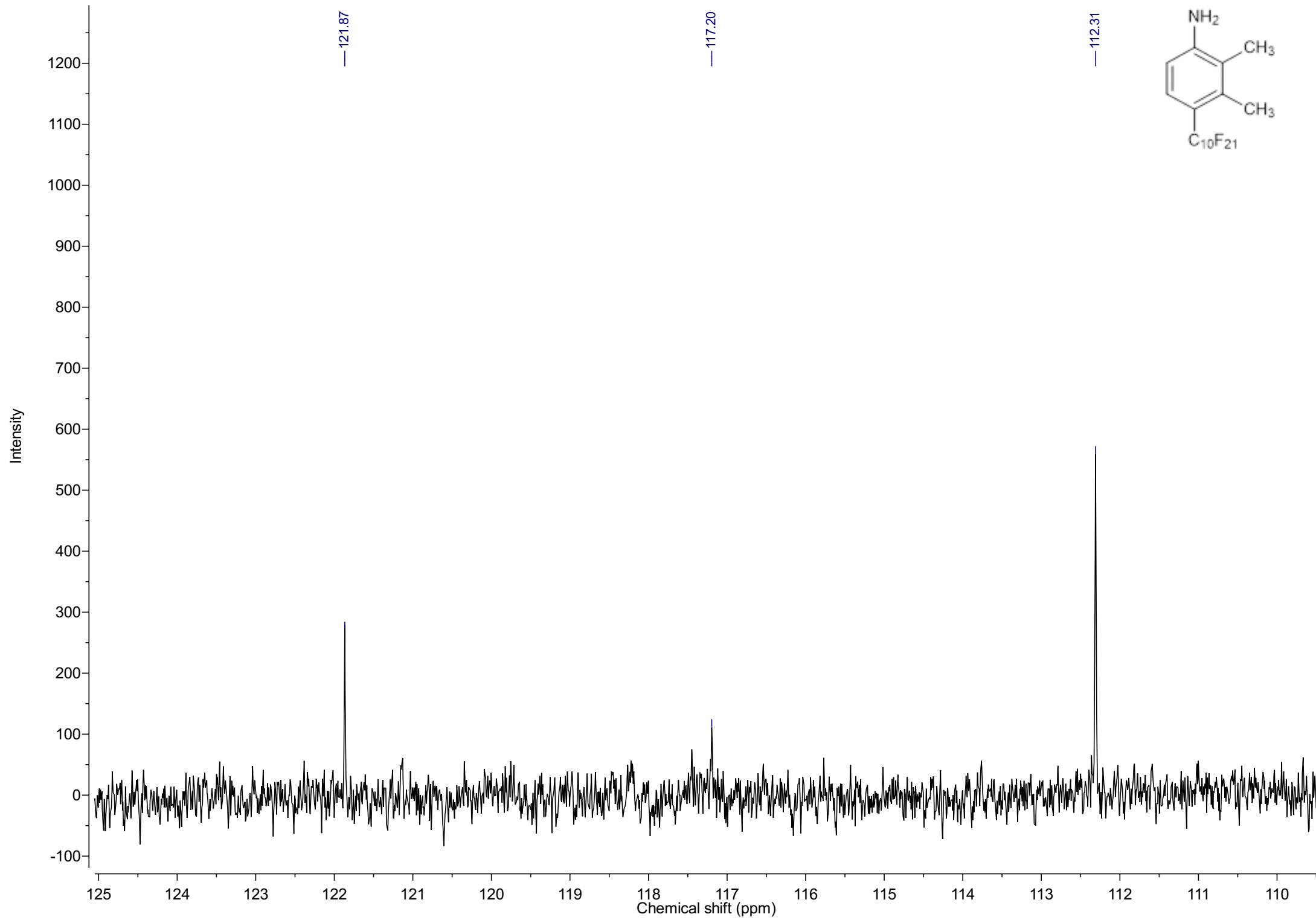


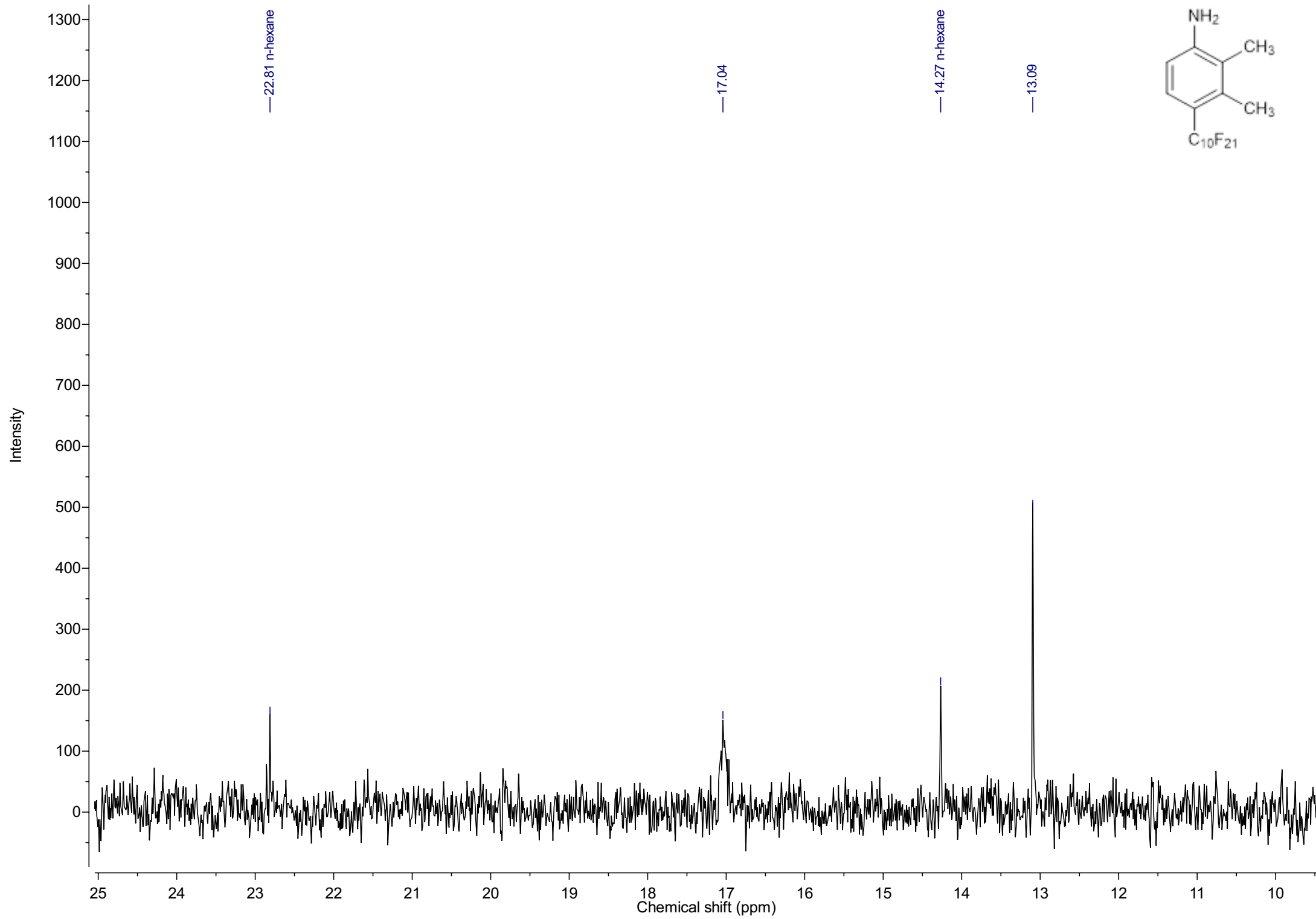


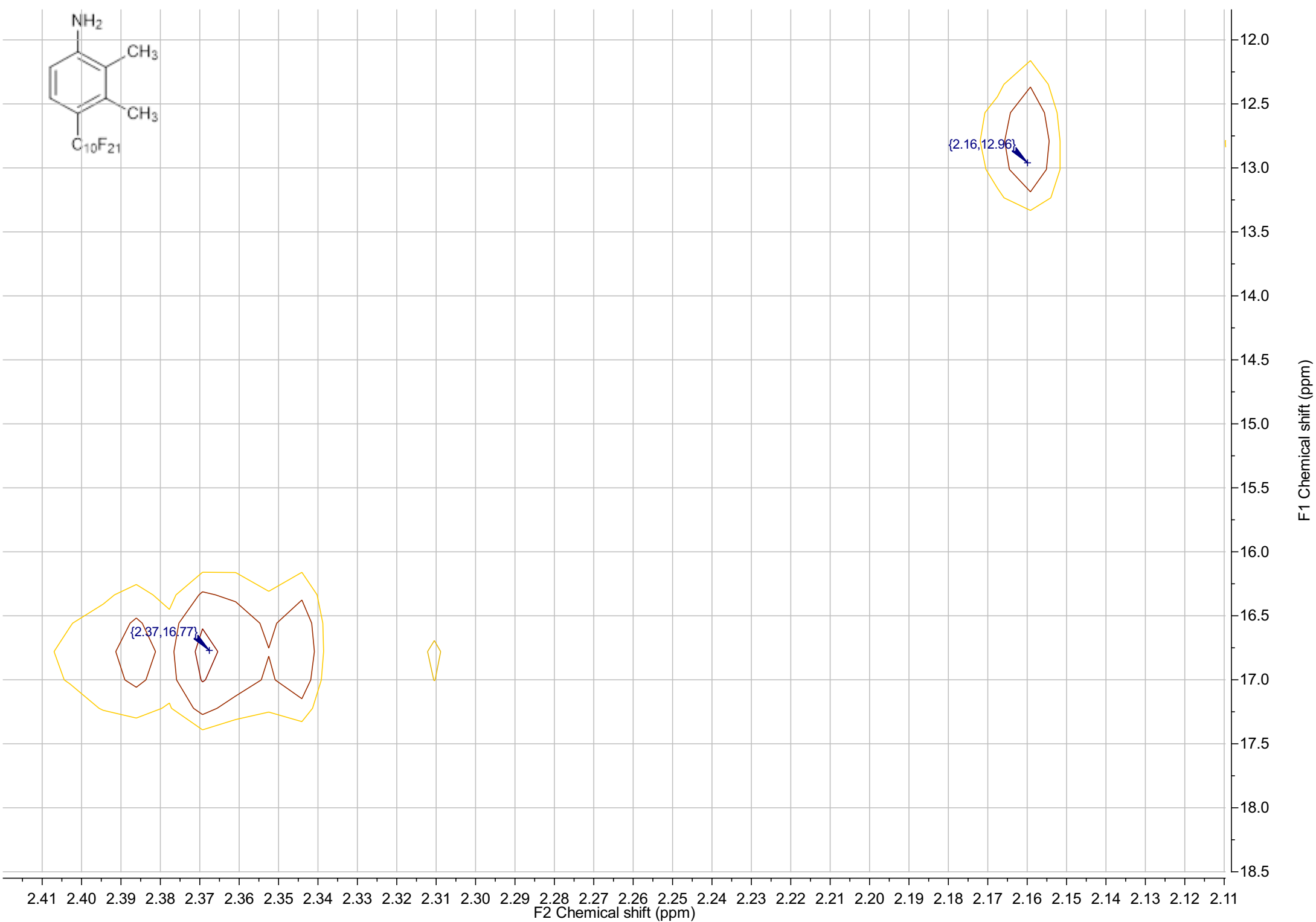
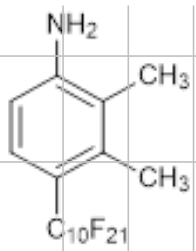


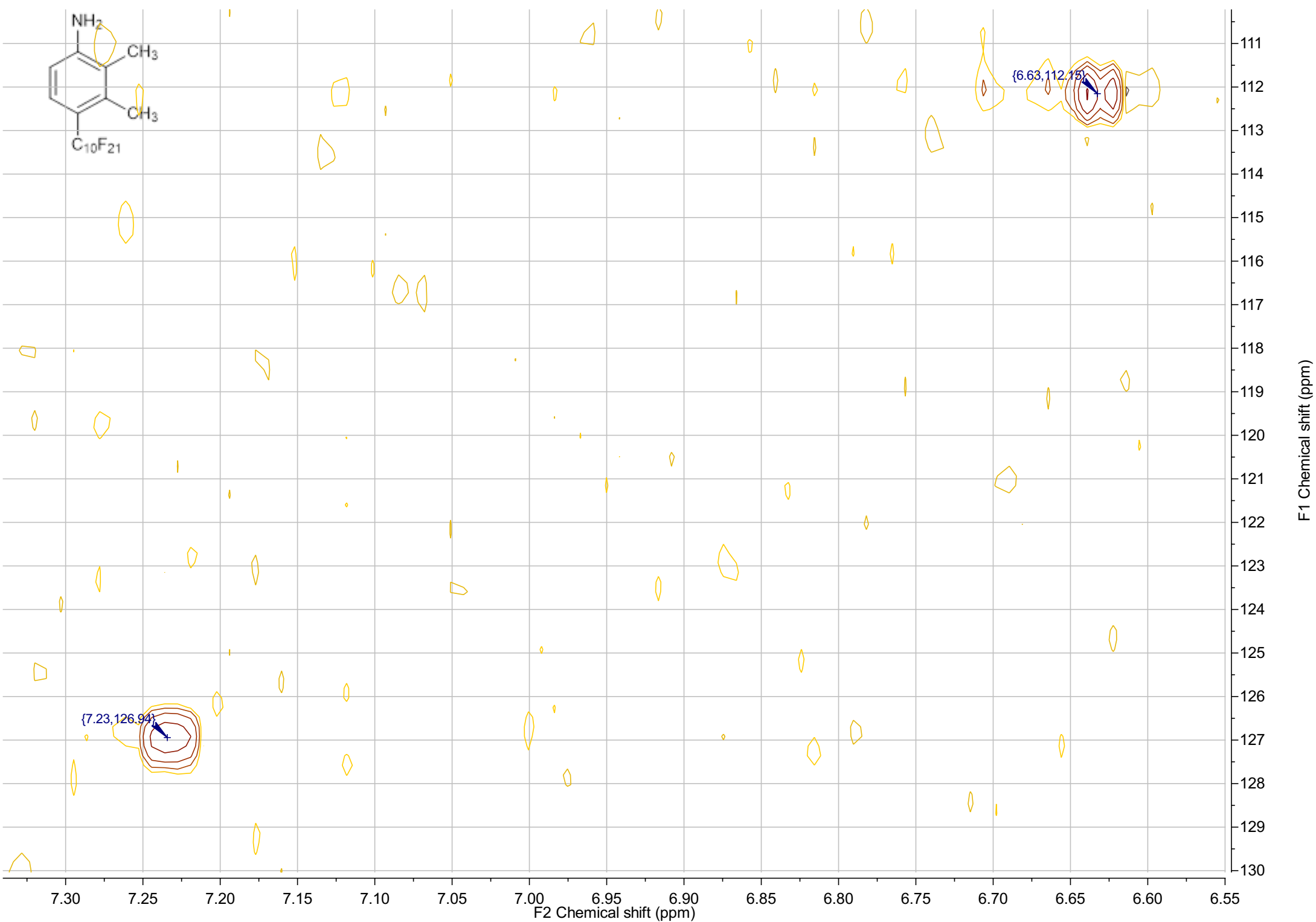
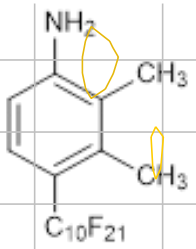


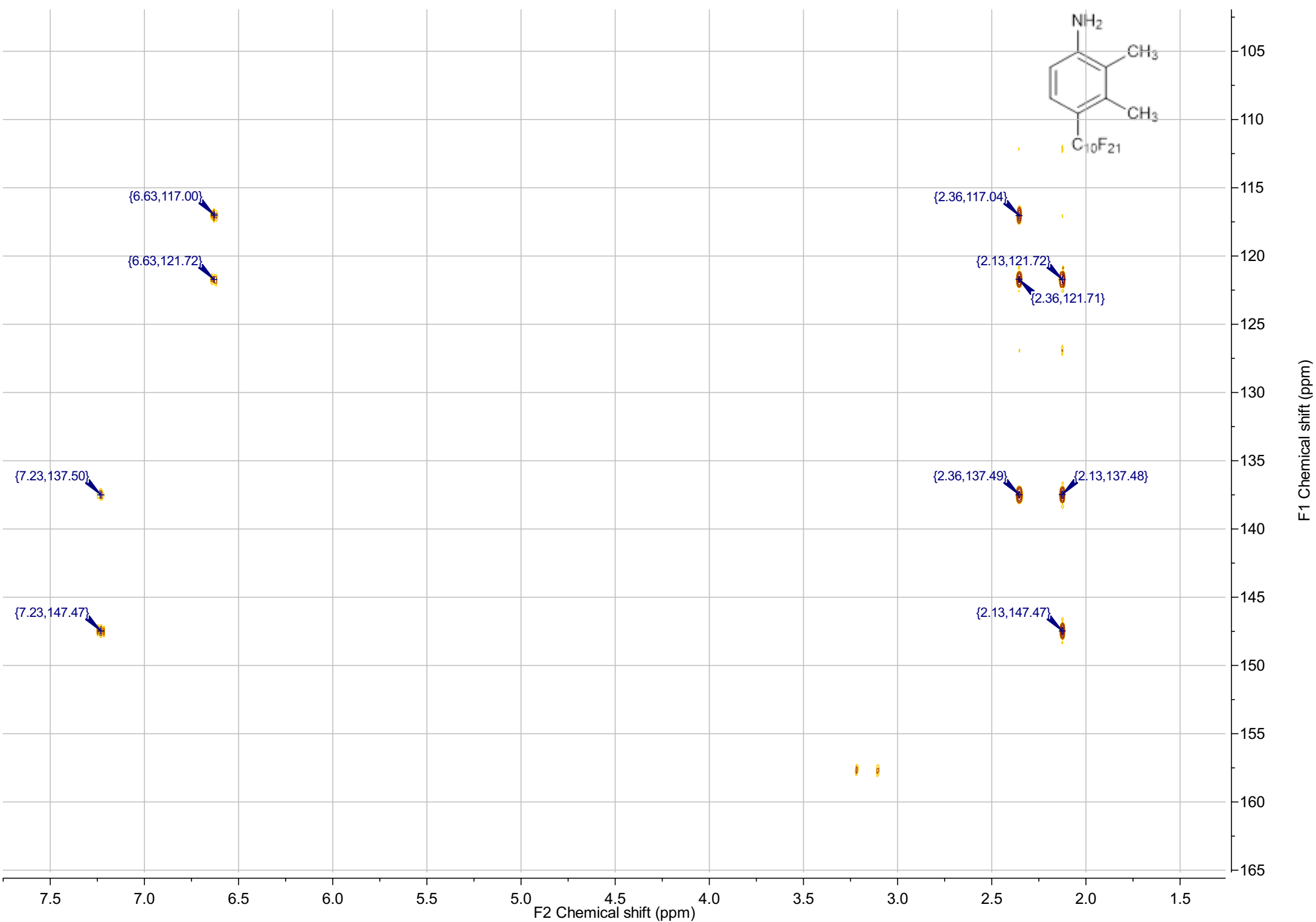


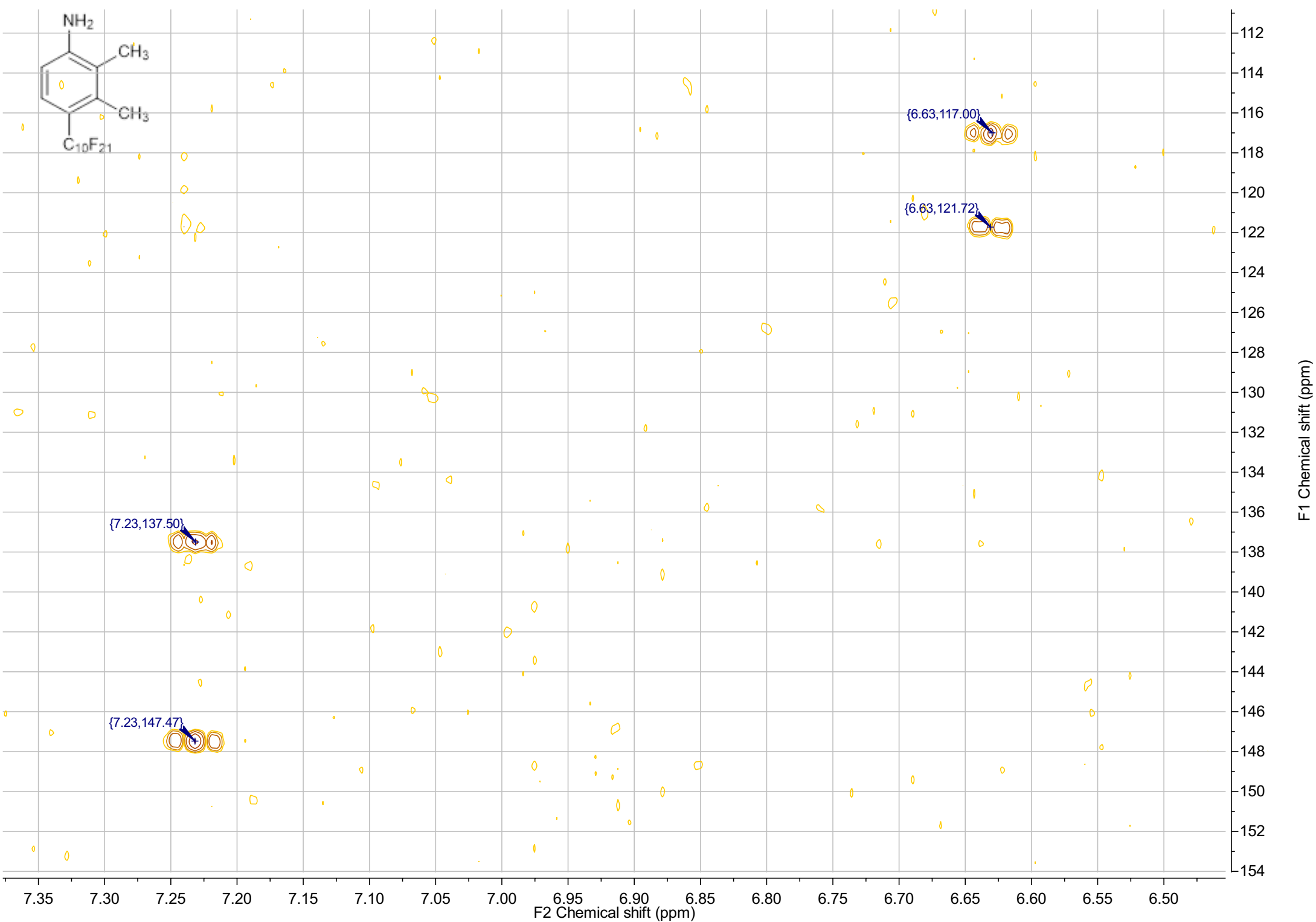


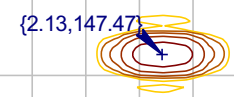
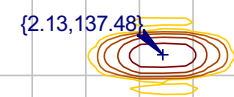
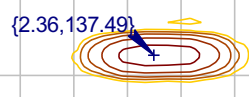
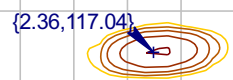
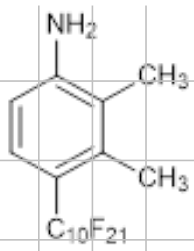






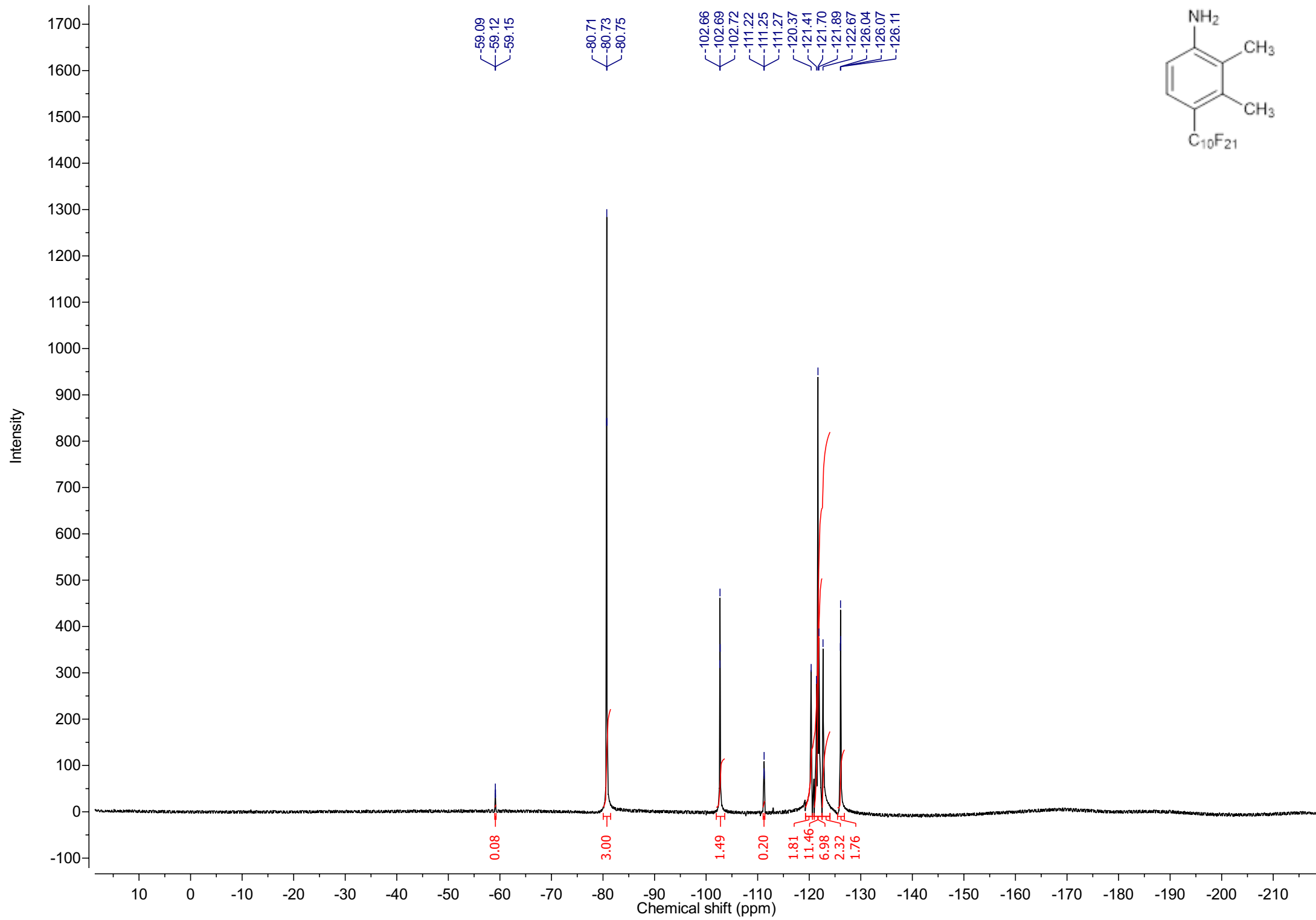


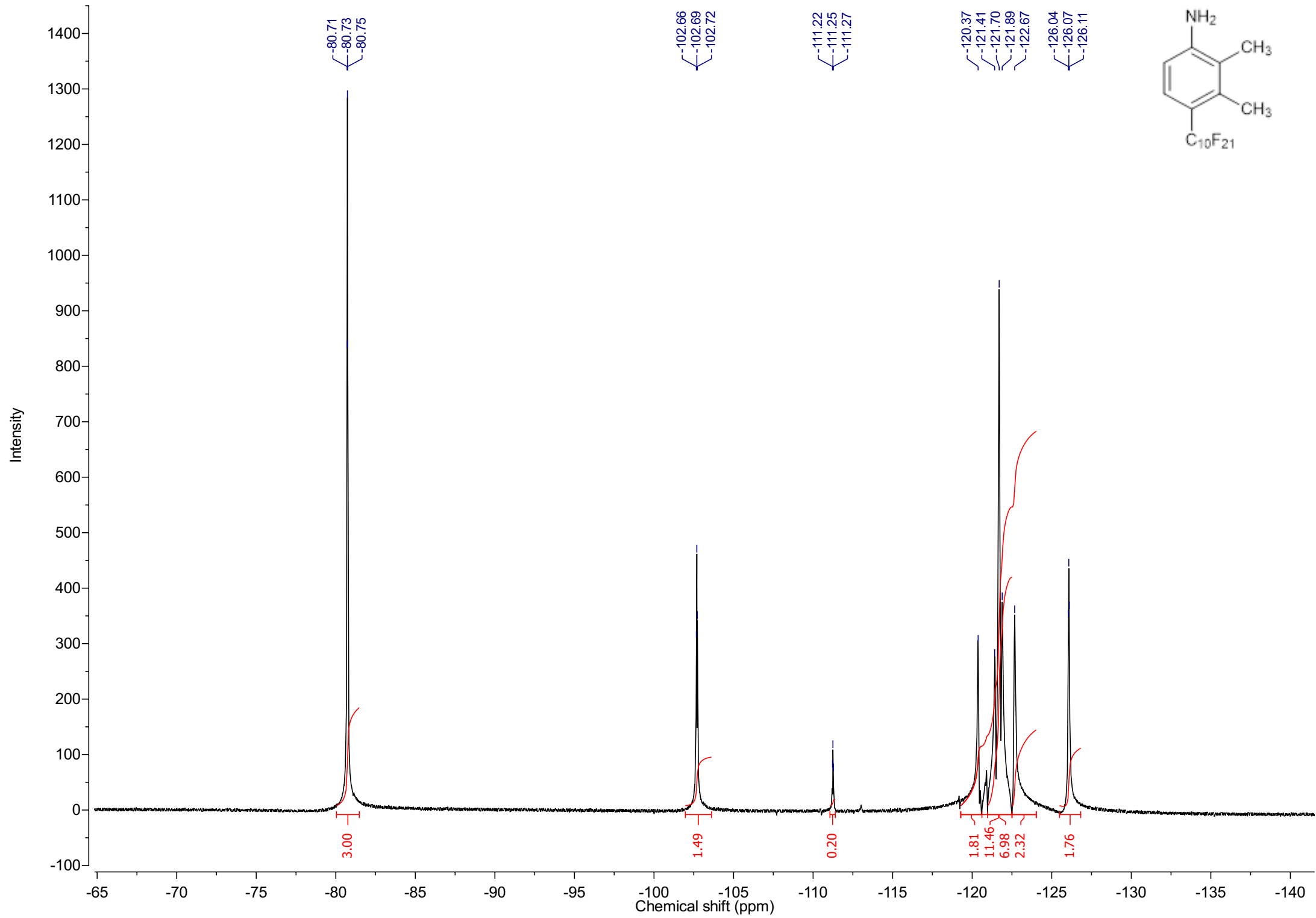


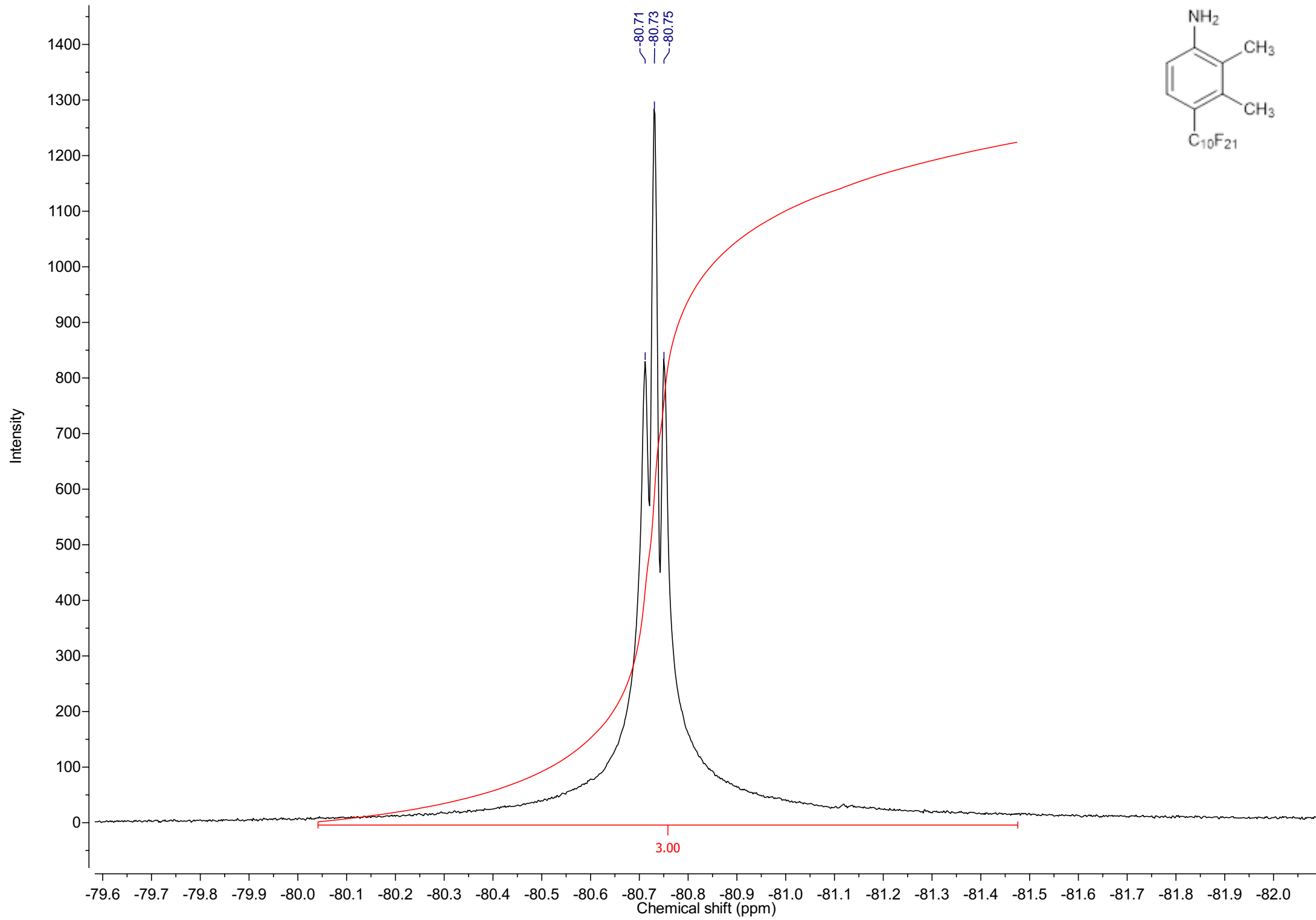


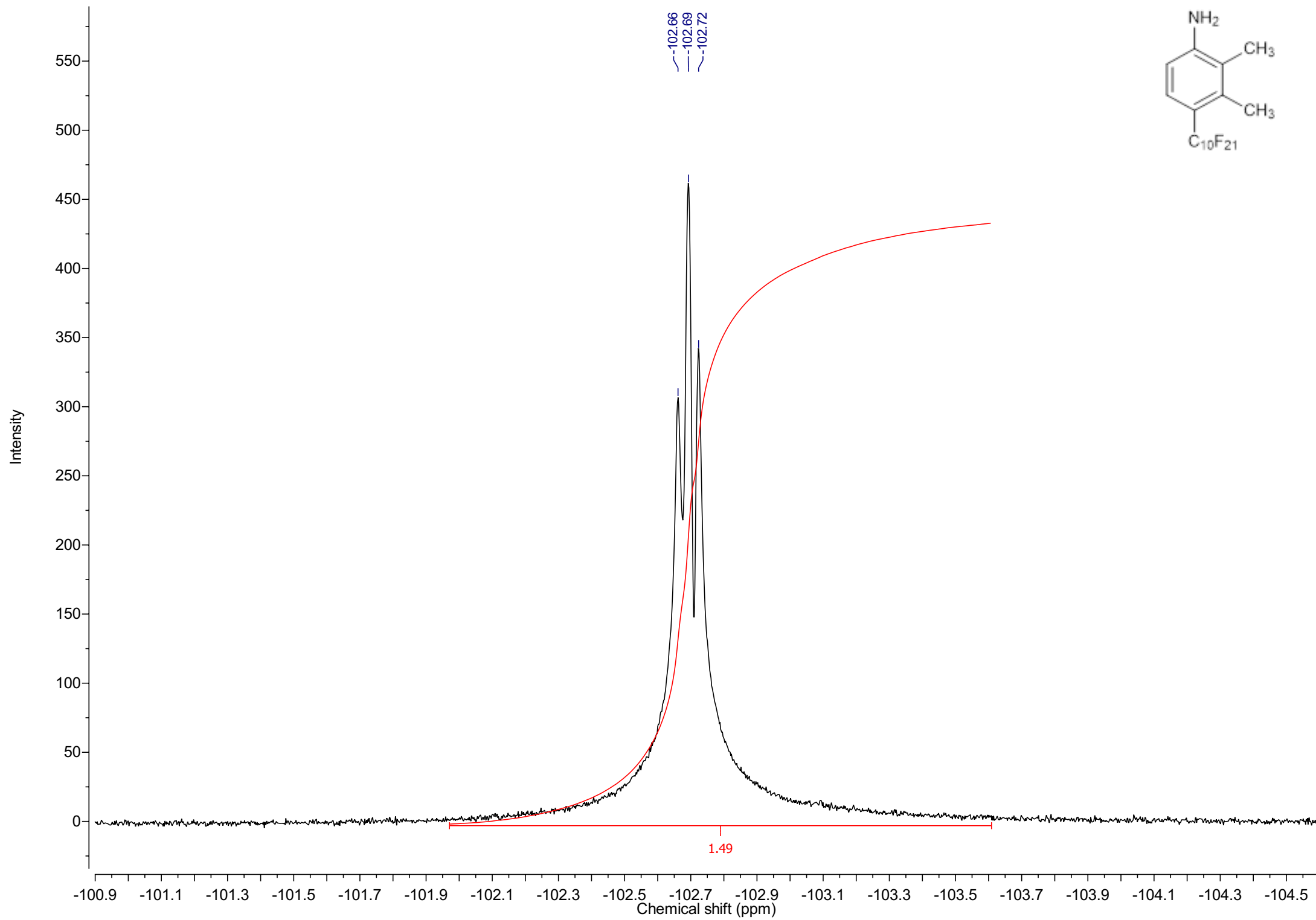
F2 Chemical shift (ppm)

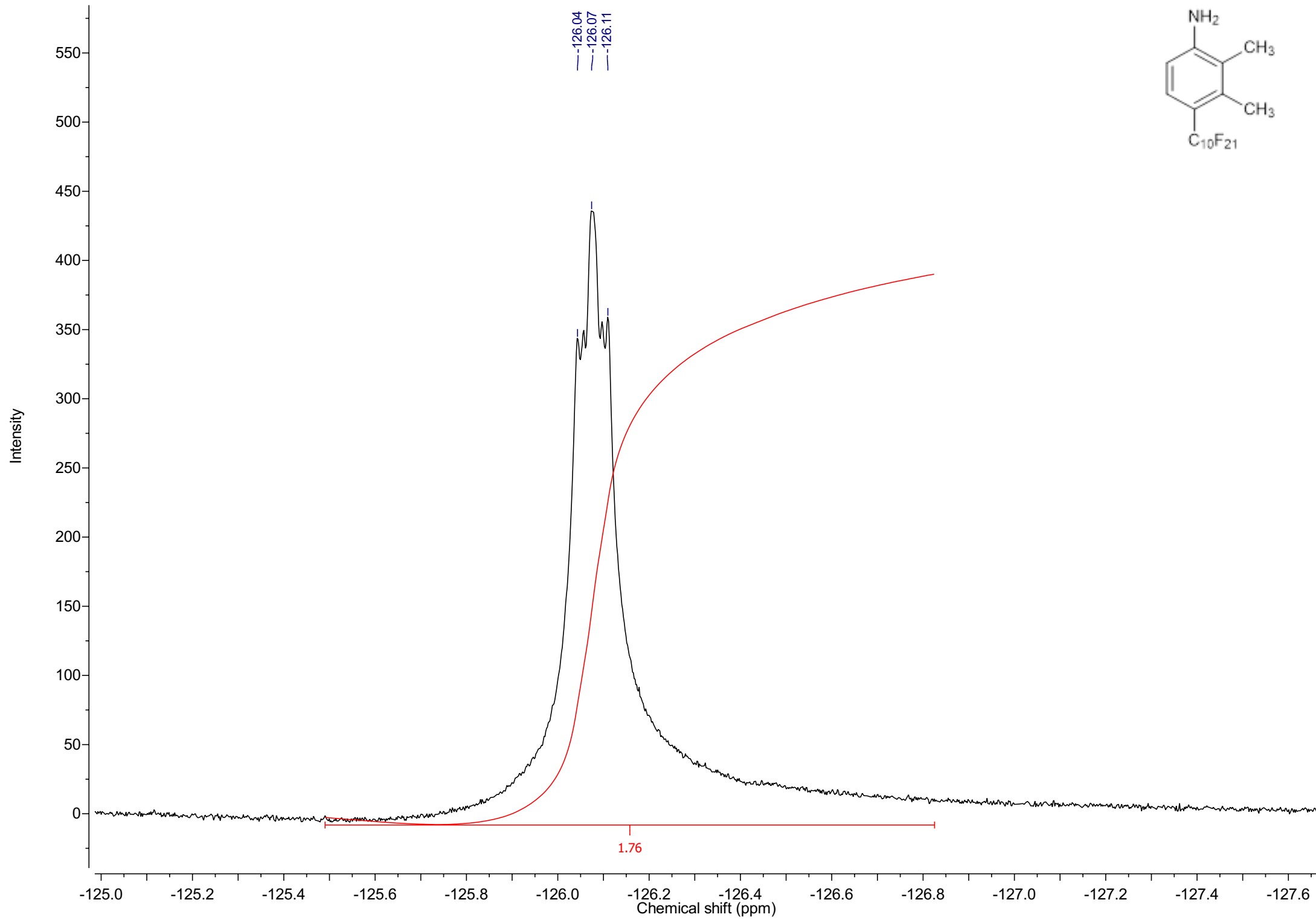
F1 Chemical shift (ppm)

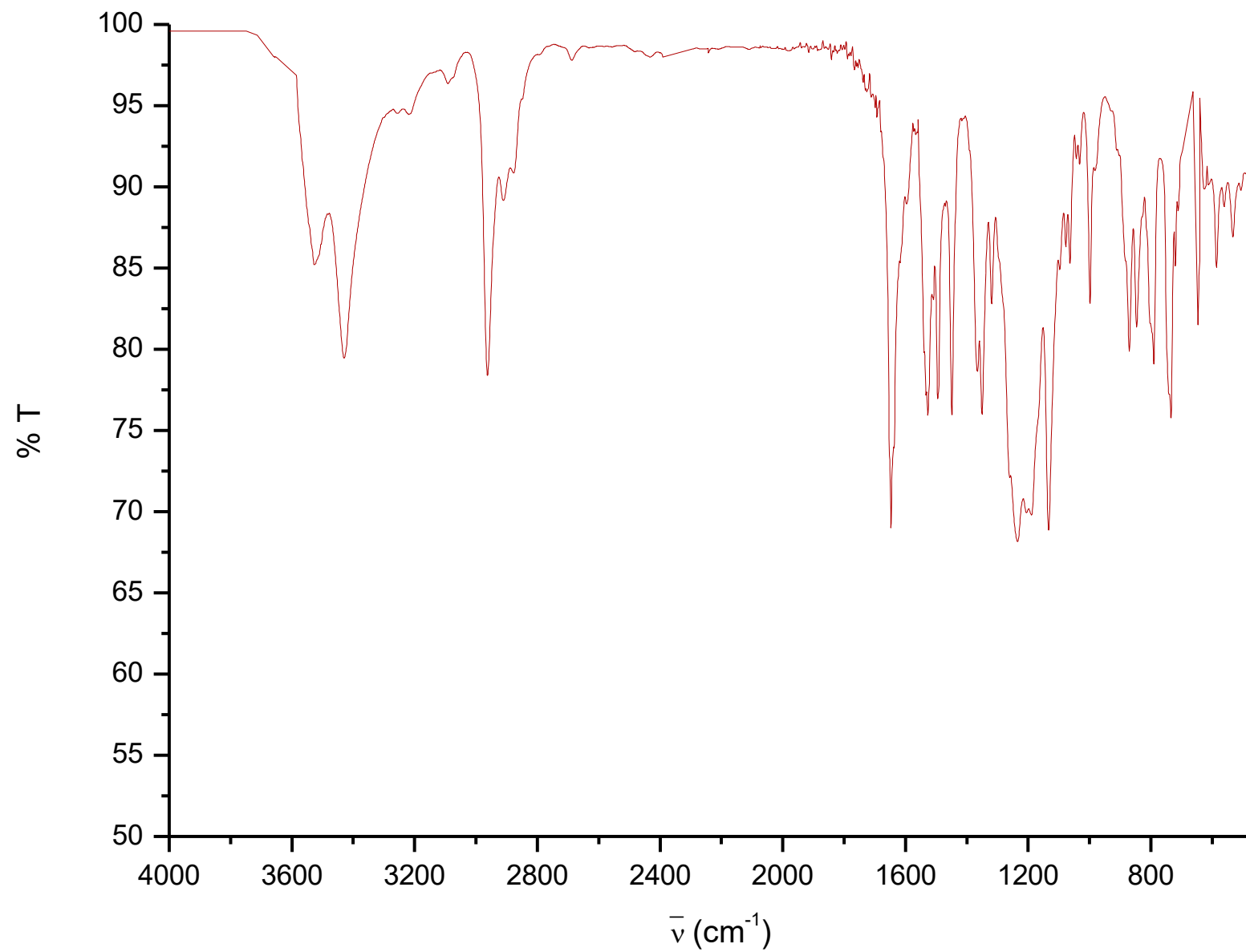
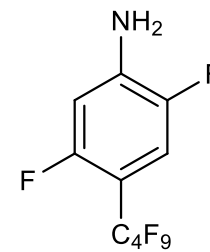


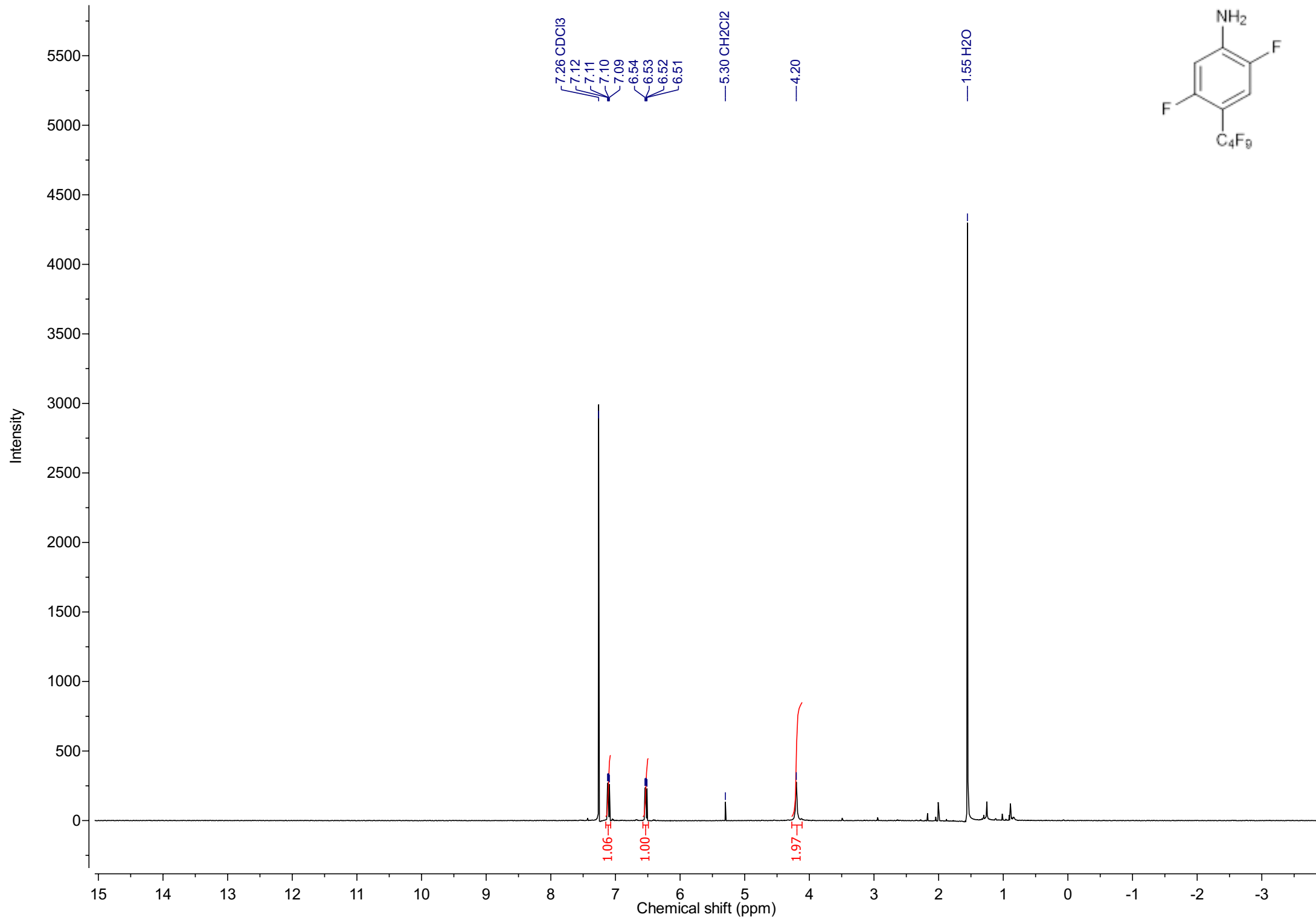


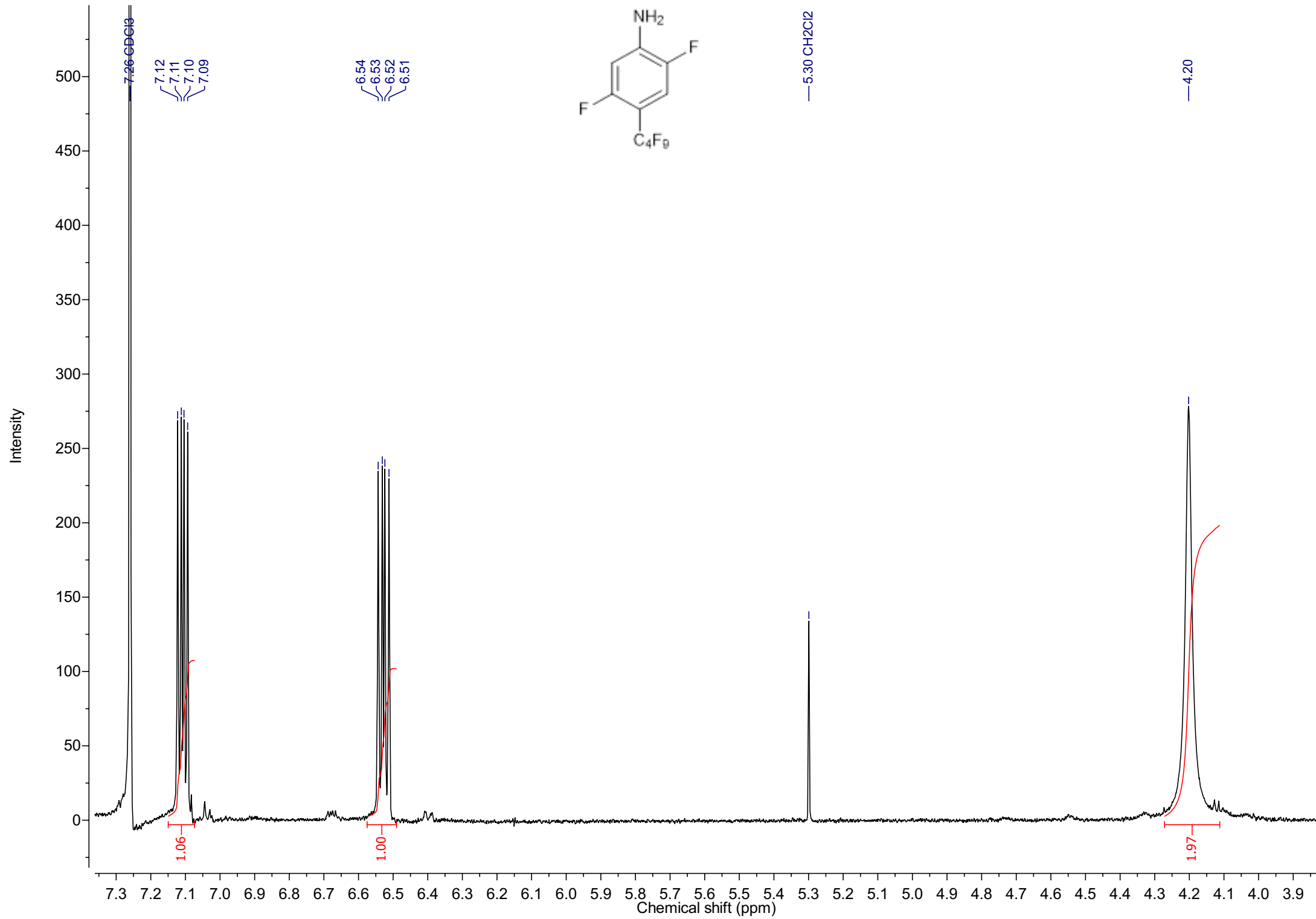




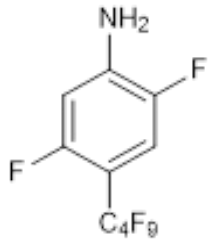




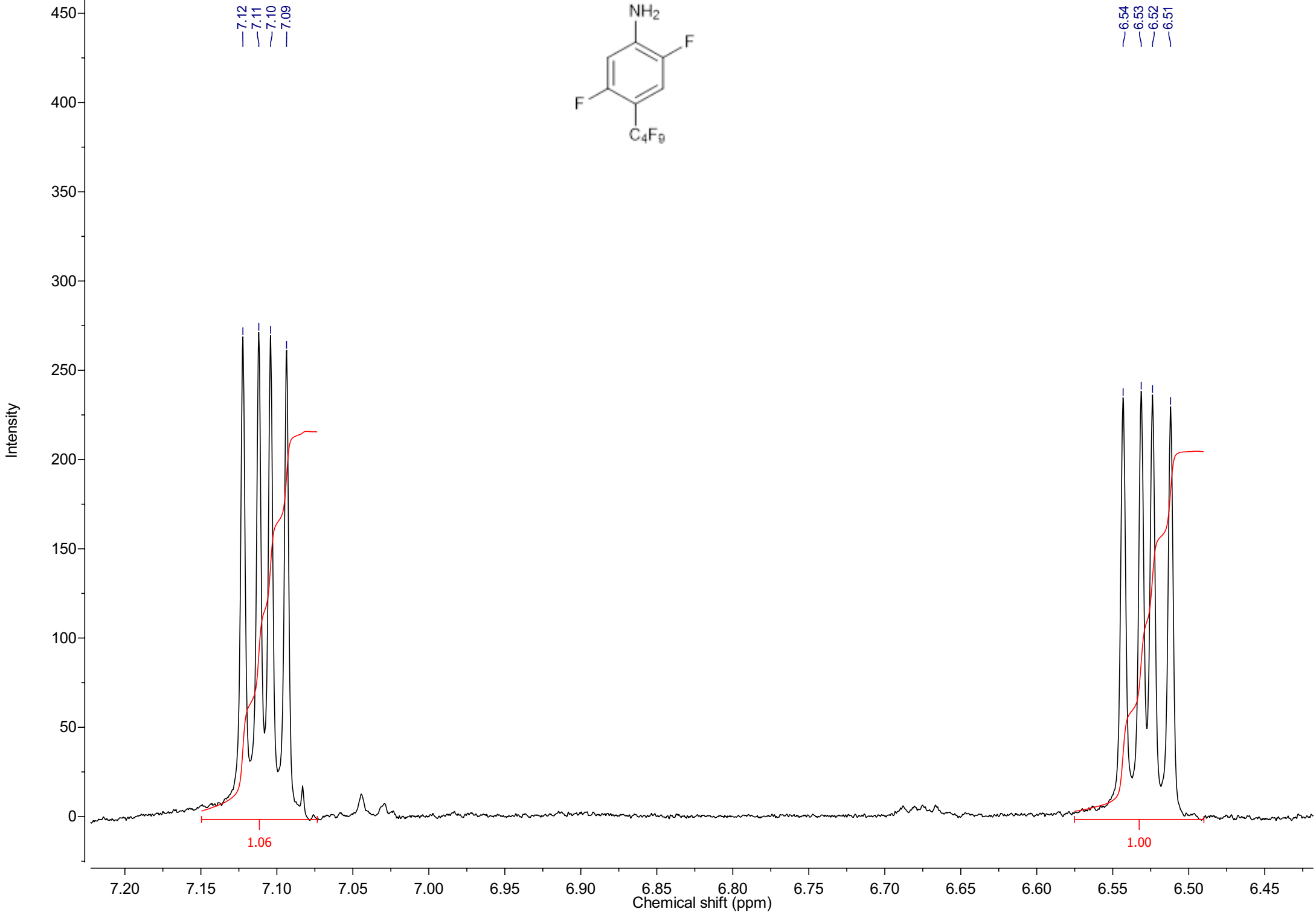


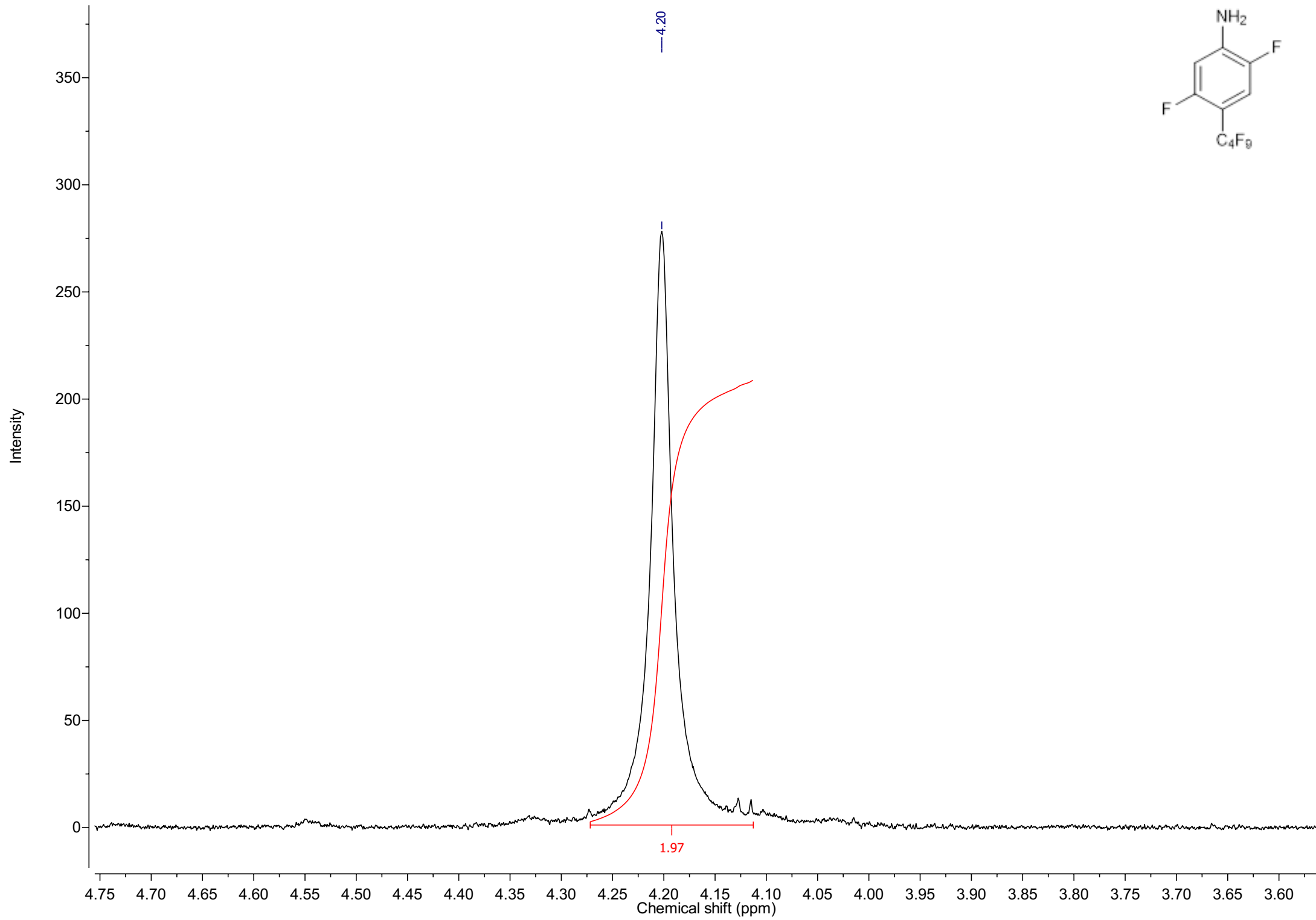


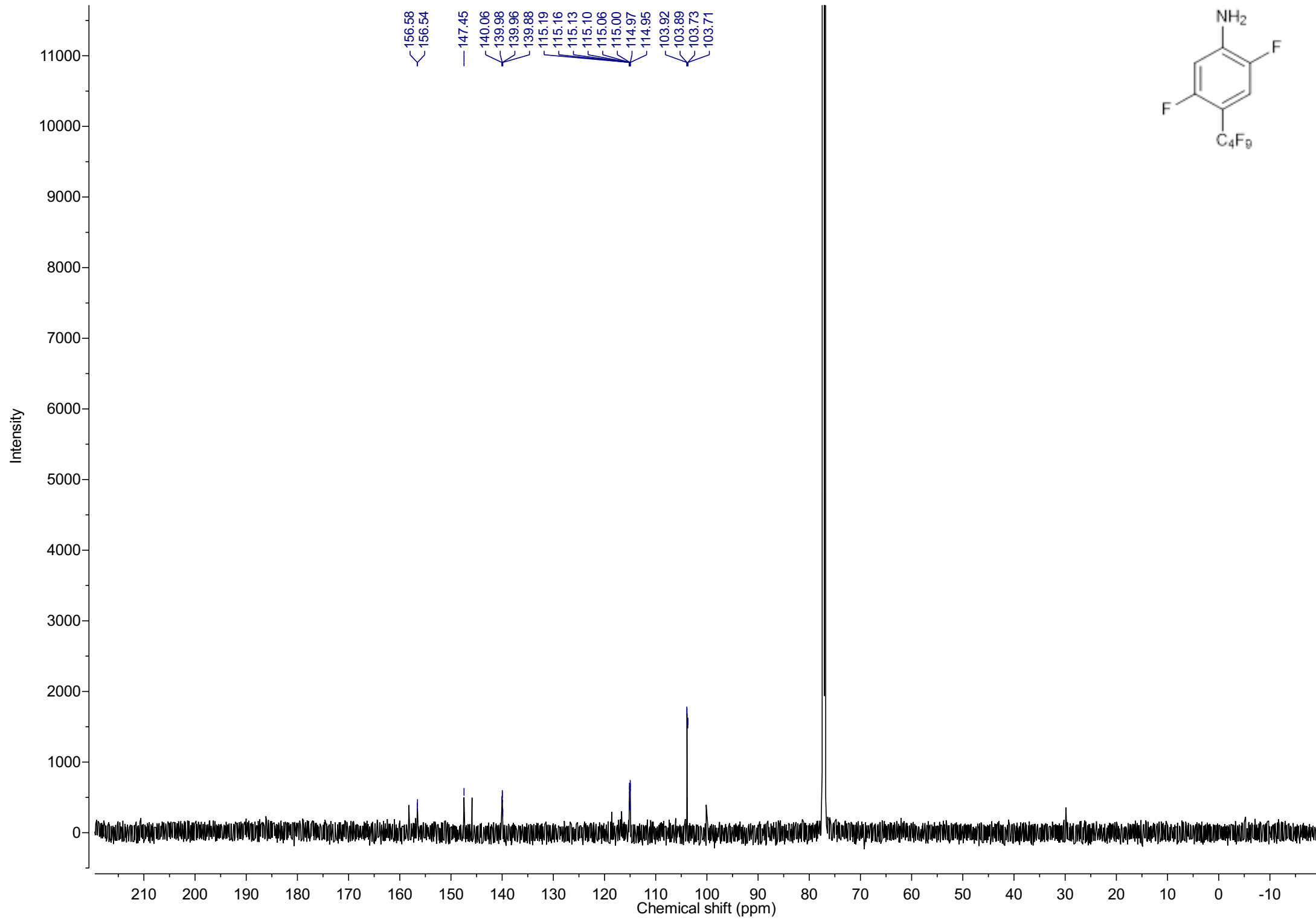
7.12
7.11
7.10
7.09



6.54
6.53
6.52
6.51



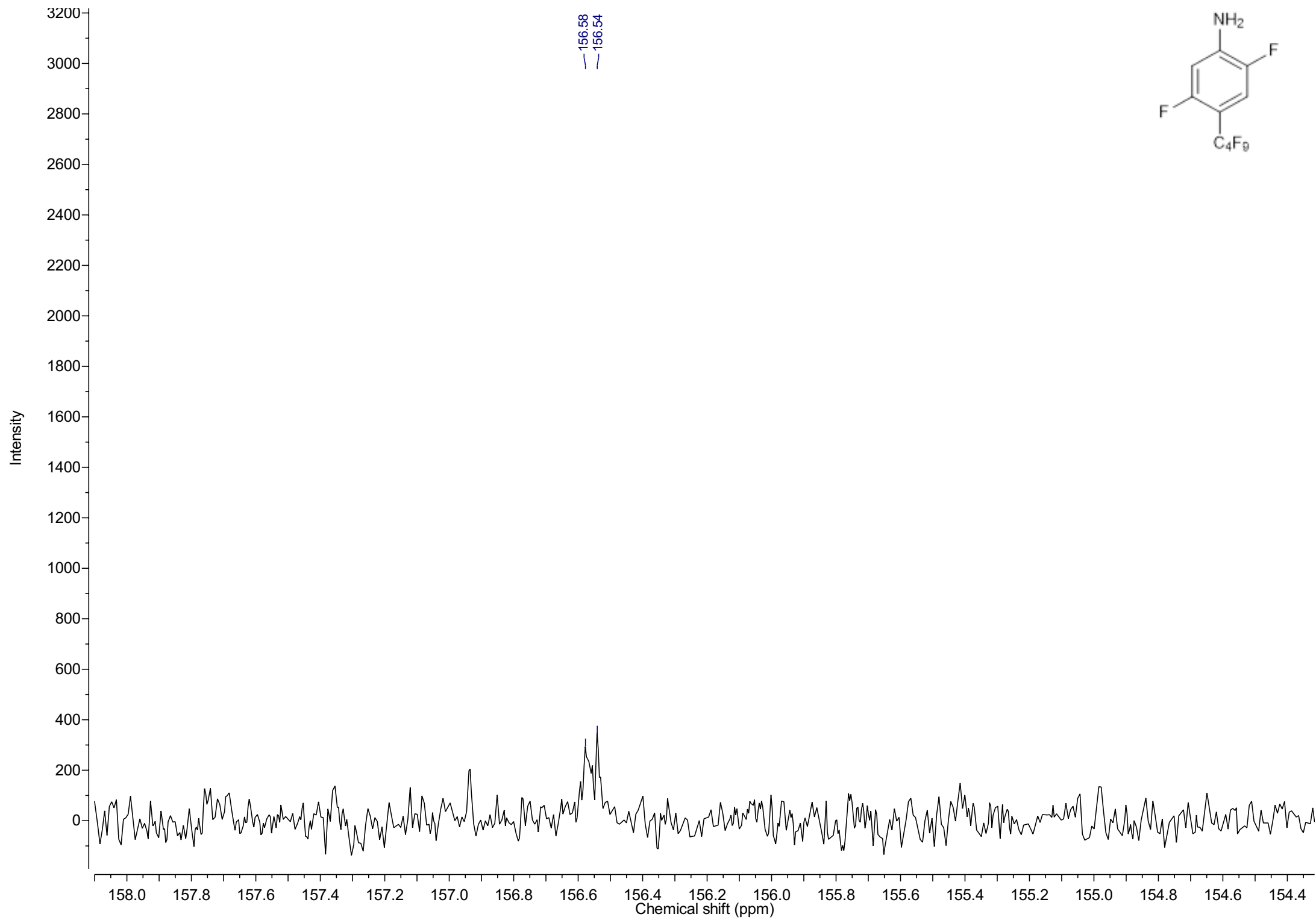


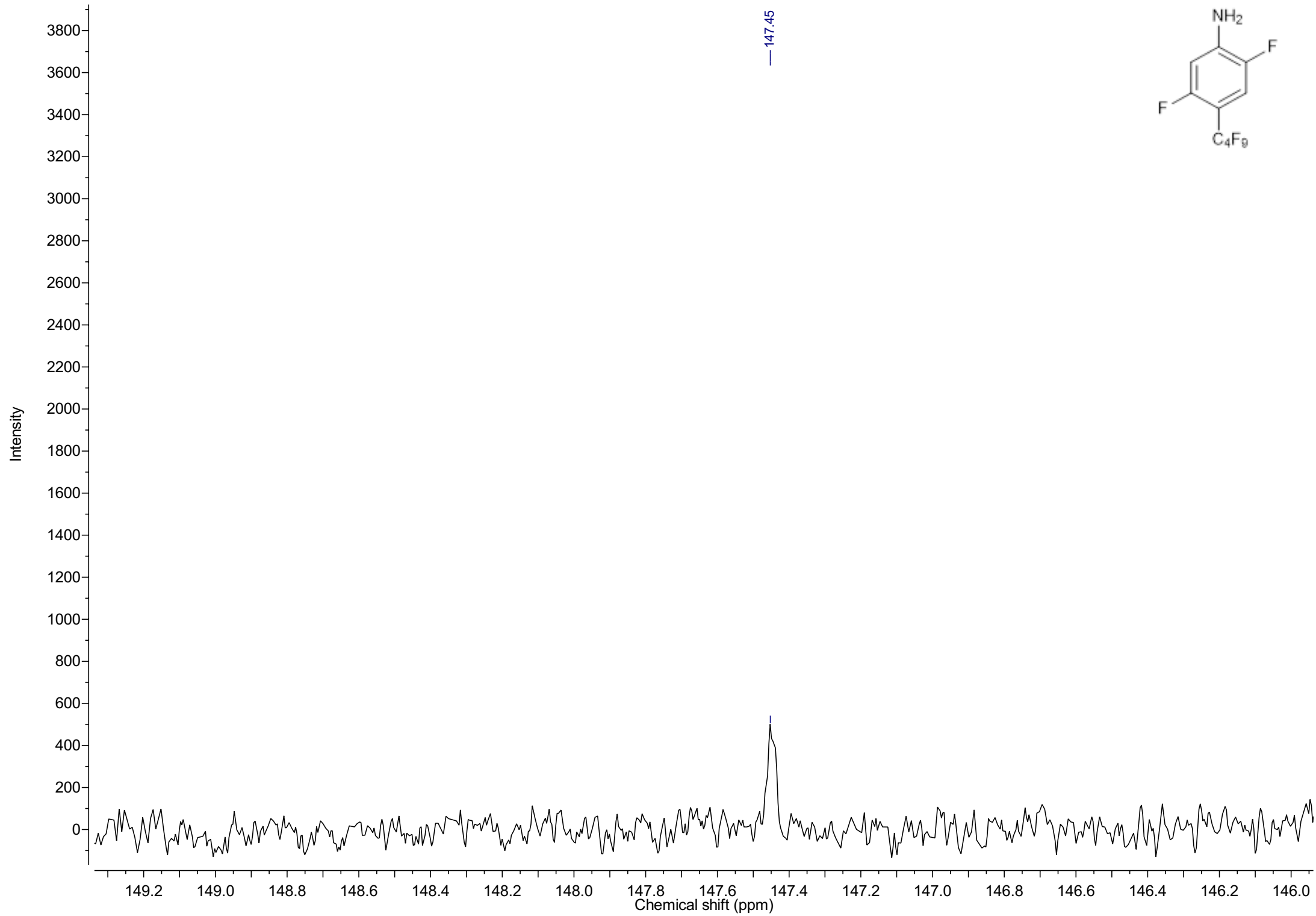


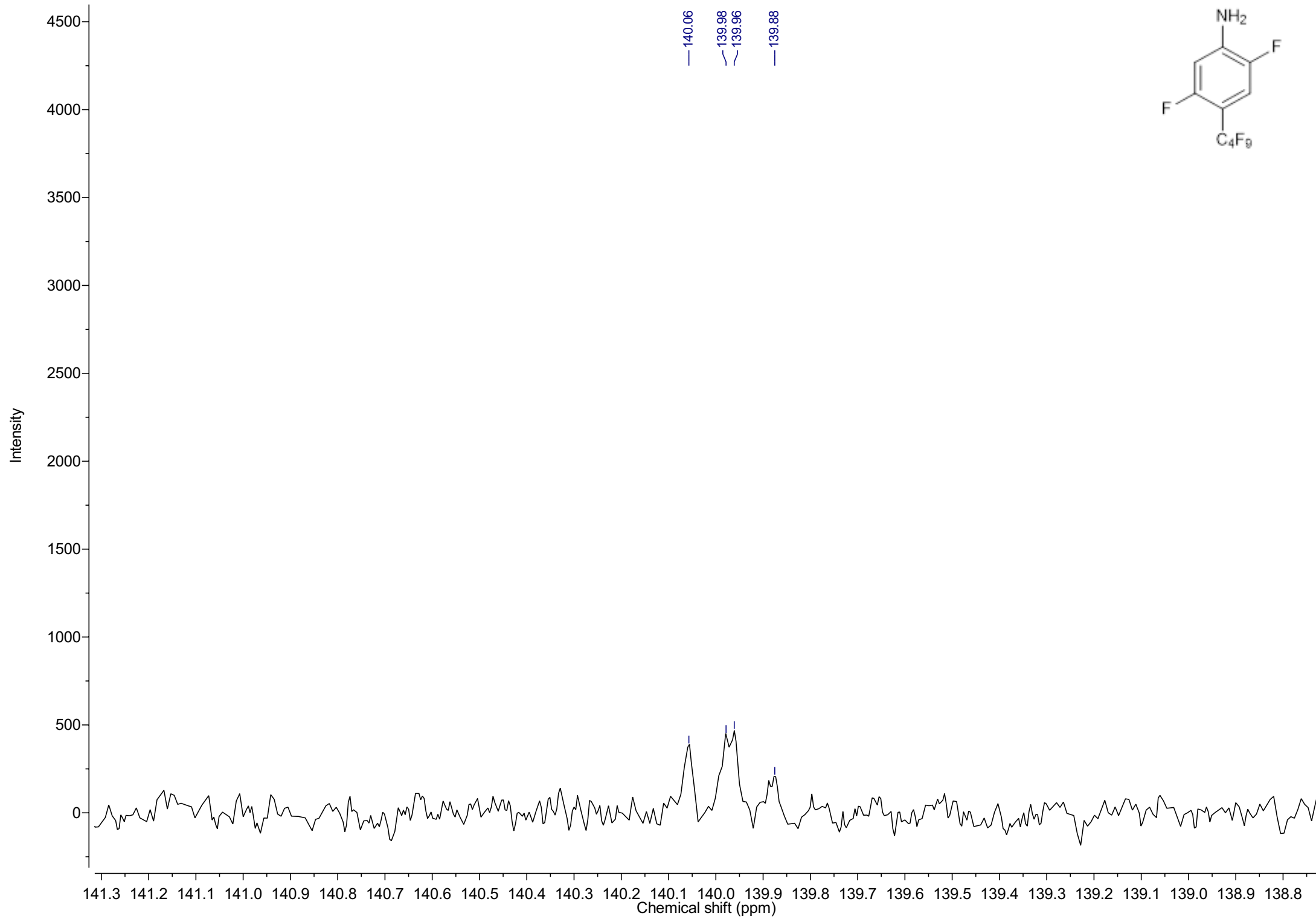
156.58
156.54
147.45
140.06
139.98
139.96
139.88
115.19
115.16
115.13
115.10
115.06
115.00
114.97
114.95
103.92
103.89
103.73
103.71

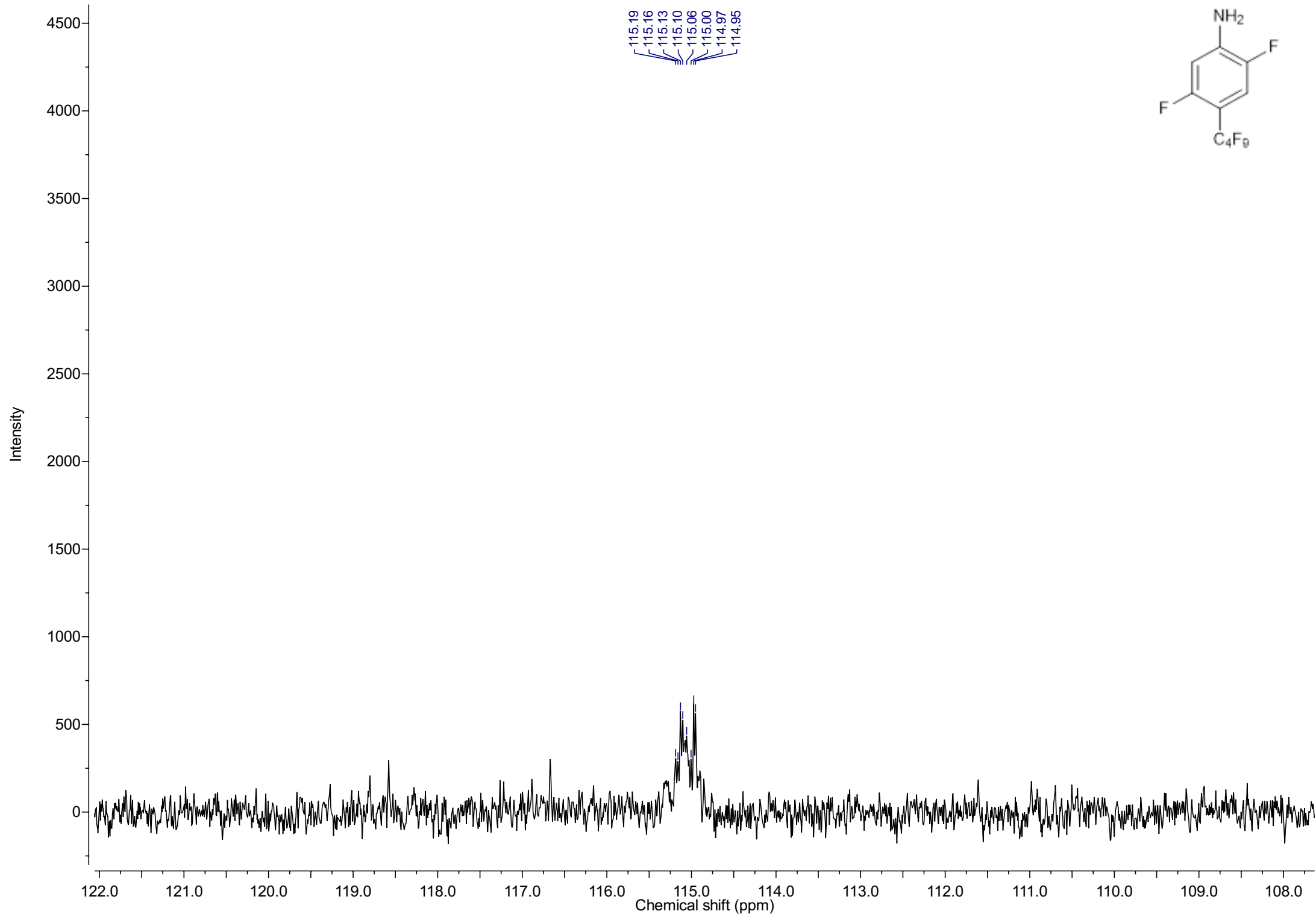
Intensity

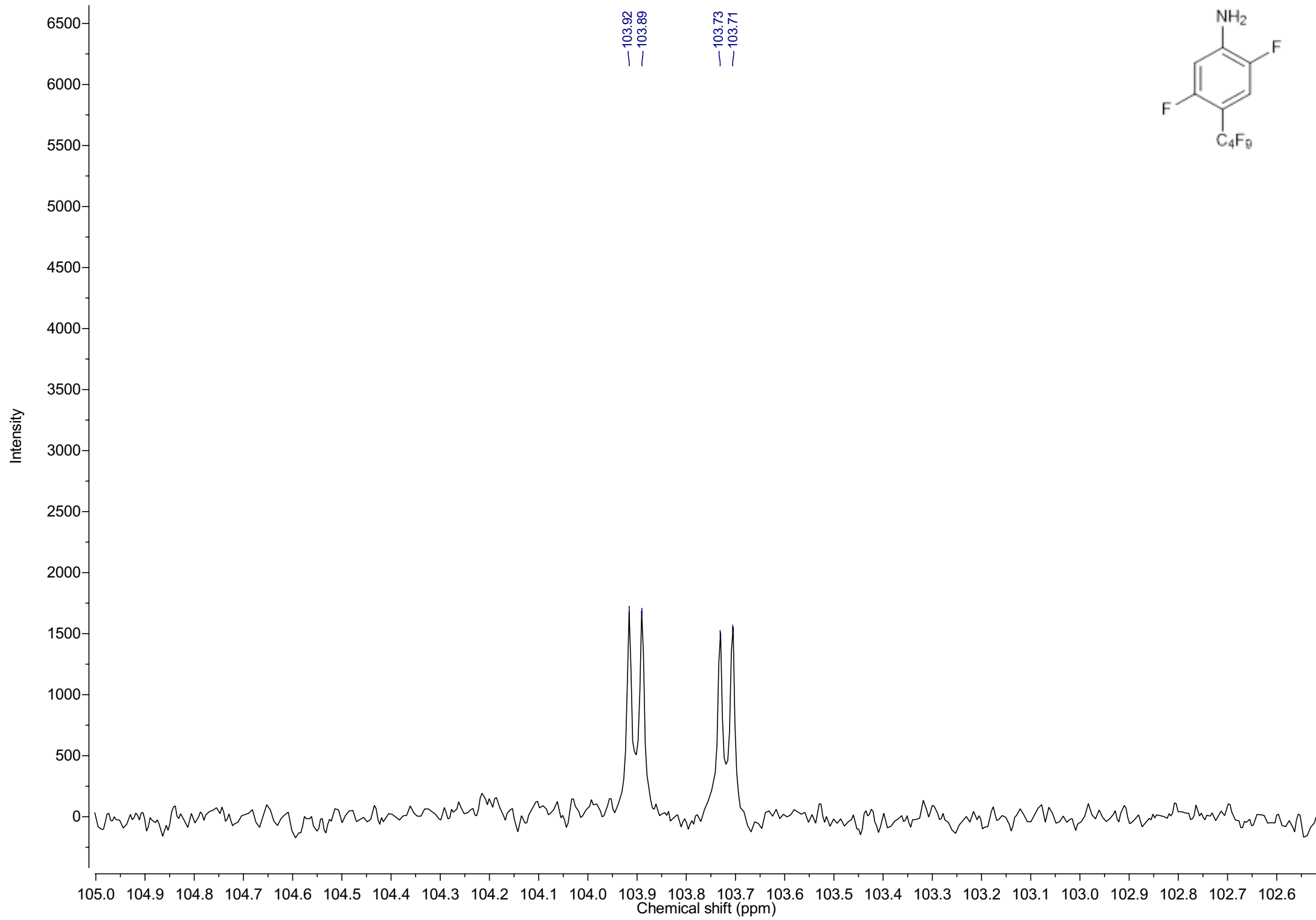
Chemical shift (ppm)

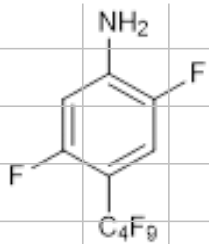


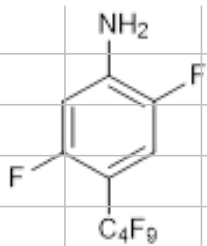










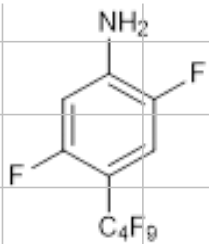


{7.15,139.76}

{6.55,139.70}

F1 Chemical shift (ppm)

F2 Chemical shift (ppm)

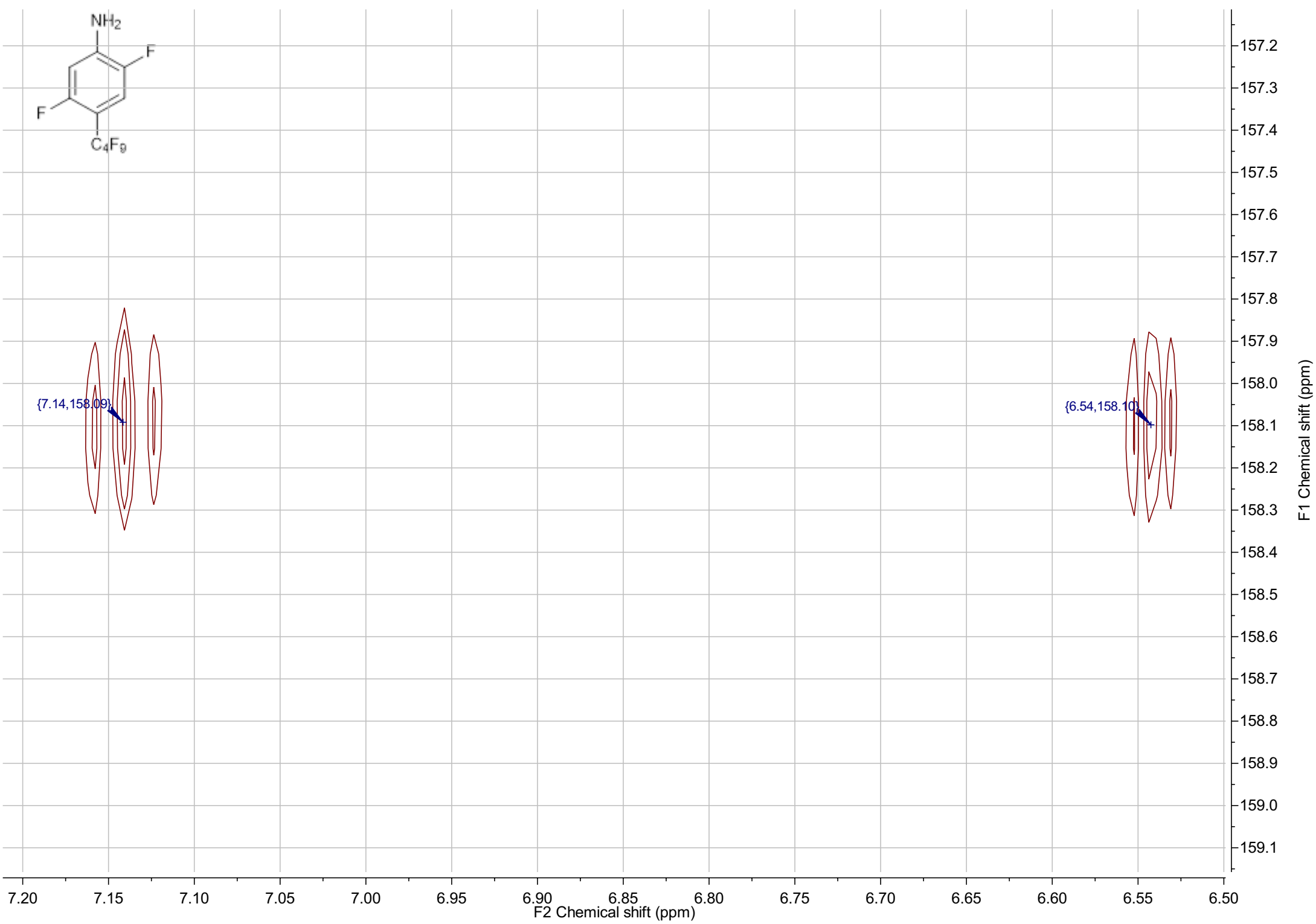
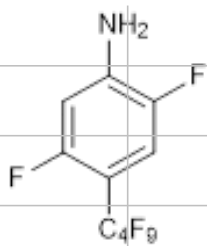


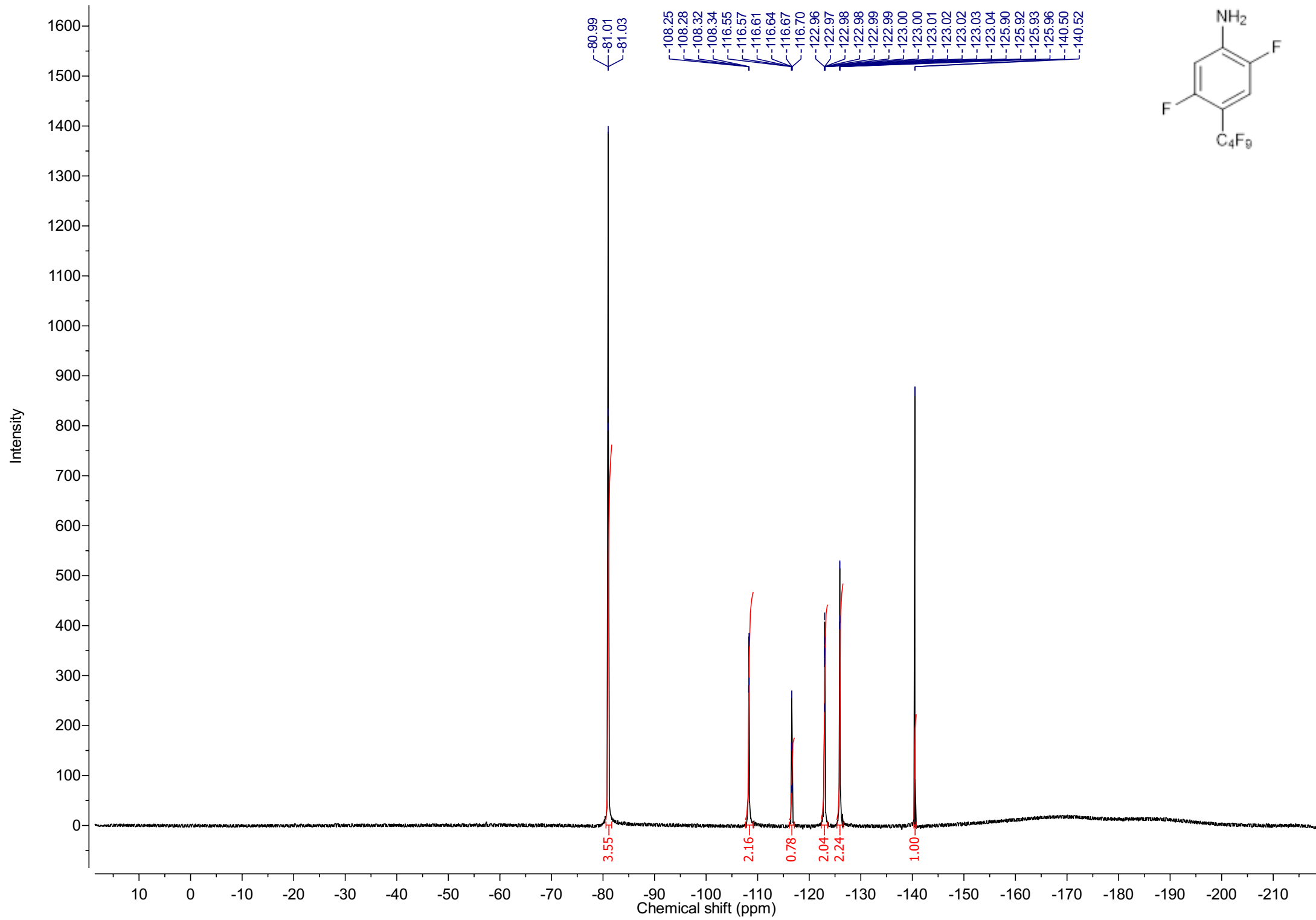
{7.14,147.28}

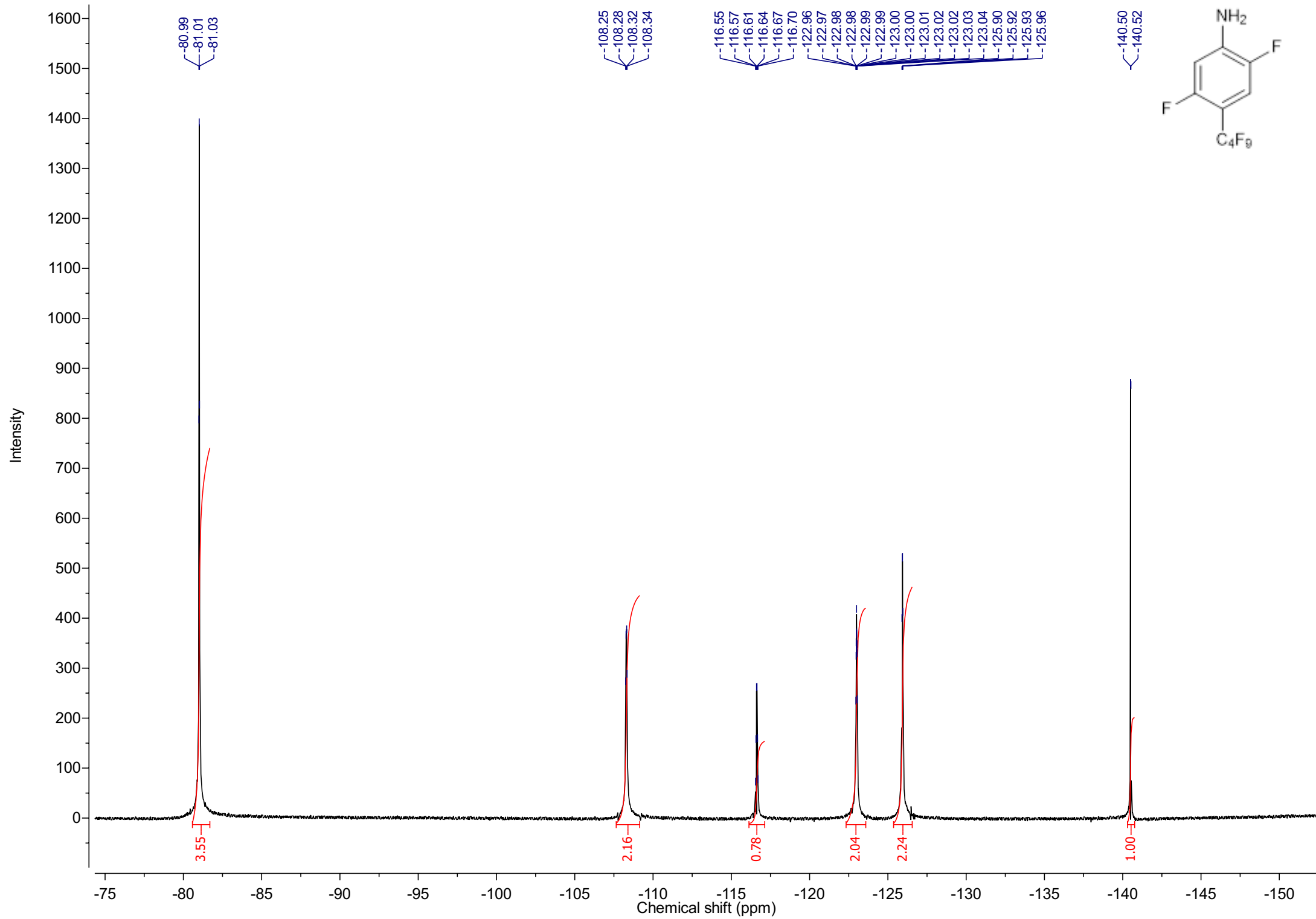
{6.55,147.29}

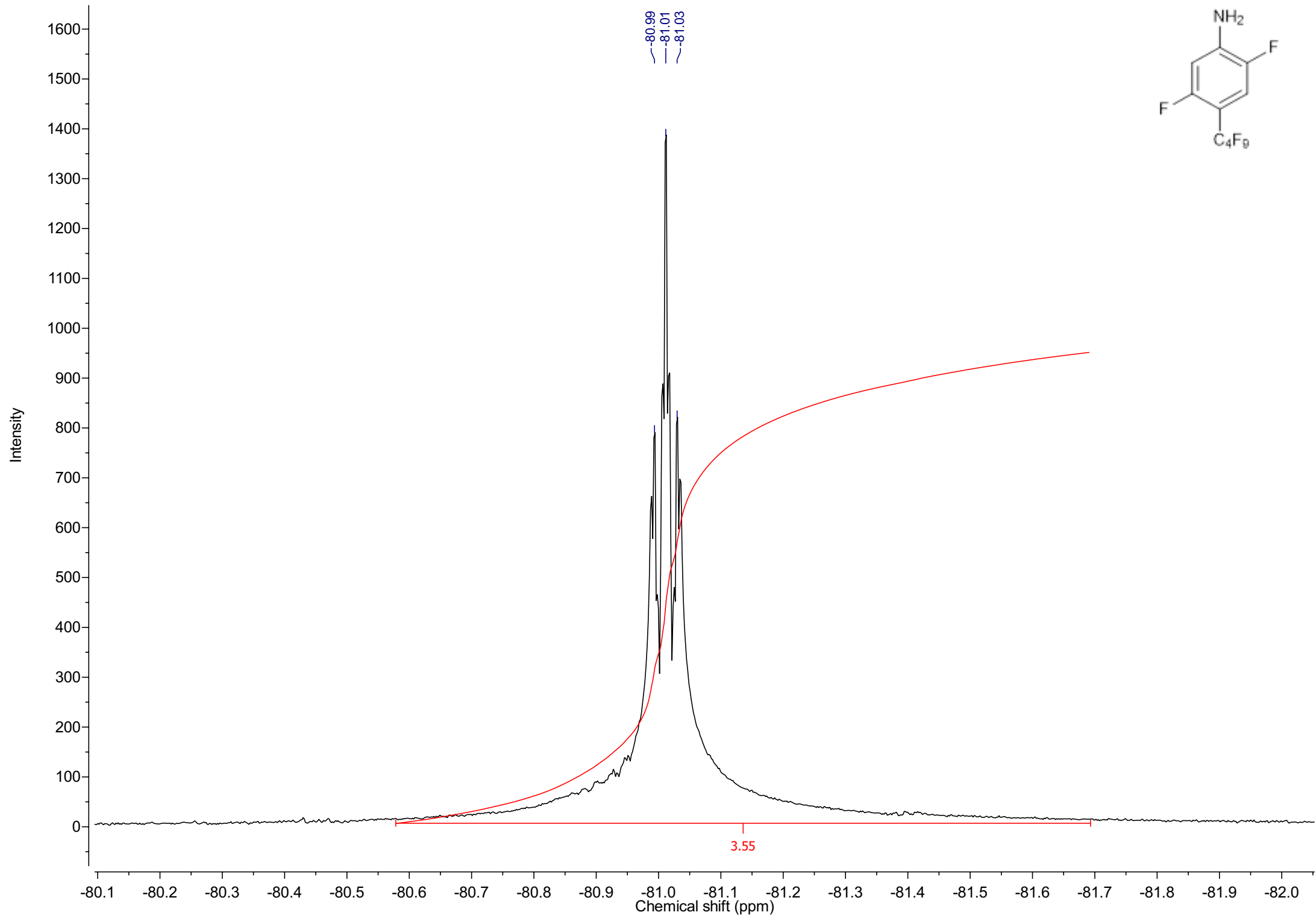
F1 Chemical shift (ppm)

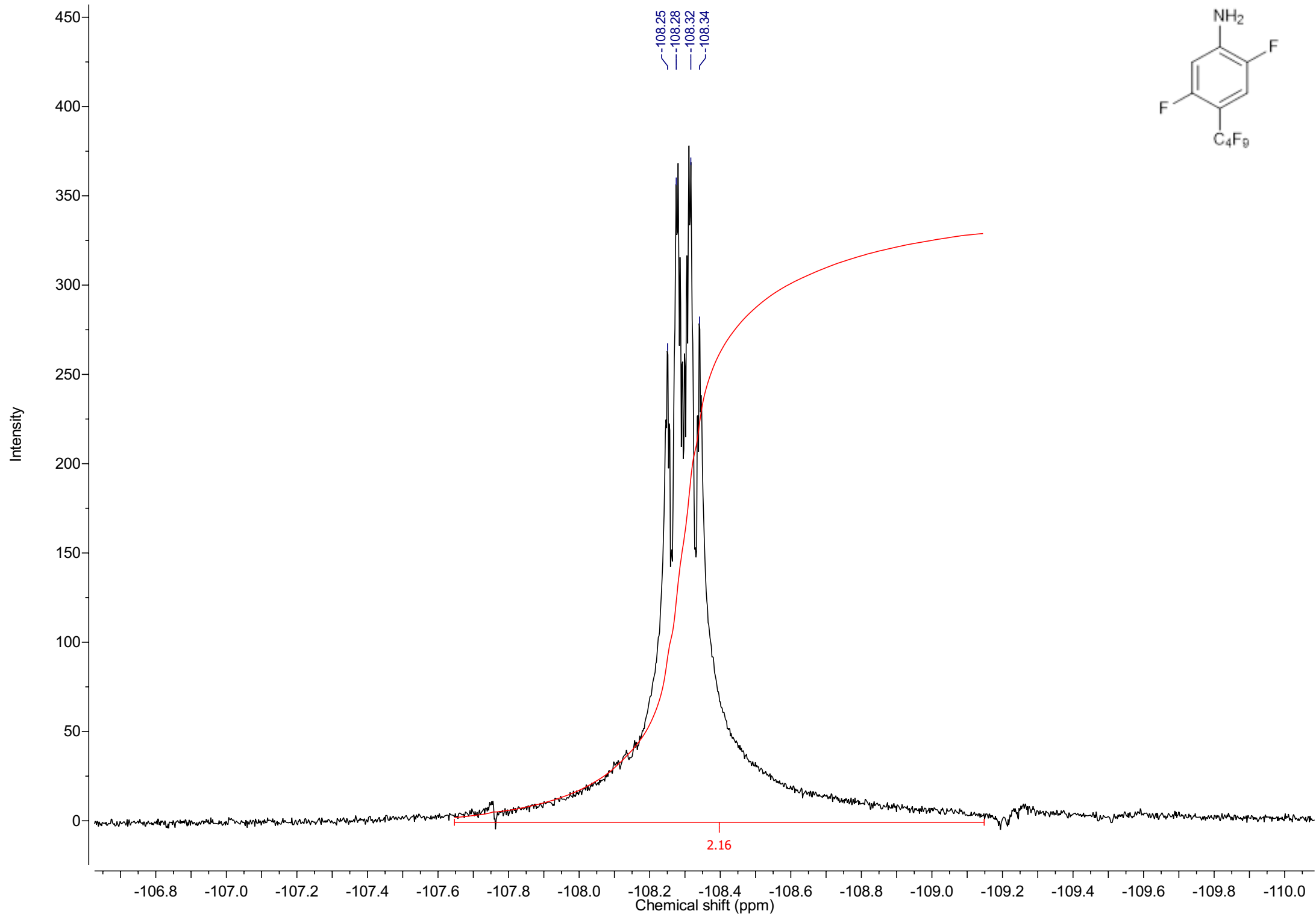
F2 Chemical shift (ppm)

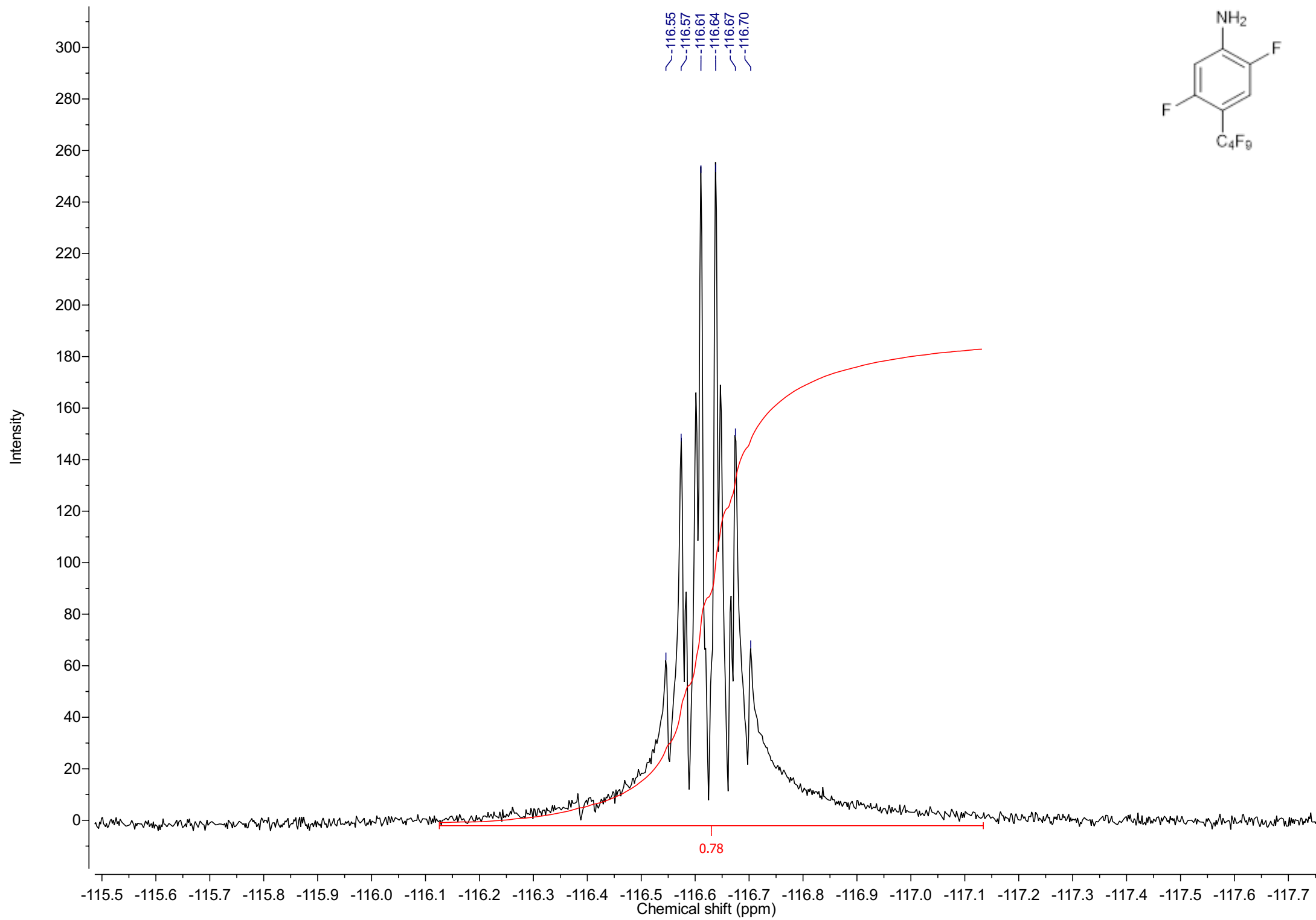


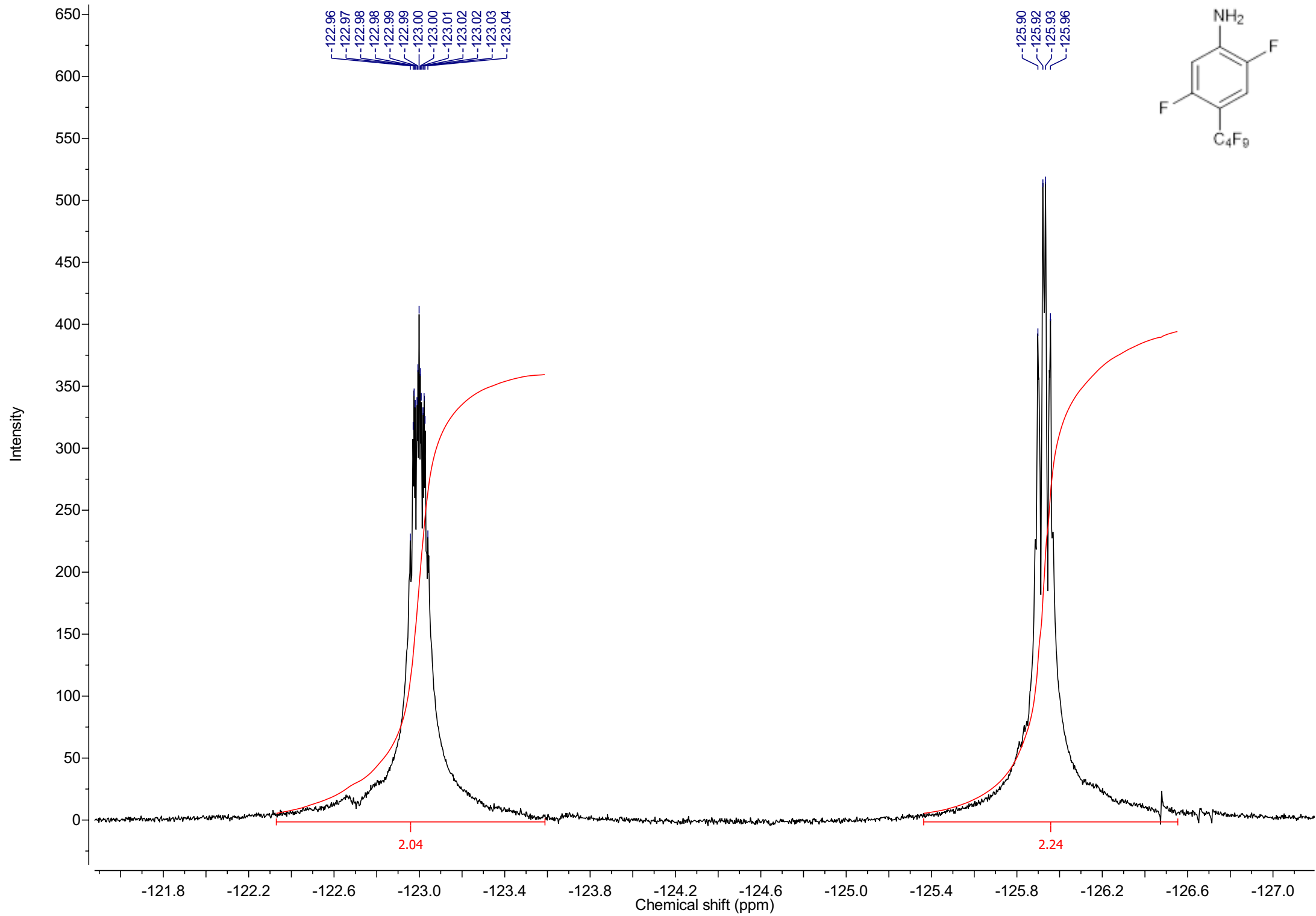


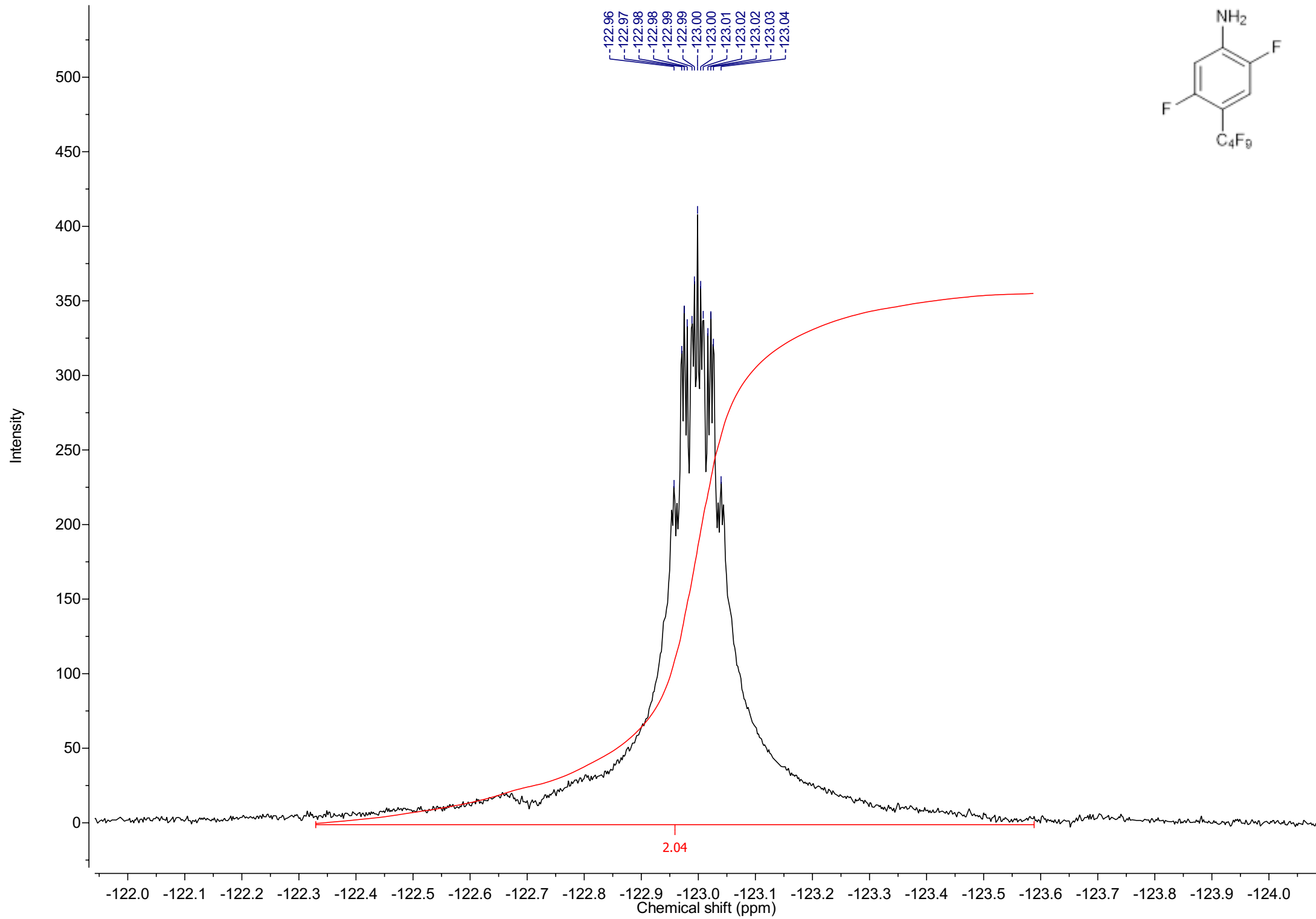


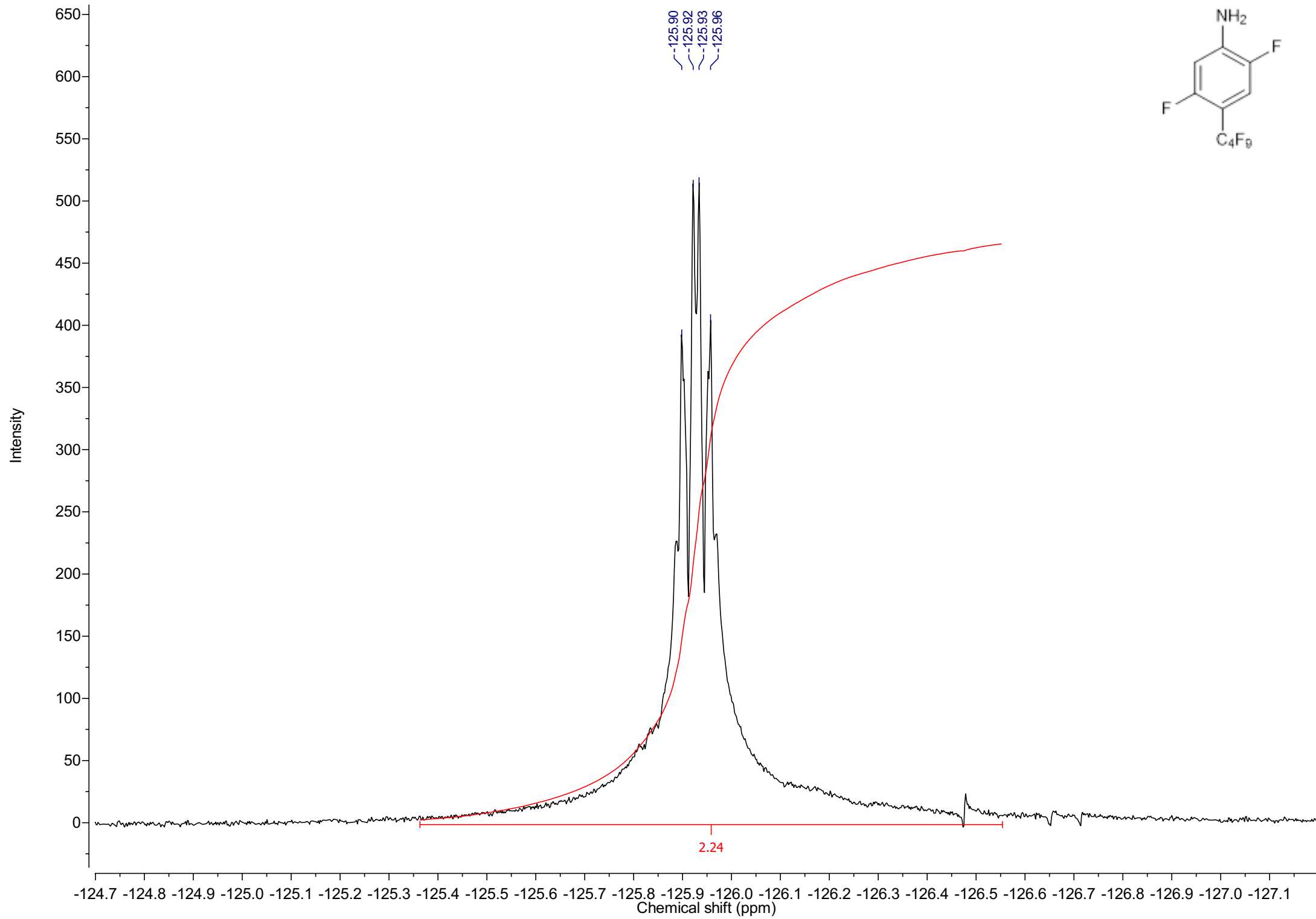


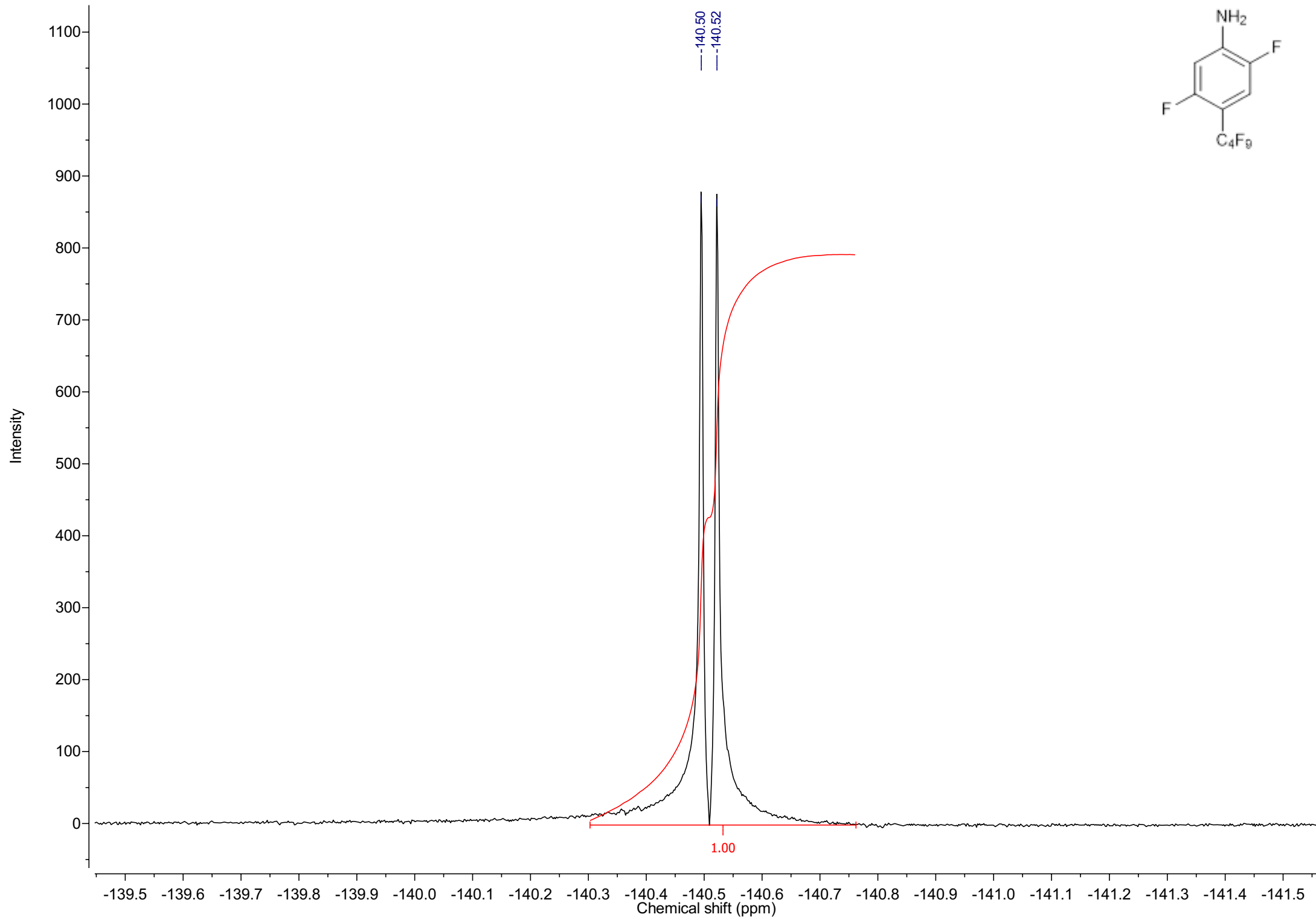


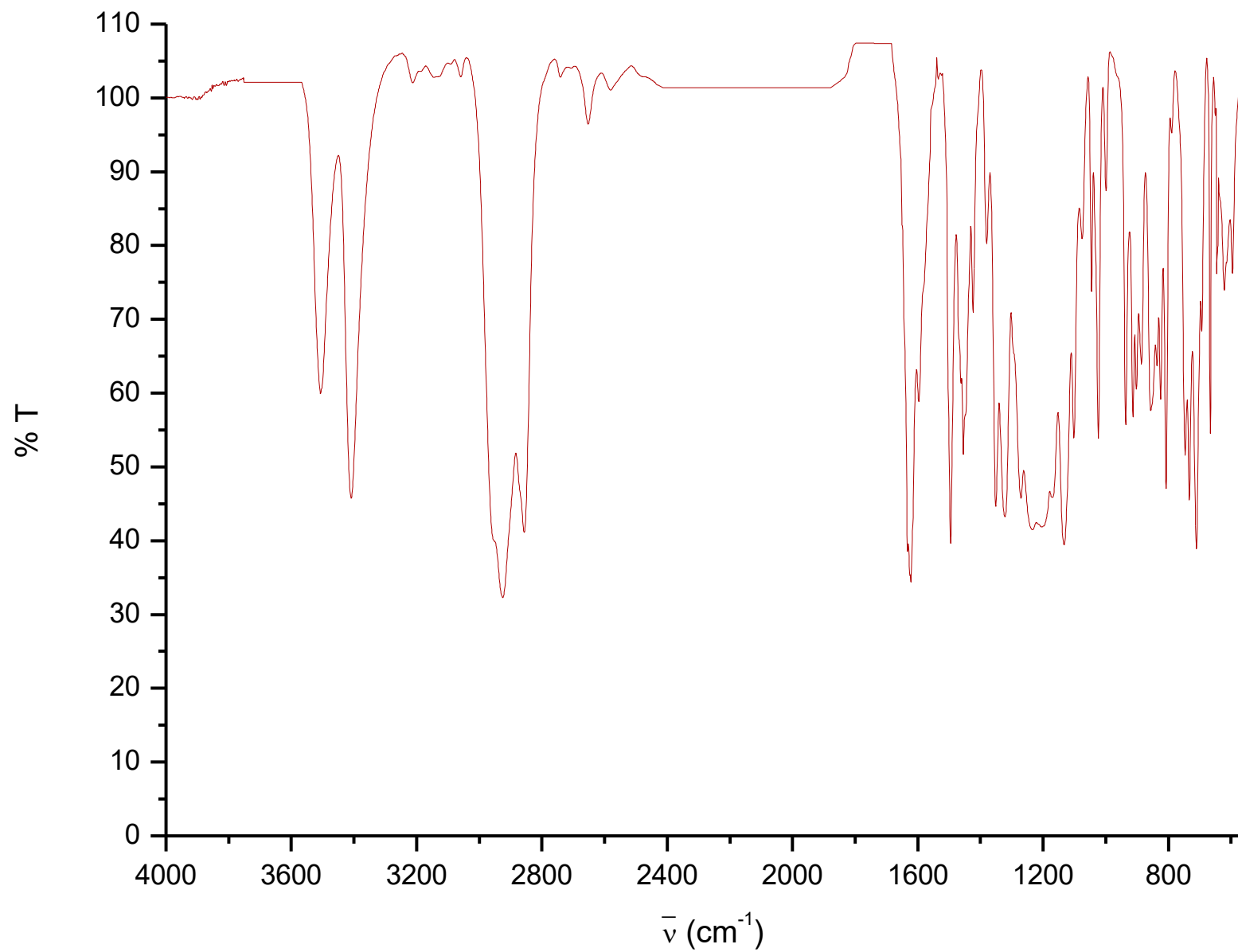
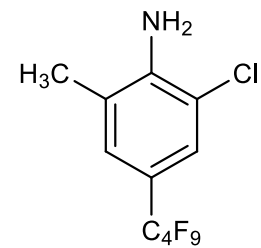


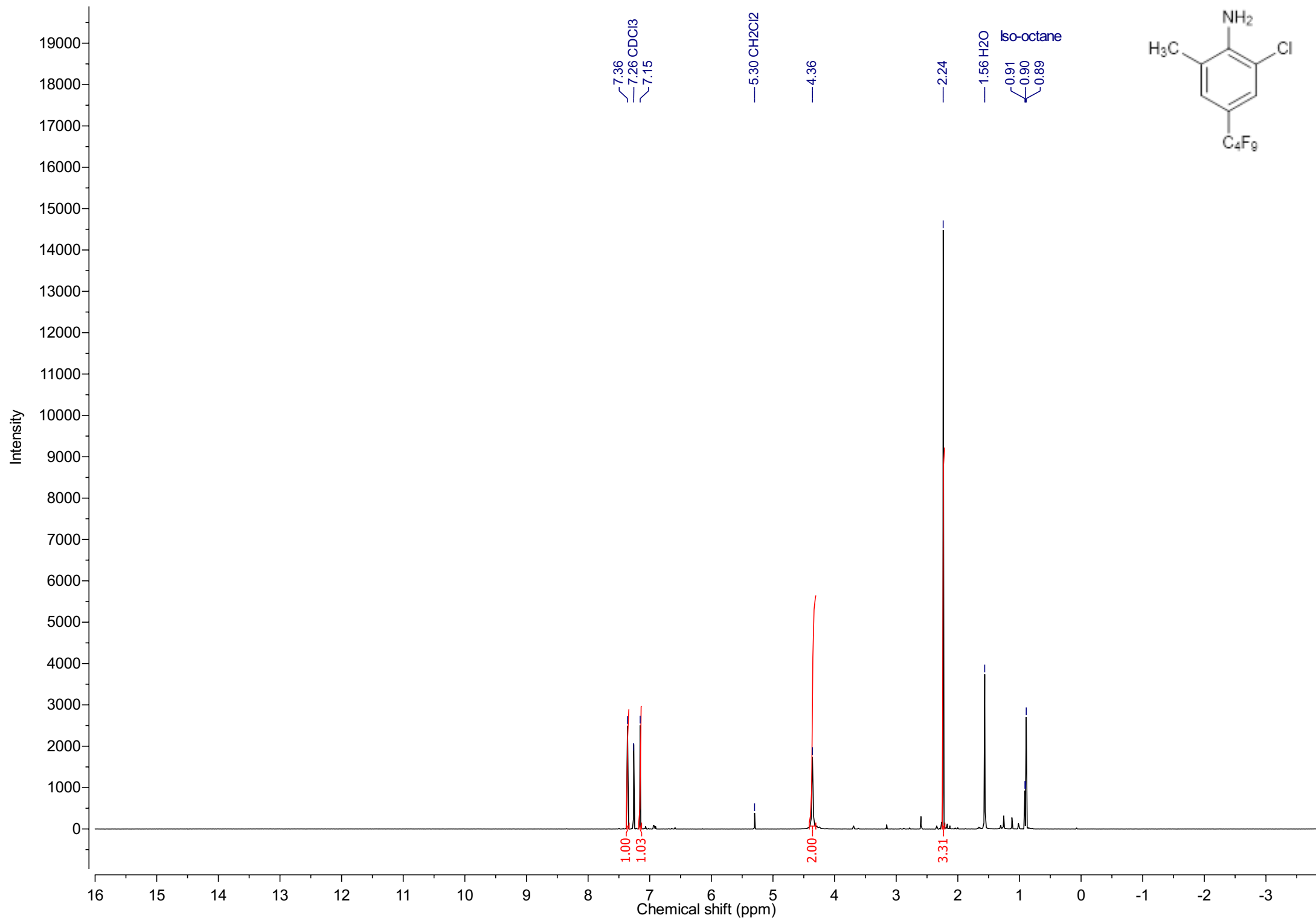


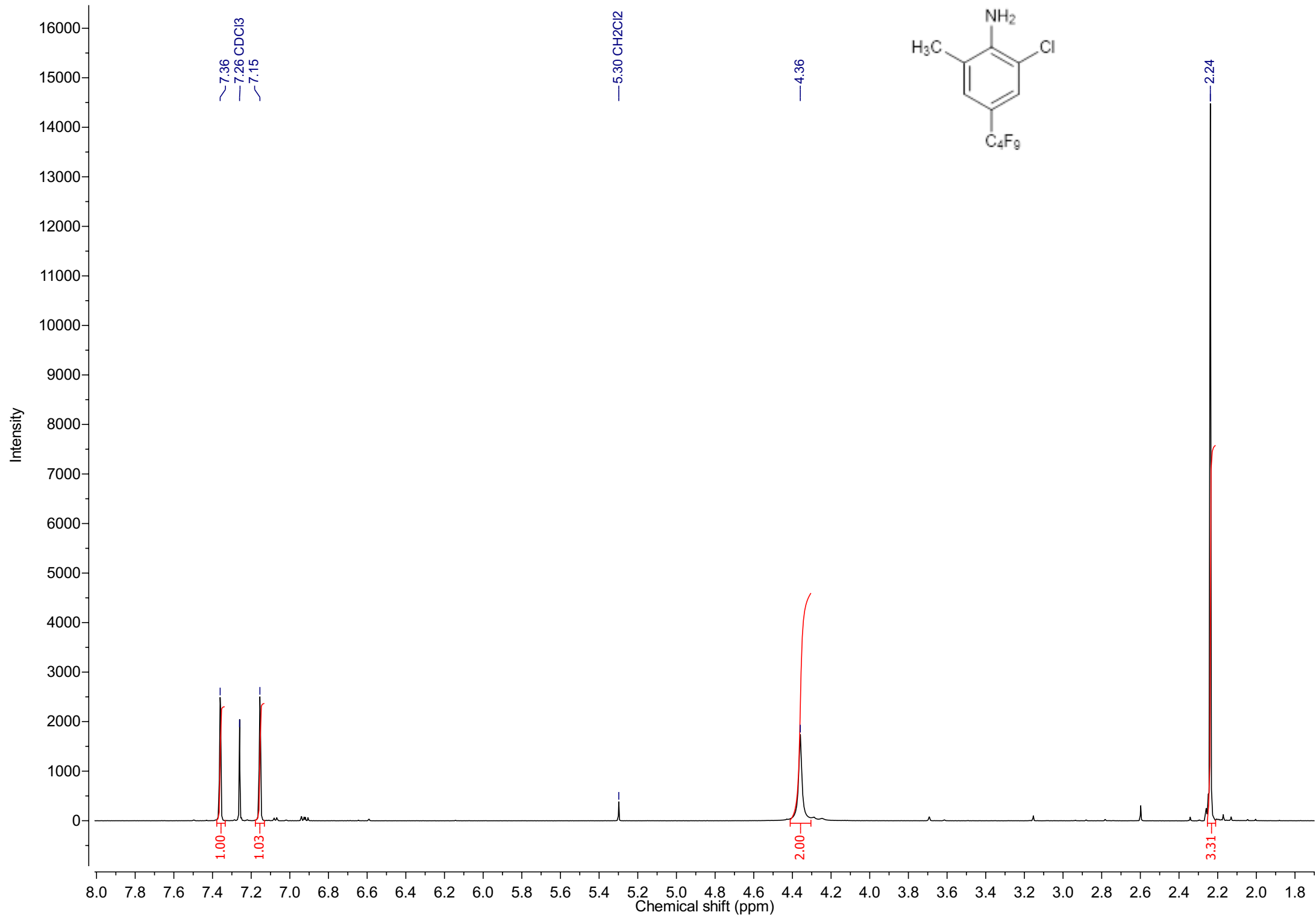


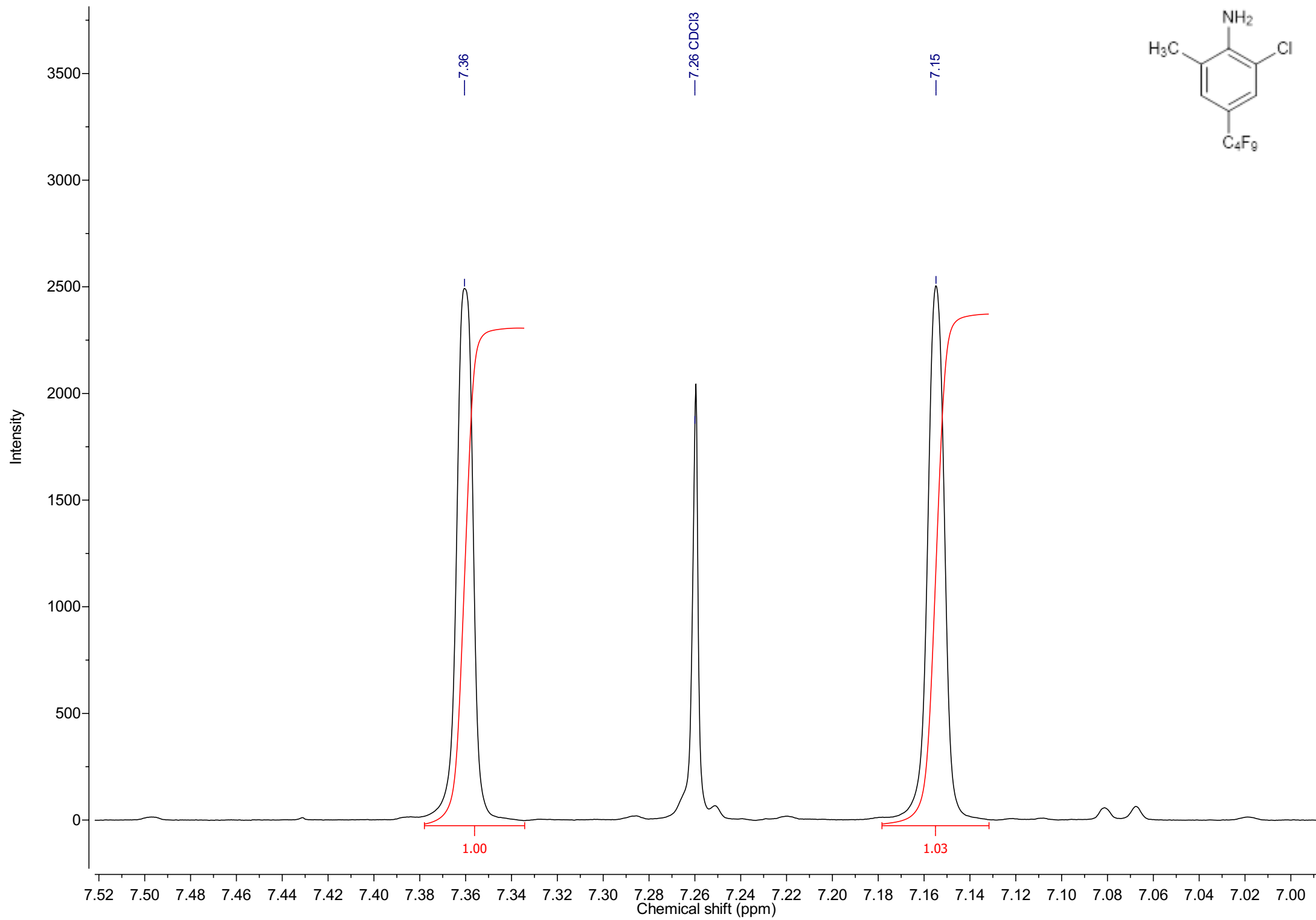


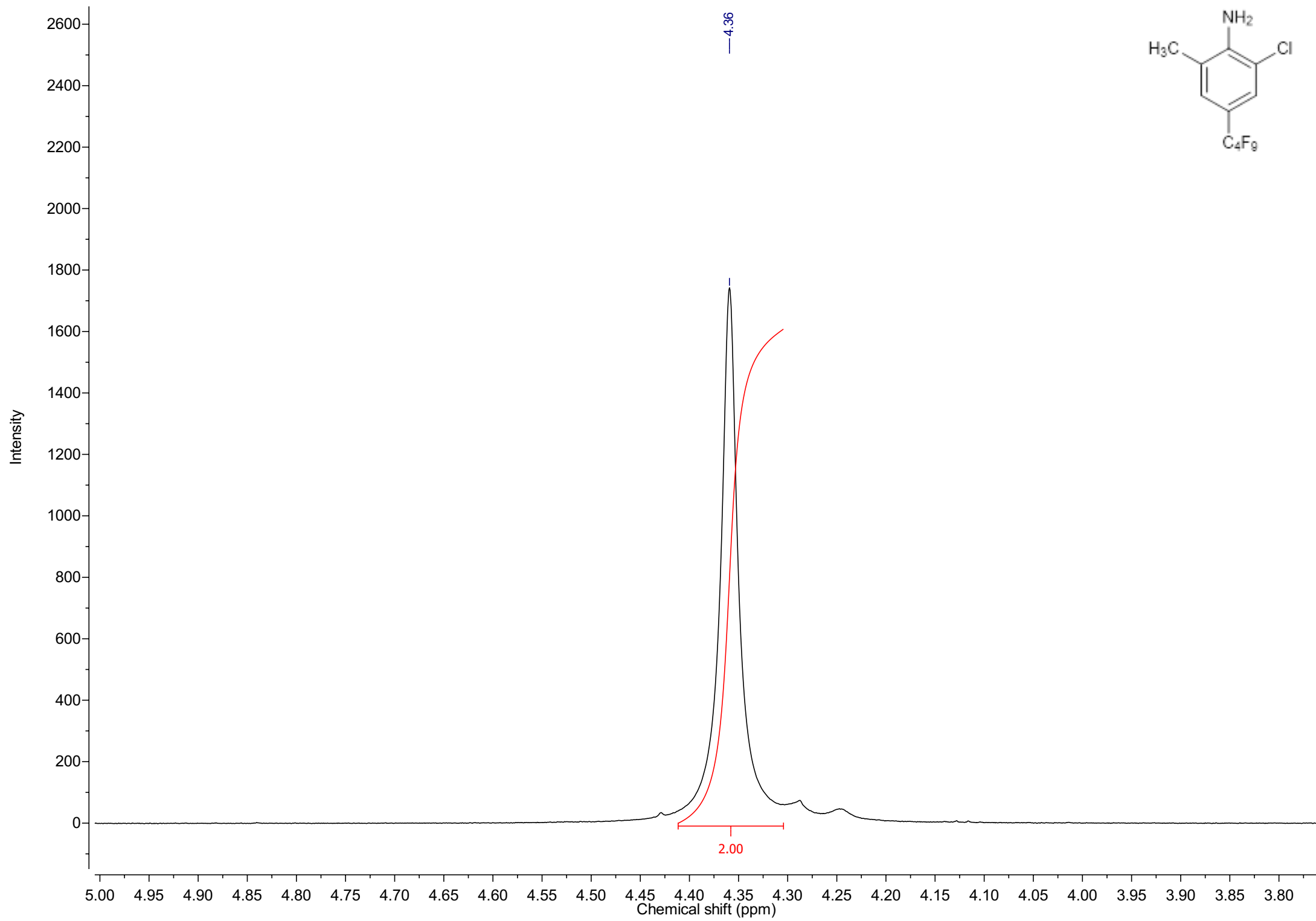


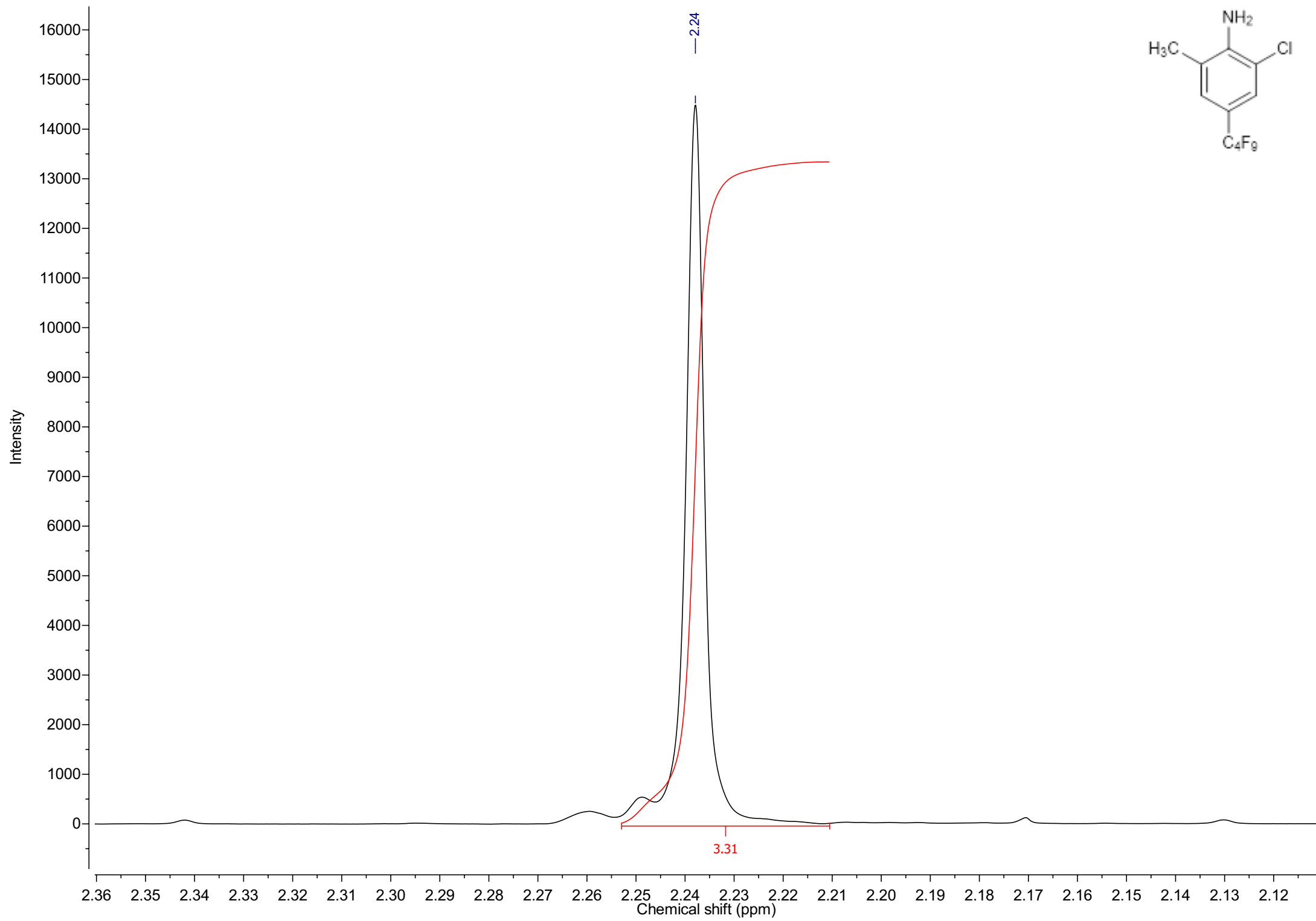


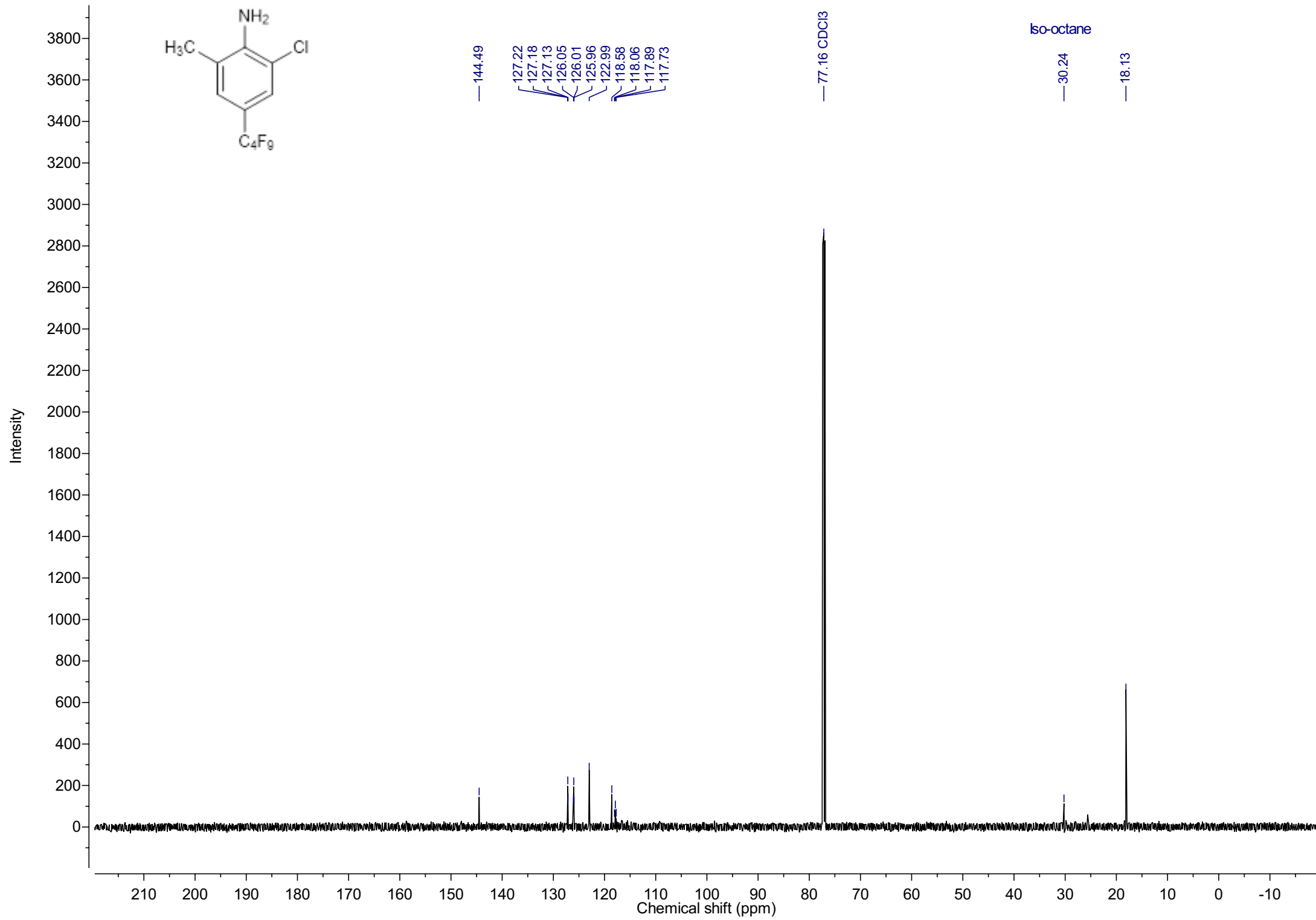


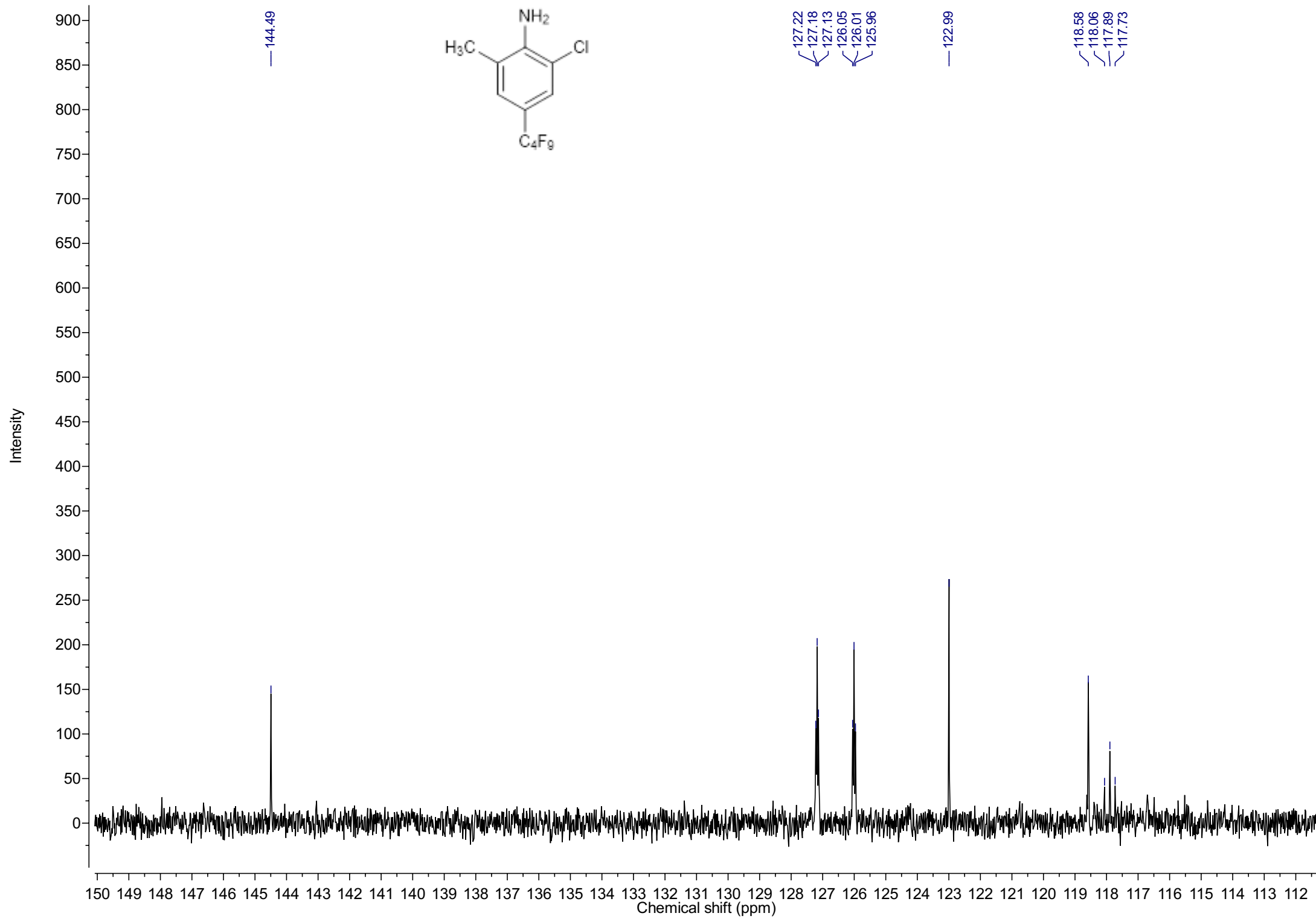


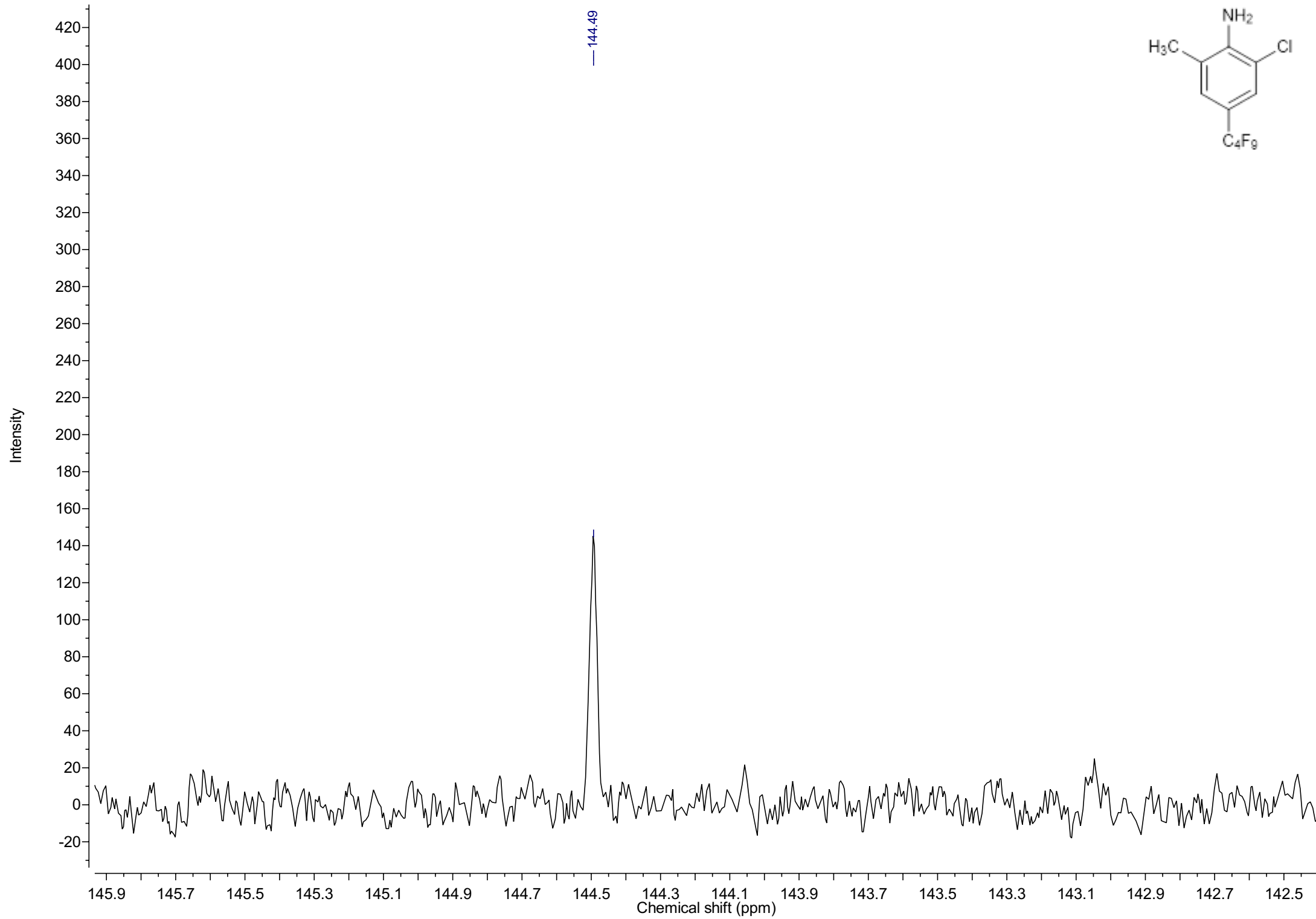


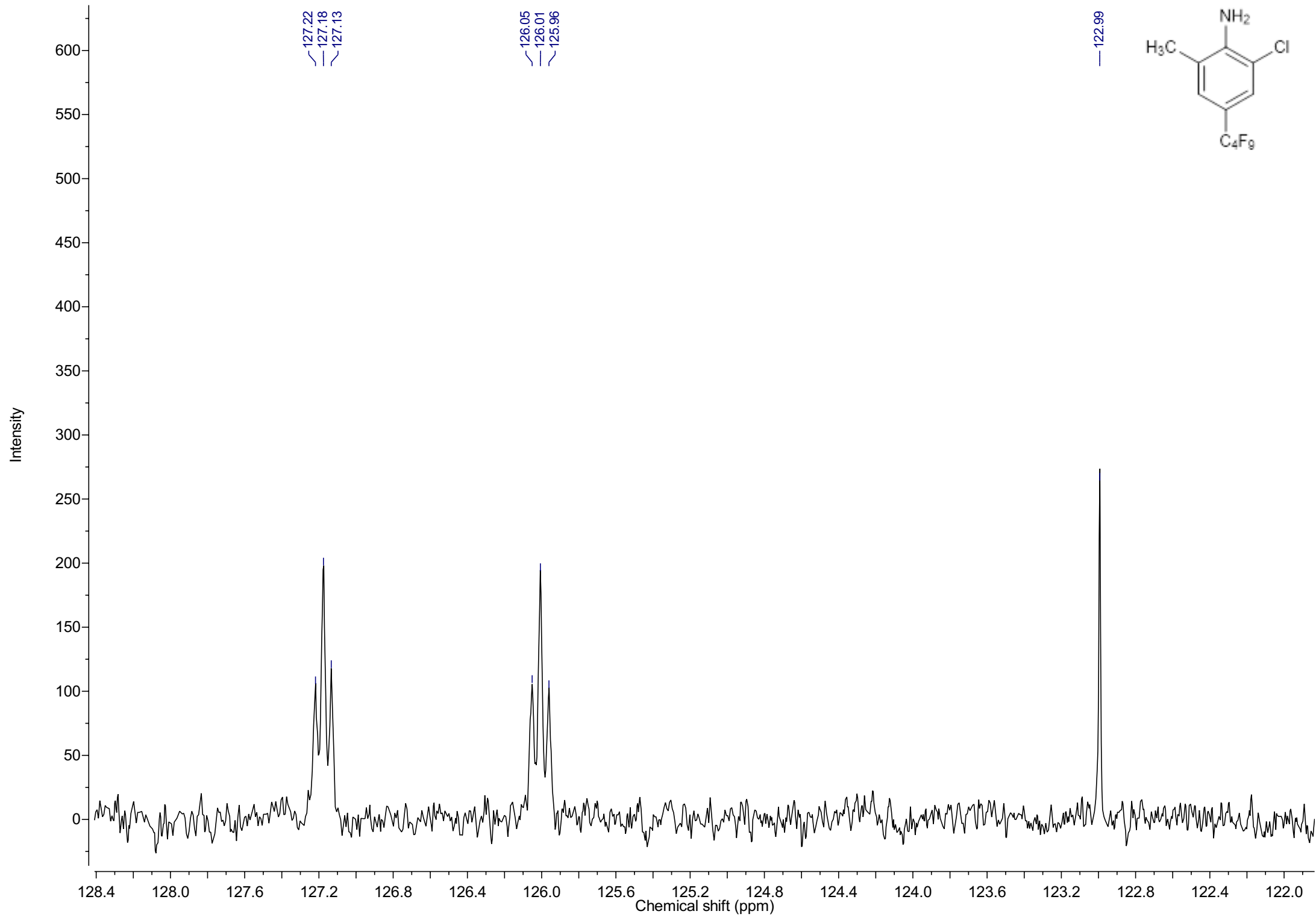


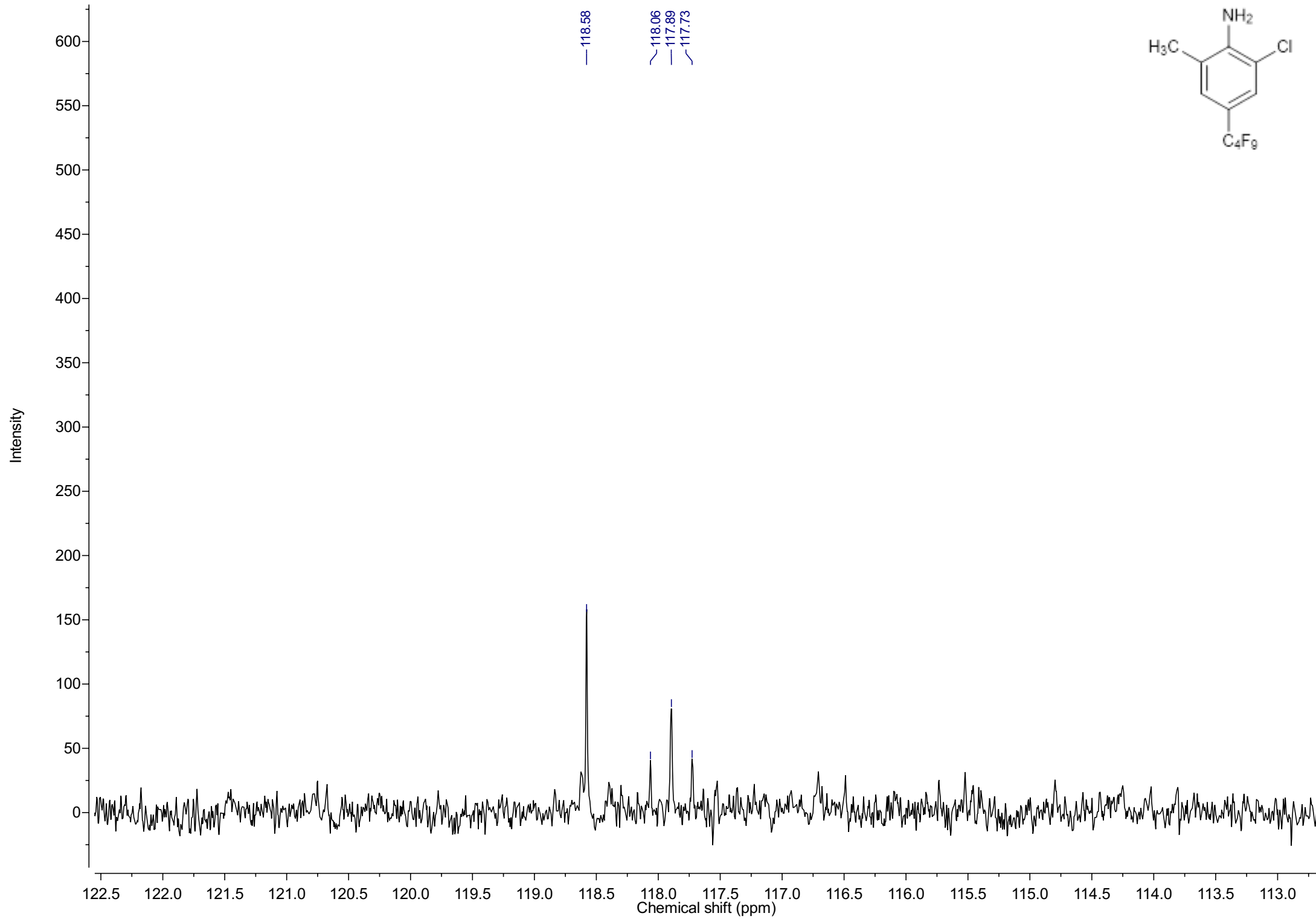


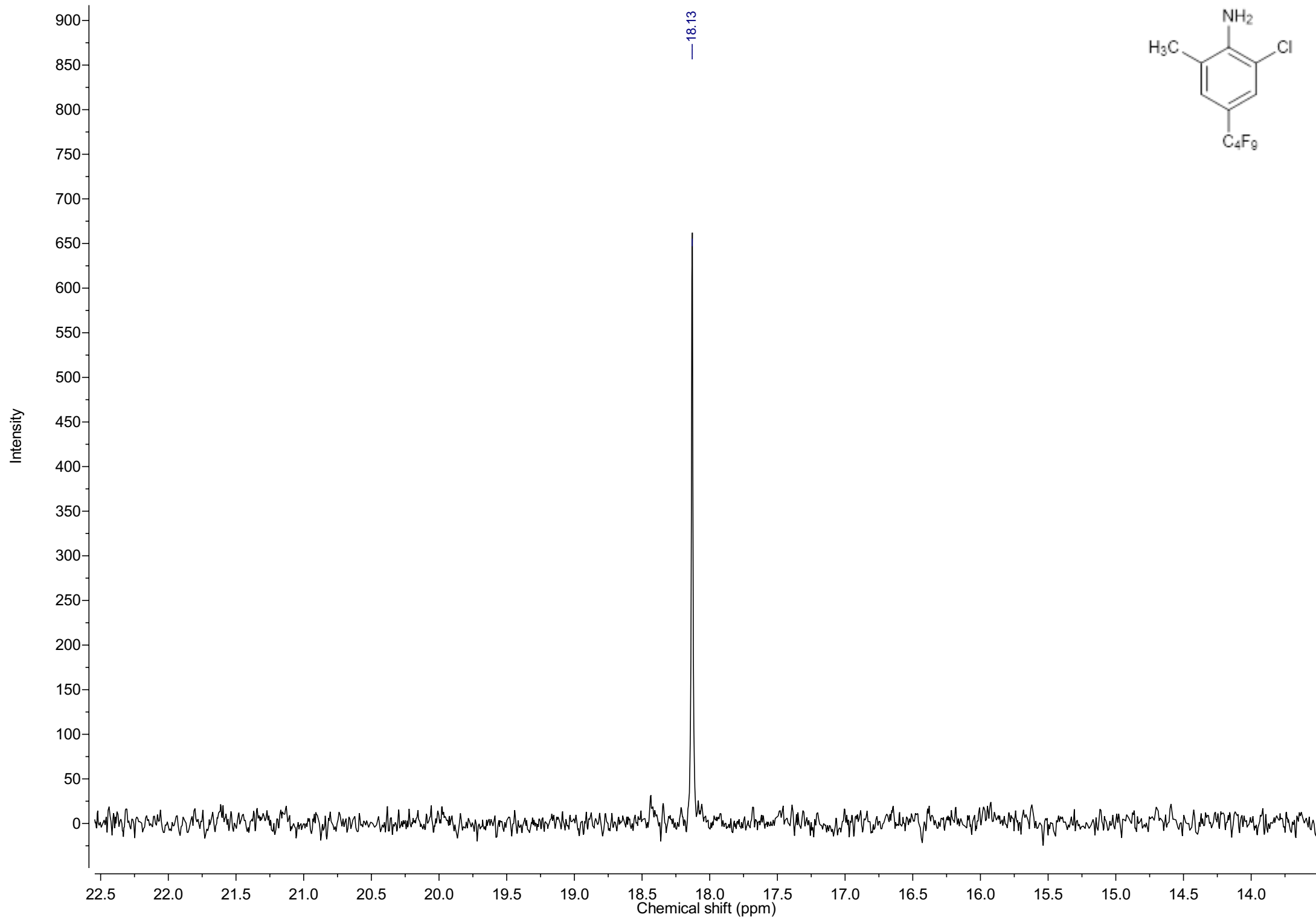


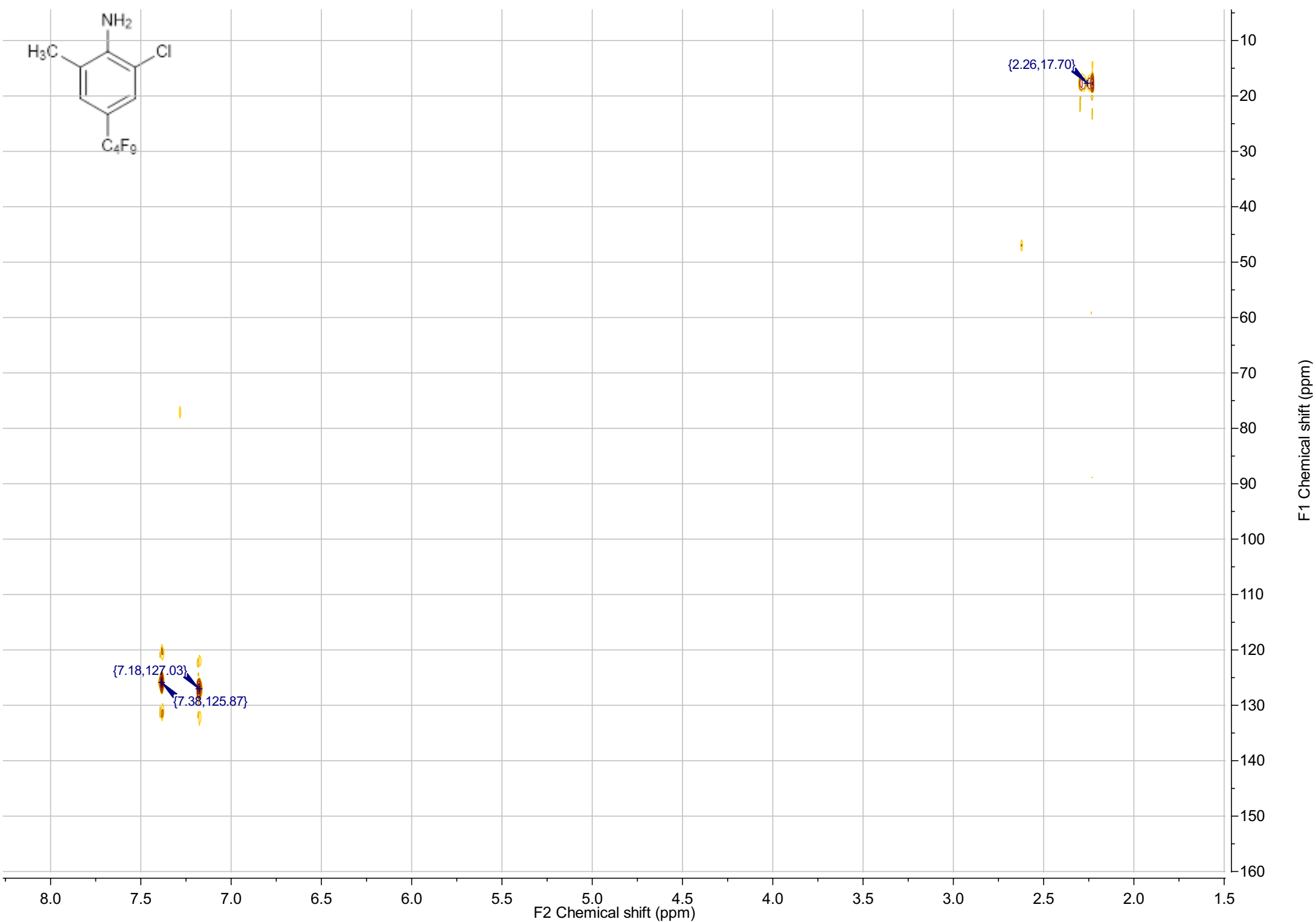
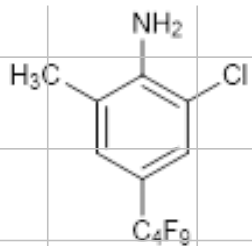


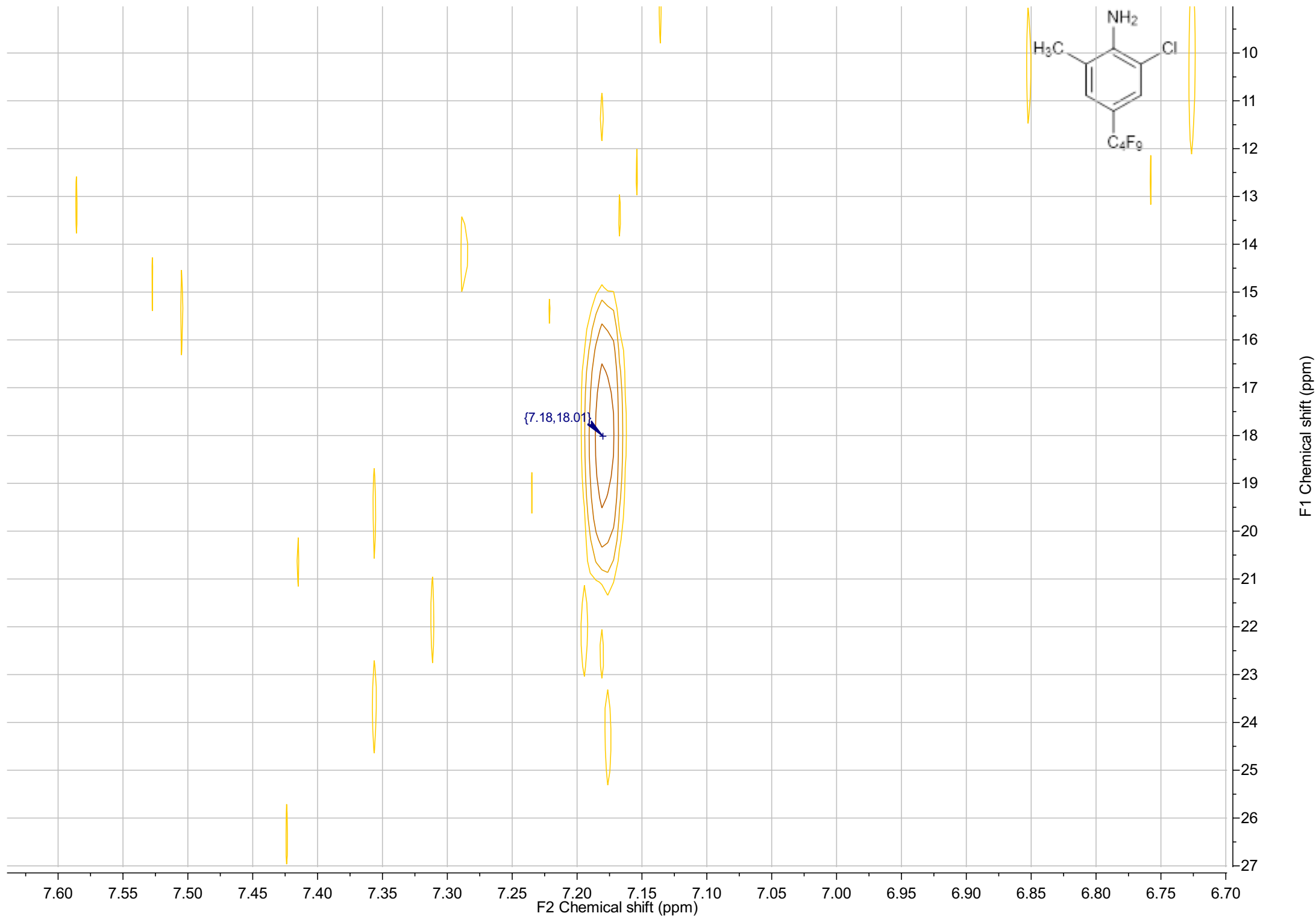


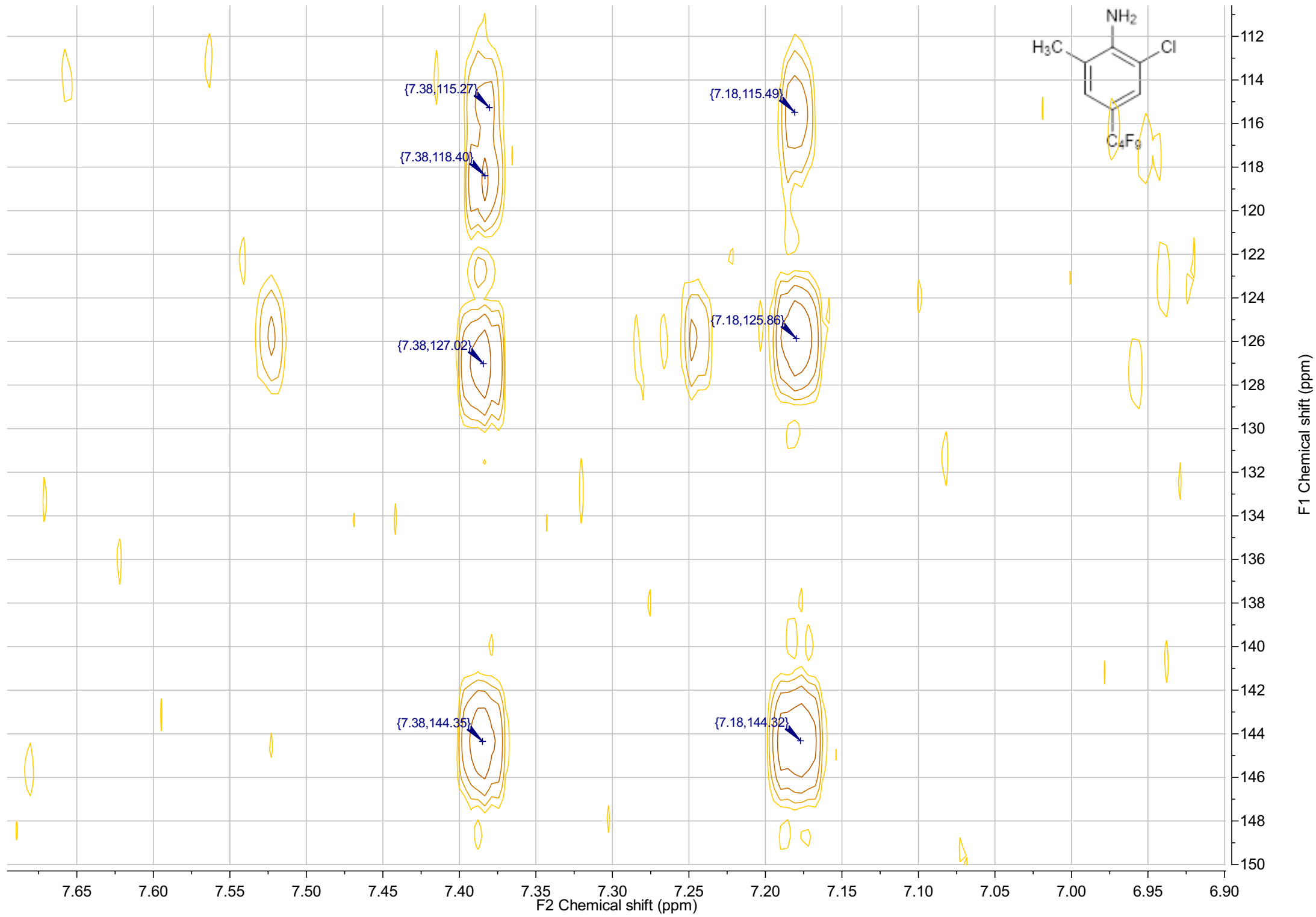


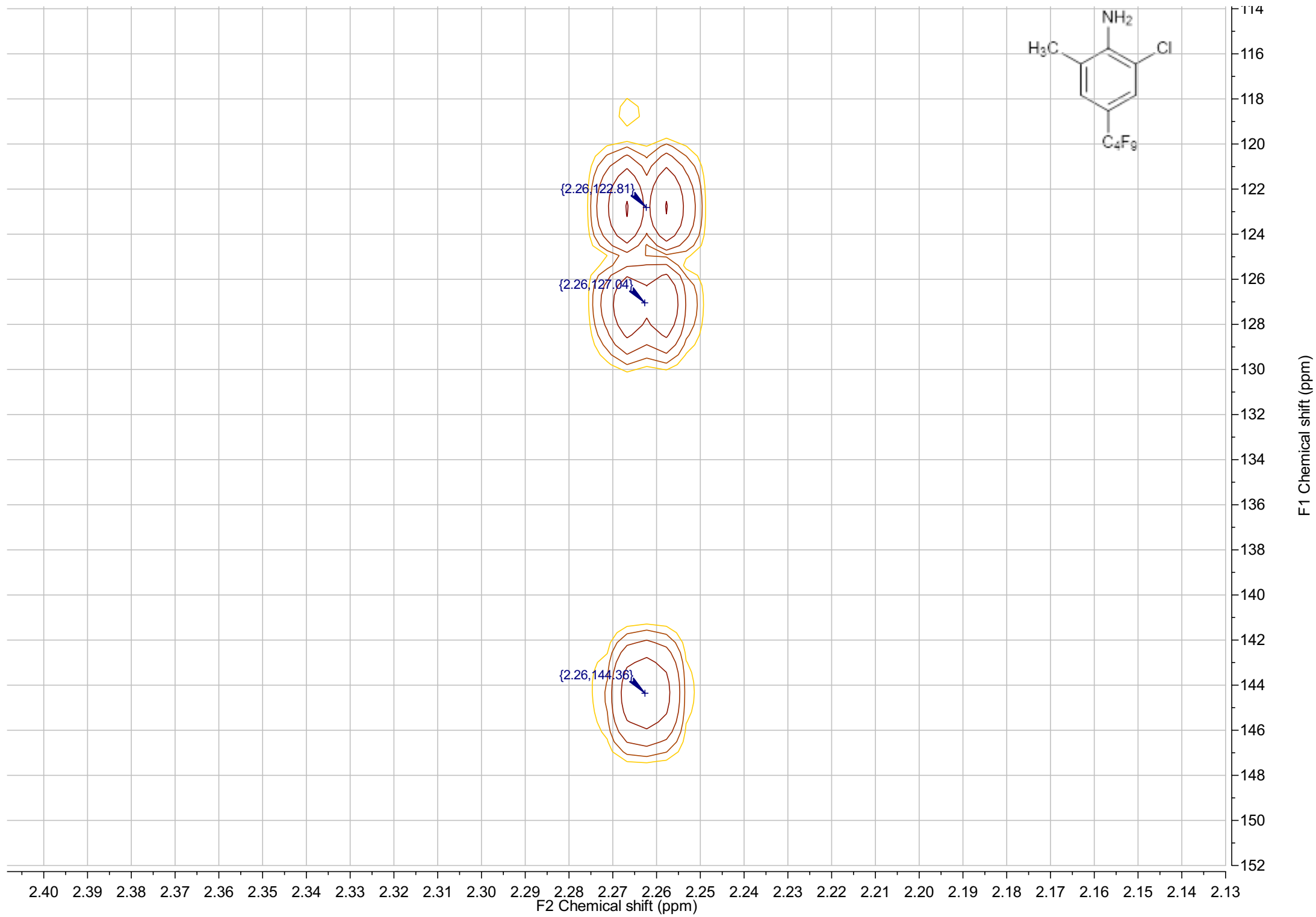


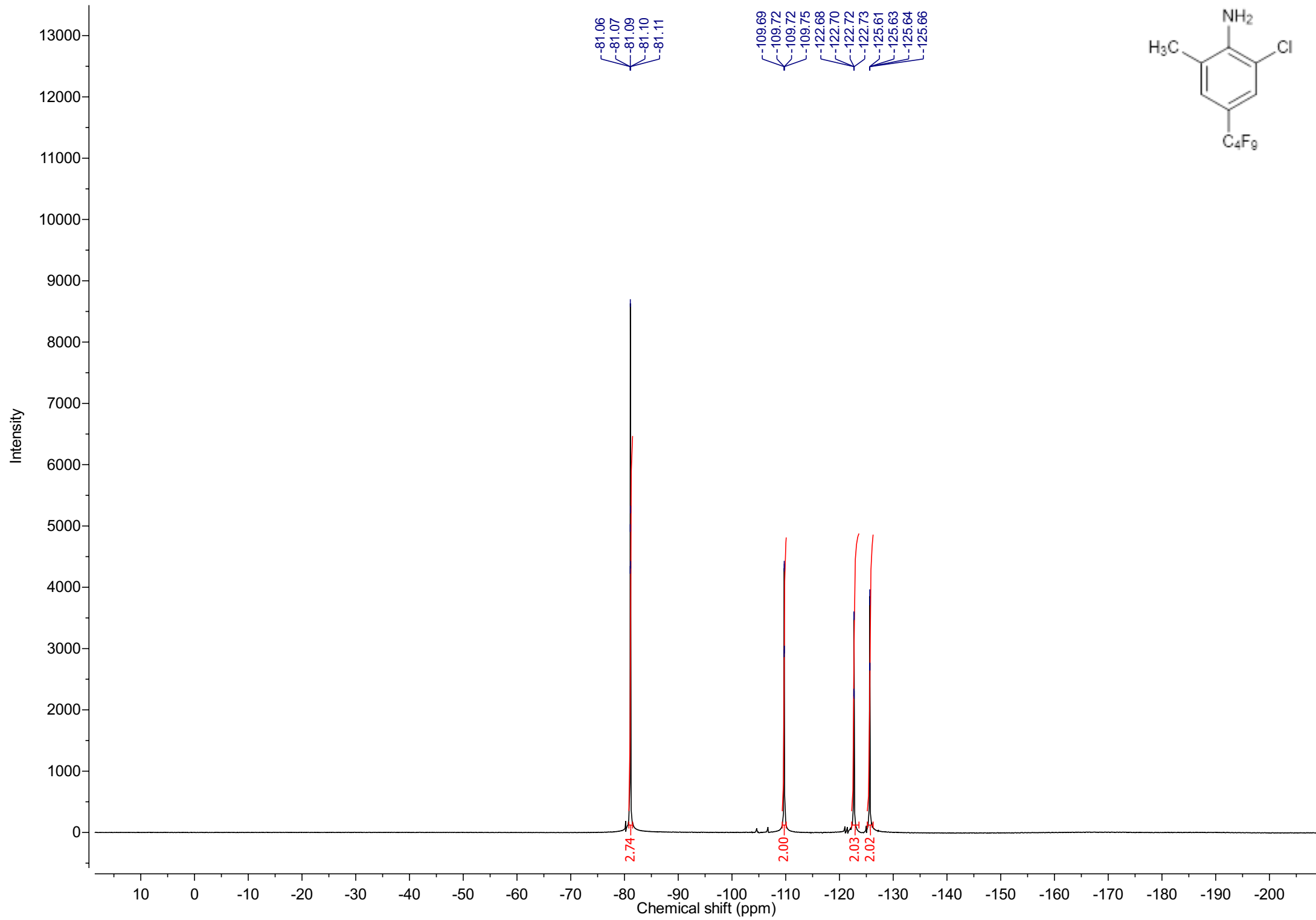


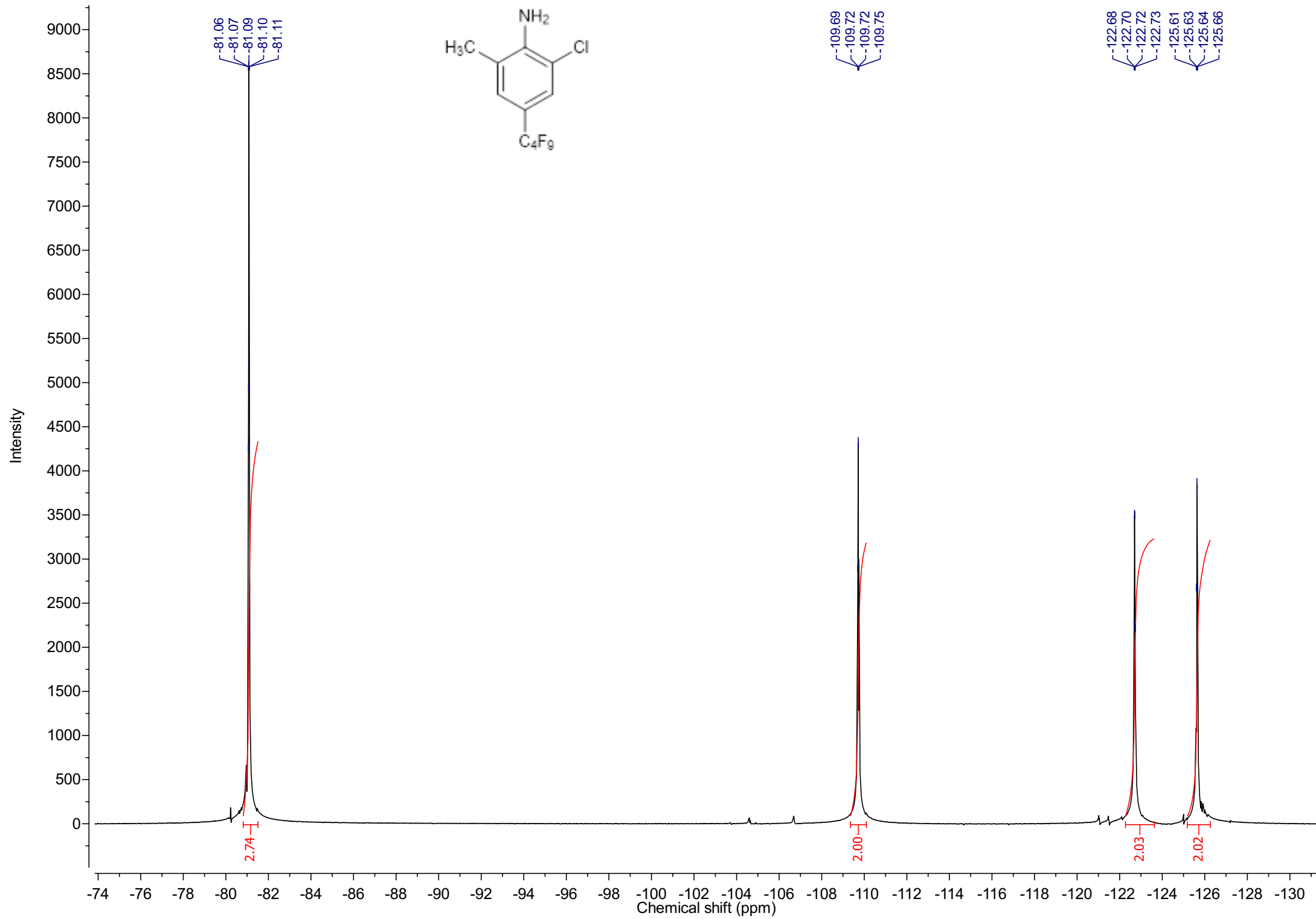


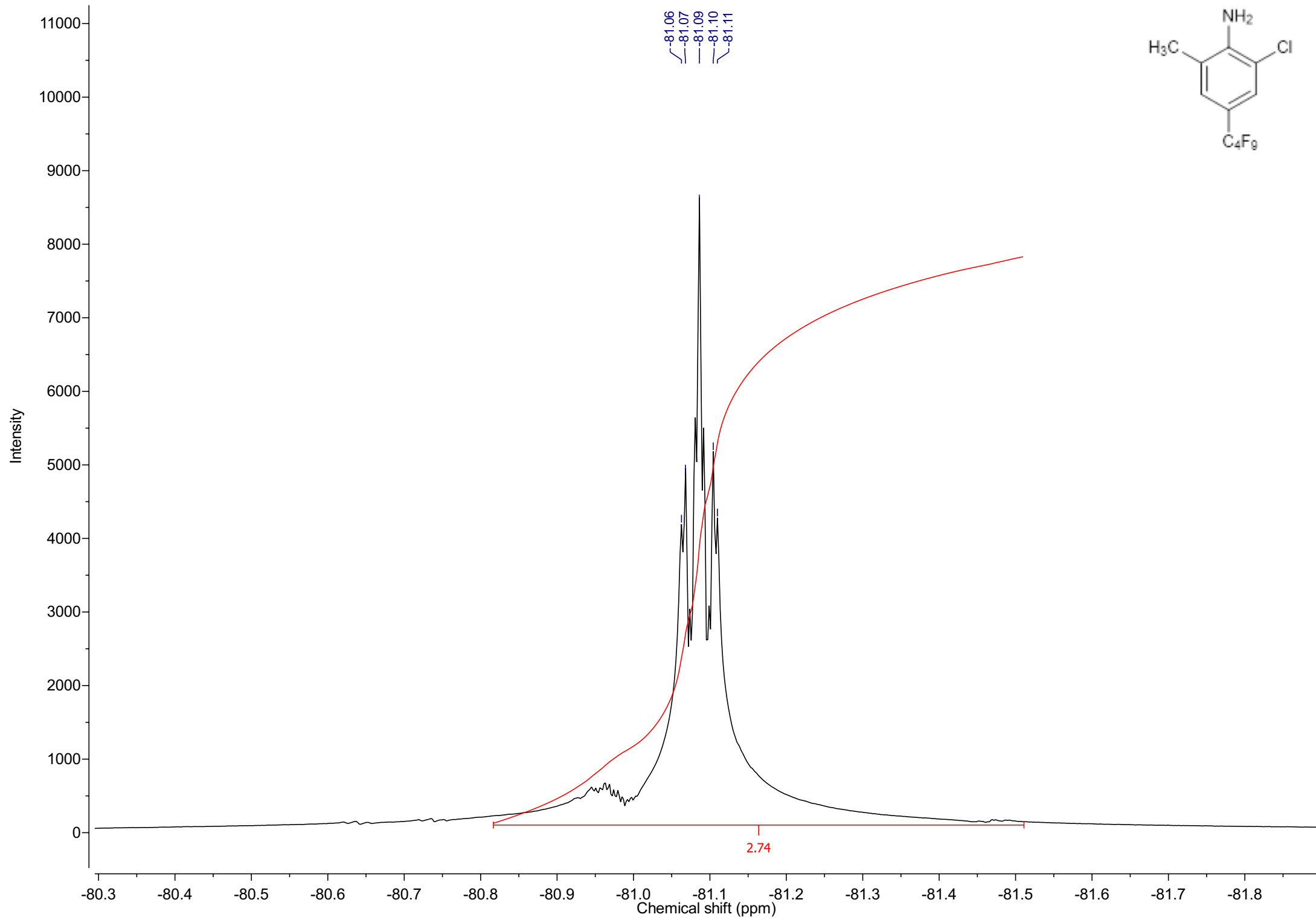


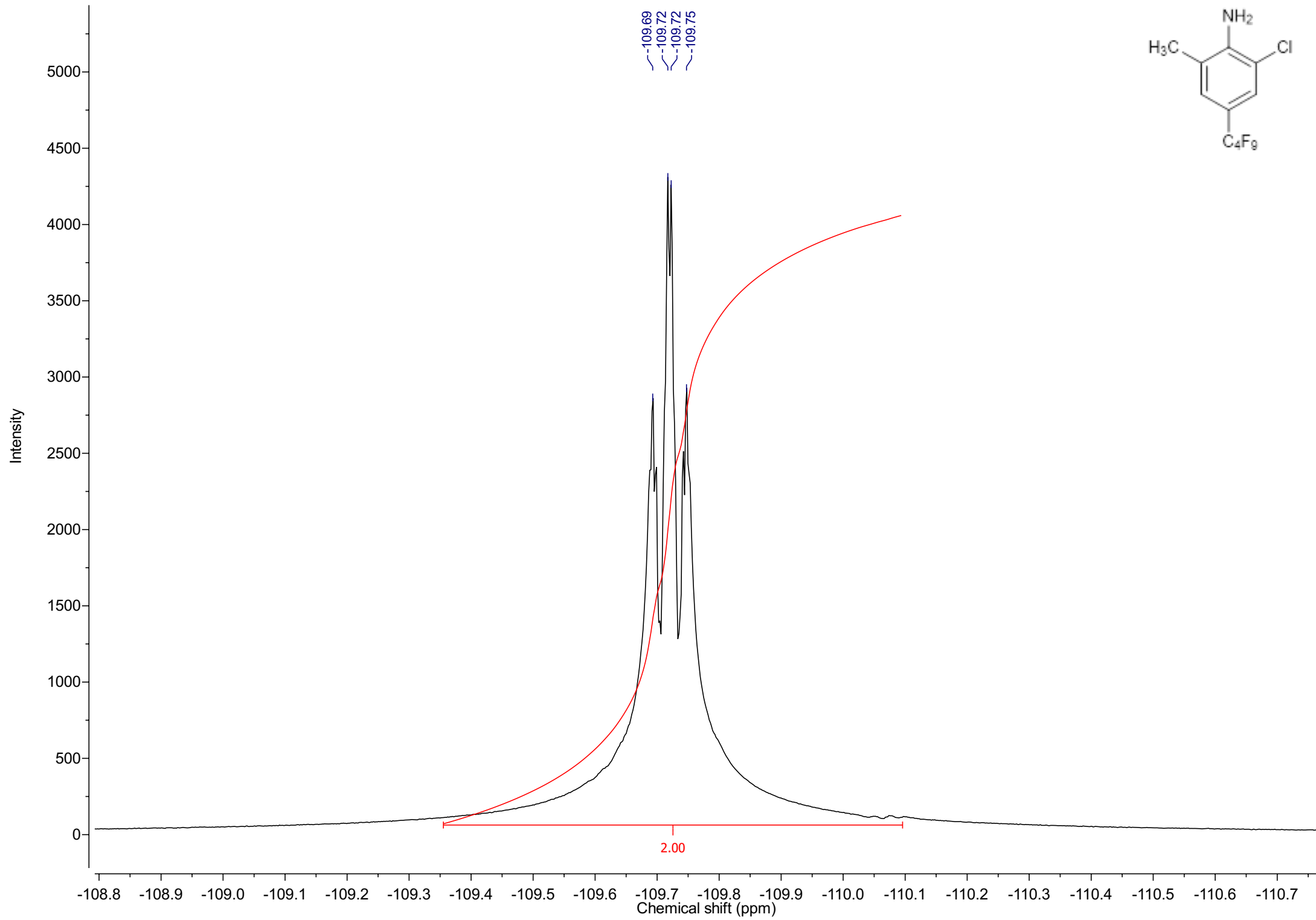


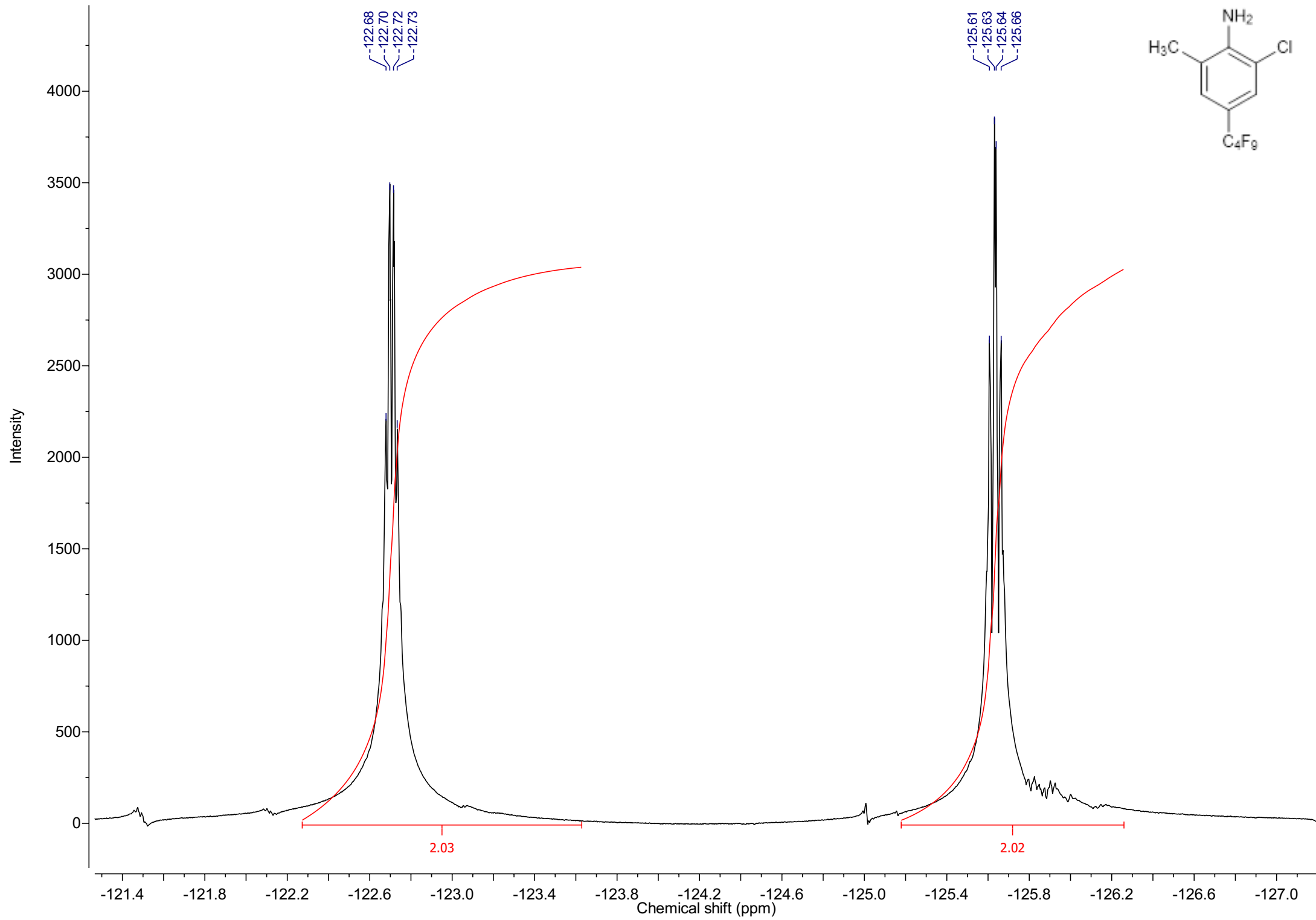


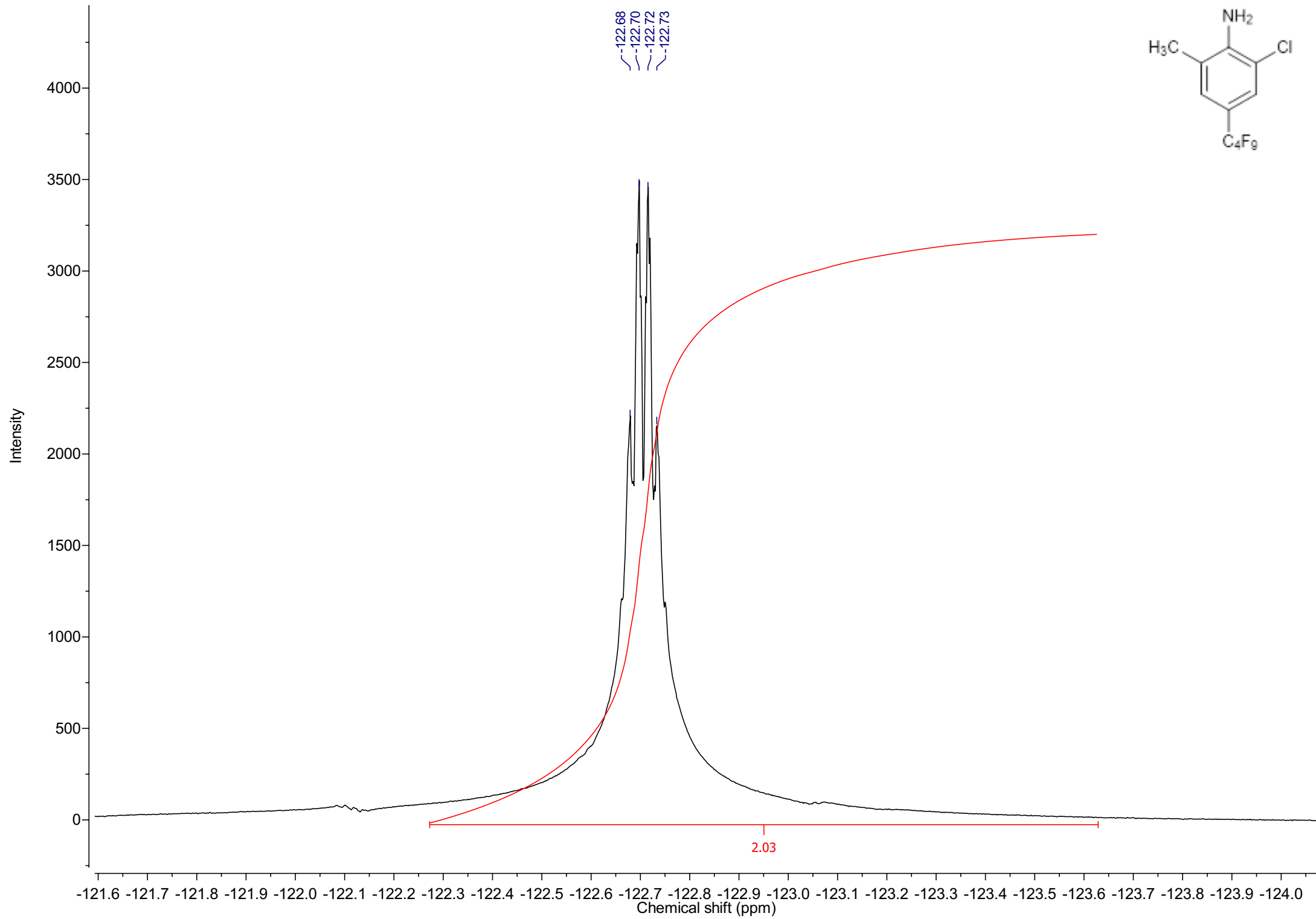


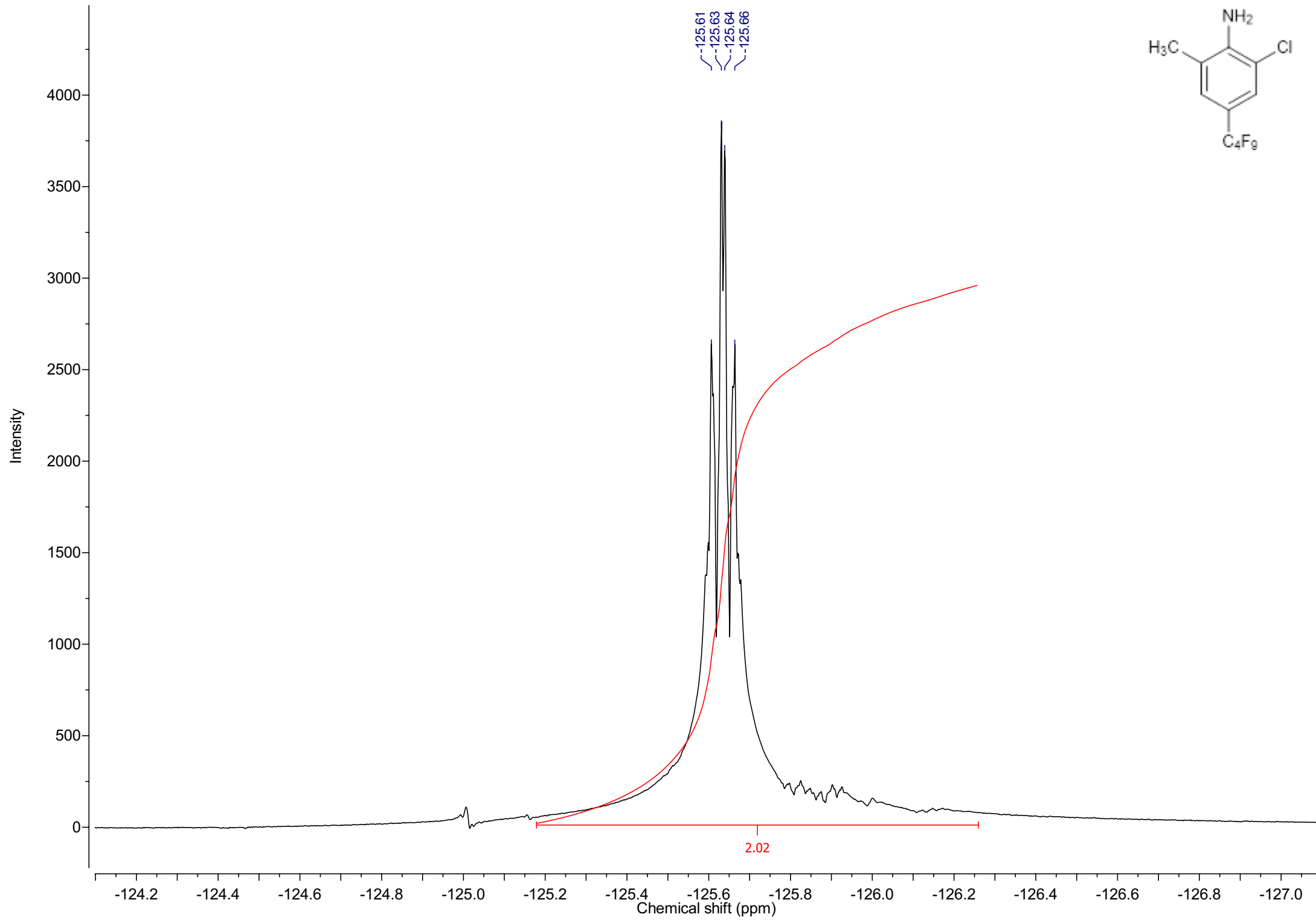


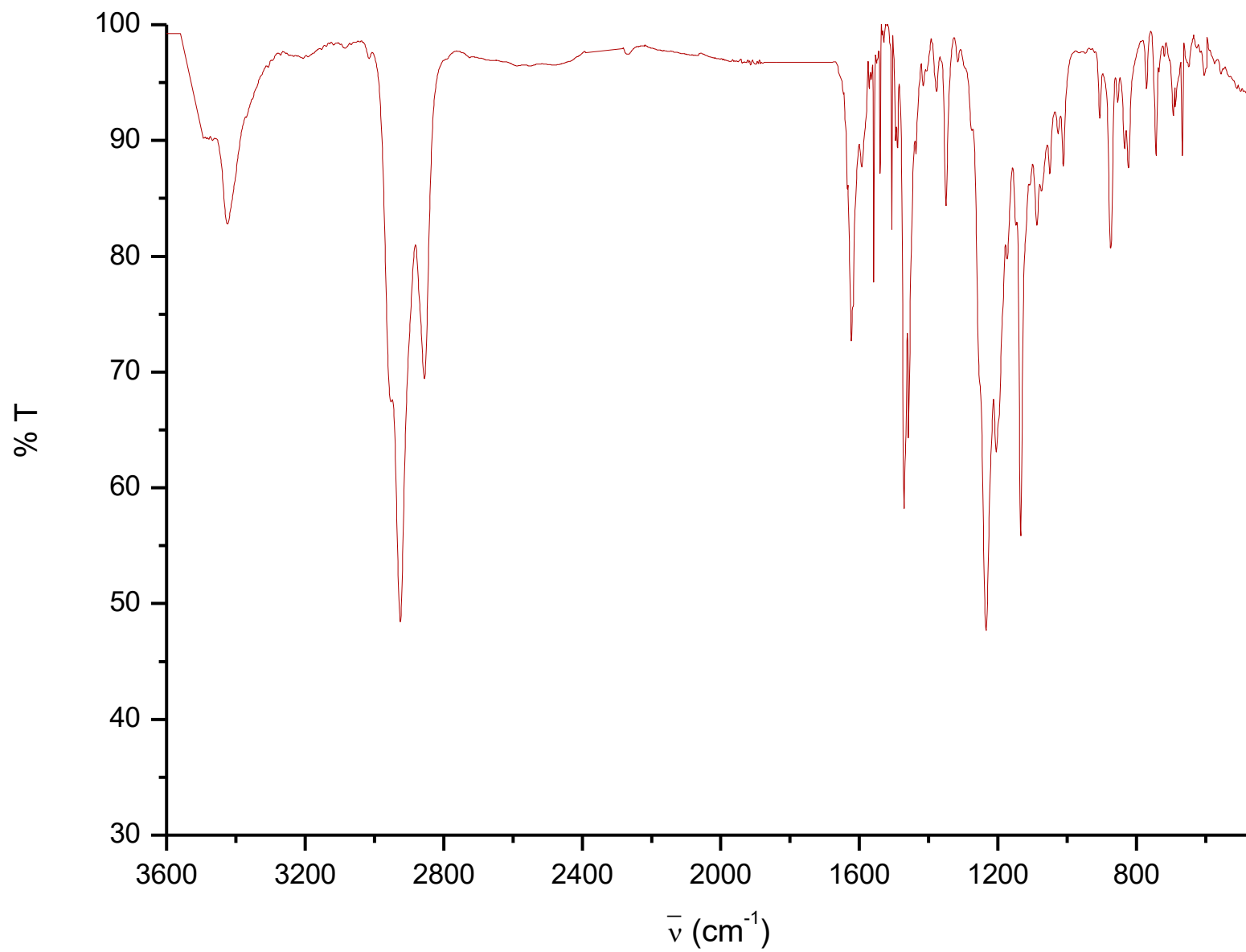
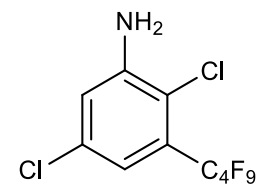


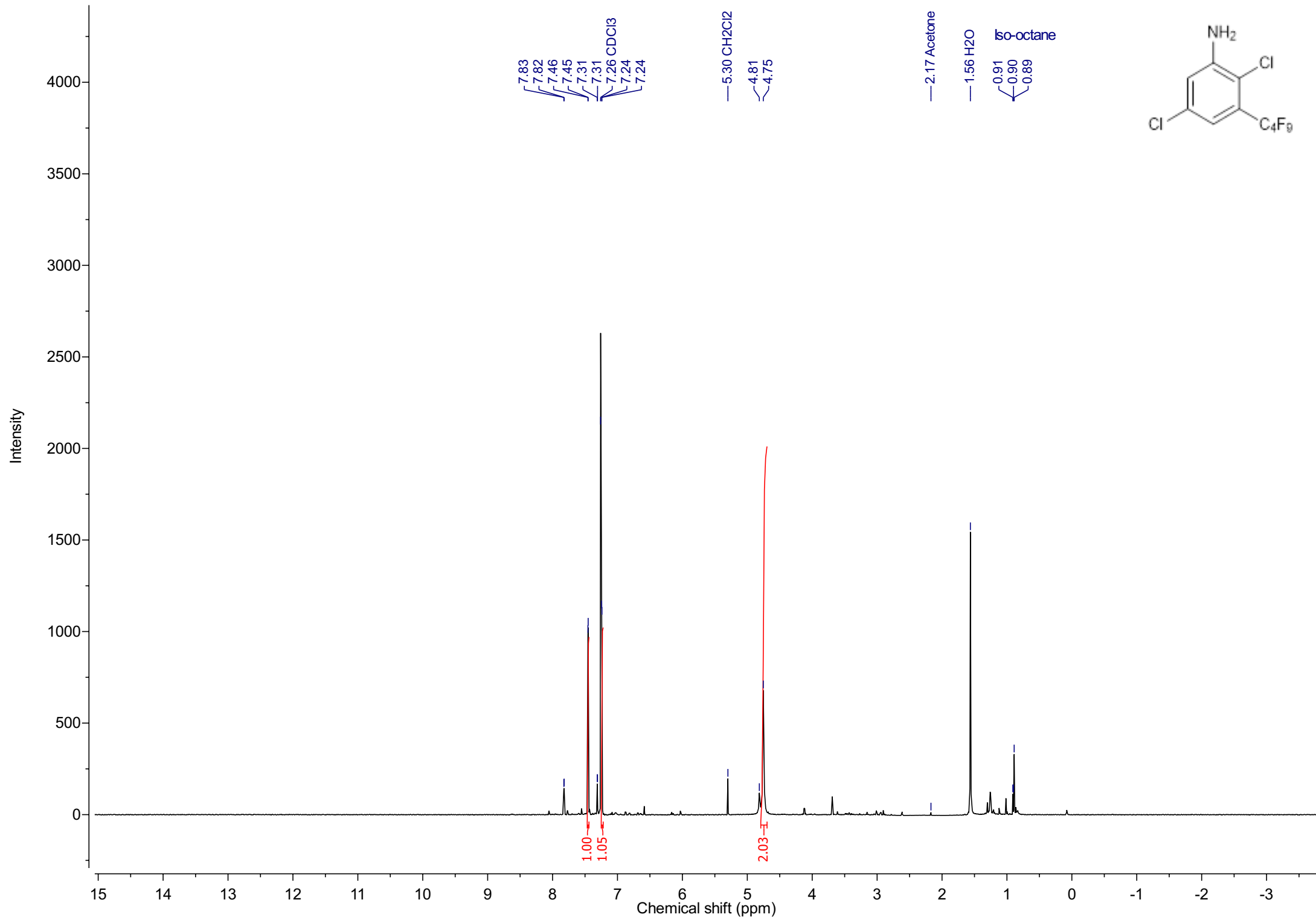


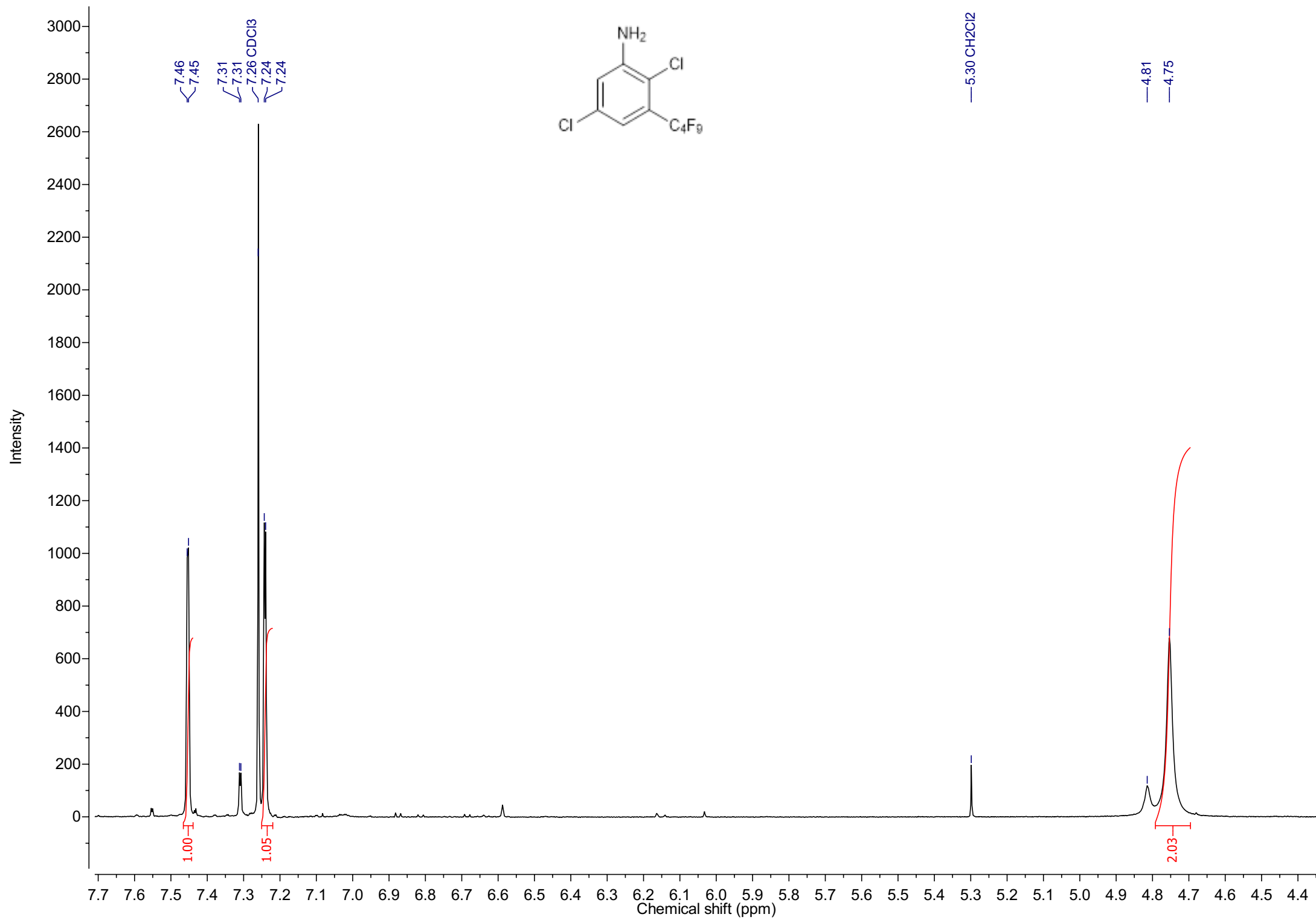


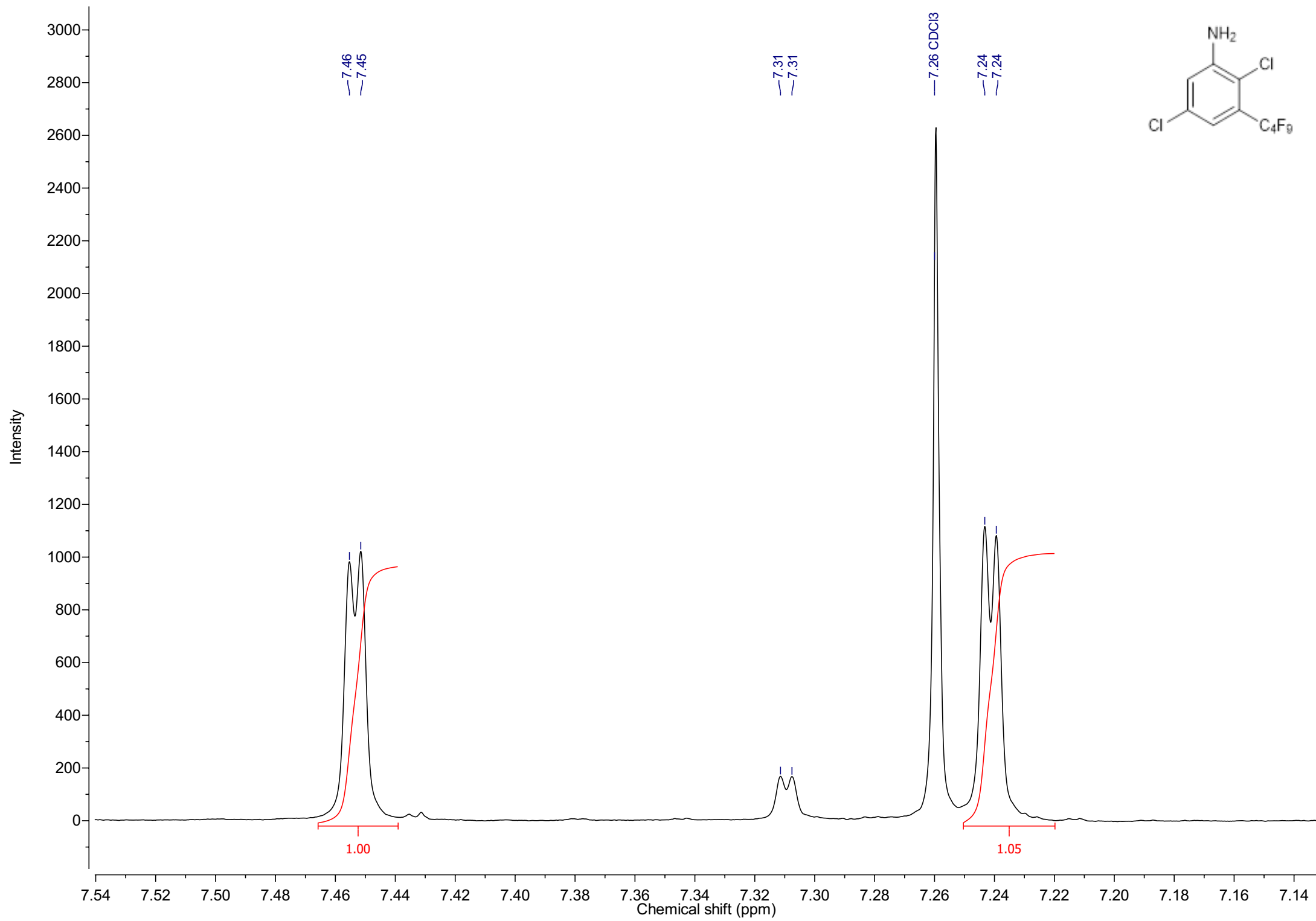


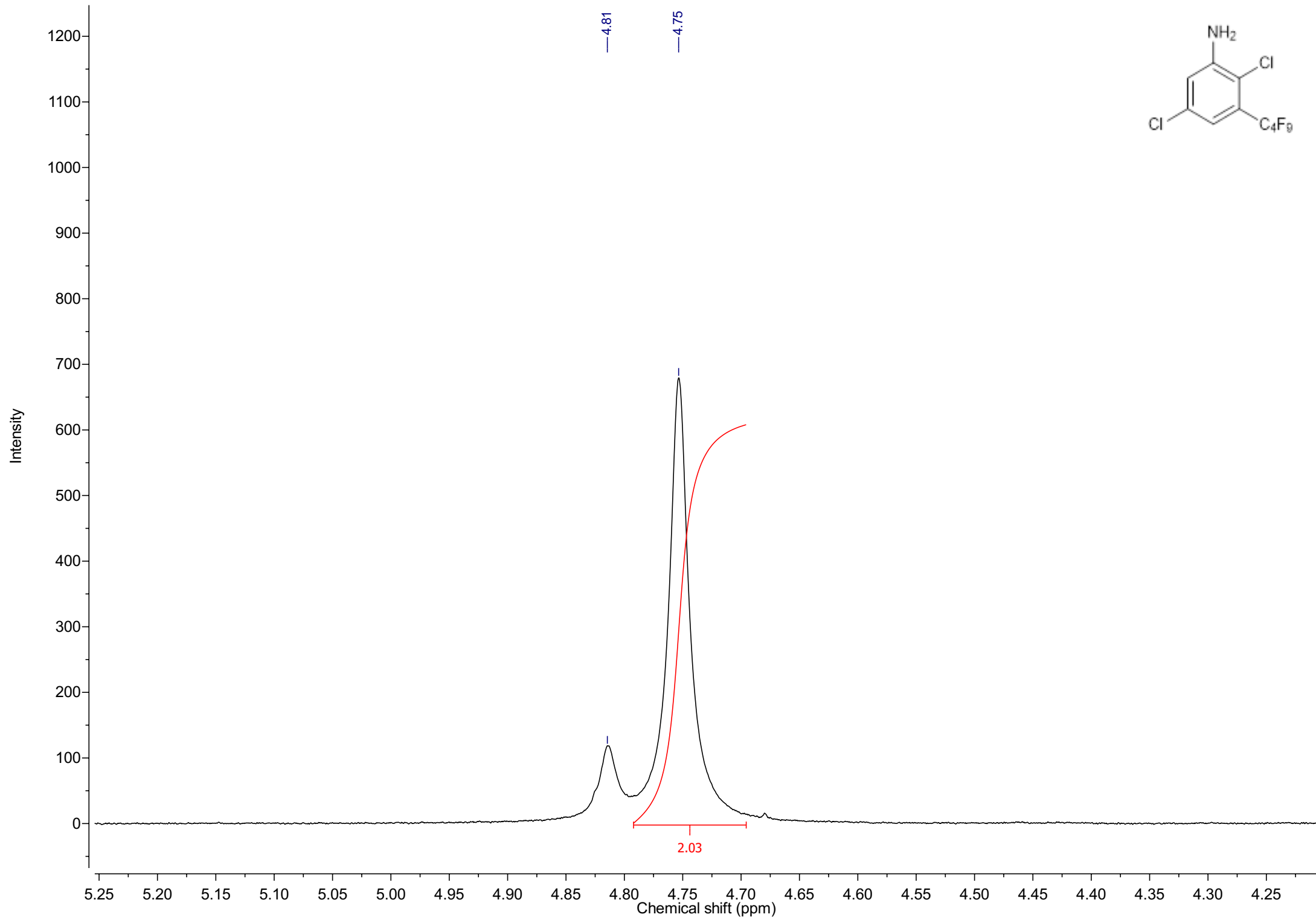


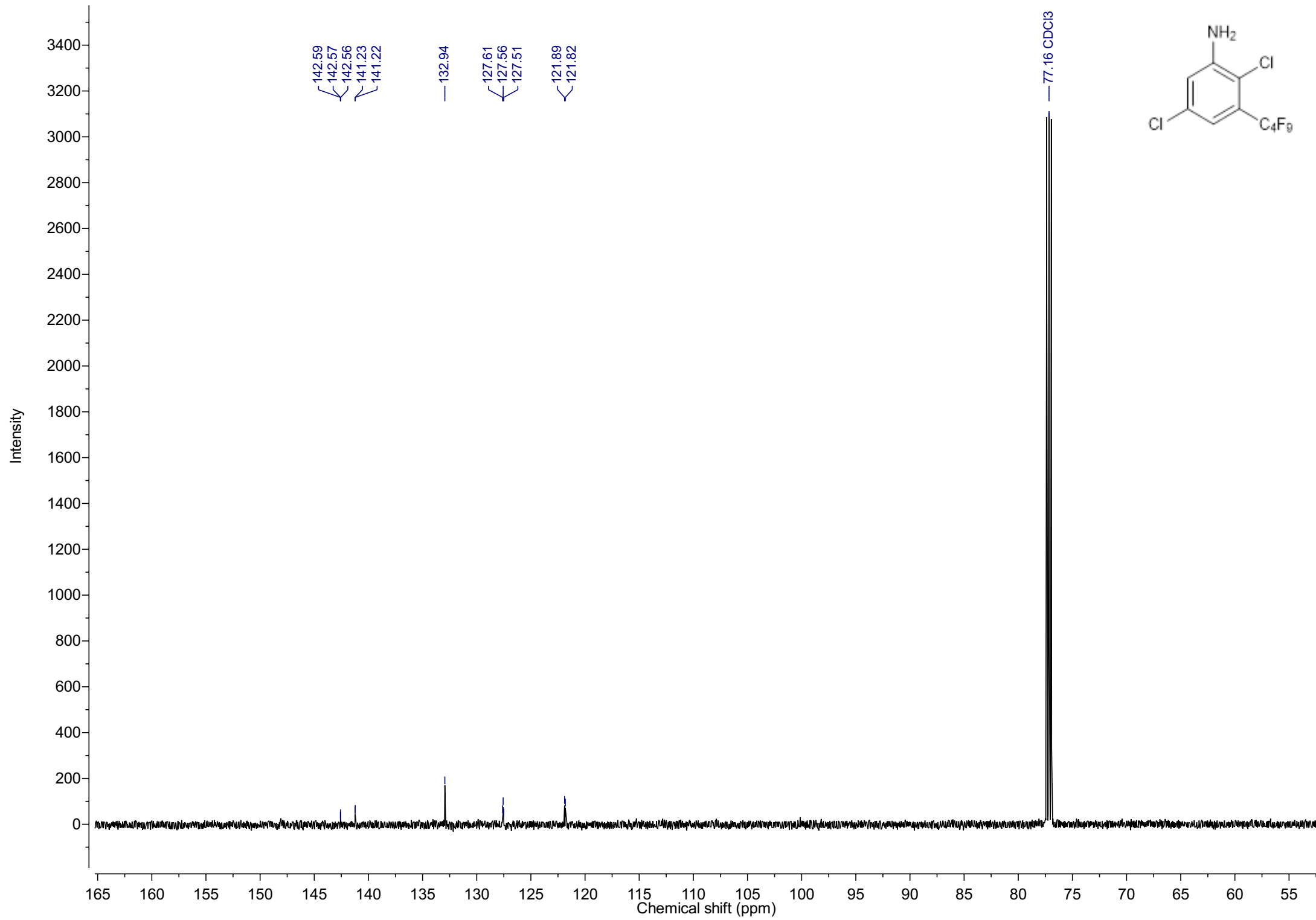


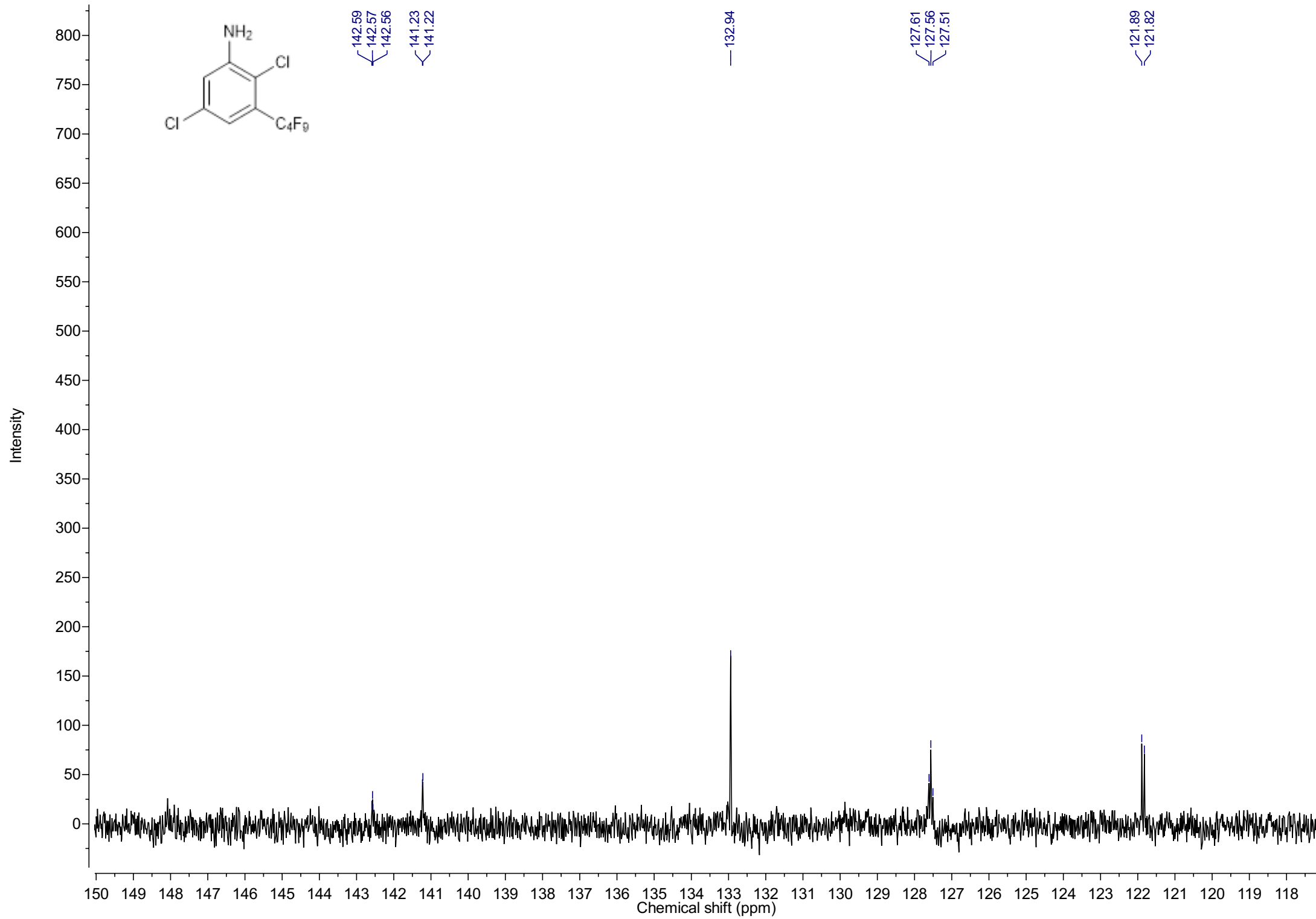


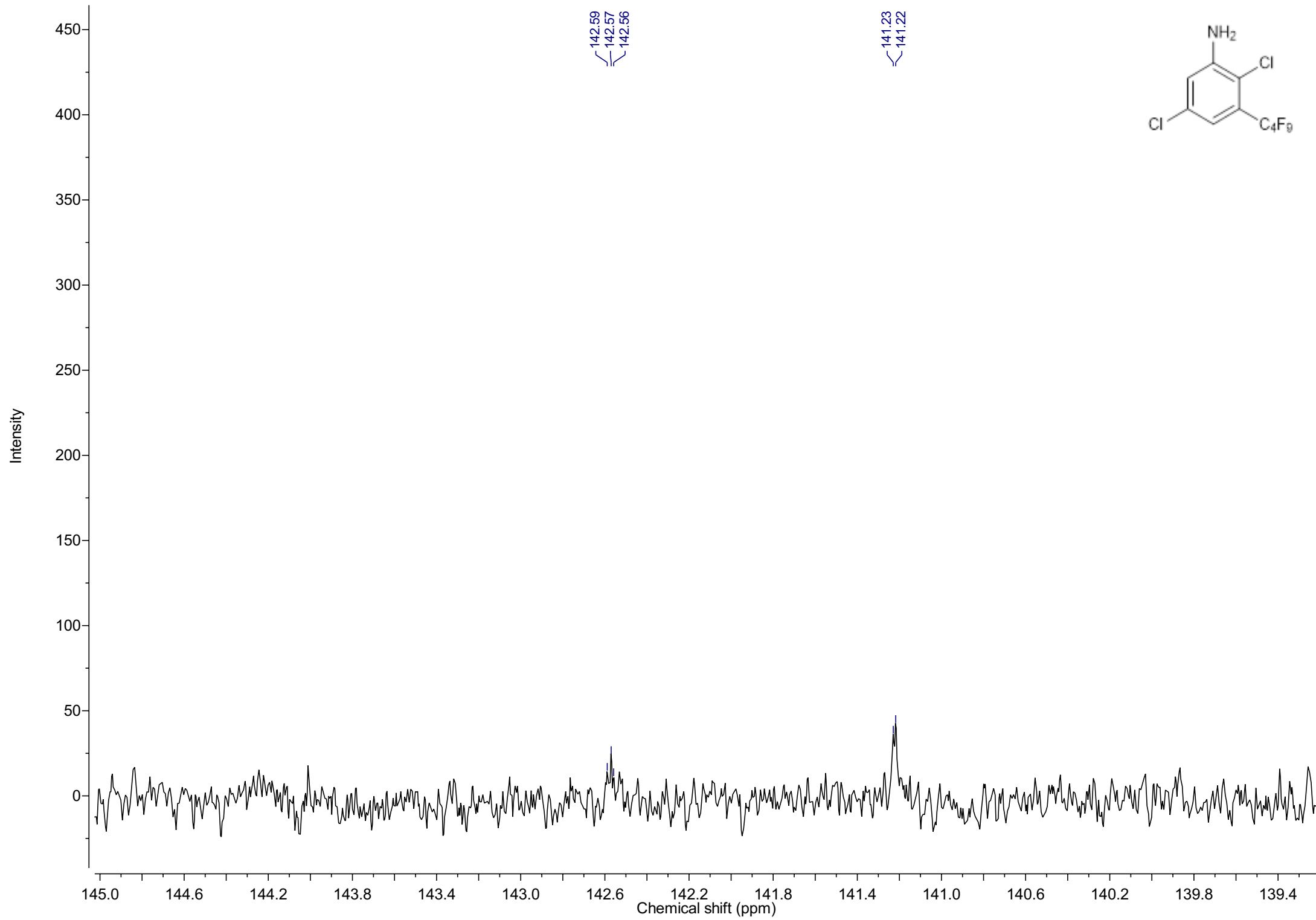


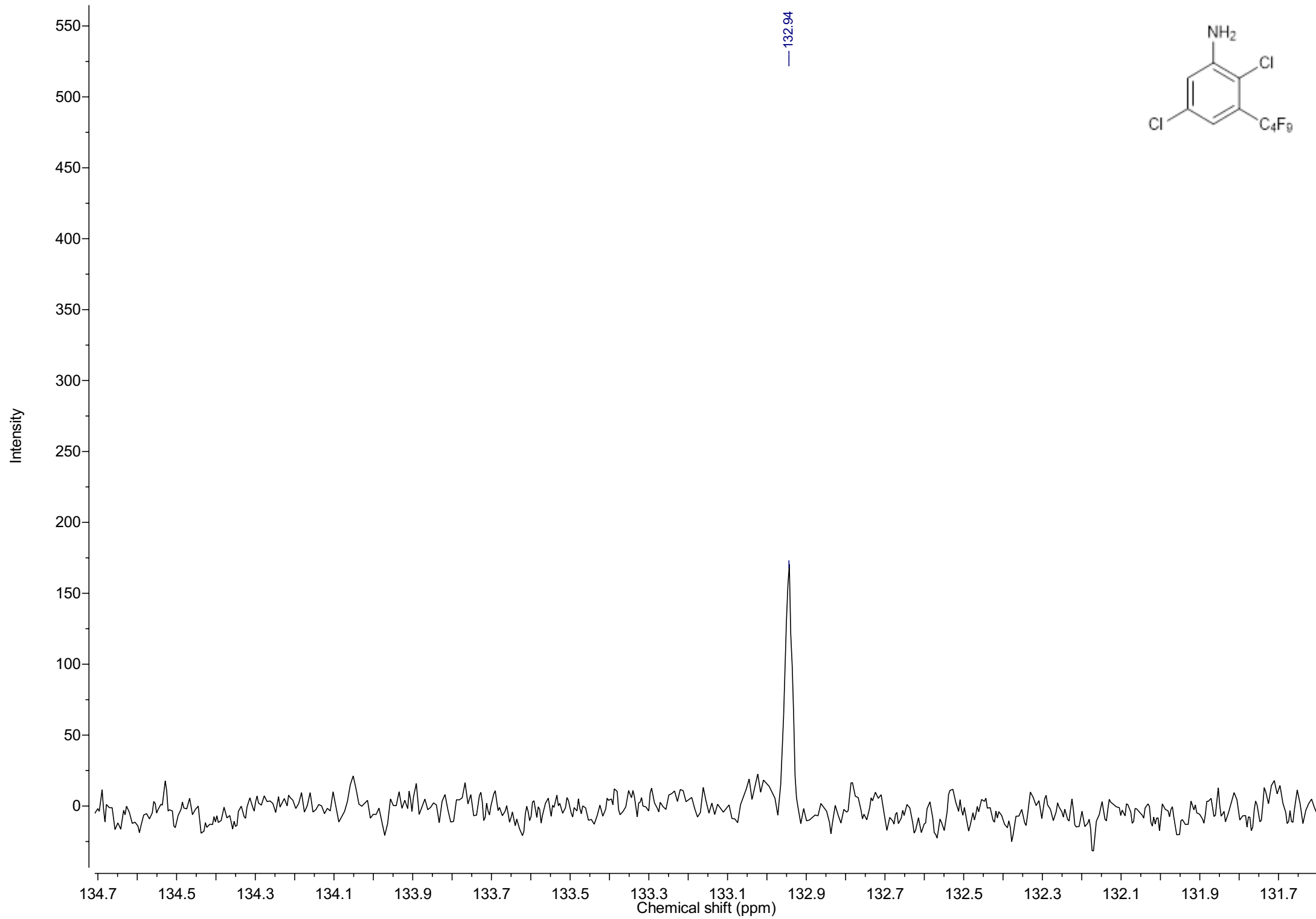


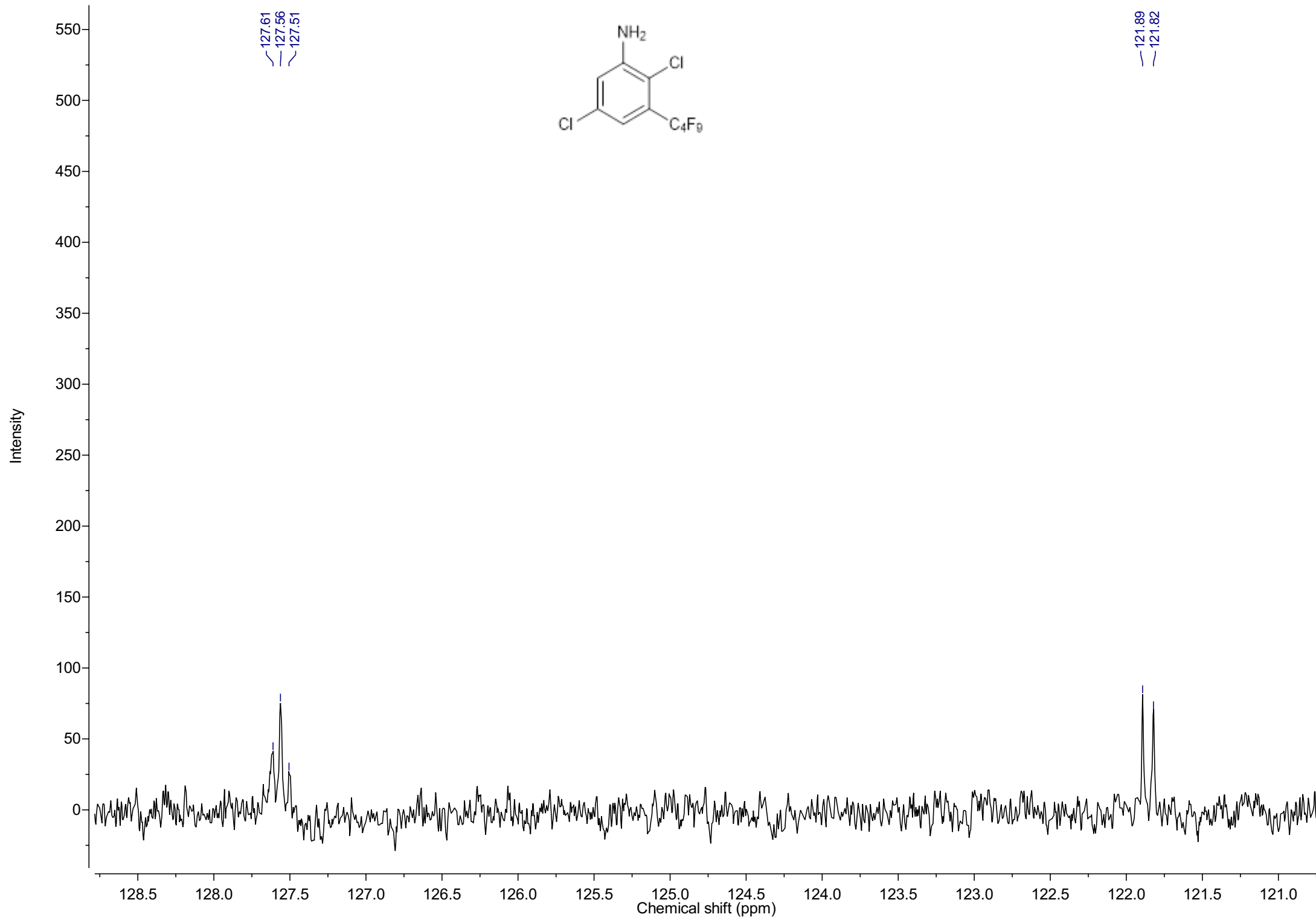


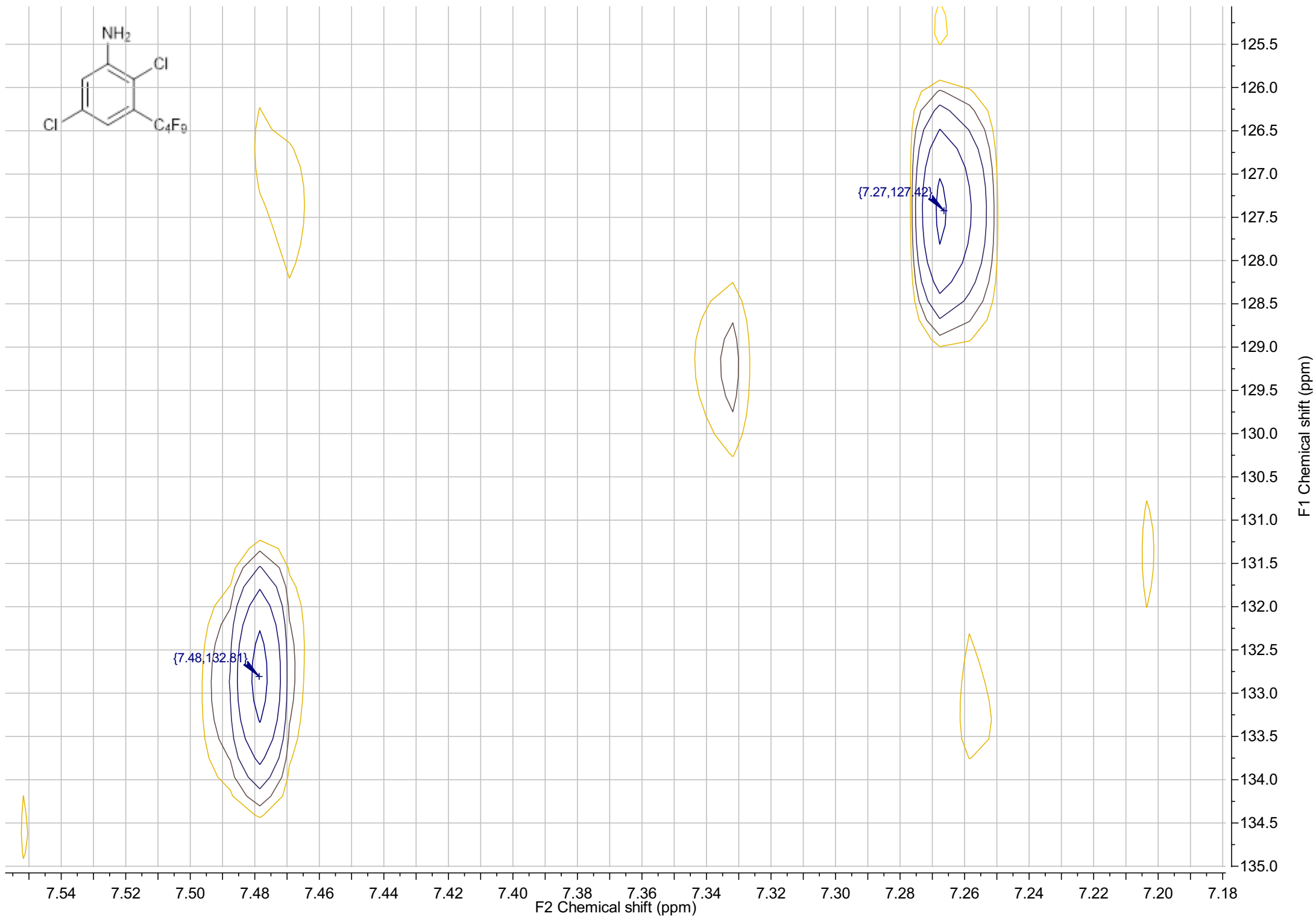
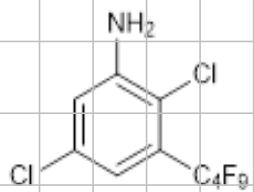


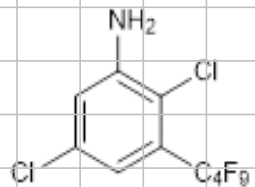












{7.48,121.71}

{7.27,121.66}

{7.48,127.41}

{7.27,132.72}

{7.48,141.07}

{7.27,141.03}

F2 Chemical shift (ppm)

F1 Chemical shift (ppm)

