

**Títol del treball:**

Estudi de la reactivitat d'un complex organometàl·lic de Co(III) amb azides

---

**Estudiant:** Artur Brotons Rufes

**Grau en Química**

**Correu electrònic:** [art.brotons@gmail.com](mailto:art.brotons@gmail.com)

**Tutor:** Xavi Ribas

**Cotutor\*:** -----

**Empresa / institució:** Grup de recerca QBIS-CAT (Química Bioinspirada i Catalítica)

Vistiplau tutor (i cotutor\*):

Nom del tutor:

Nom del cotutor\*: -----

Empresa / institució:

Correu(s) electrònic(s)

\*si hi ha un cotutor assignat

Data de dipòsit de la memòria a secretaria de coordinació:



## RESUM

---

El desenvolupament de noves metodologies sintètiques prou versàtils i selectives per a poder partir cada cop de substrats més bàsics i evitar subproductes és una de les principals motivacions de la recerca química. En aquest sentit, ja fa anys els acoblaments creuats catalitzats amb Pd van aparèixer com una via molt valorada. Tot i així, la funcionalització de C-H catalitzada amb metalls de transició podria esdevenir una opció encara més eficient i neta, destacant per la seva selectivitat i per no requerir una prefuncionalització dels reactius. Malauradament, la majoria de protocols es basen en metalls de la segona i tercera sèrie de transició. Tot i que perfectament funcionals, aquests metalls més pesants es caracteritzen per ser de gran perillositat per al medi ambient i són molt cars, deguda la seva baixa abundància. Per això mateix, actualment es dediquen grans esforços a traslladar la funcionalització de C-H a metalls com Fe, Co, Ni o Cu.

D'entre ells, el cobalt va romandre a l'ombra durant molts d'anys i la seva reactivitat està encara poc descrita. Tot i així, està demostrant poder actuar com a substitut del Rh en múltiples reaccions. En el QBIS-CAT, el grup on s'ha realitzat aquest estudi, s'han fet múltiples avenços dins aquest camp. Seguint la seva línia d'investigació, en aquest treball es busca estudiar la capacitat del Co(III) per a formar enllaços del tipus aril-N partint d'azides de diferent naturalesa. Un macrocicle model s'ha emprat com a substrat, el qual permet activar l'enllaç aril-H formant el complex estable de Co(III). L'ús d'azides com a donador de N és també molt avantatjós, ja que es tracta d'una font neta de nitrogen amb només N<sub>2</sub> com a subproducte; en aquest cas via formació d'intermedis tipus Co-nitrè.

La primera part d'aquest treball de final de grau es basa en reproduir la síntesi del lligand macrocíclic i del complex de Co(III). Un cop obtingut, s'ha testat la seva reactivitat en front quatre azides; tres d'elles orgàniques, i una quarta d'inorgànica. Només s'ha pogut aïllar i caracteritzar el producte provinent de la benzil azida. La proximitat relativa del grup benzil al nou enllaç aril-N s'ha identificat com a un factor clau per a assolir la funcionalització del Co(III)-C.

Paral·lelament, per tal d'elucidar el mecanisme de reacció, s'ha buscat indicis de possibles intermedis de reacció. Utilitzant la (2-azidoetil)benzè (**Az2**) i la (3-azidopropil)benzè (**Az3**) s'ha observat la formació d'unes espècies paramagnètiques, l'espectre de ESI-MS de les quals suggereix la formació d'un complex Co(IV) inestable que evoluciona al producte esperat en poques quantitats.

Darrerament, la funcionalització de l'enllaç Co(III)-C per a formar el nou enllaç C-N va ser també estudiada amb azida sòdica com a azida inorgànica. Malauradament, en les múltiples condicions de reacció i estratègies realitzades, sempre es va observar la coordinació del N<sub>3</sub> al complex Co(III).

### RESUMEN (castellano):

El desarrollo de nuevas metodologías sintéticas suficientemente versátiles y selectivas que permitan substratos cada vez más básicos y sin generación de subproductos es una de las principales motivaciones de la investigación en química. En este sentido, la aparición de los acoplamientos cruzados de paladio fue muy valorada hace ya unos años. No obstante, la funcionalización de C-H catalizada por metales de transición podría acontecer como una opción aún más eficiente y limpia, debida su alta selectividad y por no requerir de una prefuncionalización de los reactivos. Desafortunadamente, la mayoría de los protocolos se basan en metales de la segunda y tercera serie de transición. Aunque perfectamente funcionales, dichos metales se caracterizan por su gran toxicidad y escasez. Por eso mismo, actualmente se dedican grandes esfuerzos a trasladar la funcionalización de C-H a metales como Fe, Co, Ni o Cu.

El cobalto se mantuvo al margen de la investigación durante muchos años y su reactividad está aún por ser descrita. Aun así, ha demostrado poder actuar como sustituto del Rh en múltiples reacciones. En el QBIS-CAT, el grupo donde se ha realizado el presente estudio, se han hecho múltiples avances dentro de este campo. Siguiendo su línea de investigación, en este trabajo se busca estudiar la capacidad del Co(III) para formar enlaces de tipo aril-N partiendo de azidas de diferente naturaleza. Un macrociclo modelo ha sido usado como sustrato, el cual permite una activación del enlace aril-H y la formación de un complejo estable de Co(III). El uso de azidas como dadoras de N es también ventajosa, ya que se trata de una fuente limpia con N<sub>2</sub> como único subproducto, via formación de intermedios tipo Co(III)-nitreno.

La primera sección de este trabajo de final de grado se basa en reproducir la síntesis del ligando macrocíclico y del complejo de Co(III). Una vez obtenido, se ha testado su reactividad frente cuatro azidas; tres de orgánica, i una cuarta inorgánica. La proximidad relativa del grupo bencilo al nuevo enlace aril-N se ha identificado como un factor clave para que la funcionalización del Co(III)-C tenga lugar.

Paralelamente, para elucidar el mecanismo de reacción, se han buscado indicios de posibles intermedios de reacciones. Utilizando la (2-azidoetil)benzeno (**Az2**) y la (3-azidopropil)benzeno (**Az3**) se ha podido observar la formación de unas especies paramagnéticas, el espectro MS de las cuales sugiere la formación de complejos de Co(IV) inestables que evolucionan al producto esperado en bajas proporciones.

Finalmente, también se investigó la funcionalización del enlace Co(III)-C para formar el nuevo enlace C-N usando una azida sódica como azida inorgánica. Se realizó bajo distintas condiciones de reacción y estrategias, pero en todos los casos se observó la coordinación del N<sub>3</sub> al complejo de Co(III).

#### **ABSTRACT (English):**

More versatile and selective synthetic methodologies are highly desired and are one of the main reasons of chemistry research. In this context, Pd-catalyzed cross-coupling reactions have become a powerful and appreciated strategies for the functionalization of different molecules. However, direct C-H functionalization reactions could become an even more efficient and cleaner option. Unfortunately, these methodologies are mostly based on the second and third transition metals. Although, they are completely functional, these metals are very environmentally dangerous and their low abundance makes them very expensive. Therefore, the development of new methodologies based on first row transition metals such as Fe, Co, Ni and Cu is needed.

Among them, Co(III) had been unknown until six years ago, and its chemistry still remains quite non-understood. Even though, it has demonstrated its capability to act as Rh substitute in many reactions. Several contributions have been done with this metal by QBIS-CAT research group. Following their work, the preparation of two different Co(III) organometallic complex have been addressed via C-H activation, aiming to functionalize the C-Co(III) bond using several organic and inorganic azides to achieve the new C-N bond, via Co(III)-nitrene intermediates formation.

The first section of this work is based on the synthesis of the macrocyclic ligand and the Co(III) complex previously reported.

Secondly, we have explored its reactivity in front of three different organic azides. Only the product derived from the benzyl azide has been isolated and characterized. Several attempts have been performed on the formation of the corresponding product using (2-azidoethyl)benzene (**Az2**) and (3-azidopropil)benzene (**Az3**), however no product formation was achieved. The relative position of the benzyl group to the new aryl-N has been identified as a critical factor on these reactions, showing

reactivity for the **Az2** and **Az3**. This factor has allowed us to identify a possible Co(IV) complex, which could be an intermediate in these kind of reactions.

Finally, the functionalization of Co(III)-C bond to form a new C-N bond using a sodium azide as inorganic azide was also investigated. Several conditions and strategies have been performed, however in all the cases only the coordination of N<sub>3</sub> moiety on the Co(III) complex was observed.

**ABREVIACIONS:**

---

**°C:** graus Celsius

**AcOH:** àcid acètic

**Az1:** Benzil azida **Az2:** (2-azidoetil)benzè **Az3:** (3-azidopropil)benzè

**MeCN:** acetonitril

**aq:** aquós

**CDCl<sub>3</sub>:** cloroform deuterat **CD<sub>3</sub>CN:** acetonitril deuterat

**CoBr<sub>2</sub>:** bromur de cobalt (II)

**DCM:** diclorometà

**DMSO:** dimetil sulfòxid

**ESI-MS:** espectrometria de masses per ionització d'electrosprai (positiva si no s'hi indica el contrari).

**EtOAc:** acetat d'etil

**EtOH:** etanol

**HBr:** àcid bromhídric

**HRMS:** espectrometria de masses d'alta resolució

**IR:** infraroig

**MeOH:** metanol

**m/z:** relació massa càrrega

**TfOH:** àcid triflic

**TMB:** 1,3,5-trimetoxibenzè

**r.t.:** temperatura ambient

**RMN**

**<sup>1</sup>H-RMN:** ressonància magnètica nuclear de protó

**<sup>13</sup>C-RMN:** ressonància magnètica nuclear de carboni-13

**2D RMN:** ressonància magnètica nuclear bidimensional

**COSY:** espectroscòpia de correlació

**HMQC:** <<heteronuclear multiple-quantum correlation spectroscopy>>

**ÍNDEX**

---

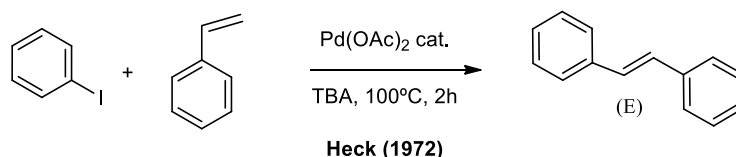
<b>1. INTRODUCCIÓ.....</b>	<b>4</b>
<b>2. OBJECTIUS.....</b>	<b>10</b>
<b>3. RESULTATS I DISCUSSIÓ.....</b>	<b>12</b>
<b>3.1 Reaccions amb les azides orgàniques.....</b>	<b>12</b>
<b>3.2 Reaccions amb l'azida sòdica.....</b>	<b>20</b>
<b>4. CONCLUSIONS.....</b>	<b>23</b>
<b>5. METODOLOGIA.....</b>	<b>25</b>
<b>5.1 Materials i mètodes.....</b>	<b>25</b>
<b>5.2 Instruments.....</b>	<b>25</b>
<b>5.3 Síntesi i caracterització del lligand L1-H.....</b>	<b>25</b>
<b>6. ÈTICA I SOSTENIBILITAT.....</b>	<b>29</b>
<b>7. AGRAÏMENTS.....</b>	<b>29</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>30</b>

## 1. INTRODUCCIÓ

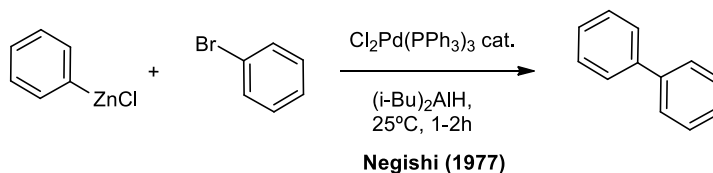
### 1.1 Introducció general

El desenvolupament de noves metodologies amb l'objectiu de sintetitzar molècules de forma més senzilla i eficient continua sent un repte important en la síntesi orgànica. Les reaccions d'acoblament creuat engloben un conjunt de reaccions catalitzades per metalls de transició permetent la formació de nous enllaços C-C i C-Heteroàtom. D'ençà les primeres contribucions als anys cinquanta, han esdevingut un conjunt de metodologies sintètiques extremadament útils a nivell farmacèutic i industrial.<sup>1,2</sup> En aquest context, diferents metalls de transició s'han estudiat per catalitzar reaccions d'acoblament creuat, tot i que, el pal·ladi ha estat el metall més utilitzat degut a la seva alta versatilitat i activitat catalítica. Diferents metodologies basades en l'ús de pal·ladi com a catalitzador s'han desenvolupat el llarg del anys, premiant amb el Premi Nobel del 2010 els seus principals impulsors (Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi i Akira Suzuki).<sup>3,4a-c</sup>

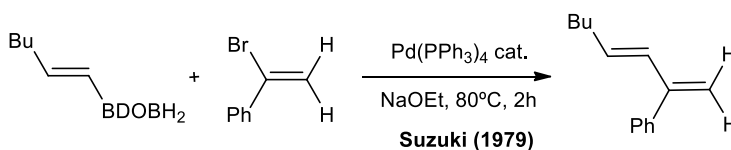
A Substitució estereoselectiva d'olefines amb halurs d'aril.



B Síntesi de diarils utilitzant organozincs i halurs d'aril catalitzada per Pd



C Acoblament estereoselectiu d'1-bromo alquens amb (E)-1-borans d'alquè (BDOB=1,3,2-benzadioxaboril)

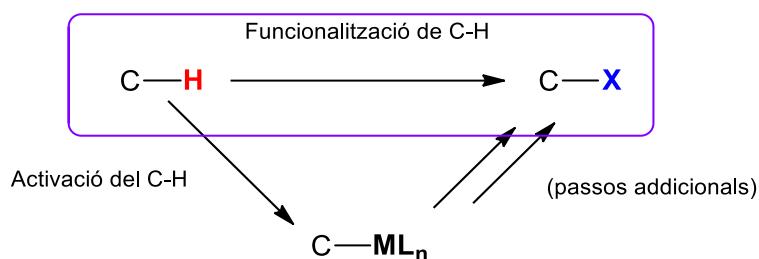


**Esquema 1** Reaccions d'acoblament creuat catalitzades per pal·ladi<sup>4a-c</sup>.

L'alt cost i la necessitat d'utilitzar substrats prefuncionalitzats, com per exemple halurs d'aril, han esdevingut els principals inconvenients que caracteritzen les reaccions d'acoblament creuat utilitzant pal·ladi com a catalitzador. Per aquest raó, l'estudi de noves metodologies més eficients ha estat un dels principals objectius en diferents grups de recerca. La activació d'enllaços C-H s'erigeix com una alternativa eficaç per a evitar aquesta prefuncionalització dels substrats. A diferència de les reaccions d'acoblament creuat, aquests processos permeten actuar directament sobre l'enllaç C-H que es vol funcionalitzar, tradicionalment considerat inert (100kcal/mol). L'activació d'aquest enllaç s'assoleix amb metalls de transició de la segona meitat del bloc d; elements amb *orbitals d* buits capaços de formar complexos coordinativament insaturats, que actuen d'intermedis catalítics.<sup>3</sup>



L'activació és un pas necessari de la funcionalització i cal, a més, que sigui selectiva en front al gran nombre de C-H en les molècules orgàniques.



**Esquema 2** Formació de complex organometàl·lic per a l'activació del C-H com a pas clau de la funcionalització.

En aquest context, el Pal·ladi ha estat també estudiat com a catalitzador per la formació de nous enllaços C-C i C-Heteroàtom a través de reaccions basades en la funcionalització d'enllaços C-H. Tot i que aquests protocols eviten la prefuncionalització del substrats, l'ús de metalls de la segona i tercera sèries de transició segueix sent una gran limitació ja que, els metalls 4d i 5d destaquen per una baixa abundància i alta toxicitat que n'encareix i limita l'aplicació.<sup>4,5</sup> De fet, molts d'ells podrien esgotar-se en cinquanta anys segons alguns models. És per això que els últims anys la investigació s'ha llençat en desenvolupar catalitzadors d'activació de C-H anàlegs als actuals però basats en els metalls de la primera sèrie de transició: Fe, Co, Ni i Cu; que són molt més abundants i, a més, biocompatibles.<sup>3,5,6</sup>

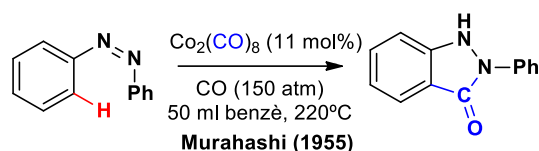
## 1.2 Activació d'enllaç C-H catalitzat per Cobalt

L'estudi de noves metodologies d'activació d'enllaços C-H amb metalls de la primera sèrie de transició ha revolucionat la química orgànica, originant alternatives al pal·ladi com a catalitzador. Concretament, la funcionalització directa d'enllaços C-H amb cobalt obre un camí de noves possibilitats en el disseny de metodologies tan eficients com les d'acoblament creuar de Pd, però molt més barates, amb major economia atòmica i un menor ús de substàncies damnosos per al medi ambient. L'activació de C-H amb Co(III) actualment experimenta un creixement exponencial, malgrat ser pràcticament desconeguda fins fa sis anys. De fet, la química catalítica dels metalls 3d en general resta molt poc desenvolupada. En gran part, es pot atribuir aquesta falta de maduresa a la dificultat per a estabilitzar i aïllar els intermedis catalítics que permetrien descriure els mecanismes de reacció.<sup>3</sup>

Quan es parla de la química catalítica de cobalt, se'n difereixen dos blocs: processos *low-valent* (el Co actua amb estats d'oxidació 0, +1 o +2) i els *high-valent* (+3). Com s'explica al llarg d'aquesta secció, el cobalt va començar amb una evolució més aviat discreta en el camp de les reaccions d'activació d'enllaços C-H, especialment pel Co(III). Actualment però, l'estudi d'aquestes reaccions utilitzant Co(III) s'ha convertit en un tòpic d'enorme interès, ja que ha demostrat poder realitzar amb èxit procediments només assolits amb Rh(III).<sup>3,7,8,9</sup> A més de ser una alternativa menys cara i menys contaminant, la seva menor electronegativitat en front al rodi dóna marge per a que el cobalt pugui tenir una química organometàl·lica pròpia, anant més enllà de ser només una alternativa.<sup>3</sup>

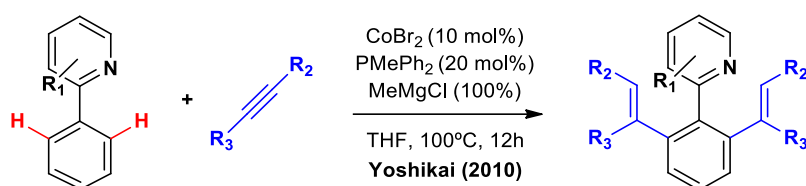
### 1.2.1 Inicis amb el Co(II):

El 1955, Murahashi va publicar un dels primers antecedents de la activació catalítica d'enllaços C-H catalitzada per cobalt. En l'article s'aconseguia obtenir ftalamides a través de l'activació de l'enllaç C-H utilitzant dicobalt. Aquesta aportació va ser la primera que demostrava la viabilitat del cobalt per aquets tipus de transformacions catalítiques.<sup>10</sup>



**Esquema 3** Carbonilació d'un enllaç C(sp<sup>2</sup>)-H, aromàtic, i hidroformilació del doble enllaç.

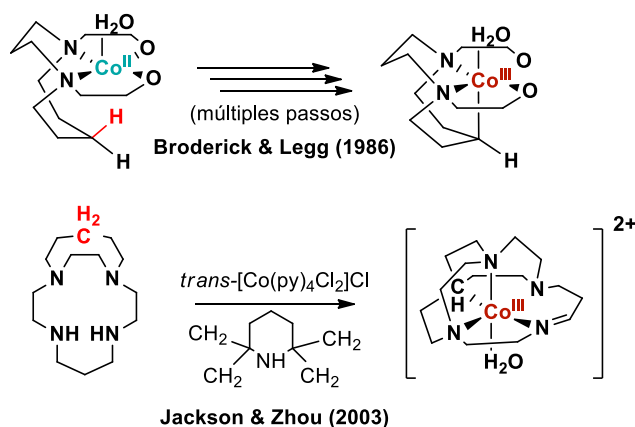
Arran de Murahashi, altres funcionalitzacions de C-H amb cobalt amb baix estat d'oxidació van anar apareixent durant els anys posteriors, en molts casos esdevenint mètodes sintètics útils i alternatius a metalls més pesants.<sup>3,11,12</sup> Per altra banda, el 2010, Yoshikai demostrà l'acoblament regioselectiu d'alquins amb aril piridines i imines assolint la formació d'olefines trisubstituïdes, sent aquest un dels exemples més rellevants. L'ús de CoBr<sub>2</sub> com a catalitzador demostrà l'habilitat del cobalt per a activar enllaços C-H, promovent-ne el seu estudi.<sup>13</sup>



**Esquema 4** Funcionalització de carbonis aromàtics, regioselectiva i amb sals de Co(II).

### 1.2.2 Funcionalització de C-H amb Co(III):

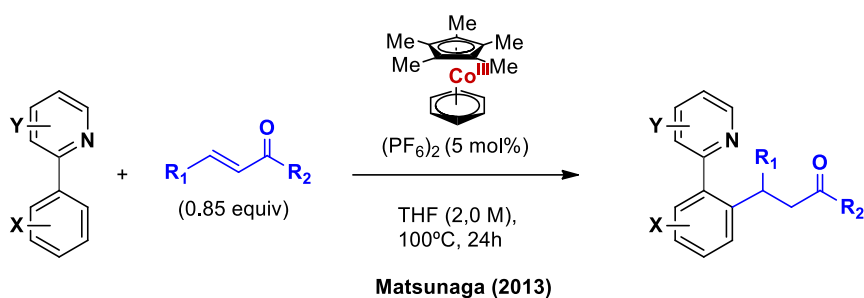
La funcionalització d'enllaços C-H utilitzant cobalt amb estat d'oxidació +3 va ser pràcticament ignorada durant anys. Entre finals del 1980 i principis del 2000, diferents complexos organometàl·lics de Co(III) van ser publicats, formats a partir de l'activació d'un enllaç C-H. Broderick i Legg, el 1986, van plantejar l'ús de macrocicles tetradentats (*Esquema 5*) que feien possible situar l'enllaç C-H a prop i orientat cap al centre metàl·lic.<sup>14</sup> Aquestes condicions permetien un entorn òptim per a una interacció agòstica significativa entre el C-H i el Co(III). Així, amb l'oxidació del complex de Co(II) inicial, de geometria piramidal de base quadrada, es podia formar un complex octaèdric estable amb enllaç C-Co(III). La caracterització del complex organometàl·lic de Co(III) on s'observa una interacció agòstica entre el Co(III) i el C-H (vermell) va demostrar que el Co(III) és el responsable de l'activació de l'enllaç C-H. Seguint aquesta mateixa estratègia, diferents complexos organometàl·lics de Co(III) han estat reportats per Jackson i Zhou.<sup>14,15,16</sup> (*Esquema 5*)



**Esquema 5** Alguns exemples de complexos de Co(III) estables.

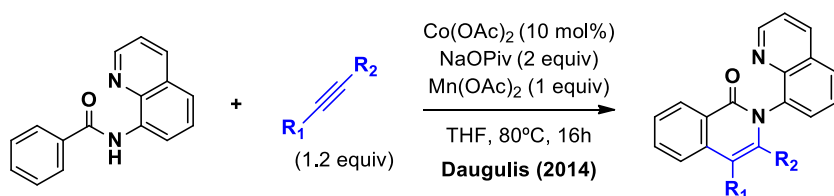
La síntesi i la caracterització d'aquests complexos organometàl·lics de Co(III) va obrir les portes a l'estudi de noves metodologies per a la formació de nous enllaços C-C, basades en l'activació d'enllaços C-H i utilitzant complexos de Co(III).

La catàlisi amb Co(III) com a tal neix fa només sis anys. Els complexos tipus Rh(III)\*Cp havien demostrat gran versatilitat per addicions nucleofíliques amb alta economia atòmica. Tanmateix, ja s'ha dit que es tracta d'un metall car i d'elevada toxicitat. Matsunaga, el 2013, va descriure el primer exemple d'arilació d'imines utilitzant cobalt com a catalitzador. Explorà diferents salts de Co(II) i Co(III) com també diferents complexos catiónics Cp\*Co(III) anàlegs als prèviament publicats utilitzant Rh (*Esquema 6*).<sup>3,7</sup> Aquest fet va demostrar la utilitat de complexos catiónics de Co(III) per funcionalitzar enllaços de tipus aril-H.



*Esquema 6* Arilació d'imines catalitzada per Co(III). Primera reacció catalítica de funcionalització de C-H amb Co(III). Alquilació en orto respecte la piridina (DG).

Tan sols un any després, Daugulis va reportar la funcionalització de l'enllaç C-H utilitzant acetat de cobalt(II), assolint l'acoblament de C(sp<sup>2</sup>)-H amb alquins.<sup>3,17</sup> A diferència de l'exemple prèviament citat, on s'utilitza directament el complex de Cp\*Co(III), en aquest últim es postula la formació de l'espècia organometàl·lica de Co(III) a través de l'oxidació del Co(II) gràcies a la presència d'un oxidant extern (Mn(OAc)<sub>2</sub>). Aquests dos exemples, demostren també la importància de l'ús de grups directors (GD) monodentats i bidentats com la piridina (Matsunaga, *Esquema 6*) i 8-aminoquinolina (Daugulis, *Esquema 7*)<sup>3,17</sup>

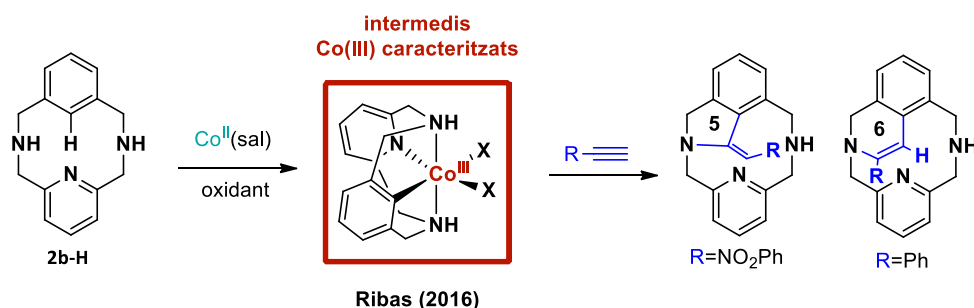


*Esquema 7* Ciclació d'alquins amb activació de C(sp<sup>2</sup>)-H partint de salts de Co(II).

Tan a Matsunaga com a Daugulis, se'ls atribueix el començament i actual èxit de la investigació de processos catalítics amb Co(III) per a l'activació de C-H. Diferents metodologies de funcionalització d'enllaços C-H per la formació d'enllaços C-C catalitzades per Co(III) s'han reportat durant els últims anys, on diferents intermedis d'aril-Co(III) han estat proposats. Tot i el gran avenç en aquesta àrea, l'elucidació del mecanisme de reacció d'aquestes transformacions segueix sent un repte.

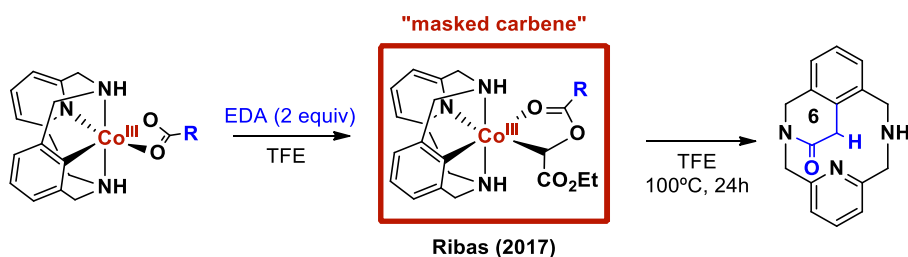
En aquest context, el 2016, Ribas va reportar la descripció sintètica i caracterització de diferents complexos aril-Co(III) a través de l'activació de l'enllaç aril-H.<sup>19</sup> L'ús d'un lligand macrocíclic de 12 unitats i tetradentat (*Esquema 8*) va fer possible l'estabilització de diferents complexos organometàl·lics aril-Co(III).<sup>18,19</sup> El mateix grup d'investigació ja havia demostrat que l'estratègia d'usar lligands macrocíclics similar havia estat molt útil per a estabilitzar altres metalls en estats d'oxidació elevats.<sup>20</sup> A més, també s'hi va avaluar la reactivitat d'aquests complexos de Co(III) en

front diferents alquins terminals. La reactivitat observada suggereix clars indicis que, en el mecanisme de l'anul·lació d'alquins per activació de C(sp<sup>2</sup>)-H amb Co(II), hi participa un intermedi aril-Co(III). A causa de la geometria octaèdrica del complex de Co(III), molt més favorable per al metall que l'assolida amb la 8-aminoquinolina, el macrocicle va permetre establir prou l'intermedi de Co(III) com per poder-ne fer una caracterització exhaustiva (*Esquema 8, vermell*).<sup>18</sup>



*Esquema 8* Reacció d'anul·lació d'alquins a través d'activació de C(sp<sup>2</sup>)-H utilitzant sals de Co(II). En lila, intermedi estable aril-Co(III) completament caracteritzat.

L'any següent, el mateix grup va publicar un altre article on se seguia explorant la reactivitat del complex aril-Co(III) prèviament descrit, però en aquest cas utilitzant diazo ester (EDA) com a parella d'acoblament. Diferents amides cíclics van ser reportades com a producte de la reacció.<sup>19</sup> Com s'ha comentat anteriorment, l'ús d'aquests macrocicles model faciliten l'establiment de complexos organometàl·lics amb alts estats d'oxidació. En la mateixa línia, diferents intermedis de tipus carbenoide van ser aïllats i caracteritzats (*Esquema 9, color vermell*), els quals en presència d'un àcid de Lewis en TFE escalfant durant 24 h, donaven el producte final. A més a més, estudis teòrics van permetre evidenciar que la formació del C-C es feia en condicions molt similars a una S<sub>N</sub>2, però intramolecularment i entorn al metall central. Durant aquest estudi també es va constatar la gran influència d'àcids de Lewis i espècies protonades sobre el rendiment de reacció.

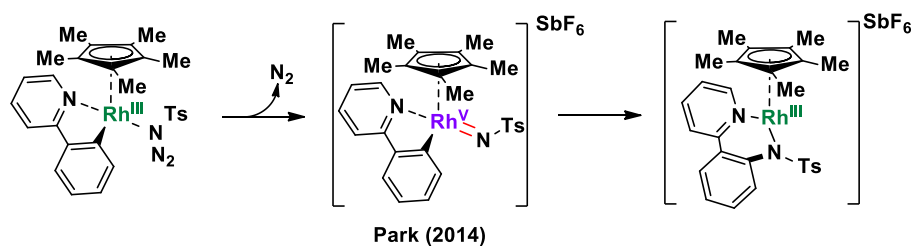


*Esquema 9* Intermedi cis-aril-Co(III)-alquil, carbè emmascarat (lila), completament caracteritzat (XRD, EXAFS, RMN, DFT).

### 1.3 Azides com parell d'acoblament

Els derivats d'anilina, compostos aril-N, són de gran interès sintètic en farmacologia i desenvolupament de materials.<sup>21,22</sup> L'activació de C(sp<sup>2</sup>)-H utilitzant Rh com a catalitzador ha demostrat ser una alternativa més verda als procediments típicament emprats a nivell industrial per a formar enllaços C-N, els quals requereixen (pseudo)halurs com a reactius de partida (aminació de Buckwald-Hartwig).<sup>23</sup>

Seguint la línia de desenvolupament de metodologies més netes, s'ha vist una gran utilitat en emprar azides com a font de nitrogen, ja que en les funcionalitzacions d'enllaços C-H únicament generen nitrogen gas ( $N_2$ ) com a subproducte. En diferents estudis mecanístics de formació de C-N amb Rh(III) s'ha pogut constatar un mecanisme on la formació de l'enllaç no és concertada i passa per un intermedi nitrè.<sup>21</sup> Fer possible aquestes transformacions utilitzant cobalt com a catalitzador seria encara més beneficiós, degut als avantatges de fer servir metalls de la primera sèrie de transició. Malauradament, la reactivitat del Co en aquests procediments segueix sent molt poc coneguda.<sup>3,21,22</sup>



**Esquema 10** Intermedi  $Rh(V)$ -nitrè proposat en una formació de C-N amb activació del C-H via  $Rh(III)$ .

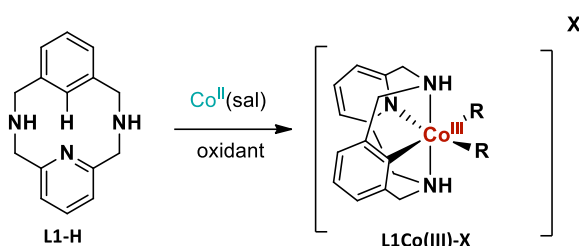
## 2. OBJECTIUS

Els compostos amb enllaç aril-N, els quals s'engloben dins el derivats d'anilina, són llargament presents en compostos biològics valuosos. A més a més, també tenen certes característiques que els fa interessants per a l'indústria farmacèutica i el desenvolupament de materials. Això mateix ha fet que la formació d'aquests enllaços de forma més selectiva, eficient i neta hagi esdevingut un dels tòpics dominants en la recerca de la síntesi orgànica els últims anys. D'entre les diferents estratègies proposades, hi destaca l'activació de C-H com a via selectiva i catalítica. Malauradament, a aquests processos, hi predomina l'ús de Rh i d'altres metalls de la segona i tercera sèrie de transició. El proper pas és el d'aconseguir traslladar aquestes metodologies a metalls més abundants i assequibles com el Co, la química catalítica del qual resta molt desconeguda.

En aquest treball es pretén avaluar la viabilitat del Co(III) com a catalitzador a l'hora de formar aril-N per activació de C-H, emprant azides com a font de nitrogen. A més, és fa servir com a substrat el macrocicle model emprat en estudis anteriors del grup de recerca QBIS-CAT, mencionats prèviament.

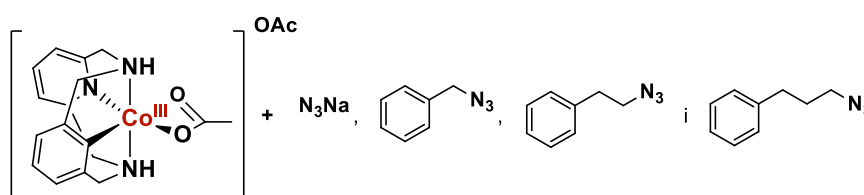
Amb aquest fi, els objectius es divideixen en els següents punts:

### -Síntesi del lligand i el complex de Co(III):



Esquema 11 Macrocicle model i complex de Co(III).

### - Explorar la reactivitat del complex de Co(III) amb azides orgàniques o inorgàniques:



Esquema 12 Complex de Co(III) amb les azides testades.

## OBJECTIVES (English)

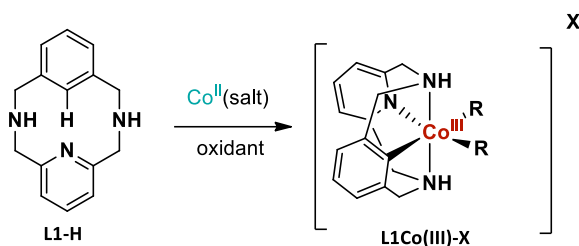
As explained in the introduction, N-contained compounds are important molecules present in many appreciated biological compounds with applications in different areas such as pharmaceutical industry and material science. Therefore, the formation of this bonds in a more selective, efficient and cleaner manner has become a hot topic in the last decades. The C-H activation processes has emerged as a valuable tool for the formations of new aryl-N bonds, although the different methodologies reported are based on second and third transition metal catalysis. Therefore, it is

desirable to develop new sustainable methods for the formation of aryl-N bonds via C-H functionalization. On this aspect, QBIS-CAT group reported the use of macrocyclic ligands able to stabilize several Co(III) organometallic species which are a key intermediates in alkyne insertion reactions as well as using diazo esters as coupling partner.

This work aim to explore the viability of cobalt as catalyst for aryl-N bond formation reactions via C-H activation, using azides as a source of nitrogen. Furthermore, to better understand the formation of a new aryl-N bond, the use of macrocyclic model substrate make easier to trap some intermediates in the reaction, as it has been reported previously by Ribas.

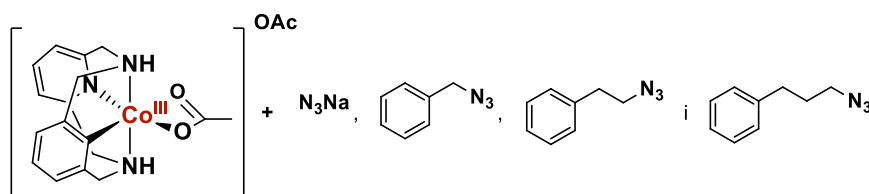
This project is divided in the following parts:

**-Synthesis of ligand (L<sub>1</sub>-H) and Co(III) complexes ((L<sub>1</sub>-Co(III)-X):**



Scheme 1 Macrocyclic ligand and Co(III) complex

**- Evaluation of the Co(III) complexes in front of organic and inorganic azides and try to observe some reaction intermediates and try to observe some reaction intermediates.**



Scheme 2 Co(III) complex and the studied azides.

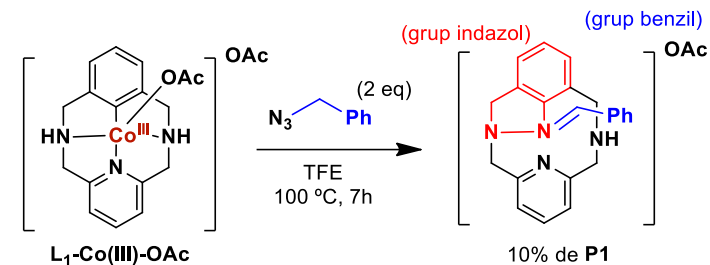
### 3. RESULTATS I DISCUSSIÓ

Els compostos aril-N són molt preuats com *building-blocks* en el camp de la farmacèutica i materials. Els mètodes de síntesi d'activació de C-H mediats per metalls han constatat notables avantatges en quan a condicions de reacció més suaus, selectivitat i eficiència atòmica. Típicament catalitzats per metalls poc abundants i de vegades tòxics, aquests processos estan sent replantejats amb els metalls més avantatjats de la primera sèrie de transició. Seguint la lineal d'investigació entorn a la química catalítica del Co(III), encara molt recent, es van realitzar els següents estudis per a intentar incidir més llum en la seva reactivitat amb les azides.

Les azides actuen com a font de nitrogen per a la formació d'enllaç aril-N, alliberant nitrogen gas com a únic subproducte. Amb l'objectiu d'estudiar la formació d'un nou enllaç C-N i d'aprofundir en la comprensió del mecanisme de reacció amb la detecció d'intermedis, es van avaluar quatre azides de diferent naturalesa.

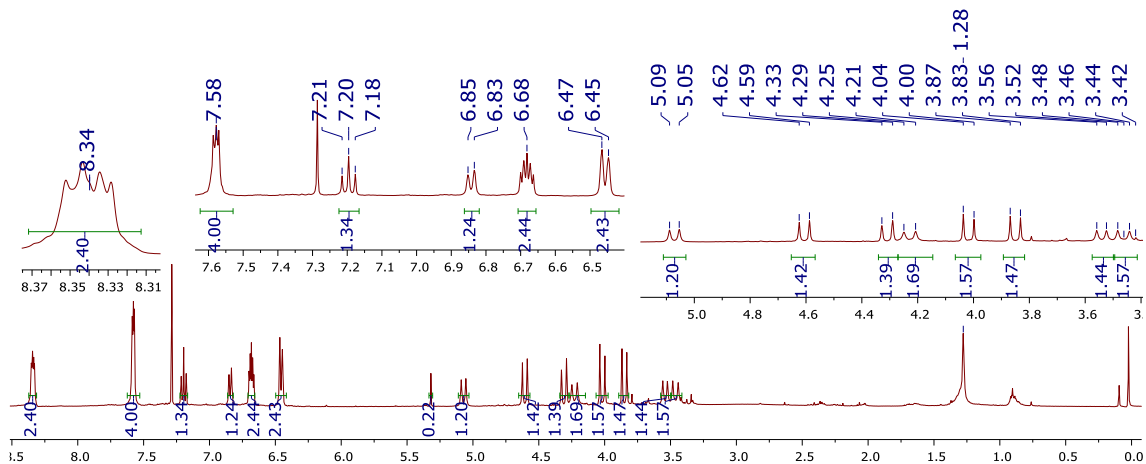
#### 3.1 Reaccions amb les azides orgàniques:

##### 3.1.1 Benzil azida:



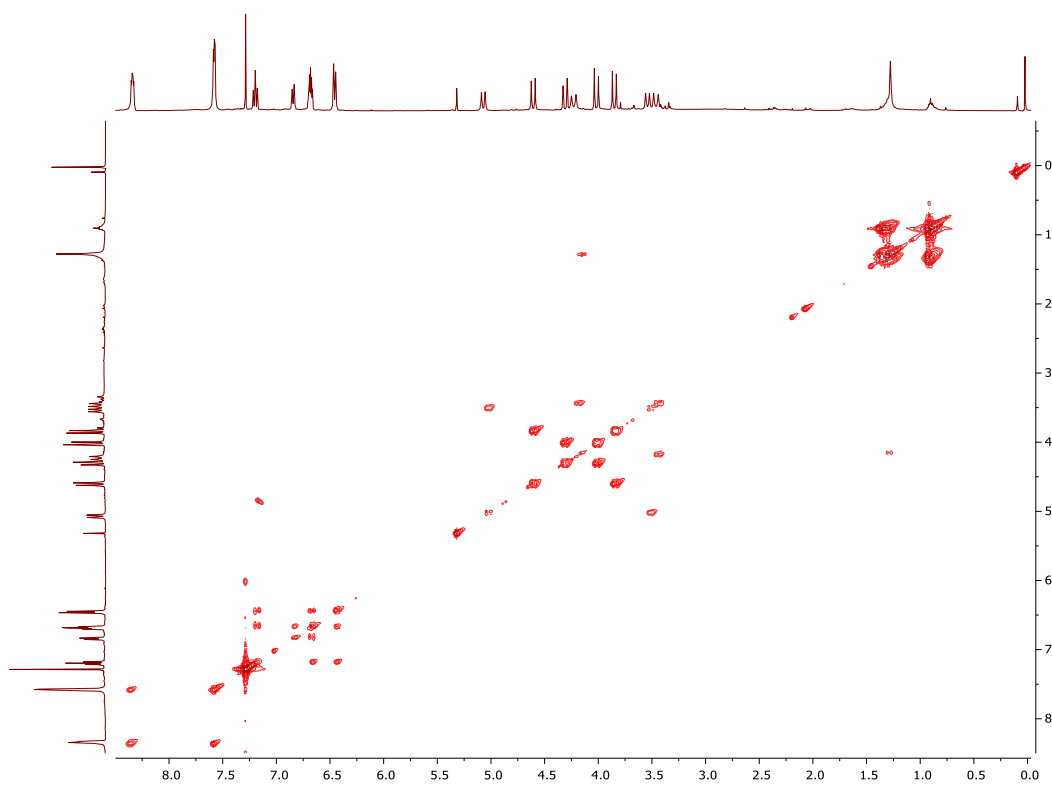
Esquema 13 Reacció complex **L1Co(III)OAc** amb benzil azida (**BzAz**).

La **benzil azida** (2eq) es va fer reaccionar amb el complex **L1-Co(III)-OAc** (prèviament sintetitzat) a 100°C, utilitzant trifluoroetanol (TFE) com a dissolvent i durant diferents temps de reacció. Després d'optimitzar el temps de reacció es va observar una conversió total respecte el complex Co(III)OAc a 7 hores de reacció. L'ESI-MS del cru de reacció va mostrar un pic majoritari de  $m/z$  341(+1), fent evident la formació d'un nou compost. Per tal de identificar i aïllar el producte format, es van provar diferents tècniques i condicions (columna cromatogràfica i cristal·litzacions). El producte va ser purificat per cristal·lització de doble capa ( $\text{CHCl}_3$ :pentà). Els espectres 1D i 2D-RMN (*Espectre 1, 2 i 3*) indiquen la funcionalització de l'enllaç  $\text{Csp}^2\text{-H}$  i la formació d'un nou anell tipus indazol (**P1-OAc**). La gran solubilitat del producte **P1-OAc** en front diferents dissolvents va fer impossible la formació de cristalls, quedant dissolt en la fase líquida de les cristal·litzacions com s'explica a continuació.

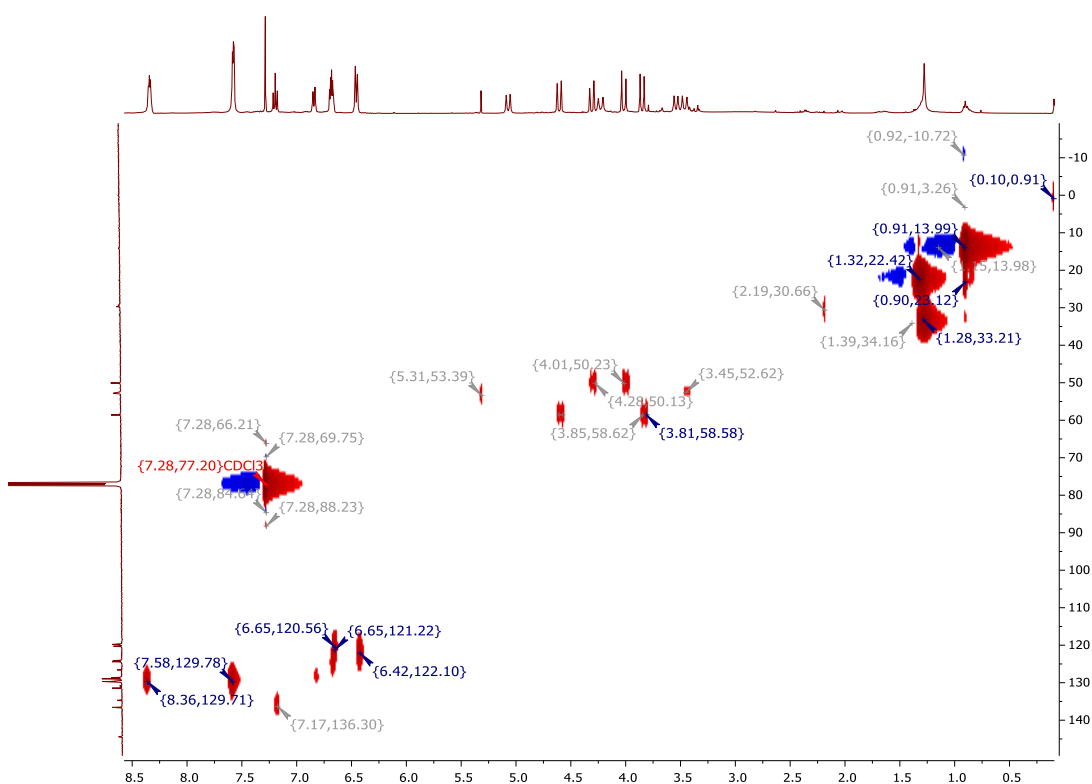


Espectre 1  $^1\text{H}$ -RMN del producte **P1-OAc**.





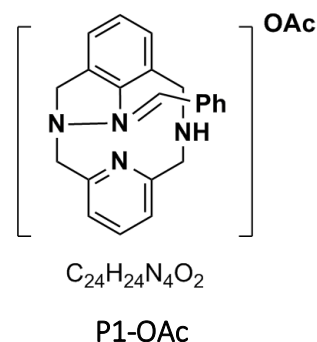
Espectre 2 1H-1H COSY del producte P1-OAc.



Espectre 3 1H-13C HSQC del producte P1-OAc.

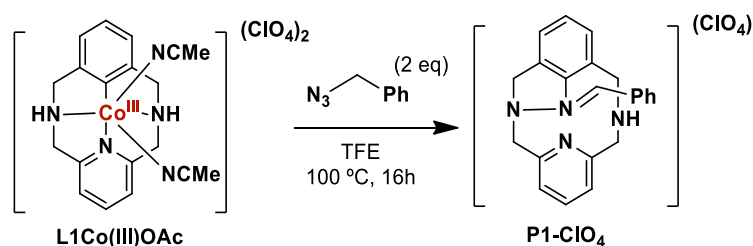
**P1-OAc:**

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm);  $\delta$ : 8.3 (m, 2H), 7.6 (m, 4H), 7.2 (t,  $^3J_{\text{H}} = 7.6$ , 1H), 6.8 (d,  $^3J_{\text{H}} = 7.32$ , 1H), 6.68 (m, 2H), 6.4 (d,  $^3J_{\text{H}} = 7.56$ , 2H), 5.0 (d,  $^2J_{\text{H}} = 13.8$ , 1H), 4.6 (d,  $^2J_{\text{H}} = 14.68$ , 1H), 4.30 (d,  $^2J_{\text{H}} = 15.4$ , 1H), 4.22 (d,  $^2J_{\text{H}} = 16.7$ , 1H), 4.01 (d,  $^2J_{\text{H}} = 15.4$ , 1H), 3.8 (d,  $^2J_{\text{H}} = 14.68$ , 1H), 3.53 (d,  $^2J_{\text{H}} = 13.8$ , 1H), 3.45 (d,  $^2J_{\text{H}} = 16.7$ , 1H) + 1NH.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm);  $\delta$ : 163.8 (s, 1C=O de l'OAc), 158.2 (1C), 156.23 (1C), 144.4 (1C), 136.6 (1C), 134.7 (1C), 131.5 (1C), 130.8 (1C), 129.71 (2C), 128.98 (2C), 128.66 (1C), 126.62 (1C), 124.42 (1C), 124.18 (1C), 120.29 (1C), 119.81 (1C), 58.62 (1C), 52.86 (1C), 52.72 (1C), 50.09 (1C), 29.71 (1C, OAc).

**Purificació del producte i intents de cristal·lització:**

Diverses estratègies van ser realitzades per a cristal·litzar el producte **P1-OAc**. Tal com s'ha comentat anteriorment, el principal problema observat és la gran solubilitat del **P1-OAc**. Dues estratègies basades en canvi de contra-íó es van seguir per tal de fer el producte menys soluble:

1. Primerament s'optà per un *canvi de contra-íó* del **P1-OAc**. Es va escollir l'hexafluorofosfat de potassi ( $\text{KPF}_6$ ). Aquest és soluble en acetonitril, igual que el producte **P1-OAc**, per altra banda, l'acetat de potassi ( $\text{KOAc}$ , sal que es forma en el bescanvi) és insoluble amb acetonitril. Així doncs, el producte **P1-OAc** es va dissoldre en la mínima quantitat d'acetonitril i seguidament es va afegir un excés de  $\text{KPF}_6$ . Es van provar diferents condicions com escalfar el cru de reacció i/o allargar el temps de reacció, en cap cas s'hi va observar precipitat. Per tal de confirmar que el producte **P1-PF<sub>6</sub>** no s'havia format es va realitzar un  $^{19}\text{F}\{\text{H}\}$ -RMN de la solució, on només es va observar un únic pic corresponent a la sal de  $\text{KPF}_6$ .
2. Per altra banda, per tal de tenir el producte **P1** amb un altre contra íó, es va seguir una estratègia diferent, on es va sintetitzar el complex l'**L1-Co(III)(NCMe)<sub>2</sub>(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>**. Aquest complex també havia sigut descrit prèviament pel grup d'investigació<sup>18</sup> i es caracteritzava per tenir una gran facilitat per a cristal·litzar (condicions de síntesi de complex descrites a la *Metodologia*).

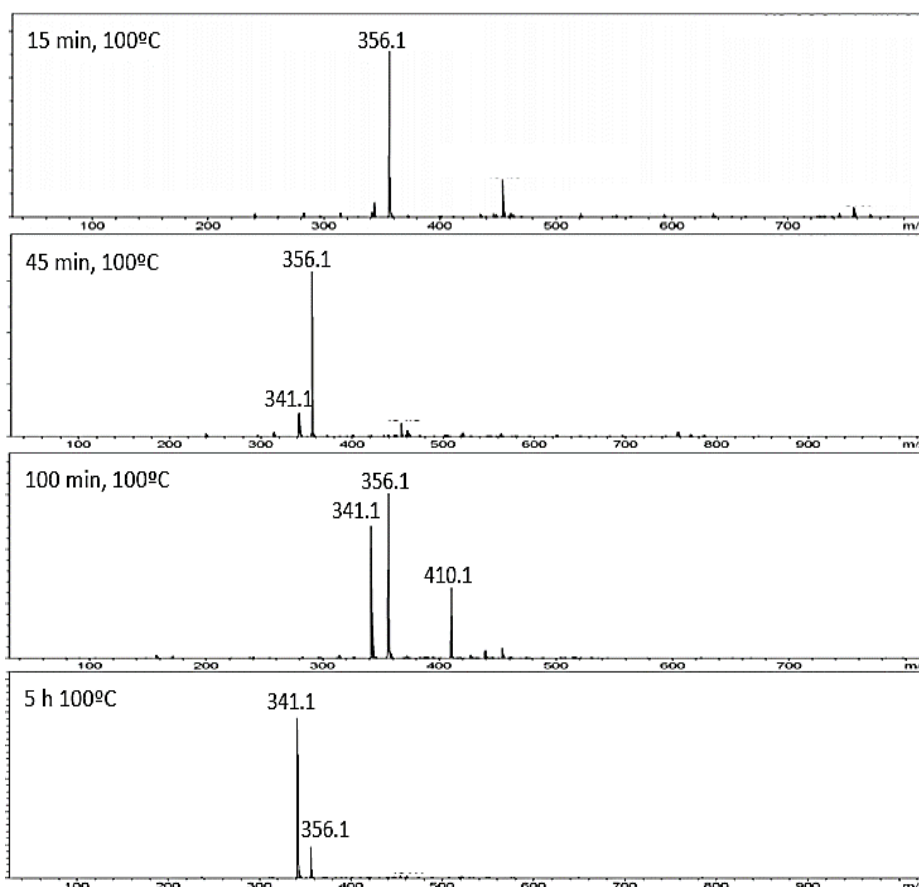


*Esquema 14* Reacció complex **L1-Co(III)(MeCN)<sub>2</sub>** amb l'azida benzílica (**BzAz**).

La reacció es va fer amb benzilazida (2eq) a 100°C durant 16 hores, *Esquema 14*. El cru de reacció es va analitzar per  $^1\text{H-RMN}$  i ESI-MS, confirmant la formació del mateix producte d'anell indazol i amb  $m/z$  de 341.2(+1). Tot i que ara el producte no era soluble en  $\text{CHCl}_3$ , després de diferents intents no va ser possible la seva cristal·lització.

**Intermedis de la reacció:**

Entendre el mecanisme de reacció i identificar els corresponents intermedis és de gran importància per tal de fer una reacció més eficient. Com s'ha comentat anteriorment, l'ús de substrats models permeten la estabilització de complexos organometàl·lics en diferents estats d'oxidació, així com estabilitzar possibles intermedis. Per tal d'intentar detectar una espècie intermèdia entre el complex **L1-Co(III)OAc** i el producte **P1-OAc** es va repetir les reaccions amb temps de reacció menors; analitzant els cruds de reacció per ESI-MS. Per als temps més curts de 15 i 45 minuts (*Espectre 4 a i b*) es va obtenir el pic majoritari corresponent al complex de Co(III) de partida,  $m/z$  356(+1), juntament amb un pic minoritari que correspon el producte **P1**,  $m/z$  341.2(+1). Augmentant el temps de reacció a 100 min (*Espectre 4 c*) s'incrementa la proporció de producte. Finalment amb 5 hores de reacció (*Espectre 4 d*) la formació del producte és pràcticament total.

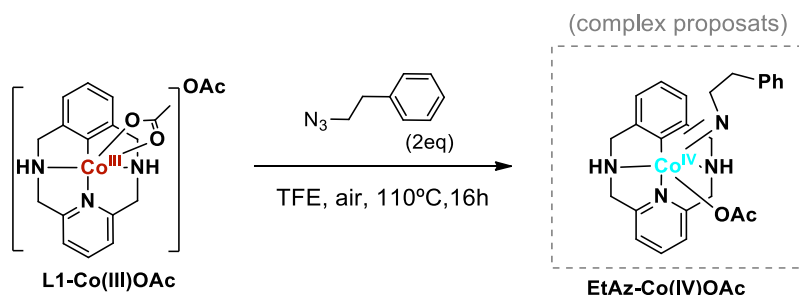


**Espectre 4** ESI-MS de la reacció del complex de Co(III) i la benzil azida a diferents temps.

Malgrat disminuir el temps de reacció, no es va obtenir cap indicati que pugui relacionar-se amb un possible intermedi. Així doncs, sembla ser que la funcionalització s'aconsegueix molt ràpidament i que els intermedis tenen un temps de vida molt curt.

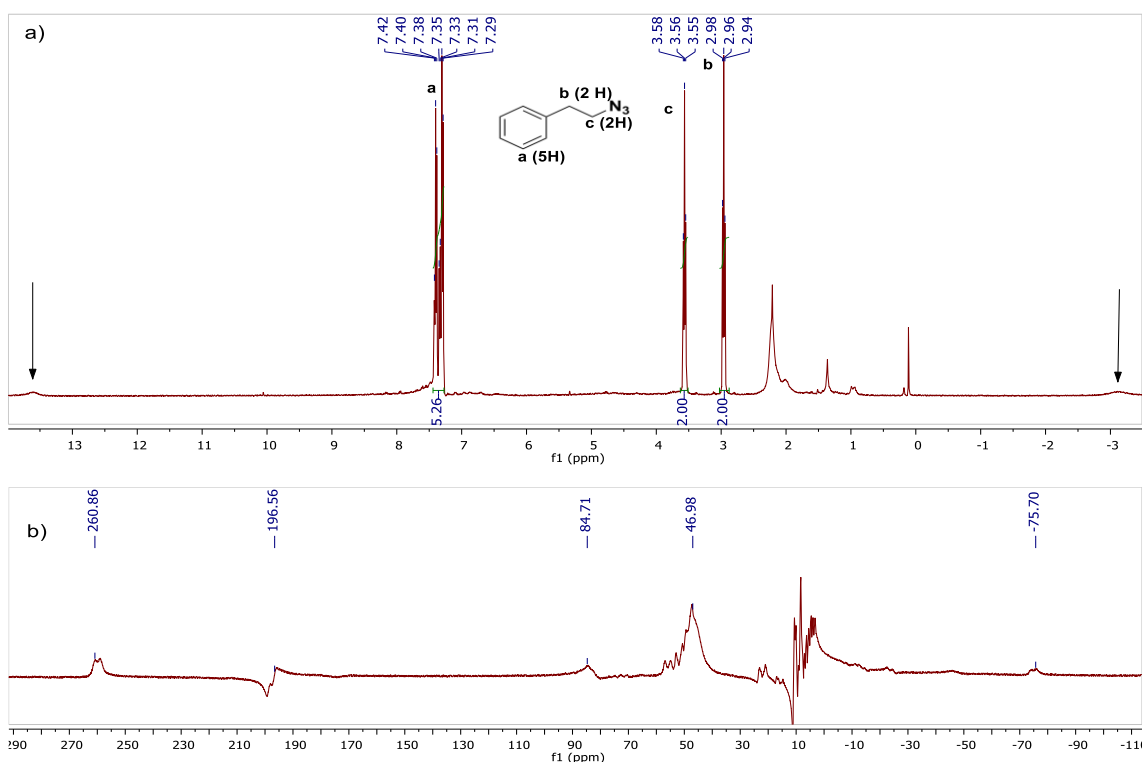
### 3.1.2 (2-azidoetil)benzè (Az2)

L'(2-azidoetil)benzè (**Az2**) i la (3-azidopropil)benzè (**Az3**) van ser sintetitzades al laboratori a partir dels corresponents bromurs i azida sòdica (síntesi descrita a l'apartat 5.5 *Síntesi de les azides*).



*Esquema 15* Reacció complex **L1-Co(III)OAc** amb l'(2-azidoetil)benzè (**Az2**).

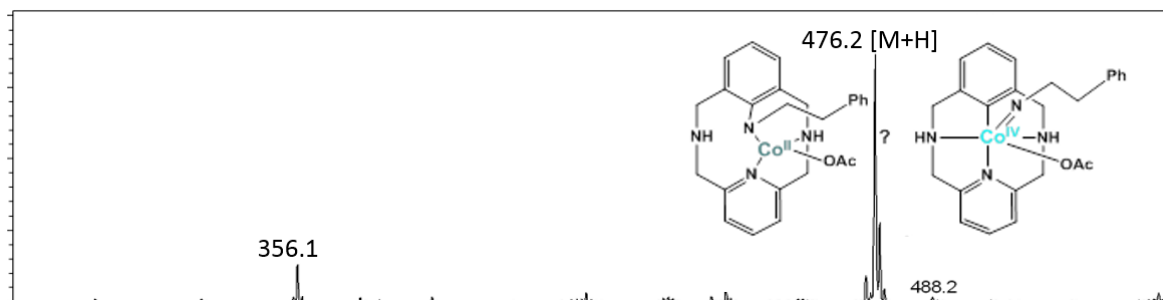
L'(2-azidoetil)benzè (**Az2**) es va fer reaccionar amb el complex d'**L1-Co(III)OAc** TFE; 110°C durant 16 hores. El cru de reacció es va analitzar per ressonància magnètica nuclear (RMN). El  $^1\text{H}$ -RMN del cru de reacció (l'*Espectre 5 a*) no va mostra cap senyal significatiu més enllà d'excés d'azida. A més a més, es va observar pics en la zona paramagnètica suggerint la formació d'un complex paramagnètic (*Espectre 5 b*).



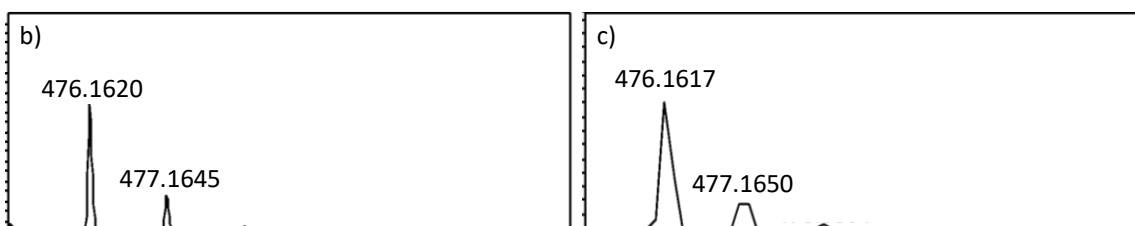
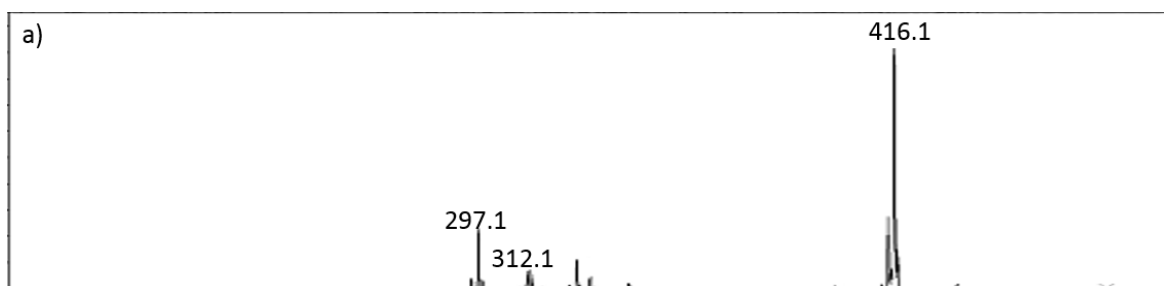
*Espectre 5* Espectres  $^1\text{H}$ -RMN corresponents al cru de reacció: a) diamagnètic i b) paramagnètic.

Per tal de descobrir la naturalesa d'aquesta espècia paramagnètica, es va analitzar la mostra per ESI-MS on es va poder observar un pic majoritari  $m/z$  476 (+1) a més a més del pic  $m/z$  356(+1) que correspon al complex organometàl·lic de partida **L1-Co(III)OAc**. Al ser el complex de partida **L1-Co(III)OAc** diamagnètic, es dedueix que l'espècie de  $m/z$  476(+1) podria ser el responsable de l'espectre paramagnètic. Se li van assignar inicialment dues possibles estructures de Co(II) i de Co(IV) (*Espectre 6*). Per tal de elucidar l'estructura d'aquest possible complex de cobalt es va fer un MS-MS del pic  $m/z$  476 (*Espectre 7 a*). Estudiant els trencaments obtinguts del pic, la proposta del complex

amb Co(IV) es va considerar la més adient. També es van comparar el masses del producte per HRMS amb la massa teòrica, obtenint  $m/z$  molts similars (*Espectre 7 b i c*).

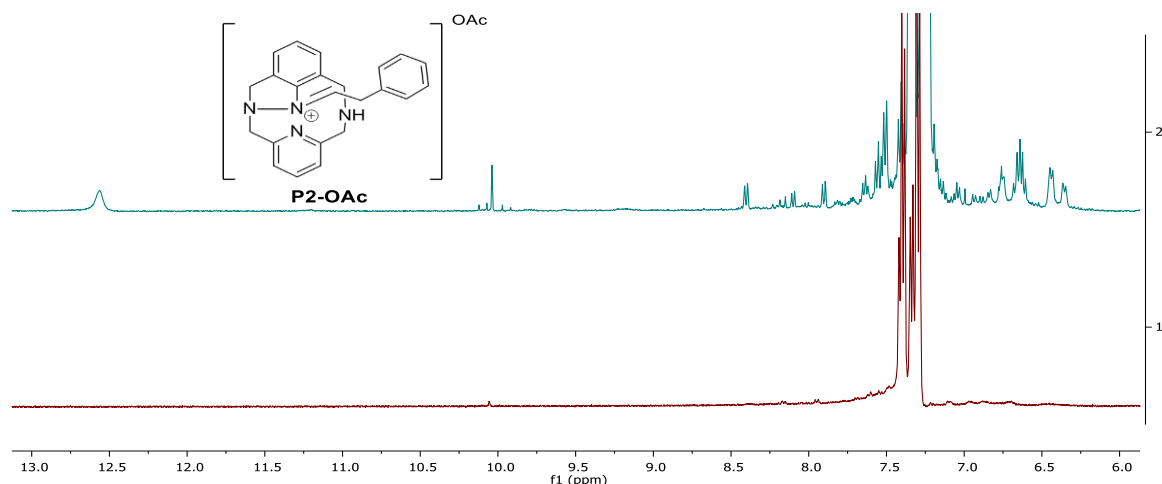


*Espectre 6* ESI-MS del cru de reacció amb l'**Az2**.

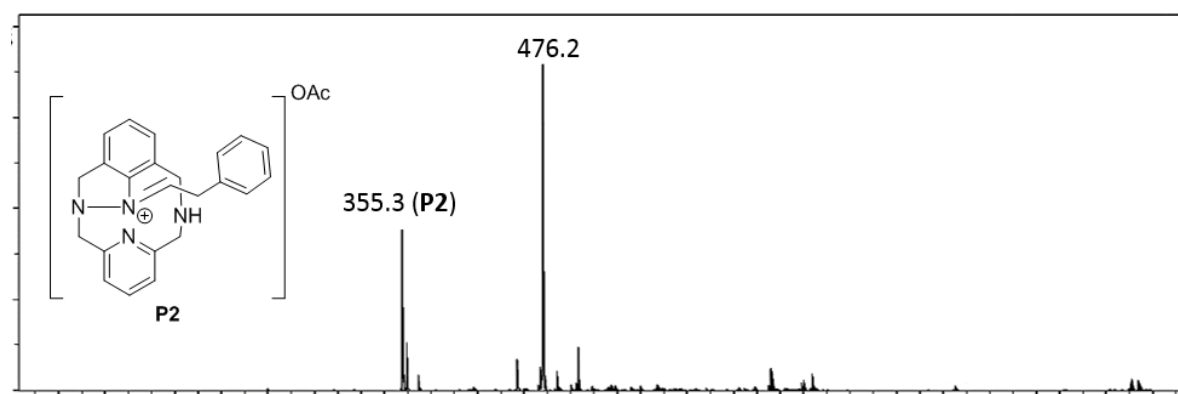


*Espectre 7 a)* MS-MS del pic  $m/z$  476(+1) i estructures proposades per a cada pic. *b)* HRMS del producte. *c)* Espectre de masses teòric.

Per tal d'aïllar i identificar el complex format, es va realitzar una cristal·lització de doble capa (DCM:n-pentà). Degut a la gran solubilitat observada en el **P1-OAc**, es va analitzar per RMN el sobrenedant de la cristal·lització, on inesperadament es va observar un increment de pics a la zona diamagnètica (*Espectre 8*). El corresponent espectre d'ESI-MS va mostrar una nova massa de  $m/z$  355(+1) (*Espectre 9*). Aquesta massa és rellevant perquè correspondria al producte **P2-OAc**, homòleg al **P1-OAc** obtingut. Aquest fet, suggereix la formació d'una possible espècia intermèdia que evoluciona al **P2-OAc**.



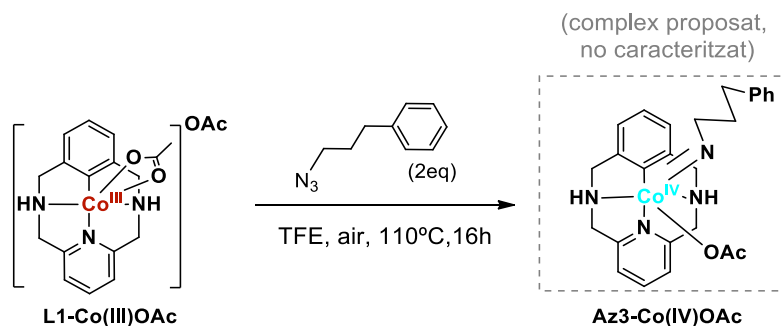
**Espectre 8** Comparativa  $^1\text{H}$ -RMN de la reacció amb la **Az2**, del cru abans de la cristal·lització (vermell) i de la fase líquida després de la cristal·lització i una setmana a la nevera (blau).



**Espectre 9** ESI-MS de la fase líquida després d'una setmana a la nevera.

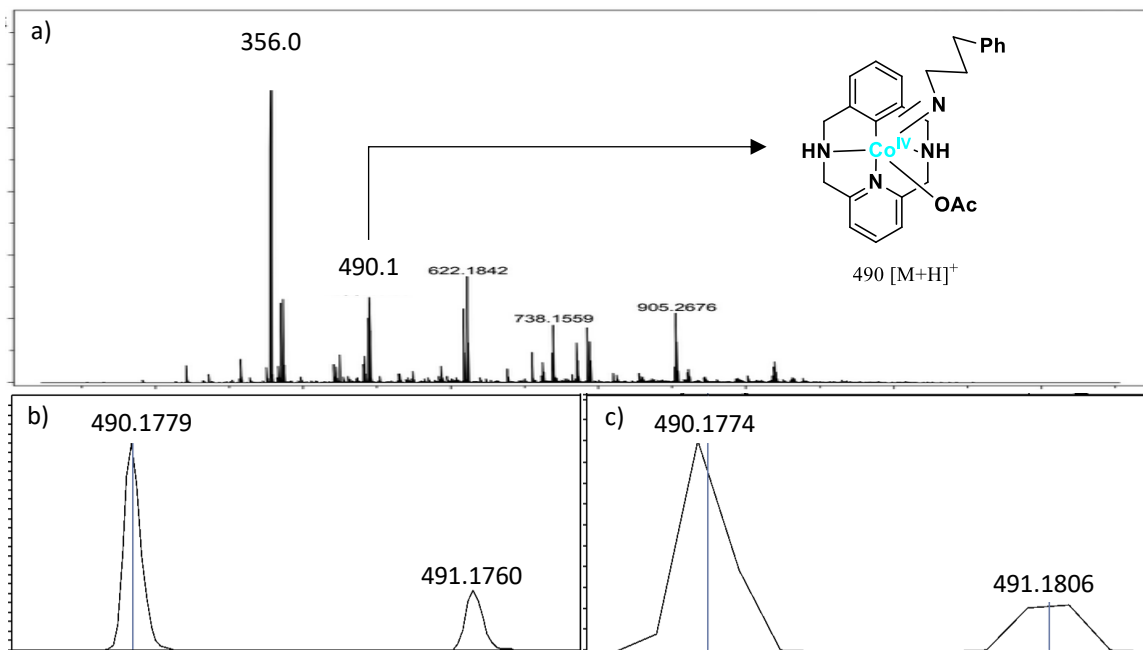
### 3.1.3 (3-azidopropil)benzè (Az3)

Els resultats obtinguts utilitzant la (2-azidoetil)benzè com a parella d'acoblament suggereixen que la funcionalització de l'enllaç C-H i la posterior ciclació és més lenta que utilitzant la benzil azida. Aquests també semblen indicar que el nombre de carbonis que hi ha entre la azida i l'anell aromàtic influencia en la reactivitat. Per aquesta raó, és va procedir a sintetitzar i estudiar la (3-azidopropil)benzè, on s'espera una reactivitat més lenta.



**Esquema 16** Reacció complex **L1-Co(III)OAc** amb la (3-azidopropil)benzè (**Az3**).

Seguint el mateix procediment que amb l'**Az2**, es va fer reaccionar l'**Az3** utilitzant **L1-Co(III)OAc** en TFE; 110°C durant 16 h de reacció. L'espectre va tornar a mostrar senyals paramagnètiques, amb senyals per sobre els 250ppm. Aquest comportament homòleg a l'**Az2** fan pensar en un possible intermedi de Co(IV). Tot i que no confirmat, aquesta idea es veu reforçada per l'espectrometria de masses d'alta resolució (HRMS) (*Espectre 10 a*), on s'observa un pic amb  $m/z$  490(+1) que resulta ser la massa corresponent a l'intermedi [**Az2-Co(IV)OAc + H<sup>+</sup>**] més 14 $m/z$  del -CH<sub>2</sub>-. També es van comparar el masses del producte per HRMS amb la massa teòrica, obtenint  $m/z$  molts similars (*Espectre 10 b i c*).

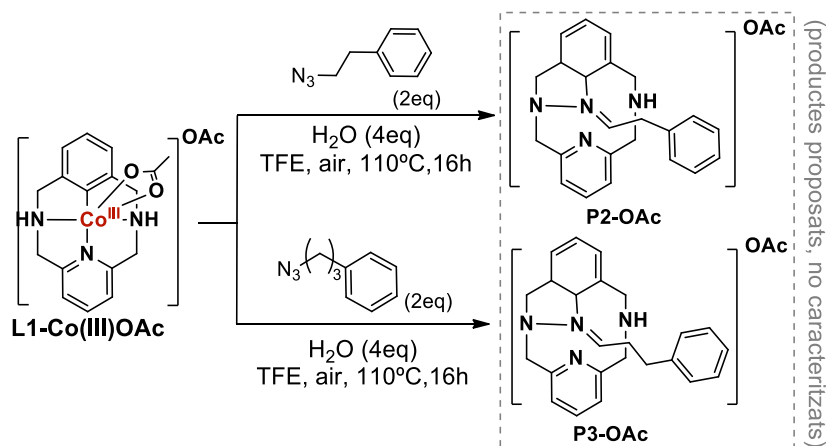


**Espectre 10 a)** ESI-MS del cru de la reacció **Esquema 6. b)** HRMS del producte. **c)** MS teòric.

La formació de l'enllaç C-N només s'ha aconseguit utilitzant la benzil azida com a parella d'acoblament amb un rendiment baix (10% de **P1-OAc**). Gràcies als diferents espectres bidimensionals i l'anàlisi ESI-MS suggereixen la formació d'un nou enllaç aril-N i la posterior ciclització amb l'amina formant un anell de cinc àtoms. S'ha observat una influència en la reactivitat en funció del nombre de -CH<sub>2</sub>- entre el fenil i l'azida. En el cas de l'**Az2** s'ha observat un compost paramagnètic que podria resultar de la coordinació de l'azida en el **L1-Co(III)OAc** formant un complex paramagnètic de Co(IV) (**Az2-Co(IV)OAc**) que semblaria correspondre a un intermedi previ a la formació del C-N. El mateix s'ha observat per HRMS en l'**Az3**, tot i que amb més complex de partida, suggerint que la reactivitat amb aquesta azida és encara més lenta.

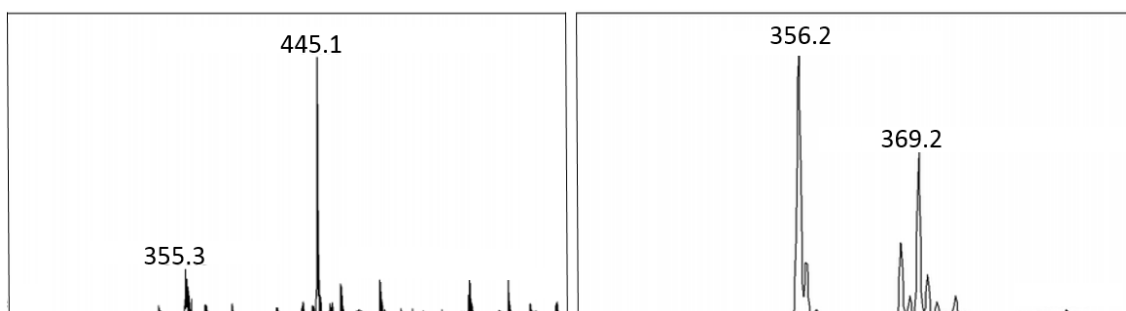
### 3.1.4 Formació de l'aril-N més directa

La lenta reactivitat de les azides orgàniques **Az2** i **Az3** va permetre captar espècies paramagnètiques que semblen ser de Co(IV) i correspondre a intermedis en la formació de l'enllaç aril-N. Com s'ha comentat anteriorment, Ribas i col·laboradors van publicar la reactivitat d'aquest complex de Co(III) en front diferents diazo èsters. Es va observar que la presència d'àcids de Lewis com per exemple H<sub>2</sub>O millorava la reactivitat obtenint un rendiment més alt. Amb l'objectiu de formar i caracteritzar els productes orgànics de la reacció utilitzant la (2-azidoetil)benzè i la (3-azidopropil)benzè, es va repetir les reaccions afegint 4 equivalents d'aigua.



Esquema 17 Reaccions amb Az2 i Az3 amb els 4 equivalents d'aigua.

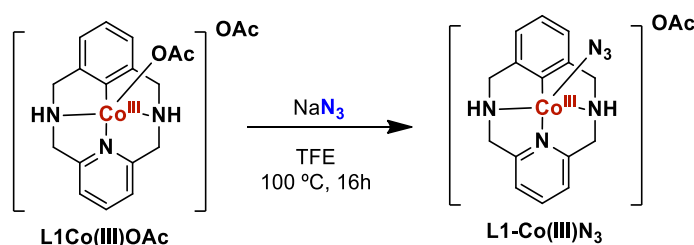
Els crus de reacció es van analitzar tant per  $^1\text{H-NMR}$  com per ESI-MS. Els espectres de ESI-MS dels dos crus van mostrar les masses corresponents als productes orgànics esperats equivalents a l'obtingut amb la benzil azida:  $m/z$  355(+1) a la reacció de l'**Az2** i de  $m/z$  369(+1) a la de la **Az3**. Suggestint aquestes noves condicions de reacció com a vies per a aconseguir la funcionalització desitjada. També s'observen noves masses, però no es va aprofundir en la seva identificació.



Espectre 11 ESI-MS dels productes de la **Az2** (esquerra) i de la **Az3** (dreta) amb aigua.

### 3.2 Reacció amb l'azida sòdica

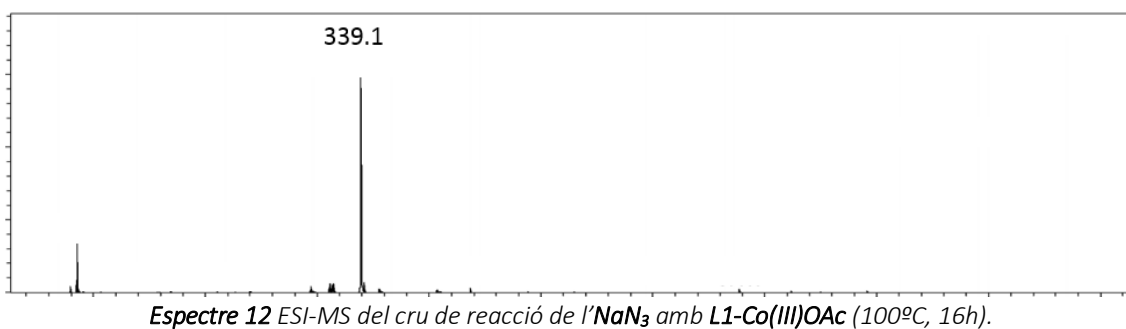
Una altre exemple per a la formació d'un nou enllaç aril-N és l'ús d'azides inorgàniques, com l'azida sòdica ( $\text{NaN}_3$ ).



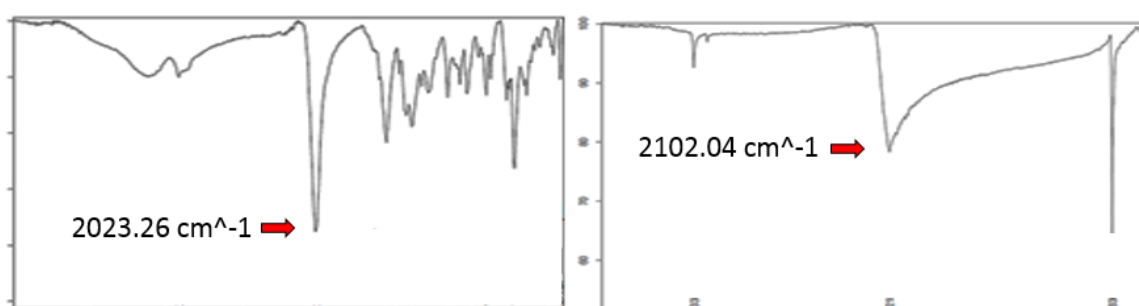
Esquema 18 Condicions de reacció generals de l'azida inorgànica i l'**L1-Co(III)OAc**.

La reacció amb l'azida inorgànica es va fer a  $100^\circ\text{C}$  durant 16h en TFE. L'espectre d'ESI-MS del cru de reacció (Espectre 12) va mostrar un nou pic ( $m/z$  339) que indicava la conversió completa del complex **L1-Co(III)OAc** en un nou producte.

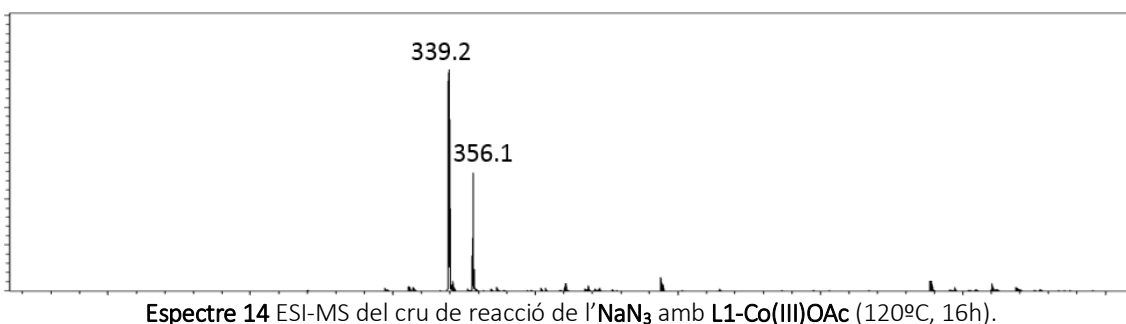




Arran de posteriors masses-masses, el nou producte ( $m/z$  339(+1)) sembla correspondre a un nou complex de cobalt,  $[\text{L1-Co(III)N}_3](\text{OAc})$ . Es va fer una espectrometria d'IR comprovant que la freqüència de vibració de l'azida presumptament coordinada amb el producte  $\text{L1-Co(III)N}_3$  no coincidia amb la de l'azida sòdica emprada de reactiu (*Esquema 13*).



Aquests resultats indiquen la coordinació de l'azida en el complex de partida formant  $\text{L1-Co(III)N}_3$ , sense funcionalització de l'enllaç C-H. Per tal de promoure la funcionalització es va repetir la reacció a  $120^\circ\text{C}$  i durant 16h, tot i que els anàlisi de ESI-MS van mostrar la formació del mateix complex sense el producte esperat.

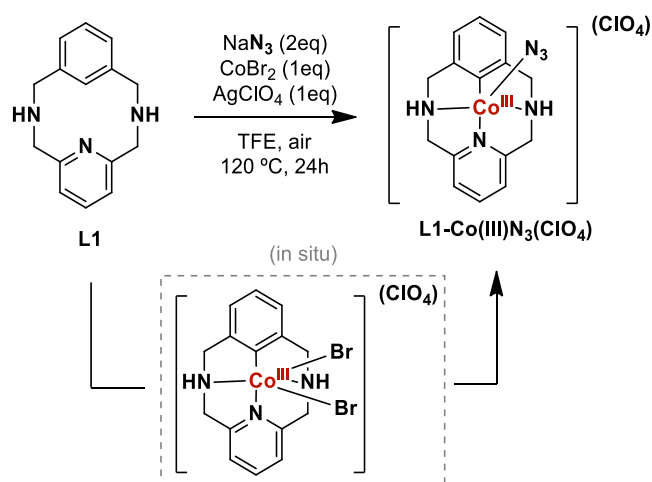


Amb l'objectiu de formar un nou enllaç aril-N es van seguir dos estratègies diferents:

Per una banda es va formar el complex  $\text{L1-Co(III)N}_3$  i seguidament se li va afegir un excés d'àcid triflic ( $\text{TfOH}$ ; 3eq). En diferents estudis s'ha pogut demostrar com els àcids de Lewis augmenten l'eficiència en funcionalitzacions de C-H amb metalls de transició.<sup>3,19</sup> L'àcid triflic és un superàcid que es pot obtenir molt pur (>99%). A més a més, la seva base conjugada és molt estable i no nucleofílica, així no interfereix en la reacció. Es va observar un sòlid vermell el qual es va analitzar per  $^1\text{H-RMN}$  i ESI-MS. A més a més es va observar un canvi de solubilitat, fet que suggereix una possible espècie nova. Gràcies a la baixa solubilitat d'aquest es va poder obtenir un cristall òptim per la difusió de

Raigs X ( $\text{CH}_3\text{CN}:\text{Et}_2\text{O}$ ). El cristall obtingut corresponia al complex de **L1-Co(III)(MeCN)<sub>2</sub>** amb el triflat de contraió. Així doncs, amb l'àcid triflic no es va aconseguir que l'azida coordinada acabes inserint-se en el C-H del macrorcicle.

Un últim intent per a intentar assolir la funcionalització del C-H amb l'azida sòdica va consistir en modificar l'entorn del complex metàl·lic per tal d'afavorir aquesta reactivitat. Aquest cop la síntesi del complex es va fer *in situ* en presència d'azida sòdica. Com es veu en l'*Esquema 19*, es va fer servir  $\text{CoBr}_2$  i perclorat de plata com a oxidant extern per a formar el complex  $\text{L1-Co(III)Br}_2$ . Els bromurs permeten labilitzar més l'enllaç  $\text{Co(III)-Csp}^2$  per efecte *trans* facilitant la inserció de l'azida. Els resultats obtinguts utilitzant aquesta nova estratègia indiquen la formació del mateix complex **L1-Co(III)N<sub>3</sub>**, sense la funcionalització de l'enllaç  $\text{Co(III)-C}$ .



**Esquema 19** Condicions de formació de l'aril-Co(III)Br<sub>2</sub> i reacció amb  $\text{NaN}_3$

#### 4. CONCLUSIONS:

---

S'ha explorat la reactivitat del Co(III) en presència de múltiples azides com a parelles d'acoblament.

Amb la benzil azida s'ha pogut formar enllaç aril-N, partint d'un complex aril-Co(III) amb C(sp<sup>2</sup>)-H activat. En aquest cas la funcionalització del Co(III)-C(sp<sup>2</sup>) comporta una ciclació de tipus indazol. El nou producte **P1-OAc** s'ha caracteritzat per NMR 1D i 2D, i HRMS. Mitjançant diferents canvis de contra-íon s'ha intentat disminuir la solubilitat del producte P1 per a obtenir cristalls adients per a XRD, però sense èxit. El producte ha resultat ser extremadament soluble i no s'ha pogut cristal·litzar.

Aquesta funcionalització s'ha intentat reproduir amb dues altres azides orgàniques, **Az2** i **Az3**. Tot i no ser tant eficients per a la funcionalització, que sembla trobar-se molt condicionada per la proximitat del grup benzil al nou enllaç aril-N, Az2 i Az3 han permès obrir la porta a establir i caracteritzar intermedis de reacció atribuïts preliminarment a Co(IV)-nitrens. Concretament, en aquests casos s'obtenien productes paramagnètics que evolucionaven per si sols cap a espècies diamagnètiques. Aquest comportament semblaria indicar que aquests primers productes paramagnètics correspondrien a intermedis de reacció. Els MS han permès proposar possibles estructures basades en Co(IV). Els productes diamagnètics s'han caracteritzat per MS, coincidint amb els productes esperats amb la funcionalització, anàlegs al producte **P1-OAc**. Inspirats en publicacions anteriors del grup, l'addició d'aigua sembla afavorir molt la reacció amb aquestes dues azides, obtenint així sí les masses dels productes diamagnètics de forma directa.

Per acabar, també s'ha estudiat la reacció del complex **L1-Co(III)OAc** amb azida sòdica, aïllant el compost [**L1-Co(III)(N<sub>3</sub>)](OAc)**, el qual ha demostrat ser molt estable. En aquest cas, cap mena de funcionalització del C-H activat s'ha observat. Ni un increment del temps i temperatura de reacció, ni un canvi de contra-íon o dels lligands del metall han tingut cap resultat per a la consecució de l'acoblament Aril-N.

En futurs estudis caldrà optimitzar la reacció de la benzil azida tant en condicions estequiomètriques com catalítiques. També caldrà caracteritzar els productes de les azides **Az2** i **Az3**, així com els intermedis detectats.

Tot i que molt limitats, els resultats són molt positius, ja demostren la viabilitat del Co(III) per a formar aquests tipus d'enllaç aril-N. Amb més investigació, podria esdevenir una veritable alternativa més verda i assequible per a funcionalització de C-H.

#### Paraules clau:

activació organometàlica de C-H; aril-N; azides; catàlisi; ciclació; cobalt; Co(III); C-Heteroàtom; font neta de nitrogen; funcionalització de C-H; intermedi; selectivitat.

#### CONCLUSIONS (English):

---

The reactivity of the Co(III) complexes in presence of several azides as a coupling partner has been explored.

Aril-N bond was successfully formed using the benzyl azide as nitrogen source. As a result of the Co(III)-Csp<sup>2</sup> a new indazole group was formed. The new product **P1-OAc** has been characterized by 1D and 2D-NMR, and HRMS. Several counter ion exchange reactions have been performed aiming to decrease the solubility in order to obtain suitable crystals for XRD, however without any success. The product **P1-OAc** has turned out to be remarkably soluble and no crystallization was achieved.

The formation of new C-N bonds has been also addressed using other organic azides, **Az2** and **Az3**. Even though these azides have proved to be not really efficient for the functionalization, which seems to be determined by the number of -CH<sub>2</sub>- between the azide and the phenyl group, **Az2** and **Az3** made possible the stabilization and characterization of the reaction intermediates preliminary attributed to C(IV)-nitrene. Actually, paramagnetic species have been observed in each case, which are not so stable and evolved to the corresponding product. Furthermore, this behavior could indicate that this species corresponds to reaction intermediates. The MS-analysis lead us to suggest possible Co(IV) complexes. The diamagnetic products have been characterized by MS spectrometry, giving the expected masses for an analogous functionalization to **P1-OAc** reaction. Inspired by earlier publications of this research group, water addition seems to truly favour the reaction with these two azides, achieving with this the products masses directly.

To end up, we also have studied the reaction of **L1-Co(III)OAc** with sodium azide, isolating the [**L1-Co(III)(N<sub>3</sub>)**](**OAc**), which has proved to be very stable. Unfortunately, the functionalization of the Co(III)-C bond didn't take place. Neither with an increment of the reaction time, temperature, counter-ion exchange or different ligand the Aryl-N was attained.

In further studies the benzyl azide reaction shall be optimized, stoichiometric and catalytically. Also, the final products of the **Az2** and **Az3** and their paramagnetic intermediates must be identified

Even though they appear to be limited, the results are quite optimistic, considering that the viability of the Co(III) to form aryl-N bonds has been proved. With more research, cobalt could truly become a greener and more affordable catalyst for C-H functionalization.

**Key words:**

annulation; aryl-N; azides; catalysis; cobalt; Co(III); organometallic C-H activation; C-H functionalization; C-Heteroatom; cobalt; clean nitrogen source; intermediate; selectivity.

## 5. METODOLOGIA:

Els cruds de reacció es van purificar per cromatografia amb columnes de sílice, sempre que fos possible. Els productes van ser purificats amb cristal·litacions de doble capa o de difusió, segons el producte.

Les caracteritzacions i anàlisis pertinents de productes es van fer amb els equips o per personal dels Serveis Tècnics de Recerca de la UdG ( $^1\text{H-RMN}$ , ESI-MS, HRMS, IR, DRX).

### 5.1 Materials i mètodes

Els reactius, dissolvent i equip de laboratori emprats van ser proporcionats pel grup QBIS-CAT, obtinguts de Sigma-Aldrich, Fischer i Scharlab. Els reactius i dissolvents es van fer servir sense purificacions prèvies. Tots els procediments van ser realitzats en campanes de succió a l'aire.

### 5.2 Instruments

La identificació dels productes amb RMN es va realitzar en espectròmetres *Ultrashield Advance III400* i *Ultrashield DPX300* en solvents deuterats ( $\text{CDCl}_3$  i  $\text{NCMe-d}_3$ ). Els experiments d'ESI-MS van ser realitzats per un espectròmetre *Bruker Daltonics Esquire 6000*.

### 5.3 Síntesi i caracterització del lligand L1-H

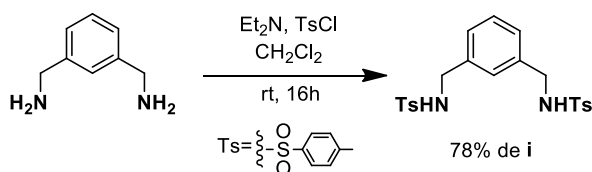
#### 5.3.1 Síntesi i caracterització de substrats

Per a la síntesi del lligand **L1-H** i del complex **L1-Co(III)X** es va seguir els protocols prèviament descrits pel grup QBIS-CAT.<sup>18b</sup> Cada producte va ser purificat i analitzat amb  $^1\text{H-RMN}$  per a comprovar la seva puresa i verificar l'èxit de la reacció.<sup>2</sup>

#### 5.3.2 Síntesi del lligand L1-H

La síntesi consta de tres etapes:

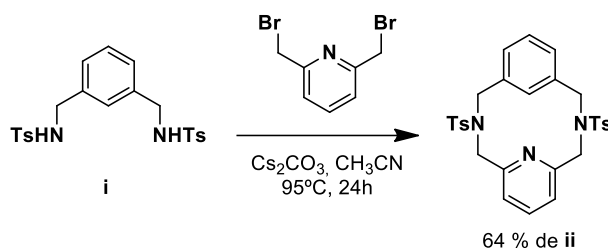
- Síntesi de i (N,N'-(1,3-fenilbis(metilè))bis(4-metilbenzenesulfonamida))



*Esquema 20* Protecció de la 3-(aminometil)benzilamina.

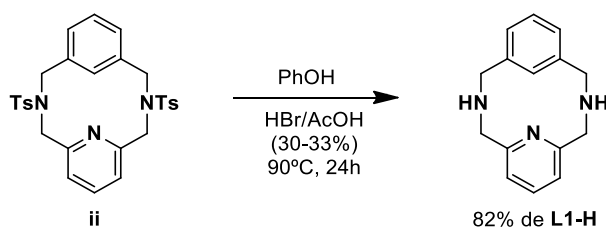
En 200ml de diclorometà, s'addiciona trimetilamina (40 ml, 0.29 mols), 3-(aminometil)benzilamina (6.81 g, 0.05 mols). A 0°C, afegir gota a gota (30 min aproximadament) una solució de clorur de tosil (23.1 g, 0.12 mol) en 100ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambient durant 16 hores. S'extreu la fase aquosa amb HCl, 2M (100ml x 3) i la fase orgànica s'asseca amb sulfat de magnesi. El producte **i** es purifica amb una columna cromatogràfica de sílice gel ( $\text{DCM}:\text{AcOEt}$  (9:1)) aconseguint el producte pur com un sòlid blanc (**78%**).

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$ : 7.74 (d,  $^3J_{\text{H}} = 8.2$  Hz, 4H), 7.31 (d,  $^3J_{\text{H}} = 8.2$  Hz, 4H), 7.21 (t,  $^3J_{\text{H}} = 7.7$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $^3J_{\text{H}} = 7.7$  Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 2.44 (s, 6H).

ii. Formació del macrocicle (ii):*Esquema 21* Alquilació de les amines i formació del macrocicle tossilat.

S'addiciona un excés de carbonat de cesi (7.11 g, 22.2 mmols) en un baló de dos becs amb una solució del producte i (3.9 g, 8.8 mmols) en 70 ml de CH<sub>3</sub>CN. La mescla s'escalfa a 95°C i seguidament s'hi adiciona una solució de 2,6-bis(bromometil)piridina (2.9 g, 8.8 mmols) en 40 ml de CH<sub>3</sub>CN. La reacció es deixa sota reflux durant 24 hores. Passat el temps de reacció, es refreda el cru a temperatura ambient, es filtra l'excés de carbonat de cesi, i s'asseca al buit. El producte es purifica utilitzant una columna cromatogràfica de sílice gel (DCM:AcOEt (9:1) i DCM (10:0)) aconseguint el producte pur com un sòlid blanc (**64%**).

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm); δ:** 7.79 (d, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 8.3 Hz, 4H), 7.38 (d, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 8.3 Hz, 4H), 7.28 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 7.68 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (d, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 7.68 Hz, 2H), 7.01 (d, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 7.56 Hz, 2H), 6.91 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 7.56 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.30 (s, 4H), 2.47 (s, 6H).

iii. Desprotecció i formació del lligand (L1-H):*Esquema 22* Reacció de desprotecció.

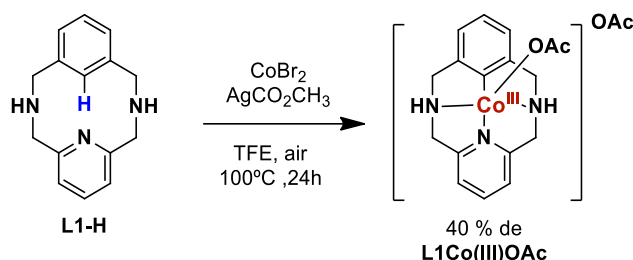
S'addiciona ii (1.75 g, 3.09 mmols) i fenol (7.75 g, 82.4 mmols) en 140 ml de HBr/AcOH (30-33%) a 90°C. Durant 24 hores. El cru de reacció es concentra a la meitat i s'hi adicionen 40ml de HCl, 2M i s'extreu la fase aquosa amb cloroform (40ml x3). Seguidament, la fase aquosa es basifica fins pH=14 amb una solució NaOH (aq.) i s'extreu amb cloroform (40ml x3). Les fases orgàniques s'ajunten i s'assequen amb sulfat de magnesi. S'evapora el dissolvent obtenint el lligand L1-H com un sòlid blanc (**82%**).

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm); δ:** 7.55 (s, 1H) 7.16 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 7.62 Hz, 1H), 6.77 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 7.68 Hz, 1H), 6.64 (d, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 7.08 Hz, 2H), 6.61 (d, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 7.71 Hz, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.96 (s, 4H), 2.26 (bs, 2H, NH).

## 5.4 Síntesi i caracterització dels complexos de Co(III)

Amb el lligand **L1-H** es van sintetitzar diferents complexos de **L1-Co(III)-X** seguint els protocols prèviament descrits pel grup (REF).

### 5.4.1 Formació del complex **L1Co(III)OAc**:

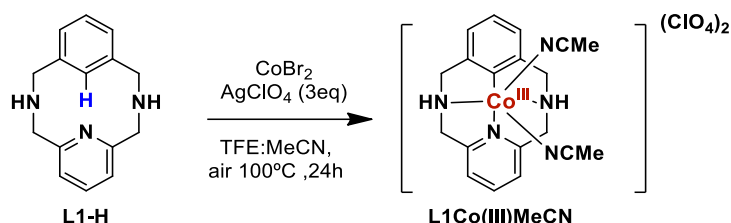


*Esquema 23 Síntesi del complex amb C-H activat **L1Co(III)OAc***

**L1-H** (50 mg, 0.21 mmols), sal de bromur de cobalt (II) (45.9 mg, 0.21 mmols) i acetat de plata (105.2 mg, excés (0.63 mmols)) en 2.5 ml de TFE i s'escalfa a 100°C durant 24 hores. El cru es filtra amb celite i s'evapora el dissolvent. El cru de reacció es cristal·litza (n-pentà:CHCl<sub>3</sub>) obtenint el complex pur com un sòlid vermell fosc. S'asseca al buit durant 6h (**40%**).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm); δ: 7.47 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 7.32 Hz, 1H), 6.93 (d, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 6.96 Hz, 2H), 6.87 (d, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 7.4 Hz, 2H), 4.67 (m, 4H), 3.76 (d, <sup>2</sup>J<sub>H</sub> = 16.0 Hz, 2H), 3.67 (d, <sup>2</sup>J<sub>H</sub> = 16 Hz, 2H), 3.01 (s, 3H, - OAc), 1.96 (bs, 2H, N-H), 1.62 (s, 3H, - OAc)

### 5.4.2 Formació del complex **L1-Co(III)MeCN**:



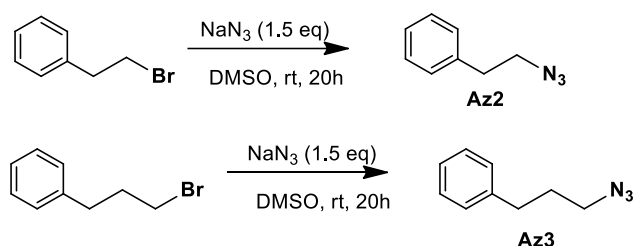
*Esquema 24 Síntesi del complex amb C-H activat **L1Co(III)MeCN**.*

**L1-H** (9.6 mg, 0.04 mmols), bromur de cobalt (II) (8.9 mg, 0.04 mmols) i un excés de perclorat de plata (I) (24.6 mg, 0.12 mmols) en 1 ml de TFE:CH<sub>3</sub>CN (1:10) s'escalfa a 100°C durant 24 hores, en agitació. El cru es filtra amb celite. Cristal·lització per difusió amb èter obtenint el complex pur.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, ppm); δ: 7.76 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 8.0 Hz, 2H), 7.1 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 12 Hz, 1H), 7.00 (d, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 8.0 Hz, 2H), 5.21 (bs, 2H), 4.65 (td, 4H), 4.09 (d, <sup>2</sup>J<sub>H</sub> = 20 Hz, 2H), 3.95 (d, <sup>2</sup>J<sub>H</sub> = 16 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H)

## 5.5 Síntesi de azides

L'(2-azidoetil)benzè (**Az2**) i la (3-azidopropil)benzè (**Az3**) van obtenir fent reaccionar els seus corresponents halurs amb l'azida sòdica. Tanmateix, tant el (2-bromoetil)benzè com el (3-bromopropil)benzè van ser obtinguts comercialment de Sigma-Aldrich.



*Esquema 25 Formació de les dues azides orgàniques (Az2 i Az3).*

S'afegeix l'halur (3 mmols) en una solució de NaN<sub>3</sub> (4.5 mmols, 1.5 eq) en 20 mL de DMSO. El cru es deixa en agitació durant 20 hores. Seguidament la reacció es refreda amb una addició d'aigua a 0°C i s'extreu amb Et<sub>2</sub>O (20ml x 3). La fase orgànica s'asseca amb MgSO<sub>4</sub> i s'evapora el dissolvent al buit. Per a eliminar tot el DMSO restant es va fer una columna cromatogràfica amb eluent hexà:EtOAc (50:1).

**Az2**) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm); δ: 7.3 (m, 5H), 3.57 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub>=7.26 Hz, 2H), 2.93 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub>=7.26 Hz, 2H).

**Az3**) <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm); δ: 7.11 (m, 5H), 3.16 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 6.88 Hz, 2H), 2.6 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub> = 7.24 Hz, 2H), 2.6 (tt, Hz 2H).

## 5.6 Procediment general de les reaccions amb el complex L1-Co(III)X amb azides

S'afegeix complex **L1-Co(III)X** (12.5 mg, 0.03 mmols) i benzil azida (8 mg, 133 mmols, 2eq) en 1ml TFE. S'escalfa a 100°C i es deixa reaccionar durant 24 hores. Després de filtrar-ho es fa una cristal·lització de doble capa amb n-pentà durant tota la nit. Es torna a filtrar el líquid i se l'evapora al buit.

Posteriorment amb la benzil azida es veu com tot el complex es consumeix en 5 hores. El temps de reacció es redueix a 7 hores i 100°C (**10%**, amb patró de TMB).

**1H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm); δ:** 8.3 (m, 2H), 7.6 (m, 4H), 7.2 (t, <sup>3</sup>J<sub>H</sub>=7.6, 1H), 6.8 (d, <sup>3</sup>J<sub>H</sub>=7.32, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>H</sub>=7.56, 2H), 5.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>H</sub>=13.8, 1H), 4.6 (d, <sup>2</sup>J<sub>H</sub>=14.68, 1H), 4.30 (d, <sup>2</sup>J<sub>H</sub>=15.4, 1H), 4.22 (d, <sup>2</sup>J<sub>H</sub>=16.7, 1H), 4.01 (d, <sup>2</sup>J<sub>H</sub>=15.4, 1H), 3.8 (d, <sup>2</sup>J<sub>H</sub>=14.68, 1H), 3.53 (d, <sup>2</sup>J<sub>H</sub>=13.8, 1H), 3.45 (d, <sup>2</sup>J<sub>H</sub>=16.7, 1H) + 1NH

Per a la (2-azidoetil)benzè (**Az2**) i la (3-azidopropil)benzè (**Az3**) les condicions de reacció són idèntiques però a 110°C. El productes corresponents en aquestes condicions són intermedis paramagnètics, que semblen evolucionar lentament fins als productes equivalents a **P1-OAc**.



## 6. ÈTICA I SOSTENIBILITAT:

---

En química experimental és inevitable generar residus. Per això, durant tot el treball s'ha fet un ús responsable i mesurat de dissolvents i material de laboratori per a reduir-ho al mínim possible. S'han realitzat només els procediments que s'han considerat necessaris en cada moment. Els residus s'han tractat seguint la normativa de laboratori, que en general vol dir no llençar cap dissolvent per la pica i separar-los en funció de la seva naturalesa.

Cal destacar que el tema del TFG, la catàlisi, ja és en sí un dels dotze principis més importants que defineixen la química verda. La catàlisi permetent realitzar conversions químiques de forma més selectiva i amb menors substrats, residus i temps de reacció en comparació a procediments estequiomètrics. Així que la seva investigació és una inversió directa a millorar en sostenibilitat i en reducció d'impacte ambiental.

En quan a la ètica, no s'ha modificat cap dels resultats obtinguts i s'han avaluat críticament per a allunyar-los de cap mena de biaix. La informació obtinguda d'altres treballs ha sigut correctament citada a la Bibliografia.

## 7. AGRAÏMENTS:

---

Aquest treball ha sigut possible gràcies a l'oportunitat que el meu tutor, el doctor Xavi Ribas, em va donar. La supervisió, les instal·lacions i els recursos proporcionats han fet possible una experiència totalment immersiva al món de la recerca química. Poder posar en pràctica els coneixements adquirits durant al grau ha portat a contextualitzar-los i entendre'ls encara més.

També he d'agrair a la doctorant Lorena Capdevila l'haver estat dia a dia orientant-me i disposada a resoldre qualsevol dubte. A ella en especial i també a la resta del grup del QBIS-CAT, també els he de donar les gràcies pel magnífic ambient de treball i proximitat que ha fet aquesta experiència gratificant i enriquidora molt més enllà de l'àmbit acadèmic.

Amb aquest treball he pogut desenvolupar competències que de segur em seran útils per a futurs projectes.

## 8. BIBLIOGRAFIA

---

- (1) Nolan, S. P., & Navarro, O. **2013**, C–C Bond Formation by Cross-coupling. In *Comprehensive Organometallic Chemistry III*.
- (2) Li, C. *Acc. Chem. Res.*, **2009**, 42 (2), 335-344.
- (3) Planas, O., Chirila, P., Whiteoak, J.C., i Ribas, X. *Adv. Organomet. Chem.*, **2018**, 69, 209-282.
- (4) a\_Nolley, J.P., Heck R. F. *J. Org. Chem.*, **1972**, 37 (14), 2320-2322, b\_Negishi, E., King, A.O., i Okukado, N. *J. Org. Chem.*, **1977**, 42 (10), 1821-1823 c\_Miyaura, N., Yamada, i K., Suzuki, A. *Sci. Direct*, **1979**, 20 (36), 3437-3440.
- (5) Costas, M. 2011. Back into the Iron Age for a Sustainable Future. TEDxBarcelona Science 2011. Technology, Entertainment & Design (TEDx), Cosmocaixa de Barcelona.
- (6) U.S. Geological Survey. (2005, 17 de maig) *Rare Earth Elements—Critical Resources for High Technology*. <https://pubs.usgs.gov/fs/2002/fs087-02/>
- (7) Yoshino, T., Ikemoto, H., Matsunaga, S., i Kanai, M. *Angew. Chem.*, **2013**, 52, 2207-2211.
- (8) Song, G., Wang, F., i Li, X. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 3651–3678.
- (9) Song, G., i Li, X. *Acc. Chem. Res.*, **2015**, 48 (4), 1007-1020.
- (10) Murahashi, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 23, 6403–6404.
- (11) Halbritter, G., Knoch, F., Wolski, A., i Kisch, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 1603–1605.
- (12) Lenges, C.P., i Brookhart, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119 (13), 3165–3166.
- (13) Yoshikay, N., Fujita, T., Gao, K., i Lee, P. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 12249-12251.
- (14) Kanamori, K., Broderick, W.E., Jordan, R.F., Willett, R.D., i Legg, J.I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 7122-7124.
- (15) Zhou, X., Day, A.I., Willis, A.C., i Jackson, W. G. *Chem Comm.* **2003**, 3557, 2386-2387.
- (16) Zhou, X., Day, A.I., Willis, A.C., i and Jackson, W.G. *Inorg. Chem.* **2005** 44, 452-460.
- (17) Grigorjeva, L., i Daugulis, O. *Angew. Chem.* **2014** 53, 10209-10212.
- (18) Planas, O., Whiteoak, C.J., Martin-Diasconescu, Gamba, I., Luis, J.M., Parella, T., Company, A., i Ribas, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 14388-14397.
- (19) Planas, O., Roldán-Gómez, S., Martin-Diaconescu, V., Parella, T., Luis, J.M., Company, A., i Ribas, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 14649-14655.
- (20) Ribas, X., I M. Devillard. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 1222 – 1230.
- (21) Park, S.H., Kwak, J., Shin, K., Park, Y. I Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014** 136 (6), 2492-2502.
- (22) Shin, K., Kim, H., i Chang, S. *Acc. Chem. Res.* **2015** 48 (4), 1040-1052.
- (23) Anil S.Guran i S-L Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7901-7902.