



Universitat de Girona

METALLS DE TRANSICIÓ EN LA FORMACIÓ D'ENLLAÇOS CARBONI-CARBONI: CICLOADDICIIONS [2+2+2] CATALITZADES PER Rh(I) I ACOBLAMENTS CREUATS CATALITZATS PER Pd(0) I Ni(0)

Sandra BRUN MASSÓ

Dipòsit legal: GI. 1018-2012

<http://hdl.handle.net/10803/81713>

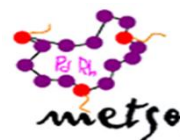
ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Departament de Química
Àrea de Química Orgànica



Unitat de Recerca Metalls de
Transició en Síntesi Orgànica

Tesi Doctoral

Metalls de transició en la formació d'enllaços carboni-carboni: cicloaddicions [2+2+2] catalitzades per Rh(I) i acoblaments creuats catalitzats per Pd(0) i Ni(0)

Programa de Doctorat en Ciències Experimentals i Sostenibilitat

Directora de Tesi:

Prof. Anna Roglans Ribas

Memòria presentada per **Sandra Brun Massó** per optar al grau de **Doctora en Ciències Químiques**.

Girona, 2012



Departament de Química

Àrea de Química Orgànica

La sotasignant **Anna Roglans Ribas**, Professora Catedràtica d'Universitat a l'àrea de Química Orgànica de la Universitat de Girona,

CERTIFICA, que la memòria que porta per títol "*Metalls de transició en la formació d'enllaços carboni-carboni: cicloaddicions [2+2+2] catalitzades per Rh(I) i acoblaments creuats catalitzats per Pd(0) i Ni(0).*" recull el treball realitzat, sota la seva direcció, per la **Sandra Brun Massó**, Llicenciada en Química, i que constitueix la seva memòria de Tesi Doctoral per aspirar al grau de Doctora en Ciències, especialitat Química.

I perquè així consti, signa el present certificat el dia 5 de març de 2012.

Prof. Anna Roglans i Ribas

Agraïments

El temps passa volant, i aquests darrers anys de tesi han passat encara més ràpid. Darrera de tota la feina feta que ha donat fruit a aquesta memòria de tesi hi ha molta gent a la que voldria dedicar els meus més sincers agraïments. Primer de tot voldria agrair a la meva directora de tesi, la Prof. Anna Roglans l'oportunitat que em va brindar per poder realitzar la tesi doctoral sota la seva direcció, per encomanar-me l'esperit investigador quan més por m'ha fet tirar endavant, per ajudar-me amb els consells sempre que ho he necessitat tant en la feina desenvolupada al laboratori com en l'elaboració de la memòria escrita. Moltes gràcies per tot, "jefa"!

En segon terme, vull donar les gràcies a la Dra. Anna Pla per tot el suport i els grans consells químics que m'ha donat el llarg d'aquests anys. Si mai s'ha topat amb una pedra ella l'ha sabut apartar per poder seguir endavant. Merci també pels dinars de tupper, xerrades i estones viscudes fora de l'àmbit científic.

M'agradaria agrair als diferents serveis d'anàlisi que han permès la determinació dels diferents productes obtinguts al llarg d'aquesta tesi. A la Dra. Lluïsa Matas i a en Xevi Fontrodona (UdG) els agraeixo l'ajuda en la realització dels espectres de RMN i la resolució de part de les estructures de raigs-X, respectivament. Afegir el meu agraïment al Dr. Teodor Parella (UAB) per la resolució d'espectres de RMN complexos com ara dels compostos macrocíclics o ciclootrimeritzats, i al Dr. Jordi Benet-Buchholz (ICIQ) per part de l'estudi de raigs-X d'aquests mateixos compostos. Gràcies per la dedicació i pels cops de mà rebuts. També vull estendre els agraïments a l'Anna Costa per l'enregistrament dels espectres d'ESI-MS i les anàlisis elementals, així com també per la seva ajuda. Gràcies al Dr. Jesús Orduna de la Universitat de Saragossa pels espectres d'ESI-HRMS.

Voldria agrair al Prof. Antoni Riera i al Dr. Xavier Verdaguer de la UB la col·laboració que vam emprendre junts per l'aplicació dels seus lligands quirals PNSO en l'estudi de les reaccions de cicloaddició [2+2+2] i sobretot per l'ajuda que he rebut de part d'ells sempre que ho he necessitat.

La realització d'aquesta tesi ha estat possible gràcies a una beca predoctorat BR de la Universitat de Girona. A més, s'han pogut realitzar dues estades predoctorals a l'Institut Max-Planck für Kohlenforschung de Mülheim an der Ruhr (Alemanya) gràcies a una beca de mobilitat de la Universitat de Girona i a un projecte de mobilitat Hispano-Alemanya del MICCIN (acció integrada).

D'una manera especial m'agradaria donar el meu agraïment al Prof. Klaus-Richard Pörschke, de l'Institut Max-Planck für Kohlenforschung per l'oportunitat de treballar en el seu grup de recerca durant les dues estades predoctorals realitzades als seus laboratoris. Gràcies per acollir-me tant bé en el grup i ajudar-me a endinsar a la química del níquel, i també per tota l'ajuda rebuda des del primer moment en els fets del dia a dia. També donar les gràcies als laborants, la Ben Mustapha i l'Udo, per les explicacions i l'ajuda al

laboratori; a en Richard Goddard per la resolució de les estructures de raigs-X dels complexos de níquel(0), a la Raphaela i a en Huiling per les estones passades entre schlenks; i a la resta de persones dels altres grups d'investigació per tots els moments fora del MPI.

I ara és el moment d'agrair a tota aquella gent amb la que hi he passat moltes estones, amb les que hem viscut un munt de coses aquests darrers temps. Als meus companys de grup que ja van volar (Anna T., Iván i Quim) gràcies per totes les paraules sàvies aportades i per tots els moments compartits. Però sobretot agrair a la colla que m'ha estat aguantant tant i tant: a l'Anna D. (tot i que també ja és una de les que ha volat, hem compartit mils de vivències) i a la Lúdia; què us haig de dir... Són moltes les estones de despatx i laboratori, històries diverses, xerrades i més xerrades, anècdotes, xafarderies, rialles (com m'heu fet riure!! Genial), nervis,... que hem passat juntes des de que vaig començar la tesi. Gràcies per escoltar-me, apoiar-me, ajudar-me, per fer-me riure, per compartir moments inoblidables amb vosaltres dins i fora de la UdG! Però també agrair, i no menys, a la Magda i la Mònica totes les grans estones viscudes, el suport moral donat, les converses, tant en el nostre cau com els moments de gresca de fora la uni. La relació amb elles va començar un xic més tard però no per això és menys. A totes quatre, espero que l'amistat que ja tenim entre mans perduri per temps! També donar les gràcies als treballs experimentals amb els qui hem compartit bones estones; a l'Arnau merci pel "mano a mano" i els més recents, Martí i Òscar, desitjar-los molta sort. No voldria deixar-me els companys d'àrea: Rafel (Tu rai! Gràcies per les teves rialles), Vane, Tiffa, Gemma, Díaz (gràcies per tots els moments, viatgets, ...), Ana A., Imma, Íteng, Cristina, Marta D., Marta S., ... i els companys inorgànics de laboratori durant un temps o els del laboratori veí (Anna C., Laura G., Alícia, Isaac, Isabel, Jordi, Mònica,...), merci per les ajudes rebudes quan m'ha fet falta i pels bons moments junts.

No voldria oblidar-me de l'agraïment a les companyes de carrera les quals s'han convertit en grans amigues (Natàlia, Laura C., Ester, Mireia, Annabel, Judit i Magda) per tots aquest anys al seu costat i pels pocs però bons retrobaments; que no se'ns en vagin de les mans. A les amigues de tota la vida (Èlia, Ester, Marta C. i Marta P.) donar-los les gràcies per acompanyar-me durant tota la vida, per estar al meu costat, per intentar entendre el que faig; gràcies pels ànims i pels sopars de nenes magnífics! Sou genials! I també agrair a la colla dels dissabtes els sopars i moments de diversió que hem compartit; gràcies per ajudar-me a trencar amb la rutina.

Arribat en aquest punt, em queda agrair immensament a les persones més importants a la meua vida: la meua família. Al meu pare per la comprensió, les xerrades, la intenció posada en entendre més o menys el que he fet aquests darrers anys, la il·lusió i la confiança que ha abocat en mi. A la meua mare la força que em va deixar, les ganes de tirar endavant; ser que ha estat al meu costat guiant-me. Al meu germà pels bons moments compartits, per apoiar-me dia rera dia, per créixer plegats i escoltar-me tantes i

tantes vegades. "Gràcies Albert per ajudar-me a arribar fins aquí amb els teus consells i confiar en mi". També a la cunyada "petita" per escoltar tots els "tutes" i dir els seus pensaments; a les cunyades i al cunyat i a la resta de família per preocupar-vos per mi i aguantar-me. Als petits de la casa, els nebots, per deixar-me viure per uns instants en el seu món. A la petita Bruna per l'onada nova de felicitat que m'ha aportat i per ensenyar-me a gaudir de molts moments. Moltes gràcies a tots per tenir-vos al meu costat i per la vostra paciència.

I no puc acabar sense agrair a en Jordi tot el que m'ha ajudat en els últims anys. Ha estat un punt clau amb la seva paciència (i molta), el seu saber estar i molt important el saber escoltar, per la seva empenta, per acceptar-me tal com sóc i pels seus punts de vista sempre diferents que en certs moments m'han fet veure les coses des d'una altra perspectiva. Merci per estar al meu costat en tot moment, per la confiança i llibertat, per les bones estones que hem passat i passarem i sobretot, per voler compartir el teu dia a dia amb mi.

De tot cor, moltes gràcies a tots!

*“En el món hi ha un llenguatge que tots comprenen:
és el llenguatge de l’entusiasme, de les coses fetes amb amor i amb voluntat,
en busca d’allò que es desitja o en el que es creu.”*

Paulo Coelho

***Als de casa (especialment a la meva mare),
i a en Jordi.***

Índex

Abreviatures	17
Publicacions	21
Material suplementari	23
Resum	25
Resums gràfics	29
CAPÍTOL I. Introducció general	31
1.1. Reaccions de formació d'enllaços carboni-carboni catalitzades per metalls de transició.....	33
CAPÍTOL II. Objectius generals	37
CAPÍTOL III. Síntesi de nous macrocicles nitrogenats poliinsaturats. Estudi de les seves reaccions de cicloadició [2+2+2] catalitzades per Rh(I)	41
3.1. Introducció	43
3.1.1. Reaccions de cicloadició [2+2+2] d'alquins	45
3.1.1.1. Mecanisme de la reacció de cicloadició [2+2+2] d'alquins	47
3.1.1.2. Reaccions de cicloadició [2+2+2] d'alquins catalitzades per Rh(I)	49
3.1.1.3. Reaccions de cicloadició [2+2+2] d'alquins i alquens catalitzades per Rh(I)	60
3.1.1.4. Reaccions de cicloadició [2+2+2] de sistemes cíclics catalitzades per Rh(I)	66
3.2. Objectius	71
3.3. Resultats i discussió.....	75
3.3.1. Síntesi i reactivitat de macrocicles nitrogenats poliinsaturats.....	77
3.3.1.1. Síntesi dels macrocicles nitrogenats triacetilènics de tipus 16	77
3.3.1.1.1 Preparació dels intermedis 19 i 23	78
3.3.1.1.2. Obtenció dels macrocicles contenint un substituent en una de les posicions propargíliques.....	79
3.3.1.1.3. Determinació estructural dels macrocicles 16a , 16b i 16c	80
3.3.1.1.4. Obtenció dels macrocicles contenint diferents substituents en dues de les posicions propargíliques.....	82
3.3.1.1.4.1. Preparació de l'intermedi 28	83
3.3.1.1.5. Determinació estructural dels macrocicles 16d i 16e	85

3.3.1.2.	Reaccions de cicloadició [2+2+2] catalitzades per Rh(I) dels macrocicles tipus 16	86
3.3.1.2.1.	Determinació estructural dels compostos 30a , 30b i 30c	91
3.3.1.2.2.	Determinació estructural dels compostos 30d i 30e	92
3.3.1.3.	Síntesi dels macrocicles nitrogenats endiínics (Z)- 31 i (E)- 31	94
3.3.1.3.1.	Preparació dels derivats acetilènics de partida 35 i 36	95
3.3.1.3.2.	Obtenció dels macrocicles (Z)- 31 i (E)- 31	95
3.3.1.3.3.	Determinació estructural dels macrocicles (E)- 31 i (Z)- 31	97
3.3.1.4.	Reaccions de cicloadició [2+2+2] catalitzades per Rh(I) dels macrocicles endiínics 31	98
3.3.1.4.1.	Determinació estructural dels compostos <i>trans</i> - 38 i <i>cis</i> - 38	100
3.3.1.4.2.	Reacció de cicloadició [2+2+2] enantioselectiva del macrocicle (E)- 31	103
3.3.1.4.3.	Reacció de cicloadició [2+2+2] enantioselectiva del macrocicle (E)- 2	108
3.3.2.	Reaccions de cicloadició [2+2+2] de substrats de cadena oberta.....	111
3.3.2.1.	Reaccions de cicloadició [2+2+2] d'endiíns acíclics	111
3.3.2.2.	Reaccions de cicloadició [2+2+2] d'1,6-diins i alquins.....	114
3.4.	Conclusions	117
3.5.	Part experimental	121
3.5.1.	Consideracions generals.....	123
3.5.2.	Síntesi de macrocicles nitrogenats poliinsaturats	125
3.5.2.1.	Síntesi de macrocicles triacetilènics de quinze membres de tipus 16	125
3.5.2.1.1.	Síntesi de 2-metil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, 16a	125
3.5.2.1.2.	Síntesi de 2-isobutil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, 16b	129
3.5.2.1.3.	Síntesi de 2- <i>tert</i> -butil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, 16c	132
3.5.2.1.4.	Síntesi de 5-metil-2-propil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, 16d	134
3.5.2.1.5.	Síntesi de 2-isobutil-5-propil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, 16e	138
3.5.2.2.	Síntesi de macrocicles endiínics de setze membres 31	141

3.5.2.2.1. Síntesi de (<i>E</i>) i (<i>Z</i>)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclohexadeca-13-en-3,8-dií, (E -31 i (Z -31	141
3.5.3. Síntesi de sistemes de cadena oberta poliinsaturats	145
3.5.3.1. Síntesi d'endiins de cadena oberta	145
3.5.3.1.1. Preparació de (<i>E</i>)-4,9-dioxadodeca-6-en-1,11-dií, 50	145
3.5.3.1.2. Preparació de (<i>E</i>)-4,9-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-4,9-diazadodeca-6-en-1,11-dií, 52	146
3.5.3.2. Síntesi de diins	148
3.5.3.2.1. Preparació de <i>N,N</i> -bis(2-propinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, 54	148
3.5.3.2.2. Preparació de 2,2-bis(2-propinil)propan-1,3-dioat de dietil, 58	148
3.5.4. Reaccions de cicloadició [2+2+2] catalitzades per Rh(I)	149
3.5.4.1. Reaccions de cicloadició [2+2+2] totalment intramoleculars dels macrocicles triacetilènics de quinze membres de tipus 16	149
3.5.4.1.1. Procediment general. Preparació de 1-metil-2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1 <i>H</i> -2,5,8-triazatriindà, 30a	149
3.5.4.1.2. Preparació de 1-isobutil-2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1 <i>H</i> -2,5,8-triazatriindà, 30b	150
3.5.4.1.3. Preparació de 1- <i>tert</i> -butil-2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1 <i>H</i> -2,5,8-triazatriindà, 30c	150
3.5.4.1.4. Preparació de 2-metil-1-propil-3,6,9-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> -3,6,9-triazatriindà, 30d	151
3.5.4.1.5. Preparació de 1-isobutil-2-propil-3,6,9-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1 <i>H</i> ,2 <i>H</i> -3,6,9-triazatriindà, 30e	152
3.5.4.2. Reaccions de cicloadició [2+2+2] totalment intramoleculars de macrocicles endiínics de 15 i 16 membres	153
3.5.4.2.1. Reaccions de cicloadició [2+2+2] en la seva versió racèmica	153
3.5.4.2.2. Reaccions de cicloadició [2+2+2] en la seva versió enantioselectiva	155
3.5.4.3. Reaccions de cicloadició [2+2+2] totalment intramoleculars de sistemes endiínics de cadena oberta	158
3.5.4.3.1. Reaccions de cicloadició [2+2+2] en la seva versió racèmica	158
3.5.4.3.2. Reaccions de cicloadició [2+2+2] en la seva versió enantioselectiva	160
3.5.4.4. Reaccions de cicloadició [2+2+2] parcialment intramoleculars entre diins i monoalquins	162

CAPÍTOL IV. Formació d'enllaços carboni-carboni mitjançant reaccions catalitzades per pal·ladi fent ús de sals de diazoni com agents arilants i en medi aquós.....	171
4.1. Introducció.....	173
4.1.1. Reaccions catalitzades per pal·ladi.....	175
4.1.1.1. Reacció de Mizoroki-Heck	175
4.1.1.2. Acoblament creuat de Suzuki-Miyaura	177
4.1.2. Sals de diazoni com a agents arilants.....	179
4.1.2.1. Ús de sals de diazoni en reaccions de Heck	181
4.1.2.2. Ús de sals de diazoni en l'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura.....	189
4.2. Objectius	197
4.3. Resultats i discussió.....	201
4.3.1. Reacció de Matsuda-Heck en medi aquós	203
4.3.1.1. Preparació de les sals de diazoni	203
4.3.1.2. Optimització de les condicions de reacció de Matsuda-Heck.....	204
4.3.1.3. Abast de la reacció de Matsuda-Heck utilitzant aigua com a dissolvent	206
4.3.2. Reacció d'acoblament creuat de Suzuki en medi aquós	208
4.3.2.1. Optimització de les condicions de reacció	209
4.3.2.2. Abast de la reacció de Suzuki utilitzant aigua com a dissolvent.....	212
4.4. Conclusions	221
4.5. Part experimental	225
4.5.1. Consideracions generals.....	227
4.5.2. Preparació dels tetrafluoroborats d'arildiazoni	228
4.5.3. Reaccions de Matsuda-Heck amb sals de diazoni i olefines en medi aquós	231
4.5.4. Preparació dels organotrifluoroborats de potassi	236
4.5.5. Acoblament creuat de Suzuki	237
Capítol V. Nous complexos de Ni(0) amb lligands poliinsaturats: síntesi, estudi estructural i aplicacions en catàlisi.....	251
5.1. Introducció.....	253
5.1.1. Complexos de níquel amb lligands de tipus alquè i alquí.....	255

5.1.2.	Precedents en el grup de recerca de complexos metàl·lics amb lligands poliinsaturats cíclics i acíclics.....	261
5.1.2.1.	Complexos de pal·ladi(0) amb lligands olefínics.....	261
5.1.2.2.	Complexos de pal·ladi(0) amb lligands acetilènics.....	268
5.1.3.	Reaccions d'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura catalitzades per níquel.....	271
5.2.	Objectius.....	281
5.3.	Resultats i discussió.....	285
5.3.1.	Síntesi de lligands macrocíclics nitrogenats poliinsaturats.....	287
5.3.2.	Síntesi de lligands de cadena oberta nitrogenats poliinsaturats.....	288
5.3.3.	Preparació de nous complexos de Ni(0).....	290
5.3.3.1.	Complexació dels macrocicles 99 i 7 amb Ni(0).....	290
5.3.3.2.	Complexació dels lligands de cadena oberta 116 , 52 i 117 amb Ni(0).....	293
5.3.4.	Estudi estructural dels nous complexos de níquel.....	294
5.3.4.1.	Estudi estructural del complex 100-Ni(0)	294
5.3.4.2.	Estudi estructural del complex 112-Ni(0)	300
5.3.4.3.	Estudi estructural del complex bimetàl·lic 120-Ni(0)	305
5.3.4.4.	Estudi estructural del complex 121-Ni(0)	308
5.3.4.5.	Estudi estructural del complex bimetàl·lic 122-Ni(0)	312
5.3.5.	Estudi de la reactivitat dels complexos macrocíclics de Ni(0).....	314
5.3.6.	Activitat catalítica dels nous complexos de Ni(0).....	315
5.4.	Conclusions.....	321
5.5.	Part experimental.....	325
5.5.1.	Consideracions generals.....	327
5.5.2.	Síntesi de macrocicles nitrogenats poliinsaturats.....	328
5.5.2.1.	Síntesi de (<i>E,E,E</i>)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, 99	328
5.5.2.2.	Síntesi de 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-8,13-dien-3-í, 7	330
5.5.3.	Síntesi de lligands poliinsaturats de cadena oberta.....	331
5.5.3.1.	Síntesi de de 4,9-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-4,9-diazododeca-1,11-dien-6-í, 116	331
5.5.3.2.	Síntesi de (<i>E</i>)-4,9-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-4,9-diazadodeca-6-en-1,11-dií, 52	332

5.5.3.3.	Síntesi de (<i>E</i>)-5,10-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-5,10-diazadodeca-7-en-2,12-dií, 117	333
5.5.4.	Complexació dels lligands nitrogenats poliinsaturats	334
5.5.4.1.	Síntesi de complexos de níquel(0) amb lligands azamacrocíclics	334
5.5.4.2.	Síntesi de complexos de níquel(0) amb lligands de cadena oberta	336
5.5.5.	Reactivitat dels complexos macrocíclics de níquel(0)	337
5.5.5.1.	Reactivitat dels complexos 100-Ni(0) , 112-Ni(0) i 120-Ni(0) amb butadiè i 1,3,5,7-ciclooctatetraè	337
5.5.5.2.	Reactivitat dels complexos 100-Ni(0) , 112-Ni(0) i 120-Ni(0) amb monòxid de carboni.....	337
5.5.6.	Reaccions de Suzuki-Miyaura entre àcids borònics i halurs d'aril.....	338
CAPÍTOL VI.	Conclusions generals.....	345

Abreviatures

ν (en IR)	freqüència (unitats: cm^{-1})
δ	desplaçament químic (unitats: ppm)
$^{13}\text{C-RMN}$	Ressonància Magnètica Nuclear de carboni-13
$^{19}\text{F-RMN}$	Ressonància Magnètica Nuclear de fluor-19
$^1\text{H-RMN}$	Ressonància Magnètica Nuclear de protó
$^{31}\text{P-RMN}$	Ressonància Magnètica Nuclear de fòsfor-31
1D	monodimensional
2D	bidimensional
abs.	absorció
AE	Anàlisi Elemental
AgBF_4	tetrafluoroborat de plata
AgOTf	triflat de plata
anh.	anhidre
ap	aparent
aq.	aquós
Ar	aril
ATFA	àcid trifluoroacètic
ATR (en IR)	<i>Attenuated Total Reflectance</i>
<i>b</i>	conformació <i>boat</i>
Bibl.	bibliografia
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil
Bmim	1-butil-3-metilimidazole
Bn	benzil
BOC	<i>tert</i> -butiloxicarbonil
Bu	butil
Bzl	benzil
<i>c</i>	conformació <i>chair</i>
CCP	Cromatografia en Capa Prima
CG-MS	Cromatografia de Gasos amb detecció per espectrometria de masses
COD	1,5-cicloctadiè
col.l.	col·laboradors
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
Cp	ciclopentadiè
Cy	ciclohexil
d	doblet
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octà
dba	dibenzilidenacetona o 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona
dd	doblet doblet
ddd	doble doblet doblet
dec (en P.f.)	amb descomposició
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DIAD	azodicarboxilat de diisopropil
DIBAL	hidrur de diisobutilalumini
DMAP	<i>N,N</i> -4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfòxid
dppe	1,2-bis(difenilfosfina)età
dppf	1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocè
dppp	1,3-bis(difenilfosfina)propà
dq	doble quatruplet
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
dt	doble triplet
DTBM-SEGPHOS	(+)-5,5'-bis[di(3,5-di- <i>tert</i> -butil-4-metoxifenil)fosfina]-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
ee	excés enantiomèric
equiv.	equivalent

ESI-MS	<i>ElectroSpray Ionization Mass Spectrometry</i>
ESI-HRMS	<i>ElectroSpray Ionization-High Resolution Mass Spectrometry</i>
Et	etil
Et₂O	èter dietílic
EtOH	etanol
Fmoc	Fluorenilmetoxicarbonil
h	hores
H₈-BINAP	2,2'-bis(difenilfosfina)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftil
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Connectivity</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single-Quantum Correlation</i>
ⁱBu	<i>Iso</i> -butil
In	Indè
ⁱPr	<i>Iso</i> -propil
IR	espectre o espectroscòpia d'infraroig
J	constant d'acoblament
L*	l·ligand quirai
m/z	relació massa/càrrega
M	metall de transició
m	multiplet
<i>m</i>	<i>meta</i>
Me	metil
MeOH	metanol
min.	minut
Ms	messil
MW	microones
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -butiliti
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Spectroscopy</i>
o	<i>orto</i>
OAc	anió acetat
OTf	anió triflat
<i>p</i>	<i>para</i>
P.f.	punt de fusió
Ph	fenil
piv	pivaloil
Pm	pes molecular
q	quadruplet
quint	quintuplet
<i>rac</i>	racèmic
ref.	referència
rend.	rendiment
s	singlet
Segphos	5,5'-bis(difenilfosfina)-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
sept	septet
SES	2-(trimetilsilil)etansulfonil
sist.	sistema
Solphos	7,7'-bis(difenilfosfina)-3,3',4,4'-tetrahidro-4,4'-dimetil-8,8'-bis(2 <i>H</i> -1,4-benzoxazine)
(S,S)-MeDUPHOS	(+)-1,2-bis((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-dimetilfosfolan)benzè
(S)-xylylBINAP	2,2'-bis[bis(3,5-dimetilfenil)fosfina]-1,1'-binaftil
(S)-Xyl-P-PHOS	(<i>S</i>)-2,2',6,6'-tetrametoxi-4,4'-bis[di(3,5-dimetilfenil)fosfino]-3,3'-bipiridina
T	temperatura
t. amb.	temperatura ambient
t	triplet
<i>t</i>	conformació <i>twist</i>
tolBINAP	2,2'-bis(di-4-tolilfosfina)-1,1'-binaftil
^tBu	<i>tert</i> -butil
^tBuOH	<i>tert</i> -butanol
THF	tetrahidrofur

TMS	tetrametilsilà
tppts	sal trisòdica de tris(<i>m</i> -sulfonatofenil)fosfina
<i>t,t,t</i>-cdt	<i>trans,trans,trans</i> -1,5,9-ciclooctatriè
Tr	trifenilmetil
Ts	tosil (4-metilfenil)
UV	espectre o espectroscopia d'ultraviolat

Publicacions

El treball realitzat en aquesta Tesi Doctoral ha donat lloc a les següents publicacions:

- *Fused Tetracycles with a Benzene or Cyclohexadiene Core: [2+2+2] Cycloadditions on Macrocyclic Systems.* Brun, S.; Garcia, L.; González, I.; Torrent, A.; Dachs, A.; Pla-Quintana, A.; Parella, T.; Roglans, A. *Chem. Commun.* **2008**, 4339.
- *Chiral N-phosphino sulfinamide ligands in rhodium(I)-catalyzed [2+2+2] cycloaddition reactions.* Brun, S.; Parera, M.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; León, T.; Achard, T.; Solà, J.; Verdaguer, X.; Riera, A. *Tetrahedron* **2010**, 66, 9032.
- *Rh(I)-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition Reactions of Triacetylenic 15-Membered Azamacrocycles: A Comparative Structural Study.* Brun, S.; Torrent, A.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Fontrodona, X.; Benet-Buchholz, J.; Parella, T. *Organometallics* **2012**, 31, 318.
- *Nickel(0) Complexes of Polyunsaturated Azamacrocyclic Ligands.* Brun, S. ; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Pörschke, K.-R.; Goddard, R. *Organometallics* **2012**, DOI: 10.1021/om201271y.

Material suplementari

El material llistat a continuació s'adjunta com a material suplementari en el CD que acompanya la memòria:

- **MEMÒRIA:**
 - Memòria de la Tesi Doctoral en format .pdf.

- **RESULTATS:**
 - **Capítol III**
 - Col·lecció d'espectres: arxiu .pdf que conté els espectres de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR I MS dels intermedis i productes sintetitzats.
 - Arxius CIF: Arxius .cif de les estructures cristal·logràfiques resoltes pels macrocicles i productes ciclotrimeritzats.
 - Cromatogrames HPLC: Arxiu .pdf amb els cromatogrames de HPLC dels productes obtinguts amb excés enantiomèric.
 - **Capítol IV**
 - Col·lecció d'espectres: arxiu .pdf que conté els espectres de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR I MS dels substrats de partida i dels productes de catàlisi.
 - **Capítol V**
 - Col·lecció d'espectres: arxiu .pdf que conté els espectres de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, IR I MS dels intermedis, dels complexos sintetitzats i dels productes de catàlisi.
 - Arxius CIF: Arxius .cif de les estructures cristal·logràfiques resoltes pels complexos de níquel(0).
 - DSC: Fitxers .pdf que contenen els termogrames DSC dels complexos de níquel(0).

- **PUBLICACIONS:**
 - Arxius .pdf de les publicacions resultants del treball d'aquesta memòria.

Resum

Les reaccions de formació d'enllaços carboni-carboni catalitzades per metalls de transició representen una de les estratègies més versàtils i eficients en síntesi orgànica. Les transformacions catalítiques contribueixen al desenvolupament de metodologies més benignes amb el mediambient i proporcionen una elevada economia atòmica. El gran paper que exerceix la química organometàl·lica en el si de la síntesi orgànica ha estat reconegut pels premis Nobel de la última dècada: a l'any 2001 per les contribucions a la síntesi asimètrica, al 2005 pel desenvolupament de les reaccions de metàtesi i l'any 2010 per les reaccions d'acoblament catalitzades per pal·ladi. Encara que siguin molts els avenços fets en aquest camp en els últims anys, el desenvolupament de noves i més eficients estratègies de síntesi segueixen essent un dels reptes principals de la química orgànica.

La present tesi s'organitza en tres capítols centrals on l'objectiu principal és la formació d'enllaços carboni-carboni catalitzada per diferents metalls de transició. Considerant la rellevància sintètica de les reaccions de cicloaddició [2+2+2] catalitzades per metalls de transició per la síntesi d'una gran varietat de derivats cíclics altament funcionalitzats i amb elevada economia atòmica en el tercer capítol s'estudia la reacció de cicloaddició [2+2+2] catalitzada per Rh(I) de diferents substrats macrocíclics i acíclics contenint dobles i/o triples enllaços a la seva estructura. En el cas dels macrocicles triacetilènics amb una o dues de les posicions propargíliques d'un dels triples enllaços substituïdes s'ha estudiat l'efecte dels substituents en la reacció de cicloaddició [2+2+2] mitjançant difracció de raigs-X. Pels macrocicles contenint un doble (amb estereoquímica *trans*) i dos triples enllaços a la seva estructura s'ha estudiat la versió enantioselectiva de la reacció de cicloaddició [2+2+2] emprant nous catalitzadors de Rh amb lligands bidentats quirals de tipus *N*-fosfino-sulfinamida (PNSO). L'estudi de la reacció de cicloaddició [2+2+2] amb aquest sistema catalític s'ha estès a substrats de cadena oberta tant en la seva versió totalment intramolecular emprant substrats endiínics (estudi enantioselectiu) com parcialment intramolecular emprant diins i monoalquins.

Les reaccions d'acoblament creuat catalitzades per pal·ladi i níquel representen un dels mètodes més poderosos i directes per a la formació d'enllaços carboni-carboni. Un dels aspectes que es troba a l'avanguardia de la investigació és l'extensió dels substrats electròfils que participen en aquests processos. En els últims anys s'ha avançat en involucrar amb èxit organoclorurs substituïnt els corresponents iodurs i bromurs però també sals de diazoni. Així doncs, en el quart capítol del treball s'han portat a terme reaccions de Matsuda-Heck i acoblaments creuats de Suzuki-Miyaura utilitzant sals de diazoni com a electròfils sota catàlisi per una font de Pd(II) emprant condicions suaus de reacció i en medi totalment aquós, aspecte de remarcable importància en processos benignes pel mediambient.

A més de la formació d'enllaços carboni-carboni catalitzada per pal·ladi una bona alternativa en termes econòmics i d'activitat és l'ús de catalitzadors de níquel. En el cinquè capítol s'han sintetitzat i caracteritzat espectroscòpicament i estructuralment nous complexos de Ni(0) amb lligands macrocíclics i de cadena oberta contenint diferents insaturacions de tipus doble (amb estereoquímica *trans*) i triple enllaç en la seva estructura. Posteriorment s'ha estudiat la seva activitat en reaccions d'acoblament creuat de Suzuki entre halurs d'aril i àcids borònics.

Abstract

Carbon-carbon bond formation reactions catalyzed by transition metals represent one of the most versatile and efficient strategies in organic synthesis. The catalytic transformations contribute to the development of methodologies that are more environmentally benign and with high atomic economy. The significant role played by the organometallic chemistry in organic synthesis has been recognized by Nobel prizes during the last decade: in 2001 for contributions to asymmetric synthesis, in 2005 for the development of metathesis reactions, and in 2010 for palladium-catalyzed coupling reactions. Despite the progress in this field in recent years, the development of new and more efficient strategies of synthesis continues to be one of the main challenges of organic chemistry.

This thesis is organized in three main chapters with the main objective of studying the formation of carbon-carbon bonds catalyzed by different transition metals. Given the synthetic relevance of [2+2+2] cycloaddition reactions catalyzed by transition metals for the synthesis of a wide variety of highly functionalized cyclic derivatives with high atomic economy, in the third chapter the Rh(I)-catalyzed [2+2+2] cycloaddition reaction of different macrocyclic and acyclic substrates containing double and/or triple bond in their structure are studied. In the case of triacetylenic macrocycles which have one or two of the propargylic positions of one of the triple bonds substituted by alkyl groups, the effect of the substituents on the [2+2+2] cycloaddition reaction has been studied using X-ray diffraction analysis. In the case of macrocycles with a double bond (with *trans* stereochemistry) and two triple bonds in their structure, the enantioselective version of the [2+2+2] cycloaddition reaction has been studied using new rhodium catalysts with *N*-phosphino-sulfinamide (PNSO) bidentate chiral ligands. The study of the [2+2+2] cycloaddition reaction with this catalytic system has been extended to open-chain substrates both in the totally intramolecular version using enediyne substrates (enantioselective study) and the partially intramolecular version using diynes and monoalkynes.

The palladium and nickel catalyzed cross-coupling reactions are one of the most efficient and direct methods for the formation of carbon-carbon bonds. One of the aspects that is in the forefront of current investigation is the extension of the electrophilic substrates that participate in these processes. In recent years progress has been made by successfully involving organochlorides, in substitution of the corresponding iodides and bromides, and diazonium salts. In the fourth part of the thesis, therefore, Matsuda-Heck reactions and Suzuki-Miyaura cross-couplings using diazonium salts as electrophiles under Pd(II) catalysis with mild reaction conditions and a totally aqueous medium have been studied to develop an environmentally benign method.

In addition to the formation of palladium-catalyzed carbon-carbon bonds a good alternative both in terms of cost and activity is the use of nickel catalysts. In the fifth chapter new Ni(0) complexes with macrocyclic and open-chain ligands containing double (with *trans* stereochemistry) and triple bonds in their structure have been synthesized and completely

characterized. Their activity in Suzuki cross-coupling reactions between aryl halides and boronic acids is then studied.

Resums gràfics

CAPÍTOL I. Introducció general

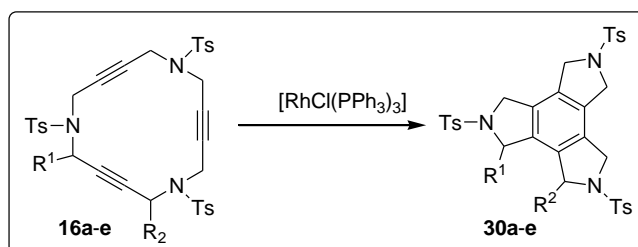
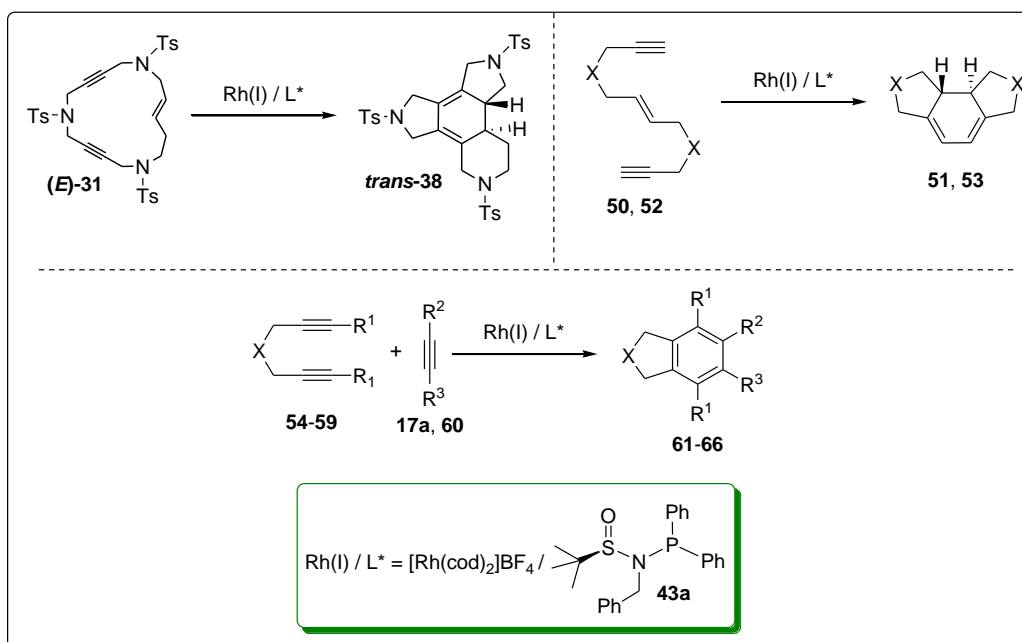
CAPÍTOL II. Objectius generals

CAPÍTOL III. Síntesi de nous macrocicles nitrogenats poliinsaturats. Estudi de les seves reaccions de cicloaddició [2+2+2] catalitzades per Rh(I)

3.1. Introducció

3.2. Objectius

3.3. Resultats i discussió

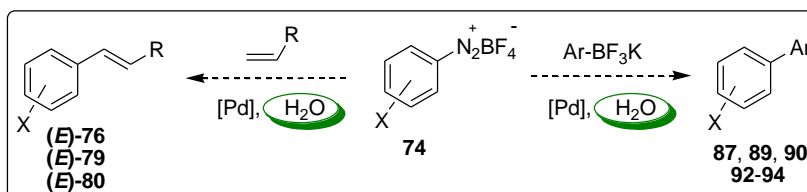


3.4. Conclusions

3.5. Part experimental

CAPÍTOL IV. Formació d'enllaços carboni-carboni mitjançant reaccions catalitzades per pal·ladi fent ús de sals de diazoni com agents arilants i en medi aquós

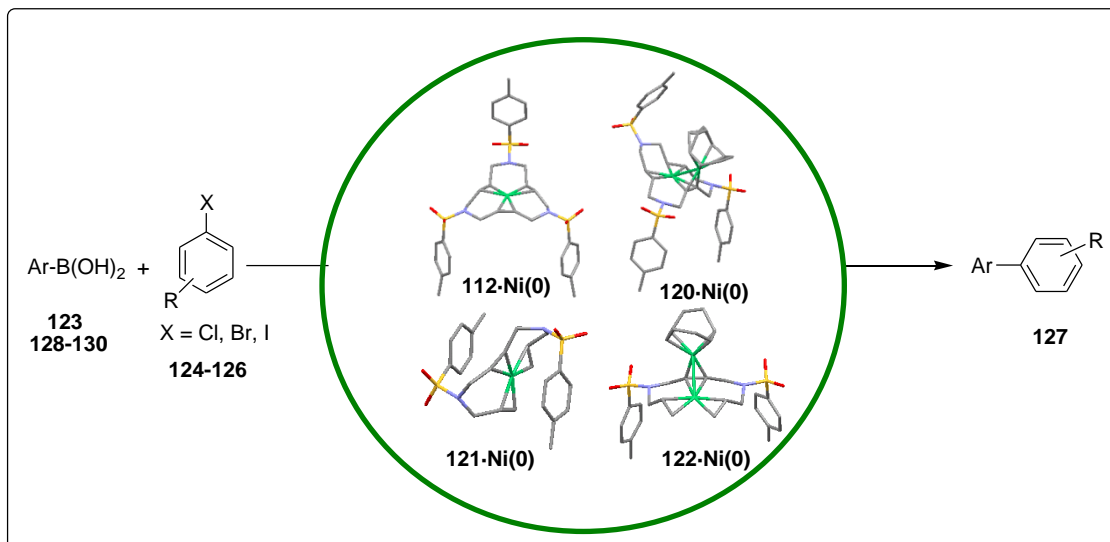
- 4.1. Introducció
- 4.2. Objectius
- 4.3. Resultats i discussió



- 4.4. Conclusions
- 4.5. Part experimental

CAPÍTOL V. Nous complexos de Ni(0) amb lligands poliinsaturats: síntesi, estudi estructural i aplicacions en catàlisi

- 5.1. Introducció
- 5.2. Objectius
- 5.3. Resultats i discussió



- 5.4. Conclusions
- 5.5. Part experimental

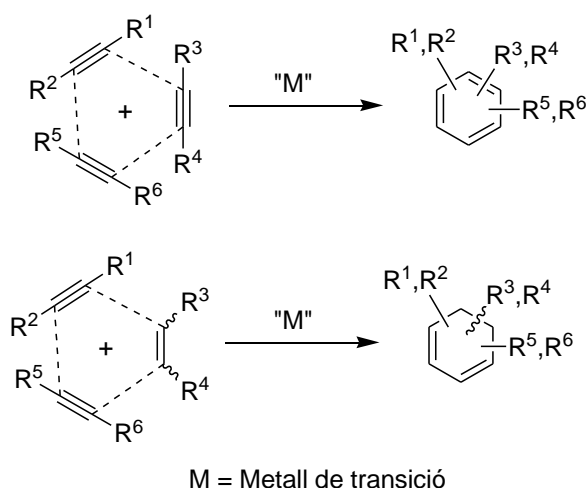
CAPÍTOL VI. Conclusions generals

CAPÍTOL I. Introducció general

1.1. Reaccions de formació d'enllaços carboni-carboni catalitzades per metalls de transició

Els metalls de transició juguen un paper molt important en el camp de la química orgànica ja que tenen la capacitat d'activar una gran varietat de compostos orgànics i a través d'aquesta activació poden catalitzar la formació de nous enllaços carboni-carboni i carboni-heteroàtom. Tal i com és conegut, les reaccions catalitzades per metalls de transició representen una via de síntesi molt eficient sobretot si les comparem amb els procediments tradicionals de síntesi. Són molts els avenços fets en aquest camp durant les últimes dècades, essent especialment important el desenvolupament de noves estratègies de síntesi que permetin preparar eficientment substàncies orgàniques i la cerca de nous catalitzadors més efectius, selectius i que millorin l'economia atòmica dels processos.

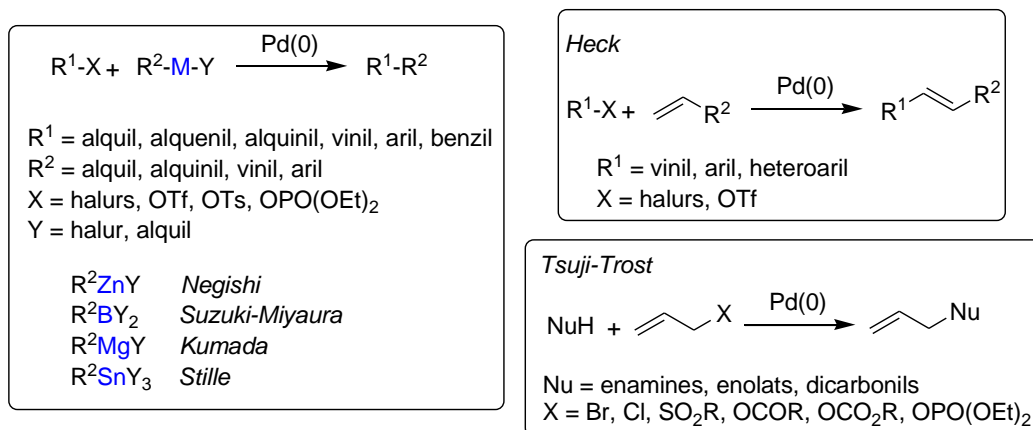
Una de les reaccions de formació d'enllaços carboni-carboni catalitzada per metalls de transició que està essent profundament estudiada és la reacció de cicloadició [2+2+2]. En aquest sentit els avenços portats a terme en les reaccions de cicloadició [2+2+2] de tres triples enllaços per l'obtenció de benzens substituïts catalitzades per metalls de transició han revelat que aquests processos són una eina poderosa pel químic orgànic en la síntesi de compostos de naturalesa variada amb elevat valor afegit i gran complexitat estructural. En l'última dècada aquesta reacció ha passat de ser un procés que requeria quantitats estequiomètriques de metall i condicions dràstiques de reacció, a ser un procés catalític altament eficient. Així mateix, s'ha demostrat la capacitat que té aquesta transformació per involucrar altres sintons insaturats en la cicloadició, remarcant els alquens per l'obtenció de ciclohexadiens polisubstituïts, sintons importants, entre altres coses, en reaccions de Diels-Alder (**Esquema 1**).



Esquema 1. Reaccions de cicloadició [2+2+2] de tres alquins i de dos alquins i un alquè.

Són molts els aspectes que s'estudien actualment en aquest tipus de processos: des de la quimio i regioselectivitat, l'enantioselectivitat en el cas que es generin compostos quirals, el tipus de substrats insaturats que poden participar en la reacció de cicloadició, els catalitzadors amb elevada activitat o els mecanismes que regeixen aquests processos.

Un segon tipus de processos de formació d'enllaços carboni-carboni mitjançant catalisi per metalls de transició de gran rellevància són els acoblaments creuats on un electròfil orgànic i un reactiu organometàl·lic es connecten a través d'un enllaç senzill. El pal·ladi ha tingut una rellevància important com a catalitzador d'aquest tipus de processos tal i com demostra la concessió del Premi Nobel de Química de l'any 2010 als professors R. F. Heck, E. Negishi i A. Suzuki pel desenvolupament de les reaccions d'acoblament catalitzades per pal·ladi en síntesi orgànica. A l'**Esquema 2** es mostren alguns exemples d'aquesta família de reaccions catalitzades per pal·ladi.



Esquema 2. Exemples de reaccions de formació d'enllaços carboni-carboni catalitzades per pal·ladi.

Depenent del tipus de metall estequiomètric utilitzat en el component nucleofílic les reaccions reben un nom diferent en funció de l'autor que les va desenvolupar. Així quan s'utilitzen compostos d'organozinc es parla de la reacció de Negishi, si es basen en organoborans es fa referència a la reacció de Suzuki-Miyaura, si es fan servir organomagnesians rep el nom de reacció de Kumada i si s'utilitzen compostos orgànics d'estany s'anomena reacció d'Stille. L'acoblament entre un halur o pseudohalur vinílic, arílic o heteroarílic amb una olefina catalitzat per Pd(0) rep el nom de reacció de Heck. Un altre exemple, és la reacció de Tsuji-Trost que és la substitució nucleofílica de compostos al·lílics sota catalisi per pal·ladi.

La síntesi de compostos orgànics mitjançant complexos d'organopal·ladi implica, de forma general, la formació d'un enllaç Pd-C, una interconversió de l'intermedi format i el seu posterior trencament. En la majoria de les transformacions, el primer pas de formació de l'enllaç Pd-C, pas comú per totes aquestes reaccions, té lloc mitjançant un procés d'addició oxidativa de l'electròfil al catalitzador de Pd(0). En aquesta etapa la naturalesa del nucleòfil del substrat arílic és un paràmetre de gran importància i que ha estat àmpliament estudiat en els darrers anys. Això ha permès el desenvolupament de mètodes que permeten l'acoblament de clorurs orgànics, en substitució dels clàssics iodurs i bromurs, que tot i ser menys reactius presenten certs avantatges, essent especialment rellevant el seu menor cost econòmic. Paral·lelament s'han invertit esforços en la cerca de grups sortint alternatius als mencionats. En aquest sentit, s'han emprat derivats d'àcid carboxílic, sals de diazoni o pseudohalurs.

Des del descobriment de les sals de diazoni com a electròfils en aquest tipus de processos aquests substrats s'han convertit en una alternativa sintètica valuosa. Entre les característiques més remarcables de les sals de diazoni cal destacar la seva elevada reactivitat a temperatura ambient i la possibilitat d'utilitzar catalitzadors de pal·ladi simples, tals com $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o Pd/C , per a dur a terme el seu acoblament. Un altre aspecte interessant en aquests processos és que no només toleren, sinó que generalment es veuen afavorits, en absència de base i lligand. Cal considerar que les sals de diazoni s'obtenen de forma fàcil a partir de les corresponents anilines, les quals són més econòmiques que els corresponents derivats halogenats. Tot i que molts dels processos de formació d'enllaços carboni-carboni es porten a terme emprant dissolvent orgànics, en els últims anys hi ha hagut un augment de l'ús de l'aigua com a dissolvent, fet important pel que fa a les metodologies benignes pel mediambient.

Un altre aspecte que ha despertat interès en aquest camp de recerca és la búsqueda d'una alternativa a l'ús del clàssic pal·ladi com a metall de transició que catalitza el procés. Així s'ha desenvolupat l'ús de complexos de níquel per la formació d'enllaços carboni-carboni. Igual que en els processos anàlegs catalitzats per pal·ladi, diferents nucleòfils organometàl·lics es poden acoblar amb electròfils de tipus alquil, alquenil i aril. Molts dels complexos de níquel emprats en aquest tipus de reaccions són fonts de $\text{Ni}(\text{II})$ que cal reduir a les verdaderes espècies catalítiques de $\text{Ni}(0)$. La necessitat d'introduir reductors a l'etapa de preactivació del catalitzador representa moltes vegades un problema per al desenvolupament de la reacció. Per altra banda, molts dels complexos de $\text{Ni}(0)$ que es coneixen són sensibles a l'aire, per exemple el $\text{Ni}(\text{cod})_2$, i per tant la síntesi de nous complexos de $\text{Ni}(0)$ més robustos és un repte important en la química catalítica del níquel.

Tot i que en els processos d'acoblament creuat el pal·ladi s'utilitza més que el níquel, aquest darrer presenta una sèrie d'avantatges entre els quals cal destacar el seu preu més econòmic, factor important a nivell industrial, i la seva major nucleofília que li permet activar enllaços C-Cl o C-O més fàcilment. Així el níquel permet involucrar triflats en reaccions d'acoblament creuat però també electròfils C-O menys reactius com els mesilats o tosilats, i inclús èters o fenols. Tot i això, l'elevada reactivitat dels catalitzadors de níquel respecte els de pal·ladi fa que siguin més sensibles i mostrin major incompatibilitat amb determinats grups funcionals.

CAPÍTOL II. Objectius generals

La finalitat de la present tesi és avançar en l'estudi de diferents tipus de reaccions de formació d'enllaços carboni-carboni catalitzades per metalls de transició dels grups 9 i 10. En particular, es pretén estudiar:

Capítol III

Reaccions de cicloadició [2+2+2] catalitzades per Rh(I) involucrant dobles i triples enllaços tant en substrats macrocíclics com de cadena oberta.

Capítol IV

Reaccions de formació d'enllaços carboni-carboni catalitzades per pal·ladi, tals com la reacció de Matsuda-Heck i l'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura fent ús de sals de diazoni com a electròfils i emprant un medi de reacció totalment aquós.

Capítol V

Disseny, síntesi i caracterització estructural de nous complexos de Ni(0) amb lligands macrocíclics i de cadena oberta contenint insaturacions de tipus alquí i/o alquè. Avaluació de la seva activitat catalítica en reaccions d'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura.

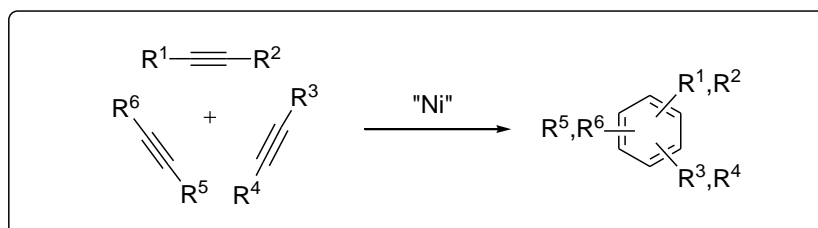
**CAPÍTOL III. Síntesi de nous macrocicles nitrogenats
poliinsaturats. Estudi de les seves
reaccions de cicloaddició [2+2+2]
catalitzades per Rh(I)**

3.1. Introducció

3.1.1. Reaccions de cicloaddició [2+2+2] d'alquins

El desenvolupament de nous processos químics, substrats més reactius i catalitzadors eficients per a la formació d'enllaços carboni-carboni tenint en compte el principi d'economia d'àtoms és un tema d'especial importància en química orgànica.¹ En particular, les reaccions de formació d'enllaços carboni-carboni en què es generen sistemes cíclics d'elevada complexitat estructural a partir de substàncies senzilles han estat molt estudiades en els darrers anys. Un exemple d'aquest tipus de reaccions són les cicloaddicions, les quals estan considerades molt útils estratègicament ja que permeten la formació d'una gran varietat de compostos carbocíclics i heterocíclics presents en un ampli ventall de productes naturals.

Dins les reaccions de cicloaddició cal destacar la reacció de cicloaddició [2+2+2] d'alquins catalitzada mitjançant metalls de transició, procés que permet construir compostos benzènics polisubstituïts en un sol pas de síntesi, generant-se simultàniament tres nous enllaços de l'anell aromàtic. La primera reacció de cicloaddició de tres triples enllaços fou publicada l'any 1948 per Reppe i col·l.² utilitzant catalitzadors de níquel per formar anells de benzè substituïts (**Esquema 3**).



Esquema 3. Reacció de cicloaddició [2+2+2] catalitzada per níquel.

Després d'aquest primer treball, la reacció de cicloaddició catalitzada per diferents metalls de transició entre els quals es poden destacar el Ni, Co, Pd, Rh, Ru, Fe, Ir i Zn, ha estat un dels mètodes més utilitzats per l'obtenció de *novo* d'anells de benzens polisubstituïts.³ La síntesi de benzens substituïts mitjançant la cicloaddició d'alquins presenta un gran avantatge respecte

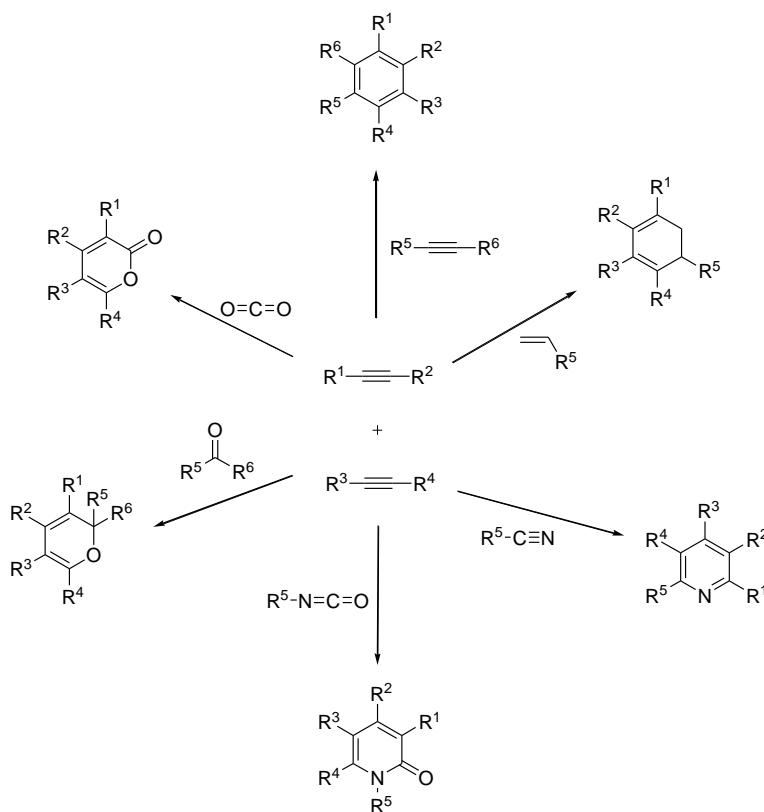
¹ (a) Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259. (b) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471. (c) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 695.

² Reppe, W.; Schweckendiek, W.J. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 104.

³ Per monografies sobre reaccions de cicloaddició [2+2+2], veure: (a) Schore, N. E. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Paquette, L. A., Eds.; Pergamon Press: Oxford, UK, **1991**; Vol. 5, pp 1129-1162. (b) Grotjahn, D. B. *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Hegedus, L., Eds.; Pergamon Press: Oxford, UK, **1995**; Vol. 12, pp 741-770. (c) Agenet, N.; Buisine, O.; Slowinski, F.; Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. *Organic Reactions*, Eds.; Overman L. E., **2007**; Vol. 68, pp 1-291. Per articles de revisió, veure: (d) Saito, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901. (e) Varela, J. A.; Saá, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3787. (f) Yamamoto, Y. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 503. (g) Kotha, S.; Brahmachary, E.; Lahiri, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4741. (h) Chopade, P. R.; Louie, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2307. (i) Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. *Chem. Commun.* **2006**, 2209. (j) Tanaka, K. *Synlett* **2007**, 1977. (k) Heller, B.; Hapke, M. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1085. (l) Varela, J. A.; Saá, C. *Synlett* **2008**, 2571. (m) Shibata, T.; Tsuchikama, K. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1317. (n) Galan, B. R.; Rovis, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2830. (o) Inglesby, P. A.; Evans, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2791. (p) Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Molecules* **2010**, *15*, 9230. (q) Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3430. (r) Shaaban, M. R.; El-Sayed, R.; Elwahy, A. H. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6095.

altres mètodes convencionals de substitució d'anells de benzè, tals com la substitució electrofílica aromàtica o l'*orto*-metal·lació, ja que permet generar anells aromàtics amb múltiples substituents en un sol pas de reacció. En els seus inicis moltes reaccions de cicloaddició [2+2+2] requerien quantitats estequiomètriques de metall i elevades temperatures de reacció o irradiació perquè els processos fossin eficients. En els últims anys la investigació per aconseguir catalitzadors que permetin treballar en quantitats subestequiomètriques i en condicions suaus de reacció ha despertat un gran interès en aquest camp de la química.

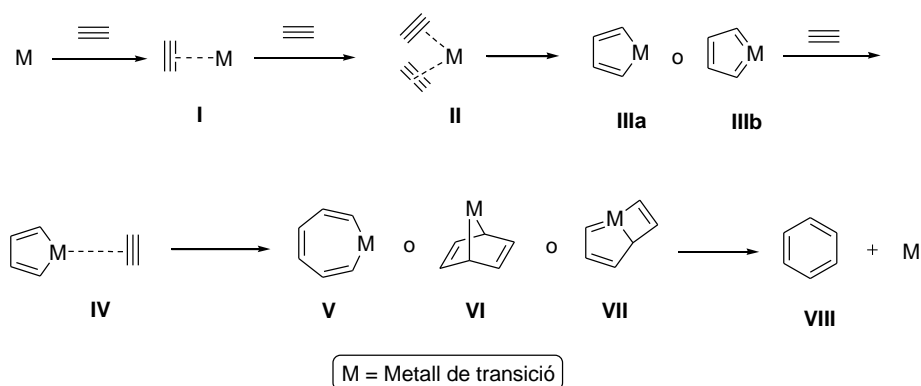
La importància d'aquest procés en síntesi orgànica s'ha vist incrementada amb la possibilitat d'involucrar altres insaturacions com per exemple olefines, nitrils, aldèhids, cetones, diòxid de carboni, isocianats i isotiocianats per obtenir els compostos cíclics corresponents (**Esquema 4**).^{3g} En el cas d'utilitzar olefines la reacció de ciclació dóna lloc a 1,3-ciclohexadiens polisubstituïts, substrats químicament molt versàtils ja que poden ser utilitzats com a diens en reaccions de Diels-Alder.



Esquema 4. Reacció de cicloaddició [2+2+2] amb diferents substrats.

3.1.1.1. Mecanisme de la reacció de cicloaddició [2+2+2] d'alquins

El mecanisme general postulat per a la reacció de cicloaddició [2+2+2] d'alquins catalitzada per diferents metalls de transició es mostra a l'**Esquema 5**.



Esquema 5. Mecanisme general postulat per a la reacció de cicloaddició [2+2+2] d'alquins.

En una primera etapa té lloc la coordinació d'un acetilè amb el metall per donar lloc a l'espècie **I**, seguida per la coordinació d'un segon alquí per donar l'espècie **II**. A continuació es produeix una addició oxidativa del metall per obtenir el metal·laciopentadiè **IIIa** (en el cas de cobalt o rodi) o el metal·laciopentatriè **IIIb** amb una estructura de biscarbè (en el cas de ruteni), on el metall adopta un estat d'oxidació dues unitats més gran que el precursor. La coordinació d'un tercer alquí als intermedis **IIIa** o **IIIb** dona lloc a l'espècie **IV**, que pot evolucionar cap al metal·laciocicloheptatriè **V** a través de la inserció del tercer alquí (mecanisme de Schore),⁴ cap al metal·lanorbornadiè **VI** mitjançant una cicloaddició [4+2], o cap al metal·labiciclo[3.2.0]heptatriè **VII** a través d'una reacció de cicloaddició formal [5+2]. Finalment, l'eliminació reductiva del metall dona lloc a l'anell de benzè **VIII** i es recupera el catalitzador.

Els recents progressos en el camp de la química computacional al llarg de l'última dècada han ajudat a comprendre el mecanisme de les reaccions de cicloaddició [2+2+2] de tres acetilens catalitzades per diferents metalls de transició.⁵ En el cas particular dels complexos de rodi(I), metall de transició amb el que treballa el nostre grup, fins fa poc només s'havia publicat un estudi de DFT utilitzant InRh i CpRh.⁵ⁱ Recentment el nostre grup ha fet estudis teòrics del

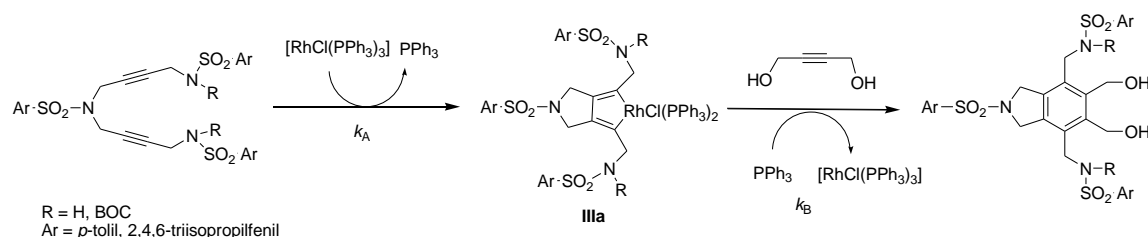
⁴ Schore, N. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081.

⁵ Per un estudi inicial semi-empíric, veure: (a) Bianchini, C.; Caulton, K. G.; Chardon, C.; Doublet, M.-L.; Eisenstein, O.; Jackson, S. A.; Johnson, T. J.; Meli, A.; Peruzzini, M.; Streib, W. E.; Vacca, A.; Vizza, F. *Organometallics* **1994**, *13*, 2010. Per a estudis de DFT sobre el mecanisme de cicloaddicions [2+2+2] amb tres acetilens, veure: (b) Hardesty, J. H.; Koerner, J. B.; Albright, T. A.; Lee, G.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6055. (c) Kirchner, K.; Calhorda, M. J.; Schmid, R.; Veiros, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11721. (d) Yamamoto, Y.; Arakawa, T.; Ogawa, R.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12143. (e) Schmid, R.; Kirchner, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 2609. (f) Dahy, A. A.; Koga, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 781. (g) Dahy, A. A.; Suresh, C. H.; Koga, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 792. (h) Agenet, N.; Gandon, V.; Vollhardt, K. P. C.; Malacria, M.; Aubert, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8860. (i) Orian, L.; van Stralen, J. N. P.; Bickelhaupt, F. M. *Organometallics* **2007**, *26*, 3816. (j) Kirchner, K. *Monatsch. Chem.* **2008**, *139*, 337; (k) Varela, J. A.; Saá, C. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 143.

catalitzador de Wilkinson $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ en les reaccions de cicloaddició $[2+2+2]$ de sistemes acetilènics⁶ i endiínics.⁷

El mecanisme proposat a partir de càlculs teòrics ha mostrat que la formació dels diferents intermedis proposats a l'**Esquema 5** depèn del metall de transició emprat, de la naturalesa dels lligands que estableixen els intermedis així com de la naturalesa del propi substrat acetilènic. Així per exemple pel cas del rodi s'han pogut aïllar i caracteritzar complexos de rodi amb estructura de rodaciclopentadiè **IIIa** donant suport experimental a l'estructura de dit intermedi.⁸

Una col·laboració del nostre grup d'investigació amb la Prof. Jutand va permetre l'estudi cinètic dels dos passos determinants del cicle catalític de la reacció de cicloaddició $[2+2+2]$, és a dir, del pas de l'addició oxidativa per obtenir el rodaciclopentadiè (**IIIa**) i el pas de la inserció del tercer alquí a l'intermedi **IIIa** (**Esquema 6**). La reacció va tenir lloc entre diferents diïns i el 2-butin-1,4-diol, en presència del catalitzador de Wilkinson, $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$. La cinètica de la reacció va dependre del substrat utilitzat, ja que quan el dií estava impedit estèricament ($\text{R} = \text{BOC}$) el pas més ràpid fou l'addició oxidativa, contràriament del que passa amb el dií no protegit i per tant menys impedit estèricament ($\text{R} = \text{H}$). A més, es va caracteritzar l'espècie catalítica de rodaciclopentadiè (**IIIa**) mitjançant tècniques electroquímiques tals com la voltamperometria cíclica, conductivitat i l'espectrometria de masses ESI-MS.⁹



Esquema 6. Reacció de cicloaddició $[2+2+2]$ entre bisalquins i el 2-butin-1,4-diol.

⁶ (a) Dachs, A.; Torrent, A.; Roglans, A.; Parella, T.; Osuna, S.; Solà, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5289. (b) Dachs, A.; Osuna, S.; Roglans, A.; Solà, M. *Organometallics* **2010**, *29*, 562.

⁷ (a) Dachs, A.; Roglans, A.; Solà, M. *Organometallics* **2011**, *30*, 3151. (b) Dachs, A.; Pla-Quintana, A.; Parella, T.; Solà, M.; Roglans, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14493.

⁸ Referències seleccionades: (a) Müller, E. *Synthesis* **1974**, 761. (b) Mague, J. T. *Inorg. Chem.* **1970**, *9*, 1610. (c) Mague, J. T. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 2649. (d) Gastinger, R. G.; Rausch, M. D.; Sullivan, D. A.; Palenik, G. J. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *117*, 355. (e) Iglesias, M.; del Pino C.; Ros, J.; García Blanco, S.; Carrera, S. M. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *338*, 89. (f) Bianchini, C.; Caulton, K. G.; Chardon, C.; Eisenstein, O.; Folting, K.; Johnson, T. J.; Meli, A.; Peruzzini, M.; Rauscher, D. J.; Streib, W. E.; Vizza, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5127. (g) Bianchini, C.; Masi, D.; Meli, A.; Peruzzini, M.; Vacca, A. *Organometallics* **1991**, *10*, 636. (h) Bianchini, C.; Meli, A.; Peruzzini, M.; Vacca, A.; Vizza, F. *Organometallics* **1991**, *10*, 645. (i) Rourke, J. P.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; Marder, T. B. *Chem. Commun.* **2001**, 2626. (j) Nishiyama, H.; Niwa, E.; Inoue, T.; Ishima, Y.; Aoki, K. *Organometallics* **2002**, *21*, 2572. (k) Xue, P.; Sung, H. S. Y.; Williams, I. D.; Jia, G. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1945. (l) Uchimura, H.; Ito, J.-I.; Iwasa, S.; Nishiyama, H.; *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 481.

⁹ Dachs, A.; Torrent, A.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Jutand, A. *Organometallics* **2009**, *28*, 6036.

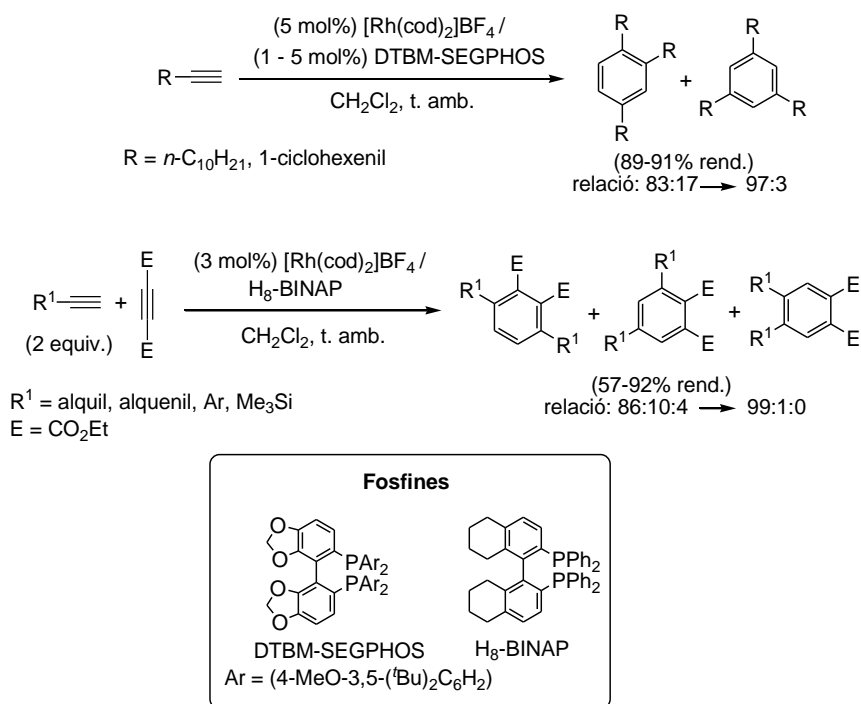
3.1.1.2. Reaccions de cicloaddició [2+2+2] d'alquins catalitzades per Rh(I)

Tot i els diferents metalls de transició utilitzats en les reaccions de cicloaddició [2+2+2] centrarem els següents apartats en els processos catalitzats únicament per rodi, metall amb el qual es treballarà en aquest capítol de la tesi.

3.1.1.2.1. Versió intermolecular

La dificultat de controlar la regio i la quimioselectivitat en les reaccions de cicloaddició [2+2+2] fa disminuir la seva utilitat general en síntesi orgànica. Aquest problema és especialment rellevant en la versió intermolecular del procés.

Inicialment les reaccions regioselectives de cicloaddició de tres alquins diferents només estaven descrites mitjançant l'ús de quantitats estequiomètriques de catalitzador, com per exemple complexos basats en Zr¹⁰ o Ti.^{4,11} Recentment s'han descrit reaccions de cicloaddició [2+2+2] intermoleculars regioselectives utilitzant quantitats catalítiques de catalitzador,³ⁿ la qual cosa ha despertat un gran interès en aquest camp. A tall d'exemple dels avenços aconseguits es mostra la síntesi descrita per Tanaka i col·l.¹² de sistemes aromàtics polisubstituïts a partir de tres alquins utilitzant el complex catiónic [Rh(cod)₂]BF₄ i una difosfina (DTBM-SEGPHOS o H₈-BINAP) com a sistema catalític (**Esquema 7**).



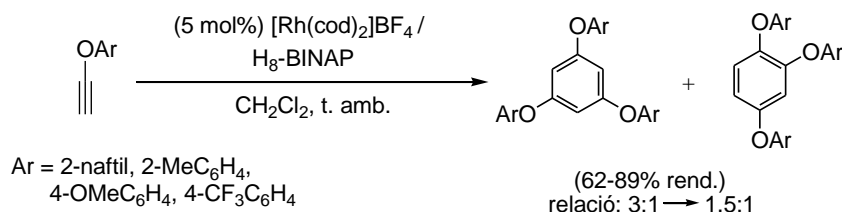
Esquema 7. Exemples de la reacció de cicloaddició [2+2+2] en la seva versió intermolecular.

¹⁰ Takahashi, T.; Xi, Z.; Yamazaki, A.; Liu, Y.; Nakajima, K.; Kotoru, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *23*, 539.

¹¹ (a) Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 539. (b) Suzuki, D.; Urabe, H.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7925.

¹² Tanaka, K.; Shirasaka, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4697.

El mateix grup de Tanaka va optimitzar la reacció de cicloaddició¹³ [2+2+2] intermolecular amb èters propargílics. Els millors resultats es van obtenir fent ús també del sistema catalític format per $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ i $\text{H}_8\text{-BINAP}$. Tot i així el procés no va resultar ser altament regioselectiu, però es pot observar que en aquest cas on es van emprar alquins amb grups electrodonadors es va obtenir sempre majoritàriament l'isòmer 1,3,5- respecte al 1,2,4-. Els autors no donen cap explicació ni ho relacionen amb els casos de l'exemple anterior. Cal dir que els regioisòmers formats es van poder separar per cromatografia en columna (**Esquema 8**).¹⁴



Esquema 8. Reacció de cicloaddició [2+2+2] intermolecular.

3.1.1.2.2. Versió intramolecular

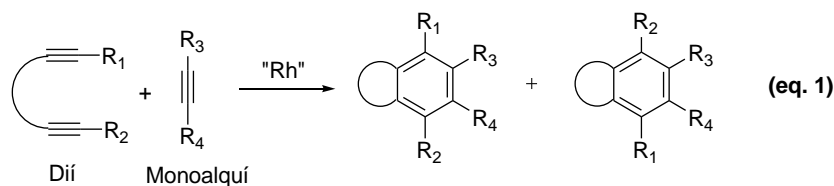
Els problemes de regioselectivitat són menors en les cicloaddicions intramoleculars, les quals es poden dividir en dues categories segons es mostra a l'**Esquema 9**: la reacció parcialment intramolecular, en la que hi participen un dí i un monoalquí, i la totalment intramolecular¹⁵ on els tres triples enllaços estan continguts en la mateixa molècula. Encara que les reaccions parcialment intramoleculars tenen l'avantatge d'utilitzar compostos assequibles comercialment o fàcils de preparar, el seu principal inconvenient és que el dí pot dimeritzar donant lloc a productes secundaris no desitjats. Per resoldre aquest problema, en molts casos és necessari fer ús d'un excés del monoalquí. Per altra banda, la ciclació totalment intramolecular permet la formació dels compostos desitjats de forma molt més selectiva, però en aquest cas la síntesi del precursor acíclic pot esdevenir molt més complexa.

¹³ Quan en la reacció de cicloaddició [2+2+2] s'involveixen tres alquins iguals es pot definir també com a reacció de ciclotrimerització.

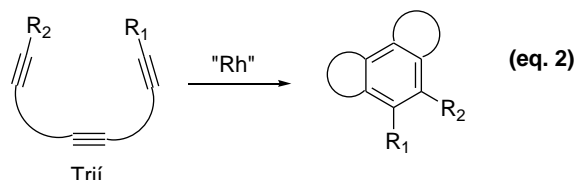
¹⁴ Komine, Y.; Miyauchi, Y.; Kobayashi, M.; Tanaka, K. *Synlett* **2010**, 3092.

¹⁵ En els sistemes en què els tres alquins es troben a la mateixa molècula es pot parlar de cicloisomerització en lloc de cicloaddició ja que el producte de partida i el producte final són isòmers constitucionals.

Cicloaddició parcialment intramolecular

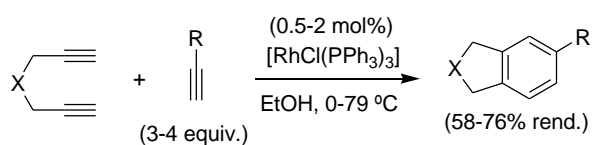


Cicloaddició totalment intramolecular


Esquema 9. Reaccions de cicloaddició intramoleculars.

Versió parcialment intramolecular

Els complexos de rodi han estat molt utilitzats en reaccions de cicloaddició [2+2+2] parcialment intramolecular d'alquins. Grigg i col·l.¹⁶ van dur a terme per primera vegada la reacció entre 1,6-diïns i un excés de monoalquí en presència del catalitzador de Wilkinson, $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$, per obtenir derivats benzènics fusionats a anells de cinc membres (**Esquema 10**).



X = CH₂, O, SO₂, NHCOMe, C(COMe)₂, C(CO₂Et)₂.

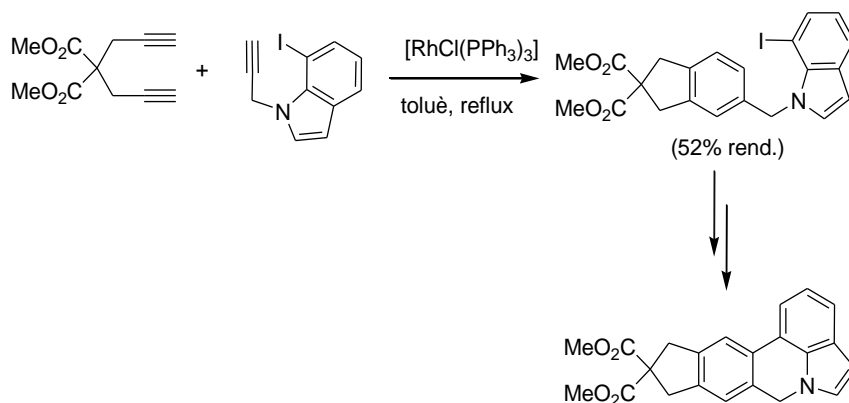
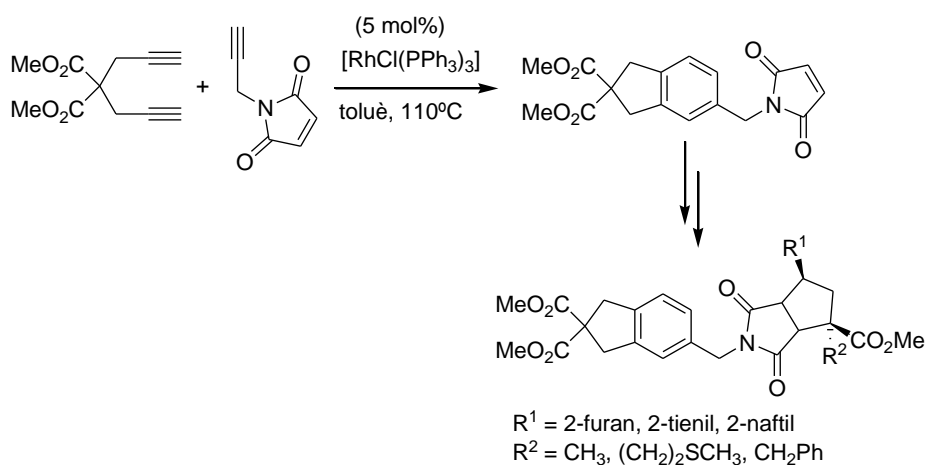
R = H, C₃H₇, CH₂OH, Ph, SiMe₃.

Esquema 10. Cicloaddició d'alquins catalitzada pel complex de Wilkinson.

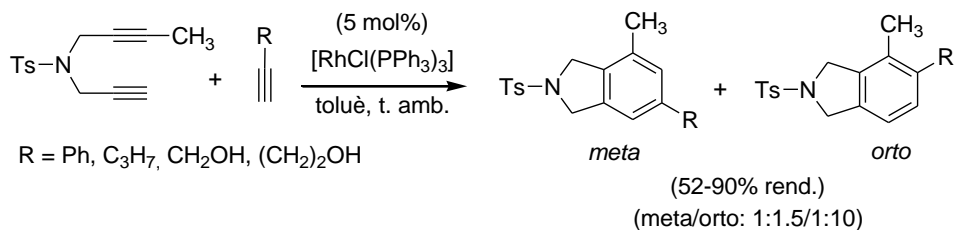
Posteriorment, el grup de Grigg també va portar a terme la cicloaddició dels mateixos diïns amb acetilens que contenien anells d'indole^{17a} (**Esquema 11**) i de maleimida^{17b} (**Esquema 12**) com a substituents per donar els corresponents compostos policíclics fusionats. Els cicloadductes obtinguts són intermedis en la síntesi de fenantrens i de derivats benzènics amb substituents maleimida.

¹⁶ (a) Grigg, R.; Scott, R.; Stevenson, P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2691. (b) Grigg, R.; Scott, R.; Stevenson, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1357.

¹⁷ (a) Grigg, R.; Savic, V.; Tambyrajah, V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3003. (b) Grigg, R.; Sridharan, V.; Wang, J.; Xu, J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8967.

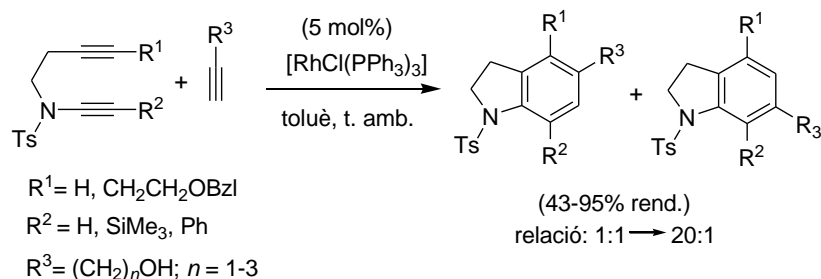

Esquema 11. Preparació d'heterocicles fusionats de tipus fenantrè.

Esquema 12. Preparació de derivats benzènics amb substituents maleimida.

Witulski i col·l.¹⁸ van demostrar que el catalitzador de Wilkinson també era efectiu per a la síntesi de 2,3-dihidroisòindoles^{18b} i 2,3-dihidroisòindoles substituïdes.^{18a,b} L'1,6-diï de l'**Esquema 13** continent una unitat de 4-metilfenilsulfonamida entre els dos triples enllaços va reaccionar a temperatura ambient amb un excés d'alquí terminal en presència del catalitzador de Wilkinson per donar lloc a 2,3-dihidroisòindoles substituïdes. Dels dos isòmers possibles, majoritàriament es van obtenir els *orto*-derivats amb una relació de *meta/orto* que va des de 1:1.5 fins a 1:10.^{18b}


Esquema 13. Preparació de derivats de 2,3-dihidroisòindole per cicloadició amb Rh.

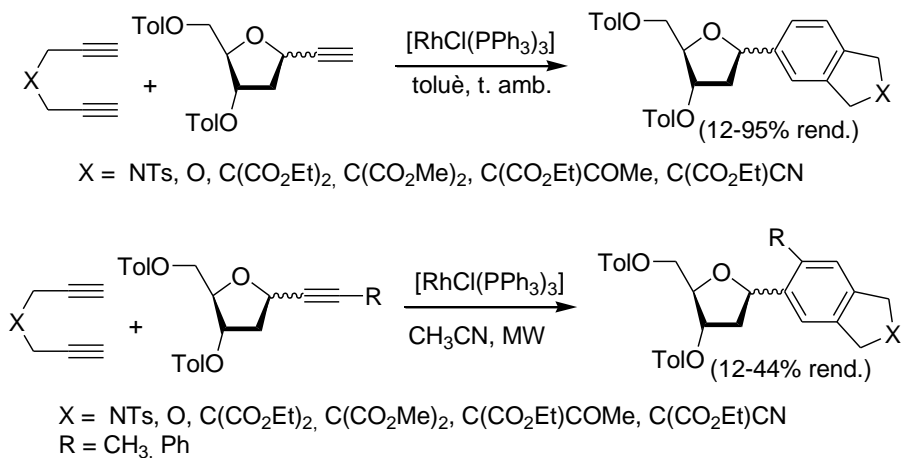
¹⁸ (a) Witulski, B.; Stengel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2426. (b) Witulski, B.; Stengel, T.; Fernández-Hernández, J. M. *Chem. Commun.* **2000**, 1965. (c) Witulski, B.; Alayrac, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3281. (d) Witulski, B.; Zimmermann, A. *Synlett* **2002**, 1855.

Amb una estratègia sintètica anàloga, els mateixos autors van preparar 2,3-dihidroindoles substituïdes en diverses posicions de l'anell aromàtic (**Esquema 14**).^{18a} La regioselectivitat va dependre de la demanda estèrica dels substituents del monoalquí, essent sempre majoritària la formació de l'isòmer amb la posició 5 funcionalitzada respecte l'isòmer substituït a la posició 6.



Esquema 14. Preparació de derivats de 2,3-dihidroindole per cicloadició amb Rh.

Kotora i col·l.¹⁹ van descriure també l'eficàcia del catalitzador de Wilkinson en la síntesi de C-arilglicòsids partint de derivats de la D-ribofuranosa i diferents diïns terminals (**Esquema 15**). En el cas dels derivats furànics contenint un alquí terminal les condicions de reacció van ser molt més suaus que quan contenien alquins no terminals, on calia arribar a 180 °C fent ús del microones per assolir rendiments moderats.

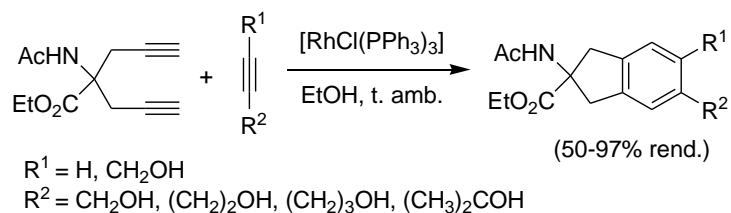


Esquema 15. Preparació de C-arildesoxiriboses per cicloadició amb Rh.

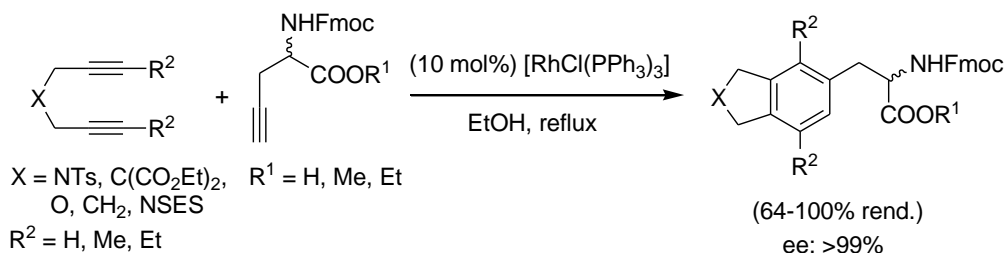
Mitjançant la reacció de cicloadició [2+2+2] catalitzada per Rh(I), Kotha i col·l.²⁰ van poder sintetitzar derivats benzènics d'aminoàcids no-naturals (**Esquema 16**), derivats aromàtics amb grups funcionals difícils d'incorporar mitjançant altres rutes sintètiques.

¹⁹ (a) Novák, P.; Pohl, R.; Kotora, M.; Hocek, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2051. (b) Novák, P.; Číhalová, S.; Otmar, M.; Hocek, M.; Kotora, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5200.

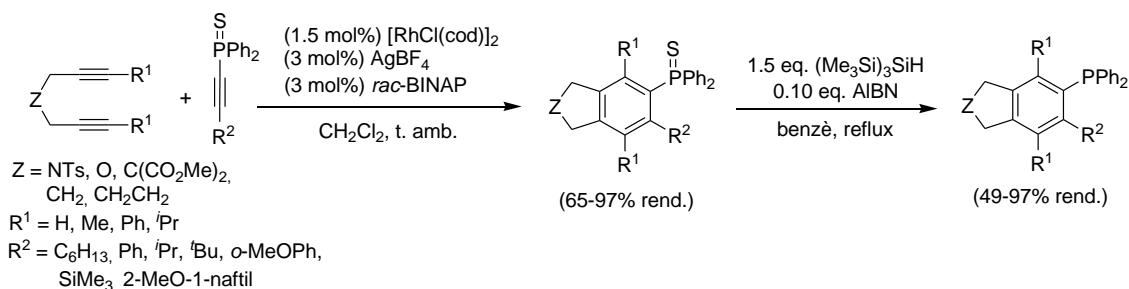
²⁰ (a) Kotha, S.; Brahmachary, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3561. (b) Kotha, S.; Sreenivasachary, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1413. (c) Kotha, S.; Mohanraja, K.; Durani, S. *Chem. Commun.* **2000**, 1909. (d) Kotha, S.; Sreenivasachary, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3375. (e) Kotha, S.; Brahmachary, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2291. (f) Kotha, S.; Ghosh, A. K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10833. (g) Kotha,


Esquema 16. Síntesi d'aminoàcids bicíclics per cicloaddició amb Rh.

El nostre grup d'investigació²¹ va preparar satisfactòriament diferents derivats d'aminoàcids de la fenilalanina no naturals mitjançant la reacció de cicloaddició [2+2+2] catalitzada per Rh(I) entre derivats de la propargilglicina protegits, tant racèmics com enantiopurs, i diferents 1,6-diins (**Esquema 17**). Cal remarcar que el centre estereogènic va resultar ser configuracionalment estable sota les condicions de reacció de cicloaddició emprades i que l'estratègia descrita va permetre la introducció de marcadors fluorescents en els corresponents aminoàcids.


Esquema 17. Preparació de derivats de la fenilalanina per reacció de cicloaddició amb Rh.

Per altra banda, el sistema catalític format pel complex $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ i el lligand racèmic BINAP va permetre a Oshima i col·l.²² preparar satisfactòriament les fosfines voluminoses de l'**Esquema 18**, mitjançant una cicloaddició amb alquini fosfines sulfurades que amb una posterior desulfuració van donar lloc a les fosfines corresponents.

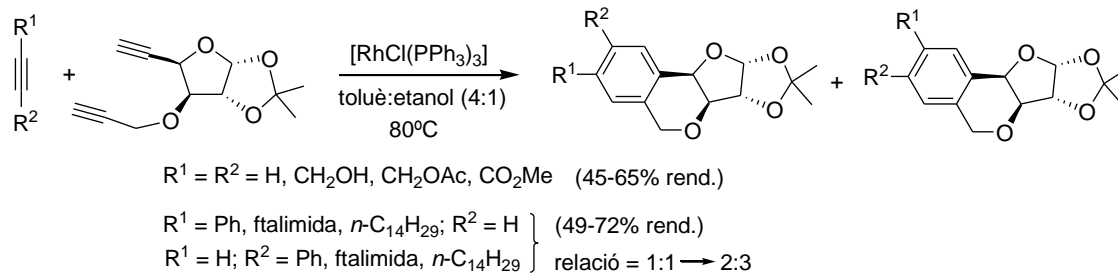

Esquema 18. Preparació de fosfines aríliques voluminoses per cicloaddició amb Rh d'alquini fosfines sulfurades.

S.; Banerjee, S. *Synthesis* **2007**, 1015. (h) Sambasivarao, K.; Gopal, K. N.; Shilpi, M.; Priti, K. *Synthesis* **2011**, 2945.

²¹ Garcia, L.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 5020.

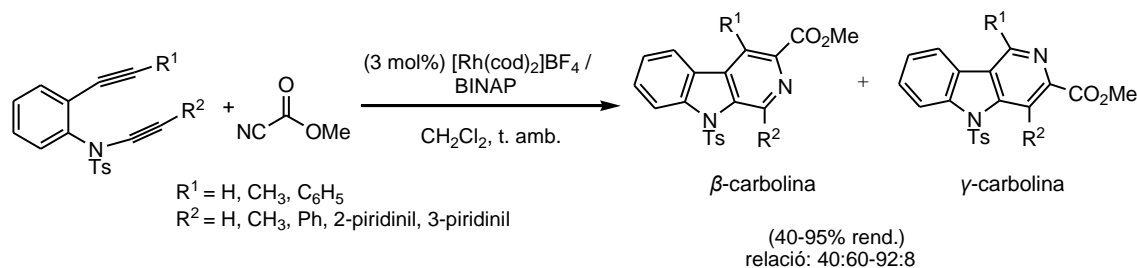
²² Kondoh, A.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6996.

Ramana i col-l.²³ van dur a terme la cicloaddició [2+2+2] catalitzada per Rh entre un díi terminal que contenia un anell de glicòsid a l'estructura i diversos monoalquins com a pas clau en la síntesi de derivats isocromans (**Esquema 19**). En el cas d'utilitzar monoalquins asimètrics van obtenir el producte desitjat com a mescla inseparable de regioisòmers. Aquests compostos presenten un gran interès degut a les seves conegudes propietats analgèsiques, relaxants, antidepressives, antiinflamatòries, antihistamíniques, anticoagulants i antihipertensives.



Esquema 19. Síntesi de derivats d'isocromans per cicloaddició amb Rh.

Witulski i col-l.²⁴ van emprar la reacció de cicloaddició entre un díi i el cianoformiat de metil per l'obtenció de pirido[3,4-*b*]indoles, més conegudes com a β - o γ -carbolines (**Esquema 20**). Pel que fa a les estructures de les β -carbolines, aquestes es troben presents en una gran varietat d'alcaloides d'origen natural i sintètic. Les γ -carbolines, que presenten una estructura similar als productes naturals tals com l'elipticina i l'olivacina, posseeixen propietats antitumorals.

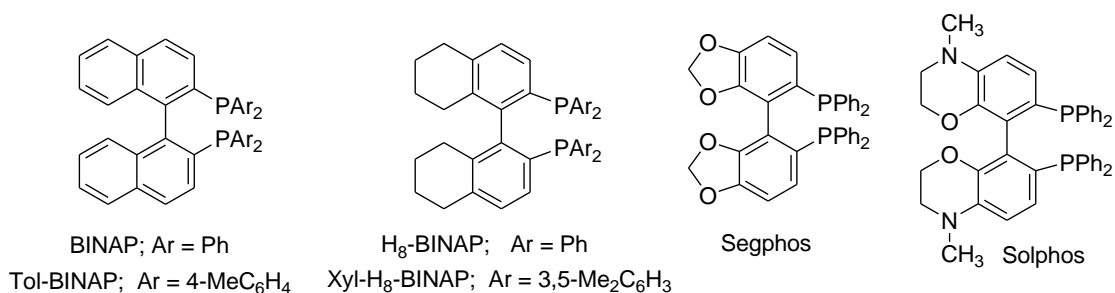


Esquema 20. Síntesi de β - o γ -carbolines mitjançant reaccions de cicloaddició.

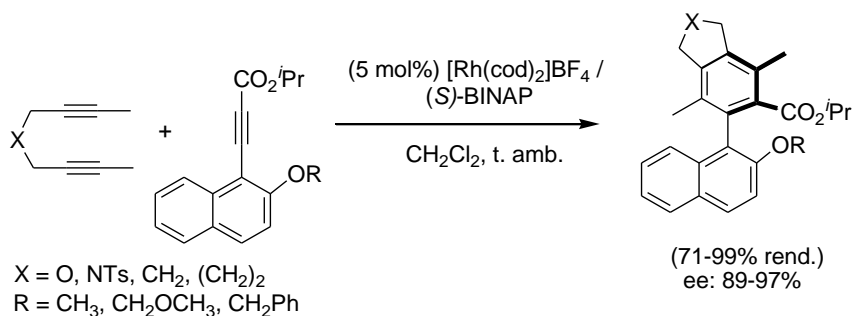
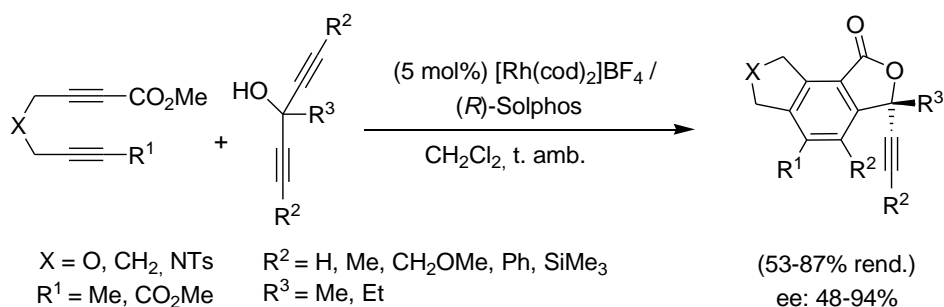
Durant els últims anys bona part de la investigació en el camp de les cicloaddicions d'alquins s'ha dirigit a la cerca de nous catalitzadors per l'obtenció de sistemes benzènics de manera regio- i enantioselectiva. El grup de recerca de Tanaka^{3j} ha dedicat grans esforços per assolir aquest objectiu. La metodologia desenvolupada per aquest grup ha consistit en la utilització del catalitzador format per $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ i difosfines de tipus BINAP (**Figura 1**).

²³ Ramana, C. V.; Suryawanshi, S. B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 445.

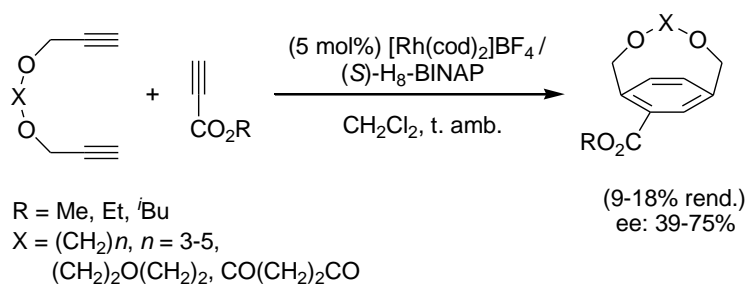
²⁴ Nissen, F.; Richard, V.; Alayrac, C.; Witulski, B. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6656.


Figura 1. Difosfines utilitzades per Tanaka.

L'ús de les fosfines de la **Figura 1** en la seva versió quiral va permetre als mateixos autors preparar enantioselectivament compostos amb quiralitat axial (**Esquema 21**),^{25d,e} i central (**Esquema 22**)^{25b} amb excel·lents excessos enantiomèrics. També es van assolir la síntesi de ciclofans presentant quiralitat planar amb baixos rendiments però bons excessos enantiomèrics (**Esquema 23**).^{25a,c}

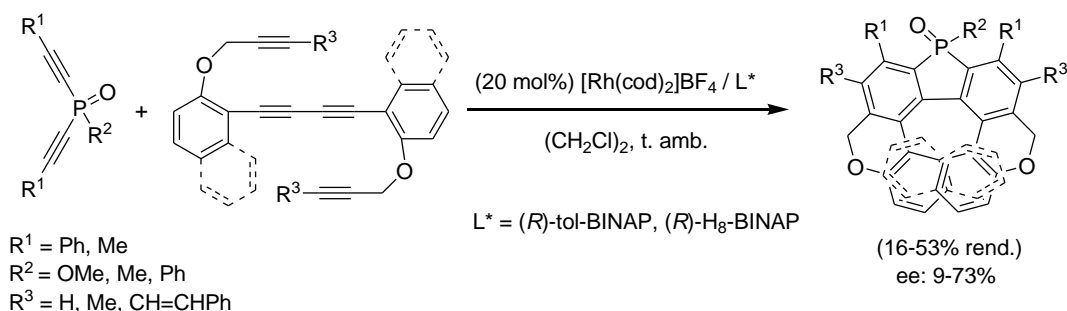

Esquema 21. Síntesi enantioselectiva de bifeníls amb quiralitat axial.

Esquema 22. Síntesi enantioselectiva de ftalides tricíclics fusionades amb quiralitat central.

²⁵ (a) Tanaka, K.; Sagae, H.; Toyoda, K.; Noguchi, K.; Hirano, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1522. (b) Tanaka, K.; Osaka, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1307. (c) Araki, T.; Hojo, D.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Synlett* **2011**, 539. (d) Ogaki, S.; Shibata, Y.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1926. Per un article de revisió recent sobre quiralitat axial en reaccions de cicloadició [2+2+2], veure: (e) Tanaka, K. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 508.



Esquema 23. Síntesi enantioselectiva de ciclofans amb quiralitat planar.

Els mateixos autors van posar a punt la síntesi de derivats fosfafluorens helicoidals mitjançant una doble reacció de cicloadició [2+2+2] enantioselectiva fent ús del catalitzador catiónic $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ i una difosfina quiral en condicions suaus de reacció (**Esquema 24**). Els productes corresponents, que tenen aplicacions com a materials orgànics semiconductors, es van preparar amb rendiments i excessos enantiomèrics moderats.²⁶



Esquema 24. Doble cicloadició entre diins i tetraalquins per formar compostos amb quiralitat planar.

Versió totalment intramolecular

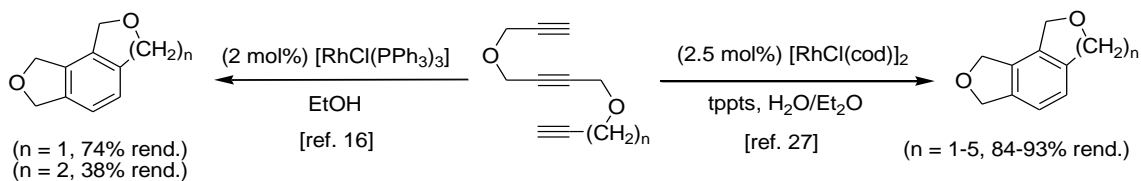
Grigg i col·l.¹⁶ van ser els pioners en descriure la cicloisomerització totalment intramolecular de trialquins catalitzada per Rh(I) (**Esquema 25**). Aquests autors van observar que la llargada de la cadena entre acetilens contigus influa en la reactivitat de la molècula. Pels triins amb unió èter, quan la cadena va ser de 3 baules ($n = 1$) la reacció va tenir lloc amb un 2% molar del catalitzador de Wilkinson en tres hores a temperatura ambient per generar el derivat benzènic corresponent amb un 74% de rendiment. Per altra banda, quan la cadena va ser de 4 baules ($n = 2$) la reacció va tenir lloc a reflux d'etanol durant 3 dies i el rendiment va disminuir fins al 38%.

Més recentment Oshima i col·l.²⁷ han descrit la cicloadició dels triins de l'**Esquema 25** en el medi bifàsic aigua-èter. La utilització d'un catalitzador soluble en medi aquós tal com el format per $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$ i la sal trisòdica de tris(*m*-sulfonatofenil)fosfina (tppts) ha permès l'obtenció de derivats benzènics fusionats a anells de 6 a 10 baules amb bons rendiments. Els autors postulen que l'efectivitat d'aquest mètode rau en la baixa solubilitat del substrat orgànic en

²⁶ (a) Tanaka, K.; Fukawa, N.; Suda, T.; Noguchi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5470. (b) Fukawa, N.; Osaka, T.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1324.

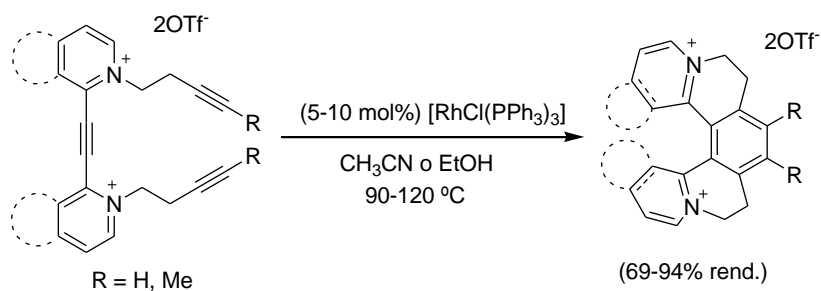
²⁷ Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7784.

aigua, la qual cosa fa que aquest compost estigui molt diluït en la fase aquosa, on té lloc la catàlisi.



Esquema 25. Cicloaddició de trialquins catalitzada per Rh(I).

Teplý i col-l.²⁸ van emprar la reacció de cicloaddició [2+2+2] catalitzada pel complex de Wilkinson per obtenir dicacions helicoidals amb bons rendiments (**Esquema 26**).



Esquema 26. Síntesi d'helquats per cicloaddició de trialquins catalitzada per Rh(I).

Aquest tipus de reaccions de cicloaddició també ha estat utilitzat com a mètode per a la preparació de productes naturals.²⁹ El pas clau de la síntesis de les molècules que es mostren a la **Figura 2** és la cicloaddició intramolecular del corresponent trí mitjançant catàlisi per rodi.

²⁸ (a) Adriaenssens, L.; Severa, L.; Šálová, T.; Císařová, I.; Pohl, R.; Šaman, D.; Rocha, S. V.; Finney, N. S. Pospíšil, L.; Slaviček, P.; Teplý, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1072. (b) Sever, L.; Adriaenssens, I.; Vávra, J.; Šaman, D.; Císařová, I.; Fiedler, P.; Teplý, F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3537.

²⁹ (a) Neeson, S. J.; Stevenson, P. J. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6239. (b) Anderson, E. A.; Alexanian, E. J.; Sorensen, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1998. (c) Nicolaus, N.; Strauss, S.; Neudörfl, J.-M.; Prokop, A.; Schmalz, H.-G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 341. (d) Welsch, T.; Tran, H.-A.; Witulski, B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5644.

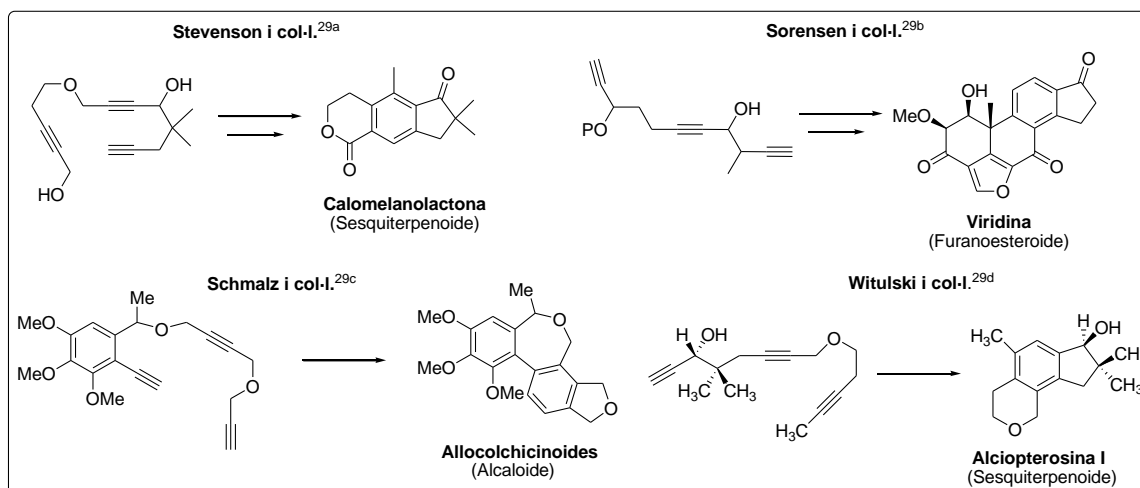
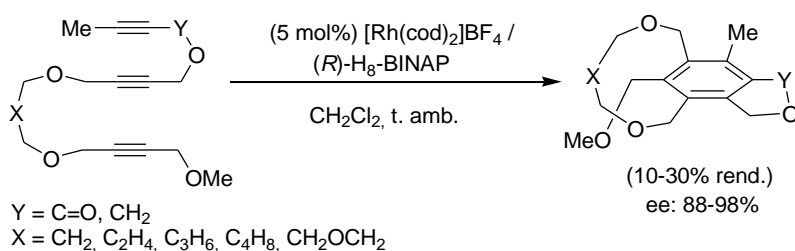


Figura 2. Síntesi de productes naturals per cicloaddició [2+2+2] de diferents triins.

Tanaka i col·l.,³⁰ seguint amb els seus estudis de cicloaddicions [2+2+2] enantioselectives, van preparar derivats de ciclofans amb quiralitat planar amb elevats excessos enantiomèrics tot i que amb baixos rendiments (**Esquema 27**). En aquest estudi, la fosfina quiral que va resultar ser més eficient va ser la (*R*)-H₈-BINAP.

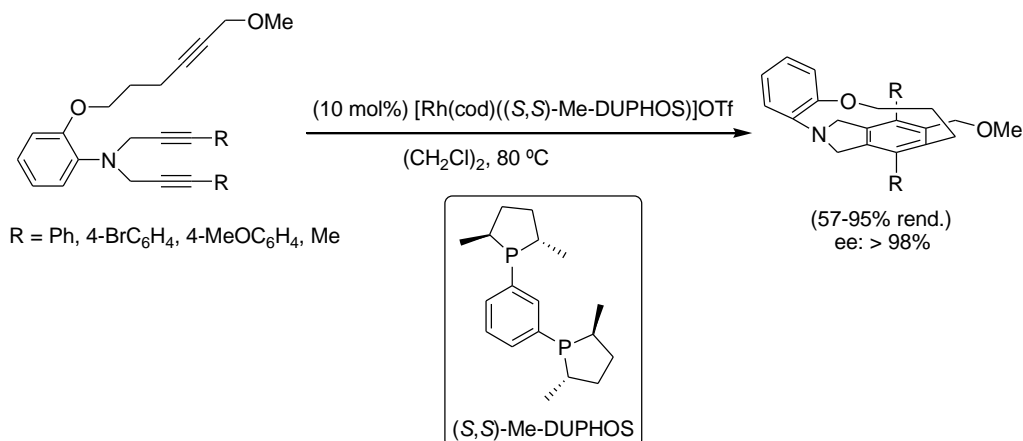


Esquema 27. Cicloaddició de trialsquins per formar ciclofans amb quiralitat planar.

Recentment, el grup d'investigació de Shibata i col·l.³¹ també s'ha basat en la reacció de cicloisomerització de triins tripoidals per l'obtenció enantioselectiva de derivats benzènics. El sistema catalític que ha donat millors resultats és la combinació de [Rh(cod)₂]OTf i (*S,S*)-Me-DUPHOS (**Esquema 28**).

³⁰ Tanaka, K.; Sagae, H.; Toyoda, K.; Hirano, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 831.

³¹ (a) Shibata, T.; Uchiyama, T.; Endo, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3906. (b) Shibata, T.; Uchiyama, T.; Hirashima, H.; Endo, K. *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 597.



Esquema 28. Cicloaddició de trialquins per formar derivats benzènics amb quiralitat planar.

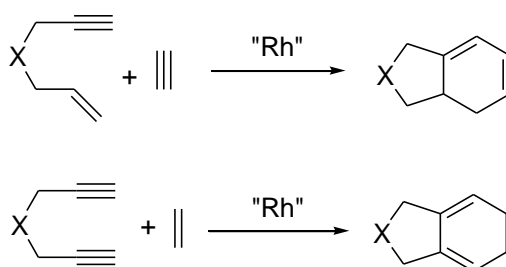
3.1.1.3. Reaccions de cicloaddició [2+2+2] d'alquins i alquens catalitzades per Rh(I)

Pel que fa a la síntesis de derivats 1,3-ciclohexadiènics existeixen pocs casos descrits a la bibliografia on s'empren les reaccions de cicloaddició [2+2+2], contràriament el que passa amb les reaccions de cicloaddició d'acetilens. Per altra banda, en aquest tipus de processos existeix una manca de generalitat tant pel que fa als substrats de partida com al sistema catalític a utilitzar.

El fet d'involucrar dobles enllaços en les reaccions de cicloaddició [2+2+2] obre la porta a la generació de centres quirals, és a dir, a la creació de compostos enantiomèricament purs. La formació de diferents estereocentres de forma catalítica i enantioselectiva és un tema de gran rellevància dins l'àmbit de la catàlisi i la síntesi orgànica.

3.1.1.3.1. Versió parcialment intramolecular

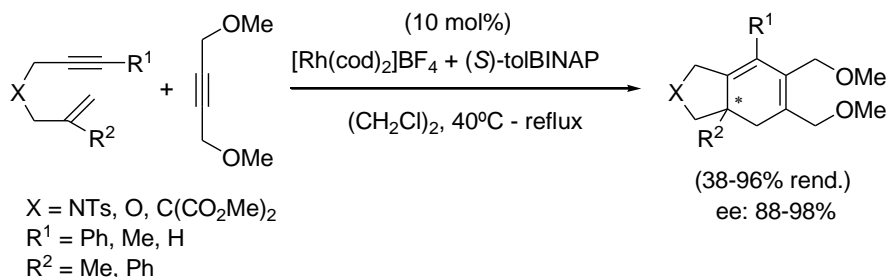
De manera general, les reaccions de cicloaddició [2+2+2] parcialment intramoleculars dirigides a la formació d'1,3-ciclohexadiens es poden dividir en dos grups en funció dels substrats de partida: reaccions entre enins i alquins o reaccions entre diins i alquens, la qual cosa permet obtenir els ciclohexadiens amb els dobles enllaços en posicions diferents respecte l'anell fusionat (**Esquema 29**).



Esquema 29. Reaccions de cicloaddició parcialment intramoleculars.

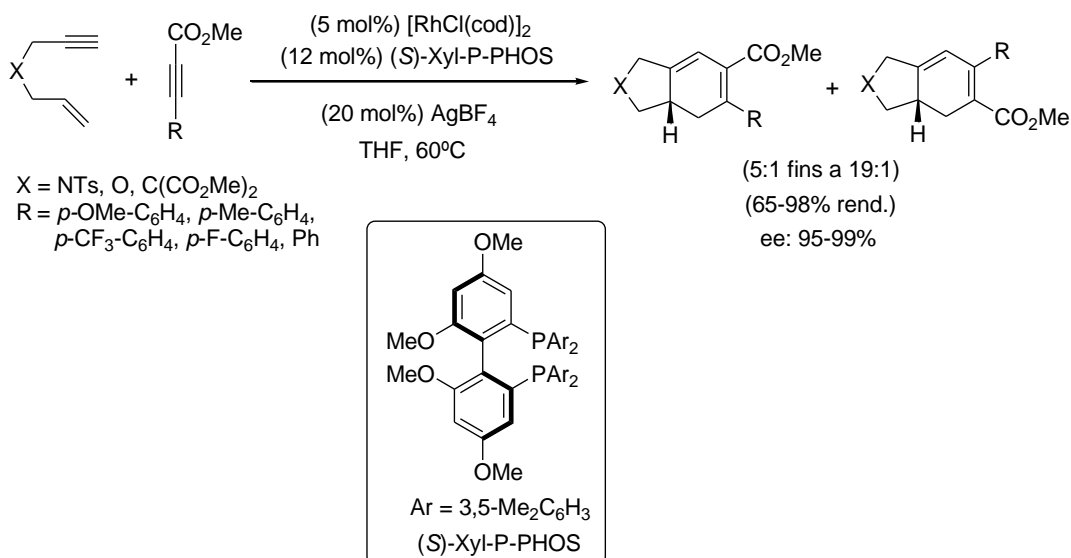
Cicloaddicions [2+2+2] entre enins i alquins

Entre els diferents metalls de transició utilitzats per les reaccions de cicloaddició [2+2+2] entre enins i alquins, els catalitzadors basats en Rh i lligands quirals han aconseguit molt bons resultats de regio- i enantioselectivitat.^{31,32} Shibata i col.l.^{32b} van estudiar l'enantioselectivitat de la reacció de cicloaddició [2+2+2] entre 1,6-enins substituïts en la posició interna de l'olefina, i l'1,4-dimetoxi-2-butí, en presència del complex catiónic $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ i la fosfina quirals (S)-tolBINAP, obtenint els corresponents 1,3-ciclohexadiens amb rendiments de moderats a bons i amb bons excessos enantiomèrics (**Esquema 30**).



Esquema 30. Cicloaddició [2+2+2] de diferents 1,6-enins i un alquí simètric per obtenir 1,3-ciclohexadiens.

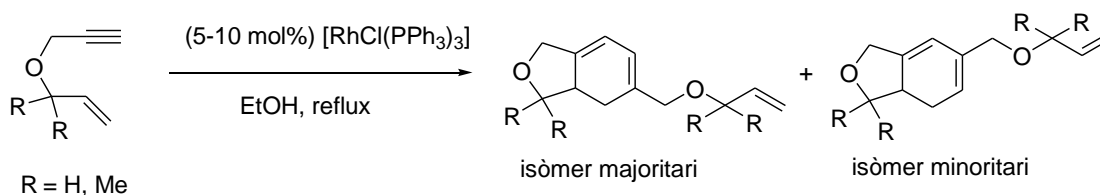
Paral·lelament, Evans i col.l.^{32a} van estendre les cicloaddicions [2+2+2] catalitzades per rodi entre 1,6-enins i alquins asimètrics. Emprant (S)-Xyl-P-PHOS com a fosfina quirals i activant el catalitzador de rodi $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$ amb AgBF_4 , els autors van aconseguir que el procés fos altament enantioselectiu i alhora regioselectiu (**Esquema 31**).



Esquema 31. Cicloaddició [2+2+2] entre 1,6-enins i alquins asimètrics per obtenir 1,3-ciclohexadiens.

³² (a) Evans, P. A.; Lai, K.W.; Sawyer, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12466. (b) Shibata, T.; Arai, Y.; Tahara, Y.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4955. (c) Shibata, T.; Otomo, M.; Tahara, Y.-K.; Endo, K. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4296.

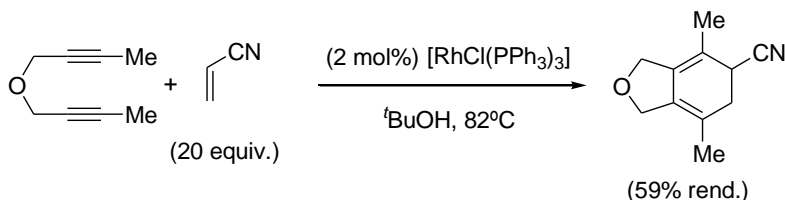
Els 1,6-enins també han participat en reaccions de ciclodimerització catalitzades per rodi. Grigg i col.l.³³ van ser els pioners en aquest tipus de reacció d'1,6-enins sota catàlisi pel complex de Wilkinson, obtenint els 1,3-ciclohexadiens com una barreja de regioisòmers (**Esquema 32**).



Esquema 32. Reacció de dimerització de 1,6-enins.

Cicloaddicions [2+2+2] entre diins i alquens

Tot i que la reacció de cicloaddició [2+2+2] entre un dí i un alquí és un mètode relativament eficient, el procés anàleg que implica un dí i un alquè és significativament més desafiant. La causa és que quan es forma l'intermedi del metal-laciclopentadiè existeix la competència de la coordinació d'un triple enllaç d'una altra molècula de dí vers la coordinació de l'alquè. Per això, existeixen pocs casos a la bibliografia que descriguin aquest tipus de cicloaddicions.³⁴ Grigg i col.l.³³ van descriure la primera reacció parcialment intramolecular catalitzada pel complex de Wilkinson d'1,6-diins amb olefines. L'estudi va demostrar que per obtenir una bona reactivitat i disminuir la dimerització del dí era necessari un excés de l'olefina i que els diins no fossin terminals (**Esquema 33**).

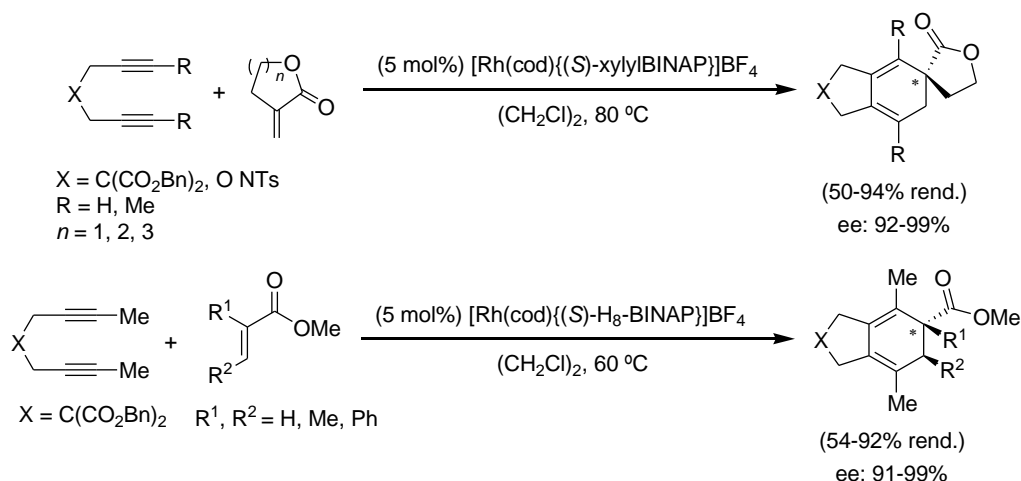


Esquema 33. Reacció de cicloaddició [2+2+2] entre 1,6-diins i acrilonitril.

Una versió enantioselectiva de la reacció entre diins i alquens es va desenvolupar en el grup de Shibata^{34a} utilitzant olefines 1,1-disubstituídes asimètriques mitjançant catàlisi per Rh obtenint els derivats ciclohexadiènics amb bons rendiments i excel·lents excessos enantiomèrics (**Esquema 34**).

³³ Grigg, R.; Scott, R.; Stevenson, O. *J. Chem. Perkin Trans. 1*, **1988**, 1365.

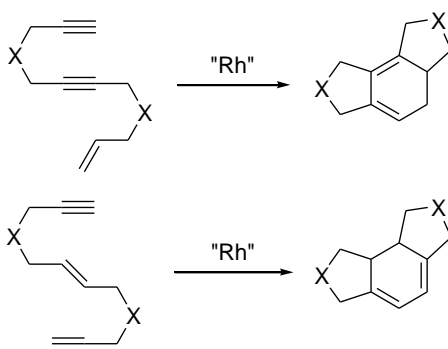
³⁴ (a) Tsuchikama, K.; Kuwata, Y.; Shibata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13686. (b) Shibata, T.; Kawachi, A.; Ogawa, M.; Kuwata, Y.; Tsuchikama, K.; Endo, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12853. (c) Kobayashi, M.; Suda, T.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1664.



Esquema 34. Reacció de cicloadició entre 1,6-diïns i alquens asimètrics.

3.1.1.3.2. Versió totalment intramolecular

La formació d'1,3-ciclohexadiens mitjançant reaccions de cicloadició [2+2+2] de manera totalment intramolecular requereix la preparació de substrats de partida que tenen a la mateixa molècula dos triples enllaços i un doble enllaç. Degut a la presència de les dues insaturacions diferents, existeixen dues possibles combinacions per col·locar els enllaços segons si l'alquè es troba en posició terminal o interna (**Esquema 35**).

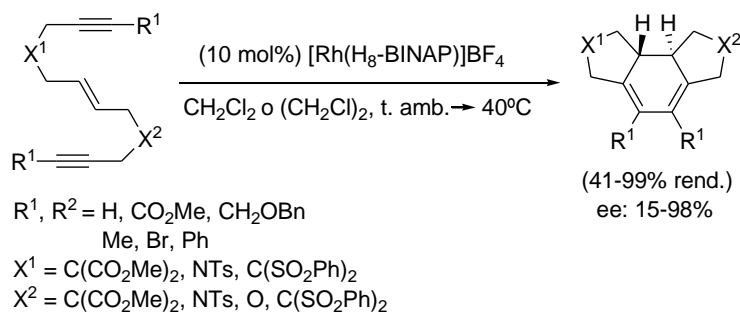


Esquema 35. Reaccions de cicloadició totalment intramoleculars.

En un estudi de l'any 2007, Shibata i col·l.³⁵ van descriure un dels primers casos de reaccions de cicloadició [2+2+2] enantioselectives totalment intramoleculars catalitzades per Rh(I) de diferents (*E*)-endiïns simètrics i asimètrics catalitzades pel complex $[Rh(cod)_2]BF_4$ i la fosfina quiral (*S*)-H₈-BINAP (**Esquema 36**). Els endiïns utilitzats van ser de naturalesa diferent ja que l'estudi abarcava substrats endiïnics amb enllaços acetilènics terminals i/o no terminals, així com també contenint carbo- i/o heterounions entre les insaturacions. Tot i obtenir els diferents sistemes 1,3-ciclohexadiènics amb rendiments i excessos enantiomèrics de moderats a bons, aquest estudi va demostrar que el procés era molt sensible tant a la naturalesa del substrat de partida com a la fosfina quiral emprada. Cal remarcar que en el procés d'optimització es va observar que fins i tot amb petites modificacions estructurals en la fosfina es va poder passar

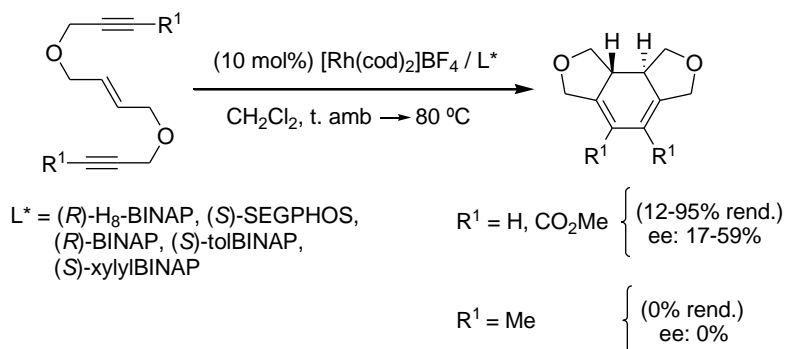
³⁵ Shibata, T.; Kurokawa, H.; Kanda, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *71*, 6521.

de no obtenir el producte a obtenir-lo amb excel·lents rendiments i bons excessos enantiomèrics.



Esquema 36. Cicloaddició [2+2+2] de diferents endiïns mitjançant catàlisi per Rh.

Paral·lelament a aquest estudi, Tanaka i col·l.³⁶ també van dur a terme la reacció de cicloaddició [2+2+2] en sistemes (*E*)-endiïnics acíclics terminals ($R^1 = \text{H}$) i no terminals ($R^1 = \text{CO}_2\text{Me, Me}$) amb unió èter, utilitzant el mateix complex catiònic de Rh(I) que Shibata i diferents fosfines quirals. El sistema catalític format per $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ i (*R*)- H_8 -BINAP va ser el que millors resultats va donar. Els productes desitjats es van obtenir amb rendiments de moderats a bons però amb excessos enantiomèrics que no superaven el 59%. Cal destacar que en el cas de l'(*E*)-endiï amb els dos triples enllaços substituïts per un grup metil ($R^1 = \text{Me}$) no es va aconseguir ni tant sols obtenir el corresponent sistema 1,3-ciclohexadiènic (**Esquema 37**). Així doncs, una vegada més es corrobora la sensibilitat del procés vers la naturalesa dels substrats utilitzats.

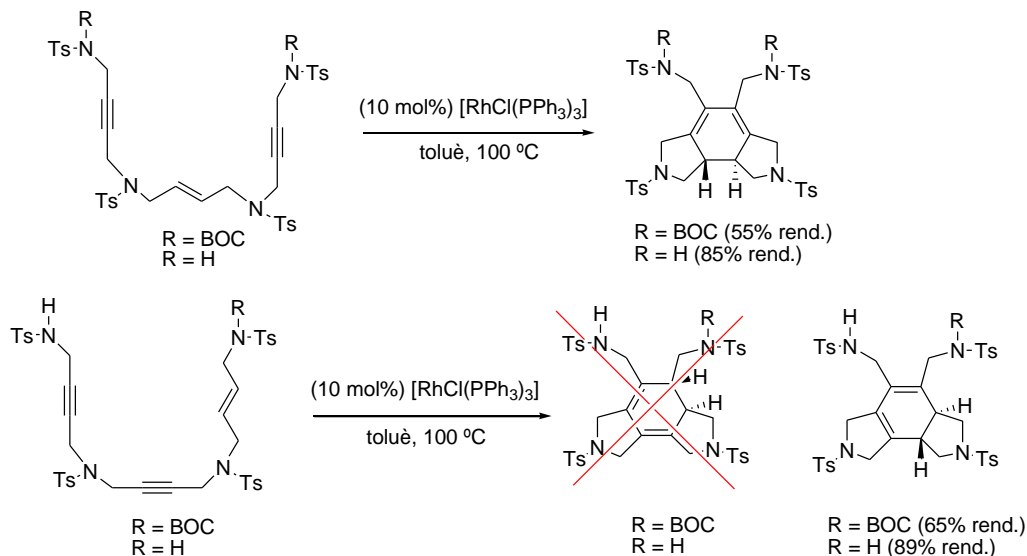


Esquema 37. Reaccions de cicloaddició [2+2+2] enantioselectives de sistemes endiïnics.

El nostre grup de recerca ha descrit la reacció de cicloaddició [2+2+2] totalment intramolecular d'endiïns contenint el doble enllaç d'estereoquímica *trans* en diferent posició a la molècula: entre els dos triples enllaços o en una de les cadenes laterals. Els endiïns amb el doble enllaç entre els dos acetilens han generat els productes esperats mitjançant una reacció de cicloaddició [2+2+2] estàndard. En canvi, amb els endiïns on l'olefina es trobava en una de les cadenes laterals s'han obtingut ciclohexadiens on els dobles enllaços han migrat de la seva posició

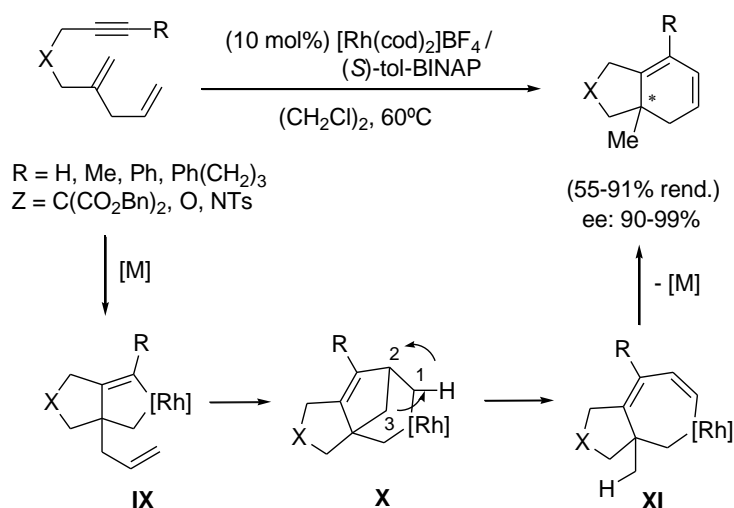
³⁶ Tanaka, K.; Nishida, G.; Sagae, H.; Hirano, M. *Synlett* **2007**, 1426.

esperada (**Esquema 38**). La diferent reactivitat d'aquests endiins ha estat racionalitzada mitjançant estudis DFT on s'ha demostrat que el camí mecanístic varia en funció de la posició del doble enllaç a la molècula inicial i s'ha proposat un mecanisme en el qual intervé una migració d'hidrur catalitzada pel Rh.^{7b}



Esquema 38. Reacció de cicloaddició [2+2+2] d'endiins mitjançant catalisi per Rh.

A més de l'ús d'endiins com a substrats de partida en reaccions de cicloaddició [2+2+2] per la formació de 1,3-ciclohexadiens existeixen casos a la bibliografia on s'utilitzen dienins. El grup de Shibata va estudiar la reacció de cicloaddició de 1,4-dienins mitjançant catalisi per Rh (**Esquema 39**).³⁷ El pas clau del mecanisme es troba en la migració [1,3] de l'hidrogen de l'intermedi **X**, el qual permet formar un nou doble enllaç i generar els productes desitjats després de l'eliminació reductiva.

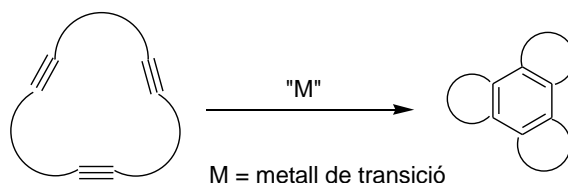


Esquema 39. Reacció de cicloaddició [2+2+2] d'1,4-dienins.

³⁷ Shibata, T.; Tahara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11766.

3.1.1.4. Reaccions de cicloaddició [2+2+2] de sistemes cíclics catalitzades per Rh(I)

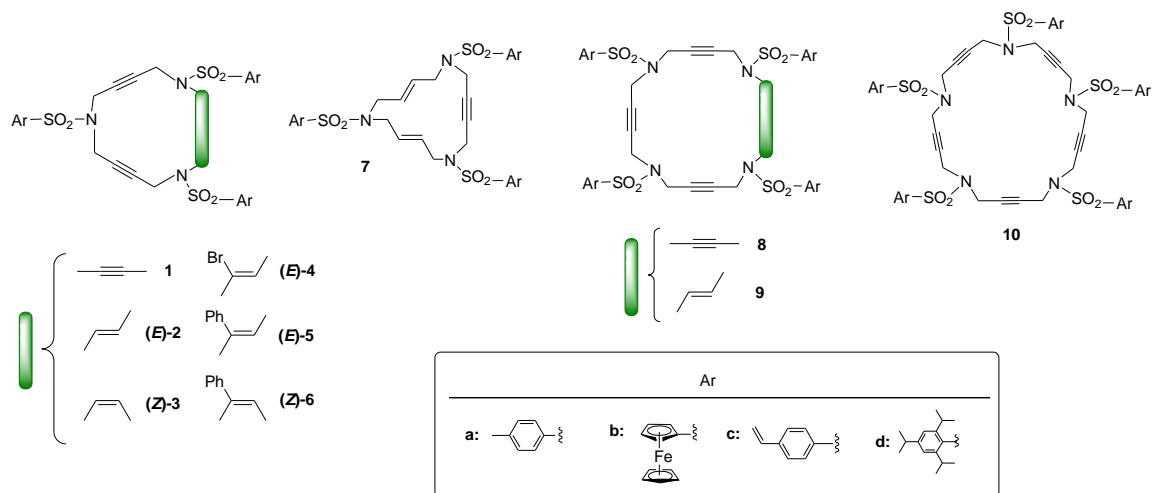
Tal com s'ha esmentat anteriorment, la cicloaddició [2+2+2] d'alquins en la seva versió parcial o totalment intramolecular és un mètode de síntesi molt eficient i selectiu per preparar compostos policíclics fusionats en una sola etapa de reacció. En el cas particular de dur a terme la reacció en un sistema completament tancat es poden obtenir compostos tetracíclics fusionats altament funcionalitzats de difícil obtenció per altres vies sintètiques (**Esquema 40**).



Esquema 40. Cicloaddició [2+2+2] d'alquins en sistemes tancats.

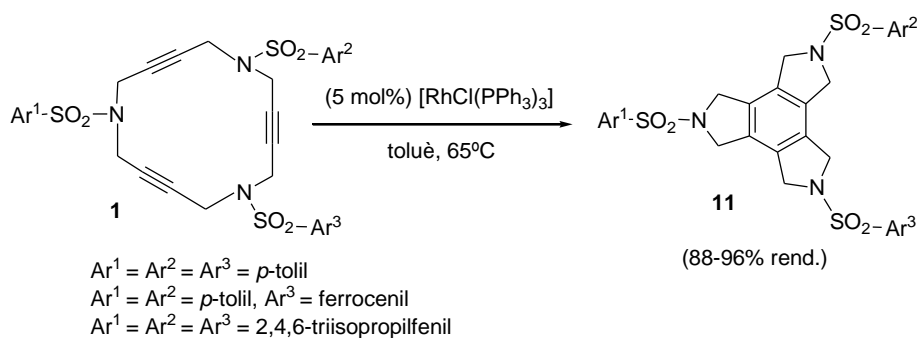
En els últims anys, el nostre grup de recerca ha posat a punt rutes eficients per a la preparació de nous azamacrocicles de diferents mides contenint dobles i/o triples enllaços a la seva estructura (**Esquema 41**).^{6a,38} Tots aquests macrocicles s'han pogut sintetitzar a partir d'arilsulfonamides assequibles comercialment o fàcils de preparar i els corresponents compostos 1,4-dihalobutens o 1,4-dihalobutins. Amb petites modificacions s'han optimitzat els camins sintètics per a la preparació eficient d'un gran ventall d'azamacrocicles poliinsaturats. Cal destacar que els nitrògens d'aquest conjunt de macrocicles estan situats en posicions al·líiques o proparqíliques i que la diferent naturalesa de les unitats aríliques ha estat la responsable de donar i modular les propietats físico-químiques dels macrocicles.

³⁸ Per a la síntesi d'azamacrocicles de 15 membres triolefínics, veure: (a) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A. *Arkivoc* **2004**, 109. (b) Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Sebastián, R. M.; Vallribera, A.; Roglans, A. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3669. Per a la síntesi d'azamacrocicles amb triples enllaços o dobles i triples enllaços, veure: (c) Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Torrent, A.; Moreno-Mañas, M.; Benet-Buchholz, J. *Organometallics* **2004**, 23, 2762. (d) Torrent, A.; González, I.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2033. (e) Pla-Quintana, A.; Torrent, A.; Dachs, A.; Roglans, A. *Organometallics* **2006**, 25, 5612.



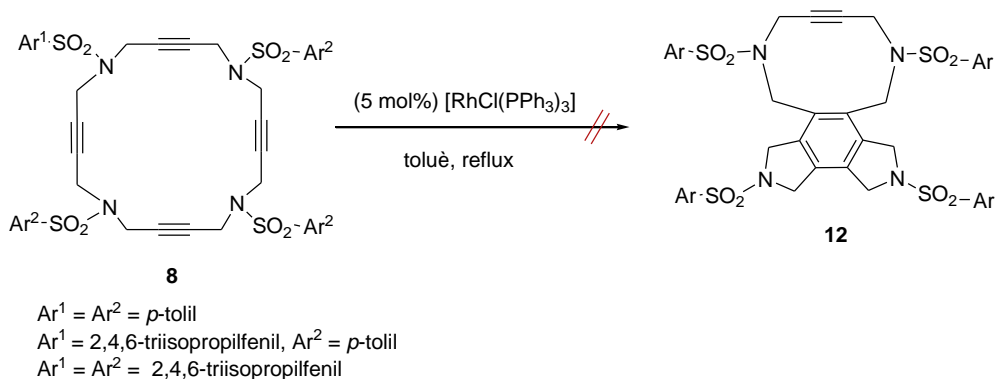
Esquema 41. Estructura dels azamacrocicles poliinsaturats preparats en el nostre grup d'investigació.

El fet de disposar de sistemes macrocíclics contenint triples enllaços a la seva estructura i no havent-hi cap precedent a la bibliografia de reaccions de cicloadició per sistemes tancats poliinsaturats, ens va impulsar a estudiar la seva reacció de cicloisomerització [2+2+2]. Les reaccions de cicloadició pels macrocicles de tipus **1** contenint tres triples enllaços (**Esquema 42**) es van realitzar amb catalitzadors basats en diferents metalls de transició ([Pd(PPh₃)₄], [(PCy₃)₂Cl₂Ru=CHPh], [CpCo(CO)₂], [RhCl(PPh₃)₃]) obtenint-se els millors resultats amb el catalitzador de Wilkinson.^{38c,d} Aquest catalitzador va permetre la cicloadició dels macrocicles de tipus **1** en el si de toluè amb rendiments d'entre el 88-96% del producte tetrafusionat **11**.



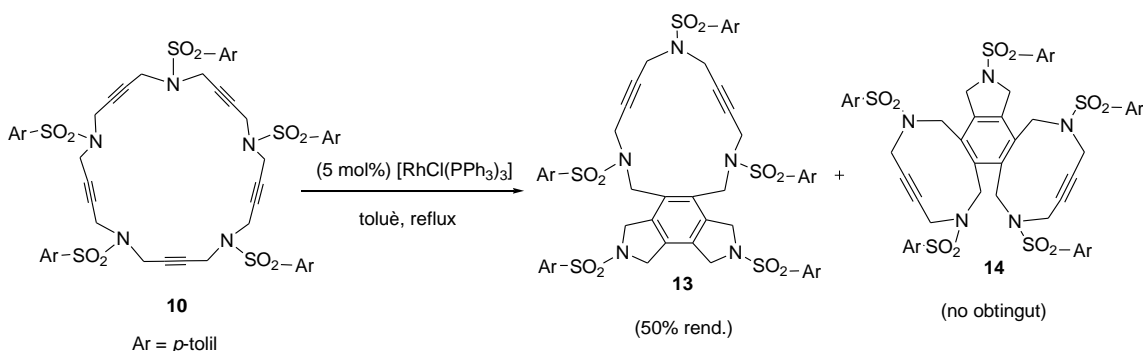
Esquema 42. Reacció de cicloadició de macrocicles de tipus **1**.

Després dels bons resultats obtinguts en la cicloisomerització dels macrocicles de tipus **1** ens vam proposar estudiar la mateixa reacció ens els seus homòlegs de 20 i 25 baules.^{6a} Pel macrocicle de 20 baules, **8**, el qual formaria un sistema fusionat 5,5,10 (**Esquema 43**), no es va aconseguir en cap cas aïllar el producte cicloisomeritzat.



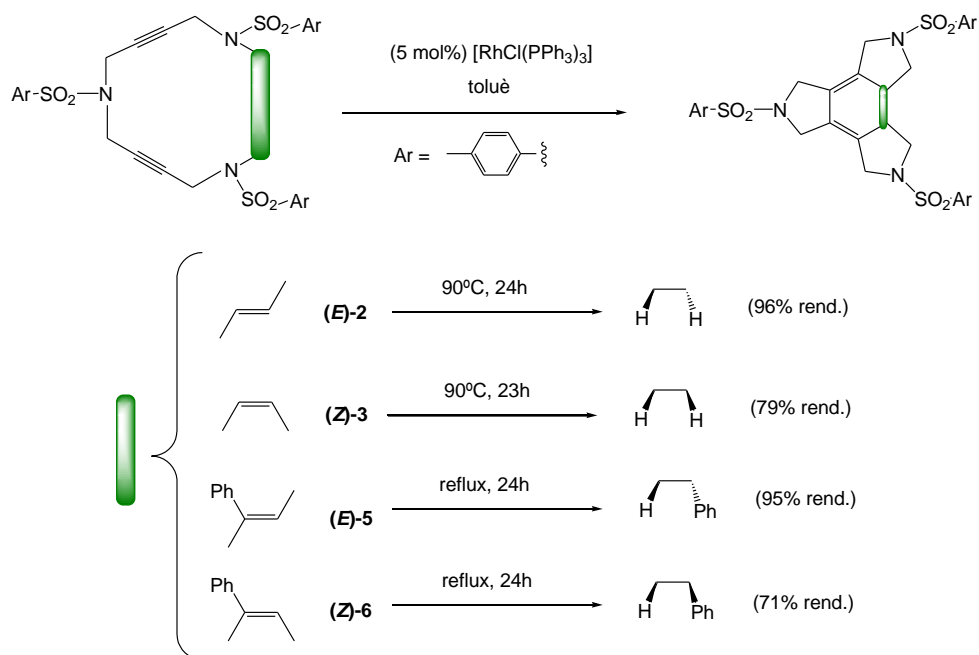
Esquema 43. Intents en la reacció de cicloadició de macrocicles de tipus **8**.

No obstant, el macrocicle de 25 baules sí que va resultar ser actiu. Dels dos isòmers constitucionals que es podien formar, depenent dels tres triples enllaços involucrats en el procés de cicloadició, es va obtenir exclusivament el compost **13** (**Esquema 44**). El compost **13** es forma quan la reacció té lloc entre tres triples enllaços consecutius generant l'anell benzènic fusionat amb dos anells de 5 baules i amb un de 15 baules. Contràriament, el compost **14** es formaria si la reacció tingués lloc entre dos triples enllaços consecutius i un triple enllaç oposat a aquest dos triples enllaços. Estudis teòrics del mecanisme de la reacció de cicloadició [2+2+2] dels macrocicles de 15-, 20- i 25- baules van permetre racionalitzar la diferent reactivitat del macrocicle de 20 baules respecte els macrocicles de 15- i 25- baules.^{6a}



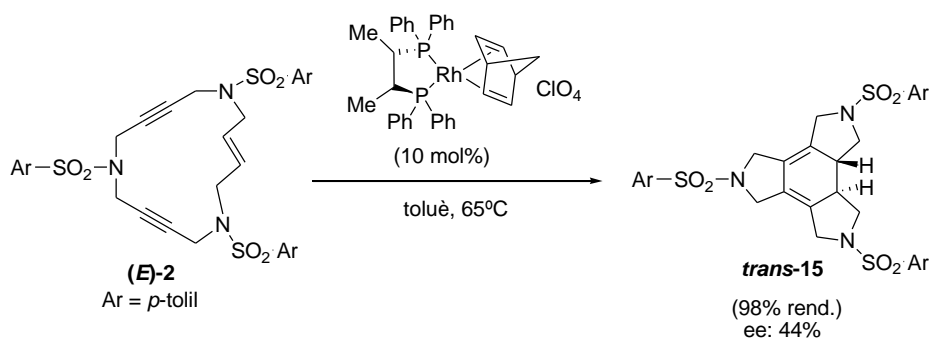
Esquema 44. Reacció de cicloadició del macrocicle **10**.

L'estudi de la reacció de cicloadició [2+2+2] es va estendre als sistemes macrocíclics endiínics ((**E**)-**2**, (**Z**)-**3**, (**E**)-**5** i (**Z**)-**6**) per tal d'involucrar un doble enllaç en la reacció de cicloadició (**Esquema 45**).^{38d} Aquests macrocicles de 15 baules es diferenciaren entre ells en la naturalesa del doble enllaç, el qual podia ser *trans* ((**E**)-**2**) o *cis* ((**Z**)-**3**) o tenir un substituent fenil ((**E**)-**5**, (**Z**)-**6**). En general, els sistemes endiínics van requerir una temperatura de reacció més elevada que els sistemes triínics, essent els macrocicles endiínics amb un substituent fenil en el doble enllaç els que van necessitar més temperatura. A més, la reacció de cicloadició [2+2+2] dels sistemes endiínics va resultar ser estereoespecífica ja que partint dels macrocicles amb un doble enllaç *trans* o *cis* s'obtenen únicament els ciclohexadiens amb estereoquímica *anti* o *syn*, respectivament.



Esquema 45. Reaccions de cicloaddició de macrocicles endiínics de 15 baules.

Com que el macrocicle endiínic **(E)-2** genera una molècula quiral quan cicloisomeritza, el nostre grup d'investigació va dur a terme estudis de la reacció de cicloaddició [2+2+2] en la seva versió enantioselectiva. En primer lloc es va generar *in situ* el sistema catalític format pel catalitzador bimetal·lic $[\text{RhCl}(\text{cod})_2]$ amb fosfines quirals de diferent demanda estèrica: (S)-BINAP, (S)-(+)-neometildifenilfosfina o (2S,3S)-(-)-2,3-(difenilfosfino)butà, obtenint els productes de cicloaddició amb bons rendiments però sense excés enantiomèric en cap cas. L'ús d'un complex quiral comercial de Rh(I), el qual té la fosfina quiral (2S,3S)-(-)-2,3-(difenilfosfino)butà a l'esfera de coordinació del metall, va permetre obtenir el producte desitjat amb molt bon rendiment i un excés enantiomèric moderat del 44% (**Esquema 46**).



Esquema 46. Reacció de cicloisomerització enantioselectiva del macrocicle endiínic **(E)-2**.

Tots aquests resultats de les cicloaddicions en sistemes macrocíclics han estat recollits en un article recent de revisió.^{3p}

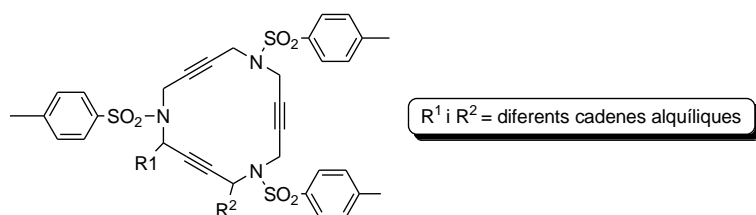
3.2. Objectius

Tenint en compte els precedents descrits a l'apartat d'*Introducció*, els primers objectius que ens vam plantejar per aquesta tesi doctoral van ser:

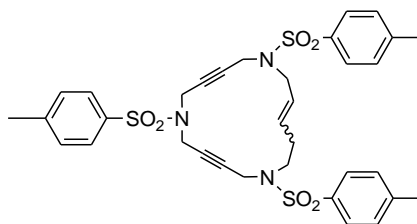
1. Síntesi de nous macrocicles nitrogenats poliinsaturats.

Tal i com s'ha esmentat anteriorment, el nostre grup de recerca ha posat a punt camins de síntesi eficients per la preparació d'una gran varietat d'azamacrocicles de diferents mides contenint diferents insaturacions a la seva estructura. Així, ens vam plantejar:

- 1.1. Síntesi de nous macrocicles nitrogenats de 15 baules contenint tres triples enllaços a la seva estructura i amb diferents substituents en una o dues de les posicions propargíliques d'un dels triples enllaços.**



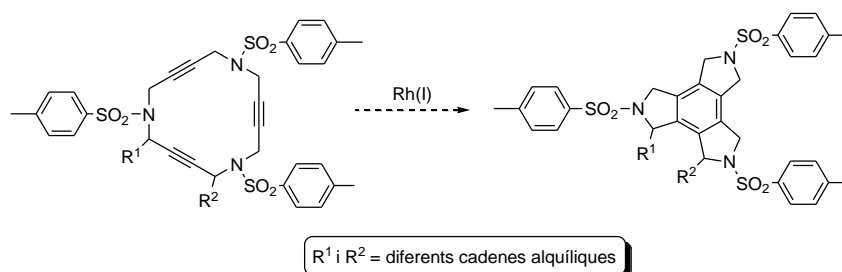
- 1.2. Síntesi de nous macrocicles nitrogenats de 16 baules contenint dos triples enllaços i un doble enllaç a la seva estructura, d'esteroquímica *cis* i *trans*.**



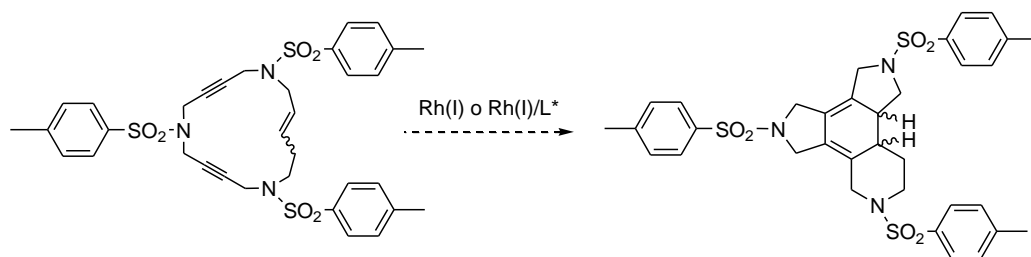
2. Reaccions de cicloaddició [2+2+2] catalitzades per Rh(I) de sistemes tancats

Una vegada sintetitzats els sistemes tancats, el següent objectiu plantejat va ser:

- 2.1. Estudi de la reacció de cicloaddició [2+2+2] dels macrocicles triacetilènics de 15 baules mitjançant catàlisi per Rh(I) avaluant l'efecte que tenen els diferents substituents en aquest procés.**



- 2.2. Estudi de la reacció de cicloaddició [2+2+2] en les seves versions racèmica i enantioselectiva dels macrocicles endiínics de 16 baules utilitzant també una font de Rh(I).**



3.3. Resultats i discussió

3.3.1. Síntesi i reactivitat de macrocicles nitrogenats poliinsaturats

3.3.1.1. Síntesi dels macrocicles nitrogenats triacetilènics de tipus 16

Tal i com s'ha comentat a la *Introducció*, el nostre grup de recerca disposa d'una estratègia sintètica eficient per la preparació d'azamacrocicles amb diverses insaturacions de tipus doble i triple enllaç a la seva estructura. Donada l'excel·lent reactivitat dels macrocicles de 15 baules amb tres triples enllaços en la cicloaddició [2+2+2] es va pensar en estudiar la influència de la introducció de substituents alquílics en una o dues de les posicions propargíliques d'un dels tres triples enllaços (**Figura 3**).

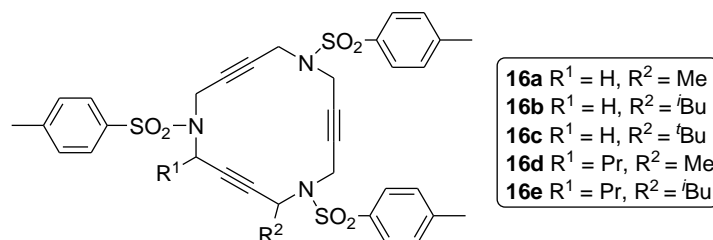
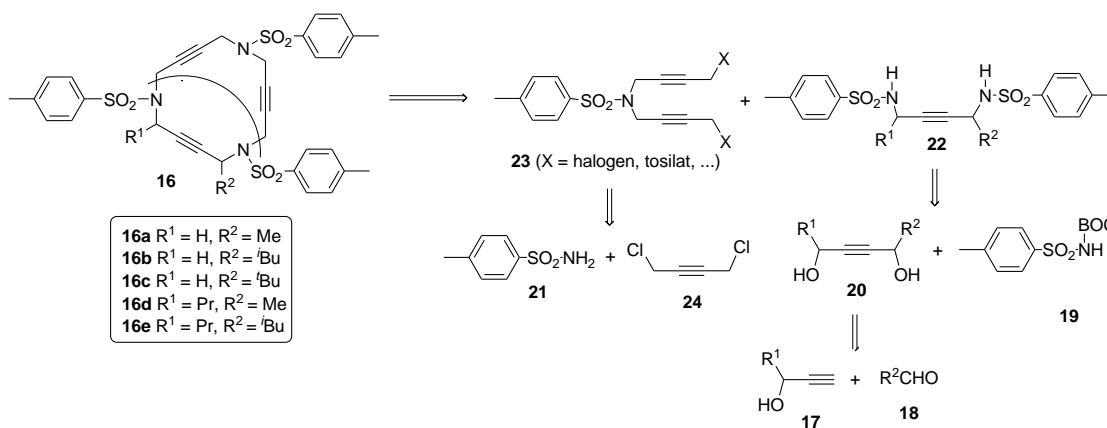


Figura 3. Macrocicles triacetilènics de 15 membres de tipus 16.

Per la preparació dels macrocicles triacetilènics **16a**, **16b** i **16c** els quals només tenen un substituent R^2 en una posició propargílica i els macrocicles **16d** i **16e** que contenen diferents substituents R^1 , R^2 en dues de les posicions propargíliques, es va plantejar l'anàlisi retrosintètica que es mostra a l'**Esquema 47**.



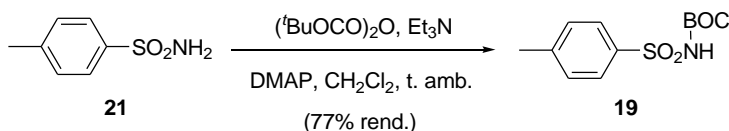
Esquema 47. Anàlisi retrosintètica dels macrocicles de tipus 16.

Els macrocicles es podrien preparar per ciclació entre els derivats bis-sulfonamida **22** que ja contenen els substituents R^1 i R^2 i el derivat dihalogenat **23**. Els derivats **22** podrien provenir d'una reacció de Mitsunobu entre els diols **20** i la sulfonamida BOC-protegida **19**. Els alcohols **20** no són assequibles comercialment però es podrien sintetitzar a partir dels alcohols propargílics **17** i dels aldèhids **18** corresponents. El derivat dihalogenat **23** provindria de la dialquilació de la 4-metilfenilsulfonamida **21** amb l'agent alquilant **24**.

En la síntesi dels primers macrocicles triacetilènics de 15 baules sense substituents es van escollir diferents unitats aríliques per tal de modular les propietats físico-químiques d'aquests compostos. Per exemple, la 4-metilfenilsulfonamida dóna cristal·linitat als diferents macrocicles i fa més fàcil l'obtenció de cristalls adequats per la difracció de raigs-X; la (2,4,6-triisopropilfenil)sulfonamida confereix solubilitat als macrocicles i per tant facilita la seva caracterització mitjançant tècniques de RMN; o la ferrocenilsulfonamida que a part de donar coloració taronja als compostos té interès en propòsits electroquímics. En el cas d'aquesta tesi doctoral es va escollir preparar els nous macrocicles amb les tres unitats aríliques iguals emprant la 4-metilfenilsulfonamida. D'aquesta manera es va pretendre trobar un bon camí sintètic per obtenir els corresponents productes amb bons rendiments i a la vegada intentar obtenir-ne bons cristalls.

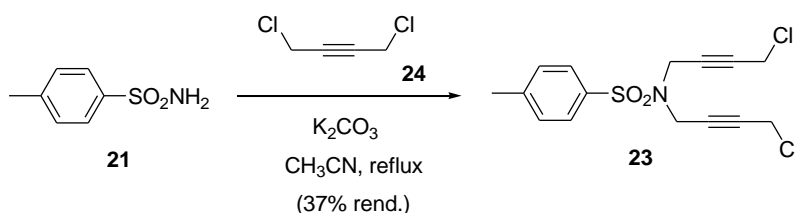
3.3.1.1.1 Preparació dels intermedis 19 i 23

Prèviament a la síntesi dels macrocicles es va dur a terme la preparació dels reactius de partida que no eren assequibles comercialment. La BOC-sulfonamida **19** es va preparar seguint les condicions descrites a la bibliografia,³⁹ que consisteixen en fer reaccionar la 4-metilfenilsulfonamida **21** amb un lleuger excés de di-*tert*-butiloxicarboxilat, trietilamina com a base, 4-dimetilaminopiridina en quantitat catalítica en el si de clorur de metilè (**Esquema 48**).



Esquema 48. Preparació de la *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **19**.

La *N,N*-bis(4-cloro-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida **23**, que ja havia estat sintetitzada anteriorment en el grup, es va preparar fent reaccionar la 4-metilfenilsulfonamida **21** amb un lleuger excés de 1,4-dicloro-2-butí **24**, producte assequible comercialment, carbonat potàssic com a base en el si d'acetonitril, obtenint-se amb un rendiment del 37% (**Esquema 49**). Es va utilitzar 1,4-dicloro-2-butí per tal d'evitar la manipulació de 1,4-dibromo-2-butí, que és un producte lacrimogen i molt irritant. El fet que l'ió clorur sigui més mal grup sortint que l'ió bromur ens va conduir a l'obtenció d'un rendiment moderat del producte desitjat.

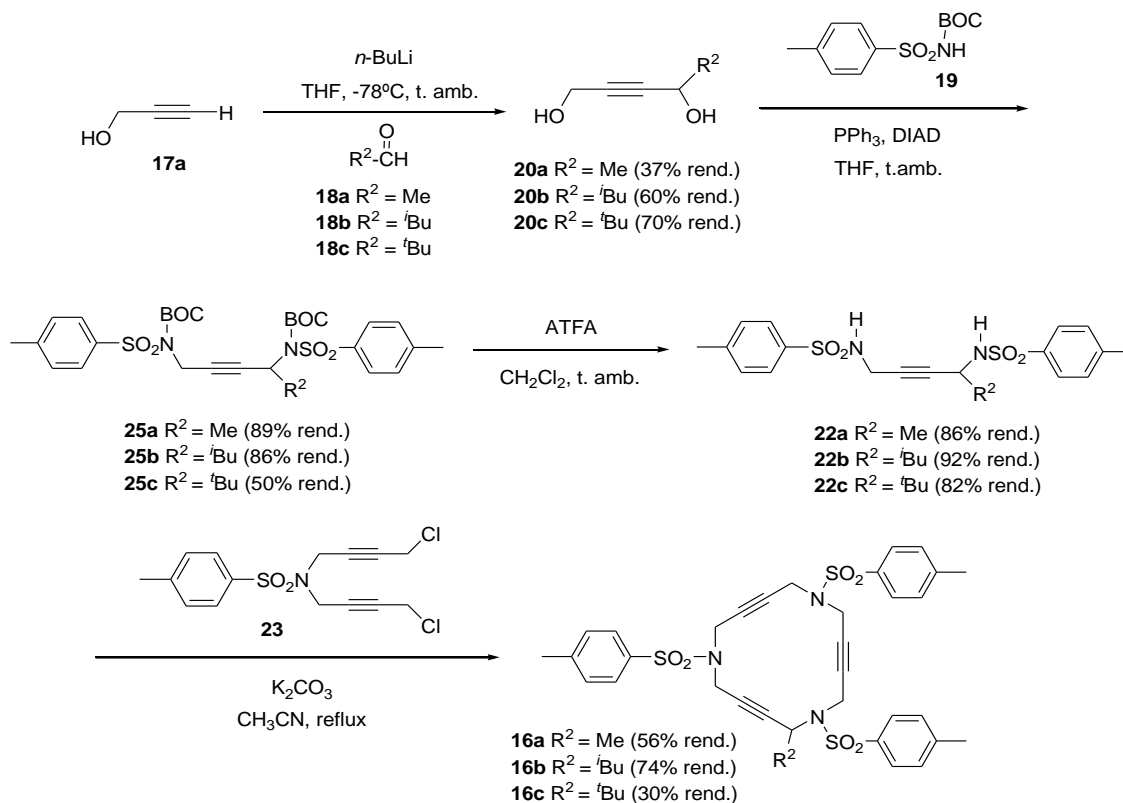


Esquema 49. Preparació de la *N,N*-bis(4-cloro-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **23**.

³⁹ Neustadt, B. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 379.

3.3.1.1.2. Obtenció dels macrocicles contenint un substituent en una de les posicions propargíliques

Un cop preparats els productes de partida, es va prosseguir amb la síntesi dels compostos macrocíclics de tipus **16** amb un substituent en una de les posicions propargíliques segons la ruta sintètica que es detalla a l'Esquema 50.



Esquema 50. Esquema sintètic dels macrocicles **16a**, **16b** i **16c**.

La síntesi es va iniciar amb l'addició directa de *n*-BuLi sobre l'alcohol propargílic **17a** a -78°C en el si de tetrahidrofur anhidre, seguit d'una addició lenta del corresponent al·dehid **18**, per obtenir els diols **20a**, **20b** i **20c** amb uns rendiments del 37%, 60% i 70%, respectivament. El següent pas de síntesi va consistir en una reacció de Mitsunobu, en la que es van fer reaccionar 2 equivalents de la sulfonamida BOC-protègida **19** amb 1 equivalent dels diols **20** en presència de trifenilfosfina i diazocarboxilat de diisopropil (DIAD) en el si de tetrahidrofur a temperatura ambient, condicions clàssiques d'aquesta reacció,⁴⁰ per obtenir els derivats **25** amb bons rendiments. Posteriorment es van desprotegir les sulfonamides amb un excés d'àcid trifluoroacètic (ATFA) en clorur de metilè a temperatura ambient, aïllant satisfactòriament els intermedis **22a**, **22b** i **22c** tots ells amb excel·lents rendiments. En l'última etapa de la síntesi, per la reacció de ciclació, es va fer reaccionar el corresponent derivat **22** amb un lleuger excés del derivat diclorat **23**, en presència de carbonat potàssic i acetonitril a reflux. El macrocicle **16a**

⁴⁰ Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.

(R² = Me) es va obtenir amb un 56% de rendiment, el macrocicle **16b** (R² = ^tBu) amb un 74% i el macrocicle **16c** (R² = ^tBu) amb un 30%.

El rendiment global d'aquestes quatre etapes va ser d'un 16% pel macrocicle **16a**, d'un 35% pel **16b** i d'un 9% pel **16c**.

3.3.1.1.3. Determinació estructural dels macrocicles **16a**, **16b** i **16c**

Els macrocicles **16a**, **16b** i **16c** van ser caracteritzats mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals, entre les que cal destacar l'espectrometria de masses, la ressonància magnètica nuclear de protó i de carboni, i en els casos en què fou possible l'obtenció de monocristalls, la difracció de raigs-X.

A l'espectre de masses amb ionització per *electrospray* d'alta resolució (ESI-HRMS) es va observar pels tres macrocicles triacetilènics el pic corresponent a l'ió [M+H]⁺ (**Taula 1**).

Taula 1. Dades espectroscòpiques dels macrocicles **16a**, **16b** i **16c**.

Macrocicle	ESI-HRMS (<i>m/z</i>)	¹ H-RMN δ (ppm)		¹³ C-RMN δ (ppm)		
		-CH-	-CH ₂ -	-CH-	-CH ₂ -	-C≡C-
16a (R ² = Me)	678.1733 [M + H] ⁺ 700.1557 [M + Na] ⁺ 716.1292 [M + K] ⁺	4.56(1H)	3.60 - 4.32 (10H)	44.6	33.2, 36.8, 37.0, 37.9, 38.0	77.6, 78.1, 78.2, 79.5, 80.3, 83.7
16b (R ² = ^t Bu)	720.2209 [M + H] ⁺	4.47 (1H)	3.55 - 4.30 (10H)	47.2	33.1, 36.7, 36.8, 37.8, 37.9	77.8, 78.1, 78.2, 79.2, 80.1, 83.2
16c (R ² = ^t Bu)	720.2248 [M + H] ⁺	4.28 (1H)	3.40 - 4.10 (10H)	59.0	36.2, 36.3, 37.4, 38.3, 38.4	78.4, 79.0, 79.5, 79.7, 79.8, 81.5

A la **Taula 1** es donen els senyals de protó i de carboni corresponents a l'estructura que es repeteix en els macrocicles i s'obvien els senyals de protó i carboni que donen els diferents substituents de la posició propargílica i les unitats aríliques. Els espectres de protó i carboni no es veuen simplificats per cap element de simetria. El protó de la posició propargílica on hi ha els respectius substituents apareix a δ ~ 4.4 ppm, desplaçant-se a camps més alts com més estèricament impedit és el substituent. Els deu protons metilènics de cada macrocicle apareixen com a multiplets a δ ~ 3.40-4.32 ppm. En els espectres de carboni s'observa el senyal del carboni substituït de la posició propargílica a δ ~ 44.6-59.0 ppm desplaçant-se a camps més baixos quan més voluminós és el substituent. Pels 5 carbonis metilènics s'observen senyals

diferents a $\delta \sim 33.1-38.4$ ppm. A més, es poden distingir els 6 carbonis acetilènics dels macrocicles que donen 6 senyals diferents compreses entre $\delta \sim 77.6$ i 83.7 ppm.

Les estructures dels macrocicles **16a** i **16c** es van poder determinar inequívocament a partir de la difracció de raigs-X. Els cristalls adequats per la difracció del **16a** es van obtenir per difusió lenta de pentà en una dissolució del macrocicle en clorur de metilè, i per **16c** per difusió lenta de dietil èter en una dissolució del macrocicle també en clorur de metilè.

Pel que fa al macrocicle **16a** el diagrama Ortep d'aquest compost es mostra a la **Figura 4** on es pot observar el grup metil en un dels carbonis propargílics. La molècula mostra una estructura plegada amb els triples enllaços situats en diferents plans en l'espai. Els àtoms de nitrogen es troben desplaçats respecte la linealitat que formen els triples enllaços fent que els tres substituents 4-metilfenilsulfonyl s'orientin en diferents direccions.

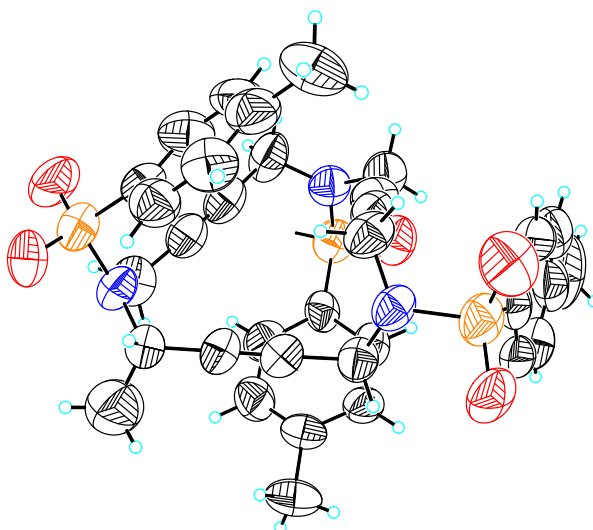


Figura 4. Diagrama Ortep (30%) de l'estructura del macrocicle **16a**.

La **Figura 5** mostra el diagrama Ortep del compost **16c**, en el qual es pot observar com un dels carbonis propargílics està substituït per un grup *tert*-butil. El macrocicle **16c** es comporta de manera similar al **16a**, adoptant de la mateixa manera una estructura plegada.

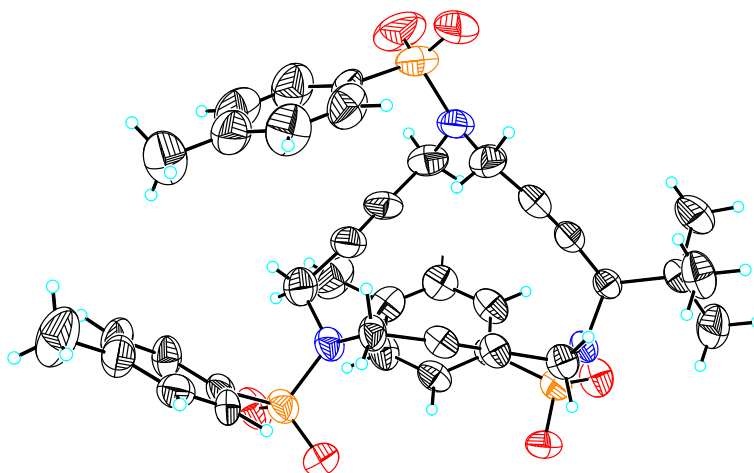
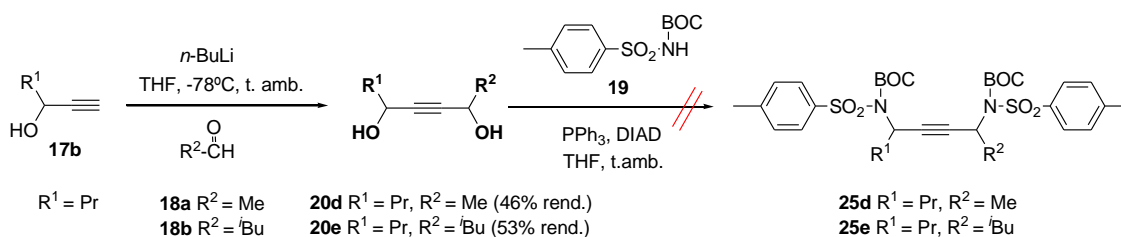


Figura 5. Diagrama Ortep (30%) de l'estructura del macrocicle **16c**.

3.3.1.1.4. Obtenció dels macrocicles contenint diferents substituents en dues de les posicions propargíliques

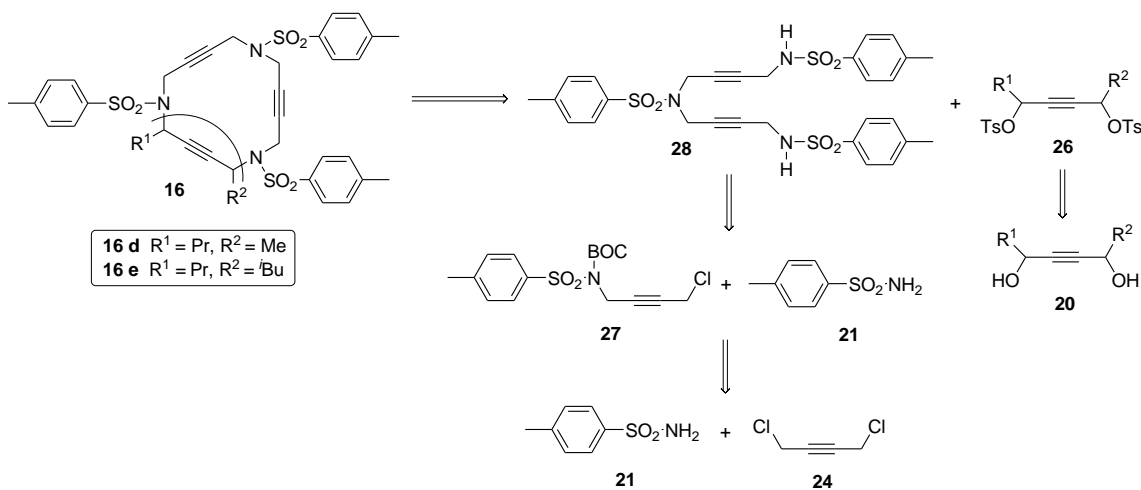
Per a la síntesi dels macrocicles amb dos substituents, segons l'anàlisi retrosintètica de l'**Esquema 47**, calia començar amb un alcohol propargílic ja substituït, tal com **17b**.



Esquema 51. Intent de síntesi dels derivats **25d** i **25e**.

La síntesi es va iniciar amb l'alcohol propargílic comercial, 1-hexin-3-ol **17b**, el qual ja té una cadena de propil en la posició propargílica i es va fer reaccionar amb l'aldehid **18** corresponent per obtenir els diols **20** amb un 46% (**20d**) i 53% de rendiment (**20e**), respectivament (**Esquema 51**). Seguidament es va intentar dur a terme una reacció de Mitsunobu amb la sulfonamida BOC-protegida **19** i el diol **20d** utilitzant les mateixes condicions emprades anteriorment pels macrocicles monosubstituïts (**Esquema 50**) però la reacció no va tenir lloc en cap dels intents assajats.

Per aquest motiu es va plantejar una desconnexió diferent pels macrocicles **16d** i **16e**, la qual es detalla a l'**Esquema 52**.

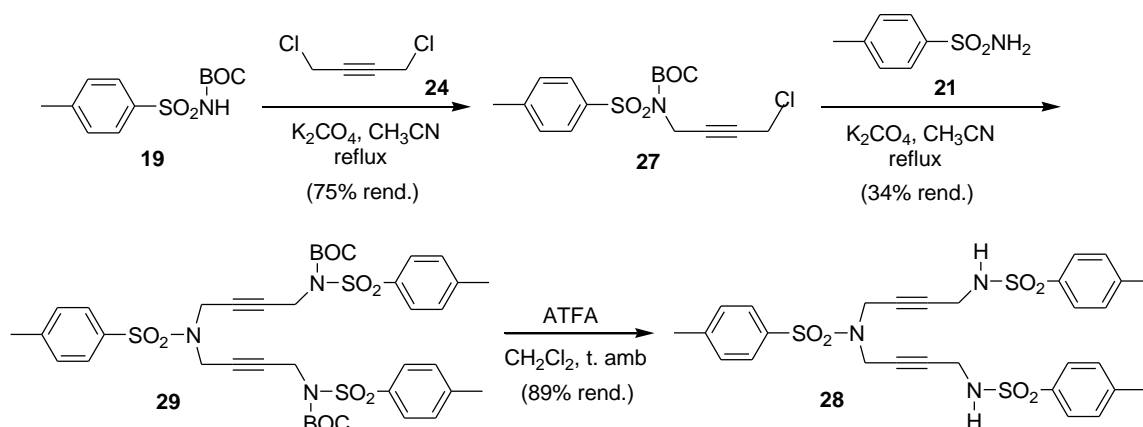


Esquema 52. Anàlisi retrosintètica alternatiu dels macrocicles **16d** i **16e**.

En aquesta nova desconnexió es va proposar dur a terme una reacció de ciclació entre la trisulfonamida **28** i un derivat ditosilat **26** mitjançant substitució nucleòfila. El derivat **28** podria preparar-se a partir d'una reacció de dialquilació entre 4-metilfenilsulfonamida **21** i dos equivalents (**Esquema 51**).

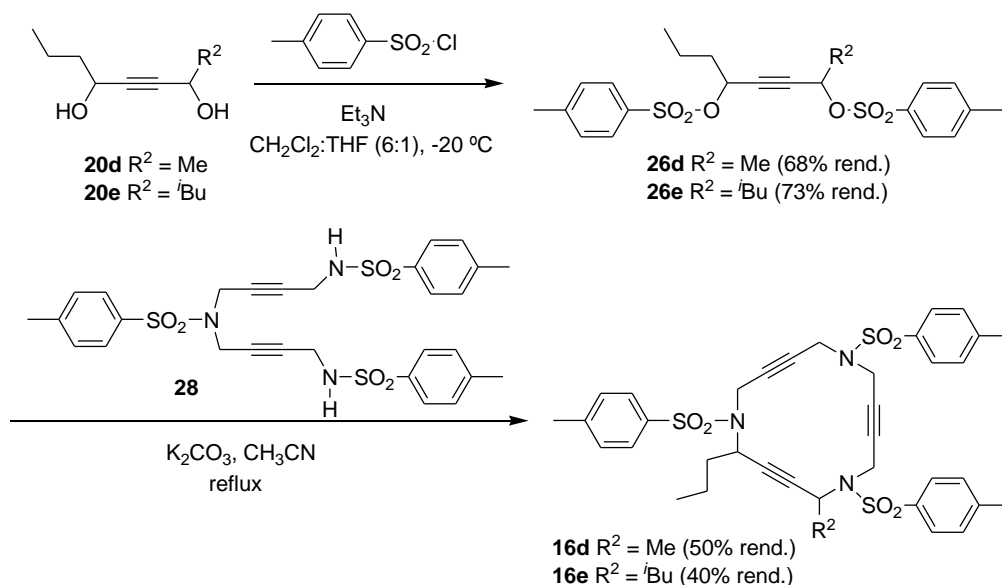
3.3.1.1.4.1. Preparació de l'intermedi **28**

Abans de tot calia sintetitzar el compost 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií **28** que es va preparar seguint el mètode descrit pel nostre grup d'investigació.^{38c} Es va fer reaccionar la sulfonamida BOC-protegida **19** amb un lleuger excés de 1,4-dicloro-2-butí **24**, carbonat potàssic com a base en el si d'acetonitril a reflux per obtenir l'intermedi clorat **27** amb un 75% de rendiment. A continuació es va portar a terme la reacció entre 2 equivalents del derivat **27** amb 1 equivalent de 4-metilfenilsulfonamida **21**, en medi bàsic i en acetonitril a reflux, per aconseguir el compost **29** amb un 34% de rendiment. Finalment, es va desprotegir l'intermedi **29** amb un excés d'àcid trifluoroacètic en clorur de metilè a temperatura ambient, aïllant-se el derivat **28** amb un excel·lent rendiment del 89% (**Esquema 53**).



Esquema 53. Preparació de 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dii, **28**.

Així doncs, el camí sintètic seguit per la síntesi dels macrocicles **16d** i **16e** es detalla en l'**Esquema 54**.



Esquema 54. Esquema sintètic dels macrocicles **16d** i **16e**.

Els diols **20** es convertiren en els seus respectius ditosilats a partir de clorur de *p*-toluensulfonyl i trietilamina com a base en el si d'una mescla de clorur de metilè i tetrahidrofuran a -20°C , obtenint-se el derivat **26d** amb un 68% de rendiment i el derivat **26e** amb un 73%. La reacció de ciclació entre els compostos **26** i la tris-sulfonamida **28**, utilitzant carbonat potàssic com a base i acetonitril a reflux, va conduir a l'obtenció dels macrocicles **16d** i **16e** amb rendiments del 50% i 40%, respectivament.

El rendiment global d'aquestes tres etapes va ser d'un 16% pel macrocicle **16d** i d'un 15% pel **16e**.

Cal destacar que tant els diols **20d** i **20e**, els ditosilats **26d** i **26e** com els macrocicles **16d** i **16e** es van obtenir com una barreja inseparable de diastereoisòmers.

3.3.1.1.5. Determinació estructural dels macrocicles **16d** i **16e**

La caracterització estructural dels macrocicles **16d** i **16e** es va dur a terme mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals, entre les que cal destacar l'espectrometria de masses i la ressonància magnètica nuclear de protó i carboni, i en el cas del macrocicle **16e**, la difracció de raigs-X.

A l'espectre de masses amb ionització per *electrospray* d'alta resolució (ESI-HRMS) es va observar el pic corresponent a l'ió $[M+Na]^+$ pels dos macrocicles triacetilènics (**Taula 2**).

A la **Taula 2** es detallen els senyals de protó i de carboni corresponents a l'estructura que es repeteix en els dos macrocicles. Els macrocicles **16d** i **16e** no presenten cap element de simetria. Tal i com s'ha comentat anteriorment, la substitució de dues posicions propargíliques va fer que s'obtingués una barreja inseparable de diastereoisòmers, augmentant així el número de senyals observats en els espectres de protó i carboni. En alguns casos els senyals estan parcialment resolts. Els protons de les dues posicions propargíliques on hi ha els respectius substituents presenten quatre senyals diferents ben resolts per cada macrocicle a $\delta \sim 4.51$ - 4.72 ppm; dos pertanyents a un diastereoisòmer i els altres dos a l'altre diastereoisòmer. Per altra banda, els vuit protons metilènics de cada diastereoisòmer apareixen com un únic multiplet a $\delta \sim 3.61$ - 4.11 ppm.

En els espectres de carboni s'observen tots els senyals corresponents a cada àtom de carboni per cada un dels diastereoisòmers obtinguts.

Taula 2. Dades espectroscòpiques dels macrocicles **16d** i **16e**.

Macrocycle	ESI-HRMS (<i>m/z</i>)	¹ H-RMN δ (ppm)		¹³ C-RMN δ (ppm)	
		-CH-	-CH ₂ -	-CH-	-C \equiv C-
16d (R ¹ = Pr, R ² = Me)	742.2061 [M + Na] ⁺	4.51 (1H), 4.67 (1H), 4.57 (1H), 4.72 (1H)	3.61 – 4.11 (8H + 8H)	44.8, 49.0, 44.9, 49.2	77.5, 77.7, 77.8, 77.9, 80.5, 80.6, 80.7, 80.8, 82.1, 82.3, 83.3, 83.6
16e (R ¹ = Pr, R ² = ⁱ Bu)	784.2513 [M + Na] ⁺	4.51 (1H), 4.64 (1H), 4.57 (1H), 4.66 (1H)	3.67 – 4.05 (8H + 8H)	47.7, 49.2, 47.8, 49.3	77.6, 77.7, 77.8, 77.9, 80.6, 80.7, 80.8, 82.6, 82.7, 82.8, 83.1

L'estructura del macrocicle **16e** va poder ser confirmada per anàlisi de raigs-X. Els cristalls adequats per la difracció es van obtenir per difusió lenta de dietil èter en una dissolució del macrocicle en clorur de metilè. A la **Figura 6** s'observa que la molècula mostra una estructura

desordenada, amb els tres triples enllaços col·locats en plans diferents a l'espai. Els tres substituents (4-metilfenil)sulfonyl estan orientats cap a direccions diferents un respecte l'altre. El diagrama Ortep ens mostra que dels dos diastereoisòmers que es formen, només la parella d'enantiòmers (*R,R*) i (*S,S*) (amb els dos substituents en posició relativa *trans*, i que per tant a partir d'ara anomenarem **16e-trans**) és la que cristal·litza.

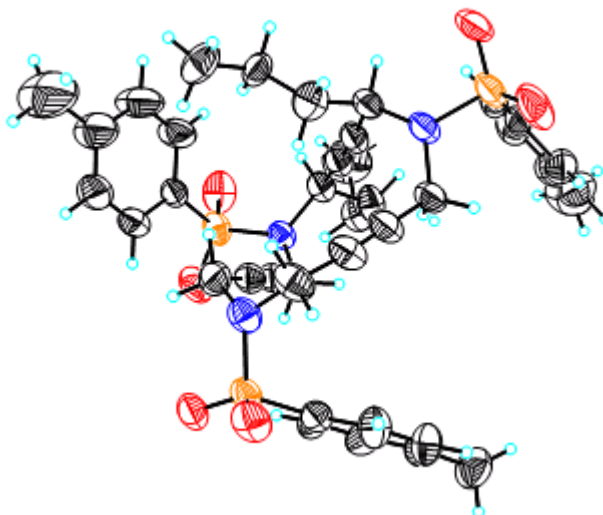


Figura 6. Diagrama Ortep (30%) de l'estructura del macrocicle **16e**.

3.3.1.2. Reaccions de cicloadició [2+2+2] catalitzades per Rh(I) dels macrocicles tipus 16

Les reaccions de cicloadició [2+2+2] intramoleculares d'alquins són un mètode ideal per la preparació de sistemes benzènics policíclics fusionats. Tal i com es detalla a la *Introducció* d'aquest capítol, d'entre tots els substrats que es poden utilitzar, els que presenten menys problemes de químic i regioselectivitat són el que incorporen les tres insaturacions en la mateixa estructura i donen lloc a les cicloadicions totalment intramoleculares. Els productes d'aquest tipus de reacció en sistemes totalment tancats, formats per un nucli benzènic fusionat a tres anells carbo o heterocíclics, presenten interès en diversos camps de la química. Per exemple, és conegut que el triindà (triciclopentabenzè, $(C_6(C_3H_6))_3$) té aplicacions en l'estabilització de complexos organometàl·lics.⁴¹ Els complexos radioactius de tecneci amb triindà han estat provats en tècniques de diagnòstic clínic en rates.⁴² A la bibliografia es descriuen algunes rutes per a la preparació del triindà i d'anàlegs tetracíclics fusionats amb un nucli de benzè, però la majoria d'ells porten a la formació de productes simètrics.⁴³ Ma i col·l. han portat a terme la síntesi asimètrica de benzens hexasubstituïts mitjançant reaccions

⁴¹ Gupta, H. K.; Lock, P. E.; McGlinchey, M. J. *Organometallics* **1997**, *16*, 3628.

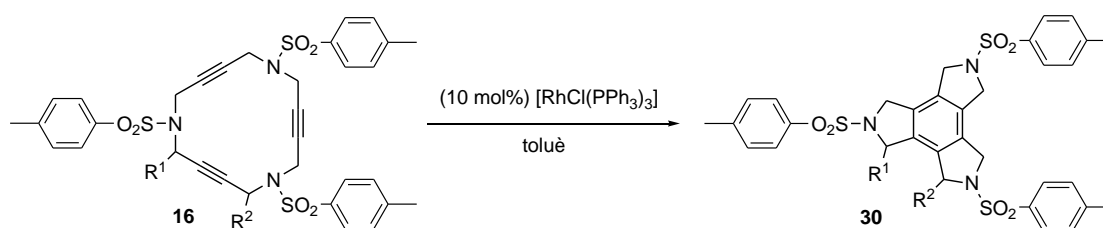
⁴² Wester D. W.; Coveney, J. R.; Nosco, D. L.; Robbins, M. S.; Dean, R. T. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3284.

⁴³ (a) Li, Z.; Sun, W. - H.; Jin, X.; Shao, C.; *Synlett* **2001**, 1947. (b) Lambert, C.; Nöll, G.; Schmäzlin, E.; Meerholz, K.; Bräuchle, C. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2129. (c) Choi, H. - J.; Park, Y. S.; Yun, S. H.; Kim, H. - S.; Cho, C. S.; Ko, K.; Ahn, K. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 795.

intramoleculars de Mizoroki-Heck⁴⁴ o de Suzuki-Miyaura,⁴⁵ mitjançant una ruta sintètica molt laboriosa. Per altra banda, compostos de tipus triindànic contenint un nitrogen unit en els anells fusionats han trobat aplicació en la síntesi de zeolites⁴⁶ i triimides melítiques.⁴⁷

Tenint en compte els resultats previs en el nostre grup d'investigació de la reacció de cicloaddició [2+2+2] catalitzada per Rh(I) en sistemes macrocíclics triacetilèncis de 15 baules^{38d} i per tant, essent pioners en l'estudi d'aquest tipus de reaccions en sistemes totalment tancats, ens vam proposar estendre la metodologia als nous macrocicles preparats **16a-e**. En aquest cas, els objectius clau són analitzar l'efecte estèric i/o electrònic que puguin tenir els diferents substituents R¹ i R² i el fet de preparar nous sistemes tetracíclics fusionats més complexes.

Taula 3. Reaccions de cicloaddició dels macrocicles trínics mono- i disubstituits **16a-e**.



Entrada	Macrocycle (R ¹ /R ²)	Temperatura	Temps de reacció (h)	Producte (R ¹ /R ²)	Rend. (%)
1 ^a	16a (H / Me)	t. amb	26	30a (H / Me)	91
2	16b (H / ⁱ Bu)	t. amb.	15.5	30b (H / ⁱ Bu)	75
3 ^b	16c (H / ^t Bu)	reflux	24	30c (H / ^t Bu)	70
4	16d (Pr / Me)	t. amb.	2	30d (Pr / Me)	99
5	16e (Pr / ⁱ Bu)	t. amb.	2	30e (Pr / ⁱ Bu)	83
6	1a (H / H)	t. amb.	1.5	30f (H / H)	84

^a La mateixa reacció a 60°C durant 24h va conduir a un 99% de rendiment del producte. ^b La reacció a temperatura ambient durant 24h no va portar a la formació del producte.

⁴⁴ (a) Ma, S.; Ni, B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8280. (b) Worden, S. M.; Mapitse, R.; Hayes, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6011.

⁴⁵ (a) Ma, S.; Ni, B. J.; Lin, S.; Liang, Z. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5389.

⁴⁶ (a) Lawton, S. L.; Rohrbaugh, W. J. *Science* **1990**, *247*, 1319. (b) Harris, R. K.; Parkinson, J.; Samadi-Maybodi, A.; Smith, W. *Chem. Commun.* **1996**, 593. (c) Harris, R. K.; Samadi-Maybodi, A.; Smith, W. *Zeolites* **1997**, *19*, 147. (d) Sabater, M. J.; Sastre, G. *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 4520.

⁴⁷ (a) McMenimen, K. A.; Hamilton, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6453. (b) Park, L. Y.; Hamilton, D. G.; McGehee, E. A.; McMenimen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10586. (c) Carroll, J. B.; Gray, M.; McMenimen, K. A.; Hamilton, D. G.; Rotello, V. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3177.

Basant-nos en les condicions de reacció optimitzades anteriorment pel nostre grup, es va dur a terme la reacció de cicloaddició dels nous macrocicles **16a-e** utilitzant el complex de Wilkinson com a catalitzador. El dissolvent utilitzat va ser toluè i la temperatura i el temps de reacció es van ajustar per cada cas.

Es va observar que la temperatura i el temps necessari perquè es formés el derivat benzènic era variable depenent del substituent. Tot i que en un primer moment semblava que tots els macrocicles podien cicloisomeritzar a temperatura ambient obtenint bons rendiments dels derivats benzènics, pel macrocicle monosubstituït **16c** amb un grup *tert*-butil va ser necessari escalfar a reflux durant un dia per obtenir un rendiment del 70% (entrada 3, **Taula 3**). Aquest fet ens va fer pensar que la causa de la necessitat d'utilitzar condicions de reacció més dràstiques pel macrocicle **16c** podia ser l'elevat impediment estèric del substituent *tert*-butil. Malgrat això, l'impediment estèric no podia racionalitzar tots els resultats obtinguts ja que sorprenentment pels macrocicles disubstituïts **16d** i **16e** (entrades 4 i 5, **Taula 3**) es van obtenir satisfactòriament els corresponents anells benzènics (amb un 99% i 83% de rendiment, respectivament) amb un temps de reacció més curt que en el cas dels macrocicles monosubstituïts (entrades 1 i 2, **Taula 3**).

L'obtenció de les estructures per difracció de raigs-X dels macrocicles **16a**, **16c** i **16e** i del macrocicle prèviament publicat **1a**^{38c}, ens va ajudar a poder donar una explicació de la diferent reactivitat dels macrocicles:

- a) Les distàncies carboni-carboni de cada triple enllaç (veure Material Suplementari) dels macrocicles **16a**, **16c**, **16e-trans** i **1a** no diferien gaire entre elles en les estructures de raigs-X, amb la qual cosa es pot dir que els substituents no tenien efecte inductiu sobre el triple enllaç.

- b) Un altre aspecte interessant que es va poder analitzar va ser la geometria adoptada pels macrocicles depenent dels substituents. Tot i que les dades s'extreuen de l'estructura en estat sòlid, la mateixa tendència es podria seguir en dissolució. Es van mesurar les distàncies entre els triples enllaços consecutius (**Figura 7**) i els angles que definien els plans per cada parell de triple enllaç consecutiu (**Taula 4**). Analitzant aquestes dues dades i tenint en compte el mecanisme acceptat de la reacció de cicloaddició [2+2+2] (amb el que es pot afirmar que el pas de l'acoblament oxidatiu de dos triples enllaços és el pas determinant del cicle catalític), es pot dir que perquè tingui lloc l'addició oxidativa dos dels triples enllaços han d'estar propers a l'espai i més favorable serà si els dos alquins estan en el mateix pla (en paral·lel), és a dir, quan l'angle diedre tendeix a zero.

Es va poder observar que les estructures dels quatre macrocicles estaven disposades de tal manera que un parell de triples enllaços de cada molècula estava gairebé col·locat de manera perpendicular i per tant, es pot dir que aquests no intervenen en el primer pas del cicle catalític (distàncies i angles en negre, **Figura 7** i **Taula 4**). Llavors,

es van analitzar les dades dels altres dos parells de triples enllaços: el format pels dos triples enllaços consecutius que no tenen cap posició propargílica substituïda (distàncies i angles en vermell, **Figura 7** i **Taula 4**) i el format pel que un d'ells té una de les posicions propargíliques substituïdes (distàncies i angles en blau, **Figura 7** i **Taula 4**).

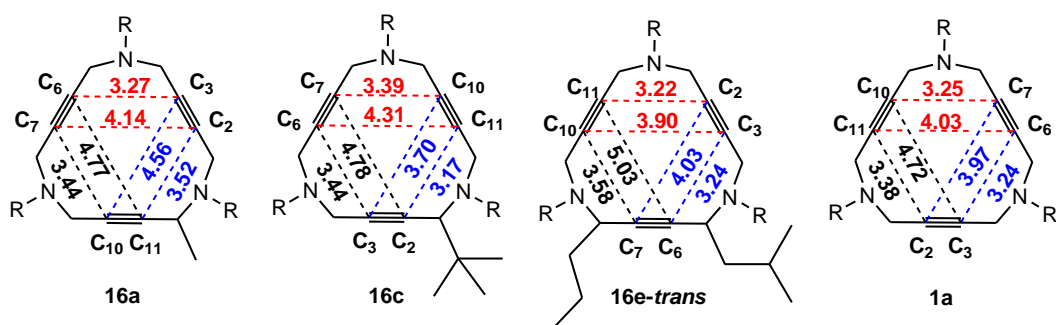


Figura 7. Distàncies extretes de les estructures de raigs-X entre els triples enllaços (en Å).

Taula 4. Angles formats entre cada parell de triples enllaços.

Entrada	Macrocicle (R^1/R^2)	Àtoms	Angle ^a (°)
1	16a (H / Me)	$C_2-C_3-C_6-C_7$	-27.4
		$C_6-C_7-C_{10}-C_{11}$	-77.8
		$C_{10}-C_{11}-C_2-C_3$	-15.4
2	16c (H / ^t Bu)	$C_2-C_3-C_6-C_7$	81.5
		$C_6-C_7-C_{10}-C_{11}$	-33.0
		$C_{10}-C_{11}-C_2-C_3$	25.1
3	16e-trans (Pr / ^t Bu)	$C_2-C_3-C_6-C_7$	25.8
		$C_6-C_7-C_{10}-C_{11}$	-71.5
		$C_{10}-C_{11}-C_2-C_3$	22.6
4	1a (H / H)	$C_2-C_3-C_6-C_7$	25.8
		$C_6-C_7-C_{10}-C_{11}$	22.1
		$C_{10}-C_{11}-C_2-C_3$	-79.0

^a Com a exemple de com s'han calculat els angles diedres, per l'estructura **16a**, l'angle diedre $C_2-C_3-C_6-C_7$ (entrada 1, **Taula 4**) s'ha calculat com l'angle entre el pla definit pels àtoms $C_2-C_3-C_6$ i $C_3-C_6-C_7$. Anomenem angle diedre i no angle de torsió perquè s'impliquen àtoms no consecutius.

b.1) Els macrocicles **16e-trans** i **1a** amb dos substituents alquil i cap substituent, respectivament, van ser els que van reaccionar més ràpid (entrades 5 i 6, **Taula 3**). Pel macrocicle no substituït **1a**, sense tenir en compte els dos alquins que gairebé es disposaven perpendicularment (en negre, **Figura 7**), es va observar que els altres dos parells de triples enllaços estaven bastant propers en l'espai i que tenien un angle relativament petit (25.8 i 22.1, **Figura 7**), la qual cosa pot facilitar l'addició oxidativa. En el cas del diastereoisòmer **16e-trans** els dos triples enllaços units per la unió on el nitrogen no estava substituït, els valors obtinguts es poden comparar amb els del macrocicle **1a**. Sembla que els substituents van influenciar en el plegament de l'estructura fent que dos dels triples enllaços es col·loquessin de manera més propera en l'espai i així facilitessin l'addició oxidativa de la reacció de cicloadició [2+2+2]. El fet que dos dels tres alquins adoptessin la posició adequada va accelerar la reacció de cicloadició dels macrocicles disubstituïts.

b.2) El següent compost que va cicloisomeritzar amb més celeritat va ser el macrocicle **16a** el qual té un substituent metil en una posició propargílica (entrada 1, **Taula 3**). En aquest cas, sembla que l'addició oxidativa estava menys afavorida ja que cap dels parells de triples enllaços estava ben col·locat perquè la reacció tingués lloc. Per una banda, es va poder observar que els dos triples enllaços més propers en quan a planaritat (en blau, **Figura 7**) tenien les distàncies relativament grans i que s'hi localitzava el substituent metil, fet que explica que l'efecte estèric del metil juga un paper negatiu en el procés. Per altra banda, els dos triples enllaços restants (en vermell, 3.27/4.14 i 27.4° **Figura 7**) estaven col·locats de manera distorsionada perquè tingués lloc la reacció de cicloadició.

b.3) Finalment, el macrocicle **16c** amb un substituent *tert*-butil, és el compost que tenia dos dels acetilens més propers en l'espai (en blau, **Figura 7**). Tot i això, va ser el que va reaccionar més lentament i va necessitar condicions més dràstiques (entrada 3, **Taula 3**). L'explicació rau en què els dos triples enllaços col·locats de manera favorable per donar lloc a l'addició oxidativa estaven impeditos pel grup *tert*-butil el qual és un grup voluminós i per tant, la reacció no podia tenir lloc a partir d'aquests dos alquins sinó que es va haver de donar mitjançant un altre parell de triples enllaços (en vermell, **Figura 7** i **Taula 4**) que no estaven tant ben col·locats perquè l'addició oxidativa tingués lloc.

Així doncs, la reactivitat dels macrocicles mono- i disubstituïts depenia de la geometria adoptada pels macrocicles que va determinar la posició relativa dels triples enllaços i de l'impediment estèric dels diferents substituents.

3.3.1.2.1. Determinació estructural dels compostos 30a, 30b i 30c

Els compostos de tipus **30** monosubstituïts es van caracteritzar mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals, entre les que cal destacar l'espectrometria de masses i la resonància magnètica nuclear de protó i carboni, i en el cas del compost **30c**, la difracció de raigs-X.

A l'espectre de masses amb ionització per *electrospray* d'alta resolució (ESI-HRMS) s'observà pels tres compostos el pic corresponent a l'ió $[M+H]^+$ (**Taula 5**).

Taula 5. Dades espectroscòpiques dels compostos **30a**, **30b** i **30c**.

Compost	ESI-HRMS (<i>m/z</i>)	¹ H-RMN δ (ppm)		¹³ C-RMN δ (ppm)		
		-CH-	-CH ₂ -	-CH-	-CH ₂ -	C aromàtics
30a (R ² = Me)	678.1734 [M + H] ⁺ 700.1586 [M + Na] ⁺ 716.1332 [M + K] ⁺	4.86 (1H)	4.33 – 4.54 (10H)	60.9	51.8 52.0 52.1	130.6 130.9 131.4
30b (R ² = ⁱ Bu)	720.2191 [M + H] ⁺	4.87 (1H)	4.28 – 4.42 (10H)	64.0	51.8 51.9 52.0 52.1	130.4, 130.6, 130.7, 130.9, 131.0, 133.5
30c (R ² = ^t Bu)	720.2191 [M + H] ⁺	4.23 – 4.50 (1H + 10H)		74.7	51.8 52.0 52.1 53.2 53.7	130.4, 130.5, 132.1, 133.4, 133.6, 133.8

A tall d'exemple compararem els espectres de RMN dels compostos **16a** (**Taula 1**) i **30a** (**Taula 5**) per descriure com canvien els senyals el passar del sistema macrocíclic al compost ciclat. A l'espectre del compost **30a** s'observa que tant els 10 protons metilènics corresponents als anells de cinc membres que formats, els quals provenen dels grups metilènics CH₂ de l'anell en el macrocicle **16a**, com el protó a la posició propargílica substituïda es desplacen a camps més baixos respecte el macrocicle i s'observen a δ ~ 4.33-4.54 ppm els CH₂ i a δ = 4.86 ppm el CH.

L'espectre de ¹³C-RMN confirma l'estructura del compost **30a**. En aquest cas s'observa com els 6 senyals dels carbonis acetilènics del macrocicle desapareixen en el compost cicloisomeritzat mostrant només 3 nous senyals a δ ~ 130.6, 130.9 i 131.4 ppm que corresponen als carbonis

del nucli de benzè format, que passen de tenir un caràcter sp a tenir un caràcter sp^2 . Altres senyals que canvien considerablement són els dels 5 carbonis metilènics de l'anell del macrocicle. Aquests apareixen a $\delta \sim 33.2-38.0$ ppm en el macrocicle i es desplacen a camps més baixos en el compost **30a** observant-se a $\delta \sim 51.8-52.1$ ppm.

A la **Taula 5** es mostren els desplaçaments químics més significatius dels espectres de protó i carboni per la resta dels compostos ciclats **30** amb un substituent en una de les posicions propargíliques. Mentre que els espectres de protó no donen senyals molt solapats, els espectres de carboni permeten l'observació de pràcticament tots els carbonis del nucli benzènic.

Mitjançant la difusió de pentà en una solució del compost **30c** en tetrahidrofur es van aconseguir cristalls del cicloadducte adequats per la difracció de raigs-X. En el diagrama Ortep que es mostra a la **Figura 8** es pot observar com les tres unitats d'arilsulfonamida adopten posicions relativament diferents. Dos dels grups arilsulfonamida estan col·locats en posició similar mentre que el tercer es doblega cap al centre de l'estructura en posició gairebé paral·lela per sobre l'anell benzènic central, el qual s'ha format a partir de la reacció de cicloaddició [2+2+2]. Cal dir, que l'arilsulfonamida que es doblega és la que es troba al costat de la posició propargílica substituïda.

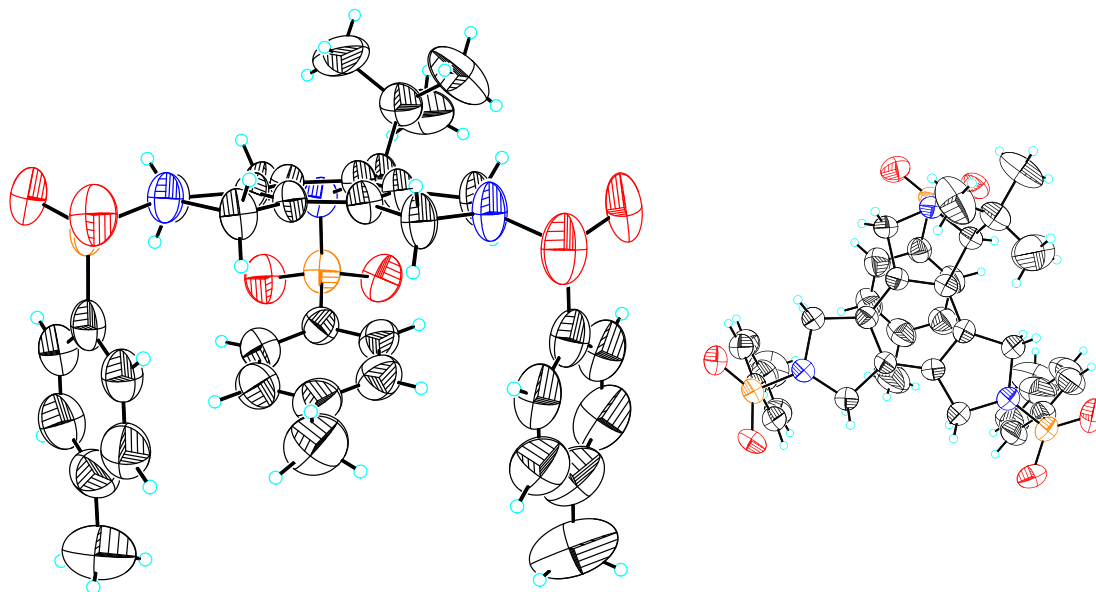


Figura 8. Diagrames ORTEP (50%) de l'estructura del compost monosubstituït **30c**.

3.3.1.2.2. Determinació estructural dels compostos **30d** i **30e**

Els compostos de tipus **30** disubstituïts es van caracteritzar mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals, entre les que cal destacar l'espectrometria de masses i la resonància magnètica nuclear de protó i carboni, i en el cas del **30d**, la difracció de raigs-X.

A l'espectre de masses amb ionització per *electrospray* d'alta resolució (ESI-HRMS) es va observar el pic corresponent a l'ió $[M+Na]^+$ pels dos compostos (**Taula 6**).

A tall d'exemple també comentarem els espectres de RMN de la mescla de diastereoisòmers dels compostos **16d** (Taula 2) i **30d** (Taula 6) per comparar els desplaçaments dels senyals del macrocicle i del compost cicloisomeritzat. A l'espectre del compost **30d** s'observa que els 8 protons metilènics dels anells de cinc membres de cada diastereoisòmer es desplacen a camps més baixos respecte al macrocicle i apareixen a $\delta \sim 4.23-4.48$ ppm donant una elevada multiplicitat. En aquest desplaçament també apareixen els protons de les dues posicions propargíliques substituïdes a $\delta \sim 4.89-5.10$ ppm.

L'espectre de ^{13}C -RMN confirma l'estructura de la mescla de diastereoisòmers **30d**. En aquest cas s'observa com els carbonis substituïts també es desdoblen en 4 senyals diferents a camps més baixos respecte el macrocicle i apareixen a $\delta \sim 60.6-65.2$ ppm, dels que dos són d'un diastereoisòmer i els altres de l'altre diastereoisòmer. Els 6 senyals dels carbonis acetilènics de cada diastereoisòmer del macrocicle **16d** desapareixen en el compost cicloisomeritzat observant-se tots els nous senyals a la zona dels carbonis aromàtics ($\delta \sim 130-137$ ppm). Aquests carbonis corresponents al nou anell de benzè format no es detallen a la taula degut a la seva difícil distinció amb els carbonis quaternaris de la unitats aríliques de *p*-tolil.

Taula 6. Dades espectroscòpiques dels compostos **30d** i **30e**.

Compost	ESI-HRMS (<i>m/z</i>)	^1H -RMN δ (ppm)		^{13}C -RMN δ (ppm)
		-CH-	-CH ₂ -	-CH-
30d (R ¹ = Pr, R ² = Me)	742.2014 [M + Na] ⁺	4.89 - 5.10 (2H + 2H)	4.23 - 4.48 (8H + 8H)	60.6, 64.4, 60.9, 65.2
30e (R ¹ = Pr, R ² = <i>t</i> Bu)	784.2481 [M + Na] ⁺	4.92 - 4.51 (2H + 2H)	4.14 - 4.51 (8H + 8H)	63.4, 64.5 63.7, 65.2

A la **Taula 6** es mostren els desplaçaments químics més significatius dels espectres de protó i carboni per l'altra mescla de diastereoisòmers del compost ciclat **30e**.

L'estructura cristal·lina del complex disubstituit **30d** es va determinar mitjançant difracció de raigs-X. Els cristalls adequats per l'anàlisi es van obtenir per difusió de dietil èter en una solució del compost en clorur de metilè. A la **Figura 9** es mostra el diagrama Ortep per aquest derivat, el qual es comporta de manera similar al compost **30c** amb un substituent *tert*-butil ja que un del tres grups arilsulfonamida es doblega de manera gairebé paral·lela a l'anell central de benzè. En aquest cas, però és l'arilsulfonamida que es troba al costat de la posició propargílica substituïda amb la cadena de propil que és més voluminosa que el substituent metil. Així doncs, el metil no afecta en el plegament de l'arilsulfonamida corresponent mentre que el propil sí.

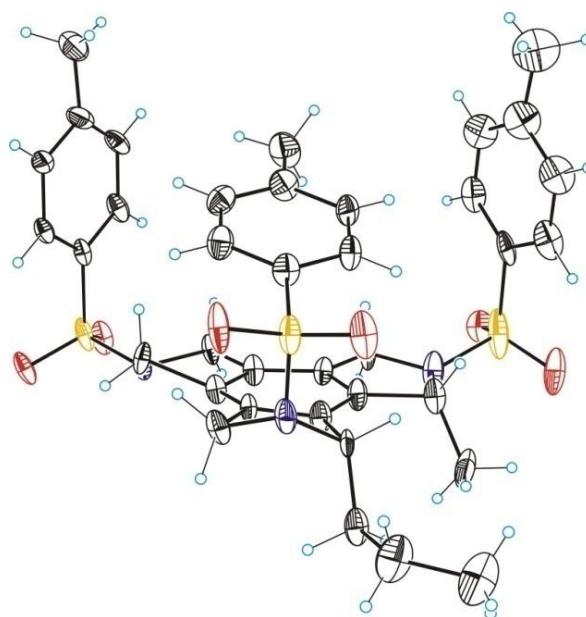
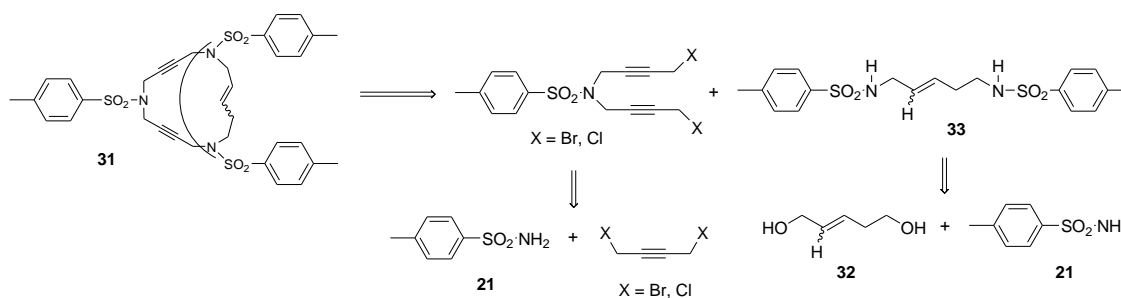


Figura 9. Diagrama Ortep (50%) de l'estructura del compost disubstituint **30d**.

La preparació dels nous azamacrocicles triacetilènics amb una o dues posicions propargíliques d'un dels triples enllaços substituïdes per cadenes alquílques, així com l'estudi de l'efecte d'aquests substituents en les reaccions de cicloadició [2+2+2] mitjançant catalisi amb el complex de Wilkinson, $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$, ha estat recollit i publicat a la revista *Organometallics*.⁴⁸

3.3.1.3. Síntesi dels macrocicles nitrogenats endiínics (**Z**-**31** i (**E**-**31**)

Per la preparació dels macrocicles de 16 baules contenint dos triples enllaços i un doble enllaç a la seva estructura, (**Z**-**31** i (**E**-**31**, ens vam plantejar la desconexió que es mostra a l'**Esquema 55**.



Esquema 55. Anàlisi retrosintètica dels macrocicles **31**.

Aquesta ruta va consistir en la reacció de ciclació entre un dihaloderivat i la bis-sulfonamida **33** que contenia la cadena olefínica de 5 àtoms de carboni amb estereoquímica del doble enllaç *cis* o *trans*. Els derivats **33** provindrien d'una reacció de Mitsunobu entre els diols **32** i la 4-metilfenilsulfonamida **21**. Aquesta via sintètica és anàloga a l'emprada anteriorment per la

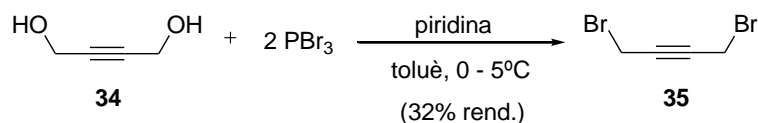
⁴⁸ Brun S.; Torrent, A.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Fontrodona, X.; Benet-Buchholz, J.; Parella, T. *Organometallics* **2012**, *31*, 318.

preparació dels macrocicles triacetilènics contenint un substituent en una de les posicions propargíliques.

3.3.1.3.1. Preparació dels derivats acetilènics de partida 35 i 36

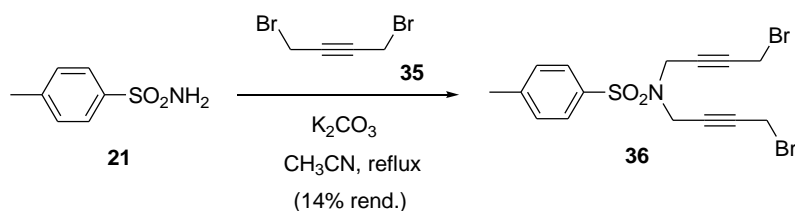
Els agents alquilants 1,4-dibromo-2-butí **35** i la *N,N*-bis(4-bromo-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida **36** no són assequibles comercialment i es van haver de preparar. Tot i que s'ha comentat anteriorment que els derivats bromats són productes molt irritants, es va decidir evaluar-ne la seva eficiència vers els seus anàlegs clorats en la síntesi dels macrocicles endiínics **31**.

A la bibliografia es troba descrita la preparació del 1,4-dibromo-2-butí, **35**,⁴⁹ la qual es basa en tractar el 2-butin-1,4-diol, **34**, amb dos equivalents de PBr₃ en el si de toluè a 0°C. En aquesta reacció es genera àcid bromhídric que s'addiciona al triple enllaç del producte de reacció **35**, donant quantitats considerables del producte tribromat, 1,3,4-tribromo-2-butè. Per tal d'evitar la formació d'aquest producte secundari, vam modificar el mètode de síntesi afegint piridina en el medi, amb la finalitat de neutralitzar l'àcid bromhídric format. D'aquesta manera es va evitar la formació del compost tribromat i es va obtenir el 1,4-dibromo-2-butí, **35**, amb un 32% de rendiment (**Esquema 56**).



Esquema 56. Preparació del 1,4-dibromo-2-butí, **35**.

La *N,N*-bis(4-bromo-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida **36** es va preparar seguint el camí sintètic anàleg utilitzat per la preparació del derivat dicloroat **23** (**Esquema 49**). Tot i que l'ió bromur és més bon grup sortint que el clorur es va obtenir, en un procés no optimitzat, un 14% de rendiment del producte desitjat **36** (**Esquema 57**).



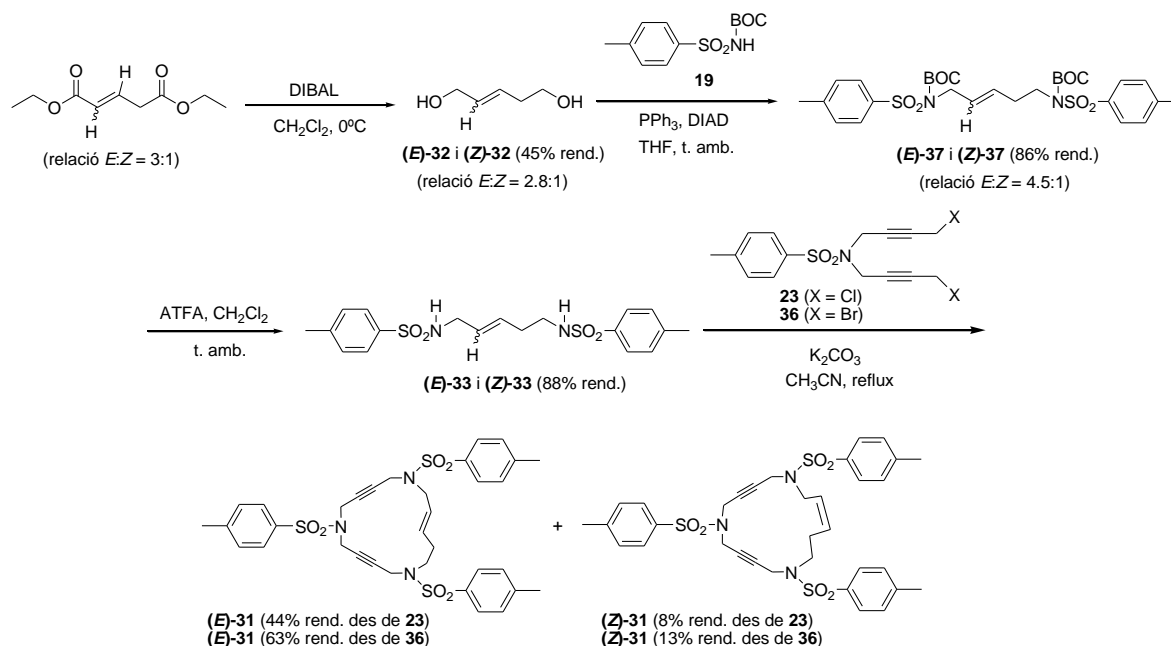
Esquema 57. Preparació de la *N,N*-bis(4-bromo-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **36**.

3.3.1.3.2. Obtenció dels macrocicles (*Z*)-31 i (*E*)-31

Una vegada sintetitzats els productes de partida es va dur a terme la preparació dels nous macrocicles nitrogenats de 16 membres contenint dues unitats acetilèniques i una olefina d'estereoquímica *cis* o *trans* a la seva estructura.

⁴⁹ Johnson, A. W. *J. Chem. Soc.* **1946**, 1009.

L'Esquema 58 mostra el camí sintètic dissenyat per la síntesi total dels azamacrocicles de 16 baules (**E**-31 i **Z**-31).



Esquema 58. Esquema sintètic dels macrocicles (**E**-31 i **Z**-31).

La síntesi es va iniciar amb la reducció de la mescla comercial d'isòmers del glutacolat de dietil (*E:Z* = 3:1) mitjançant DIBAL, a baixa temperatura i en el si de clorur de metilè, segons el mètode descrit a la bibliografia.⁵⁰ Amb aquestes condicions es va obtenir una mescla d'isòmers *E:Z*, **32**, amb un rendiment moderat del 45% i una relació de 2.8:1 respectivament, que es va calcular a partir de l'espectre de RMN de protó. En el següent pas sintètic es va dur a terme una reacció de Mitsunobu entre 2 equivalents de la sulfonamida BOC-protègida **19** i un equivalent de la barreja de diols **32** sota les condicions clàssiques per aquesta reacció.⁴⁰ Es va obtenir una barreja dels isòmers **37** amb un rendiment del 86% i una relació *E:Z* de 4.5:1. Les sulfonamides **37** es van desprotegir amb àcid trifluoroacètic en clorur de metilè a temperatura ambient, donant lloc a la barreja de derivats (**E**-33 i **Z**-33) amb un rendiment del 88%. En aquest cas no va ser possible saber la relació dels dos isòmers degut al solapament dels senyals de protó de cada isòmer. Cal dir que els diferents intermedis preparats fins al moment es van obtenir com a barreja inseparable d'isòmers. Finalment una reacció de ciclació entre el derivat diclorat **23** i la bis-sulfonamida **33** va conduir a l'obtenció dels macrocicles desitjats (**E**-31 (44%) i **Z**-31 (8%), que en aquest cas, mitjançant cromatografia en columna per gel de sílice es van poder separar. La reacció de ciclació també es va dur a terme partint del bromoderivat **36** amb els que es van millorar els rendiments dels macrocicles, essent del 63% pel (**E**-31 i del 13% pel (**Z**-31).

⁵⁰ De Leon, C. Y.; Ganem, B. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7731.

3.3.1.3.3. Determinació estructural dels macrocicles (**E**-31 i (**Z**-31

Els macrocicles (**E**-31 i (**Z**-31 es van caracteritzar mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals d'espectrometria de masses, ressonància magnètica nuclear de protó i carboni, i en el cas del (**E**-31, per difracció de raigs-X.

A l'espectre de masses amb ionització per *electrospray* d'alta resolució (ESI-HRMS) es va observar pels dos macrocicles el pic corresponent a l'ió $[M+Na]^+$ (Taula 7).

Taula 7. Dades espectroscòpiques dels macrocicles 31.

Macrocicle	ESI-HRMS (<i>m/z</i>)	¹ H-RMN δ (ppm)		¹³ C-RMN δ (ppm)		
		-CH ₂ -	-CH=CH-	-CH ₂ -	-C≡C-	-C=C-
(E) -31	702.1707 [M + Na] ⁺	2.25 (q, 2H)	5.28 - 5.46	30.6		
		3.11 (t, 2H)	(m, 1H)	36.7	77.5	
		3.67 (d, 2H)	5.52 - 5.70	36.8	78.5	126.4
		3.70 - 3.90(m, 8H)	(m, 1H)	37.3	79.7	132.6
				37.9	80.4	
				47.3		
(Z) -31	702.1707 [M + Na] ⁺	2.30-2.40 (m, 2H)		27.4		
		2.93-3.05 (m, 2H)	5.25 - 5.39	35.5	77.5	
		3.47 (s, 2H)	(m, 1H)	36.1	77.9	126.4
		3.59 (s, 2H)	5.50 - 5.64	36.3	79.0	130.9
		3.75 (d, 2H)	(m, 1H)	37.8	80.1	
		3.82 (s, 2H)		42.7		
		3.98 (s, 2H)		47.3		

Com que els macrocicles no són simètrics, els 14 protons metilènics de l'anell es divideixen en 4 senyals diferents pel macrocicle (**E**-31 a δ ~ 2.25-3.90 ppm observant-se els 8 protons propargílics a camps més baixos (δ ~ 3.70-3.90 ppm) i en 7 senyals diferents pel macrocicle (**Z**-31 a δ ~ 2.30-3.98 ppm. Per altra banda, els protons olefínics apareixen com a dos multiplets a δ ~ 5.25-5.70 ppm.

Pels carbonis s'observen 7 senyals diferents corresponents als 7 carbonis metilènics. Els 4 carbonis acetilènics apareixen a $\delta \sim 77.4-80.5$ ppm i els 2 carbonis olefínics donen dos senyals a $\delta \sim 126.4$ i 132.6 ppm per (**E**)-**31** i $\delta \sim 126.4$ i 130.9 ppm per (**Z**)-**31**.

La configuració del doble enllaç del macrocicle (**E**)-**31** fou confirmada mitjançant difracció de raigs-X. A la **Figura 10** es mostra el diagrama Ortep i es pot observar que el macrocicle conté dues cadenes lineals amb triples enllaços i una cadena amb el doble enllaç d'estereoquímica *trans*. Curiosament dos dels anells aromàtics es posicionen com un *sandwich* a ambdós costats de la molècula i el tercer es col·loca sota la cadena olefínica. Pel macrocicle (**Z**)-**31** no fou possible obtenir cristalls adequats per la seva anàlisi mitjançant difracció de raigs-X.

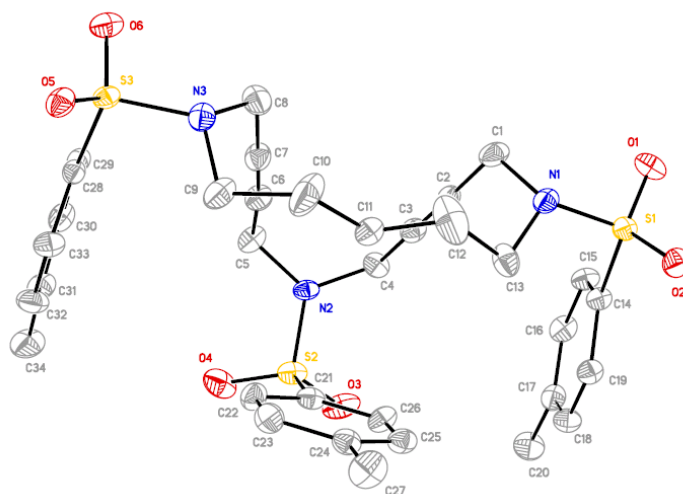
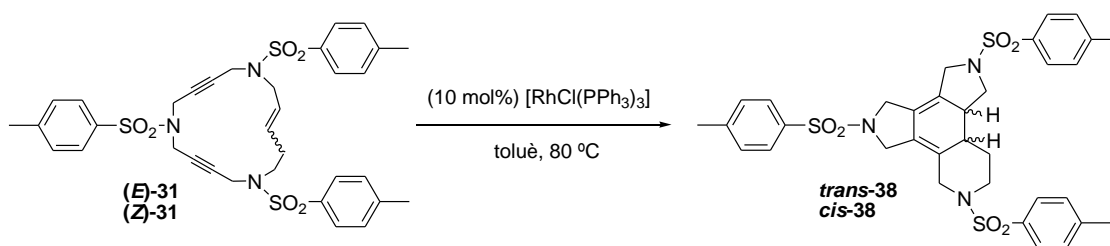


Figura 10. Diagrama ORTEP (50%) de l'estructura del macrocicle (**E**)-**31**.

3.3.1.4. Reaccions de cicloadició [2+2+2] catalitzades per Rh(I) dels macrocicles endiínics 31

Un cop sintetitzats els macrocicles endiínics de 16 baules amb isomeria *cis* i *trans*, ens vam proposar estudiar la seva reacció de cicloadició [2+2+2]. En aquest cas els compostos cicloisomeritzats que s'obtenen són derivats tetracíclics fusionats amb un nucli de 1,3-ciclohexadiè (**Taula 8**).

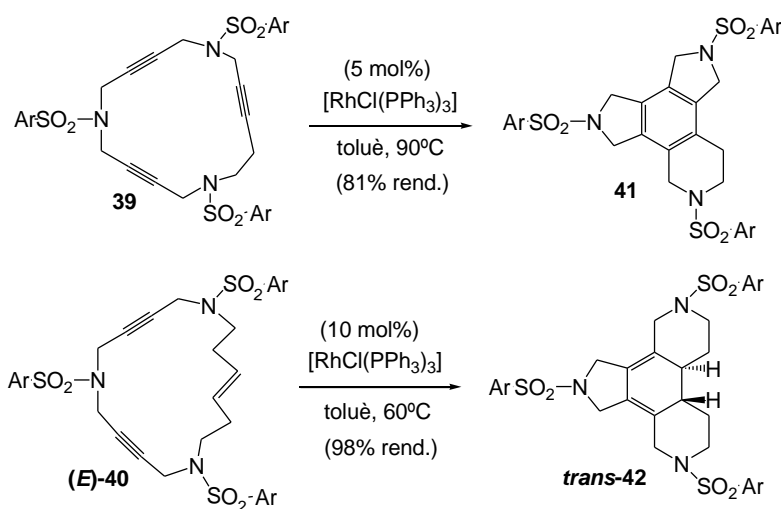
Taula 8. Reacció de cicloaddició dels macrocicles **31** amb el catalitzador de Wilkinson.


Entrada	Macrocycle	Temps de reacció (h)	Producte	Rend. (%)
1	(E)-31	5	<i>trans</i> -38	90
2	(Z)-31	5	<i>cis</i> -38	87

Els macrocicles (**E**)-**31** i (**Z**)-**31** es van tractar amb un 10% del catalitzador de Wilkinson en el si de toluè anhidre. En aquests casos va ser necessari escalfar la reacció fins a 80°C per tal d'obtenir bons rendiments dels productes cicloisomeritzats. El producte *trans*-**38** es va obtenir amb un 90% de rendiment i el producte *cis*-**38** amb un 87%.

La reacció de cicloaddició pels macrocicles **31** va ser estereoespecífica ja que partint del macrocicle amb el doble enllaç d'estereoquímica *trans* només es va obtenir el compost cicloisomeritzat **38** amb els protons en *anti* i partint del macrocicle amb el doble enllaç en *cis* s'arribà al compost **38** amb els protons en *syn*.

Paral·lelament a aquest treball altres membres del grup d'investigació van dissenyar camins de síntesi per a macrocicles triínics de 16 baules (**39**) i macrocicles endiínics de 17 baules ((**E**)-**40**). Posteriorment també es van estudiar les seves reaccions de cicloaddició [2+2+2] catalitzades per [RhCl(PPh₃)₃], que van resultar ser també molt eficients obtenint-se els cicloadductes corresponents amb excel·lents rendiments (**Esquema 59**).


Esquema 59. Reacció de cicloaddició [2+2+2] dels macrocicles **39** i (**E**)-**40**.

La síntesi de tots aquests nous macrocicles juntament amb l'estudi de les seves reaccions de cicloaddició [2+2+2] catalitzades pel complex de Wilkinson, $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$, es troben publicades en un *Chemical Communications* de l'any 2008.⁵¹

3.3.1.4.1. Determinació estructural dels compostos *trans*-38 i *cis*-38

Els compostos **38** es van caracteritzar mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals, entre les que cal destacar l'espectrometria de masses i la ressonància magnètica nuclear de protó i carboni.

A la **Taula 9** es poden observar els pics resultants d'analitzar els compostos per espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* d'alta resolució (ESI-HRMS).

Taula 9. ESI-MS dels compostos **38**.

Compost	<i>trans</i> -38	<i>cis</i> -38
ESI-HRMS (<i>m/z</i>)	680.1884 $[\text{M} + \text{H}]^+$	680.1900 $[\text{M} + \text{H}]^+$
	702.1727 $[\text{M} + \text{Na}]^+$	702.1714 $[\text{M} + \text{Na}]^+$
	718.1473 $[\text{M} + \text{K}]^+$	

Els compostos **38** no presenten cap element de simetria, la qual cosa va fer més complexa la caracterització per RMN degut a la gran quantitat de senyals que apareixen tant a ^1H -RMN com a ^{13}C -RMN. La complexitat dels espectres ve donada pels protons metilènics (CH_2) de cada compost ja que aquests són diastereotòpics. Mitjançant experiments bidimensionals de RMN tals com NOESY, COSY i HMBC es van poder caracteritzar completament els compostos. Els desplaçaments dels protons i els carbonis terciaris de l'anell de ciclohexadiè, així com els protons metilènics i els carbonis dels anells nitrogenats, es detallen a la **Figura 11**.

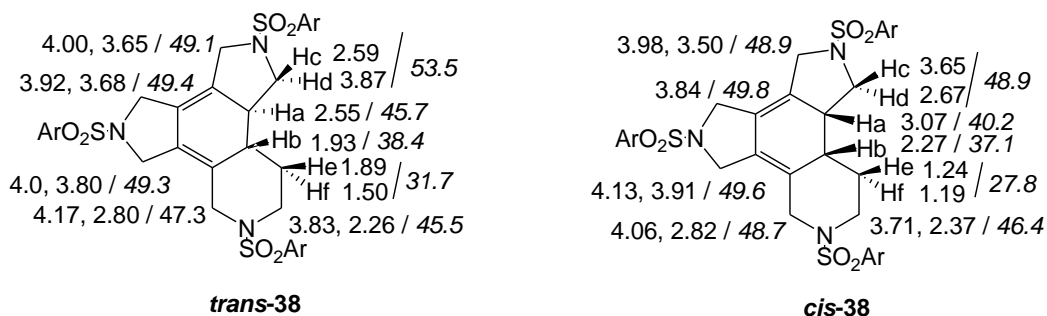


Figura 11. Desplaçament dels senyals de protó i carboni (en cursiva) dels compostos *trans*-38 i *cis*-38.

⁵¹ Brun, S.; Garcia, L.; González, I.; Torrent, A.; Dachs, A.; Pla-Quintana, A.; Parella, T.; Roglans, A. *Chem. Commun.* **2008**, 4339.

A més, s'observa que els protons en *trans* de l'anell de ciclohexadiè apareixen a camps més alts que els protons en *cis*. El mateix comportament s'observa pels carbonis terciaris d'aquests protons.

L'estereoquímica dels protons de l'anell de ciclohexadiè es va determinar mitjançant l'experiment 2D NOESY. En el compost **trans-38** els dos protons del ciclohexadiè es troben en *anti* i cadascun d'ells s'hauria d'acoblar amb un protó diferent de cada una de les parelles de protons metilènics dels anells de 5 i 6 baules fusionats a l'anell central. Així, Ha s'hauria d'acoblar amb Hd i Hf, i Hb hauria de mostrar acoblament amb Hc i He. En canvi, el compost **cis-38** que té els dos protons de l'anell ciclohexadiènic en *syn*, aquests s'haurien d'acoblar de manera diferent que el compost **trans-38**; Ha s'hauria d'acoblar amb Hc i potser amb He, i Hb s'acoblaria amb He i probablement amb Hc (**Figura 12**).

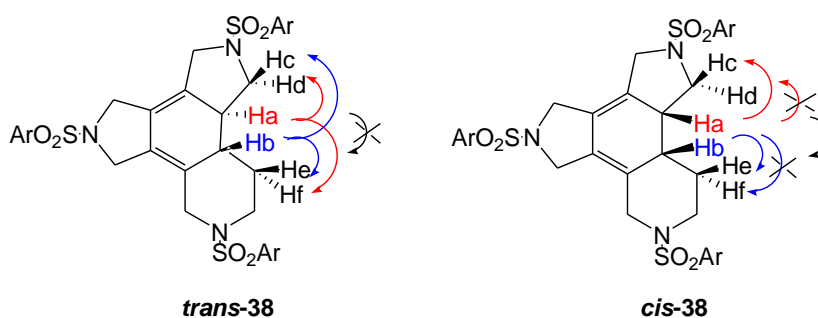


Figura 12. Esquema de la interacció NOESY dels protons Ha, Hb, Hc, Hd, He, i Hf dels compostos **trans-38** i **cis-38**.

Així doncs, a la **Figura 13** es mostra l'espectre de 2D NOESY del compost **trans-38** on s'observa que Ha s'acobla amb Hd i Hf i per altra banda, Hb s'acobla amb Hc. El protó Hb també s'hauria d'acoblar amb He però l'acoblament no s'observa a l'espectre ja que aquest cau just a la diagonal. D'aquesta manera es confirma que l'estructura dels protons terciaris de l'anell ciclohexadiènic estan en *anti*.

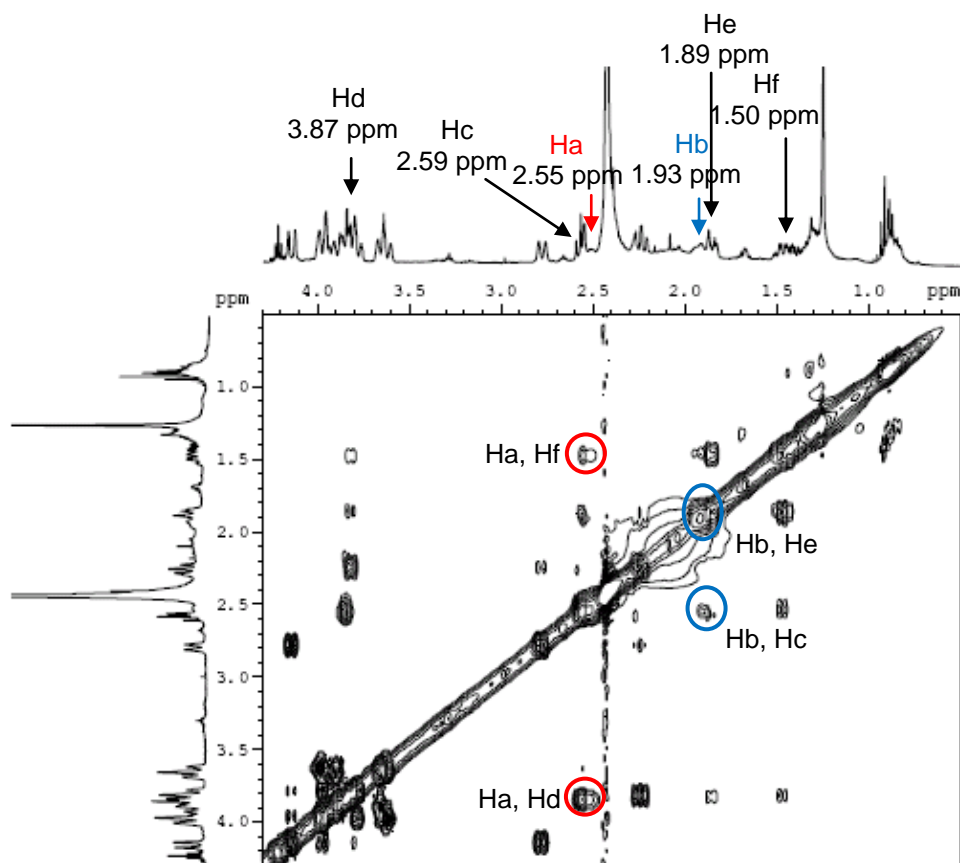


Figura 13. Espectre 2D NOESY del compost *trans*-38.

Pel que fa al compost *cis*-38, a la **Figura 14** es mostra el seu espectre de 2D NOESY on s'observa l'acoblament de Ha amb Hc però no s'observa l'acoblament amb He, possiblement a causa de la major distància entre hidrògens. De la mateixa manera, Hb ho fa amb He però no s'acobla amb Hc per la mateixa raó. Cal destacar que també s'observa l'acoblament entre els protons de l'anell ciclohexadiènic mostrant així que els protons Ha i Hb es troben en *syn*.

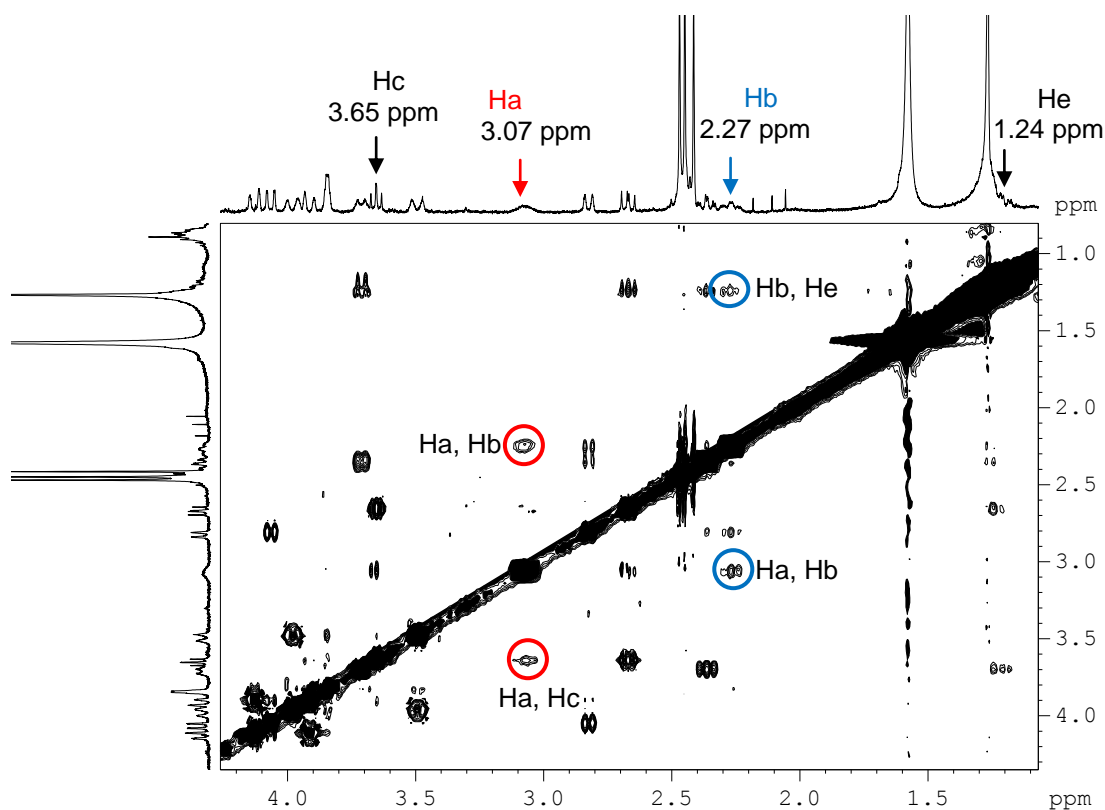


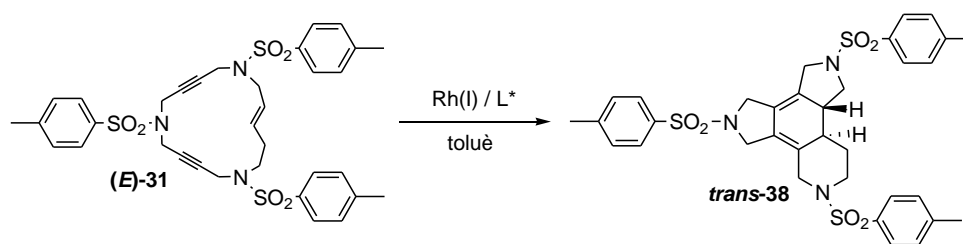
Figura 14. Espectre 2D NOESY del compost *cis*-38.

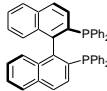

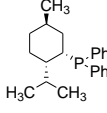
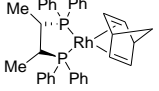
3.3.1.4.2. Reacció de cicloaddició [2+2+2] enantioselectiva del macrocicle (*E*)-31

Tal i com s'ha comentat anteriorment la reacció de cicloaddició dels macrocicles **31** té lloc de manera estereoespecífica i per tant, dels quatre possibles estereoisòmers que es podrien generar, només es forma un parell d'enantiòmers. Així doncs, ens vam proposar estudiar la versió enantioselectiva d'aquestes reaccions de cicloaddició utilitzant complexos de rodi com a catalitzadors amb diferents lligands quirals.

Cal remarcar que pel macrocicle endiínic (**Z**)-31 amb el doble enllaç amb estereoquímica *cis* no es va poder fer aquest estudi degut a l'alta insolubilitat de la mescla racèmica *cis*-38 que impedia l'anàlisi de l'excés enantiomèric per HPLC (*High performance liquid chromatography*) amb columna quiral.

A la **Taula 10** es mostren els resultats obtinguts pel macrocicle (**E**)-31.

Taula 10. Reaccions enantioselectives de la cicloadició del macrocicle (**E**-31).


Entrada	Complex Rh (%molar)	Lligand (%molar)	Temps de reacció (h)	T (°C)	Rend. (%)	ee ^a (%)
1	[Rh(cod)Cl] ₂ (5)	 (10)	24	80	98	0
2	[Rh(cod)Cl] ₂ (5)	 (10)	24	80	96	0
3 ^b	[Rh(cod)Cl] ₂ (5)	 (20)	24	80	96	0
4	 ClO ₄ (10)	-----	24	65	46	41
5	[Rh(43a)(cod)]OTf (48) (10)	-----	5.5	t. amb.	94	7 ^b
6	[Rh(43a) ₂]OTf (49) (10)	-----	32	55	74	14 ^b

^a Determinat per HPLC en fase quiral (Kromasil 100 TBB; Heptà / THF 84:16). ^b Enantiòmer oposat a l'obtingut a l'entrada 4.

Inicialment es va utilitzar el catalitzador bimetàl·lic de rodi [RhCl(cod)]₂ i diferents fosfines quirals: dues fosfines bidentades, la (*S*)-BINAP i la (2*S*,3*S*)-(-)-2,3-bis(difenilfosfina)butà, i una fosfina monodentada, la (*S*)-(+)-neomentildifenilfosfina. El complex format per [RhCl(cod)]₂ i la fosfina es va dissoldre en toluè i la solució es va bombollear amb hidrogen per tal de desplaçar l'1,5-ciclooctadiè (cod) i poder-lo substituir per la fosfina quiral corresponent. En tots els assajos es va obtenir el producte desitjat amb excel·lent rendiment però sense excés enantiomèric (entrades 1, 2 i 3, **Taula 10**).

Posteriorment es va utilitzar el catalitzador comercial catiònic de rodi que ja conté el lligand quiral (2*S*,3*S*)-(-)-2,3-(difenilfosfino)butà a la seva estructura (entrada 4, **Taula 10**). En aquest cas es va obtenir el derivat 1,3-ciclohexadiènic amb rendiment moderat (46%) però amb un excés enantiomèric del 41%.

Fruit d'una col·laboració amb el grup d'investigació liderat pel Prof. Antoni Riera i el Dr. Xavier Verdaguer de la Universitat de Barcelona vam decidir ampliar l'estudi enantioselectiu del macrocicle (**E**)-**31** amb uns altres dos catalitzadors quirals de Rh(I).

En el grup del Prof. Riera s'han sintetitzat una nova classe de lligands bidentats quirals de tipus *N*-fosfino-sulfinamida que es caracteritzen per combinar la capacitat coordinativa del fòsfor i la quiralitat a l'àtom de sofre (**Figura 15**).⁵²

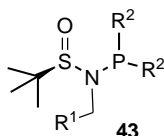
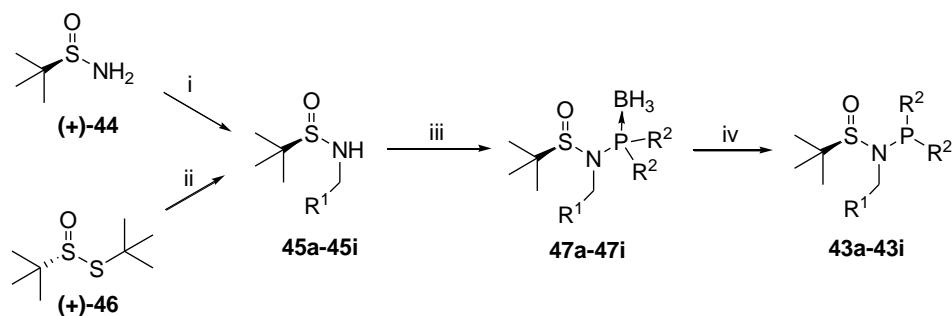


Figura 15. Lligands quirals de tipus PNSO.

La síntesi d'aquests nous lligands quirals de tipus PNSO **43** té lloc a partir de la *tert*-butilsulfinamida (**+**)-**44**, la qual és assequible comercialment. L'aminació reductiva utilitzant tetraetòxid de titani en presència de benzaldehyd i la posterior reducció condueix a les corresponents sulfinamides **45a-i**. Alternativament, en funció de la disponibilitat de l'aldèhid a utilitzar, l'intermedi sulfinamida **45** es pot sintetitzar des de l'amina i el tiosulfinat d'Ellman (**+**)-**46**. A partir de **45**, la formació de l'anió amb *n*-butiliti i clorur de difenilfosfina a baixa temperatura i la protecció de la fosfina amb el corresponent borà dona lloc als corresponents lligands protegits **47a-i**. La protecció és necessària per evitar la migració de l'oxigen del sofre al fòsfor durant la preparació. El lligand lliure s'obté de la desprotecció amb 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octà (DABCO) per donar lloc als lligands PNSO **43a-i** amb bons rendiments (**Taula 11**). Aquesta família de lligands són estables a l'aire.

⁵² Solà, J.; Revés, M.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5020.

Taula 11. Síntesi dels lligands PNSO.



a) R^1CHO , $Ti(OEt)_4$ i b) $NaBH_4$; ii) $R^1CH_2NH_2$, $n-BuLi$, THF; iii) a) $n-BuLi$, R^2PCl , $-78\text{ }^\circ\text{C}$ b) $BH_3\cdot SMe_2$, $-10\text{ }^\circ\text{C}$; iv) DABCO, t. amb., toluè.

Entrada	R^1	Rend. de 45 (%)	R^2	Rend. de 47 (%)	Rend. de 43 (%)
1	Ph		Ph	47a , 93	43a , 95
2	Ph		<i>o</i> -tolil	- ^a	43b , 74
3	Ph	45a , 91	<i>o</i> -metoxifenil	47c , 28	43c , 93
4	Ph		<i>p</i> -(trifluorometil)fenil	- ^a	43d , 17
5	Ph		3,5-dimetilfenil	47e , 68	43e , 71
6	<i>p</i> -metoxifenil	45f , 34	Ph	47f , 90	43f , 69
7	2-naftil	45g , 79	Ph	47g , 79	43g , 82
8	2,4,6-trimetilfenil	45h , 65	Ph	47h , 82	43h , 95
9	<i>p</i> -fluorofenil	45i , 60 ^b	Ph	47i , 88	43i , 88

^a La protecció amb el borà no va tenir lloc, per tant es van obtenir **43b** i **43d** enlloc de **47b** i **47d**. ^b Sintetitzat a partir de (+)-46.

Si es compara aquest tipus de lligands amb els de tipus fosfina utilitzats fins al moment en els nostres casos, es pot veure que en les fosfines la quiralitat resideix en l'estructura carbonada, mentre que en el cas dels lligands PNSO la quiralitat recau a l'àtom de sofre (**Figura 16**).

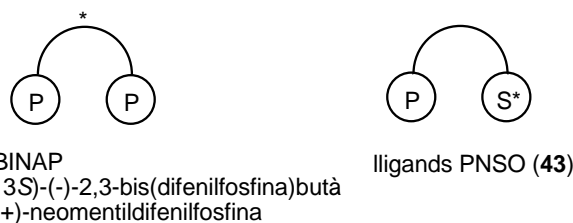


Figura 16. Quiralitat dels lligands fosfina i els lligands PNSO.

Aquests lligands es caracteritzen per ser un cas poc usual de lligands hemilàbils ja que el grup sulfòxid pot coordinar-se al metall o bé per l'àtom de sofre o el d'oxigen, poguent-se generar complexos quelatants P,S o P,O amb el metall (**Figura 17**).

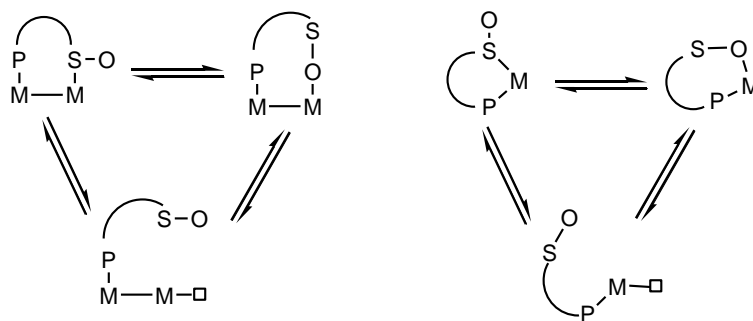
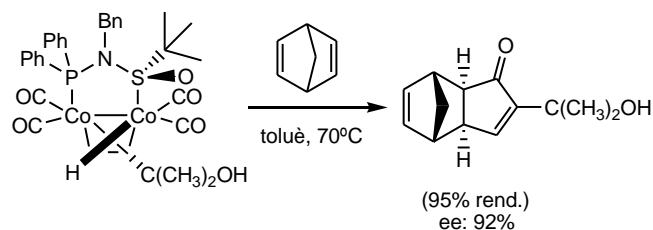


Figura 17. Possibles coordinacions dels lligands tipus *N*-fosfino-sulfinamides amb complexos mono- i bimetal·lics.

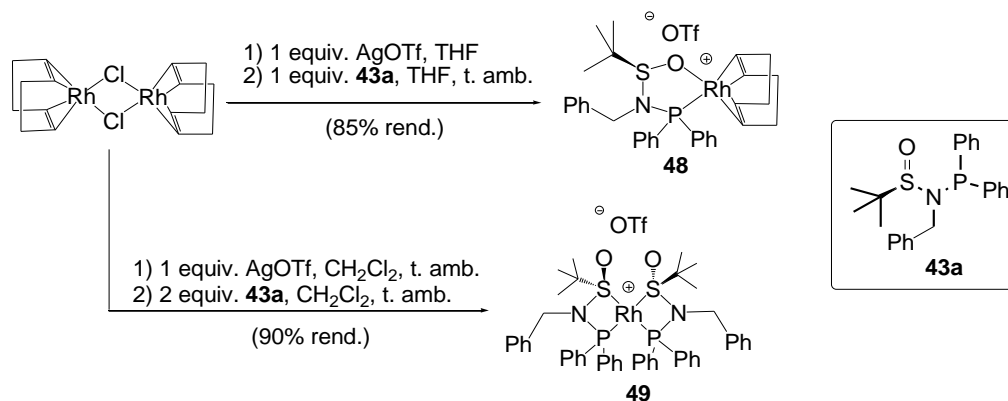
Els mateixos lligands es van utilitzar amb èxit en la reacció de Pauson-Khand intermolecular.⁵² A tall d'exemple, a l'**Esquema 60** es mostra la reacció Pauson-Khand entre el complex quirals de PNSO-Co i norbornadiè, en el si de toluè a 70°C obtenint-se el producte desitjat amb molt bon rendiment i bon excés enantiomèric.



Esquema 60. Reacció de Pauson-Khand entre un complex de dicobalt i un lligand PNSO amb norbornadiè.

En un estudi posterior, aquests lligands PNSO també es van complexar a Rh(I) generant els complexos quirals **48** i **49**.⁵³ Per la síntesi de **48** es va tractar el catalitzador $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ amb un equivalent de triflat de plata en el si de tetrahidrofur anhidre i posteriorment es va afegir un equivalent del lligand **43a**. El procediment de síntesi per obtenir el complex **49** va ser el mateix però utilitzant clorur de metilè com a dissolvent i 2 equivalents de lligand **43a** (**Esquema 61**).

⁵³ Achard, T.; Benet-Buchholz, J.; Riera, A.; Verdager, X. *Organometallics*, **2009**, *28*, 480.



Esquema 61. Síntesi dels complexos catiónics de Rh(I) **48** i **49**.

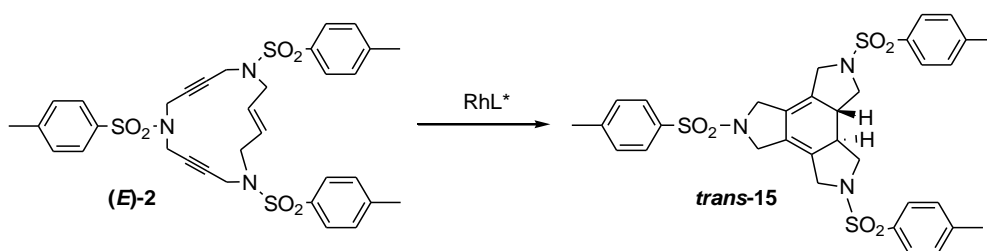
Així doncs, amb col·laboració amb el grup del Prof. Riera ens vam proposar estudiar els nous complexos de Rh(I) quirals **48** i **49** en les reaccions de cicloaddició [2+2+2] dels nostres sistemes macrocíclics i comparar els resultats obtinguts amb els complexos de rodi utilitzant fosfines quirals.

Després de diverses proves es van optimitzar les condicions de reacció amb ambdós catalitzadors. La reacció de cicloaddició [2+2+2] amb el catalitzador **48** es va dur a terme en el si de toluè i a temperatura ambient per obtenir el producte desitjat amb un excel·lent rendiment (94%) però amb un excés enantiomèric de només el 7% (entrada 5, **Taula 10**). La mateixa reacció amb el catalitzador **49** va requerir escalfar la solució fins a 55 °C obtenint el producte desitjat amb un rendiment del 74% i un excés enantiomèric del 14% (entrada 6, **Taula 10**). Cal dir que, tot i no saber quin dels dos enantiòmers era el majoritari i quin el minoritari, amb aquests catalitzadors de Rh(I) amb lligands PNSO es va obtenir majoritàriament l'enantiòmer contrari al que s'obtenia en el cas d'utilitzar el catalitzador amb lligands fosfina (entrada 4, **Taula 10**).

Malgrat que els dos nous catalitzador **48** i **49** pràcticament no van induir excés enantiomèric van ser molt actius en la reacció de cicloaddició [2+2+2] dels macrocicles endiínics, essent el més actiu el monòmer **48**. Comparant l'activitat de **48** tant amb el catalitzador catiónic de Rh(I) comercial (**Taula 10**) com amb el catalitzador de Wilkinson (**Taula 8**), es pot observar que va donar la cicloaddició a temperatura ambient i amb temps de reacció molt curts obtenint-se rendiments excel·lents del compost cicloisomeritzat.

3.3.1.4.3. Reacció de cicloaddició [2+2+2] enantioselectiva del macrocicle (*E*)-2

Vistos els precedents en el nostre grup de recerca sobre l'estudi de la reacció de cicloaddició enantioselectiva del macrocicle de 15 membres endiínic (*E*)-2 (veure **Esquema 46**, pàgina 69) i tenint en compte els resultats obtinguts pel macrocicle (*E*)-31 utilitzant els dos catalitzadors catiónics de rodi amb lligands PNSO a la seva esfera de coordinació, també ens vam proposar aplicar aquests nous catalitzadors al macrocicle (*E*)-2 (**Taula 12**) amb la finalitat d'augmentar l'excés enantiomèric obtingut fins al moment (entrada 1, **Taula 12**).⁵¹

Taula 12. Reacció de cicloaddició [2+2+2] enantioselectiva del macrocicle (**E**)-2.

Entrada	Complex Rh (10 %molar)	Dissolvent	Temps de reacció (h)	T (°C)	Rend. (%)	ee ^a (%)
1		toluè	24	65	95	44 ⁵¹
2	[Rh(43a)(cod)]OTf (48)	toluè	5.5	t. amb.	79	50 ^b
3	[Rh(43a)(cod)]OTf (48)	CH ₂ Cl ₂	28	t. amb.	77	48 ^b
4	[Rh(43a) ₂]OTf (49)	toluè	33	50	84	47 ^b
5	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 43a	CH ₂ Cl ₂	2.5	t. amb.	91	11
6	[Rh(cod) ₂]BF ₄	CH ₂ Cl ₂	2.5	t. amb.	84	----

^a Determinat per HPLC en fase quiral (Kromasil 100 TBB; Heptà / THF 84:16). ^b Enantiòmer oposat a l'obtingut a l'entrada 1.

En primer lloc la reacció de cicloaddició [2+2+2] enantioselectiva del macrocicle (**E**)-2 amb el catalitzador **48** es va dur a terme en el si de toluè i a temperatura ambient obtenint el producte cicloisomeritzat amb un rendiment del 79% i un excés enantiomèric lleugerament millorat del 50% (entrada 2, **Taula 12**). Per tal de millorar l'excés enantiomèric es va dur a terme la reacció utilitzant clorur de metilè com a dissolvent, però no es va observar una millora en el resultat (entrada 3, **Taula 12**). En el cas de dur a terme la reacció amb el catalitzador **49** va ser necessària una temperatura de reacció més elevada, 50°C, per obtenir amb un 84% de rendiment i un excés enantiomèric del 47% el producte desitjat (entrada 4, **Taula 12**).

Per tal de dur a terme la reacció de cicloaddició [2+2+2] generant el catalitzador **48** *in situ* es van estudiar les condicions adients per la seva formació mitjançant estudis per ³¹P-RMN, ja que la reacció del catalitzador catiònic [Rh(cod)₂]BF₄ i el lligand **43a** també pot formar el complex dimèric **49** i només es volia formar el **48** per poder utilitzar condicions de reacció més suaus. Es van preparar diferents barreges de [Rh(cod)₂]BF₄ i **43a** amb relacions de 1:1 a 2:1, respectivament. Després d'hidrogenar la solució, l'anàlisi per ³¹P-RMN va confirmar que el complex monomèric **48** es va formar majoritàriament amb un 93% de rendiment vers un 7% de rendiment del complex dimèric **49** quan la relació va ser de 2:1 (**Figura 18**).

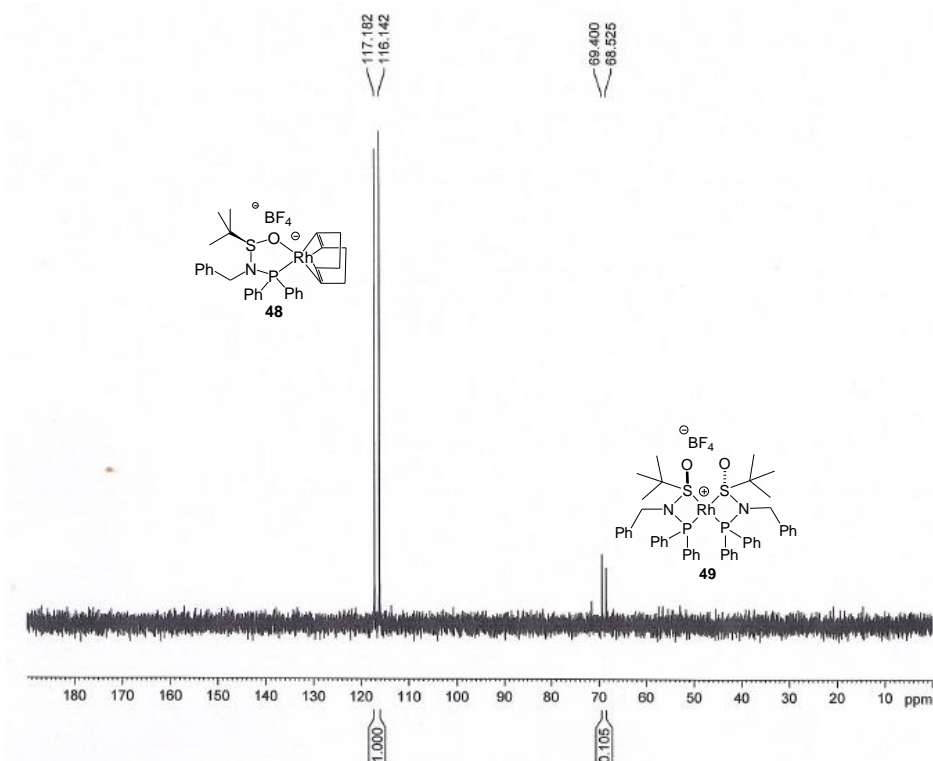


Figura 18. Espectre de ^{31}P -RMN de la formació *in situ* del catalitzador **48**.

Així doncs, a l'assaig amb el complex de Rh(I) generat *in situ* es va obtenir un valor d'excés enantiomèric menor als obtinguts fins al moment (comparar entrada 5 amb entrades 1-3, **Taula 12**). En els casos on es van utilitzar els complexos **48** o **49**, també es va obtenir com a enantiòmer majoritari el contrari a l'obtingut en els estudis inicials amb lligands bifosfina (entrada 1, **Taula 12**). Quan es va fer una prova en blanc utilitzant només el catalitzador catiònic $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ (entrada 6, **Taula 12**), es va poder observar que s'obtenia el producte cicloisomeritzat al cap de només 2 hores i 30 minuts a temperatura ambient. Aquest fet explicaria els valors baixos d'excés enantiomèric ja que al generar-se *in situ* posem 2 equivalents de $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ respecte a l'equivalent de lligand **43**, i la sal de Rh restant resulta ser activa ella sola.

La tendència que es va descriure va ser la mateixa que en l'apartat anterior: el complex **48** prèviament format va catalitzar la cicloadició a temperatura ambient i en només 5 hores de reacció. Tot i que no vam obtenir un excel·lent excés enantiomèric, el vam poder millorar moderadament.

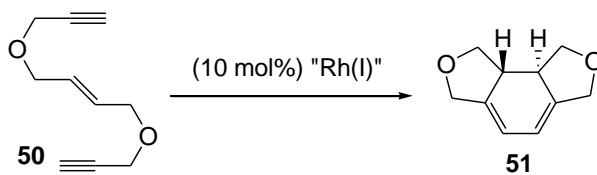
3.3.2. Reaccions de cicloaddició [2+2+2] de substrats de cadena oberta

3.3.2.1. Reaccions de cicloaddició [2+2+2] d'endiins acíclics

Una vegada estudiada la reacció de cicloaddició [2+2+2] enantioselectiva en els nostres macrocicles endiínics, ens vam proposar estendre l'estudi a sistemes endiínics de cadena oberta. Tal com s'ha comentat a l'apartat d'*Introducció* d'aquest capítol, a la bibliografia es troben pocs casos descrits de reaccions de cicloaddició [2+2+2] enantioselectives totalment intramoleculares de substrats (*E*)-endiínics de cadena oberta catalitzades per Rh(I). Els grups de Shibata^{3j,35a} i Tanaka^{35b} havien dut a terme aquest tipus de procés obtenint excessos enantiomèrics molt variats dels productes desitjats (veure **Esquema 36** i **Esquema 37** de la *Introducció*, pàgina 64). Els autors atribuïen aquests resultats a la sensibilitat de la reacció vers la fosfina quiral i el substrat de partida utilitzats.

Veient els pocs casos descrits a bibliografia de reaccions de cicloaddició [2+2+2] de sistemes endiínics i que el sistema catalític de Rh(I) amb fosfines quirals estava molt restringit a l'estructura de la fosfina i a la naturalesa del substrat, ens vam proposar estudiar la reacció de cicloaddició [2+2+2] d'aquests endiins amb els complexos de rodi amb lligands PNSO, **48** i **49**.

De tots els substrats descrits, vam decidir començar l'estudi utilitzant l'endií **50**, que conté unions de tipus èter entre les insaturacions i els triples enllaços terminals. Amb aquest endií, Tanaka havia aconseguit obtenir el derivat 1,3-ciclohexadiènic amb un 78% de rendiment però només un 48% d'ee, tot i provar diferents fosfines quirals. Cal remarcar que en els estudis de Shibata aquest substrat no s'estudia. A la **Taula 13** es mostren els resultats obtinguts del procés utilitzant diferents sistemes catalítics de Rh(I) contenint lligands PNSO **43**.

Taula 13. Reacció de cicloaddició [2+2+2] de l'endií **50**.

Entrada	Complex Rh ^a	Dissolvent	Temps de reacció	T (°C)	Rend. (%)	ee (%)
1	[Rh(43a)(cod)]OTf(48)	CH ₂ Cl ₂ anh.	5 h	t. amb.	78	29
2	[Rh(43a) ₂]OTf (49)	CH ₂ Cl ₂ anh.	30 h	reflux	0	0
3 ^b	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 43a	CH ₂ Cl ₂ anh.	22 h	reflux	75	27
4 ^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 43a	CH ₂ Cl ₂	3 h	reflux	92	32
5 ^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 43a	CH ₂ Cl ₂	15 min	t. amb.	78	30
6 ^b	[Rh(cod) ₂]BF ₄	CH ₂ Cl ₂	3 h	reflux	10 ^d	---
7 ^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 43b	CH ₂ Cl ₂	5 h	reflux	20	20
8 ^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 43c	CH ₂ Cl ₂	5 h	reflux	20	20
9 ^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 43d	CH ₂ Cl ₂	1 h	reflux	39	24
10 ^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 43e	CH ₂ Cl ₂	30 min	reflux	42	21
11 ^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 43f	CH ₂ Cl ₂	5 min	reflux	95	18
12 ^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 43g	CH ₂ Cl ₂	2 h	reflux	49	0
13 ^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 43h	CH ₂ Cl ₂	2 h	reflux	87 ^e	0
14 ^{b,c}	[Rh(cod) ₂]BF ₄ / 43i	CH ₂ Cl ₂	3 h	reflux	98 ^e	15

^a Relació de [Rh(cod)₂]BF₄/**43** utilitzada 2/1. ^b Es va bombollear H₂ gas a la solució del catalitzador abans de l'addició de l'endií. ^c CH₂Cl₂ sense anhidritzar. ^d Quan es va dur a terme la reacció a reflux de CH₂Cl₂ durant 20h, només es va obtenir un 20% de rendiment del producte. ^e Conversió per ¹H-RMN.

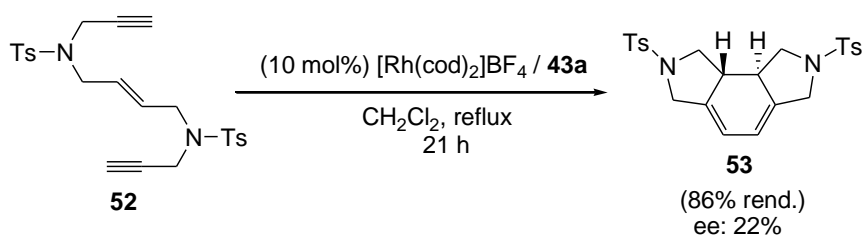
La primera reacció es va dur a terme utilitzant el complex de Rh(I) **48** en el si de clorur de metilè anhidre a temperatura ambient i al cap de 5 hores es va obtenir el derivat ciclohexadiènic amb un rendiment del 78% i un excés enantiomèric del 29% (entrada 1, **Taula 13**). Per tal de millorar l'ee vam provar altres dissolvents com el toluè, tetrahidrofur o etanol però en tots els casos es van obtenir resultats més baixos d'ee. El catalitzador dimèric **49** no va resultar ser actiu ni portant la reacció a reflux de clorur de metilè (entrada 2, **Taula 13**).

Per facilitar l'ús de tots els lligands PNSO **43a-i**, es van dur a terme les reaccions tot generant el catalitzador *in situ* (tal com s'ha explicat pel cas del macrocicle (**E**-**2**)). En el cas de la reacció de cicloaddició [2+2+2] utilitzant el lligand **43a** i clorur de metilè anhidre a reflux es van obtenir uns valors de rendiment i excés enantiomèric del mateix ordre que quan es va utilitzar el catalitzador **48** (entrada 3, **Taula 13**). En estudis previs, tant el nostre grup de recerca com altres autors⁵⁴ havien portat a terme la reacció utilitzant dissolvents no anhidres i sense desgasificar millorant-ne els resultats en alguns casos. Així, quan es va utilitzar clorur de metilè sense anhidritzar i escalfant la reacció a reflux, al cap de 3 hores es va obtenir el producte **51** amb un 92% de rendiment (entrada 4, **Taula 13**). A més, deixant la reacció de cicloaddició a temperatura ambient, es va generar el producte corresponent amb un 78% de rendiment en només 15 minuts de reacció (entrada 5, **Taula 13**). Cal dir, que el valor d'ee en aquests darrers experiments va ser del mateix ordre que en els casos anteriors (comparar entrades 4 i 5 amb entrades 1 i 3, **Taula 12**).

Com que la reacció va donar-se amb un excés del catalitzador catiònic $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ quedava una part del complex en solució. Per tal d'avaluar-ne l'activitat catalítica es va dur a terme un experiment en blanc utilitzant només $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ sense l'addició del lligand PNSO. En aquest cas es va obtenir només un 10% de rendiment utilitzant les condicions optimitzades, i quan es va deixar completar la reacció el rendiment només va augmentar fins a un 20% (entrada 6, **Taula 13**). Aquest resultat demostra que la reacció era eficient i s'accelerava amb els lligands PNSO.

Després de portar a terme la reacció de cicloaddició [2+2+2] de l'endií **50** amb el lligand **43a** es van provar els seus anàlegs **43b-i** (entrades 7-14, **Taula 13**) però en cap dels casos es van poder millorar els resultats. Cal dir que en cap cas es va detectar la formació de compostos amb els dobles enllaços isomeritzats.

Per altra banda, es va ampliar l'estudi emprant l'endií **52** amb unións *N*-tosil entre les insaturacions (**Esquema 62**).



Esquema 62. Reacció de cicloaddició [2+2+2] enantioselectiva de l'endií **52**.

⁵⁴ (a) González, I.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Synlett* **2009**, 2844. Per exemples de cicloaddicions [2+2+2] estables en l'aire i catalitzades per Ru i Co respectivament, veure: (b) ref. 28a. (c) Geny, A.; Agenet, N.; Iannazzo, L.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1810.

En aquest cas va ser necessari escalfar la reacció a reflux de clorur de metilè per obtenir el producte desitjat amb bon rendiment però amb un excés enantiomèric baix del 22%. Quan es va portar a terme la reacció a temperatura ambient es va recuperar el substrat de partida.

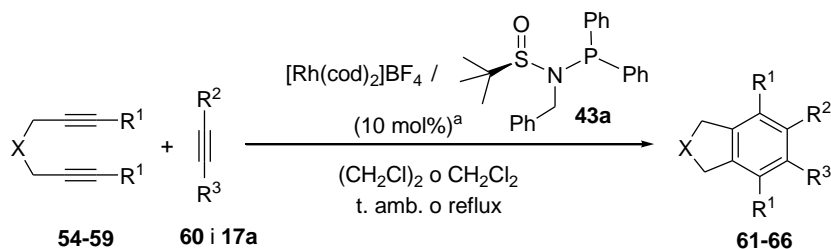
Cal destacar que la reacció de cicloaddició [2+2+2] d'aquest substrat ha estat descrita per primera vegada pel nostre grup de recerca. Veient el gran ventall de substrats estudiats per Shibata i Tanaka, i el fet que no inclouen l'endií **52** ens fa pensar que possiblement cap dels autors havia trobat un sistema catalític eficient per la formació del derivat 1,3-ciclohexadiènic **53**.

Amb els nous lligands PNSO **43** també es van obtenir uns excessos enantiomèrics moderats dels productes desitjats. Una raó podria ser que en els lligands PNSO la informació quiral es troba a la part hemilàbil del lligand, la qual queda lluny del centre metàl·lic durant el pas determinant de la formació dels enllaços carboni-carboni. Per tant, pensem que aquest fet pot dificultar la transferència de la informació quiral del lligand al producte de cicloaddició. Actualment s'està treballant en la modulació dels lligands PNSO per tal de millorar l'enantioselectivitat en el procés de cicloaddició [2+2+2] tot localitzant la informació quiral més a prop del metall.

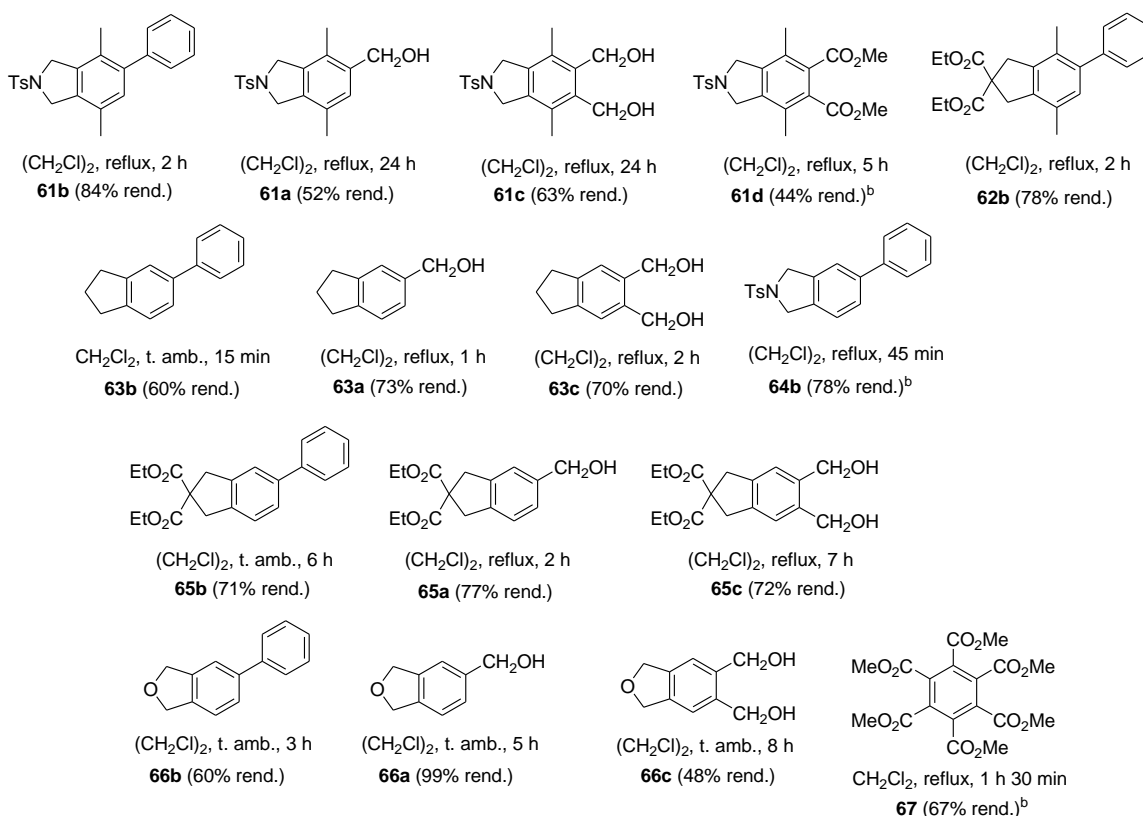
3.3.2.2. Reaccions de cicloaddició [2+2+2] d'1,6-diins i alquins

Tot i que els nous lligands quirals PNSO van generar els productes desitjats de la reacció de cicloaddició [2+2+2] amb moderats excessos enantiomèrics, van resultar ser molt actius en aquests processos. Per tant, també vam voler avaluar la seva eficiència en reaccions de cicloaddició [2+2+2] parcialment intramoleculares d'alquins (**Esquema 63**).⁵⁵

⁵⁵ Per referències seleccionades d'exemples de reaccions de cicloaddició [2+2+2] de diins i monoalquins mitjançant catalisi per Rh, veure: (a) Taylor, M. S.; Swager, T. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3695. (b) Clayden, J.; Moran, W. J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1028. (c) Nishida, G.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3951. (d) Suda, T.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6593. (e) Komine, Y.; Kamisawa, A.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2361. (f) Kotha, S.; Khedkhar, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 730. (g) Tanaka, K.; Sawada, Y.; Aida, Y.; Thammathevo, M.; Tanaka, R.; Sagae, H.; Otake, Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1563. (h) Wu, W.; Zhang, X. Y.; Kang, S. X. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, *21*, 18. (i) Sedlák, D.; Novák, P.; Kotora, M.; Bartunek, P. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4290. (j) Ramana, C. V.; Dushing, M. P.; Mohapatra, S.; Mallik, R.; Gonnade, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 38.



- | | |
|--|--|
| 54 X = NTs, R ¹ = Me | 60b R ² = Ph, R ³ = H |
| 55^b X = C(CO ₂ Et) ₂ , R ¹ = Me | 17a R ² = CH ₂ OH, R ³ = H |
| 56 X = CH ₂ , R ¹ = H | 60c R ² = R ³ = CH ₂ OH |
| 57^b X = NTs, R ¹ = H | 60d R ² = R ³ = CO ₂ Me |
| 58 X = C(CO ₂ Et) ₂ , R ¹ = H | |
| 59 X = O, R ¹ = H | |



^a Relació de [Rh(cod)₂]BF₄/43a utilitzada: 2/1. ^b Compostos preparats per un altre membre del grup, la Magda Parera.

Esquema 63. Reaccions de cicloaddició [2+2+2] d'1,6-diins amb monoalquins.

De l'estudi de la reacció de cicloaddició [2+2+2] parcialment intramolecular es pot dir que:

- En general, els diins terminals van reaccionar amb els diferents monoalquins a temperatures suaus i temps de reacció curts mentre que els diins interns van requerir condicions més dràstiques.
- En el cas d'emprar com a monoalquí l'acetilendicarboxilat de dimetil (R² = R³ = CO₂Me) es va obtenir com a producte el derivat **67** provinent de la ciclotrimerització de l'alquí. Així doncs, el dií de partida no va participar en la reacció de cicloaddició.

La reacció de cicloaddició totalment intermolecular de l'alquí va donar lloc al corresponent derivat benzènic **67** amb només 1 hora i 30 minuts.

- c) D'entre totes les unions entre les instauracions emprades en els diins terminals, la unió amb oxigen va ser la que va necessitar condicions de reacció més suaus, sense la necessitat d'escalfar la reacció en cap dels casos.

Així doncs, el sistema catalític format pel complex $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ i el lligand PNSO **43a** ha resultat ser un sistema robust i també s'ha pogut aplicar a un gran ventall de substrats acetilènics independentment de la naturalesa de les unions entre les insaturacions i de la substitució dels alquins. S'atribueix l'elevada activitat d'aquests complexos a l'hemilabilitat que presenten els lligands PNSO, que pot proporcionar vacants de coordinació en el metall afavorint la interacció amb el substrat acetilènic.

Els resultats obtinguts de la reacció de cicloaddició [2+2+2] catalitzada pels nous complexos de Rh(I) amb lligands de tipus PNSO tant dels nostres sistemes macrocíclics de 15 i 16 baules, com dels sistemes endiínics de cadena oberta i finalment dels diins i monoalquins han estat recollits i publicats recentment a la revista *Tetrahedron*.⁵⁶

⁵⁶ Brun, S.; Parera, M.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; León, T.; Achard, T.; Solà, J.; Verdaguer, X.; Riera, A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9032.

3.4. Conclusions

Les conclusions que es poden extreure d'aquest primer capítol són:

- S'han sintetitzat i caracteritzat satisfactòriament cinc nous macrocicles nitrogenats de quinze baules **16**, contenint tres triples enllaços a la seva estructura i amb diferents substituents alquílics en una (**16a-c**) o dues de les posicions propargíliques (**16d-e**) d'un dels tres triples enllaços. En tots els casos s'han optimitzat els camins de síntesi obtenint rendiments globals de 4 passos de síntesi que oscil·len entre el 9 i 35%.
- S'ha estudiat l'efecte dels substituents en la reacció de cicloisomerització [2+2+2] dels macrocicles triacetilènics **16a-e** mitjançant el catalitzador de Wilkinson, [RhCl(PPh₃)₃]. Gràcies a un estudi detallat de difracció de raigs-X dels macrocicles s'ha pogut racionalitzar l'efecte de les cadenes alquíliques. En tots els casos s'han obtingut els derivats benzènics amb bons rendiments i en condicions de reacció suaus, menys pel macrocicle **16c** amb un substituent *tert*-butil. A partir de l'estudi fet per difracció de raigs-X s'ha observat que en el cas del macrocicle **16c** va ser necessari escalfar la reacció a reflux degut a l'impediment estèric del substituent en l'etapa determinant del procés de cicloaddició (addició oxidativa). En tots els casos, els compostos cicloisomeritzats s'han caracteritzat completament a partir de les tècniques espectroscòpiques habituals.
- S'han sintetitzat i caracteritzat satisfactòriament els macrocicles nitrogenats de setze baules **31**, contenint dos triples i un doble enllaç en la seva estructura amb estereoquímica *trans* (**(E)-31**) i *cis* (**(Z)-31**). En totes les etapes del camí de síntesi s'han obtingut els corresponents intermedis com a mescla inseparable dels isòmers *cis* i *trans*. Ha estat en l'últim pas de síntesi, el de ciclació, on mitjançant cromatografia en gel de sílice s'han pogut separar satisfactòriament els dos macrocicles objectiu.
- S'ha estudiat la reacció de cicloaddició [2+2+2] dels macrocicles endiínics **31** mitjançant el catalitzador de Wilkinson, obtenint excel·lents rendiments dels derivats ciclohexadiènics corresponents. S'ha pogut observar com el procés és estereoespecífic, ja que l'estereoquímica inicial del doble enllaç s'ha mantingut durant el procés de cicloaddició. També s'ha estudiat la reacció de cicloaddició [2+2+2] en la seva versió enantioselectiva utilitzant diferents sistemes catalítics quirals de Rh(I) [Rh(I) / L*, L* = fosfines i lligands PNSO], obtenint el corresponent producte de cicloaddició amb bons rendiments i amb excessos enantiomèrics moderats. L'estudi s'ha ampliat amb el macrocicle endiínic de 15 baules **(E)-2**, sintetitzat anteriorment en el nostre grup d'investigació, aconseguint millorar els resultats obtinguts fins al moment.
- S'ha estudiat la reacció de cicloaddició [2+2+2] enantioselectiva de diferents endiïns de cadena oberta mitjançant el complex generat *in situ* a partir del sistema catalític format per [Rh(cod)₂]BF₄ i un lligand quiral de tipus PNSO, **43**, obtenint bons rendiments i excessos enantiomèrics moderats dels 1,3-ciclohexadiens corresponents.
- S'ha avaluat l'activitat del mateix sistema catalític de Rh(I) / PNSO en la reacció de cicloaddició [2+2+2] parcialment intramolecular entre diferents diïns i monoalquïns, obtenint en tots els casos rendiments de bons a excel·lents dels derivats benzènics corresponents.

3.5. Part experimental

3.5.1. Consideracions generals

Espectroscopia

Espectroscopia d'infraroig: Alguns dels espectres d'infraroig (**IR**) s'han registrat en un espectrofotòmetre FT-IR Mattson-Galaxy Satellite utilitzant un MKII Golden Gate Single Reflection ATR System del *Departament de Química de la Universitat de Girona*. Altres espectres s'han enregistrat en un espectrofotòmetre Bruker Tensor 25 Golden Gate ATR de la *Universitat Autònoma de Barcelona*.

Espectroscopia de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN): La majoria d'espectres de ressonància magnètica nuclear (**RMN**) s'han realitzat amb CDCl_3 com a dissolvent i tetrametilsilà com a referència interna. Els espectres han estat enregistrats al *Servei d'Anàlisi Química de la Universitat de Girona* en un aparell Bruker DPX200 (^1H (200 MHz) i ^{13}C (50 MHz), o Bruker DPX300 (^1H (300 MHz) i ^{13}C (75 MHz), o Bruker Avance III 400 (^1H (400 MHz) i ^{13}C (100 MHz), i al *Servei de RMN de la Universitat Autònoma de Barcelona* en un aparell Bruker Avance 500 (^1H (500 MHz) i ^{13}C (125 MHz)).

Espectrometria

Espectrometria de masses: *Universitat de Girona:* Els espectres de masses per ionització per *electrospray* (**ESI-MS**) s'han enregistrat en un espectròmetre Esquire 6000 Trap LC/MS (Bruker Daltonics) equipat amb una font d'ionització d'*electrospray*.

Universidad de Zaragoza (Instituto de Ciencias de los Materiales de Aragón): Els espectres de masses d'alta resolució (**ESI-HRMS**) s'han enregistrat en un espectròmetre Bruker MicroTOF-Q amb un analitzador híbrid quàdrupol-temps de vol. S'ha treballat amb el mode d'ionització positiu (ESI(+)).

Cromatografia en capa fina: La cromatografia en capa prima (**CCP**) s'ha realitzat en Cromatofolis Alugram Sil G/UV254 de 0.20 mm de gruix.

Cromatografia en columna: Per les cromatografies en columna s'ha utilitzat gel de sílice SDS amb una mida de gra de 35-70 μm

Cromatografia HPLC: Les cromatografies d'**HPLC** quirals han estat realitzades amb una columna quiral Kromasil TBB i un sistema instrumental HPLC Spectra System Thermo (Shimadzu) equipat amb connector SN4000, desgasificador SCM1000, bomba P2000 i detector UV6000LP amb bucle de 10 μL .

Anàlisis Elementals

Les anàlisis elementals (**AE**) s'han enregistrat al *Servei d'Anàlisi Química de la Universitat de Girona* en un analitzador de la marca PerkinElmer model 2400 i en els *Servizos de Apoyo á Investigación (S.A.I.) de la Universidad de la Coruña* en un analitzador FlashEA1112 de ThermoFinnigan.

Punts de fusió

Els punts de fusió (**P.f.**) s'han mesurat emprant un aparell SMP10 de la marca Stuart i en cap cas han estat corregits.

Difracció de raigs-X

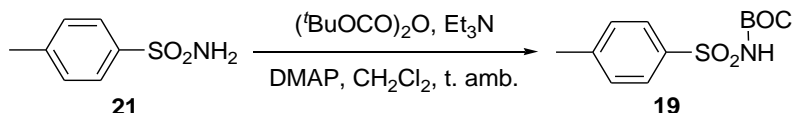
Les difraccions de raigs-X s'han realitzat als *Serveis Tècnics de Recerca de la Universitat de Girona* i a la *Unitat de Difracció de Raigs-X de l'Institut Català d'Investigació Química de Tarragona*.

3.5.2. Síntesi de macrocicles nitrogenats poliinsaturats

3.5.2.1. Síntesi de macrocicles triacetilènics de quinze membres de tipus 16

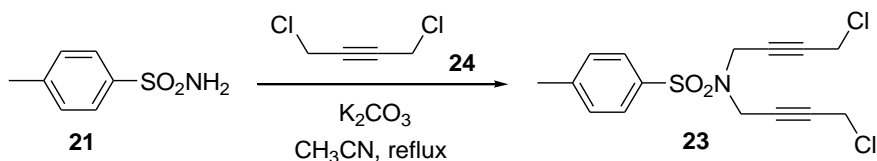
3.5.2.1.1. Síntesi de 2-metil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, 16a

3.5.2.1.1.1. Preparació de la *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, 19



En un baló de tres boques de 500 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i embut d'addició compensada, s'introdueixen 10.01 g (58.60 mmol) de 4-metilfenilsulfonamida, **21**, 10.58 mL (75.91 mmol) de trietilamina, 0.71 g (5.81 mmol) de 4-dimetilaminopiridina i 125 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla a temperatura ambient fins que s'ha dissolt la major part del sòlid. A continuació s'afegeix lentament una solució de 14.16 g (64.90 mmol) de di-*tert*-butildicarbonat en 125 mL de clorur de metilè. Se segueix la reacció per cromatografia en capa prima (CCP) i transcorregudes 4 hores es dona per finalitzada. A continuació s'extreu el residu amb HCl 0.5N (3 x 50 mL) i amb aigua (3 x 50 mL). S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 12.27 g (77% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com la *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **19**. **Fórmula molecular:** C₁₂H₁₇NO₄S; **Pm:** 271.33 g/mol; **P.f.:** 114-116 °C (P.f. bibl. 117-119 °C);³⁹ **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3225, 1750, 1439, 1340, 1234, 1149; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.47 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.38 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2H), 7.93 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2H).

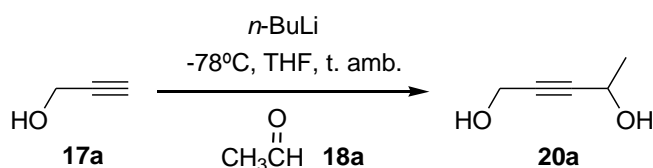
3.5.2.1.1.2. Preparació de *N,N'*-bis(4-cloro-2-butínil)-(4-metilfenil)sulfonamida, 23



En un baló de tres boques de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i un embut d'addició compensada s'introdueixen 2.50 g (14.60 mmol) de (4-metilfenil)sulfonamida, **21**, 8.05 g (58.21 mmol) de carbonat potàssic i 50 mL d'acetonitril. La mescla s'escalfa a reflux i a continuació s'addicionen 5.7 mL (58.44 mmol) de 1,4-dicloro-2-butí, **24**. La reacció se segueix per CCP i transcorregudes 6 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant com a eluent mesclades d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (10:1 fins a 9:1).

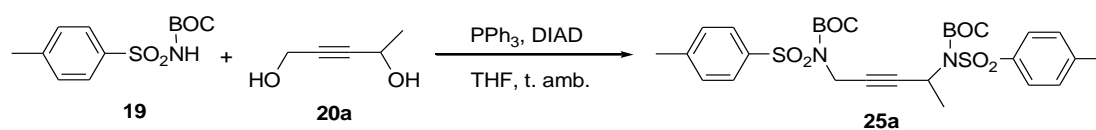
S'obtenen 1.86 g (37% rend.) d'un oli groc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a *N,N'*-bis(4-cloro-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **23**. **Fórmula molecular:** C₁₅H₁₅Cl₂NO₂S; **Pm:** 344.26 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 1349, 1159; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.43 (s, 3H), 3.97 (s, 4H), 4.18 (s, 4H), 7.32 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 22.2, 30.6, 37.5, 79.7, 81.2, 128.5, 130.3, 135.7, 144.8; **ESI-HRMS (m/z):** Calculat per [M + Na]⁺: 366.0093. Experimental: 366.0067.

3.5.2.1.1.3. Preparació de 2-pentin-1,4-diol, **20a**⁵⁷



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueix sota atmosfera de nitrogen una mescla de 1.0 g (17.84 mmol) d'alcohol propargílic, **17a** i 10 mL de tetrahidrofuran anhidre i es refreda a -78°C. S'addicionen molt lentament 22.3 mL (35.68 mmol) de *n*-butiliti (1.6 M en hexà) i es deixa la reacció a -78°C durant 1 hora i 30 minuts. Seguidament s'addicionen lentament 1.16 mL (20.69 mmol) d'acetaldehid, **18a**, es deixa que la reacció s'escalfi fins a temperatura ambient i se segueix per CCP. Transcorregudes 22 hores i 30 minuts es dona la reacció per finalitzada. A continuació es tracta el cru afegint molt lentament una solució saturada de clorur d'amoni (2 x 25 mL). S'extreu la fase aquosa amb acetat d'etil (3 x 30 mL) i s'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre. Finalment s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (7:3 fins a 1:1). S'obtenen 0.67 g (37% rend.) d'un oli groc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 2-pentin-1,4-diol, **20a**. **Fórmula molecular:** C₅H₈O₂; **Pm:** 100.11 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3294, 2918, 1462, 1376; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.46 (d, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 3 H), 3.13 (abs. ampla, 2H), 4.30 (d, ⁵J_{H,H} = 1.4 Hz, 2H), 4.58 (m, 1H); **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 24.1, 59.7, 58.2, 82.3, 87.6.

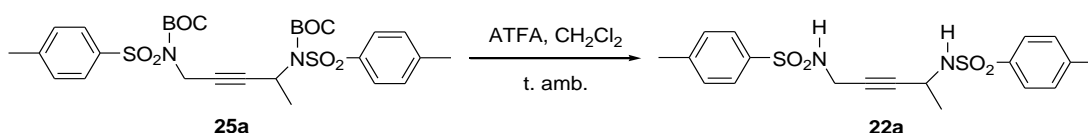
3.5.2.1.1.4. Preparació de *N,N'*-bis(tert-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-metil-2-butin-1,4-diamina, **25a**



⁵⁷ Hong, S.; Yoon, S.; Yu, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 779.

En un baló de dues boques de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.56 g (5.63 mmol) de 2-pentin-1,4-diol, **20a**, 3.06 g (11.29 mmol) de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **19**, i 3.86 g (14.73 mmol) de trifenilfosfina. La mescla de reacció es desgasifica i es deixa sota atmosfera de nitrogen. A continuació s'addicionen 60 mL de tetrahidrofuran anhidre, es refreda la mescla a 0°C i s'addicionen molt lentament 2.9 mL (14.96 mmol) d'azodicarboxilat de diisopropil. La reacció es manté a temperatura ambient, se segueix per CCP i transcorregudes 5 hores es dona per finalitzada. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà, acetat d'etil i clorur de metilè de polaritat creixent (7:0:3 fins a 2:1:7). S'obtenen 2.93 g (89% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-metil-2-butin-1,4-diamina, **25a**. **Fórmula molecular:** C₂₉H₃₈N₂O₈S₂; **Pm:** 606.75 g/mol; **P.f.:** 148-151 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2985, 1723, 1346, 1150; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.31 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.76 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.70 (d, ⁵J_{H,H} = 1.6 Hz, 2H), 5.54 (m, 1H), 7.28 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 4H), 7.86 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H), 7.92 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.7, 22.0, 27.9, 28.0, 35.9, 45.4, 78.6, 82.7, 84.8, 84.9, 127.9, 128.3, 129.4, 129.5, 136.9, 137.5, 144.2, 144.4, 150.2, 150.3; **ESI-HRMS (m/z):** Calculat per [M + Na]⁺: 629.1962. Experimental: 629.1970; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₂₉H₃₈N₂O₈S₂: C, 57.41; H, 6.31; N, 4.62. Experimental: C, 56.52 i 56.88; H, 6.85 i 6.87; N, 4.42 i 4.44.

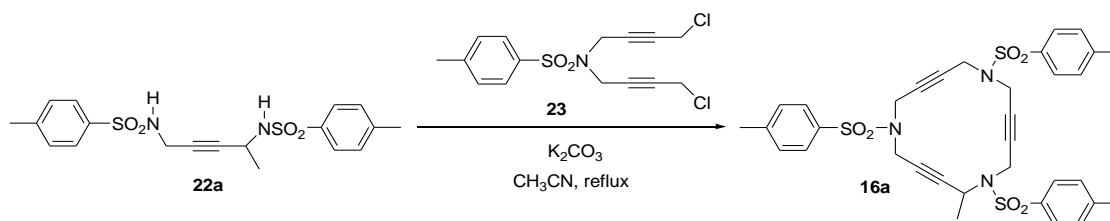
3.5.2.1.1.5. Preparació de *N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-metil-2-butin-1,4-diamina, **22a**



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 2.82 g (4.66 mmol) de *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-metil-2-butin-1,4-diamina, **25a**, 13.4 mL (172.47 mmol) d'àcid trifluoroacètic (ATFA) i 14 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla a temperatura ambient i es segueix la reacció per CCP. Transcorregudes 6 hores i 30 minuts es dona per finalitzada la reacció. A continuació s'extreu la fase orgànica amb una solució saturada de bicarbonat sòdic (3 x 15 mL), amb aigua (3 x 15 mL) i amb una solució saturada de clorur sòdic. S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 1.63 g (86% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a *N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-metil-2-butin-1,4-diamina, **22a**. **Fórmula molecular:** C₁₉H₂₂N₂O₄S₂; **Pm:** 406.52 g/mol; **P.f.:** 175-177 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3260, 2924, 1329, 1152, 1090; **¹H-RMN (200 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):** 1.04 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.38-3.42 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 7.38 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H),

7.40 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 2H), 7.67 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 4H), 7.87-7.96 (m, 2H); $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 20.9, 21.9, 31.7, 40.2, 78.0, 83.1, 126.6, 129.2, 129.4, 137.6, 138.2, 142.5, 142.6; **ESI-HRMS (m/z)**: Calculat per $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 429.0913. Experimental: 429.0929; **Anàlisi Elemental**: Calculat per $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 56.14; H, 5.45; N, 6.89; S, 15.78. Experimental: C, 56.01 i 56.03; H, 5.82 i 5.85; N, 6.64 i 6.65; S, 15.30 i 15.31.

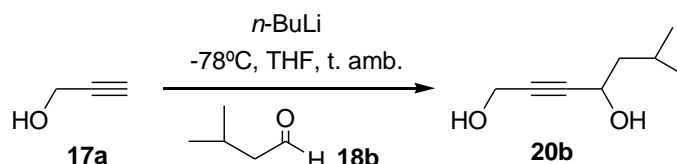
3.5.2.1.1.6. Preparació de 2-metil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **16a**



En un baló de tres boques de 500 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 1.0 g (2.46 mmol) de *N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-metil-2-butin-1,4-diamina, **22a**, 1.70 g (12.32 mmol) de carbonat potàssic i 100 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'escalfa a reflux. A continuació s'addiciona lentament una solució de 0.98 g (2.86 mmol) de *N,N'*-bis(4-cloro-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **23**, en 100 mL d'acetonitril. La reacció se segueix per CCP i transcorregudes 18 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà, acetat d'etil i clorur de metilè (7:2:2). S'obtenen 0.93 g (56% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 2-metil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **16a**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$; **Pm**: 677.86 g/mol; **P.f.**: 156-159 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm^{-1})**: 2921, 1337, 1156, 1089; **$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 1.24 (d, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.60-4.32 (m, 10H), 4.56 (q, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz, 1H), 7.20-7.35 (m, 6H), 7.55-7.70 (m, 6H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 21.4, 21.7, 33.2, 36.8, 37.0, 37.9, 38.0, 44.6, 77.6, 78.1, 78.21, 79.5, 80.3, 83.7, 127.6, 127.8, 128.0, 129.5, 129.7, 134.6, 135.5, 137.2, 143.8, 144.2, 144.4; **ESI-HRMS (m/z)**: Calculat per $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 700.1580. Experimental: 700.1557.

3.5.2.1.2. Síntesi de 2-isobutil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, 16b

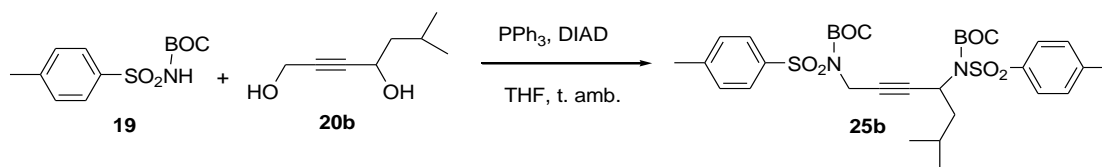
3.5.2.1.2.1. Preparació de 6-metil-2-heptin-1,4-diol, 20b



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueix sota atmosfera de nitrogen una mescla de 1.0 g (17.84 mmol) d'alcohol propargílic, **17a**, i 10 mL de tetrahidrofuran anhidre i es refreda a -78°C . S'addicionen molt lentament 22.3 mL (35.68 mmol) de *n*-butiliti (1.6 M en hexà) i es deixa la reacció a -78°C durant 1 hora i 30 minuts. Seguidament s'addicionen lentament 2.2 mL (20.51 mmol) d'isovaleraldehid, **18b**, es deixa que la reacció s'escalfi fins a temperatura ambient i se segueix per CCP. Transcorregudes 21 hores es dona la reacció per finalitzada. A continuació es tracta el cru afegint molt lentament una solució saturada de clorur d'amoni (2 x 25 mL). S'extreu la fase aquosa amb acetat d'etil (3 x 30 mL) i s'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre. Finalment s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (10:1 fins a 7:3). S'obtenen 1.51 g (60% rend.) d'un oli groc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 6-metil-2-heptin-1,4-diol, **20b**.

Fórmula molecular: $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$; **Pm:** 142.20 g/mol; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3321, 2922, 1466, 1019; **$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.93 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, 3H), 0.94 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, 3H), 1.46-1.73 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 2.40 (abs. ampla, 2H), 4.31 (abs. ampla, 2H), 4.46 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 1H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 22.6, 22.7, 24.8, 46.8, 51.1, 61.1, 83.1, 87.2; **ESI-HRMS (m/z):** Calculat per $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 165.0886. Experimental: 165.0894.

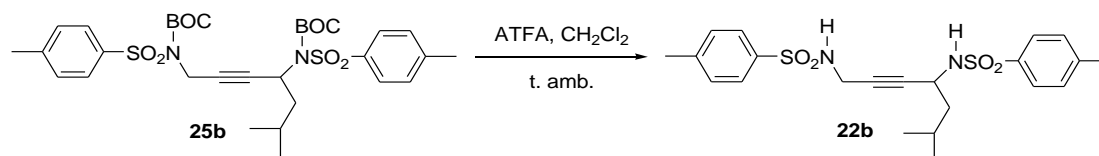
3.5.2.1.2.2. Preparació de *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-1-isobutil-2-butin-1,4-diamina, 25b



En un baló de dues boques de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 1.0 g (7.04 mmol) de 6-metil-2-heptin-1,4-diol, **20b**, 3.82 g (14.07 mmol) de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **19**, i 4.80 g (18.31 mmol) de trifenilfosfina. La mescla de reacció es desgasifica i es deixa sota atmosfera de nitrogen. A continuació s'addicionen 70 mL de tetrahidrofuran anhidre, es refreda la mescla a 0°C i s'addicionen molt lentament 3.5 mL (18.05 mmol) d'azodicarboxilat de diisopropil. La reacció es manté a

temperatura ambient, se segueix per CCP i transcorregudes 5 hores es dona per finalitzada. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà, acetat d'etil i clorur de metilè (11:0.5:2). S'obtenen 3.94 g (86% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-isobutil-2-butin-1,4-diamina, **25b**. **Fórmula molecular:** C₃₂H₄₄N₂O₈S₂. **Pm:** 648.83 g/mol; **P.f.:** 137-139 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2954, 1728, 1348, 1165, 1087; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.97 (d, ³J_{H,H} = 6.4 Hz, 6H), 1.31 (s, 18H), 1.76 (m, 1H), 1.86-2.12 (m, 2H), 2.39 (s, 6H), 4.70 (s, 2H), 5.43 (t, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 4H), 7.87 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2H), 7.94 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.7, 22.2, 22.6, 25.5, 27.9, 28.0, 36.0, 43.9, 48.5, 79.3, 82.0, 84.8, 84.9, 128.0, 128.3, 129.5, 136.9, 137.5, 144.1, 144.4, 150.2, 150.3; **ESI-HRMS (m/z):** Calculat per [M + Na]⁺: 671.2431. Experimental: 671.2418; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₃₂H₄₄N₂O₈S₂: C, 59.24; H, 6.84; N, 4.32; S, 9.88. Experimental: C, 58.91 ; H, 6.93; N, 4.19; S, 9.58.

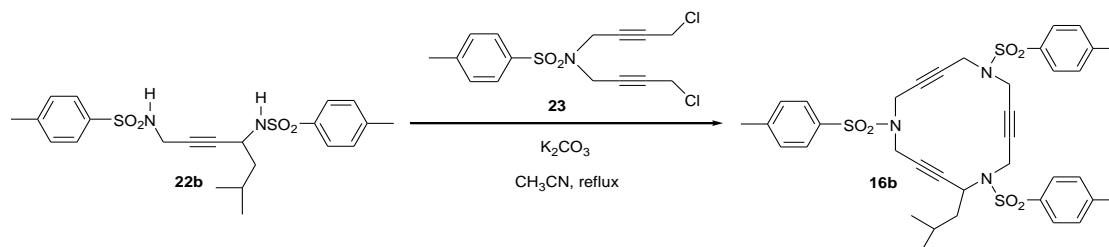
3.5.2.1.2.3. Preparació de *N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-isobutil-2-butin-1,4-diamina, **22b**



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 1.80 g (2.78 mmol) de *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-isobutil-2-butin-1,4-diamina, **25b**, 7.9 mL (102.54 mmol) d'àcid trifluoroacètic (ATFA) i 8 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla a temperatura ambient i se segueix la reacció per CCP. Transcorregudes 9 hores i 30 minuts es dona per finalitzada la reacció. A continuació s'extreu la fase orgànica amb una solució saturada de bicarbonat sòdic (3 x 15 mL), amb aigua (3 x 15 mL) i amb una solució saturada de clorur sòdic. S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 1.14 g (92% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a *N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-isobutil-2-butin-1,4-diamina, **22b**. **Fórmula molecular:** C₂₂H₂₈N₂O₄S₂; **Pm:** 448.60 g/mol; **P.f.:** 109-111 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3268, 2958, 1327, 1151, 1090; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.81 (d, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 3H), 1.11-1.42 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 2.45 (s, 6H), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 4.26 (t, ³J_{H,H} = 6.0 Hz, 1H), 4.38 (d, ³J_{H,H} = 9.4 Hz, 1H), 7.32 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 4H), 7.69 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H), 7.73 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.7, 22.1, 24.6, 32.9, 44.1, 45.2, 78.6, 83.3, 127.6, 127.8, 129.6, 129.8, 136.9, 137.6, 143.9, 144.1; **ESI-HRMS (m/z):** Calculat per [M +

Na^+ : 471.1383. Experimental: 471.1363; **Anàlisi Elemental:** Calculat per $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 58.90; H, 6.29; N, 6.24. Experimental: C, 58.26; H, 6.38; N, 5.88.

3.5.2.1.2.4. Preparació de 2-isobutil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **16b**

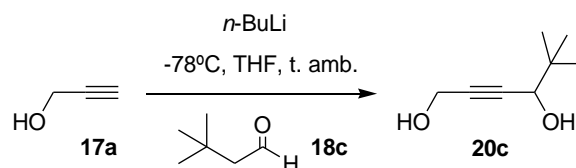


En un baló de tres boques de 500 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 0.90 g (2.01 mmol) de *N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-isobutil-2-butin-1,4-diamina, **22b**, 1.39 g (10.07 mmol) de carbonat potàssic i 100 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'escalfa a reflux. A continuació s'addiciona lentament una solució de 0.80 g (2.32 mmol) de *N,N'*-bis(4-cloro-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **23**, en 100 mL d'acetonitril. La reacció se segueix per CCP i transcorregudes 25 hores i 30 minuts es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà, acetat d'etil i clorur de metilè (7:1:2). S'obtenen 1.07 g (74% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 2-isobutil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **16b**.

Fórmula molecular: $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$; **Pm:** 719.94 g/mol; **P.f.:** 106-108 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2922, 1347, 1156, 1091; **$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.86 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, 3H), 0.90 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, 3H), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.55-3.96 (m, 9H), 4.25 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 18.4$ Hz, 1H), 4.47 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 2H), 7.28 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 2H), 7.60 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 2H), 7.62 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 4H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 21.5, 21.6, 22.1, 22.2, 24.4, 33.1, 36.7, 36.8, 37.7, 37.8, 43.4, 47.1, 77.7, 78.0, 78.2, 79.1, 80.0, 83.1, 127.6, 127.7, 127.8, 129.2, 129.5, 129.6, 134.4, 135.1, 137.2, 143.5, 144.1, 144.3; **ESI-HRMS (m/z):** Calculat per $[\text{M} + \text{H}]^+$: 720.2230. Experimental: 720.2209; **Anàlisi Elemental:** Calculat per $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$: C, 61.73; H, 5.74; N, 5.84. Experimental: C, 62.06; H, 6.15; N, 5.43.

3.5.2.1.3. Síntesi de 2-*tert*-butil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, 16c

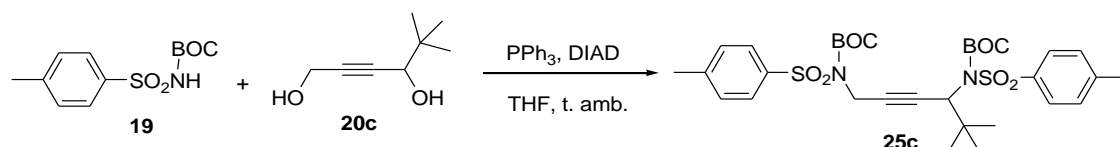
3.5.2.1.3.1. Preparació de 5,5-dimetil-2-hexin-1,4-diol, 20c⁵⁷



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueix sota atmosfera de nitrogen una mescla de 1.0 g (17.84 mmol) d'alcohol propargílic, **17a**, i 10 mL de tetrahidrofuran anhidre i es refreda a -78°C . S'addicionen molt lentament 22.3 mL (35.68 mmol) de *n*-butiliti (1.6 M en hexà) i es deixa la reacció a -78°C durant 1 hora i 30 minuts. Seguidament s'addicionen lentament 2.3 mL (20.90 mmol) de trimetilacetaldèhid **18c**, es deixa que la reacció s'escalfi fins a temperatura ambient i se segueix per CCP. Transcorregudes 21 hores i 30 minuts es dona la reacció per finalitzada. A continuació es tracta el cru afegint molt lentament una solució saturada de clorur d'amoní (2 x 25 mL). S'extreu la fase aquosa amb acetat d'etil (3 x 30 mL) i s'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre. Finalment s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà i acetat d'etil (7:3). S'obtenen 1.77 (70% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 5,5-dimetil-2-hexin-1,4-diol, **20c**.

Fórmula molecular: $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$; **Pm:** 142.20 g/mol; **P.f.:** $63\text{-}64^\circ\text{C}$; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3338, 2958, 1465, 1364; **$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.99 (s, 9H), 2.89 (abs. ampla, 1H), 3.04 (abs. ampla, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.27-4.35 (m, 2H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 25.3, 35.7, 50.9, 71.3, 84.0, 85.4. **ESI-MS (m/z):** 181.1 $[\text{M} + \text{K}]^+$.

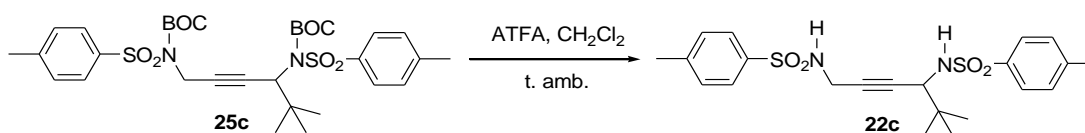
3.5.2.1.3.2. Preparació de *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-*tert*-butil-2-butin-1,4-diamina, 25c



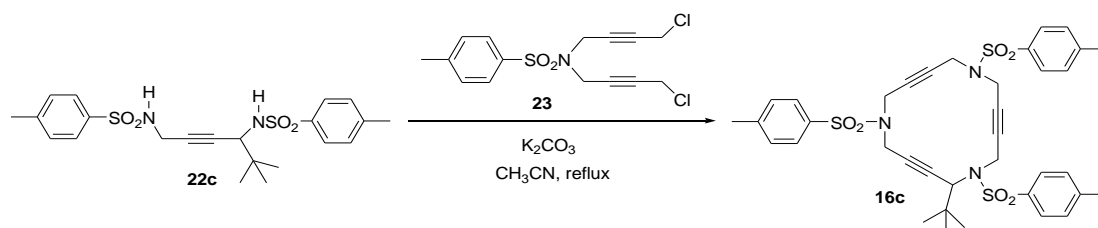
En un baló de dues boques de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 1.0 g (7.06 mmol) de 5,5-dimetil-2-hexin-1,4-diol, **20c**, 3.82 g (14.08 mmol) de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **19**, i 4.82 g (18.37 mmol) de trifenilfosfina. La mescla de reacció es desgasifica i es deixa sota atmosfera de nitrogen. A continuació s'addicionen 70 mL de tetrahidrofuran anhidre, es refreda la mescla a 0°C i s'addicionen molt lentament 3.55 mL (18.31 mmol) d'azodicarboxilat de diisopropil. La reacció es manté a temperatura ambient, se segueix per CCP i transcorregudes 5 hores es dona per finalitzada. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica

mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà, acetat d'etil i clorur de metilè (11:0.5:2). S'obtenen 2.19 g (50% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-*tert*-butil-2-butin-1,4-diamina, **25c**. **Fórmula molecular:** C₃₂H₄₄N₂O₈S₂; **Pm:** 648.83 g/mol; **P.f.:** 107-109 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2984, 1734, 1351, 1148, 1088; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** δ 1.14 (s, 9H), 1.26 (s, 9H), 1.31 (s, 9H), 2.39 (s, 6H), 4.74 (s. ample, 2H), 5.30 (s. ample, 1H), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.81 (m, 2H), 7.95 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.7, 27.8, 27.9, 28.2, 36.2, 37.5, 59.0, 80.1, 81.1, 84.8, 128.3, 129.5, 137.0, 138.0, 143.9, 144.4, 150.3; **ESI-HRMS (m/z):** Calculat per [M + Na]⁺: 671.2431. Experimental: 671.2433; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₃₂H₄₄N₂O₈S₂: C, 59.24; H, 6.84; N, 4.32. Experimental: C, 58.85; H, 6.87; N, 4.27.

3.5.2.1.3.3. Preparació de *N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-*tert*-butil-2-butin-1,4-diamina, **22c**



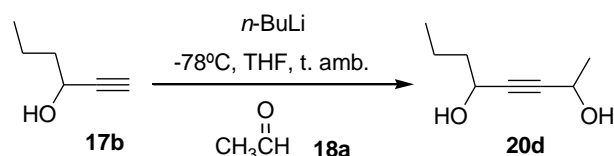
En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 1.87 g (2.89 mmol) de *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-*tert*-butil-2-butin-1,4-diamina, **25c**, 8.8 mL (114.05 mmol) d'àcid trifluoroacètic (ATFA) i 10 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla a temperatura ambient i se segueix la reacció per CCP. Transcorregudes 10 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació s'extreu la fase orgànica amb una solució saturada de bicarbonat sòdic (3 x 15 mL), amb aigua (3 x 15 mL) i amb una solució saturada de clorur sòdic. S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 1.06 g (82% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a *N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-*tert*-butil-2-butin-1,4-diamina, **22c**. **Fórmula molecular:** C₂₂H₂₈N₂O₄S₂; **Pm:** 448.60 g/mol; **P.f.:** 105-107 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3272, 2961, 1325, 1157, 1093; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.83 (s, 9H), 2.45 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.47-3.60 (m, 3H), 4.17 (t, ³J_{H,H} = 5.4 Hz, 1H), 4.33 (d, ³J_{H,H} = 10.0 Hz, 1H), 7.31 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.7, 25.9, 32.8, 35.4, 55.5, 79.7, 82.0, 127.5, 127.8, 129.6, 129.9, 136.8, 137.4, 144.0, 144.1; **ESI-HRMS (m/z):** Calculat per [M + Na]⁺: 471.1383. Experimental: 471.1381; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₂₂H₂₈N₂O₄S₂+H₂O: C, 56.63; H, 6.48; N, 6.00. Experimental: C, 56.61; H, 6.06; N, 5.63.

3.5.2.1.3.4. Preparació de 2-*tert*-butil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **16c**


En un baló de tres boques de 500 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 0.89 g (1.99 mmol) de *N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1-*tert*-butil-2-butin-1,4-diamina, **22c**, 1.39 g (10.07 mmol) de carbonat potàssic i 100 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'escalfa a reflux. A continuació s'addiciona lentament una solució de 0.80 g (2.32 mmol) de *N,N'*-bis(4-cloro-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **23**, en 100 mL d'acetonitril. La reacció se segueix per CCP i transcorregudes 22 hores i 30 minuts es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà, acetat d'etil i clorur de metilè (7:1:2). S'obtenen 0.42 g (30% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 2-*tert*-butil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **16c**.

Fórmula molecular: C₃₇H₄₁N₃O₆S₃; **Pm:** 719.94 g/mol; **P.f.:** 115-117 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2922, 1346, 1157, 1091; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.95 (s, 9H), 2.39 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.40-4.10 (m, 10H), 4.28 (s, 1H), 7.20 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.6, 21.7, 27.6, 29.8, 36.2, 37.4, 38.3, 38.4, 59.0, 78.4, 79.0, 79.5, 79.7, 79.8, 81.5, 127.8, 127.9, 128.1, 129.1, 129.6, 129.9, 134.7, 135.9, 138.1, 143.5, 144.1, 144.5; **ESI-HRMS (m/z):** Calculat per [M + H]⁺: 720.2230. Experimental: 720.2248.

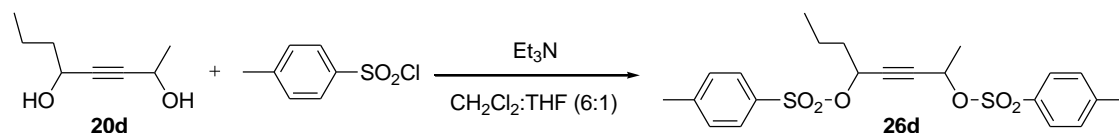
 3.5.2.1.4. Síntesi de 5-metil-2-propil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **16d**

 3.5.2.1.4.1. Preparació de 3-octin-2,5-diol, **20d**⁵⁸


⁵⁸ Pridmore, S. J.; Slatford, P. A.; Williams, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5111.

En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueix sota atmosfera de nitrogen una mescla de 0.87 g (8.89 mmol) de 1-hexin-3-ol, **17b**, i 10 mL de tetrahidrofuran anhidre i es refreda a -78°C . S'addicionen molt lentament 11.1 mL (17.79 mmol) de *n*-butiliti (1.6 M en hexà) i es deixa la reacció a -78°C durant 1 hora i 30 minuts. Seguidament s'addicionen lentament 0.6 mL (10.31 mmol) d'acetaldehid **18a**, es deixa que la reacció s'escalfi fins a temperatura ambient i se segueix per CCP. Transcorregudes 23 hores es dona la reacció per finalitzada. A continuació es tracta el cru afegint molt lentament una solució saturada de clorur d'amoni (2 x 25 mL). S'extreu la fase aquosa amb acetat d'etil (3 x 30 mL) i s'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre. Finalment s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà i acetat d'etil (7:3). S'obtenen 0.59 (46% rend.) d'un oli groc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com una mescla de diastereoisòmers del 3-octin-2,5-diol, **20d**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_2$; **Pm:** 142.20 g/mol; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3296, 2920, 1458, 1374; **^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (mescla de dos diastereoisòmers):** 0.95 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$ Hz, 3H + 3H), 1.44 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 3H), 1.45 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 3H), 1.45-1.52 (m, 2H + 2H), 1.59-1.74 (m, 2H + 2H), 3.13 (abs. ampla, 1H + 1H), 3.23 (abs. ampla, 1H + 1H), 4.40 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 1H + 1H), 4.56 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 1H + 1H); **^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (mescla de dos diastereoisòmers):** 13.7, 18.5, 24.2, 24.3, 39.7, 39.8, 58.2, 62.1, 85.2, 86.8; **ESI-MS (m/z):** 181.0 $[\text{M} + \text{K}]^+$.

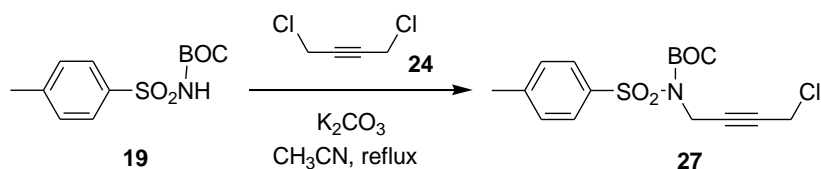
3.5.2.1.4.2. Preparació de 2,5-bis(*p*-toluensulfoniloxi)-3-octí, **26d**



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.30 g (2.11 mmol) de 3-octin-2,5-diol, **20d** i 6 mL d'una mescla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{THF}$ (6:1). El baló se submergeix dins un bany refrigerat a -20°C . A continuació s'addiciona lentament 1.0 g (5.26 mmol) de clorur de *p*-toluensulfonil i 0.7 mL (5.26 mmol) de trietilamina. Es deixa la reacció agitant a -20°C durant 3 hores i seguidament es deixa augmentar la temperatura de la reacció fins a temperatura ambient, tot seguint-la per CCP. Transcorregudes 24 hores es dona per finalitzada la reacció. Tot seguit s'extreu la mescla amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (9:1 fins a 8:2). S'obtenen 0.64 g (68% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com una mescla de diastereoisòmers del 2,5-bis(*p*-toluensulfoniloxi)-3-octí, **26d**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S}_2$; **Pm:** 450.57 g/mol; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2920, 1361, 1170, 1096; **^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) (mescla de dos diastereoisòmers):** 0.79 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3H), 0.80 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 3H), 1.09-1.21 (m, 2H + 2H), 1.22 (d, $^3J_{\text{H,H}} =$

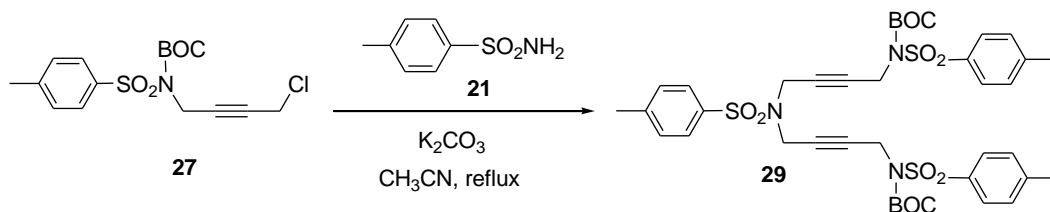
6.4 Hz, 3H), 1.24 (d, $^3J_{H,H} = 6.8$ Hz, 3H), 1.38-1.59 (m, 2H + 2H), 2.41 (s, 6H), 2.42 (s, 6H), 4.96 (dt, $^3J_{H,H} = 6.8$ Hz i $^5J_{H,H} = 0.8$ Hz, 1H), 5.03 (dt, $^3J_{H,H} = 7.2$ Hz i $^5J_{H,H} = 1.6$ Hz, 1H), 5.10 (dq, $^3J_{H,H} = 6.4$ Hz i $^5J_{H,H} = 0.8$ Hz, 1H), 5.16 (dq, $^3J_{H,H} = 6.8$ Hz i $^5J_{H,H} = 1.6$ Hz, 1H), 7.47 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 7.6$ Hz, 4H + 4H), 7.71-7.79 (m, 4H + 4H); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) (mescla de dos diastereoisòmers): 13.0, 13.1, 17.2, 17.3, 21.0, 21.1, 21.7, 21.8, 36.5, 36.6, 67.4, 67.5, 70.6, 70.7, 82.4, 82.5, 84.0, 84.1, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 129.9, 130.0, 130.1, 132.9, 133.0, 133.1, 145.0, 145.05, 145.1, 145.15; **ESI-HRMS** (m/z): Calculat per $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 473.1063. Experimental: 473.1069; **Anàlisi Elemental**: Calculat per $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S}_2$: C, 58.64; H, 5.82. Experimental: C, 58.92; H, 5.90.

3.5.2.1.4.3. Preparació de *N*-(4-cloro-2-butinil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)-sulfonamida, **27**^{38c}



En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 3.02 g (11.11 mmol) de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **19**, 4.3 mL (44.30 mmol) de 1,4-dicloro-2-butí, **24**, 7.86 g (56.86 mmol) de carbonat potàssic i 140 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 6 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla de reacció a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà i acetat d'etil (9:1). S'obtenen 2.97 g (75% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a *N*-(4-cloro-2-butinil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **27**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_4\text{S}$; **Pm**: 357.85 g/mol; $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.35 (s, 9H), 2.45 (s, 3H), 4.13-4.19 (m, 2H), 4.64-4.71 (m, 2H), 7.32 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 2H), 7.92 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 2H).

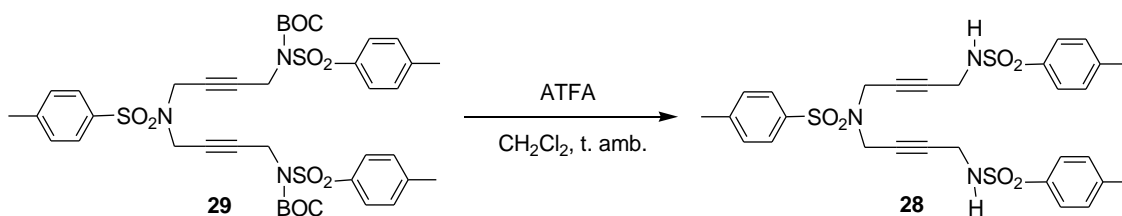
3.5.2.1.4.4. Preparació de 1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)-sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dí, **29**



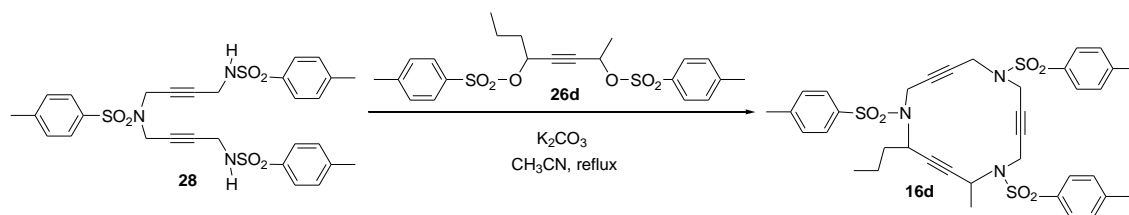
En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 2.90 g (8.11 mmol) de *N*-(4-cloro-2-butinil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-

metilfenil)sulfonamida, **27**, 0.70 g (4.08 mmol) de 4-metilfenilsulfonamida, **21**, 3.25 g (23.52 mmol) de carbonat potàssic i 125 mL d'acetonitril. La mescla s'escalfa a reflux i se segueix per CCP. Transcorregudes 6 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant com a eluent mesclades d'hexà i acetat d'etil (8:2). S'obtenen 1.11 g (34% rend.) d'un sòlid escumós incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dí, **29**.
Fórmula molecular: C₃₉H₄₇N₃O₁₀S₃; **Pm:** 814.00 g/mol; **P.f.:** 72-74 °C (P.f. bibl. 73-75 °C);^{38c}
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.32 (s, 18H), 2.43 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 4.15 (s, 4H), 4.47 (s, 4H), 7.29-7.39 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 6H), 7.73 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2H), 7.84 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 4H).

3.5.2.1.4.5. Preparació de 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dí, **28**

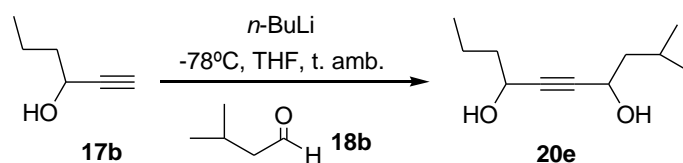


En un baló de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 1.11 g (1.37 mmol) de 1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dí, **29**, 5 mL (62.3 mmol) d'àcid trifluoroacètic (ATFA) i 5 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 6 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació s'extreu la fase orgànica amb una solució saturada de bicarbonat sòdic (3 x 10 mL), amb aigua (3 x 10 mL) i amb solució saturada de clorur sòdic. S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 0.75 g (89% rend.) d'una escuma incolora que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dí, **28**.
Fórmula molecular: C₂₉H₃₁N₃O₆S₃; **Pm:** 613.77 g/mol; **P.f.:** 139-141 °C (P.f. bibl. 142-144 °C);^{38c}
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.43 (s, 9H), 3.62 (d, ³J_{H,H} = 5.8 Hz, 4H), 3.84 (s, 4H), 4.65 (t, ³J_{H,H} = 5.8 Hz, 2H), 7.32 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 6H), 7.62 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.2 Hz, 4H).

3.5.2.1.4.6. Preparació de 5-metil-2-propil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **16d**


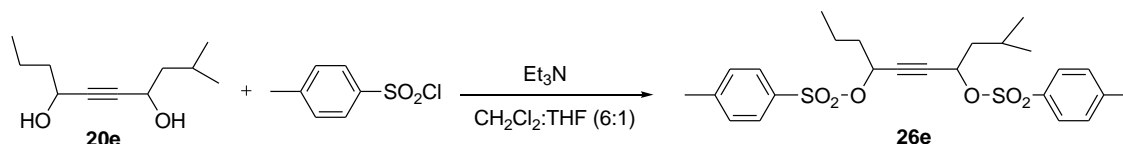
En un baló de tres boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 0.20 g (0.33 mmol) de 1,6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dii, **28**, 0.24 g (1.75 mmol) de carbonat potàssic i 12 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'escalfa a reflux. A continuació s'addiciona lentament una solució de 0.17 g (2.86 mmol) de 2,5-bis(*p*-toluensulfonyloxi)-3-octí, **26d**, en 20 mL d'acetonitril. La reacció se segueix per CCP i transcorregudes 19 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà i acetat d'etil (7:3). S'obtenen 0.12 g (50% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com una mescla de diastereoisòmers del 5-metil-2-propil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **16d**. **Fórmula molecular:** C₃₇H₄₁N₃O₆S₃; **Pm:** 719.94 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2922, 1332, 1156, 1090; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (mescla de dos diastereoisòmers):** 0.86 (t, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (t, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (d, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 3H), 1.26-1.33 (m, 2H + 2H), 1.36 (d, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 3H), 1.45-1.68 (m, 2H + 2H), 2.41 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.43 (s, 9H), 2.44 (s, 3H), 3.61-4.11 (m, 6H + 6H), 3.97-4.09 (m, 2H + 2H), 4.51 (t, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, 1H), 4.57 (dt, ³J_{H,H} = 7.6 Hz i ⁵J_{H,H} = 2.8 Hz, 1H), 4.67 (q, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 1H), 4.72 (dq, ³J_{H,H} = 7.2 Hz i ⁵J_{H,H} = 2.8 Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 6H + 6H), 7.50-7.71 (m, 6H + 6H); **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (mescla de dos diastereoisòmers):** 13.5, 19.3, 19.5, 21.5, 21.6, 21.7, 33.8, 33.9, 34.0, 36.8, 36.9, 37.4, 37.5, 37.6, 44.8, 44.9, 49.0, 49.2, 77.5, 77.7, 77.8, 77.9, 80.5, 80.6, 80.7, 80.8, 82.1, 82.3, 83.3, 83.6, 127.4, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 129.4, 129.5, 129.6, 129.7, 129.8, 134.6, 134.8, 136.7, 136.8, 137.0, 137.1, 143.7, 143.8, 143.9, 144.2, 144.3; **ESI-HRMS (m/z):** Calculat per [M + Na]⁺: 742.2050. Experimental: 742.2061.

 3.5.2.1.5. Síntesi de 2-isobutil-5-propil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **16e**

 3.5.2.1.5.1. Preparació de 2-metil-5-decain-4,7-diol, **20e**


En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueix sota atmosfera de nitrogen una mescla de 0.87 g (8.89 mmol) de 1-hexin-3-ol, **17b**, i 10 mL de tetrahidrofuran anhidre i es refreda a -78°C . S'addicionen molt lentament 11.1 mL (17.79 mmol) de *n*-butiliti (1.6 M en hexà) i es deixa la reacció a -78°C durant 1 hora i 30 minuts. Seguidament s'addicionen lentament 1.1 mL (10.31 mmol) d'isoveraldehyd **18b**, es deixa que la reacció s'escalfi fins a temperatura ambient i se segueix per CCP. Transcorregudes 25 hores es dona la reacció per finalitzada. A continuació es tracta el cru afegint molt lentament una solució saturada de clorur d'amoni (2 x 25 mL). S'extreu la fase aquosa amb acetat d'etil (3 x 30 mL) i s'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre. Finalment s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mescles d'hexà i acetat d'etil (7:3). S'obtenen 0.86 (53% rend.) d'un oli groc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com una mescla de diastereoisòmers del 2-metil-5-decaïn-4,7-diol, **20e**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$; **Pm:** 184.28 g/mol; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3298, 2933, 1468, 1369; **^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (mescla de dos diastereoisòmers)** 0.90-0.98 (m, 9H + 9H), 1.40-1.60 (m, 3H + 3H), 1.59-1.76 (m, 3H + 3H), 1.83 (sept, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 1H + 1H), 2.79 (abs. ampla, 2H + 2H), 4.36-4.48 (m, 2H + 2H); **^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (mescla de dos diastereoisòmers):** 13.8, 18.5, 18.6, 22.5, 22.6, 24.8, 39.8, 39.9, 46.8, 46.9, 60.9, 62.2, 85.9, 86.0, 86.2, 86.3; **ESI-MS (m/z):** 207.0 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$; **Anàlisi Elemental:** Calculat per $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 71.70; H, 10.94. Experimental: C, 71.0; H, 11.17.

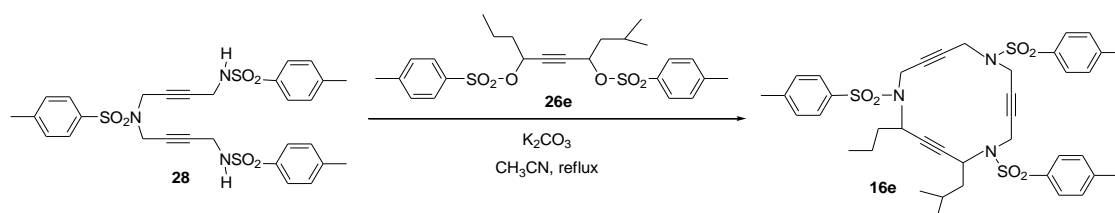
3.5.2.1.5.2. Preparació de 2-metil-5,7-bis(*p*-toluensulfoniloxi)-5-decaí, **26e**



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.30 g (1.51 mmol) de 2-metil-5-decaïn-4,7-diol, **20e** i 6 mL d'una mescla de CH_2Cl_2 :THF (6:1). El baló se submergeix dins un bany refrigerat a -20°C . A continuació s'addiciona lentament 0.77 g (4.08 mmol) de clorur de *p*-toluensulfonil i 0.6 mL (4.30 mmol) de trietilamina. Es deixa la reacció agitant a -20°C durant 3 hores i seguidament es deixa augmentar la temperatura de la reacció fins a temperatura ambient, tot seguint-la per CCP. Transcorregudes 27 hores es dona per finalitzada la reacció. Tot seguit s'extreu la mescla amb aigua destil·lada (3 x 15 mL), s'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mescles d'hexà i acetat d'etil (9:1). S'obtenen 0.57 g (73% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com una mescla de diastereoisòmers del 2-metil-5,7-bis(*p*-toluensulfoniloxi)-5-decaí, **26e**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{S}_2$; **Pm:** 492.65 g/mol; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2956, 1367, 1175, 1096; **^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (mescla de dos**

diastereoisòmers): 0.82-0.88 (m, 9H + 9H), 1.23-1.37 (m, 3H + 3H), 1.44-1.70 (m, 4H + 4H), 2.44 (s, 3H + 3H), 2.45 (s, 3H + 3H), 4.82-4.95 (m, 2H + 2H), 7.30-7.35 (m, 4H + 4H), 7.71-7.77 (m, 4H + 4H); **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (mescla de dos diastereoisòmers):** 13.4, 17.9, 18.0, 21.6, 21.7, 21.8, 21.9, 22.4, 22.5, 24.2, 24.3, 37.3, 37.5, 44.2, 44.3, 69.7, 69.8, 70.8, 83.3, 83.5, 83.6, 83.8, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 129.7, 129.8, 129.9, 130.0, 134.0, 134.1, 144.8, 144.9, 145.0, 145.1; **ESI-HRMS (m/z):** Calculat per [M + Na]⁺: 515.1533. Experimental: 515.1517; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₂₅H₃₂O₆S₂: C, 60.95; H, 6.55; S, 13.02 Experimental: C, 61.26; H, 6.69; S, 13.29.

3.5.2.1.5.3. Preparació de 2-isobutil-5-propil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **16e**



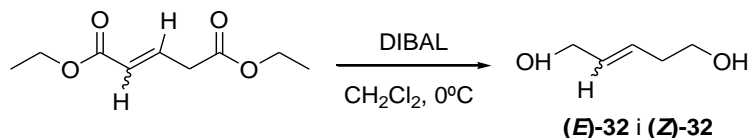
En un baló de tres boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 0.25 g (0.41 mmol) de 1,6,11-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dii, **28**, 0.28 g (2.06 mmol) de carbonat potàssic i 14 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'escalfa a reflux. A continuació s'addiciona lentament una solució de 0.24 g (0.48 mmol) de 2-metil-5,7-bis(*p*-toluensulfoniloxi)-5-decaí, **26e**, en 25 mL d'acetonitril. La reacció se segueix per CCP i transcorregudes 16 hores i 30 minuts es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mescles d'hexà i acetat d'etil (7:3). S'obtenen 0.12 g (40% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com una mescla de diastereoisòmers del 2-isobutil-5-propil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trií, **16e**.

Fórmula molecular: C₄₀H₄₇N₃O₆S₃; **Pm:** 762.02 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2957, 1333, 1156, 1090; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (mescla de dos diastereoisòmers):** 0.86-0.94 (m, 9H + 9H), 1.15-1.68 (m, 7H + 7H), 2.42 (s, 12H), 2.44 (s, 6H), 3.67-4.05 (m, 8H + 8H), 4.51 (t, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, 1H), 4.57 (dt, ³J_{H,H} = 7.6 Hz i ⁵J_{H,H} = 2.4 Hz, 1H), 4.64 (t, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, 1H), 4.66 (dt, ³J_{H,H} = 7.6 Hz i ⁵J_{H,H} = 2.4 Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 6H + 6H), 7.58-7.69 (m, 6H + 6H); **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (mescla de dos diastereoisòmers):** 13.5, 13.6, 19.3, 19.5, 21.6, 21.7, 22.0, 22.2, 22.3, 22.5, 24.6, 24.9, 33.9, 34.0, 34.1, 37.1, 37.2, 37.6, 37.7, 37.8, 43.5, 43.8, 47.7, 47.8, 49.2, 49.3, 77.3, 77.6, 77.7, 77.8, 77.9, 80.6, 80.7, 80.8, 82.6, 82.7, 82.8, 83.1, 127.4, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 129.5, 129.6, 129.61, 129.62, 129.64, 129.8, 134.6, 134.9, 136.8, 136.9, 137.0, 137.1, 143.6, 143.7, 143.8, 144.2, 144.3; **ESI-HRMS (m/z):** Calculat per [M + Na]⁺: 784.2519. Experimental: 784.2513.

3.5.2.2. Síntesi de macrocicles endiínics de setze membres 31

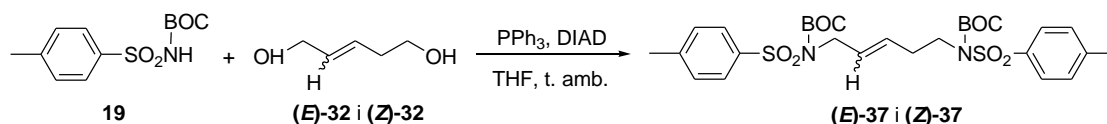
3.5.2.2.1. Síntesi de (*E*) i (*Z*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclohexadeca-13-en-3,8-dií, (*E*)-31 i (*Z*)-31

3.5.2.2.1.1. Preparació de (*E*) i (*Z*)-2-penten-1,5-diol, (*E*)-32 i (*Z*)-32⁵⁰



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 11.6 mL (11 mmol) d'una solució de DIBAL (1M en toluè) a 0 °C i sota atmosfera de nitrogen. Es prepara una dissolució de 0.5 mL de glutacolat de dietil (barreja d'isòmers *cis* i *trans* (1:3)) en 2 mL de clorur de metilè i s'addiciona molt lentament a la solució de DIBAL. Es deixa la reacció agitant 5 hores a 0°C i després s'escalfa a temperatura ambient. Se segueix la reacció per CCP i transcorregudes 8 hores es dona per finalitzada. A continuació es tracta el cru afegint molt lentament 12 mL de metanol fred, la solució es filtra i es renta amb metanol calent. Finalment s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, utilitzant com a eluent mesclades de clorur de metilè i metanol (9:1). S'obtenen 0.13 g (45% rend.) d'un oli groc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a una barreja d'isòmers (*E*) i (*Z*)-2-penten-1,5-diol, (*E*)-32 i (*Z*)-32. Relació (*E*)-32/(*Z*)-32 = 2.8/1 (calculat per ¹H-RMN). **Fórmula molecular:** C₅H₁₀O₂; **Pm:** 102.13 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3307, 2922, 2870, 1043, 998; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) (mescla d'isòmers *E/Z*):** 1.93 (abs. ampla, 2H), 2.16 (abs. ampla, 2H), 2.35 (dt, ³J_{H,H} = 17.8 Hz i ³J_{H,H} = 6.0 Hz, 4H), 3.63-3.73 (m 4H), 4.07-4.20 (m, 4H), 5.54-5.94 (m, 4H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** isòmer *cis*: 30.6, 57.5, 61.1, 129.7, 131.2; isòmer *trans*: 35.5, 61.6, 63.2, 129.2, 131.8.

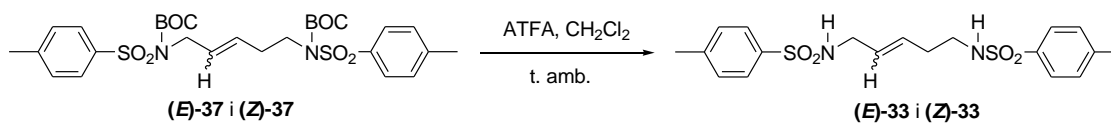
3.5.2.2.1.2. Preparació de (*E*) i (*Z*)-*N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-penten-1,5-diamina, (*E*)-37 i (*Z*)-37



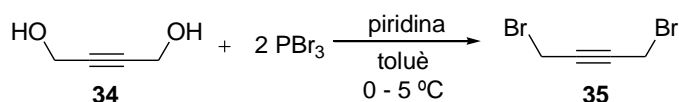
En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.11 g (1.05 mmol) de la mescla d'isòmers del 2-penten-1,5-diol, (*E*)-32 i (*Z*)-32, 0.57 g (2.09 mmol) de *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **19**, i 0.72 g (2.73 mmol) de trifetilfosfina. La mescla de reacció es desgasifica i es deixa sota atmosfera de nitrogen. A continuació s'addicionen 10 mL de tetrahidrofuran anhidre, es refreda la mescla a 0°C i s'addicionen molt lentament 0.55 mL (2.84 mmol) d'azodicarboxilat de diisopropil. La reacció es manté a temperatura ambient, se segueix per CCP i transcorregudes 5 hores es dona per finalitzada. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es

purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades de clorur de metilè, acetat d'etil i d'hexà de polaritat creixent (5.1:4 fins 8:1:1). S'obtenen 0.54 g (86% rend.) d'un oli groc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com una mescla d'isòmers (*E*) i (*Z*)-*N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfoni]-2-penten-1,5-diamina, (**E-37**) i (**Z-37**). Relació (**E-37**)/(**Z-37**) = 4.5/1 (calculat per $^1\text{H-RMN}$). **Fórmula molecular:** $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$; **Pm:** 608.77 g/mol; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2979, 1724, 1351, 1152; **$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (mescla d'isòmers *E/Z*):** 1.35 (s, 18H + 18H), 2.44 (s, 6H + 6H), 2.47-2.59 (m, 2H + 2H), 3.83-3.94 (m, 2H + 2H), 4.40 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.0$ Hz, 2H, isòmer *trans*), 4.54 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 4.6$ Hz, 2H, isòmer *cis*), 5.61-5.85 (m, 2H + 2H), 7.31 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 4H + 4H), 7.79 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 4H + 4H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (mescla d'isòmers *E/Z*):** 21.7, 28.0, 33.2, 46.4, 48.3, 84.3, 84.4, 127.9, 128.2, 129.3, 129.4, 130.8, 137.5, 137.6, 144.2, 144.3, 150.9, 151.9; **ESI-MS (m/z):** 631 $[\text{M} + \text{Na}]^+$; **Anàlisi Elemental:** Calculat per $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2$: C, 57.22; H, 6.62; N, 4.60; S, 10.53. Experimental: C, 57.10; H, 7.04; N, 4.59; S, 10.16.

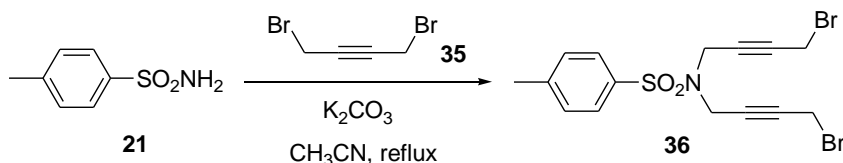
3.5.2.2.1.3. Preparació de (*E*) i (*Z*)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfoni]-2-penten-1,5-diamina, (**E-33**) i (**Z-33**)



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.46 g (0.76 mmol) de la mescla d'isòmers *N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfoni]-2-penten-1,5-diamina, (**E-37**) i (**Z-37**), 2.17 mL (28.26 mmol) d'àcid trifluoroacètic (ATFA) i 5 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla a temperatura ambient i se segueix la reacció per CCP. Transcorregudes 6 hores i 30 minuts es dona per finalitzada la reacció. A continuació s'extreu la fase orgànica amb una solució saturada de bicarbonat sòdic (3 x 10 mL), amb aigua (3 x 10 mL) i amb una solució saturada de clorur sòdic. S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 0.27 g (88% rend.) d'un oli groc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com una mescla d'isòmers (*E*) i (*Z*)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfoni]-2-penten-1,5-diamina, (**E-33**) i (**Z-33**). **Fórmula molecular:** $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$; **Pm:** 408.54 g/mol; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3277, 2925, 1320, 1152; **$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (mescla d'isòmers *E/Z*):** 2.03-2.20 (m, 2H + 2H), 2.42 (s, 6H + 6H), 2.95 (q ap, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, 2H + 2H), 3.47 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.0$ Hz, 2H, isòmer *trans*), 3.55 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 6.2$ Hz, 2H, isòmer *cis*), 4.82 (abs. ampla, 2H + 2H), 5.26-5.51 (m, 2H + 2H), 7.30 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 4H + 4H), 7.73 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.2$ Hz, 4H + 4H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (mescla d'isòmers *E/Z*):** 21.6, 29.8, 32.2, 40.0, 42.3, 42.5, 45.0, 127.2, 127.3, 128.4, 129.8, 136.9, 137.1, 143.6; **ESI-HRMS (m/z):** Calculat per $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 431.1070. Experimental: 431.1070.

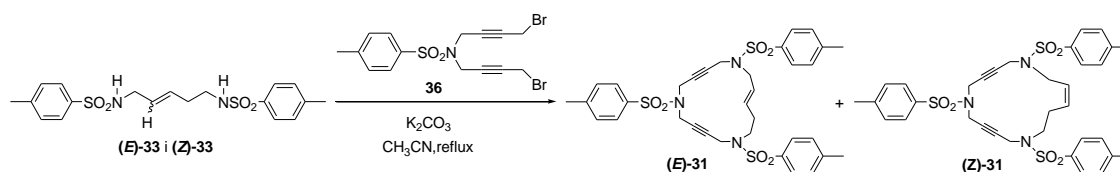
3.5.2.2.1.4. Preparació de 1,4-dibromo-2-butí, **35**⁴⁹

En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat s'introdueixen 1.07 g (12.28 mmols) de 2-butin-1,4-diol, **34**, desgasificats i sota atmosfera de nitrogen. A continuació s'afegeix una mescla desgasificada de 8 mL de toluè anhidre i 0.74 mL (9.23 mmols) de piridina. Es col·loca el baló dins un bany d'aigua-gel i s'hi addiciona lentament 0.86 mL (9.23 mmols) de tribromur de fòsfor. Se segueix la reacció per cromatografia de gasos i es dona per finalitzada al cap de 6 hores. A continuació s'introdueix dins el baló una mescla de 5 mL d'aigua-gel. S'extreu la mescla amb éter dietílic (3 x 10 mL). Es renta la fase orgànica amb solució saturada de bicarbonat sòdic (3 x 10 mL) i s'asseca amb sulfat sòdic anhidre. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i s'obtenen 0.84 g (32% rend.) d'un oli groc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com el 1,4-dibromo-2-butí, **35**. **Fórmula molecular:** C₄H₄Br₂; **Pm:** 211.89 g/mol; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.96 (s, 4H).

3.5.2.1.1.5. Preparació de *N,N'*-bis(4-bromo-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **36**

En un baló de dues boques de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i un embut d'addició compensada s'introdueixen 1.15 g (6.72 mmol) de 4-metilfenilsulfonamida, **21**, 3.70 g (26.87 mmol) de carbonat potàssic i 30 mL d'acetonitril. A la barreja anterior s'hi addiciona lentament 5.71 g (26.98 mmol) de 1,4-dibromo-2-butí, **35**. La mescla s'escalfa a reflux i se segueix la reacció per CCP. Transcorregudes 7 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu oliós resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant com a eluent mesclades d'hexà i acetat d'etil (8:2). S'obtenen 0.40 g (14% rend.) d'un oli incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com *N,N'*-bis(4-bromo-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **36**. **Fórmula molecular:** C₁₅H₁₅Br₂NO₂S; **Pm:** 433.17 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2921, 1351, 1163; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.44 (s, 3H), 3.74 (t, ⁵J_{H,H} = 2.0 Hz, 4H), 4.19 (t, ⁵J_{H,H} = 2.0 Hz, 4H), 7.33 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 14.3, 22.3, 37.6, 79.9, 81.5, 128.5, 130.3, 144.7.

3.5.2.1.1.6. Preparació de (E) i (Z)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclohexadeca-13-en-3,8-dií, (E)-31 i (Z)-31

 a) Partint de *N,N'*-bis(4-bromo-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **36**


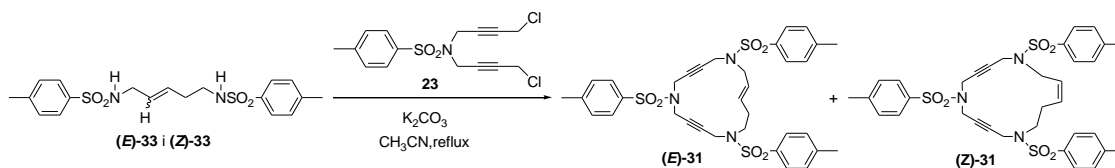
En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 0.12 g (0.29 mmol) de la mescla d'isòmers *N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfoni]-2-penten-1,5-diamina, (**E-33** i (**Z-33**), 0.20 g (1.48 mmol) de carbonat potàssic i 30 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'escalfa a reflux. A continuació s'addiciona lentament una solució de 0.15 g (0.34 mmol) de *N,N'*-bis(4-bromo-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **36**, en 4 mL d'acetonitril. La reacció se segueix per CCP i transcorregudes 25 hores es dona per finalitzada. Seguidament es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà, acetat d'etil i clorur de metilè de polaritat creixent (9:1:0 fins a 7:1:3). S'obtenen, per ordre d'elucidació, 0.13 g (63% rend.) de l'isòmer *trans*, (*E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclohexadeca-13-en-3,8-dií, (**E-31** i 0.03 g (13% rend.) de l'isòmer *cis*, (*Z*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclohexadeca-13-en-3,8-dií, (**Z-31**).

Dades físiques i espectroscòpiques de (*E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclohexadeca-13-en-3,8-dií, (**E-31**). Sòlid incolor. **Fórmula molecular**: C₃₄H₃₇N₃O₆S₃; **Pm**: 679.87 g/mol; **P.f.**: 118-121 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹)**: 2921, 1345, 1157, 1090; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 2.25 (q ap, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 9H), 3.11 (t, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 2H), 3.67 (d, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 2H), 3.70-3.90 (m, 8H), 5.37 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 7.27-7.35 (m, 6H), 7.56-7.66 (m, 6H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 21.6, 30.6, 36.7, 36.8, 37.3, 37.9, 47.3, 50.7, 77.5, 78.5, 79.70, 80.4, 126.4, 127.5, 127.7, 127.9, 129.7, 129.9, 132.6, 134.8, 135.3, 135.9, 143.9, 144.1, 144.4; **ESI-HRMS (m/z)**: Calculat per [M + Na]⁺: 702.1737. Experimental: 702.1707.

Dades físiques i espectroscòpiques de (*Z*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclohexadeca-13-en-3,8-dií, (**Z-31**). Sòlid incolor. **Fórmula molecular**: C₃₄H₃₇N₃O₆S₃; **Pm**: 679.87 g/mol; **P.f.**: 176-179 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹)**: 2921, 1351, 1164, 1091; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 2.30-2.40 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.46 (s, 6H), 2.93-3.05 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.75 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 5.32 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 7.22-7.36 (m, 6H), 7.55-7.70 (m, 6H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 21.7, 27.4, 35.5, 36.1, 36.3, 37.8, 42.7, 47.3, 77.5, 77.9, 79.0, 80.1, 126.4, 127.4, 127.9,

129.8, 129.9, 130.9, 134.5, 135.6, 135.7, 144.1, 144.4, 144.6; **ESI-HRMS (m/z):** Calculat per $[M + Na]^+$: 702.1737. Experimental: 702.1707.

b) Partint de *N,N'*-bis(4-cloro-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **23**



La preparació de **(E)-31** i **(Z)-31** partint de la *N,N'*-bis(4-cloro-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **23**, es va dur a terme segons el procediment general descrit en l'apartat anterior utilitzant la *N,N'*-bis(4-bromo-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **36**, amb les següents condicions específiques:

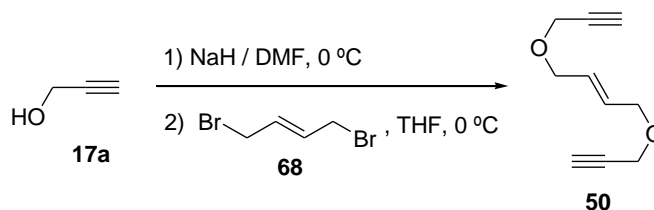
- *N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-penten-1,5-diamina, **(E)-33** i **(Z)-33**: 1.0 g (2.45 mmol).
- Carbonat potàssic: 1.71 g (12.37 mmol).
- *N,N'*-bis(4-cloro-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **23**: 0.99 g (2.85 mmol).
- Acetonitril: 200 mL.
- Temps de reacció: 28 hores.

S'obtenen, per ordre d'elucidació, 0.72 g (44% rend.) de l'isòmer *trans*, (*E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclohexadeca-13-en-3,8-dií, **(E)-31** i 0.13 g (8% rend.) de l'isòmer *cis*, (*Z*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclohexadeca-13-en-3,8-dií, **(Z)-31**.

3.5.3. Síntesi de sistemes de cadena oberta poliinsaturats

3.5.3.1. Síntesi d'endiins de cadena oberta

3.5.3.1.1. Preparació de (*E*)-4,9-dioxadodeca-6-en-1,11-dií, **50**³³

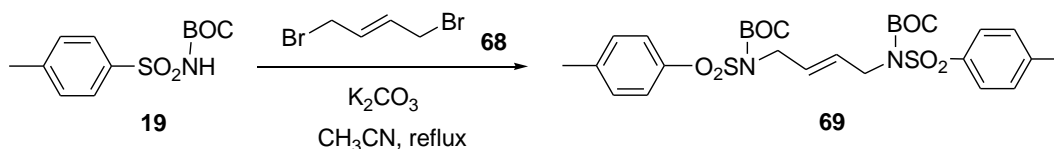


En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, s'introdueixen 0.69 g (28.75 mmol) d'hidrur sòdic (60% en oli mineral) i es desgasifica el sistema, es renta el sòlid amb hexà anhidre (3 x 10 mL) i s'asseca a la línia de buit. Tot seguit es deixa sota atmosfera de nitrogen, s'addiciona 1.1 mL (17.18 mmol) d'alcohol propargílic, **17a**, i 12 mL de *N,N*-dimetilformamida anhidre. La reacció es refreda a 0 °C i es deixa a aquesta temperatura durant 30 minuts. A la reacció s'addicionen lentament 1.81 g (8.50 mmol) de 1,4-dibromo-2-

butè, **68**, i es segueix per CCP. Transcorregudes 3 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es procedeix a tractar el cru afegint molt lentament una solució saturada de clorur d'amoni (2 x 5 mL). S'extreu la fase aquosa amb dietil éter (3 x 30 mL) i s'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre. Finalment s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (10:0 fins a 7:3). S'obtenen 0.56 g (41% rend.) d'un oli groc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-4,9-dioxadodeca-6-ene-1,11-dí, **50**. **Fórmula molecular:** C₁₀H₁₂O₂; **Pm:** 164.20 g/mol; **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 3289, 2920, 1461, 1102; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.43 (t, ⁴J_{H,H} = 2.4 Hz, 2H), 4.09 (m, 4H), 4.15 (d, ⁴J_{H,H} = 2.4 Hz, 4H), 5.82-5.86 (m, 2H); **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 57.3, 69.5, 74.6, 79.7, 129.5.

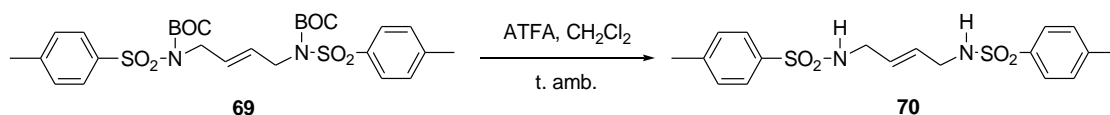
3.5.3.1.2. Preparació de (*E*)-4,9-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-4,9-diazadodeca-6-en-1,11-dí, **52**

1.5.3.1.2.1. Preparació de (*E*)-*N,N'*-bis(tert-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-buten-1,4-diamina, **69**

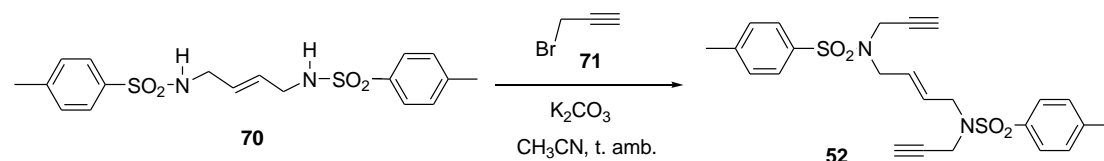


En un baló de 250 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 8.16 g (30.0 mmol) de *N*-tert-butiloxicarbonil-(4-metilfenil)sulfonamida, **19**, 12.36 g (89.4 mmol) de carbonat potàssic i 180 mL d'acetonitril. S'escalfa la suspensió a 70 °C durant 20 minuts i llavors s'hi addicionen 3.12 g (15.0 mmol) de (*E*)-1,4-dibromo-2-butè, **68**. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 16 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. El dissolvent es destil·la a pressió reduïda i s'obtenen 8.38 g (94% rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-*N,N'*-bis(tert-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-2-buten-1,4-diamina, **69**. **Fórmula molecular:** C₂₈H₃₈N₂O₂S₂; **Pm:** 594.73 g/mol; **P.f.:** 133-135 °C (P.f bibl. 130-132 °C);⁵⁹ **IR (ATR) v (cm⁻¹):** 2985, 1732, 1348, 1288, 1153; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.32 (s, 18H), 2.40 (s, 6H), 4.47 (d, ³J_{H,H} = 4.4 Hz, 4H), 5.91 (s ampla, 2H), 7.28 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 7.3 Hz, 4H), 7.80 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.8 Hz, 4H).

⁵⁹ Cerezo, S.; Cortès, J.; Galvan, D.; Lago, E.; Machi, C.; Molins, E.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Torrejón, J.; Vallribera, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 329.

3.5.3.1.2.2. Preparació de (*E*)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-buten-1,4-diamina, **70**

En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 2.49 g (4.19 mmol) de (*E*)-*N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-buten-1,4-diamina, **69**, 10 mL d'àcid trifluoroacètic (ATFA) (128.5 mmol) i 10 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla de reacció a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 2 hores es dóna per finalitzada la reacció. A continuació, es fan rentats amb H₂O (3 x 15 mL), s'asseca la fase orgànica amb Na₂SO₄ anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 1.56 g (94% rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-buten-1,4-diamina, **70**. **Fórmula molecular:** C₂₁H₂₂N₂O₄S₂; **Pm:** 394.50 g/mol; **P.f.:** 145-147 °C (P.f. bibl. 148-149 °C);⁵⁹ **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3275, 1430, 1324, 1156, 1089, 1037; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.47 (s, 6H), 3.52 (m, 4H), 4.49 (s. ampla, 2H), 5.52 (m, 2H), 7.33 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 4H), 7.80 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 4H).

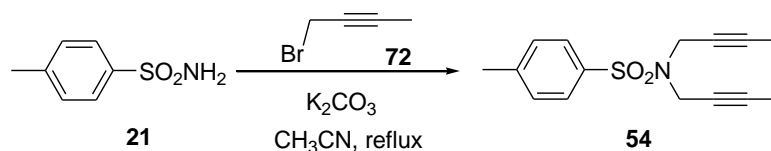
3.5.3.1.2.3. Preparació de (*E*)-4,9-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-4,9-diazadodeca-6-en-1,11-dií, **52**

En un baló de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.21 g (0.52 mmol) de (*E*)-*N,N'*-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-buten-1,4-diamina, **70**, 0.359 g de carbonat potàssic (2.60 mmols) i 24 mL d'acetonitril. S'agita la mescla de reacció a temperatura ambient durant 10 minuts i seguidament s'addiciona lentament una solució de 0.13 g (1.09 mmols) de 1-bromo-2-propí, **71**, en 30 mL d'acetonitril. La mescla de reacció es deixa a temperatura ambient i es fa el seguiment per CCP. Al cap de 24 hores es dóna per finalitzada la reacció. A continuació es filtren les sals i el dissolvent es destil·la a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica a través de cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (8:2 fins a 6:4). S'obtenen 0.19 g (79% rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-4,9-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-4,9-diazadodeca-6-en-1,11-dií, **52**. **Fórmula molecular:** C₂₄H₂₆N₂O₄S₂; **Pm:** 470.13 g/mol; **P.f.:** 147-149 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3265, 2922, 1329, 1157, 1092; **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.01 (t, ⁴J_{H,H} = 2.7 Hz, 2H), 2.42 (s, 6H), 3.78-3.82 (m, 4H), 4.04 (d, ⁴J_{H,H} = 2.7 Hz, 4H), 5.61-5.67 (m, 2H), 7.29 (part AA' sist. AA'BB',

$^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, 4H), 7.71 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, 4H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.7, 36.3, 47.9, 74.1, 76.5, 127.8, 129.5, 129.7, 135.9, 143.8; **ESI-HRMS** (m/z): Calculat per $[\text{M} + \text{H}]^+$: 471.1407. Experimental: 471.1394. Calculat per $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 493.1226. Experimental: 493.1232.

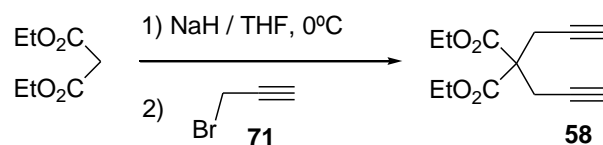
3.5.3.2. Síntesi de diïns

3.5.3.2.1. Preparació de *N,N*-bis(2-propinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **54**⁶⁰



En un baló de dues boques de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 1.19 g (6.94 mmol) de 4-metilfenilsulfonamida, **21**, 4.97 g (35.96 mmols) de carbonat potàssic i 60 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i, tot seguit, s'hi addicionen 1.22 mL (13.93 mmols) de 1-bromo-1-butí, **72**. Se segueix de la reacció per CCP i transcorregudes 3 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient, es filtren les sals i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent una mescla de clorur de metilè i hexà (5:1). S'obtenen 1.79 g (94% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a *N,N*-bis(2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **54**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$; **Pm:** 275.37 g/mol; **P.f.:** 84-86 °C; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3287, 2924, 1320, 1151; **$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.64 (t, $^5J_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, 6H), 2.42 (s, 3H), 4.07 (q, $^5J_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, 4H), 7.28 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 2H), 7.71 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 2H).

3.5.3.2.2. Preparació de 2,2-bis(2-propinil)propan-1,3-dioat de dietil, **58**



En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, s'introdueixen 0.34 g (14.17 mmol) d'hidrur sòdic (60% en oli mineral) i es desgasifica el sistema, es renta el sòlid amb hexà anhidre (3 x 10 mL) i s'asseca a la línia de buit. Tot seguit es deixa sota atmosfera de nitrogen, s'addiciona 4 mL de tetrahidrofur anhidre i es refreda a 0 °C. Transcorreguts 10 minuts, s'addiciona lentament una mescla de 0.92 mL (8.23 mmol) de 1-bromo-2-propí, **71**, en 2 mL de tetrahidrofur anhidre. Se segueix la reacció per CCP i transcorregudes 3 hores i 30 minuts es dona per finalitzada. A continuació es procedeix a tractar el cru afegint molt lentament una solució saturada de clorur d'amoni (3 x 10 mL).

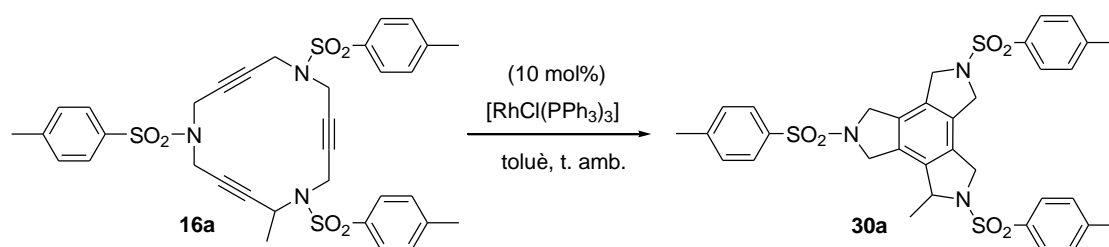
⁶⁰ Nishida, M.; Shiga, H.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8606.

S'extreu la fase aquosa amb acetat d'etil (3 x 10 mL) i s'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre. Finalment s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà, clorur de metilè i acetat (11:1.5:0). S'obtenen 0.73 g (93% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a 2,2-bis(2-propinil)propan-1,3-dioat de dietil, **58**. **Fórmula molecular:** C₁₃H₁₆O₄; **Pm:** 236.26 g/mol; **P.f.:** 46-48 °C (P.f. bibl. 49-50 °C);⁶¹ **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3269, 2923, 1724; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.26 (t, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 6H), 2.03 (t, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, 2H), 2.99 (d, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, 4H), 4.23 (q, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 4H).

3.5.4. Reaccions de cicloaddició [2+2+2] catalitzades per Rh(I)

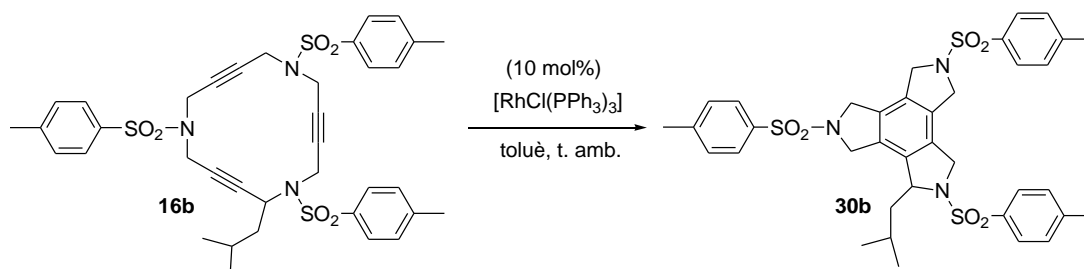
3.5.4.1. Reaccions de cicloaddició [2+2+2] totalment intramoleculares dels macrocicles triacetilènic de quinze membres de tipus 16

3.5.4.1.1. Procediment general. Preparació de 1-metil-2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-2,5,8-triazatriindà, **30a**



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.05 g (0.08 mmol) de 2-metil-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trí, **16a**, i 0.007 g (0.008 mmol) de clorotris(trifenilfosfina)rodi(I). Es desgasifica la mescla i es dissolt en 10 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. Es deixa la reacció a temperatura ambient, se segueix per CCP i transcorregudes 26 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades de clorur de metilè i acetat d'etil (20:1). S'obtenen 0.045 g (91% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 1-metil-2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1H-2,5,8-triazatriindà, **30a**. **Fórmula molecular:** C₃₄H₃₅N₃O₆S₃; **Pm:** 677.86 g/mol; **P.f.:** 136-139 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2920, 1344, 1163, 1095; **¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.50 (d, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.41 (s, 6H), 4.33-4.54 (m, 10H), 4.86 (q, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 6H), 7.60-7.76 (m, 6H); **¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.7, 22.2, 51.8, 52.0, 52.1, 60.9, 127.5, 127.7, 130.0, 130.1, 130.6, 130.9, 131.4, 133.7, 134.8, 136.5, 144.1, 144.2; **ESI-HRMS (m/z):** Calculat per [M + Na]⁺: 700.1580. Experimental: 700.1586.

⁶¹ Bhar, S.; Chandhuri, S. K.; Sahu, S. G.; Panja, C. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9011.

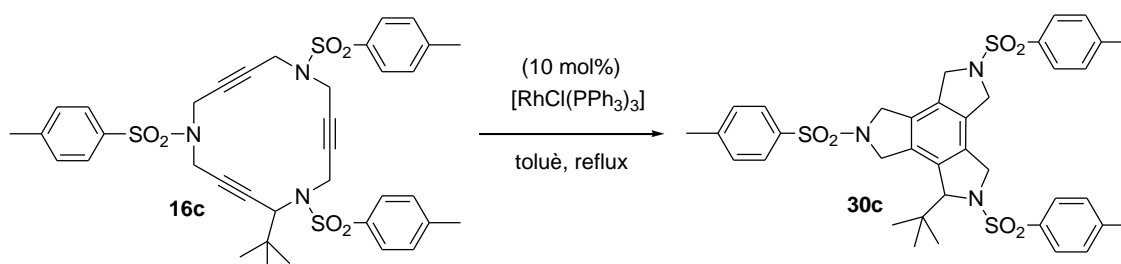
3.5.4.1.2. Preparació de 1-isobutil-2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-2,5,8-triazatriindà, 30b


La preparació de **30b** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **30a** amb les següents condicions específiques:

- Macrocicle **16b**: 0.062 g (0.086 mmol).
- Clorotris(trifenilfosfina)rodí(I): 0.008 g (0.008 mmol).
- Toluè anhidre: 10 mL.
- Temps de reacció: 15 hores i 30 minuts.

S'obtenen 0.046 g (75% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 1-isobutil-2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-2,5,8-triazatriindà, **30b**.

Fórmula molecular: $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$; **Pm:** 719.94 g/mol; **P.f.:** 162-165 °C; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** .2021, 1342, 1162, 1094; **$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 0.63 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, 3H), 0.88 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.4$ Hz, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.54-1.63 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 4.24-4.42 (m, 10H), 4.88 (m, 1H), 7.05 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 2H), 7.26 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 2H), 7.27 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 2H), 7.52 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, 2H), 7.66 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, 2H), 7.67 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, 2H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 21.4, 21.5, 22.5, 23.8, 24.3, 43.1, 51.7, 51.8, 51.9, 52.0, 63.9, 127.2, 127.5, 127.6, 129.7, 129.9, 130.1, 130.2, 130.5, 130.6, 130.7, 130.8, 133.4, 133.5, 134.5, 136.1, 143.8, 144.1, 144.2; **ESI-HRMS (m/z):** Calculat per $[\text{M} + \text{H}]^+$: 720.2230. Experimental: 720.2191.

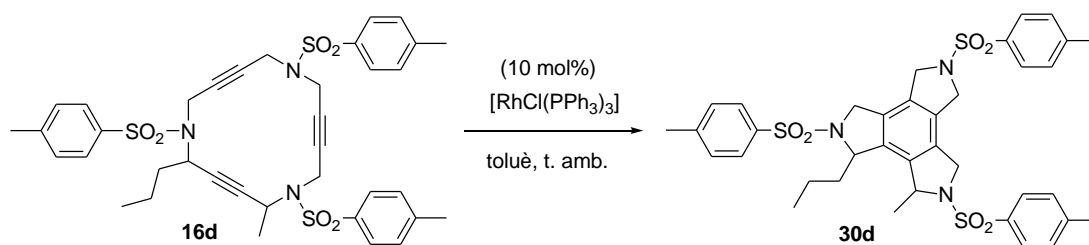
3.5.4.1.3. Preparació de 1-tert-butil-2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1H-2,5,8-triazatriindà, 30c


La preparació de **30c** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **30a** amb les següents condicions específiques:

- Macrocycle **16c**: 0.05 g (0.07 mmol).
- Clorotris(trifenilfosfina)rodí(I): 0.007 g (0.008 mmol).
- Toluè anhidre: 10 mL.
- Temps de reacció: 24 hores.

S'obtenen 0.035 g (70% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 1-*tert*-butil-2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*-2,5,8-triazatriindà, **30c**. **Fórmula molecular:** C₃₇H₄₁N₃O₆S₃; **Pm:** 719.94 g/mol; **P.f.:** 143-145 °C; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** .2923, 1344, 1161, 1095; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 0.93 (s, 9H), 2.07 (s, 3H), 2.43 (s, 6H), 4.19-4.69 (m, 10H), 4.49 (s, 1H), 6.65 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 4H), 7.76 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H); **³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.2, 21.7, 27.2, 39.4, 51.8, 52.0, 52.1, 53.2, 53.6, 74.7, 126.9, 127.8, 128.9, 130.2, 130.4, 130.5, 130.6, 132.1, 133.3, 133.5, 133.7, 134.4, 135.4, 143.7, 144.3, 144.4; **ESI-HRMS (m/z):** Calculat per [M + H]⁺: 720.2230. Experimental: 720.2191.

3.5.4.1.4. Preparació de 2-metil-1-propil-3,6,9-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*,2*H*-3,6,9-triazatriindà, **30d**



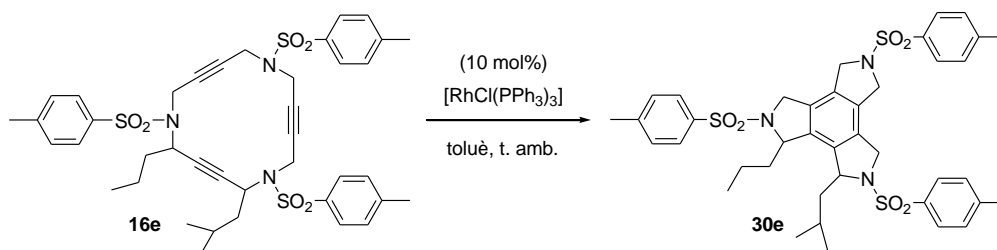
La preparació de **30d** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **30a** amb les següents condicions específiques:

- Macrocycle **16d**: 0.05 g (0.07 mmol).
- Clorotris(trifenilfosfina)rodí(I): 0.006 g (0.007 mmol).
- Toluè anhidre: 10 mL.
- Temps de reacció: 2 hores.

S'obtenen 0.049 g (99% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a una mescla de diastereoisòmers del 2-metil-1-propil-3,6,9-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1*H*,2*H*-3,6,9-triazatriindà, **30d**. **Fórmula molecular:** C₃₇H₄₁N₃O₆S₃; **Pm:** 719.94 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2922, 1342, 1160, 1093; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**

(mescla de dos diastereoisòmers): 0.55 (m, 1H), 0.76 (t, $^3J_{H,H} = 7.2$ Hz, 3H), 0.85 (t, $^3J_{H,H} = 7.2$ Hz, 3H), 1.15 (m, 2H), 1.37 (m, 1H), 1.45 (d, $^3J_{H,H} = 6.4$ Hz, 3H), 1.51 (d, $^3J_{H,H} = 6.4$ Hz, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.21-4.48 (m, 8H + 8H), 4.89-5.01 (m, 3H), 5.09 (m, 1H), 6.92 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 2H), 7.14 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 2H), 7.25 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 2H), 7.33 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, 2H), 7.36 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, 2H), 7.64 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 2H), 7.65 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, 2H), 7.67 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, 2H), 7.73 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, 2H); **^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** (mescla de dos diastereoisòmers): 13.7, 14.0, 16.6, 17.9, 21.4, 21.5, 21.6, 21.7, 22.1, 23.1, 36.0, 37.6, 50.7, 51.3, 51.7, 52.0, 52.3, 60.6, 60.9, 64.4, 65.3, 127.1, 127.25, 127.27, 127.3, 127.6, 127.7, 129.5, 129.8, 129.9, 130.0, 130.07, 130.1, 130.3, 130.4, 130.5, 130.7, 130.75, 130.77, 131.3, 131.8, 133.5, 133.7, 134.3, 134.7, 134.8, 135.2, 135.7, 135.9, 136.7, 143.7, 143.8, 143.9, 144.0, 144.1, 144.2; **ESI-HRMS (m/z):** Calculat per $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 742.2050. Experimental: 742.2014.

3.5.4.1.5. Preparació de 1-isobutil-2-propil-3,6,9-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1H,2H-3,6,9-triazatriindà, **30e**



La preparació de **30e** es va dur terme segons el procediment general descrit per **30a** amb les següents condicions específiques:

- Macrocicle **16e**: 0.05 g (0.07 mmol).
- Clorotris(trifenilfosfina)rodi(I): 0.007 g (0.007 mmol).
- Toluè anhidre: 10 mL.
- Temps de reacció: 2 hores.

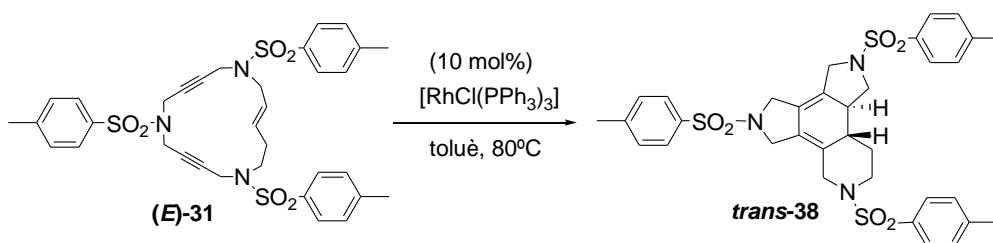
S'obtenen 0.042 g (83% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a una mescla de diastereoisòmers del 1-isobutil-2-propil-3,6,9-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1H,2H-3,6,9-triazatriindà, **30e**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$; **Pm:** 762.02 g/mol; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2956, 1343, 1159, 1092; **^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)** (mescla de dos diastereoisòmers): 0.46 (m, 1H), 0.65 (d, $^3J_{H,H} = 6.8$ Hz, 3H), 0.74-0.88 (m, 3H + 3H), 0.91 (m, 1H), 0.90 (d, $^3J_{H,H} = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (d, $^3J_{H,H} = 6.4$ Hz, 3H), 1.04 (m, 1H),

1.09 (d, $^3J_{H,H} = 6.4$ Hz, 3H), 1.15 (m, 1H), 1.31-1.55 (m, 2H + 2H), 1.61-1.75 (m, 3H), 1.94-2.05 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.43 (s, 6H), 3.68-4.55 (m, 8H + 8H), 4.91-5.03 (m, 2H + 2H), 6.56 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 2H), 7.17 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 2H), 7.26 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 2H), 7.31 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 2H), 7.38 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 2H), 7.58 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 2H), 7.65 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 2H), 7.72 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz, 2H), 7.76 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, 2H); **^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) (mescla de dos diastereoisòmers):** 13.5, 14.0, 16.3, 16.4, 21.1, 21.3, 21.5, 21.6, 22.4, 22.7, 23.7, 23.8, 24.1, 25.3, 36.2, 37.1, 43.1, 43.6, 50.1, 51.8, 51.9, 52.1, 52.4, 63.4, 63.7, 64.5, 65.2, 126.8, 127.1, 127.2, 127.3, 127.6, 127.7, 128.9, 129.8, 129.9, 130.0, 130.1, 130.4, 130.5, 130.6, 131.0, 131.1, 132.3, 133.4, 133.7, 134.0, 134.6, 134.8, 135.2, 135.6, 137.6, 143.5, 143.83, 143.87, 143.9, 144.1, 144.2; **ESI-HRMS (m/z):** Calculat per $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 784.2519. Experimental: 784.2481.

3.5.4.2. Reaccions de cicloaddició [2+2+2] totalment intramoleculares de macrocicles endiínics de 15 i 16 membres

3.5.4.2.1. Reaccions de cicloaddició [2+2+2] en la seva versió racèmica

3.5.4.2.1.1. Preparació de *trans*-2,6,9-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,9,10-dodecahidropirrolo-[3,4-*f,h*]isoquinolina, ***trans*-38**. (Entrada 1, **Taula 8**)



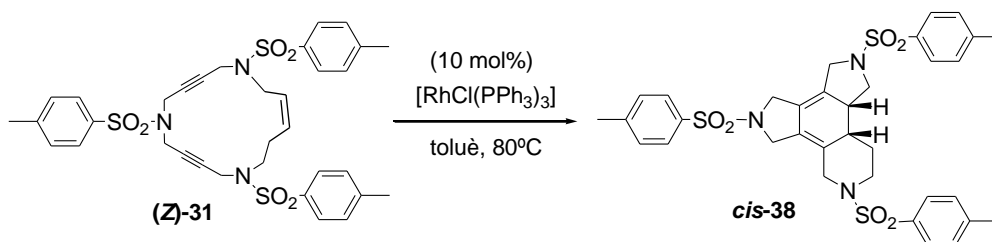
La preparació de ***trans*-38** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **30a** amb les següents condicions específiques:

- Macrocicle (**(E)-31**): 0.05 g (0.074 mmol).
- Clorotris(trifenilfosfina)rodí(I): 0.007 g (0.008 mmol).
- Toluè anhidre: 10 mL.
- Temps de reacció: 5 hores.

S'obtenen 0.045 g (90% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a *trans*-2,6,9-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,9,10-dodecahidropirrolo-[3,4-*f,h*]isoquinolina, ***trans*-38**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$; **Pm:** 679.87 g/mol; **P.f.:** 141-143 °C; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2929, 1341, 1161, 1092; **^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.50 (dq ap, $^3J_{H,H} = 12.0$ Hz i $^4J_{H,H} = 4.0$ Hz, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H +

1H), 2.26 (t ap, $^3J_{H,H} = 10.0$ Hz, 1H), 2.46 (s, 9H), 2.50-2.62 (m, 1H + 1H), 2.80 (d, $^2J_{H,H} = 14.3$ Hz, 1H), 3.65 (d, $^2J_{H,H} = 16.8$ Hz, 1H), 3.68 (d, $^2J_{H,H} = 14.0$ Hz, 1H), 3.77-3.90 (m, 1H + 1H + 1H), 3.92 (d, $^2J_{H,H} = 14.0$ Hz, 1H), 3.95-4.03 (m, 1H + 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 6H), 7.65 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.2$ Hz, 2H), 7.69 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.2$ Hz, 2H), 7.72 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.2$ Hz, 2H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 21.9, 33.0, 38.7, 45.9, 46.1, 47.7, 49.5, 49.7, 49.9, 53.9, 122.5, 125.2, 127.4, 128.0, 128.1, 128.2, 129.6, 130.2, 130.3, 132.9, 133.1, 133.2, 144.4, 144.5, 144.6; **ESI-HRMS (m/z):** Calculat per $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 702.1737. Experimental: 702.1727.

3.5.4.2.1.2. Preparació de *cis*-2,6,9-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,9,10-dodecahidropirrolo-[3,4-*f,h*]isoquinolina, ***cis*-38**. (Entrada 2, **Taula 8**)



La preparació de ***cis*-38** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **30a** amb les següents condicions específiques:

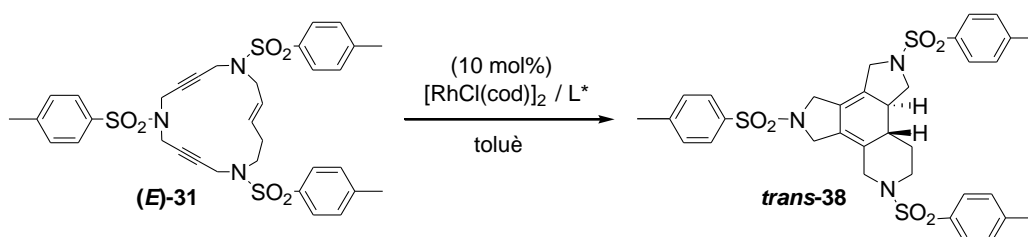
- Macrocicle (**(Z)-31**): 0.05 g (0.074 mmol).
- Clorotris(trifenilfosfina)rodí(I): 0.007 g (0.008 mmol).
- Toluè anhidre: 10 mL.
- Temps de reacció: 5 hores.
- Purificació: mesclades de clorur de metilè i acetat d'etil de polaritat creixent (1:0 fins a 40:1).

S'obtenen 0.043 g (87% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a *cis*-2,6,9-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,9,10-dodecahidropirrolo-[3,4-*f,h*]isoquinolina, ***cis*-38**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$; **Pm:** 679.87 g/mol; **P.f.:** 212-215 $^\circ\text{C}$; **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2921, 2866, 1343, 1159, 1090; **$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.19 (abs. ampla, 1H), 1.24 (abs. ampla, 1H), 2.27 (t ap, 1H), 2.37 (dt ap, $^2J_{H,H} = 11.7$ Hz i $^3J_{H,H} = 3.4$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.67 (dd, $^2J_{H,H} = 11.4$ Hz i $^3J_{H,H} = 9.0$ Hz, 1H), 2.82 (d, $^2J_{H,H} = 11.6$ Hz, 1H), 3.07 (abs. ampla, 1H), 3.50 (d, $^2J_{H,H} = 16.0$ Hz, 1H), 3.65 (t ap, $^3J_{H,H} = 7.9$ Hz, 1H), 3.71 (abs. ampla, 1H), 3.84 (abs. ampla, 2H), 3.91 (d, $^2J_{H,H} = 14.0$ Hz, 1H), 3.98 (d, $^2J_{H,H} = 16.0$ Hz, 1H), 4.06 (d, $^2J_{H,H} = 11.6$ Hz, 1H), 4.13 (d, $^2J_{H,H} = 14.0$ Hz, 1H), 7.29-7.39 (m, 6H), 7.61 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.2$ Hz, 2H), 7.69 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.2$ Hz, 2H), 7.70 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{H,H} = 8.2$ Hz, 2H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 21.4, 21.5, 21.6, 27.8, 37.1, 40.2, 46.4, 48.7, 48.9, 49.6, 49.8, 123.6, 123.7, 125.2, 127.6, 127.7, 127.8, 129.1, 129.8, 129.9, 132.4,

132.7, 132.8, 143.8, 143.9, 144.1; **ESI-HRMS (m/z)**: Calculat per $[M + Na]^+$: 702.1737. Experimental: 702.1714.

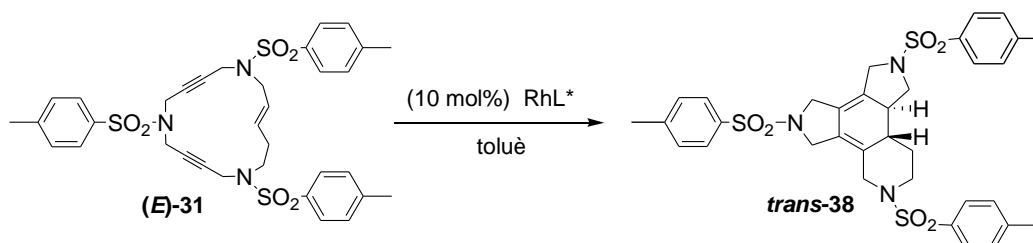
3.5.4.2.2. Reaccions de cicloaddició [2+2+2] en la seva versió enantioselectiva

3.5.4.2.2.1. Procediment general de la reacció de cicloaddició enantioselectiva del macrocicle (**E**)-**31** generant *in situ* un complex de Rh(I) a partir d'un catalitzador bimetàl·lic de Rh(I) i diferents fosfines quirals. (Entrades 1, 2 i 3, **Taula 10**)



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.004 mmol de $[RhCl(cod)]_2$ i 0.008 mmol de la fosfina quiral bidentada o 0.016 mmol en el cas de la fosfina quiral monodentada. Es desgasifica la mescla i es dissol en 2 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. Es deixa la reacció agitant a 80°C mentre es bombolleja H_2 . Transcorreguda mitja hora es desplaça l'hidrogen mitjançant corrent de nitrogen. A continuació s'addicionen 0.05 g (0.075 mmol) de (*E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazacyclohexadeca-13-en-3,8-dií, (**E**)-**31** dissolts en 6 mL de toluè anhidre desgasificat. S'escalfa la mescla a 80°C, se segueix per CCP i transcorregudes 24 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant com a eluent mesclades de clorur de metilè i acetat d'etil (20:1). S'obtenen rendiments del 96-98% d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a *trans*-2,6,9-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,9,10-dodecahidrodipirrolo-[3,4-*f,h*]isoquinolina, **trans-38**.

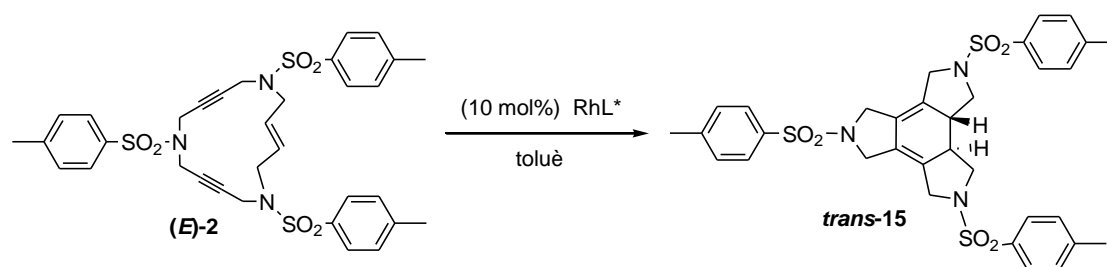
3.5.4.2.2.2. Procediment general de la reacció de cicloaddició enantioselectiva del macrocicle (**E**)-**31** utilitzant un catalitzador quiral preformat de Rh(I). (Entrades 4, 5 i 6, **Taula 10**)



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.04 g (0.06 mmol) de (*E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazacyclohexadeca-13-en-3,8-dií, (**E**)-**31**, i 10% de catalitzador quiral de Rh(I). Es desgasifica la mescla i es dissol en 10

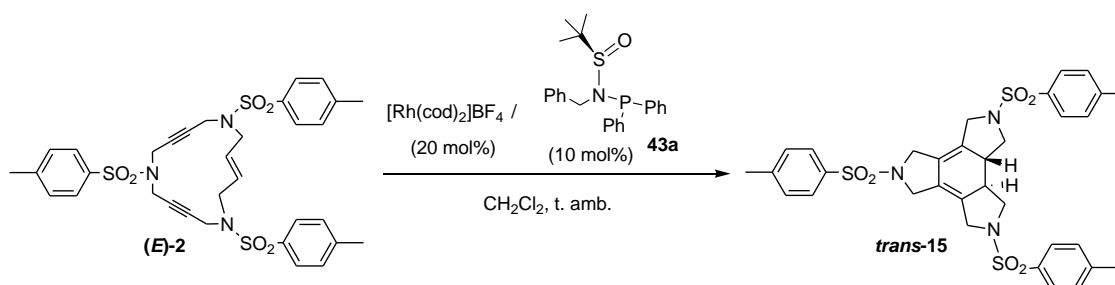
mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. S'escalfa la mescla a la temperatura corresponent i la reacció se segueix per CCP. Una vegada acabada la reacció es refreda la mescla a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mescles de clorur de metilè i acetat d'etil (20:1). S'obtenen rendiments del 46-94% i ee del 7-41% d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a *trans*-2,6,9-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,9,10-dodecahidrodipirrolol-[3,4-*f,h*]isoquinolina, **trans-38**. L'ee s'ha determinat per anàlisi HPLC (columna Kromasil 100 TBB, 4.6 x 5 µm; 84% heptà/ 16% THF; velocitat de flux: 1.0 mL/min. durant 70 min.; λ = 254 nm; t_R ≈ 58.3 min. (isòmer minoritari), t_R ≈ 62.7 min. (isòmer majoritari)).

3.5.4.2.2.3. *Procediment general de la reacció de cicloadició enantioselectiva del macrocicle (E)-2 utilitzant un catalitzador quiral preformat de Rh(I). (Entrades 2 i 4, Taula 12)*



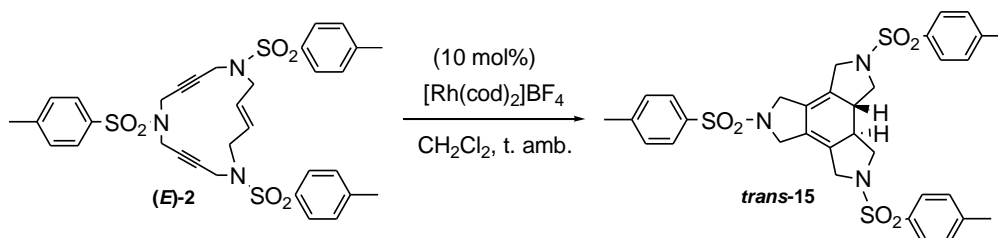
En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.05 g (0.076 mmol) de (*E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazacyclopentadeca-3-en-8,13-dif, (**E-2**), i 10% de catalitzador quiral de Rh(I). Es desgasifica la mescla i es dissol en 10 mL de toluè anhidre prèviament desgasificat. S'escalfa la mescla a la temperatura corresponent i la reacció se segueix per CCP. Una vegada acabada la reacció es refreda la mescla a temperatura ambient i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mescles de clorur de metilè i acetat d'etil de polaritat creixent (20:0 fins a 20:1). S'obtenen rendiments del 77-91% i ee del 47-50% d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a *trans*-2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-3a,3b,-dihidro-2,5,8-triazatriindà, **trans-15**. **Fórmula molecular:** C₃₃H₃₅N₃O₆S₃; **Pm:** 665.852 g/mol; **P.f.:** 143-145 °C (P.f. bibl. 144-146 °C);^{38d} **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2925, 2851, 1342, 1160, 1092; **¹H-RMN (200 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):** 2.31 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 2.48-2.50 (m, 4H), 3.43 (s ample, 1H), 3.47 (s ample, 1H), 3.72 (abs. ampla, 6H), 3.88 (s ample, 1H), 3.91 (s ample, 1H), 7.19 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 7.6 Hz, 4H), 7.54 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 4H). L'ee s'ha determinat per anàlisi HPLC (columna Kromasil 100 TBB, 4.6 x 5 µm; 84% heptà / 16% THF; velocitat de flux: 1.0 mL/min. durant 70 min.; λ = 254 nm; t_R ≈ 62.3 min. (isòmer majoritari), t_R ≈ 66.9 min. (isòmer minoritari)).

3.5.4.2.4. *Procediment general de la reacció de cicloaddició enantioselectiva del macrocicle (E)-2 generant un complex de Rh(I) in situ a partir d'un catalitzador catiònic de Rh(I) i els lligands PNSO 43. (Entrada 5, Taula 12)*



En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.064 g (0.016 mmol) de tetrafluoroborat de bis(1,5-ciclooctadien)rod(i) i 0.0034 g (0.08 mmol) de (*R*)-(+)-*N*-benzil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfonamida, **43a**, es desgasifica i es dissol en 2 mL de clorur de metilè. Es deixa agitant 5 minuts a temperatura ambient mentre es bombolleja H₂. A continuació es desplaça l'hidrogen mitjançant corrent de nitrogen, s'evapora el dissolvent i es redissol addicionant 6 mL de clorur de metilè. Seguidament s'hi addiciona una solució de 0.051 g (0.077 mmol) de (*E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclooctadeca-3-en-8,13-dií, (**E**)-**2**, en 2 mL de clorur de metilè. Es deixa la mescla a temperatura ambient, se segueix per CCP i transcorregudes 2 hores i 30 minuts es dona per finalitzada la reacció. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent clorur de metilè. S'obtenen 0.046 g (91% rend., 11% ee) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a *trans*-2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-3a,3b,-dihidro-2,5,8-triazatriindà, **trans-15**.^{38d} L'ee s'ha determinat per anàlisi HPLC (columna Kromasil 100 TBB, 4.6 x 5 µm; 80% heptà / 20% THF; velocitat de flux: 1.0 mL/min. durant 50 min.; λ = 254 nm; t_R = 41.7 min. (isòmer minoritari), t_R = 44.7 min. (isòmer majoritari)).

3.5.4.2.5. *Procediment de la reacció de cicloaddició del macrocicle (E)-2 utilitzant el catalitzador catiònic [Rh(cod)₂]BF₄. (Entrada 6, Taula 12)*



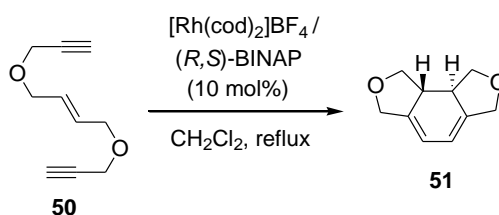
En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.0025 g (0.0061 mmol) de tetrafluoroborat de bis(1,5-ciclooctadien)rod(i). Es desgasifica el catalitzador i es dissol en 2 mL de clorur de metilè. Es deixa agitant 5 minuts a temperatura

ambient mentre es bombolleja H₂. A continuació es desplaça l'hidrogen mitjançant corrent de nitrogen, s'evapora el dissolvent i es redissol addicionant 6 mL de clorur de metilè. Seguidament s'hi addiciona una solució de 0.041 g (0.061 mmol) de (*E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3-en-8,13-dií, (**E**-2). La reacció se segueix per CCP i transcorregudes 2 hores i 30 minuts es dona per finalitzada. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant com a eluent mesclades de clorur de metilè i acetat d'etil (20:1). S'obtenen 0.035 g (84% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a *trans*-2,5,8-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-3a,3b,-dihidro-2,5,8-triazatriindà, **trans-15**.^{38d}

3.5.4.3. Reaccions de cicloadició [2+2+2] totalment intramoleculares de sistemes endiínics de cadena oberta

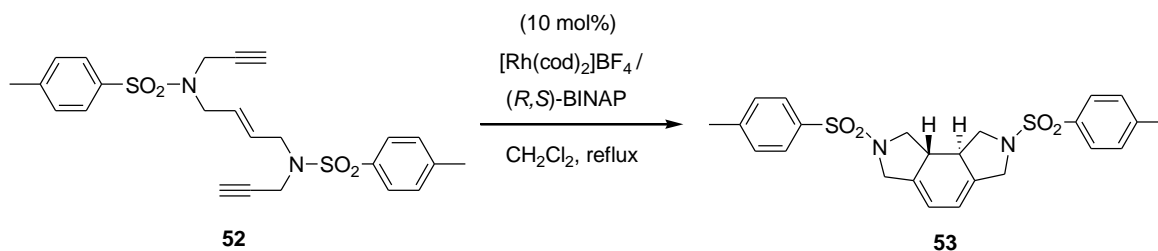
3.5.4.3.1. Reaccions de cicloadició [2+2+2] en la seva versió racèmica

3.5.4.3.1.1. Preparació de (*E*)-2,7-dioxa-1,3,6,8,8a,8b-hexahidro-as-indacè, **51**³⁶



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.012 g (0.03 mmol) de tetrafluoroborat de bis(1,5-ciclooctadien)rodi(I) i 0.0195 g (0.031 mmol) de (*R,S*)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil. Es desgasifica la mescla i es dissol en 2 mL de clorur de metilè anhidre. Es deixa agitant 5 minuts a temperatura ambient mentre es bombolleja H₂. A continuació es desplaça l'hidrogen mitjançant corrent de nitrogen, s'evapora el dissolvent, s'addicionen 8 mL de clorur de metilè anhidre i una solució de 0.05 g (0.304 mmol) de (*E*)-4,9-dioxadodeca-6-ene-1,11-dií, **50**, en 2 mL de clorur de metilè anhidre. S'escalfa la mescla a reflux i se segueix per CCP. Transcorregudes 20 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà i acetat d'etil (8:2). S'obtenen 0.031 g (62% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-2,7-dioxa-1,3,6,8,8a,8b-hexahidro-as-indacè, **51**. **Fórmula molecular:** C₁₀H₁₂O₂; **Pm:** 164.20 g/mol; **P.f.:** 187-189 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2846, 1366, 1152, 1046; **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.71-2.76 (m, 2H), 3.43-3.49 (m, 2H), 4.24-4.30 (m, 2H), 4.35 (d, ²J_{H,H} = 13.0 Hz, 2H), 4.55 (d, ²J_{H,H} = 13.0 Hz, 2H), 5.86 (s, 2H); **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 43.5, 69.1, 74.0, 114.3, 141.1.

3.5.4.3.1.2. Preparació de (*E*)-2,7-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,3,6,8,8a,8b-hexahidro-2,7-diaza-as-indacè, **53**

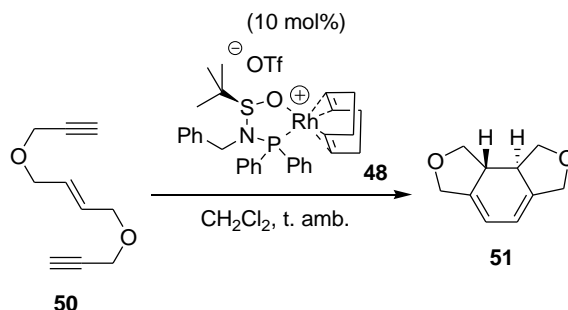


La preparació de **53** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **51** amb les següents condicions específiques:

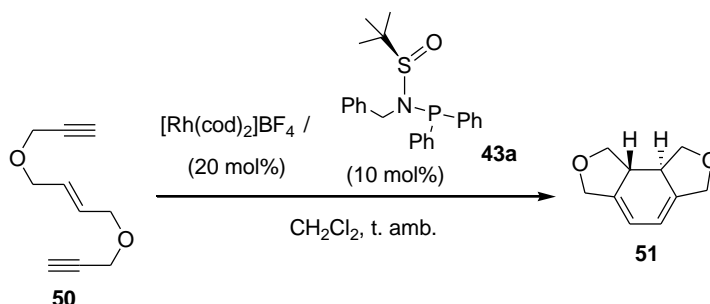
- Tetrafluoroborat de bis(1,5-ciclooctadien)rodi(I): 0.046 g (0.011 mmol).
- (*R,S*)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil: 0.0065 g (0.010 mmol).
- (*E*)-4,9-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-4,9-diozadodeca-6-en-1,11-dií, **52**: 0.051 g (0.108 mmol).
- Clorur de metilè: 10 mL.
- Temps de reacció: 47 hores.
- Purificació: clorur de metilè.

S'obtenen 0.024 g (50% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-2,7-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,3,6,8,8a,8b-hexahidro-as-indacè, **53**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$; **Pm:** 470.61 g/mol; **P.f.:** 167-169 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2921, 1330, 1156, 1092; **$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 2.44 (s, 6H), 2.61-2.66 (m, 2H + 2H), 3.67 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14.8$ Hz, 2H), 3.78-3.82 (m, 2H), 4.09 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14.8$ Hz, 2H), 5.73 (s, 2H), 7.34 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 4H), 7.69 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 4H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 21.7, 42.7, 50.2, 53.7, 116.6, 127.9, 129.9, 132.6, 136.8, 144.0; **ESI-HRMS(m/z):** Calculat per $[\text{M} + \text{H}]^+$: 471.1407. Experimental: 471.1407.

3.5.4.3.2. Reaccions de cicloadició [2+2+2] en la seva versió enantioselectiva
3.5.4.3.2.1. Preparació de (*E*)-2,7-dioxa-1,3,6,8,8a,8b-hexahidro-as-indacè, **51**

 a) Reacció amb el catalitzador quiral (*S_R*)-[Rh(PNSO)(cod)][OTf], **48**. (Entrada 1, **Taula 13**)


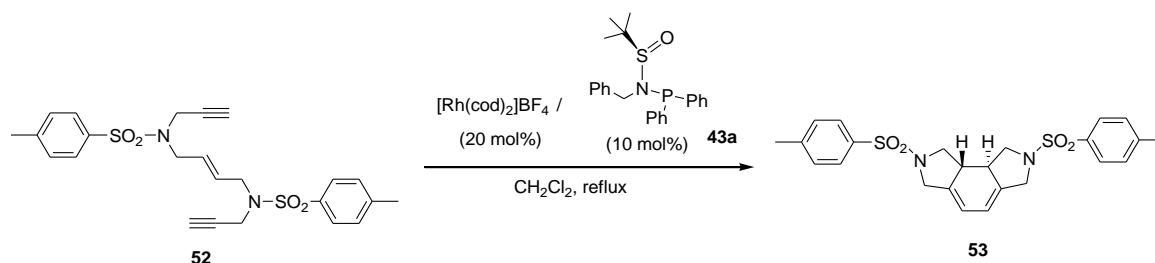
En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.018 g (0.02 mmol) de (*S_R*)-[Rh(PNSO)(cod)][OTf], **48**, es desgasifica i es dissol en 8 mL de clorur de metilè anhidre. A continuació s'addiciona una solució de 0.04 g (0.25 mmol) de (*E*)-4,9-dioxadodeca-6-ene-1,11-dí, **50**, en 2 mL de clorur de metilè anhidre. La mescla es deixa agitant a temperatura ambient, se segueix per CCP i transcorregudes 5 hores es dona per finalitzada. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà i acetat d'etil (7:3). S'obtenen 0.029 g (78% rend., 22% ee) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-2,7-dioxa-1,3,6,8,8a,8b-hexahidro-as-indacè, **51**. L'ee s'ha determinat per anàlisi HPLC (columna Kromasil 100 TBB, 4.6 x 5 µm; 99% heptà / 1% THF; velocitat de flux: 1.0 mL/min. durant 10 min.; λ = 254 nm; *t_R* = 7.6 min. (isòmer minoritari), *t_R* = 8.0 min. (isòmer majoritari)).

 b) Reacció amb un catalitzador catiónic de Rh(I) i la fosfina quiral (*S_R*)-(PNSO), **43a**. (Entrada 5, **Taula 13**).


En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.015 g (0.036 mmol) de tetrafluoroborat de bis(1,5-ciclooctadien)rodi(I) i 0.007 g (0.018 mmol) de (*R*)-(+)-*N*-benzil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfonamida, **43a**, es desgasifica i es dissol en 2 mL de clorur de metilè. Es deixa agitant 5 minuts a temperatura ambient mentre es bombolleja H₂. A continuació es desplaça l'hidrogen mitjançant corrent de nitrogen, s'evapora

el dissolvent i es redissol·l addicionant 6 mL de clorur de metilè. Seguidament s'hi addiciona una solució de 0.03 g (0.18 mmol) de (*E*)-4,9-dioxadodeca-6-ene-1,11-dií, **50**, en 2 mL de clorur de metilè. Es deixa la mescla a temperatura ambient, se segueix per CCP i transcorreguts 15 minuts es dóna per finalitzada la reacció. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà i acetat d'etil (7:3). S'obtenen 0.023 g (78% rend., 30% ee) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-2,7-dioxa-1,3,6,8,8a,8b-hexahidro-as-indacè, **51**. L'ee s'ha determinat per anàlisi HPLC (columna Kromasil 100 TBB, 4.6 x 5 µm; 99% heptà / 1% THF; velocitat de flux: 1.0 mL/min. durant 10 min.; λ = 254 nm; t_R ≈ 8.2 min. (isòmer minoritari), t_R ≈ 8.5 min. (isòmer majoritari)).

3.5.4.3.2.2. Preparació de (*E*)-2,7-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,3,6,8,8a,8b-hexahidro-2,7-diaza-as-indacè, **53**



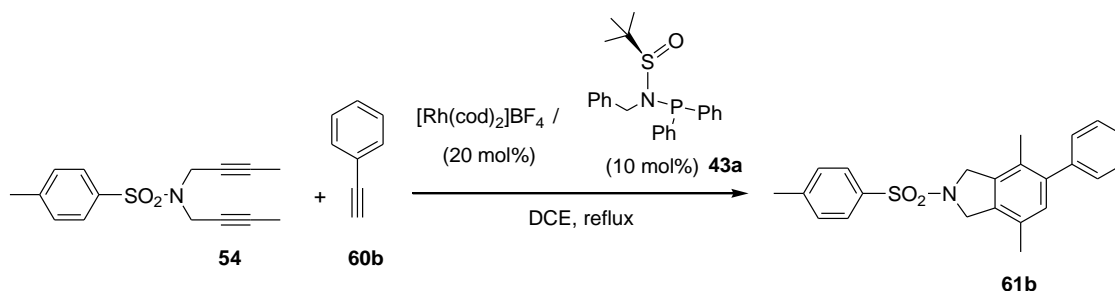
La preparació de **53** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **51** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de bis(1,5-ciclooctadien)rodi(I): 0.0095 g (0.023 mmol).
- (*R*)-(+)-*N*-benzil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfinamida, **43a**: 0.005 g (0.013 mmol).
- (*E*)-4,9-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-4,9-dioazadodeca-6-en-1,11-dií, **52**: 0.05g (0.107 mmol).
- Clorur de metilè: 10 mL.
- Temps de reacció: 21 hores.
- Purificació: clorur de metilè.

S'obtenen 0.043 g (86% rend., 22% ee) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-2,7-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,3,6,8,8a,8b-hexahidro-as-indacè, **53**. L'ee s'ha determinat per anàlisi HPLC (columna Kromasil 100 TBB, 4.6 x 5 µm; 80% heptà / 20% THF; velocitat de flux: 1.0 mL/min. durant 30 min.; λ = 254 nm; t_R ≈ 9.0 min. (isòmer majoritari), t_R ≈ 9.8 min. (isòmer minoritari)).

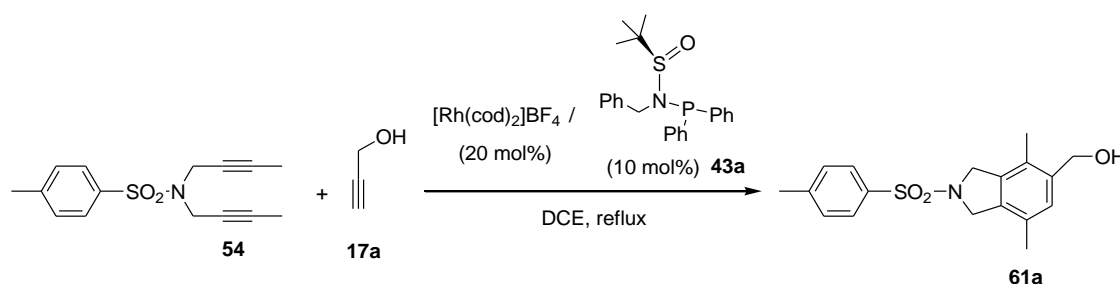
3.5.4.4. Reaccions de cicloaddició [2+2+2] parcialment intramoleculars entre diins i monoalquins

3.5.4.4.1. Procediment general. Preparació del derivat 61b



En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.018 g (0.040 mmol) de tetrafluoroborat de bis(1,5-ciclooctadien)rodi(I) i 0.008 g (0.020 mmol) de (*R*)-(+)-*N*-benzil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfonamida, **43a**, es desgasifica i es dissol en 3 mL de dicloroetà. Es deixa agitant 5 minuts a temperatura ambient mentre es bombolleja H₂. A continuació es desplaça l'hidrogen mitjançant corrent de nitrogen, s'evapora el dissolvent i es redissol addicionant 10 mL de dicloroetà. Transcorreguts 2 minuts s'hi addiciona una solució de 0.10 mL (0.91 mmol) de fenilacetilè, **60b**, en 5 mL de dicloroetà. Seguidament s'hi addiciona lentament una solució de 0.05 g (0.18 mmol) de *N,N*-bis(2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **54**, en 5 ml de dicloroetà. Es porta la mescla a reflux i se segueix per CCP. Transcorregudes 2 hores la reacció es dona per finalitzada. A continuació s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà i clorur de metilè (6:4). S'obtenen 0.058 g (84% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com el compost **61b**. **Fórmula molecular:** C₂₃H₂₃NO₂S; **Pm:** 377.50 g/mol; **P.f.:** 157-159 °C (P.f. bibl. 156-158 °C);^{54a} **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2920, 1334, 1156; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.05 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.62 (s, 4H), 6.94 (s, 1H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 5H), 7.81 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H).

3.5.4.4.2. Preparació del compost 61a



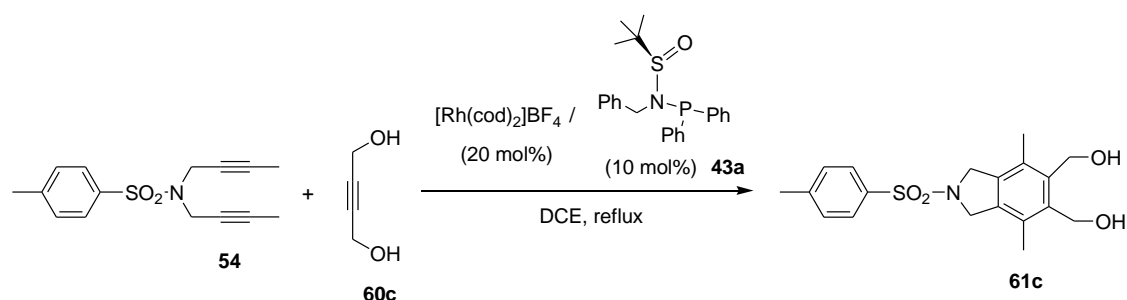
La preparació de **61a** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **61b** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de bis(1,5-ciclooctadien)rodi(I): 0.014 g (0.035 mmol).

- (*R*)-(+)-*N*-benzil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfinamida, **43a**: 0.007 g (0.019 mmol).
- Alcohol propargílic, **17a**: 0.05 mL (0.91 mmol).
- *N,N*-bis(2-butilnil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **54**: 0.05 g (0.18 mmol).
- Dicloroetà: 15 mL.
- Temps de reacció: 24 hores.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (7:3).

S'obtenen 0.031 g (52% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com el compost **61a**. **Fórmula molecular**: C₁₈H₂₁NO₃S; **Pm**: 331.43 g/mol; **P.f.**: 175-177 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹)**: 3493, 2921, 1332, 1158; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 1.56 (abs ampla, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.63 (d ap, ³J_{H,H} = 4.0 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.32 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H); **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 14.7, 18.3, 21.6, 53.5, 53.7, 63.2, 127.6, 128.1, 128.9, 129.9, 133.9, 134.6, 135.9, 138.6, 143.8; **ESI-MS(m/z)**: 332.1 [M + H]⁺, 354.1 [M + Na]⁺; **Anàlisi Elemental**: Calculat per C₁₈H₂₁NO₃S: C, 65.23; H, 6.39; N, 4.23. Experimental: C, 65.46; H, 6.78; N, 4.26.

3.5.4.4.3. Preparació del compost 61c



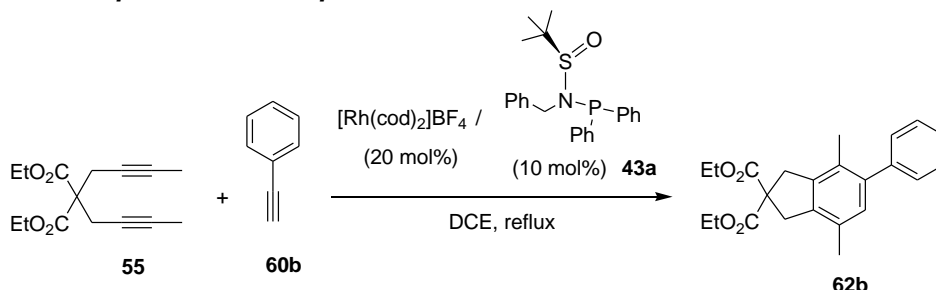
La preparació de **61c** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **61b** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de bis(1,5-ciclooctadien)rodi(I): 0.012 g (0.030 mmol).
- (*R*)-(+)-*N*-benzil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfinamida, **43a**: 0.006 g (0.015 mmol).
- 2-butin-1,4-diol, **60c**: 0.064 g (0.74 mmol).
- *N,N*-bis(2-butilnil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **54**: 0.05 g (0.18 mmol).
- Dicloroetà: 15 mL.
- Temps de reacció: 24 hores.
- Purificació: mesclades d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (1:1 fins a 3:7).

S'obtenen 0.033 g (63% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com el compost **61c**. **Fórmula molecular**: C₁₉H₂₃NO₄S; **Pm**: 361.46

g/mol; **P.f.:** 223-225 °C (dec.) (P.f. bibl. 226-228 °C);^{54a} **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3328, 2923, 1340, 1157; **¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm):** 2.15 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 4.50 (d, ³J_{H,H} = 5.2 Hz, 4H), 4.53 (s, 4H), 4.70 (t, ³J_{H,H} = 5.2 Hz, 2H), 7.41 (part AA' d'un sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (part BB' d'un sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H).

3.5.4.4. Preparació del compost 62b

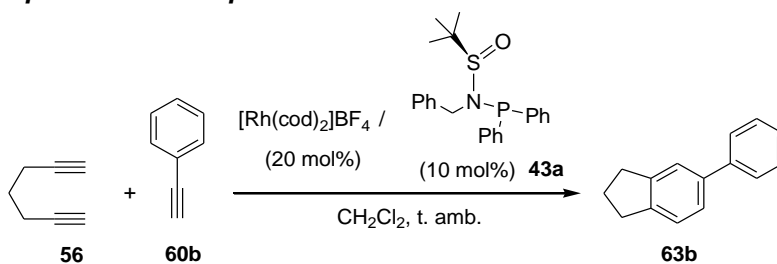


La preparació de **62b** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **61b** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de bis(1,5-ciclooctadien)rodi(I): 0.013 g (0.032 mmol).
- (*R*)-(+)-*N*-benzil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfinamida, **43a**: 0.007 g (0.018 mmol).
- Fenilacetilè, **60b**: 0.08 mL (0.77 mmol).
- 2,2-bis(2-butinil)propan-1,3-dioat de dietil, **55**: 0.05 g (0.21 mmol).
- Dicloroetà: 14 mL.
- Temps de reacció: 2 hores.
- Purificació: clorur de metilè i hexà (6:4).

S'obtenen 0.044 g (78% rend.) d'un oli taronja que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com el compost **62b**. **Fórmula molecular:** C₂₃H₂₆O₄; **Pm:** 366.45 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2924, 1730, 1243; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.28 (t, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 4.23 (q, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 4H), 6.90 (s, 1H), 7.25-7.33 (m, 3H), 7.36-7.41 (m, 2H); **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 14.2, 16.8, 18.7, 39.7, 40.3, 59.7, 61.9, 126.7, 128.1, 128.4, 129.5, 130.0, 130.6, 137.8, 139.5, 141.1, 142.0, 172.1; **ESI-HRMS(m/z):** Calculat per [M + Na]⁺: 389.1723. Experimental: 389.1719.

3.5.4.4.5. Preparació del compost 63b

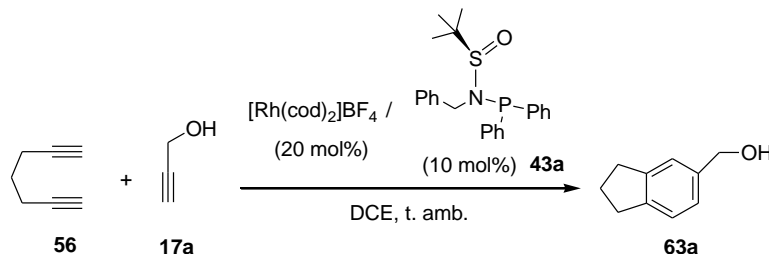


La preparació de **63b** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **61b** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de bis(1,5-ciclooctadien)rodi(I): 0.029 g (0.071 mmol).
- (*R*)-(+)-*N*-benzil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfinamida, **43a**: 0.014 g (0.036 mmol).
- Fenilacetilè, **60b**: 0.20 mL (1.75 mmol).
- 1,6-heptadií, **56**: 0.04 mL (0.35 mmol).
- Clorur de metilè: 45 mL.
- Temps de reacció: 15 minuts.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (24:0.2).

S'obtenen 0.041 (60% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com el compost **63b**. **Fórmula molecular**: C₁₅H₁₄; **Pm**: 194.11 g/mol; **P.f.**: 74-76 °C (P.f. bibl. 75-76 °C); ^{16b} **IR (ATR) ν (cm⁻¹)**: 2921, 2850, 1478; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 2.11 (quint ap, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H), 2.95 (q ap, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 4H), 7.25-7.48 (m, 6H), 7.54-7.60 (m, 2H); **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 25.6, 32.7, 33.0, 123.3, 124.7, 125.3, 126.9, 127.2, 128.7, 139.5, 141.8, 143.5, 145.0.

3.5.4.4.6. Preparació del compost 63a



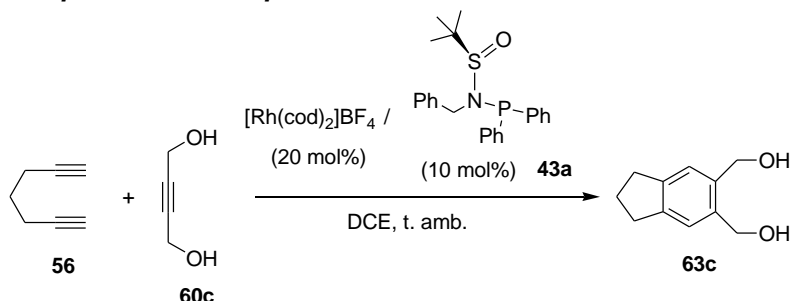
La preparació de **63a** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **61b** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de bis(1,5-ciclooctadien)rodi(I): 0.028 g (0.070 mmol).
- (*R*)-(+)-*N*-benzil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfinamida, **43a**: 0.014 g (0.036 mmol).
- Alcohol propargílic, **17a**: 0.10 mL (1.75 mmol).
- 1,6-heptadií, **56**: 0.04 mL (0.35 mmol).
- Dicloroetà: 30 mL.
- Temps de reacció: 1 hora.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (16:2).

S'obtenen 0.038 g (73% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com el compost **63a**. **Fórmula molecular**: C₁₀H₁₂O; **Pm**: 148.20 g/mol;

P.f.: 70-72 °C (P.f. bibl. 71-72 °C);^{16b} **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3322, 2921, 1345, 1027; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.64 (abs. ampla, 1H), 2.08 (quint, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H), 2.90 (dt, ³J_{H,H} = 8.0 Hz i ⁴J_{H,H} = 3.0 Hz, 4H), 4.64 (s, 2H), 7.10-7.24 (m, 3H); **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 25.6, 32.7, 32.9, 65.7, 123.4, 124.5, 125.3, 138.9, 143.9, 144.8.

3.5.4.4.7. Preparació del compost 63c

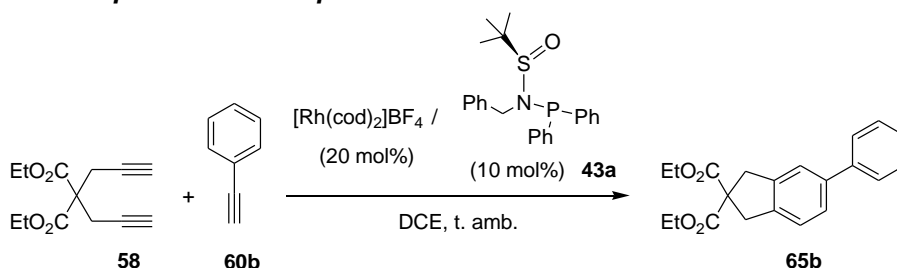


La preparació de **63c** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **61b** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de bis(1,5-ciclooctadien)rodi(I): 0.044 g (0.11 mmol).
- (*R*)-(+)-*N*-benzil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfinamida, **43a**: 0.021 g (0.05 mmol).
- 2-butin-1,4-diol, **60c**: 0.22 g (2.61 mmol).
- 1,6-heptadií, **56**: 0.06 mL (0.52 mmol).
- Dicloroetà: 40 mL.
- Temps de reacció: 2 hores.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (16:2).

S'obtenen 0.065 g (70% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com el compost **63c**. **Fórmula molecular:** C₁₁H₁₄O₂; **Pm:** 178.23 g/mol; **P.f.:** 93-95 °C (P.f. bibl. 90-92 °C);^{16b} **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3311, 2928, 994; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.08 (quint, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 2H), 2.89 (t, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 4 H), 3.35 (abs. ampla, 2H), 4.64 (s, 4H), 7.19 (m, 2H); **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 25.5, 32.7, 64.4, 126.0, 137.5, 144.8.

3.5.4.4.8. Preparació del compost 65b⁶²



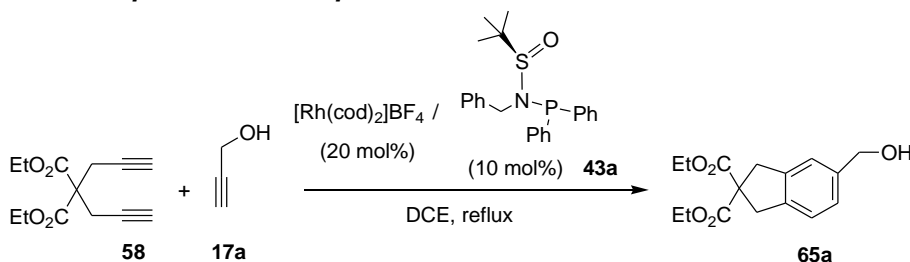
⁶² Yoshida, K.; Morimoto, I.; Mitsudo, K.; Tanaka, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5800.

La preparació de **65b** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **61b** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de bis(1,5-ciclooctadien)rodi(I): 0.018 g (0.043 mmol).
- (*R*)-(+)-*N*-benzil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfinamida, **43a**: 0.009 g (0.022 mmol).
- Fenilacetilè, **60b**: 0.12 mL (1.06 mmol).
- 2,2-bis(2-propil)propan-1,3-dioat de dietil, **58**: 0.05 g (0.21 mmol).
- Dicloroetà: 20 mL.
- Temps de reacció: 6 hores.
- Purificació: clorur de metilè i hexà (20:5).

S'obtenen 0.051 g (71% rend.) d'un oli groc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com el compost **65b**. **Fórmula molecular**: C₂₁H₂₂O₄; **Pm**: 338.40 g/mol; **IR (ATR) ν (cm⁻¹)**: 2979, 2930, 1730; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 1.27 (t, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 6H), 3.63 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.22 (q, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 4H), 7.53-7.57 (m, 2H); **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 14.1, 40.3, 40.6, 60.6, 61.9, 123.1, 124.6, 126.2, 127.1, 127.2, 128.8, 139.3, 140.4, 140.8, 141.4, 171.8.

3.5.4.4.9. Preparació del compost **65a**^{16b}



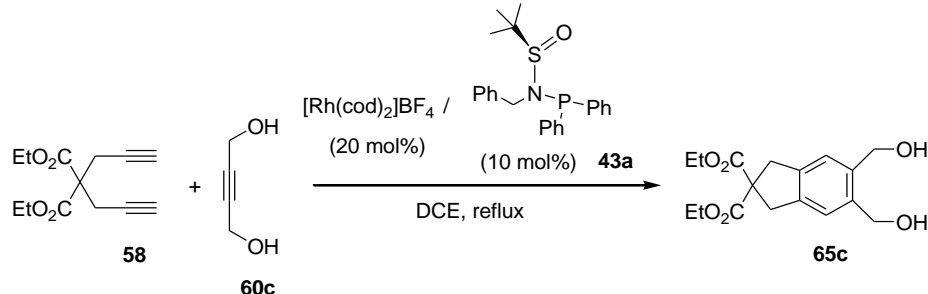
La preparació de **65a** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **61b** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de bis(1,5-ciclooctadien)rodi(I): 0.021 g (0.052 mmol).
- (*R*)-(+)-*N*-benzil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfinamida, **43a**: 0.012 g (0.029 mmol).
- Alcohol propargílic, **17a**: 0.07 mL (1.20 mmol).
- 2,2-bis(2-propil)propan-1,3-dioat de dietil, **58**: 0.06 g (0.25 mmol).
- Dicloroetà: 20 mL.
- Temps de reacció: 2 hores.
- Purificació: mesclades d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (9:1 fins a 8:2).

S'obtenen 0.057 g (77% rend.) d'un oli groc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com el compost **65a**. **Fórmula molecular**: C₁₆H₂₀O₅; **Pm**: 292.33 g/mol;

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3452, 2981, 1726, 1249; **$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.25 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 6H), 1.72 (abs. ampla, 1H), 3.57 (s ampla, 4H), 4.20 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 4H), 4.63 (s, 2H), 7.13-7.21 (m, 3H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 14.1, 40.3, 40.5, 60.6, 61.8, 65.5, 123.1, 124.4, 126.1, 139.7, 139.9, 140.6, 171.7.

3.5.4.4.10. Preparació del compost 65c

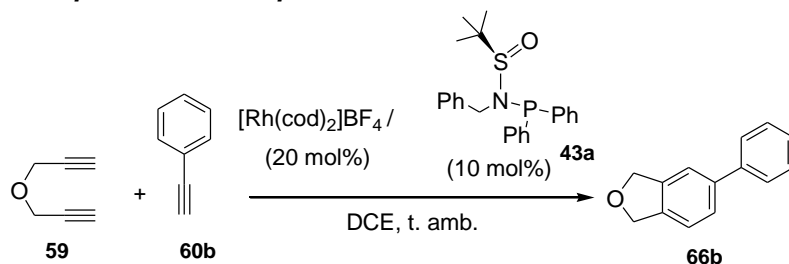


La preparació de **65c** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **61b** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de bis(1,5-ciclooctadien)rodi(I): 0.022 g (0.054 mmol).
- (*R*)-(+)-*N*-benzil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfinamida, **43a**: 0.011 g (0.027 mmol).
- 2-butin-1,4-diol, **60c**: 0.106 g (1.23 mmol).
- 2,2-bis(2-propil)propan-1,3-dioat de dietil, **58**: 0.06 g (0.25 mmol).
- Dicloroetà: 15 mL.
- Temps de reacció: 7 hores.
- Purificació: clorur de metilè, hexà i acetat d'etil (8:5:7).

S'obtenen 0.056 g (72% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com el compost **65c**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6$; **Pm:** 322.35 g/mol; **P.f.:** 84-86 °C (Bibl. oil); **16b IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 3272, 2919, 1725, 1267, 1194, 1065; **$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.25 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 6H), 3.21 (abs. ampla, 2H), 3.56 (s, 4H), 4.19 (q, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz, 4H), 4.65 (s, 4H), 7.17 (s, 2H); **$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 14.1, 40.3, 60.6, 61.9, 64.3, 125.7, 138.5, 140.5, 171.7.

3.5.4.4.11. Preparació del compost 66b

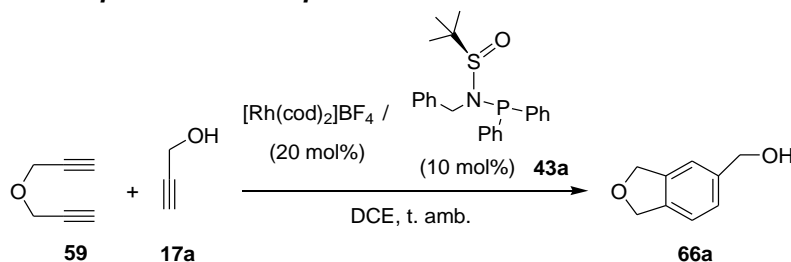


La preparació de **66b** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **61b** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de bis(1,5-ciclooctadien)rodi(I): 0.044 g (0.108 mmol).
- (*R*)-(+)-*N*-benzil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfinamida, **43a**: 0.021 g (0.053 mmol).
- Fenilacetilè, **60b**: 0.3 mL (2.67 mmol).
- Éter dipropargílic, **59**: 0.06 mL (0.55 mmol).
- Dicloroetà: 35 mL.
- Temps de reacció: 3 hores.
- Purificació: clorur de metilè i hexà (1:1).

S'obtenen 0.062 g (60% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com el compost **66b**. **Fórmula molecular:** C₁₄H₁₂O; **Pm:** 196.24 g/mol; **P.f.:** 80-82 °C (Bibl. oli groc);⁶³ **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2855, 1479, 1037; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 5.16 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.30 (d, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.41-7.51 (m, 4H), 7.55-7.59 (m, 2H); **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 73.5, 73.6, 119.8, 121.3, 126.6, 127.3, 127.4, 128.9, 138.3, 140.0, 140.9, 141.1.

3.5.4.4.12. Preparació del compost 66a



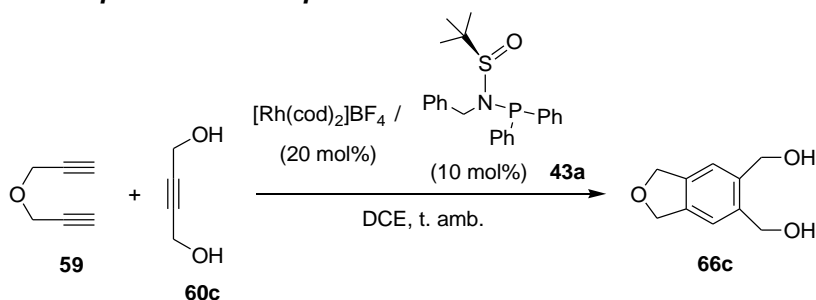
La preparació de **66a** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **61b** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de bis(1,5-ciclooctadien)rodi(I): 0.054 g (0.136 mmol).
- (*R*)-(+)-*N*-benzil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfinamida, **43a**: 0.027 g (0.068 mmol).
- Alcohol propargílic, **17a**: 0.2 mL (3.40 mmol).
- Éter dipropargílic, **59**: 0.07 mL (0.68 mmol).
- Dicloroetà: 40 mL.
- Temps de reacció: 5 hores.
- Purificació: clorur de metilè, hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (20:16:2 fins a 20:12:2).

⁶³ García, D.; Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4275.

S'obtenen 0.102 g (99% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com el compost **66a**. **Fórmula molecular:** C₉H₁₀O₂; **Pm:** 150.17 g/mol; **P.f.:** 69-71 °C (P.f. bibl. 70-71 °C)^{16b}; **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3318, 2919, 1367, 1034; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.16 (abs. ampla, 1H), 4.68 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.18-7.26 (m, 3H); **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 65.2, 73.4, 119.7, 121.1, 126.3, 138.5, 139.6, 140.4.

3.5.4.4.13. Preparació del compost 66c



La preparació de **66c** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **61b** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de bis(1,5-ciclooctadien)rodi(I): 0.039 g (0.095 mmol).
- (*R*)-(+)-*N*-benzil-*N*-difenilfosfino-*tert*-butilsulfinamida, **43a**: 0.019 g (0.049 mmol).
- 2-butin-1,4-diol, **60c**: 0.2 mL (3.40 mmol).
- Éter dipropargílic, **59**: 0.05 mL (0.49 mmol).
- Dicloroetà: 45 mL.
- Temps de reacció: 8 hores.
- Purificació: clorur de metilè, hexà i acetat d'etil (5:1:4).

S'obtenen 0.042 g (48% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com el compost **66c**. **Fórmula molecular:** C₁₀H₁₂O₃; **Pm:** 180.20 g/mol; **P.f.:** 108-110 °C (Bibl. espuma);⁶⁴ **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3244, 2853, 1068, 995; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.12 (abs. ampla, 2H), 4.73 (s, 4H), 5.07 (s, 4H), 7.22 (s, 2H); **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 64.3, 73.5, 122.4, 138.9, 139.5.

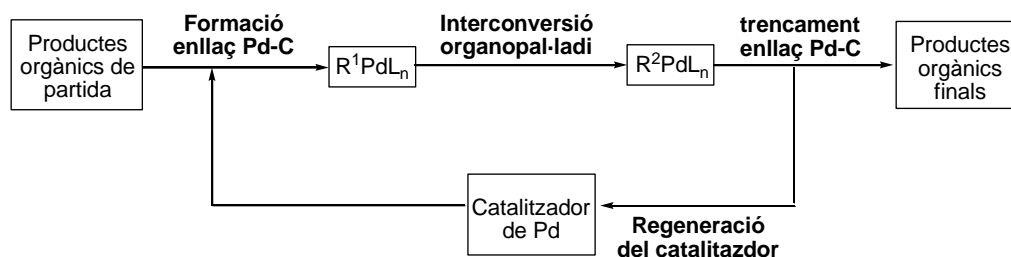
⁶⁴ Grigg, R.; Kilner, C.; Senthilnathanan, M.; Seabourne, C. R.; Sridharan, V.; Murrer, B. A. *Arkivoc* **2007**, (xi), 145.

**Capítol IV. Formació d'enllaços carboni-carboni mitjançant
reaccions catalitzades per pal·ladi fent ús de sals
de diazoni com agents arilants i en medi aquós**

4.1. Introducció

4.1.1. Reaccions catalitzades per pal·ladi

La utilització de complexos de pal·ladi per a la síntesi de compostos orgànics implica, de forma general, la formació d'enllaços Pd-C, una interconversió de l'intermedi format i el seu posterior trencament (**Esquema 64**). Aquests processos solen ser estequiomètrics en pal·ladi. D'aquesta manera, per tal que el procés global sigui catalític, cal que el catalitzador de pal·ladi es regeneri en les condicions de reacció.



Esquema 64. Etapes d'un procés global catalitzat per pal·ladi.

D'acord amb aquest esquema general s'ha descrit una gran varietat de reaccions catalitzades per pal·ladi, entre les quals dues de les més utilitzades són la reacció de Mizoroki-Heck i l'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura. L'enorme potencial d'aquestes metodologies es veu reflectit en l'aplicació que se n'ha fet en el camp dels productes naturals,⁶⁵ així com en el gran nombre de processos industrials que utilitzen pal·ladi per la síntesi a escala multigram de productes farmacèutics i agroquímics.⁶⁶ Així doncs, constantment es pretén millorar l'eficiència d'aquests processos per tal d'obtenir millors resultats pel que fa a rendiments, selectivitat i seguretat.

Degut a la importància d'aquests processos i la seva gran aplicació, els guardonats amb el Premi Nobel de Química del 2010 varen ser el Prof. Richard R. Heck, el Prof. Ei-ichi Negishi i el Prof. Akira Suzuki pel disseny de les reaccions d'acoblament creuat catalitzades per pal·ladi en síntesi orgànica.⁶⁷

4.1.1.1. Reacció de Mizoroki-Heck

La reacció de Mizoroki-Heck es defineix de forma clàssica com la reacció entre una olefina i un halur o un grup sortint *pseudo-halur* (tosilat, mesilat, triflat, sal de diazoni, etc.) vinílic, arílic o heteroarílic en presència d'una base i sota catàlisi per Pd(0).⁶⁸ Encara que el Pd(0) és l'estat d'oxidació actiu per la catàlisi, també es poden emprar sals de pal·ladi(II), tals com [PdCl₂],

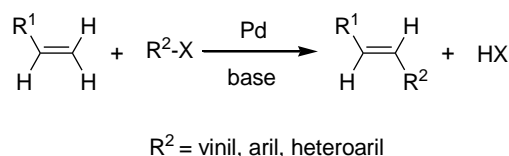
⁶⁵ Per exemples seleccionats, veure: (a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442. (b) Kishida, M.; Akita, H. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 2625. (c) Schmidt, B.; Hölter, F.; Kelling, A.; Schilde, U. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3357.

⁶⁶ (a) Zapf, A.; Beller, M. *Topics in Catalysis* **2002**, *19*, 101. (b) Torborg, C.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027.

⁶⁷ (a) Colacot, T. J. *Platinum Metals Rev.*, **2011**, *55*, 84. (b) Wu, X.-F.; Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047.

⁶⁸ Primers exemples de reaccions de Mizoroki-Heck: (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. (b) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

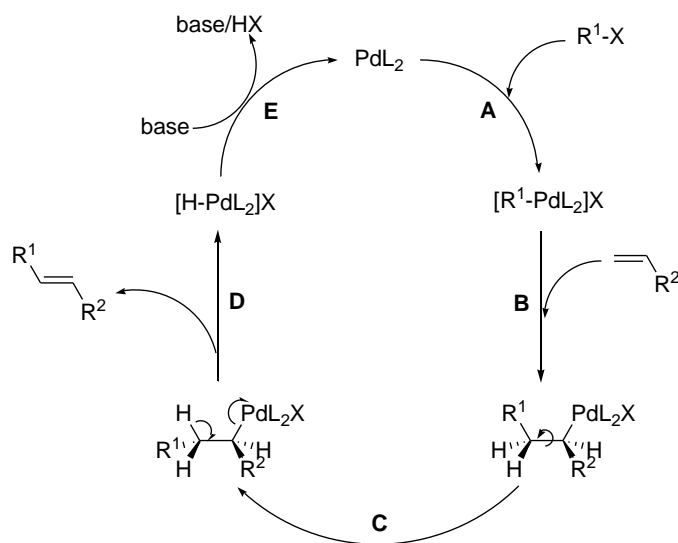
[Pd(OAc)₂] o [Na₂PdCl₄], que en presència d'un agent reductor generen la font de Pd(0) *in situ*. Com a resultat de la reacció, s'obté l'arilació o l'alquenilació de l'olefina, tal com es mostra a l'**Esquema 65**.



Esquema 65. Esquema general de la reacció de Mizoroki-Heck.

Des del seu descobriment, la reacció de Heck ha esdevingut una metodologia indispensable en síntesi orgànica,⁶⁹ i en els últims anys, l'interès tant acadèmic com industrial en aquesta reacció ha augmentat gràcies al desenvolupament de nous sistemes catalítics més actius i especialment catalitzadors de pal·ladi lliures de lligands,⁷⁰ i de l'ús de quantitats de catalitzador cada vegada més baixes.⁷¹

L'efectivitat de la reacció de Heck prové de l'habilitat de les espècies de pal·ladi(0) per addicionar-se a diversos enllaços C-X, i la posterior addició dels intermedis R_{Pd}X formats a enllaços insaturats. El mecanisme proposat es mostra a l'**Esquema 66**.



Esquema 66. Mecanisme general de la reacció de Mizoroki-Heck.

⁶⁹ Per a revisions i monografies rellevants, veure: (a) Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146. (b) Heck, R. F. *Org. React.* (N.Y.) **1982**, *27*, 345. (c) Heck, R. F. Vinyl Substitutions with Organopalladium Intermediates. *A Comprehensive Organometallic Synthesis*. Ed.: Trost, B. M.; Fleming, I.; Pergamon Press, Oxford, **1991**, vol. 4, cap. 4.3. (d) De Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379. (e) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2. (f) Negishi, E.; Copéret, C.; Ma, S.; Liou, S. Y.; Liu, F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365. (g) Crisp, G. T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427. (h) Genêt, J. P.; Savignac, M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 305. (i) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. (j) Whitcombe, N. J.; Kuok-Hii, K.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449. (k) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945. (l) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Ed.: Meijere, A.; Diederich, F.; 2a Edició; Wiley, Weinheim, **2004**, vol. 1, cap. 5. (m) *The Mizoroki-Heck Reaction*. Ed.: Oestreich, M. Wiley-VCH, **2009**.

⁷⁰ Zhou, W.; An, G.; Zhang, G.; Han, J.; Pan, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5833.

⁷¹ Per un article de revisió, veure: Farina, V. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1553.

Es postula que el vertader precursor catalític és una espècie de Pd(0) coordinativament insaturada de 14 electrons (PdL₂). En l'etapa **A** (addició oxidativa), l'halur orgànic s'addiciona oxidativament al complex de Pd(0) i es forma un complex de Pd(II) que és el que pateix la inserció de l'olefina (etapa **B**, carbopal·ladiació de l'alquè). El procés d'inserció és estereoselectiu en *syn*. El pas següent és el gir de l'enllaç senzill C-C (etapa **C**) de l'intermedi d'alquilpal·ladi(II) per tal que aquest adopti l'esteroquímica més adient perquè a continuació tingui lloc la β -eliminació d'hidrogen (etapa **D**), que també és estereoselectiva en *syn*. Finalment, la base actua sobre el complex L₂PdHX per recuperar l'espècie catalítica PdL₂.

En les reaccions de Mizoroki-Heck s'han de considerar diversos aspectes. Per una banda, els halurs orgànics utilitzats solen ser halurs d'aril, heteroaril, vinil o benzil ja que no tenen protons en posició β evitant així la competència amb la β -eliminació. Les olefines més utilitzades són les monosubstituïdes i les 1,1-disubstituïdes, essent més excepcionals els casos en què s'empren olefines 1,2-disubstituïdes i trisubstituïdes, a causa de la seva menor reactivitat.⁷² Aquesta reacció té alhora una gran compatibilitat amb molts grups funcionals (Cl, Br, OMe, NO₂, CO₂R, COR, OR, entre d'altres).⁷³

Pel que fa a la regioselectivitat del procés és difícil fer prediccions generals. A l'article de revisió de Beletskaya hi ha una discussió detallada sobre aquest aspecte.⁶⁹ⁱ Generalment, la reacció es produeix en condicions suaus amb olefines no activades o deficientes en electrons, enllaçant-se el radical orgànic a l'àtom de carboni menys substituït (reacció en la posició β). Les olefines electrònicament neutres o riques en electrons són substrats menys previsibles i la regioselectivitat és més complexa.

4.1.1.2. Acoblament creuat de Suzuki-Miyaura

Un altre tipus de reaccions de formació d'enllaços C-C mitjançant catalisi per pal·ladi(0) molt utilitzat són els acoblaments creuats. Aquestes reaccions es poden dur a terme emprant diversos tipus de reactius organometàl·lics. La reacció que implica compostos d'organobor s'anomena acoblament creuat de Suzuki-Miyaura.

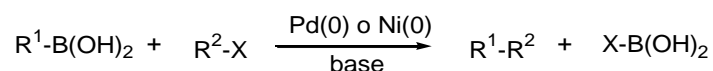
L'acoblament creuat de Suzuki ha permès una gran aplicació en la síntesi de compostos orgànics (**Esquema 67**). En general, R¹ i R² són radicals basats en àtoms de carboni amb hibridació *sp* o *sp*², de manera que els productes que s'obtenen són bifenils, ariltilens o arilacetilens. En els darrers anys però, també s'han aconseguit bons resultats en acoblaments entre carbonis amb hibridació *sp*³.⁷⁴ El metall de transició catalític en aquest tipus de reacció és

⁷² Per exemples seleccionats, veure: (a) Masllorens, J.; Moreno-Mañas, M.; Pla-Quintana, A.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Synthesis* **2002**, 13, 1903. (b) Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Laera, S.; Cioffi, N. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2929. (c) Mazet, C.; Gade, L. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 1161. (d) Berthiol, F.; Doucet, H.; Santelli, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1091. (e) Park, S. B.; Alper, H. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3209. (f) Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A. *J. Mol. Catal. (A)* **2004**, 214, 45. (g) Collina, S.; Urbano, M.; Magnani, A.; Lodo, G.; Azzolina, O. *Lett. Org. Chem.* **2006**, 3, 16. (h) Limberger, J.; Poersch, S.; Monteiro, A. L. *J. Brazil Chem Soc.* **2011**, 22, 1389.

⁷³ Le Bras, J.; Muzart, J. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1170.

⁷⁴ (a) Mollar, C.; Besora, M.; Maseras, F.; Asensio, G.; Medio-Simón, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 13390. (b) Endo, K.; Ohkubo, T.; Hirokami, M.; Shibata, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11033. (c) Sandrock, D.

el Pd(0) (o bé Ni(0)), i el B com a estequiomètric. El grup X normalment és un halur, però val a dir que també es poden emprar alcohols (HO-), èters (RO-), triflats (CF₃SO₃-) o sulfurs (HS-), entre altres.



Esquema 67. Esquema general de l'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura.

Des que Suzuki i col·l.⁷⁵ van aportar els primers exemples d'acoblements d'aquest tipus, aquesta reacció s'ha convertit en una bona opció per a la formació d'enllaços C-C.⁷⁶

Els acoblaments creuats de Suzuki catalitzats per pal·ladi presenten importants avantatges respecte altres acoblaments similars també catalitzats pel mateix metall, tal com l'acoblament de Stille⁷⁷ que empra estany com a metall estequiomètric. En primer lloc, els compostos de bor són fàcils de preparar mitjançant diversos mètodes i presenten una baixa toxicitat. Una mostra d'això és la gran quantitat de compostos borònics que són assequibles comercialment. També és important afegir que els processos d'acoblament que utilitzen compostos d'organobor toleren una àmplia varietat de grups funcionals, i per tant, són adequats per la síntesi de molècules complexes, com podrien ser els productes naturals.^{65a,78} A més, les reaccions de Suzuki habitualment es duen a terme en heterofase (dissolvent orgànic / aigua), facilitant l'aïllament de les sals de bor generades, que en el cas d'emprar bases minerals, es trobaran com a borats alcalins en la fase aquosa i per tant es facilita la seva eliminació del medi de reacció.

A l'**Esquema 68** es mostra el mecanisme general postulat per la reacció de Suzuki en el cas de tenir un àcid borònic i un halur arílic, en què s'han omès els lligands del pal·ladi per fer més clar l'esquema.

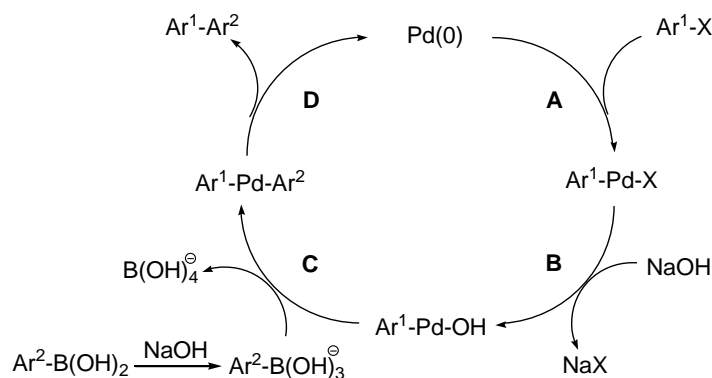
L.; Jean-Gérard, L.; Chen, C.-Y.; Dreher, S. D.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17108. (d) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.

⁷⁵ (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866. (c) Miyaura, N.; Yangu, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513. (d) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972.

⁷⁶ (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (b) Suzuki, A. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Eds.: Diederich, F.; Stang, P. J.; Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 49-97. (c) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147. (d) Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis* **2004**, 2419.

⁷⁷ (a) Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508. (b) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *Org. React.* **1997**, *50*, 1. Per a una revisió, veure: (c) Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 4704.

⁷⁸ Per exemples recents, veure: (a) Woerly, E. M.; Cherney, A. H.; Davis, E. K.; Burke, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6914. (b) O'Keefe, B. M.; Simmons, N.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4344. (c) Fuwa, H.; Suzuki, T.; Kubo, H.; Yamori, T.; Sasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2678. Per una revisió extensa d'acoblements catalitzats per pal·ladi en aplicacions industrials, veure: (d) Ref. 66b i les referències que s'hi citen.

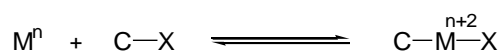


Esquema 68. Mecanisme general de l'acoblament creuat de Suzuki.

El primer pas de la reacció és una addició oxidativa del Pd(0) a l'halur orgànic, que dona lloc a un complex de Pd(II) (etapa **A**, formació de l'enllaç Pd-C). Amb metalls catalítics que tenen un grau d'oxidació baix, s'afavoreix aquesta addició. En aquest moment, la base desplaça l'anió halur per donar intermedis més reactius (etapa **B**). A continuació es produeix una reacció de transmetal·lació (etapa **C**, interconversió de l'organopal·ladi), seguida d'una eliminació reductiva per donar el producte d'acoblament amb recuperació del catalitzador (etapa **D**, trencament de l'enllaç Pd-C).

4.1.2. Sals de diazoni com a agents arilants

Com s'ha comentat anteriorment, les reaccions catalitzades per pal·ladi involucren en un primer pas una etapa de formació de l'enllaç Pd-C (**Esquema 64**). En la majoria dels processos catalitzats, i aquest és el cas de les reaccions de Mizoroki-Heck i Suzuki-Miyaura, la formació de l'enllaç Pd-C es produeix mitjançant un procés d'addició oxidativa. Aquesta etapa consisteix en un procés concertat en el qual la ruptura de l'enllaç C-X es produeix de forma sincronitzada a la formació dels enllaços M-C i M-X (**Esquema 69**).



Esquema 69. Procés d'addició oxidativa.

Contràriament als mecanismes de substitució nucleòfila aromàtica o vinílica, en els quals el pas determinant sol ser l'addició del nucleòfil al sistema insaturat i, per tant, són processos molt sensibles als efectes electrònics dels substituents sobre el sistema insaturat, en l'addició oxidativa el procés resulta molt més sensible a la naturalesa del nucleòfug i a la fortalesa dels enllaços M-C i M-X. Així, el nucleòfug del substrat arilant és un paràmetre de gran importància, i de forma general s'observa l'ordre de reactivitat $I \gg OTf > Br \gg Cl$ en els processos d'addició oxidativa.⁷⁹ Aquest ordre és pràcticament invers a l'efecte del grup sortint en les substitucions nucleofíliques aromàtiques o viníliques.

⁷⁹ Jutand, A.; Mosleh, A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1810.

La recerca de nous grups sortint, alternatius als clàssics halurs, amb la finalitat de trobar nous substrats més reactius i desenvolupar procediments en condicions més suaus de reacció és un objectiu important. Recentment, ha sorgit una alternativa que consisteix en l'activació d'enllaços carboni-oxigen (C-O), tal com presenten els compostos orgànics amb funcionalitats de tipus enol o fenol a la seva estructura. Aquests substrats inclouen grups sortint com fosfats, tosillats i mesillats, èters i carboxilats d'alquenil o d'aril, els quals han participat satisfactòriament en diferents reaccions de formació d'enllaços C-C.⁸⁰ D'altra banda, un altre tipus de nucleòfug que ha trobat una aplicació àmplia han estat les sals de diazoni. Els avantatges que presenten respecte als halurs orgànics habituals són:

- 1) Se sintetitzen fàcilment i amb alt rendiment a partir de les anilines,⁸¹ les quals són més econòmiques que els derivats halogenats corresponents.
- 2) El nucleòfug (N₂) present en les sals de diazoni presenta una reactivitat superior als bromurs i iodurs.
- 3) Permeten condicions de temperatura de reacció molt suaus (20-60 °C).
- 4) Les reaccions poden anar en absència de base,⁸² la qual cosa permet estendre l'aplicabilitat de la reacció a substrats amb grups funcionals sensibles o incompatibles al medi bàsic.
- 5) L'addició de fosfines en el medi de reacció, o la seva utilització com a lligands pel complex catalític de pal·ladi, generalment va en detriment del procés. De fet, hi ha constància a la bibliografia que les fosfines reaccionen de forma ràpida amb les sals de diazoni al nitrogen β, iniciant reaccions radicalàries en cadena.⁸³ L'absència de fosfines en el medi permet treballar en condicions aeròbies.

Tenint en compte tots els avantatges descrits anteriorment, és evident que les sals de diazoni s'han convertit en una alternativa útil als nucleòfugs típicament emprats en les reaccions de Mizoroki-Heck i Suzuki-Miyaura.

⁸⁰ Per un article de revisió recent, veure: Li, B.-J.; Yu, D.-G.; Sun, C.-L.; Shi, Z.-J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1728 i les referències que s'hi esmenten.

⁸¹ (a) Schank, K. *The Chemistry of Functional Groups: The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, vol. 2. Ed.: Patai, S.; John Wiley & Sons, New York, **1978**. (b) Roe, A. *Org. React.* **1949**, *5*, 193. (c) Wannagat, U.; Hohlstein, G. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1839. (d) Doyle, M. P.; Bryker, W. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1572. (e) Weis, R.; Wagner, K. G.; Hertel, M. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 1965.

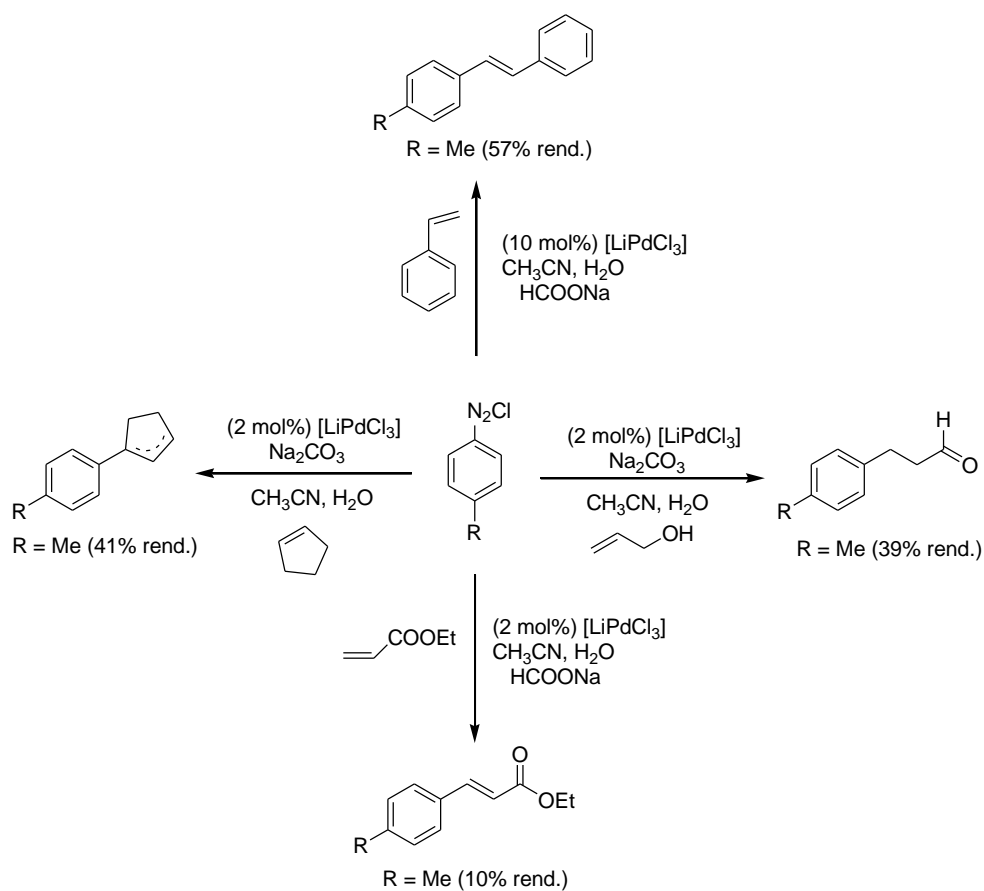
⁸² Aquesta és una observació experimental i no és evident com a partir de l'intermedi d'hidropal·ladi, HPd, es regenera l'espècie de Pd(0). Es postula que en absència de lligands forts, l'intermedi PdH té una acidesa suficient perquè espècies presents en el medi com alcohols (comunament emprats com a dissolvents en aquest tipus de reacció) puguin desprotonar-lo.

⁸³ Yasui, S.; Fujii, M.; Kawano, C.; Nishimura, Y.; Shioji, K.; Ohno, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 177.

4.1.2.1. Ús de sals de diazoni en reaccions de Heck

Kikukawa i Matsuda⁸⁴ van ser els pioners en l'estudi de la reactivitat de les sals de diazoni amb metalls de transició, i des de llavors han esdevingut una alternativa sintètica molt valuosa.

El grup de Matsuda, va aplicar aquesta metodologia a l'arilació de diverses olefines tals com l'estirè, el ciclopentè, alcohols al·lílics i l'acrilat d'etil, on el sistema catalític utilitzat era una sal de Pd(II) (**Esquema 70**).⁸⁵ Aquest tipus de reacció amb diferents olefines es va portar a terme emprant [LiPdCl₃] com a font de pal·ladi. Es pot observar que els rendiments obtinguts per cadascuna d'elles van ser moderats, i això va ser degut a la baixa estabilitat de la sal utilitzada, on el contraanió era un ió clorur.



Esquema 70. Treballs pioners de Matsuda i col·l.⁸⁵

A partir dels treballs inicials d'aquests autors japonesos, a la reacció de Heck emprant sals de diazoni com electròfils se l'anomena reacció de Matsuda-Heck.

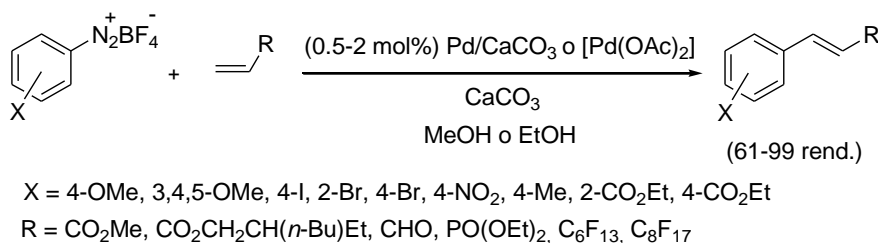
Tot i que en els treballs de Matsuda es va utilitzar NaOAc com a base, estudis posteriors han demostrat que generalment no és necessari afegir una base en el medi de reacció. Moltes vegades la presència d'una base té un efecte negatiu, ja que augmenta la velocitat de

⁸⁴ (a) Kikukawa, K.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1977**, 159. (b) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Matsuda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 2207. (c) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Terao, N.; Wada, F.; Matsuda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 2609.

⁸⁵ Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 31

descomposició de la sal de diazoni. Tanmateix, en absència de base, la formació d'àcid causada per la β -H-eliminació pot ser problemàtica quan es treballa amb substrats i productes sensibles al medi àcid.

Posteriorment, Genêt i col.l.⁸⁶ van desenvolupar l'arilació d'èsters acrílics assistida per base que permet augmentar el ventall d'aplicacions emprant sals de diazoni. Els autors van utilitzar el CaCO_3 com a base suau i heterogènia que va ajudar a minimitzar la degradació espontània de les sals de diazoni. El mètode fou molt robust i pràctic, va tolerar condicions aeròbies, la utilització de dissolvents sense purificació prèvia, i es va poder emprar un catalitzador heterogeni (Pd/CaCO_3) que s'eliminà del medi de reacció per simple filtració. A més, es van utilitzar sals de diazoni contenint substituents amb diferent demanda estèrica i electrònica. Per tots els casos assajats, es van obtenir els productes desitjats amb bons rendiments sense observar-se cap influència important pel que fa als efectes electrònics. Respecte als efectes estèrics de tenir substituents en la posició *orto* de la sal de diazoni també es va demostrar que aquests no van afectar al procés d'arilació. Per tant, l'ús de sals de diazoni com a electròfils va ser positiu en aquest tipus de reaccions ja que el procés va tolerar una gran varietat de substituents. Els mateixos autors van estendre la metodologia per preparat cinnamats,^{86a} per arilar vinilfosfonats^{86b} i per introduir de forma eficient cadenes perfluorades en compostos aromàtics (**Esquema 71**).^{86c}



Esquema 71. Reacció de Matsuda-Heck emprant una base en el medi de reacció.

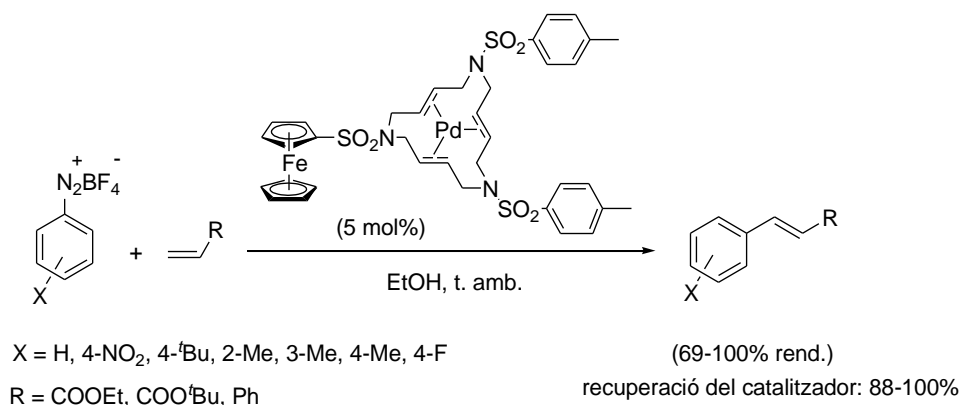
Els avenços en la búsqueda de sistemes catalítics més actius i productius en l'ús de les sals de diazoni en reaccions d'arilació ha augmentat al llarg dels anys. Els complexos de pal·ladi més emprats en les reaccions de Matsuda-Heck han estat $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ com a font de Pd(II) o $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ com a font de Pd(0). Sabent que la presència de fosfines en el medi de reacció pot inhibir l'evolució de la reacció, l'ús de catalitzadors de pal·ladi estabilitzats per fosfines ha estat limitat. Per aquest motiu la cerca de nous sistemes catalítics de Pd(0) lliures de fosfines ha estat un objectiu primordial dins d'aquest camp.

El complex macrocíclic de 15 membres triolefínic de pal·ladi(0) estable a la humitat i a l'aire, descrit pel nostre grup de recerca⁸⁷ va demostrar ser un catalitzador altament actiu en reaccions de Matsuda-Heck entre sals de diazoni de diferent naturalesa i acrilats o estirè. El

⁸⁶ (a) Brunner, H.; Le Cousturier de Courcy, N.; Genêt, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4815. (b) Brunner, H.; Le Cousturier de Courcy, N.; Genêt, J. P. *Synlett* **2000**, 201. (c) Darses, S.; Pucheault, M.; Genêt, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1121.

⁸⁷ Masllorens, J.; Moreno-Mañas, M.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1559.

procés es va dur a terme en condicions aeròbiques, a temperatura ambient, en el si d'etanol i amb un 5% molar del complex de pal·ladi (**Esquema 72**). En tots els casos es van obtenir bons rendiments dels corresponents productes. Un gran avantatge del nou sistema catalític va ser la seva recuperació i reutilització, essent el primer catalitzador de pal·ladi descrit a la bibliografia que per aquests processos es podia recuperar i reutilitzar. Amb aquest catalitzador es va confirmar experimentalment la presència d'intermedis catiónics de pal·ladi mitjançant l'espectrometria de masses d'ESI.⁸⁸



Esquema 72. Reacció de Matsuda-Heck utilitzant un complex macrocíclic de Pd(0).

Altres lligands estabilitzadors de pal·ladi són els lligands carbènics amb els quals s'han aconseguit excel·lents rendiments i s'ha pogut disminuir la càrrega del catalitzador sense repercutir en el rendiment. Un exemple són els carbens *N*-heterocíclics emprats per Andrus i col·l.⁸⁹ o un lligand derivat de la tiourea de Chen, Yang i col·l.⁹⁰ (**Figura 19**).

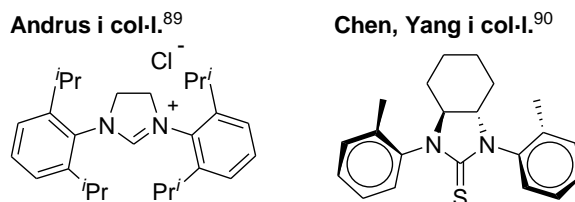


Figura 19. Estructures de diferents lligands estabilitzadors de Pd.

Un altre sistema catalític estudiat per dur a terme la reacció de Matsuda-Heck i que va donar bons resultats va ser el sistema format per pal·ladi sobre carboni (Pd/C).⁹¹ El grup de Felpin^{91a} va portar a terme aquest procés emprant diferents sals de diazoni aríliques i acrilats en condicions suaus de reacció (**Esquema 73**). La reacció va resultar eficient utilitzant quantitats baixes de catalitzador: per sals de diazoni deficients en electrons van ser necessàries quantitats molt baixes de catalitzador (0.1% molar), en canvi, pel cas de substrats rics

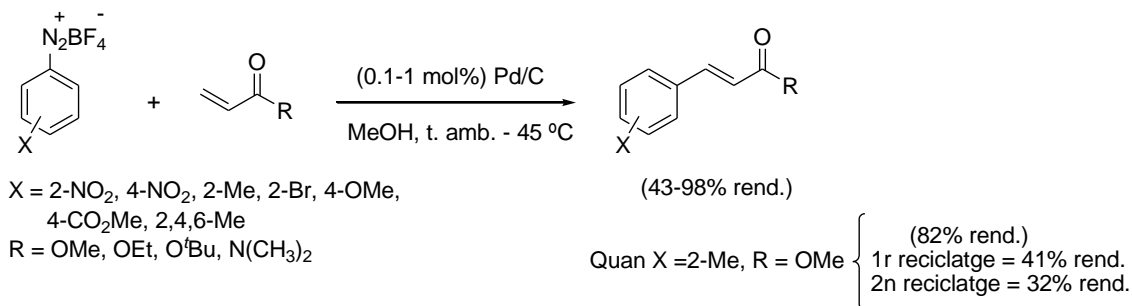
⁸⁸ Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Arkivoc* **2005**, ix, 51.

⁸⁹ Andrus, M. B.; Song, C.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2079.

⁹⁰ Dai, M.; Liang, B.; Wang, C.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 221.

⁹¹ (a) Felpin, F.-X.; Fouquet, E.; Zakri, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2559. (b) Stern, T.; Rückbrod, S.; Czekelius, C.; Donner, C.; Brunner, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1983.

electrònicament va ser necessari augmentar la quantitat de catalitzador fins a 1% molar. Per altra banda, el sistema de Pd/C va resultar fàcil de separar del medi de reacció mitjançant una simple filtració. Tot i això, el catalitzador es va desactivar significativament a partir del primer reciclatge obtenint rendiments moderats del producte desitjat.



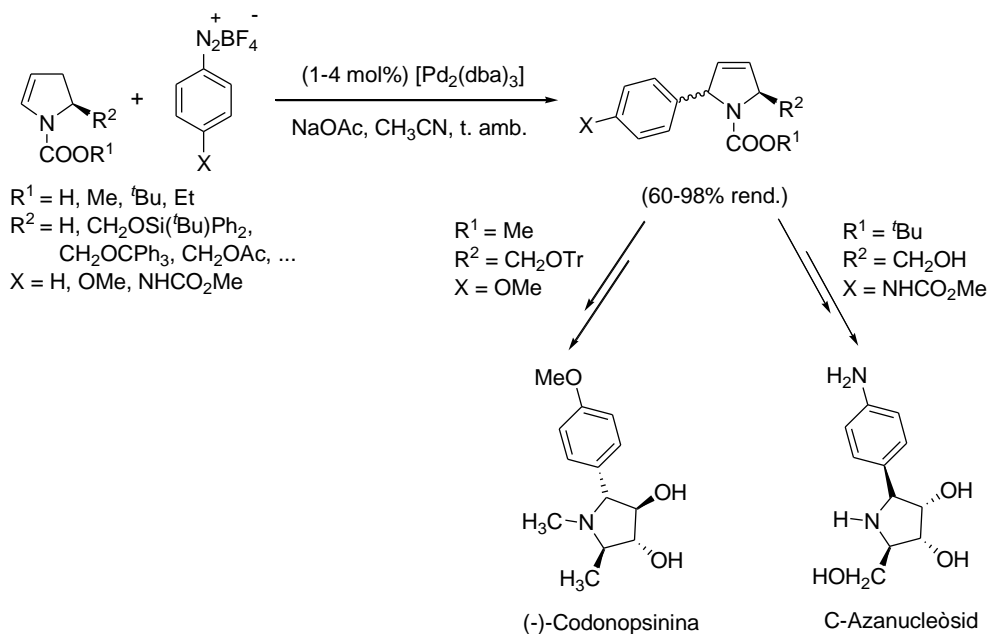
Esquema 73. Reacció de Matsuda-Heck entre diferents sals de diazoni i acrilats.

Cal destacar que la major reactivitat de les sals de diazoni les ha convertit en una alternativa sintètica valuosa per arilar olefines cícliques. Aquest és el cas de l'arilació d'enecarbamats⁹² i enolèters cíclics,⁹³ i pirrolines⁹⁴, presents en l'estructura de diversos productes naturals i no naturals, alguns d'ells amb activitat farmacològica. Un exemple és el desenvolupat per Correia i col·l.^{92c} per l'arilació de Matsuda-Heck d'enecarbamats endocíclics amb sals de diazoni, seguit d'un trencament oxidatiu de l'anell aromàtic ric en electrons. Un estudi del control de la diastereoselectivitat va demostrar la dependència del grup funcional R² de l'enecarbamat. Així grups voluminosos i no coordinants van donar el derivat *trans*, mentre que grups coordinants, tals com CH₂OH, formaren el compost *cis*. Particularment, l'estereoselectivitat *cis/trans* es va estudiar en la síntesi dels productes naturals (-)codonopsinina i C-azanucleòsid de l'**Esquema 74**.

⁹² Per referències seleccionades, veure: (a) Oliveira, D. F.; Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2083. (b) Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3039. (c) Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 305. (d) Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1553.

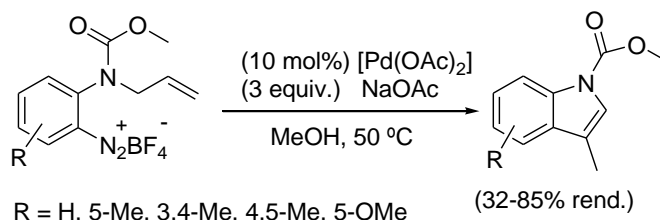
⁹³ Per referències seleccionades, veure: (a) Meira, P. R. R.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. *Synthesis* **2007**, *15*, 2279. (b) Machado, A. H. L.; Sousa, M. A.; Patto, D. C. S.; Azevelo, L. F. S.; Bombonato, F. I.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1222.

⁹⁴ Per referències seleccionades, veure: (a) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Synlett* **2000**, 1037. (b) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 741. (c) Montes de Oca, A. C. B.; Correia, C. R. D. *Arkivoc* **2003** (x), 390. (d) Garcia, A. L. L.; Carpes, M. J. S.; Montes de Oca, A. C. B.; Dos Santos, M. A. G.; Santana, C. C.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1050. (e) Silva, K. P.; Godoi, M. N.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2815.



Esquema 74. Arilació d'enecarbamats endocíclics mitjançant catalisi per pal·ladi.

Per altra banda, també existeix la versió totalment intramolecular de la reacció de Matsuda-Heck. Així, els mateixos autors van desenvolupar la primera reacció intramolecular per la síntesi de benzofurans i indoles, utilitzant elevades quantitats de $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ com a font de pal·ladi (10% molar), NaOAc com a base i MeOH com a dissolvent (**Esquema 75**).⁹⁵

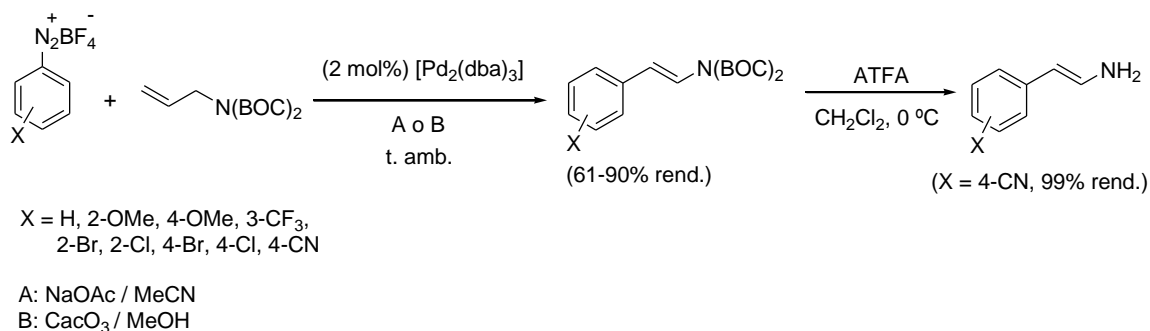


Esquema 75. Ciclació de derivats carbamats mitjançant una reacció de Matsuda-Heck.

Recentment, Cacchi i col·l.⁹⁶ han posat a punt una metodologia per la preparació d'amines al·líiques primàries, com cinnamilamines, intermedis rellevants que es troben presents en molts compostos biològics. El mètode es basa en la reacció de Matsuda-Heck utilitzant el catalitzador $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$, NaOAc o CaCO_3 com a bases, i acetonitril o metanol com a dissolvents, depenent de la naturalesa de la sal de diazoni, i finalment la desprotecció de l'amina amb àcid trifluoroacètic (ATFA) (**Esquema 76**).

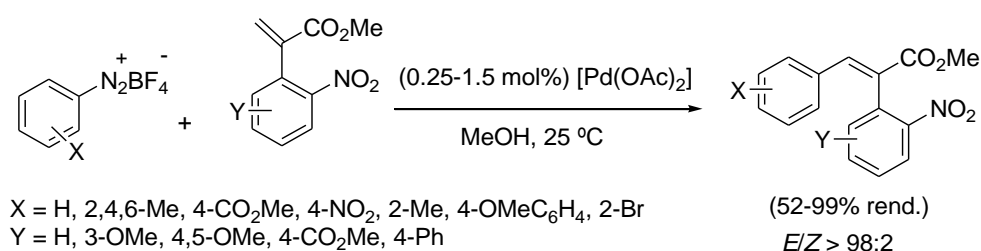
⁹⁵ Siqueira, F. A.; Taylor, J. G.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2102.

⁹⁶ Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiani, A.; Sferazza, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1727.



Esquema 76. Síntesi d'amines al·líiques primàries mitjançant la reacció de Matsuda-Heck.

El grup de Felpin, va portar a terme la reacció de Matsuda-Heck emprant quantitats molt baixes de [Pd(OAc)₂], en absència de lligands i base, i en metanol a temperatura ambient.⁹⁷ La reacció va tenir lloc entre diferents sals de diazoni i olefines 1,1-disubstituídes per tal d'obtenir derivats del *cis*-estilbè amb un bon control de l'estereoselectivitat. Tal com es pot observar a l'**Esquema 77** en tots els casos assajats la relació dels dos estereoisòmers *cis/trans* va ser superior a 98:2, respectivament. Els autors comenten que l'estereoselectivitat observada (majoritàriament l'isòmer *E*) va ser independent de la naturalesa dels compostos de partida.

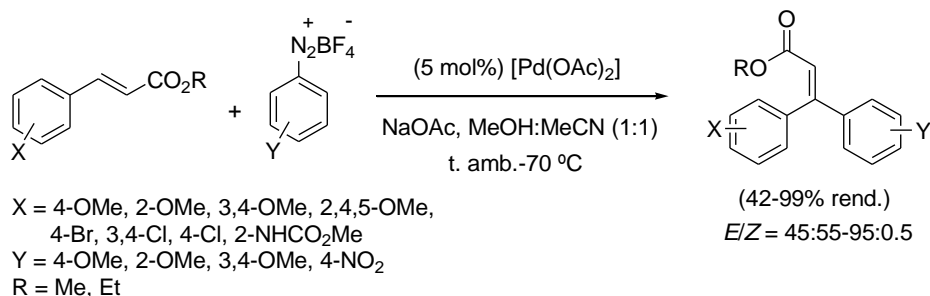


Esquema 77. Preparació d'estilbens substituïts mitjançant acoblament Matsuda-Heck.

Correia i col·l.⁹⁸ també van involucrar olefines més substituïdes, en aquest cas olefines 1,2-disubstituídes, en la reacció de Matsuda-Heck. Així doncs la reacció d'acoblament entre sals de diazoni i derivats d'èsters cinnàmics va permetre obtenir β,β -diarilacrilats (olefines trisubstituídes) amb elevada estereoselectivitat. De les diferents sals de diazoni utilitzades es va observar que l'efecte electrònic dels seus substituents no va tenir cap influència en l'efectivitat del procés. Però pel que fa als èsters cinnàmics, generalment van resultar més reactius els derivats substituïts amb grups electrodonadors. Com a dissolvent es va emprar una mescla de metanol i acetonitril ja que els autors van atribuir a l'acetonitril la capacitat per estabilitzar l'intermedi catiónic format en l'etapa d'addició oxidativa i així permetre augmentar l'eficàcia del catalitzador (**Esquema 78**).

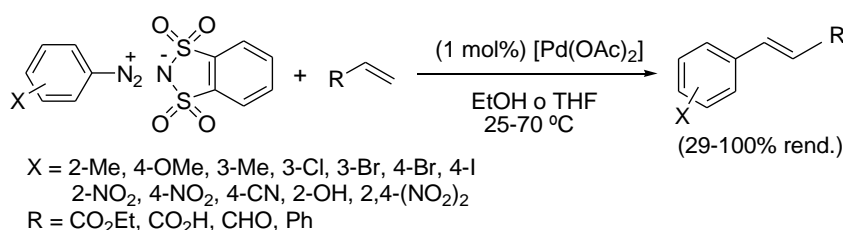
⁹⁷ Felpin, F.-X.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.-M.; Fouquet, E.; Ibarguren, O.; Laudien, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5191.

⁹⁸ (a) Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1217. (b) Taylor, J. G.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 857.



Esquema 78. Preparació de β,β -diarilacrilats mitjançant la reacció de Matsuda-Heck.

Una problemàtica de les sals de diazoni és la seva relativa inestabilitat que pot limitar el seu ús en aquests processos. Aquest aspecte s'ha intentat solucionar des de diferents punts de vista. D'una banda s'ha estudiat l'efecte dels diferents contraions en l'estabilitat de les sals.⁹⁹ S'ha observat que els tetrafluoroborats presenten una major estabilitat^{99a} i es poden aïllar i emmagatzemar en forma seca, de manera que actualment són les sals més emprades. També s'ha estudiat l'ús d'altres contraions alternatius, com els trifluoroacetats.^{99b} Una bona alternativa que ha demostrat una major estabilitat de la sal de diazoni són les *o*-benzendisulfonimides (**Esquema 79**).¹⁰⁰ Aquestes sals es poden emmagatzemar a temperatura ambient i a més, es poden recuperar del medi de reacció amb bons rendiments poguent-les reciclar i reutilitzar per la preparació d'altres sals.



Esquema 79. Acoblaments d'*o*-benzendisulfonimides amb olefines catalitzades per pal·ladi.

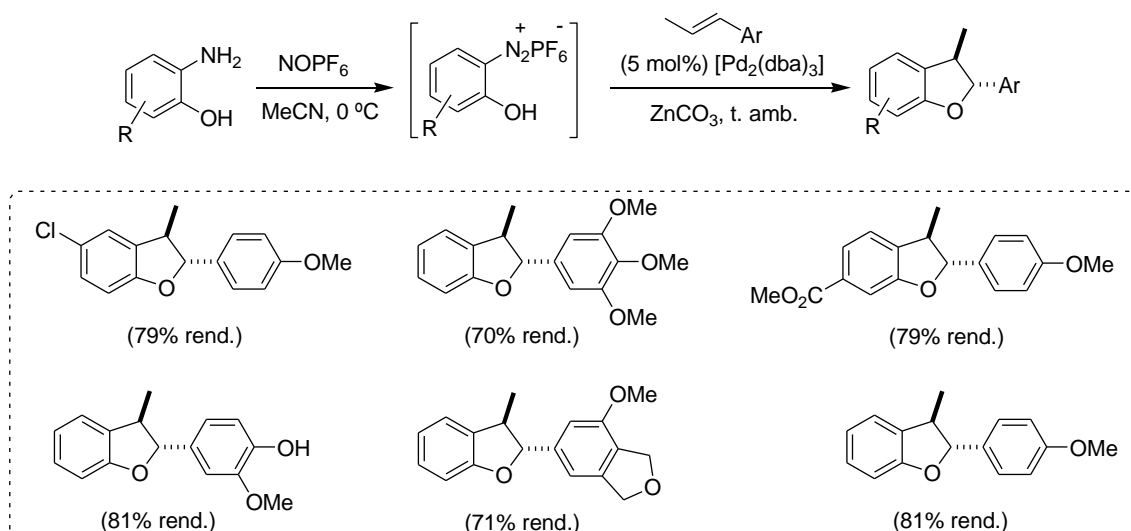
Una altra línia en què s'ha treballat és la generació *in situ* de les sals de diazoni en el medi de reacció, la qual cosa possibilita processos tàndem en què la diazotització i la reacció d'arilació es poden dur a terme sense aïllament de la sal. Fujiwara i col·l.¹⁰¹ van desenvolupar el primer treball d'arilació de l'estirè amb diferents amines aríliques en presència d'una sal de pal·ladi ([Pd(OAc)₂] o [Pd₂(dba)₃]). Un exemple recent és el que descriuen Sefkow i col·l.¹⁰² per a la síntesi de *trans*-dihydrobenzofurans a partir d'aminofenols substituïts i estirens (**Esquema 80**). Les sals de diazoni es van generar *in situ* utilitzant NOPF₆ en acetonitril a 0 °C.

⁹⁹ (a) Food, D. T. *Org. Synth.* **1943**, 2, 295. (b) Sengupta, S.; Sadhukhan, S. K.; Bhattacharyya, S. *Tetrahedron* **1997**, 53, 2213. (c) Colas, C.; Goeldner, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1357.

¹⁰⁰ (a) Artuso, E.; Barbero, M.; Degani, I.; Dughera, S.; Fochi, R. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3146. (b) Barbero, M.; Cadamuro, S.; Dughera, S. *Synthesis* **2008**, 3, 474.

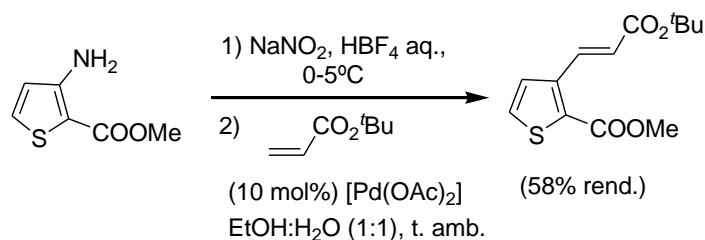
¹⁰¹ Akiyama, F.; Miyazaki, H.; Kaneda, K.; Teranishi, S.; Fujiwara, Y.; Abe, M.; Taniguchi, H. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2359.

¹⁰² Coy B., E. D.; Jovanovic, L.; Sefkow, M. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1976.



Esquema 80. Síntesi de *trans*-dihidrobenzofurans mitjançant la reacció de Matsuda-Heck.

Recentment el nostre grup d'investigació ha funcionalitzat derivats de tiofè i benzo[*b*]tiofè mitjançant la reacció entre les sals de diazoni dels corresponents anells heteroaromàtics i diferents olefines.¹⁰³ En el mateix treball s'ha assajat la formació *in situ* de la sal de diazoni i posterior reacció d'arilació amb bons resultats (**Esquema 81**).



Esquema 81. Procés *one-pot* per la síntesi de derivats del tiofè mitjançant una reacció de Matsuda-Heck.

El grup de Felpin¹⁰⁴ va trobar encara una estratègia millor per tal d'evitar l'aïllament de la sal de diazoni. Aquest nou procediment es basa en generar catalíticament *in situ* la sal de diazoni a mesura que avança la reacció. Amb la presència de ^tBuONO en el medi l'anilina es transforma en el corresponent hidroxidiazè com a intermedi el qual amb l'addició d'àcid metansulfònic (MeSO₃H) en quantitats catalítiques genera només quantitats subestequiomètriques de la sal de diazoni (**Esquema 82**).

¹⁰³ Raduán, M.; Padrosa, J.; Pla-Quintana, A.; Parella, T.; Roglans, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2003.

¹⁰⁴ Le Collanec, F.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2646.



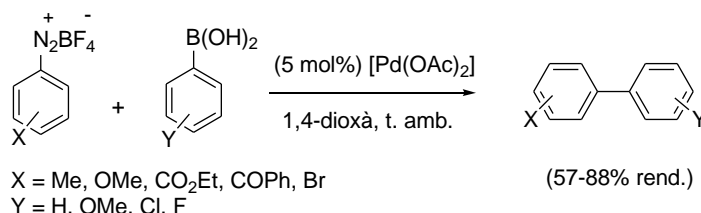
Esquema 82. Reacció de Matsuda-Heck a partir d'anilines sense aïllament previ de la sal de diazoni.

Tant el nostre grup d'investigació com altres grups els quals també treballen amb sals de diazoni com a agents arilants en reaccions de Matsuda-Heck han recollit els treballs realitzats al llarg dels anys amb aquests compostos en tres articles de revisió.¹⁰⁵

4.1.2.2. Ús de sals de diazoni en l'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura

Tot i que l'ús de les sals de diazoni en reaccions d'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura va ser molt posterior a la reacció de Matsuda-Heck, en els últims anys han esdevingut una alternativa sintètica valuosa als clàssics halurs i triflats orgànics.

L'any 1996 Genet i col.l.^{106a} van desenvolupar per primera vegada un sistema eficient per l'acoblament d'àcids arilborònics i sals de diazoni (**Esquema 83**). Van observar que les sals de diazoni oferien els mateixos avantatges que s'havien observat en la reacció de Matsuda-Heck, és a dir, que permetien condicions de reacció molt suaus i simples. Les reaccions van transcórrer de forma efectiva a temperatura ambient i sense necessitat de lligands fosfina ni base en el medi. Posteriorment, els mateixos autors van ampliar el camp d'aplicació de la metodologia a altres àcids aril i alquenilborònics.^{106b}



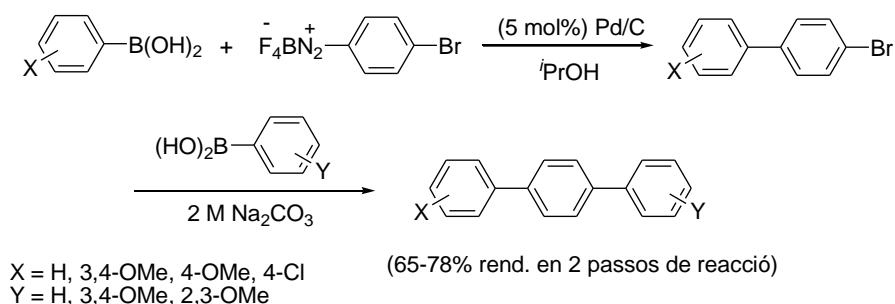
Esquema 83. Primeres reaccions d'acoblament creuat de Suzuki amb sals de diazoni.

Més recentment, Taylor i Felpin¹⁰⁷ van aconseguir bons rendiments en la síntesi de terfenils asimètrics mitjançant una doble reacció de Suzuki-Miyaura sota catalisi per pal·ladi (**Esquema 84**). Els autors van utilitzar el mateix sistema catalític de Pd/C emprat en les reaccions de Matsuda-Heck. El ser les sals de diazoni més reactives que els halurs es va poder realitzar el doble acoblament creuat quimioselectivament. Així, primer va tenir lloc la reacció entre una sal de diazoni i un àcid borònic i posteriorment entre l'halur arílic i un nou àcid borònic.

¹⁰⁵ (a) Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622. (b) Taylor, J. G.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1403. (c) Felpin, F.-X.; Nassar-Hardy, L.; Callonnec, F. L.; Fouquet, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2815.

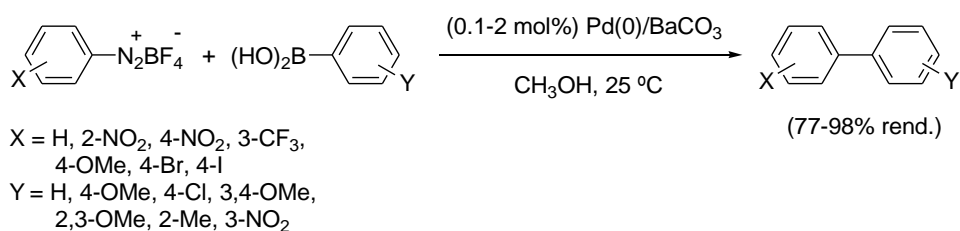
¹⁰⁶ (a) Darses, S.; Jeffery, T.; Genêt, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3857. (b) Darses, S.; Jeffery, T.; Brayer, J. L.; Demoute, J. P.; Genêt, J. P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 1095.

¹⁰⁷ Taylor, H. R.; Felpin, F.-X. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2911.



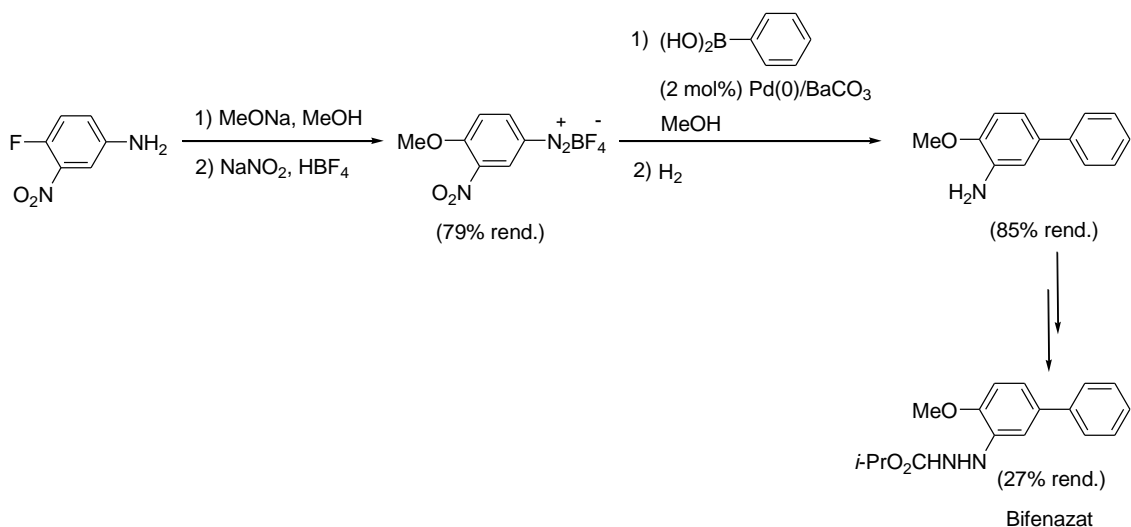
Esquema 84. Preparació de terfenils emprant un doble acoblament creuat de Suzuki-Miyaura.

El mateix grup de Felpin va trobar un sistema catalític heterogeni alternatiu al Pd/C format per Pd(0) suportat sobre carbonat de bari.^{108a} Amb aquest nou sistema catalític es va poder treballar amb quantitats de catalitzador inferiors al 5% molar, com és el cas de l'exemple anterior utilitzant Pd/C. Així, quantitats d'entre 0.1 a 2% molar de Pd(0)/BaCO₃ van ser suficients per obtenir bons rendiments dels productes d'acoblament creuat en condicions suaus de reacció. (**Esquema 85**).



Esquema 85. Reacció d'acoblament creuat entre diferents sals de diazoni i àcids arilborònics.

Aquest sistema catalític es va emprar per la síntesi del bifenazat, un acaricida eficaç contra les plagues dels àcars vermells europeus (**Esquema 86**).¹⁰⁸

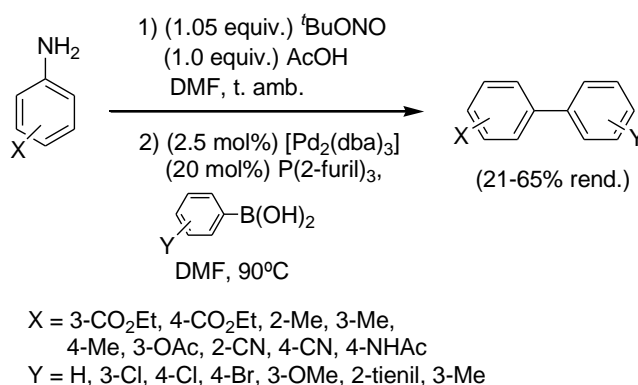


Esquema 86. Síntesi de bifenazat.

¹⁰⁸ (a) Felpin, F.-X.; Fouquet, E. *Adv. Synth.Catal.* **2008**, 350, 863. (b) Per un article de revisió recent, veure: Bonin, H.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 3063.

Un inconvenient important en aquest tipus de reaccions és la baixa eficiència catalítica del sistema emprat ja que generalment es necessiten elevades quantitats de catalitzador (5-10% molar). Per millorar aquest aspecte, alguns sistemes que havien donat excel·lents resultats en la reacció de Matsuda-Heck van ser posteriorment aplicats pels mateixos autors a la reacció d'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura (**Figura 19**, pàgina 183)^{90,109} D'aquesta manera, el sistema carbènic descrit per Andrus¹⁰⁹ va resultar ser altament eficaç en reaccions de Suzuki de sals de diazoni i àcid borònics utilitzant tetrahidrofuran com a dissolvent a temperatura ambient i amb càrregues del 0.1% de [Pd(OAc)₂]. D'altra banda, el sistema de Chen, Yang i col·l.⁹⁰ va requerir la presència d'un 1% del catalitzador en el medi.

El procés *one-pot* de diazotització i acoblament creuat de Suzuki ha estat àmpliament estudiat al llarg dels anys. Recentment, Wang i col·l.¹¹⁰ han desenvolupat una metodologia per tal d'acoblar satisfactòriament anilines i àcids arilborònics de diferent demanda estèrica i electrònica (**Esquema 87**).



Esquema 87. Acoblament creuat de Suzuki entre arilamines i àcids arilborònics mitjançant un procés *one-pot*.

Si ens centrem ara en el reactiu d'organobor, tradicionalment els organoborans utilitzats en la reacció de Suzuki han estat els àcids o èsters borònics. Els èsters arilborònics s'han emprat en reaccions de Suzuki amb sals de diazoni,¹¹¹ però requereixen condicions de reacció més dràstiques que pels àcids borònics: la presència de CsF com a base en el medi,^{111a} o bé reflux d'etanol.^{111b} Aquests derivats són compostos estables però menys reactius que els àcids borònics. Pel que fa als àcids borònics, aquests presenten una estabilitat variable: els àcids vinil, alquil i alquilborònics no són molt estables i la seva purificació no és senzilla. La solució a aquests problemes va aparèixer els anys seixanta amb la utilització dels organotrifluoroborats de potassi (RBF₃K).¹¹²

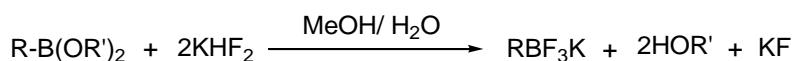
¹⁰⁹ Andrus, M. B.; Song, C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3761.

¹¹⁰ Mo, F.; Qiu, D.; Jiang, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 518.

¹¹¹ (a) Willis, D. M.; Strongin, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6271. (b) Jo, J. H.; Chi, C. J.; Höger, S.; Wegner, G.; Yoon, D. Y. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2681.

¹¹² Per a revisions, veure: (a) Darses, S.; Genêt, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313. (b) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichimica Acta* **2005**, 38, 49. (c) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 275.

Els organotrifluoroborats de potassi presenten importants avantatges respecte els àcids i èsters borònics. En primer lloc, es poden preparar fàcilment, en gran quantitat i són completament estables a l'aire i a la humitat, a diferència de molts compostos d'organobor. D'aquesta manera, es poden emmagatzemar indefinidament a temperatura ambient sense observar-se descomposició. La seva preparació, segons Vedejs i col·l.,¹¹³ és molt senzilla a partir dels corresponents àcids o èsters borònics per tractament amb KHF_2 en metanol aquós (**Esquema 88**). Aquest procediment és compatible amb molts grups funcionals.



Esquema 88. Preparació d'organotrifluoroborats de potassi.

Els àcids borònics formen estructures trimèriques anomenades boroxines. La gran estabilitat d'aquestes estructures cícliques s'explica pels efectes ressonants produïts pel parell d'electrons no compartit de l'oxigen que participa en l'anell format pels 6 enllaços B-O.¹¹⁴ Aquesta agregació no té lloc quan s'utilitzen organotrifluoroborats ja que aquests compostos són monomèrics i per tant, la determinació de la seva estequiometria és senzilla i no calen excessos de reactiu tal i com passa habitualment amb els àcids borònics. Finalment, en relació amb els èsters borònics, les reaccions amb organotrifluoroborats presenten una major economia d'àtoms, i la producció exclusiva de subproductes inorgànics presenta un avantatge important en la purificació dels productes obtinguts en les reaccions d'acoblament. Per recristal·lització amb acetonitril o acetona/dietil èter es poden aïllar els trifluoroborats purs, ja que les sals inorgàniques (KF , KHF_2) són insolubles en aquests dissolvents.

Pel que fa a altres característiques dels organotrifluoroborats cal destacar que generalment presenten una solubilitat elevada en dissolvents polars com ara metanol, acetonitril, acetona, DMF o DMSO; una solubilitat parcial en toluè, THF i aigua i insolubilitat en dissolvents no polars com ara clorur de metilè, dietil èter i hidrocarburs. Pel que fa a la puresa de les sals, es pot determinar fàcilment mitjançant RMN de ^{11}B i ^{19}F . L'espectre de ^{11}B presenta un quadruplet 1:3:3:1 de $\delta \sim -2.5$ a $+7$ ppm, corresponent a l'acoblament de l'àtom de bor als 3 àtoms de fluor equivalents (BF_3), indicant la substitució de l'àtom de bor. En l'espectre de ^{19}F s'observa un quadruplet 1:1:1:1 de $\delta \sim -160$ a -130 ppm, corresponent a l'acoblament del fluor amb el bor, el qual presenta un spin = 3/2.

Els organotrifluoroborats de potassi han trobat aplicació en nombroses reaccions catalitzades per metalls de transició,¹¹² entre les quals hi ha la reacció de Suzuki. Els primers exemples de reaccions de Suzuki emprant organotrifluoroborats de potassi van ser publicats per Genêt i col·l.¹¹⁵ l'any 1997. Aquests autors van demostrar que la reacció entre diversos

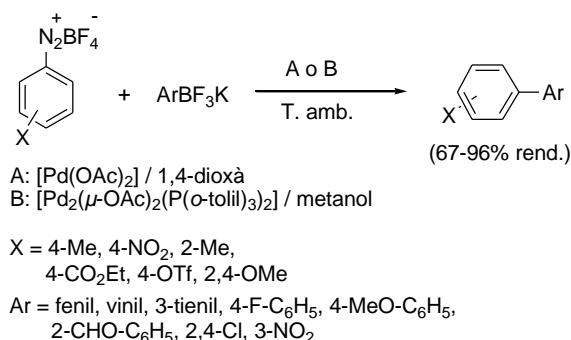
(d) Stefani, H. A.; Cella, R.; Vieira, A. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3623. (e) Darses, S.; Genêt, J. P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288. (f) Molander, G. A.; Canturk, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240.

¹¹³ Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020.

¹¹⁴ Snyder, H. R.; Kuck, J. A.; Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 105.

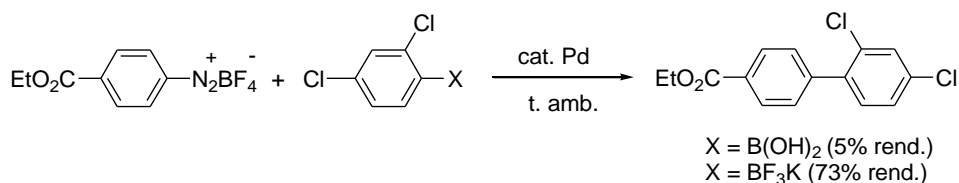
¹¹⁵ Darses, S.; Genêt, J. P.; Brayer, J. L.; Demoute, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4393.

ariltrifluorborats i sals d'arildiazoni transcorria amb rendiments elevats a temperatura ambient i en absència de base en el medi, utilitzant dos sistemes catalítics diferents de pal·ladi (**Esquema 89**).



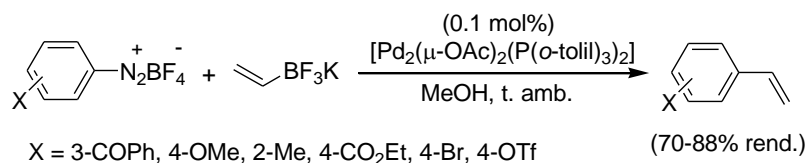
Esquema 89. Acoblament creuat de Suzuki entre sals de diazoni i ariltrifluorborats.

En aquestes reaccions es va demostrar que la reactivitat dels ariltrifluorborats era superior a la dels àcids borònics corresponents, sobretot en treballar amb substrats impeditos (**Esquema 90**).



Esquema 90. Comparativa de les reactivitats entre ariltrifluorborats i àcids borònics.

Posteriorment, Genêt i col·l.^{116,117} van estendre la metodologia a alqueniltrifluorborats de potassi, entre els quals el viniltrifluorborat de potassi va resultar ser un agent vinilant molt eficaç per a les sals de diazoni, obtenint-se bons rendiments d'estirens fins i tot amb baixes càrregues de catalitzador (0.1% molar) (**Esquema 91**).¹¹⁷



Esquema 91. Vinilació de sals de diazoni.

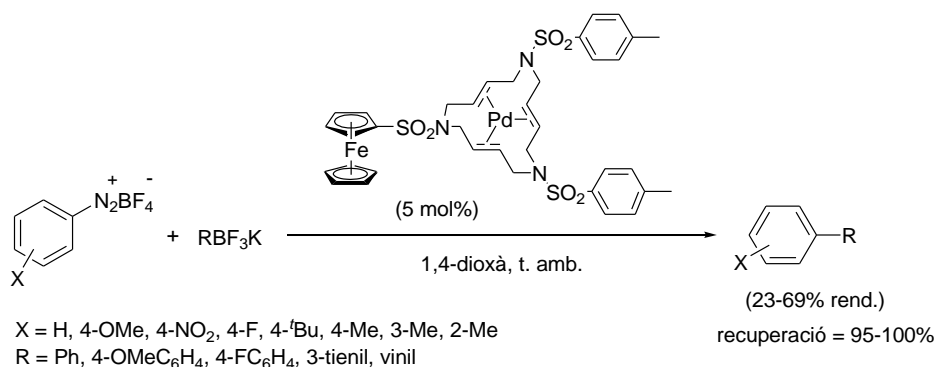
Aquest acoblament també es va aplicar per primera vegada a (polifluorofenil)trifluorborats de potassi.¹¹⁸ Val a dir, que els rendiments obtinguts pels biarils van ser moderats en comparació als obtinguts amb derivats no fluorats, a causa de la menor reactivitat i estabilitat que presentaven els derivats fluorats.

¹¹⁶ Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875.

¹¹⁷ Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5045.

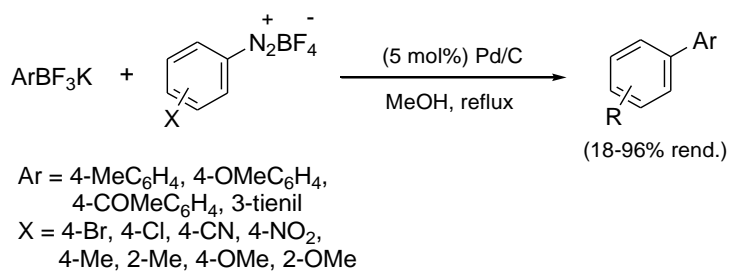
¹¹⁸ Frohn, H.-J.; Adonin, N. Y.; Bardin, V. V.; Starichenko, V. F. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 117, 115.

El nostre grup de recerca també va aconseguir l'acoblament creuat entre diferents sals de diazoni i organotrifluoroborats de potassi mitjançant el mateix catalitzador de pal·ladi utilitzat en les reaccions de Matsuda-Heck,⁸⁷ el qual es va recuperar inalterat mitjançant cromatografia en columna i per tant, fou reutilitzable (**Esquema 92**).¹¹⁹ La naturalesa electrònica dels substituents de les sals de diazoni no va afectar ni el rendiment de la reacció ni la recuperació del catalitzador, però els efectes estèrics dels substituents en la posició *orto* de la sal de diazoni podria ser la causa del baix rendiment obtingut en aquests casos concrets.



Esquema 92. Acoblament creuat de Suzuki catalitzat pel complex macrocíclic triolefínic de Pd(0).

Més recentment, Varnedoe i col·l.¹²⁰ han optimitzat l'obtenció de biarils per mitjà d'acoblament creuats entre sals de tetrafluoroborat de diazoni amb organotrifluoroborats de potassi a reflux de metanol i, com a sistema catalític Pd/C (**Esquema 93**). Amb totes les sals de diazoni assajades s'han obtingut elevats rendiments del producte d'acoblament, excepte pel tetrafluoroborat 2-metilbenzendiazoni on no es va superar el 18%.

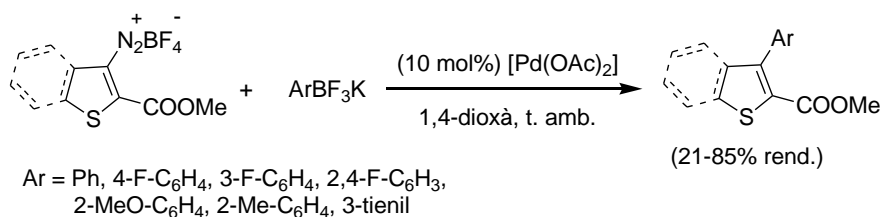


Esquema 93. Reaccions d'acoblament creuat estudiades pel grup de Varnedoe.

Com en el cas de la reacció de Matsuda-Heck, el nostre grup de recerca ha posat a punt un procediment per la funcionalització de la posició 3 del tiofè i benzo[*b*]tiofè mitjançant l'acoblament creuat de Suzuki, emprant [Pd(OAc)₂] com a sistema catalític (**Esquema 94**).¹⁰³

¹¹⁹ Masllorens, J.; González, I.; Roglans, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 158.

¹²⁰ Varnedoe, L. S.; Angel B. D.; McClellan, J. L.; Hanna, J. M. *Lett. Org. Chem.* **2010**, 7, 1.



Esquema 94. Síntesi de derivats de tiofè i benzo[b]tiofè mitjançant acoblament de Suzuki.

Molts dels processos sintètics per a la preparació de productes naturals són portats a terme en el si de dissolvents orgànics. Tot i això, la natura és capaç de sintetitzar aquests compostos utilitzant només aigua. Durant les últimes dues dècades hi ha hagut un augment de l'interès per la utilització de l'aigua com a dissolvent en moltes reaccions de catàlisi homogènia.¹²¹ Les raons que justifiquen el medi de reacció aquós són bàsicament el seu baix cost, la seva nul·la toxicitat, la fàcil manipulació, els beneficis mediambientals i la seguretat en el laboratori.

A la bibliografia es troben descrites reaccions de Heck i de Suzuki utilitzant aigua com a dissolvent on s'empren catalitzadors de pal·ladi contenint lligands hidrofílics a la seva estructura. Aquests lligands donen solubilitat al catalitzador en medi aquós afavorint d'aquesta manera el procés. Aquesta estratègia té però l'inconvenient de la síntesi dels lligands que moltes vegades resulta ser llarga i feixuga. Així doncs, l'ús d'una sal de pal·ladi lliure de lligands i soluble en aigua seria una bona alternativa en reaccions de Heck i Suzuki.

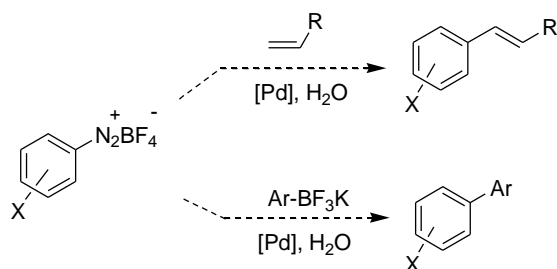
¹²¹ Per articles de revisió seleccionats, veure: (a) Herrmann, W. A.; Kohlpaintner, C. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1524. (b) Lindstrom, U. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751. (c) Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095. (d) Shaughnessy, K. H. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 643. (e) Lamblin, M.; Nassar-Hardy, L.; Hierso, J. C.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 33.

4.2. Objectius

Tenint en compte els precedents descrits a l'apartat anterior, l'objectiu principal que ens vam plantejar en aquest capítol de la tesi va ser:

1. Estudi de reaccions de Matsuda-Heck i d'acoblament creuat de Suzuki emprant sals de diazoni en medi aquós

Donat que les sals de diazoni, els acrilats i els organotrifluoroborats de potassi se solubilitzen generalment en aigua, i ja que a la bibliografia no es troben precedents de reaccions de Heck i Suzuki en medi totalment aquós emprant aquests tipus de substrats, ens vam proposar l'estudi d'aquests processos. Per tal de desenvolupar un procés el màxim de senzill i robust es va pretendre utilitzar complexos de pal·ladi senzills i el menor nombre possible d'additius en el medi de reacció.



4.3. Resultats i discussió

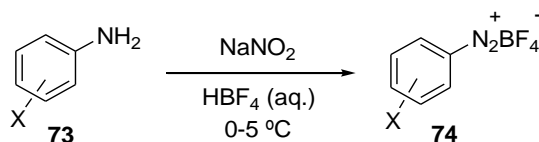
4.3.1. Reacció de Matsuda-Heck en medi aquós

A la *Introducció* s'han comentat els avantatges de les sals de diazoni com a alternativa als halurs d'aril en reaccions de formació d'enllaços C-C sota catàlisi per pal·ladi. Un d'aquests avantatges és la seva alta reactivitat, així com també les suaus condicions de temperatura a les que té lloc la reacció. De la mateixa manera també s'han explicat els avantatges d'utilitzar aigua com a dissolvent de la reacció. Així, en primer lloc ens vam proposar estudiar la reacció de Matsuda-Heck utilitzant sals de diazoni aríliques com a components electròfils i diferents olefines sota catàlisi per pal·ladi en medi totalment aquós.

4.3.1.1. Preparació de les sals de diazoni

Primer de tot calia preparar les sals de diazoni que s'utilitzarien en els processos. La diazotització es va dur a terme mitjançant un dels mètodes descrits a la bibliografia, basat en el tractament de les corresponents anilines comercials **73** amb nitrit sòdic i àcid fluorobòric (HBF₄) amb el que es genera l'ió tetrafluoroborat, que estabilitza la sal i permet aïllar-la en forma seca.^{81b,c} D'aquesta manera els tetrafluoroborats d'arildiazoni corresponents es poden emmagatzemar durant setmanes a -20°C. A la **Taula 14** es mostren les sals de diazoni que es varen preparar, contenint substituents de diferent naturalesa electrònica (amb grups donadors i acceptors d'electrons) i també contenint substituents en diferents posicions (*orto*- o *para*-) per tal d'avaluar-ne l'efecte estèric en el procés de formació d'enllaços C-C. En tots els casos es van obtenir les sals de diazoni amb bons rendiments.

Taula 14. Preparació dels tetrafluoroborats d'arildiazoni **74a-f**.

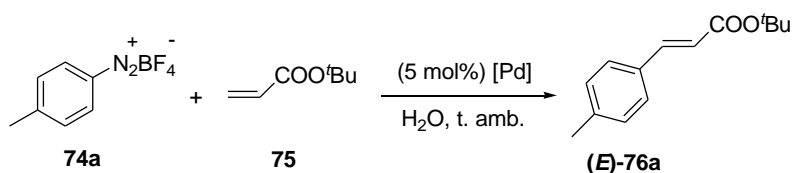


Entrada	Anilina, 73	Rendiment, 74 (%)
1	73a (4-Me)	74a , 73
2	73b (4-OMe)	74b , 72
3	73c (4-NO ₂)	74c , 90
4	73d (4-F)	74d , 73
5	73e (2-Me)	74e , 92
6	73f (4-COMe)	74f , 33

4.3.1.2. Optimització de les condicions de reacció de Matsuda-Heck

El nostre objectiu principal era trobar un catalitzador de pal·ladi senzill, assequible comercialment, que no estigués estabilitzat per cap lligand sofisticat i capaç de catalitzar acoblaments creuats en medi aquós. Així doncs, es va dur a terme la reacció entre la sal de diazoni **74a** i l'acrilat de *tert*-butil **75** en medi aquós utilitzant diferents catalitzadors de pal·ladi lliures de fosfines i sense l'addició de base. Es va fer servir un excés de l'olefina (sal de diazoni/olefina: 1/1.6) tot seguint les condicions optimitzades i utilitzades anteriorment pel nostre grup d'investigació.⁸⁷ Les diferents reaccions es van dur a terme a temperatura ambient. D'aquesta manera, el seguiment de la reacció es va fer mitjançant el despreniment de nitrogen generat per reacció de la sal de diazoni, donant-se la reacció per acabada en cessar l'evolució. Es va observar també que la reacció es podia dur a terme en atmosfera oberta sense afectar al procés. Els resultats obtinguts es mostren a la **Taula 15**.

Taula 15. Optimització de les condicions de reacció: elecció dels sistema catalític.



Entrada	Catalitzador	Temps reacció (h) ^a	Rend. (<i>E</i>)-76a (%)
1	[PdCl ₂]	8	76
2	[Pd(OAc) ₂]	8	42
3	[Pd(OAc) ₂]	13	68
4	[Pd(CF ₃ COO) ₂]	7.5	52
5	[PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂]	7.5	89
6 ^b	[PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂]	8.5	54
7	[Pd(dba) ₂]	7.5	7
8	[Pd(dba) ₂]	50	22
9 ^c	[Pd(dba) ₂]	42	0
10	-	8	0

^a Les reaccions es van seguir per despreniment de nitrogen acoblant al sistema un bombollejador. ^b 1% molar de catalitzador [PdCl₂(CH₃CN)₂]. ^c Escalfant la reacció a 60°C.

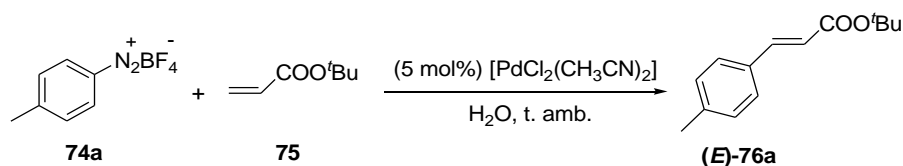
En primer lloc es va dur a terme la reacció de Matsuda-Heck emprant diferents fonts de pal·ladi(II). Així amb el catalitzador de [PdCl₂] al cap de 8 hores de reacció es va obtenir (*E*)-76a amb un bon rendiment del 76% (entrada 1, **Taula 15**). Quan es va dur a terme la reacció

emprant $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ com a catalitzador, ni deixant la reacció fins a esgotar el despreniment de nitrogen (8 hores) ni deixant-la més temps per tal d'assegurar la finalització del procés, no es va superar el 68% de rendiment (entrades 2 i 3, **Taula 15**). També es va provar un sistema catalític fluorat com és el $[\text{Pd}(\text{CF}_3\text{COO})_2]$ amb el que es va obtenir el producte desitjat (**E-76a**) amb un rendiment moderat del 52% (entrada 4, **Taula 15**). Un altre font de pal·ladi(II) va ser el $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ amb el que emprant una càrrega del 5% molar va ser suficient per obtenir el producte (**E-76a**) amb un 89% de rendiment (entrada 5, **Taula 15**). Per tal de comparar l'eficiència del catalitzador es va baixar la quantitat utilitzada a un 1% molar, però el rendiment va ser menor (entrada 6, **Taula 15**).

Per altra banda, per tal de provar la reacció amb una font de pal·ladi(0) es va utilitzar el $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$. Quan es va dur a terme l'acoblament de la sal de diazoni i l'acrilat de *tert*-butil es va obtenir tant sols un 7% de rendiment de (**E-76a**) el cap 7 hores i 30 minuts de reacció (entrada 7, **Taula 15**). Per tal de millorar el resultat es va deixar la reacció més de 2 dies a temperatura ambient però només es va arribar al 22% de rendiment (entrada 8, **Taula 15**). La causa del baix rendiment del derivat benzènic amb l'ús de $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ pot ser degut a la baixa solubilitat del complex de Pd en aigua. Per tal de millorar la solubilitat del catalitzador es va escalfar la reacció fins a 60°C però llavors el resultat va ser nul completament (entrada 9, **Taula 15**). Finalment, una prova en blanc en absència de sal de pal·ladi no va donar el producte final, tal com era d'esperar (entrada 10, **Taula 15**).

Per tant, de tots els catalitzadors assajats per la reacció de Matsuda-Heck el que millors resultats va donar va ser el $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ utilitzant una càrrega del 5% molar.

Tot i que en un principi es va fer servir una relació de sal de diazoni/olefina de 1/1.6 es va voler optimitzar la relació de reactius de partida. A la **Taula 16** es mostren els resultats obtinguts en cada cas.

Taula 16. Optimització de les condicions de reacció: relació de substrats.

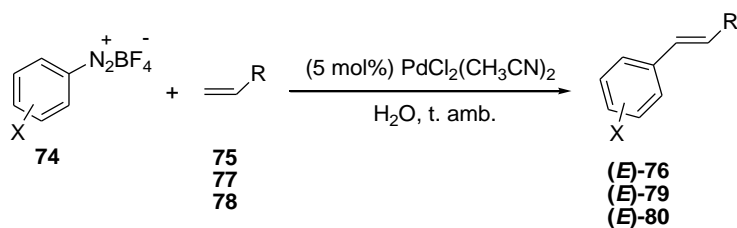
Entrada	Relació (74a / 75)	Temps reacció (h)	Rend. (E)-76a (%)
1	1 / 1.6	7.5	89
2	1 / 1	7.5	67
3	1 / 1.2	7.5	66
4	1.2 / 1	8	27

Amb la relació de substrats utilitzada fins al moment, 1/1.6 de la sal de diazoni **74a** i de l'acrilat de *tert*-butil **75** respectivament, el rendiment del producte va ser gairebé del 90% després d'aïllar-lo per cromatografia en columna (entrada 1, **Taula 16**). Quan es va dur a terme la reacció amb una relació equimolar dels reactius de partida es va obtenir el producte desitjat amb un 67% de rendiment (entrada 2, **Taula 16**). En augmentar lleugerament la proporció d'olefina respecte la sal de diazoni no es va observar cap millora en el resultat (entrada 3, **Taula 16**). Finalment, quan es va provar amb un lleuger excés de la sal de diazoni es va obtenir el resultat més desfavorable de tots els casos (entrada 4, **Taula 16**).

Per tant, després de dur a terme la reacció de Matsuda-Heck amb diferents catalitzadors i diferents relacions de la sal de diazoni **74a** i l'olefina **75** en el si d'aigua a temperatura ambient, podem dir que les millors condicions van ser emprant $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ com a catalitzador i una relació de **74a/75** de 1/1.6.

4.3.1.3. Abast de la reacció de Matsuda-Heck utilitzant aigua com a dissolvent

Després del procés d'optimització de les condicions de reacció es va dur a terme la reacció de Matsuda-Heck entre diferents tetrafluoroborats d'arildiazoni i olefines (**Taula 17**).

Taula 17. Reacció de Matsuda-Heck utilitzant diferents substrats.

Entrada	74 (X)	R	Temps reacció	Rend. Producte (%)
1	74b (4-OMe)	75 (COO ^t Bu)	5 h	(E)-76b (81)
2	74c (4-NO ₂)	75 (COO ^t Bu)	1.5 h	(E)-76c (96)
3	74d (4-F)	75 (COO ^t Bu)	1.5 h	(E)-76d (99)
4	74e (2-CH ₃)	75 (COO ^t Bu)	7 h	(E)-76e (69)
5	74a (4-CH ₃)	77 (Ph)	3 h	(E)-79a (55)
6	74d (4-F)	77 (Ph)	7 h	(E)-79d (28)
7	74b (4-OMe)	78 (PO(OEt) ₂)	2 h	(E)-80b (66)

Pel que fa a la naturalesa de les diferents olefines utilitzades es va observar que els millors resultats es van obtenir emprant l'acrilat de *tert*-butil. En tots els casos els productes corresponents **(E)-76** es van obtenir amb rendiments d'entre el 80 i al 100% i en temps de reacció curts (entrades 1, 2 i 3, **Taula 17**). Fins i tot partint del tetrafluoroborat de 4-nitrobenzendiazoni **74c**, amb la que existeixen diversos precedents a la bibliografia on s'obtenen només productes de descomposició, es va obtenir un rendiment quasi quantitatiu del producte final. Per altra banda, es va poder veure que quan la sal de diazoni presentà substituents en posició *orto*- sobre l'anell benzènic, **74e**, el rendiment va disminuir només lleugerament (entrada 4, **Taula 17**).

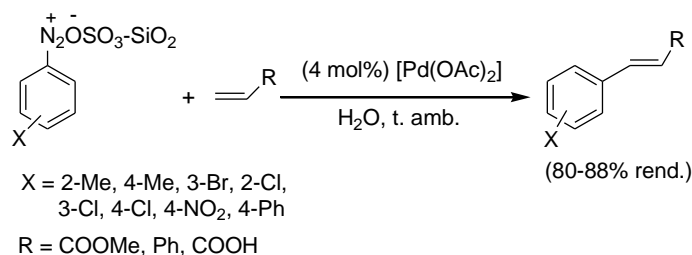
L'estudi es va ampliar utilitzant l'estirè com a sistema olefínic. En aquest cas es van obtenir resultats moderats dels productes desitjats (entrades 5 i 6, **Taula 17**).

Finalment, quan es va portar a terme la reacció entre la sal de diazoni **74b** i el vinilfosfonat de dietil **78** es va sintetitzar el derivat **(E)-80b** amb bon rendiment (entrada 7, **Taula 17**).

En tots els casos la reacció va ser altament regio i estereoselectiva, obtenint-se com a únic producte de la reacció d'arilació l'olefina 1,2-disubstituída amb estereoquímica *trans*.

Actualment, el nostre grup de recerca treballa en l'ampliació d'aquest estudi utilitzant altres sals de diazoni i olefines. Cal destacar que mentre estàvem finalitzant els resultats descrits en

aquest capítol de la tesi, Zarei i col-l.¹²² van descriure un mètode eficient per a la reacció de Matsuda-Heck en medi aquós i a temperatura ambient. Es va dur van dur a terme l'arilació entre sals de diazoni suportades en sílica i diferents alquens en presència de quantitats catalítiques de $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$, obtenint els productes desitjats amb bons rendiments i temps de reacció curts. Cal destacar que aquest tipus de sals de diazoni s'han d'utilitzar recentment sintetitzades ja que els autors demostren que el cap de poques hores la seva reactivitat disminueix, sobretot les sals amb grups electrodonadors, fet que no passa amb les sals de diazoni que s'han emprat en els nostres casos (**Esquema 95**).



Esquema 95. Reacció de Matsuda-Heck en medi aquós.

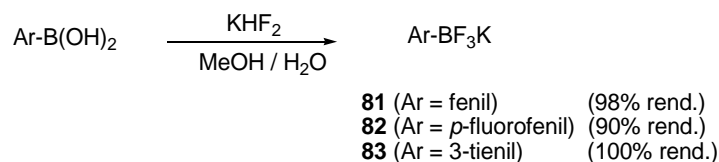
4.3.2. Reacció d'acoblament creuat de Suzuki en medi aquós

En l'apartat anterior s'ha vist que emprant sals de diazoni com a agents arilants en la reacció de Matsuda-Heck treballant en condicions molt suaus de reacció i utilitzant l'aigua com a dissolvent s'han obtingut bons rendiments dels productes finals. Aquest fet ens va fer plantejar la possibilitat d'estudiar la reacció de Suzuki amb sals de diazoni aromàtiques i heteroaromàtiques emprant les mateixes condicions de reacció.

Per altra banda, tal com s'ha comentat a la *Introducció* d'aquest capítol, els organotrifluoroborats de potassi (RBF_3K) presenten major estabilitat i reactivitat que els àcids borònics. Per tant, vam decidir dur a terme la reacció d'acoblament creuat de Suzuki entre aquests compostos i sals de diazoni.

En primer lloc, calia preparar els organotrifluoroborats de potassi. Els derivats arílics i heteroarílics es van preparar segons el mètode descrit per Vedejs i col-l,¹¹³ i lleugerament modificat posteriorment per Genêt i col-l.¹¹⁶ que consisteix en la reacció de l'àcid borònic corresponent amb KHF_2 en metanol aquós i a temperatura ambient. Els rendiments obtinguts van ser bons en tots els casos tal i com es mostren a l'**Esquema 96**.

¹²² Zarei, A.; Khazdooz, L.; Pirisedigh, A.; Hajipour, A. R.; Seyedjamali, H.; Aghaei, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4554.



Esquema 96. Preparació dels organotrifluoroborats de potassi (ArBF₃K).

A més d'aquests organotrifluoroborats de potassi també se'n van fer servir d'altres els quals vam adquirir comercialment ja que no disposàvem de l'àcid borònic corresponent en el nostre laboratori i també pel seu baix cost econòmic (**Figura 20**).

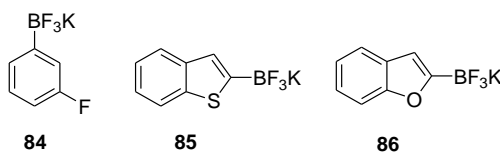
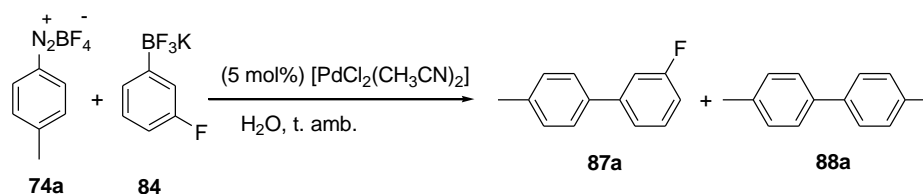


Figura 20. Organotrifluoroborats de potassi comercials amb el que el nostre grup ha treballat.

4.3.2.1. Optimització de les condicions de reacció

Un cop preparats els trifluoroborats de potassi, el pas següent va ser estudiar l'activitat catalítica de [PdCl₂(CH₃CN)₂] en la reacció de Suzuki amb aquests substrats emprant sals de diazoni i en medi aquós. Primer de tot va ser necessari realitzar un estudi de la relació òptima dels substrats de reacció. Es va escollir com a model la reacció entre el tetrafluoroborat de 4-metilbenzendiazoni **74a** i el (3-fluorofenil)trifluoroborat de potassi. Les reaccions es van seguir mitjançant el despreniment del nitrogen gas degut a la reacció de la sal de diazoni.

Taula 18. Optimització de les condicions de reacció: relació de substrats.


Entrada	Relació (74a / 84)	Temps reacció	Rend. 87a (%)	Rend. 88a (%) ^a
1	1 / 1.2	1.5 h	11	14
2	1.2 / 1	1.5 h	60	20
3	1.2 / 1	17 h	57	18
4	1.5 / 1	1.5 h	51	15
5 ^b	1.2 / 1	1.5 h	72	23
6	1.2 / 1	24 h	0	0

^a El rendiment de **88a** es va calcular a partir de la sal de diazoni, tenint en compte tots els mmols inicials de **74a** tot i sabent que part d'ells reaccionaven per formar el producte d'acoblament creuat **87a**. ^b 10% molar de catalitzador [PdCl₂(CH₃CN)₂].

A la **Taula 18** es mostra l'optimització de la relació de substrats (**74a/84**) utilitzant un 5% molar del catalitzador de pal·ladi. Quan es va dur a terme la reacció amb un lleuger excés de l'organotrifluoroborat de potassi **84** es va obtenir el producte d'acoblament creuat amb un baix rendiment. També es va observar la presència del subproducte d'homoacoblament de la sal de diazoni (entrada 1, **Taula 18**).

Per tal de millorar el rendiment es va provar d'afegir un lleuger excés de la sal d'arildiazoni **74a**. Al cap d'1 hora i 30 minuts la reacció va finalitzar donant un rendiment del 60% del producte desitjat **87a**. Novament es va poder observar el subproducte d'homocoblament **88a** amb un rendiment del 20% (entrada 2, **Taula 18**). Seguidament es va dur a terme la reacció amb la mateixa relació de substrats però deixant-la evolucionar durant 17 hores per veure si s'observava una millora del procés, però es va obtenir el bifenil **87a** amb un rendiment del mateix ordre (57%) (entrada 3, **Taula 18**). Es va augmentar la proporció de **74a/84** fins a 1.5/1 per tal de valorar-ne els resultats però el rendiment obtingut va ser només del 51%. Com en els casos anteriors, es va obtenir el subproducte **88a** (entrada 4, **Taula 18**).

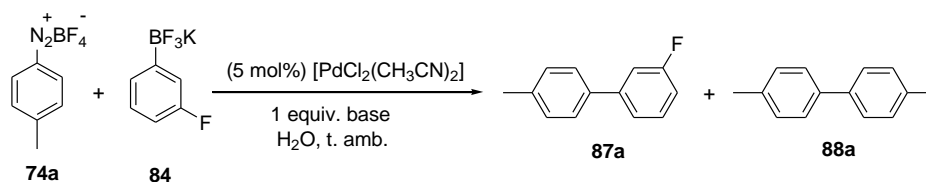
Per altra banda, es va augmentar la càrrega del catalitzador fins a un 10% molar (entrada 5, **Taula 18**). Amb aquestes condicions es va aconseguir millorar el rendiment de la reacció obtenint-ne un 72% del producte d'acoblament creuat **87a**. El producte d'homoacoblament de **88a** es va continuar obtenint, tot i que amb un rendiment del mateix ordre que en les proves anteriors.

Finalment, per tal de corroborar l'activitat catalítica de $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$ es va fer una prova en blanc sense l'addició del catalitzador en el medi. Tal com era d'esperar, el resultat de la reacció va ser nul (entrada 6, **Taula 18**).

Com que el millor resultat de rendiment del producte d'acoblament creuat va ser utilitzant una relació sal de diazoni/trifluoroborat de potassi de 1.2/1, les següents reaccions es van dur a terme amb aquestes proporcions.

Un altre aspecte que vàrem avaluar va ser l'efecte d'una base en el medi de reacció. A la **Taula 19** es mostren els resultats obtinguts amb l'addició de dos bases diferents tals com l'acetat sòdic i el carbonat càlcic, bases que s'ha demostrat que minimitzen la degradació de les sals de diazoni i poden millorar els rendiments de les reaccions d'acoblament de Suzuki-Miyaura.

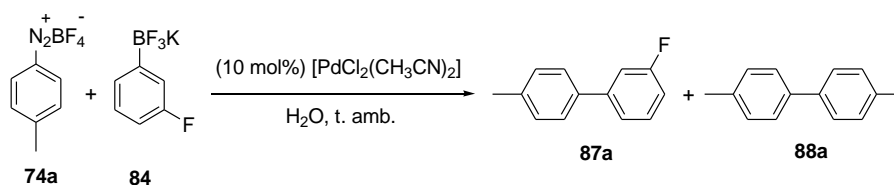
Taula 19. Optimització de les condicions de reacció: addició d'una base.



Entrada	Base	Temps reacció	Rend. 87a (%)	Rend. 88a (%)
1	$\text{NaOAc} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	1.5 h	16	24
2	CaCO_3	30 min	23	28

Quan a la reacció de Suzuki-Miyaura es va afegir un equivalent de la base hidratada $\text{NaOAc} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ es va obtenir un rendiment molt més baix del producte d'acoblament creuat **87a** (16%) (entrada 1, **Taula 19**). Amb l'ús d'una altra base com va ser el CaCO_3 no es va millorar el resultat ja que es va obtenir només un 23% del producte desitjat **87a** (entrada 2, **Taula 19**). Per tant, l'addició d'una base en el medi de reacció no va millorar el resultat i es va decidir obviar-la.

En totes les reaccions portades a terme fins al moment, a més d'obtenir el producte desitjat d'acoblament entre la sal de diazoni i el trifluoroborat de potassi també es va obtenir com a subproducte l'homoacoblament de la sal de diazoni. Amb la intenció de minimitzar-ne la formació d'aquest últim, es va estudiar l'ordre d'addició dels reactius de partida (**Taula 20**).

Taula 20. Optimització de les condicions de reacció: ordre d'addició dels substrats de partida.


Entrada ^a	Ordre d'addició	Temps reacció	Rend. 87a (%)	Rend. 88a (%)
1	84 sobre 74a	2 h	50	25
2	74a sobre 84	1 h	54	19

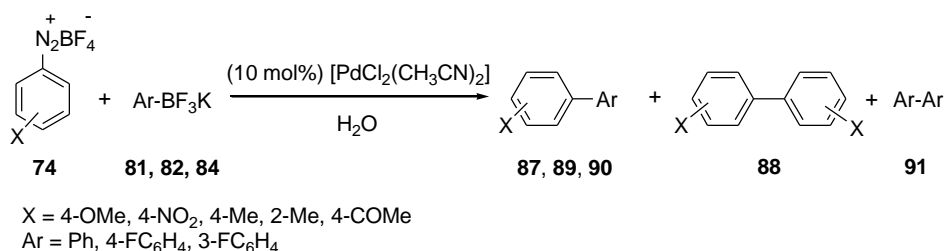
^a 84 i 74a es van dissoldre en 4 mL d'aigua cadascun d'ells.

Es va pensar en no afegir tots els components de la reacció al mateix temps en el baló de reacció i per tant, es va estudiar l'efecte de l'addició lenta dels reactius utilitzant una bomba de xeringa. Tal i com es mostra a la **Taula 20** ni el fet d'addicionar el trifluoroborat de potassi sobre la sal de diazoni (entrada 1, **Taula 20**) ni a l'inversa variant l'ordre d'addició (entrada 2, **Taula 20**) va conduir a una millora del rendiment del producte desitjat **87a** ni a una reducció del producte d'homoacoblament de la sal de diazoni **88a**.

Un altre aspecte que es va estudiar va ser l'efecte de la dilució afegint el doble de volum d'aigua en el baló de reacció el qual contenia tots els substrats de partida. El procés no es va millorar ja que es van obtenir rendiments tant del producte desitjat com de l'homoacoblament de la sal de diazoni del mateix ordre.

4.3.2.2. Abast de la reacció de Suzuki utilitzant aigua com a dissolvent

Arribats en aquest punt, amb les millors condicions de reacció a les mans (10% del catalitzador $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$, un lleuger excés de sal de diazoni, sense addició de base, en aigua i a temperatura ambient), ens vam plantejar estudiar l'abast del procés variant tant la sal de diazoni com el trifluoroborat de potassi i avaluant tant substrats arílics com heteroarílics. A la **Taula 21** es mostren els resultats obtinguts emprant diferents sals de diazoni i ariltrifluoroborats de potassi.

Taula 21. Reacció de Suzuki amb sals de diazoni i ariltrifluoroborats de potassi.


Entrada	74 (X)	Ar- BF ₃ K	T (°C)	Temps reacció	Rend. producte acoblament creuat (%)	Rend. productes homoacoblament (%)
1 ^{a,b}	4-OMe 74b		45	1.15 h	 89b (24)	 88b (16) 91a (13)
2	4-NO ₂ 74c	81	t. amb.	45 min	 89c (44)	 88c (51)
3 ^{a,b}	4-OMe 74b		45	1.5 h	 90b (21)	 88b (19)
4	4-Me 74a	82	t. amb.	3 h	 90a (66)	 88a (26)
5 ^b	4-COMe 74f		45	1.5 h	 87f (47)	 88f (40) 91b (20)
6	4-Me 74a	84	t. amb.	1.75 h	 87a (72)	 88a (23)
7	4-NO ₂ 74c	84	t. amb.	1.5 h	 87c (42)	 88c (73)
8	2-Me 74e	84	t. amb.	1.75 h	 87e (0)	

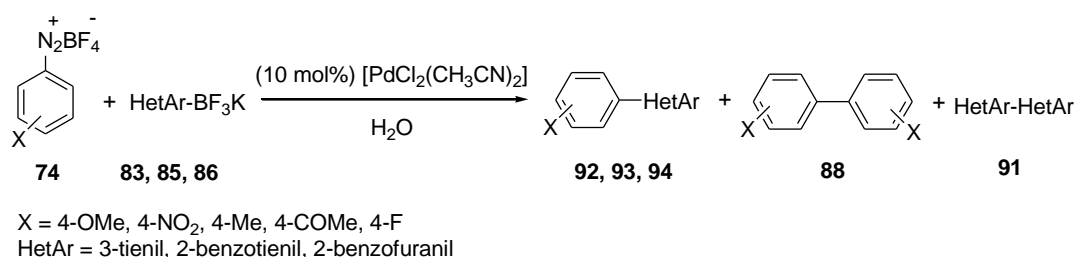
^a Amb un 5% molar de [PdCl₂(CH₃CN)₂]. ^b Compostos preparats per Arnau Call, estudiant de llicenciatura, sota la supervisió de la doctoranda.

Quan es va dur a terme la reacció d'acoblament creuat de Suzuki amb una sal de diazoni rica (**74b**) i una de pobra electrònicament (**74c**) i el feniltrifluoroborat de potassi **81**, tot i que els rendiments dels productes desitjats van ser inferiors al 45%, la sal de diazoni deficient en electrons va ser la que va donar millor resultat (comparar entrades 1 i 2, **Taula 21**). En el cas d'emprar el 4-fluorofeniltrifluoroborat de potassi **82**, i la mateixa sal de diazoni rica en electrons **74b** el rendiment

obtingut va ser només del 21% (entrada 3, **Taula 21**). Amb l'ús d'una altra sal de diazoni amb un substituent alquílic en posició *para*, com la **74a**, es va millorar considerablament el resultat arribant fins al 66% de rendiment del producte d'acoblament creuat (entrada 4, **Taula 21**). Finalment la reacció entre l'ariltrifluoroborat de potassi **84** amb la posició *meta* substituïda per un fluor i diferents sals de diazoni substituïdes en la posició *para* va donar rendiments de moderats a bons, arribant al 72% quan es va emprar la sal de diazoni rica en electrons **74a** (entrades 5, 6 i 7, **Taula 21**). Però quan es va utilitzar la sal de diazoni amb un substituent metil a la posició *orto* el procés no va tenir lloc, possiblement a causa de l'efecte estèric d'aquest. En general es pot veure que les reaccions van requerir temps de reacció molt curts i temperatures baixes, ja sigui a temperatura ambient o en alguns casos escalfant només fins a 45 °C.

Tot seguit vàrem estendre la metodologia a diferents heteroariltrifluoroborats de potassi. Els resultats obtinguts es mostren a la **Taula 22**.

Taula 22. Reacció de Suzuki amb sals de diazoni i heteroariltrifluoroborats de potassi.



Entrada	74 (X)	HetAr-BF ₃ K	T (°C)	Temps reacció	Rend. producte acoblament creuat (%)	Rend. productes homoacoblament (%)
1	4-OMe 74b		t. amb.	1.5 h		
2	4-Me 74a	83	t. amb.	1 h		
3	4-COMe 74f	83	t. amb.	1.5 h		
4	4-F 74d	83	45	1 h		
5 ^a	4-Me 74a		45	45 min		
6 ^a	4-Me 74a		45	1 h		
7	4-NO ₂ 74c	86	45	1 h		
8	4-COMe 74f	86	45	1.5 h		

^a Compostos preparats per Arnau Call, estudiant de llicenciatura, sota la supervisió de la doctoranda.

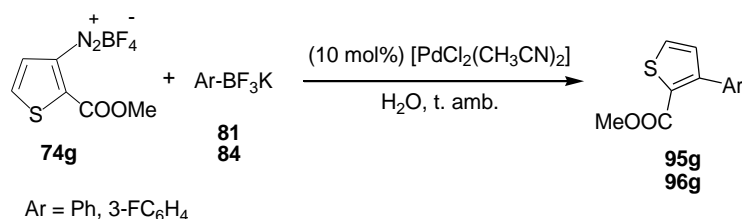
L'acoblament creuat de Suzuki utilitzant el derivat borònic de tiofè **83** i sals de diazoni riques en electrons va donar rendiments moderats del desitjats 40% aproximadament dels productes desitjats (entrades 1 i 2, **Taula 22**). Ara bé, emprant sals de diazoni amb substituents deficients en electrons es van millorar lleugerament amb un 63 i 54% (entrades 3 i 4, **Taula 22**). Seguint amb l'estudi de substrats heteroarílics, es van provar les sals trifluoroborades de benzotiofè **85** i benzofurà **86**. La reacció entre la sal de diazoni **74a** i el compost benzotiofènic **85** va donar lloc al producte desitjat amb un rendiment moderat del 45% (entrada 5, **Taula 22**). En canvi, l'acoblament creuat de sals de diazoni amb diferents substituents electrònics i el derivat benzofurànic **86** va conduir a la formació dels productes amb excel·lents rendiments, superant en tots els casos el 80% (entrades 6-8, **Taula 22**). Es va poder observar una lleugera millora dels resultats quan es van involucrar sals de diazoni amb substituents desactivants. Una

possible hipòtesi de la més baixa reactivitat dels heterocicles amb sofre podria ser la interacció de l'heteroàtom amb el propi catalitzador.

Cal destacar que els rendiments obtinguts en els processos d'acoblament creuat de Suzuki van ser molt variables depenent dels substrats utilitzats.

Finalment vam ampliar l'estudi utilitzant la sal de diazoni heteroaromàtica, **74g**, emprada anteriorment en el grup per la funcionalització de derivats de tiofè mitjançant reaccions de Matsuda-Heck i acoblaments creuats de Suzuki.¹⁰³ La sal es va preparar amb el mateix procediment utilitzat per les sals de la **Taula 14**.¹²³ A la **Taula 23** es mostren els resultats dels estudis inicials emprant aquesta sal de diazoni i trifluoroborats de potassi.

Taula 23. Reacció de Suzuki amb la sal de diazoni heteroaromàtica **74g** i trifluoroborats de potassi.



Entrada	Ar	Temps reacció	Rend. producte acoblament creuat (%)
1		1h	95g , 56
2		1h	96g , 45

Tant amb l'ús del feniltrifluoroborat de potassi, **81**, com amb el 3-fluorofeniltrifluoroborat de potassi, **84**, es va obtenir únicament el producte desitjat tot i que en rendiments moderats.

Observant totes les reaccions estudiades, podem veure que un dels inconvenients que presenten aquests acoblaments creuats és l'obtenció dels productes d'homoacoblament, ja sigui de la sal de diazoni i en alguns casos també del trifluoroborat de potassi.

Aquest fet no és nou ja que es troben descrits a la bibliografia casos on l'acoblament entre sals de diazoni i organotrifluoroborats de potassi emprant MeOH com a dissolvent donen com a productes secundaris l'homoacoblament tant de la sal de diazoni com del derivat organotrifluoroborat.¹²⁴ Malgrat aquests casos els autors no donen cap explicació a la formació dels subproductes d'homoacoblament. Pel que fa a l'homoacoblament de compostos

¹²³ Corral, C.; Lasso, A.; Lissavetzky, J.; Alvarez-Insúa, A. S.; Valdeolmillos, A. M. *Heterocycles* **1985**, *23*, 1431.

¹²⁴ (a) Darses, S.; Michaud, G.; Genêt J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875. (b) Gallo, V.; Mastroilli, P.; Nobile, C. F.; Paolillo, R.; Taccardi, N. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 582.

organoborònics, l'homoacoblament oxidatiu és un procés conegut i àmpliament estudiat fins i tot des d'un punt de vista mecanístic.¹²⁵

En el cas dels organotrifluoroborats de potassi, Molander i col·l.¹²⁶ van descriure l'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura entre aquests substrats i halurs d'aril o benzil sota catàlisi per Pd(II), on van obtenir el producte desitjat i quantitats baixes dels productes d'homoacoblament de l'electròfil i del nucleòfil emprats. Els mateixos autors van observar que els organotrifluoroborats de potassi deficients en electrons donaven resultats més elevats d'homoacoblament que els rics electrònicament. Recentment, Menezes, Oliveira i col·l.¹²⁷ han dut a terme satisfactòriament l'homoacoblament de trifluoroborats de potassi emprant les mateixes condicions de reacció que nosaltres però addicionant base al medi. Una prova aïllada sense l'ús de base també ha conduït a l'obtenció del producte d'homoacoblament, tot i que amb rendiment moderat.

Pel que fa a l'homoacoblament de sals de diazoni, Hanna i col·l.¹²⁸ van descriure la reacció d'homoacoblament de diferents sals de diazoni utilitzant [Pd(OAc)₂] com a catalitzador en medi alcohòlic i sense l'addició de cap agent reductor ni la utilització de cap tècnica especial per excloure l'oxigen o l'aigua del medi de reacció. Els autors postulen que el medi alcohòlic actuaria com a agent reductor del Pd(II) ja que és conegut que el Pd(II) catalitza l'oxidació d'alcohols. A l'**Esquema 97** es mostra el mecanisme postulat i generalment acceptat per l'homoacoblament d'electròfils, tals com halurs o triflats d'aril catalitzat per pal·ladi sense la presència d'additius.¹²⁹

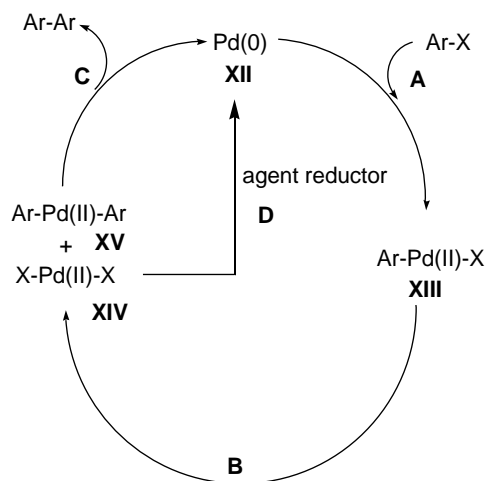
¹²⁵ Per exemples seleccionats, veure: (a) Moreno-Mañas, M.; Pérez, M.; Pleixats, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2346. (b) Aramendía, M. A.; Lafont, F.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3592. (c) Wong, M.-S.; Zhang, X. L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4087. (d) Kabalka, G. W.; Wang, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3067. (e) Parrish, J. P.; Jung, Y. C.; Floyd, R. J.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7899. (f) Punna, S.; Diaz, D. D.; Finn, M. G. *Synlett* **2004**, 2351. (g) Yamamoto, Y. *Synlett* **2007**, 1913. (h) Mitsudo, K.; Shiraga, T.; Tanaka, H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6593. (i) Prastaro, A.; Ceci, P.; Chiancone, E.; Boffi, A.; Fabrizi, G.; Cacchi, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2550.

¹²⁶ (a) Molander, G. A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302. (b) Molander, G. A.; Elia, M. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9198.

¹²⁷ Santos-Filho, E. F.; Sousa, J. C.; Bezerra, N. M. M.; Menezes, P. H.; Oliveira, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5288.

¹²⁸ Robinson, M. K.; Kochurina, V. S.; Hanna, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7687.

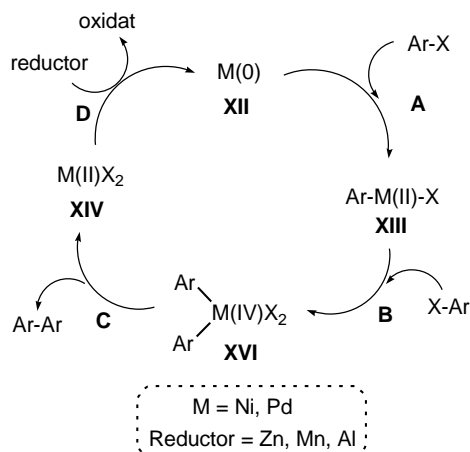
¹²⁹ Kotora, M.; Takahashi, T. *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E.-I., Ed.; Wiley-Interscience: New York, **2002**, Vol. 1, pp 973-993.



Esquema 97. Mecanisme general proposat per l'homoacoblament d'electròfils arílics.

El primer pas de la reacció consta de l'addició oxidativa d'un electròfil al complex de Pd(0) per donar lloc al complex de Pd(II) **XIII** (etapa **A**). A continuació hi ha una desproporció de l'intermedi **XIII** per formar una espècie de diorganopal·ladi(II), **XV**, on es generen dos enllaços Pd-C, i el complex de Pd(II) **XIV** (etapa **B**). Finalment té lloc l'eliminació reductiva de l'intermedi **XV** per donar lloc al producte d'homoacoblament i recuperar el catalitzador de Pd(0) (etapa **C**). Mitjançant un agent reductor també s'obté l'espècie catalítica de Pd(0) a partir de l'intermedi de Pd(II) **XIV** (etapa **D**).

Per altra banda, Cepanec i col·l.¹³⁰ postulen un altre mecanisme per l'homoacoblament d'electròfils catalitzat per níquel o pal·ladi en presència d'un agent reductor (**Esquema 98**).



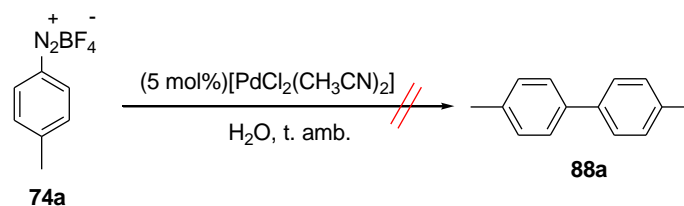
Esquema 98. Mecanisme postulat per l'homoacoblament d'electròfils arílics.

En aquest cas en comptes d'una desproporció els autors postulen un cicle catalític de Pd(II)/Pd(IV). Així doncs, el cicle s'inicia amb una doble addició oxidativa de l'electròfil per tal de donar una espècie de Ni(IV) o Pd(IV) (**XVI**) (etapes **A** i **B**). A continuació es dona l'eliminació

¹³⁰ Cepane, I.; Litvić, M.; Udiković, J.; Pogorelić, I.; Lovrić, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5614.

reductiva per obtenir els corresponents complexos de Ni(II) o Pd(II) (**XIV**) (etapa **C**), seguida de la reducció d'aquests mitjançant els agents reductors de la reacció i recuperant l'espècie catalítica de M(0) (etapa **D**).

Els dos mecanismes postulats (**Esquema 97** i **Esquema 98**) poden ser vàlids per X = halurs o triflats però per sals de d'arildiazoni on X seria N_2^+ és difícil pensar en la formació d'algun dels intermedis postulats tal com l'intermedi **XIV** present en els dos esquemes. Per tal d'avançar en la comprensió del mecanisme de formació del producte d'homoacoblament de les nostres reaccions d'acoblament, vam dur a terme una prova per tal de veure si era possible acoblar les sals de diazoni (**Esquema 99**).



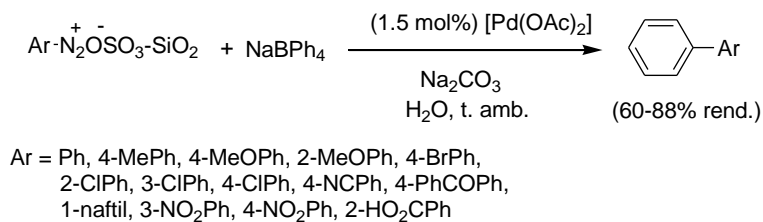
Esquema 99. Intent de la reacció d'homoacoblament de la sal d'arildiazoni **74a**.

Així doncs la sal de diazoni **74a** es va tractar amb un 5% molar de $[PdCl_2(CH_3CN)_2]$ en aigua a temperatura ambient, les mateixes condicions de reacció emprades pels acoblaments creuats, però després de 2 hores no es va obtenir el producte d'homoacoblament.

En vistes d'aquests resultats experimentals sembla que la presència del trifluoroborat de potassi és necessària perquè tingui lloc l'homoacoblament de la sal de diazoni. Una possible explicació seria que l'organotrifluoroborat allibera BF_3 en el medi de reacció, essent aquest un possible reductor per dur a terme la reacció d'homoacoblament. Actualment, en el grup s'estan realitzant estudis d'ESI-MS per tal de fer una proposta mecanística coherent amb els nostres resultats.

De totes les dades obtingudes fins al moment es pot observar que els millors resultats d'acoblament creuat de Suzuki es van obtenir emprant les sals de diazoni heteroaromàtiques, especialment amb les del benzofurà. Pel que fa als efectes estèrics dels substituents en les sals de diazoni emprades, la sal amb la posició *orto* substituïda amb un grup metil no va conduir a la formació del producte desitjat indicant que aquest procés pot ser sensible als esmentats efectes. Respecte als efectes electrònics no es va observar una clara tendència dels efectes dels substituents ni en el temps de reacció ni els rendiments dels productes finals. Però sí que la presència d'un grup fortament electroatracent a la sal de diazoni tal com el nitro va fer augmentar la formació dels subproductes d'homoacoblament. El grup també està treballant en l'abast del procés, tant pel que fa a les sals de diazoni com als organotrifluoroborats de potassi, especialment els heteroariltrifluoroborats. Cal destacar que durant la redacció d'aquests

resultats, el grup de Zarei¹³¹ va descriure l'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura entre sals de diazoni suportades en sílica tant amb substituents electrodonadors com electroatraïents i tetrafenilborat sòdic emprant les mateixes condicions de reacció que van utilitzar per la reacció de Matsuda-Heck (**Esquema 100**).¹²² Igualment, es van utilitzar aquests electròfils immediatament després de preparar-los per evitar la seva ràpida descomposició. En aquest cas, a diferència dels nostres casos, els autors van addicionar Na₂CO₃ com a base en el medi de reacció i en tots els casos es van obtenir rendiments de moderats a bons dels biarils desitjats.



Esquema 100. Reacció de Matsuda-Heck en medi aquós.

¹³¹ Zarei, A.; Khazdooz, L.; Hajipour, A. R.; Rafiee, F.; Azizi, G.; Abrishami, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 406.

4.4. Conclusions

Les conclusions que es poden extreure del quart capítol són:

- S'ha posat a punt una metodologia que inclou l'ús d'un catalitzador de Pd(II), $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$, i aigua com a dissolvent emprant condicions de reacció suaus, que permet portar a terme arilacions de Matsuda-Heck amb sals de diazoni com a electròfils.
- El mateix mètode ha resultat ser eficient per l'acoblament creuat de Suzuki entre sals de diazoni i trifluoroborats de potassi com a nucleòfils, observant-se que:
 - Els trifluoroborats de potassi heteroaromàtics s'acoblen a les sals de diazoni amb rendiments més elevats que els corresponents trifluoroborats aromàtics.
 - Tant l'homoacoblament de la sal de diazoni com del trifluoroborat de potassi són processos secundaris, que tot i la cerca de diferents condicions per tal de minimitzar la seva formació, en alguns casos hi són presents.

4.5. Part experimental

4.5.1. Consideracions generals

Espectroscopia

Espectroscopia d'infraroig: Els espectres d'infraroig (**IR**) s'han registrat en un espectrofotòmetre FT-IR Mattson-Galaxy Satellite utilitzant un MKII Golden Gate Single Reflection ATR System del *Departament de Química de la Universitat de Girona*.

Espectroscopia de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN): Els espectres de ressonància magnètica nuclear (**RMN**) s'han realitzat amb CDCl_3 com a dissolvent i tetrametilsilà com a referència interna. Els espectres han estat enregistrats al *Servei d'Anàlisi Química de la Universitat de Girona* en un aparell Bruker DPX300 (^1H (300 MHz) i ^{13}C (75 MHz), o Bruker Avance III 400 (^1H (400 MHz) i ^{13}C (100 MHz).

Espectrometria

Espectrometria de masses: Els espectres de masses per ionització per *electrospray* (**ESI-MS**) s'han enregistrat a la *Universitat de Girona* en un espectròmetre Esquire 6000 Trap LC/MS (Bruker Daltonics) equipat amb una font d'ionització d'*electrospray*.

Cromatografia de gasos: Els cromatogrames de gasos (**CG**) s'han enregistrat en un cromatògraf model Trace 2000 series GC-MS amb un columna Tracer TRB5MS de 30 m x 0.25 mm x 0.25 μm o bé en un cromatògraf model Agilent 7890A acoblat a Agilent 5975C inert x2 EI/CI MSD amb un detector de triple eix i amb una columna HP-5MS de 30 m x 0.25 mm x 0.25 μm .

Cromatografia en capa fina: La cromatografia en capa prima (**CCP**) s'ha realitzat en Cromatofolis Alugram Sil G/UV254 de 0.20 mm de gruix.

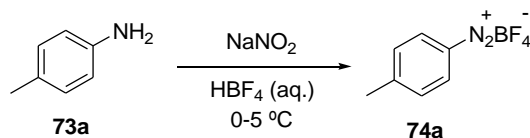
Cromatografia en columna: Per les cromatografies en columna s'ha utilitzat gel de sílice SDS amb una mida de gra de 35-70 μm

Punts de fusió

Els punts de fusió (**P.f.**) s'han mesurat emprant un aparell SMP10 de la marca Stuart i en cap cas han estat corregits.

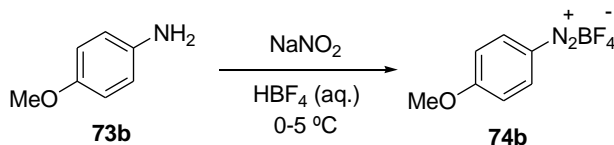
4.5.2. Preparació dels tetrafluoroborats d'arildiazoni

4.5.2.1. Procediment general. Preparació del tetrafluoroborat de 4-metilbenzendiazoni, **74a**



En un vas de precipitats de 50 mL de capacitat es dissolen 2.78 g (25.91 mmol) d'anilina **73a** en 20 mL d'una mescla 1:1 d'aigua i àcid fluorobòric al 50%. La dissolució es refreda en un bany d'aigua-gel. A continuació s'addiciona gota a gota una dissolució de 1.79 g (25.91 mmol) de NaNO₂ en 4 mL d'aigua, procurant que la temperatura de la mescla de reacció no superi els 5 °C. Un cop finalitzada l'addició es deixa la mescla en agitació 10 minuts dins el bany d'aigua-gel. Es filtra el precipitat format i es renta amb àcid fluorobòric al 5% (5 mL), etanol fred (10 mL) i èter dietílic fred (3 x 10 mL). S'obtenen 3.9 g (73 % rend.) d'un sòlid blanc que s'identifica com a tetrafluoroborat de 4-metilbenzendiazoni, **74a**. El producte es guarda sota atmosfera d'argó i a una temperatura de -20°C. **P.f.:** 106-108 °C (dec) (P.f. bibl.: 110 °C);^{81b} **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3112, 2287, 1583, 1012.

4.5.2.2. Preparació del tetrafluoroborat de 4-metoxibenzendiazoni, **74b**

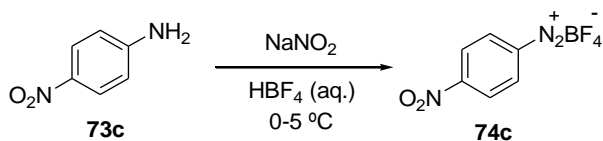


La preparació de **74b** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **74a** amb les següents condicions específiques:

- Anilina **73b**: 4.0 g (32.5 mmol).
- Dissolució de NaNO₂ en aigua: 2.25 g (32.6 mmol) en 5 mL.

S'obtenen 5.19 g (72% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a a tetrafluoroborat de 4-metoxibenzendiazoni, **74b**. **P.f.:** 135-137 °C (dec) (P.f. bibl.: 139 °C);^{81b} **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 3116, 2263, 1580, 1282, 1033, 1001.

4.5.2.3. Preparació del tetrafluoroborat de 4-nitrobenzendiazoni, **74c**

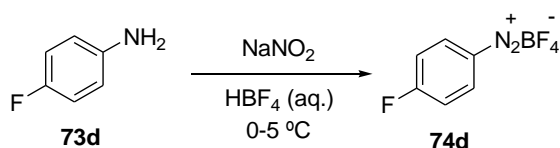


La preparació de **74c** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **74a** amb les següents condicions específiques:

- Anilina **73c**: 3.00 g (21.74 mmol).
- Dissolució de NaNO₂ en aigua: 1.51 g (21.82 mmol) en 4 mL.

S'obtenen 4.63 g (90% rend.) d'un sòlid groc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a a tetrafluorborat de 4-nitrobenzendiazoni, **74c**. P.f.: 144-146 °C (dec) (P.f. bibl.: 142 °C);¹³² IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3112, 2296, 1572, 1020.

4.5.2.4. Preparació del tetrafluorborat de 4-fluorobenzendiazoni, **74d**

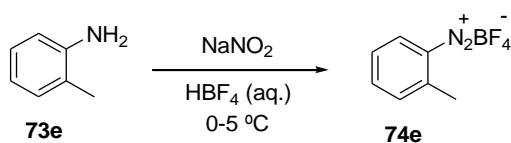


La preparació de **74d** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **74a** amb les següents condicions específiques:

- Anilina **73d**: 1.7 mL (17.77 mmol).
- Dissolució de NaNO₂ en aigua: 1.23 g (17.81 mmol) en 3.5 mL.

S'obtenen 2.73 g (73% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a a tetrafluorborat de 4-fluorobenzendiazoni, **74d**. P.f.: 147-149 °C (dec) (P.f. bibl.: 142 °C);^{81b} IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3117, 2306, 1538, 1030.

4.5.2.5. Preparació del tetrafluorborat de 2-metilbenzendiazoni, **74e**



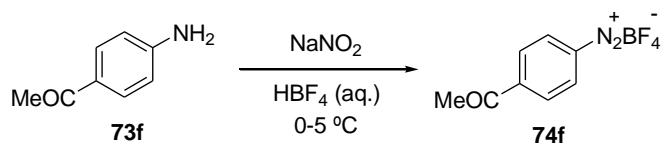
La preparació de **74e** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **74a** amb les següents condicions específiques:

- Anilina **73e**: 2.0 mL (19.0 mmol).
- Dissolució de NaNO₂ en aigua: 1.31 g (19.03 mmol) en 4 mL.

S'obtenen 3.53 g (92% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a a tetrafluorborat de 2-metilbenzendiazoni, **74e**. P.f.: 104-105 °C (dec) (P.f. bibl.: 106 °C);^{81b} IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3104, 2280, 1024, 768.

¹³² Bahr, J. L.; Yang, J.; Kosynkin, D. V.; Bronikowski, M. J.; Smalley, R. E.; Tour, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6536.

4.5.2.6. Preparació del tetrafluorborat de 4-acetilbenzendiazoni, **74f**^{81b}

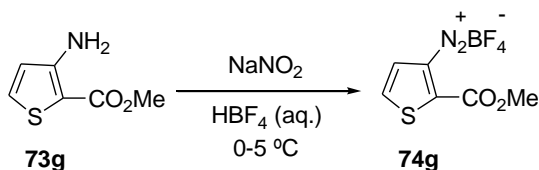


La preparació de **74f** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **74a** amb les següents condicions específiques:

- Anilina **73f**: 2.01 g (14.84 mmol).
- Dissolució de NaNO₂ en aigua: 1.03 g (14.93 mmol) en 3 mL.

S'obtenen 1.14 g (33% rend.) d'un sòlid groc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a a tetrafluorborat de 4-acetilbenzendiazoni, **74f**. P.f.: 97-100 °C (dec); IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3104, 2299, 1690, 1253, 1029.

4.5.2.7. Preparació del tetrafluorborat de 2-metoxicarboniltiofen-3-diazoni, **74g**¹²³



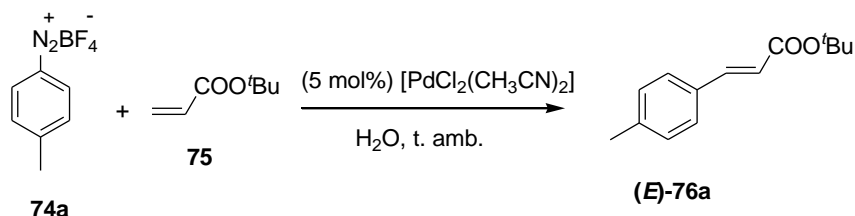
La preparació de **74g** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **74a** amb les següents condicions específiques:

- Anilina **73g**: 2.00 g (12.62 mmol).
- Dissolució de NaNO₂ en aigua: 0.87 g (12.62 mmol) en 3 mL.

S'obtenen 2.81 g (87% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a a tetrafluorborat de 2-metoxicarboniltiofen-3-diazoni, **74g**. P.f.: 145-146°C (dec); IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3107, 2282, 1724, 1296, 1023.

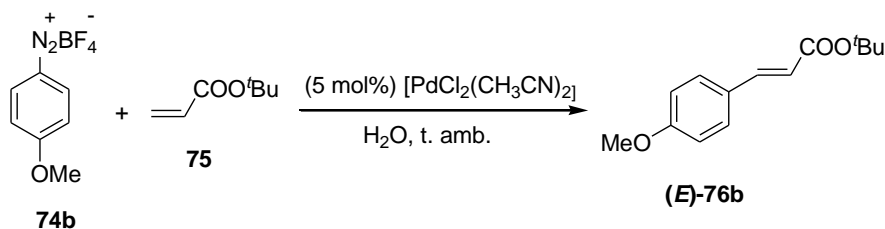
4.5.3. Reaccions de Matsuda-Heck amb sals de diazoni i olefines en medi aquós

4.5.3.1. Procediment general. Preparació de (*E*)-4-metilcinnamat de *tert*-butil, (*E*)-76a⁸⁷



En un baló de dues boques de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i en un bany d'aigua-gel, s'introdueixen 0.0404 g (0,1962 mmol) de tetrafluoroborat de 4-metilbenzendiazoni **74a** i 0.0028 g (0.0108 mmol) de $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$. A continuació s'addicionen 8 mL d'aigua destil·lada a 0 °C i 0.046 mL (0.3108 mmol) d'acrilat de *tert*-butil **75**. Es deixa la mescla en agitació fora del bany d'aigua-gel fins que s'assoleix temperatura ambient, i l'agitació es continua tot seguint el despreniment de nitrogen mitjançant una bureta de gasos. Al cap de 7 hores i 30 minuts cessa el despreniment de nitrogen i es dona per finalitzada la reacció. El cru de reacció s'extreu amb diclorometà (3×10 mL). Els extractes orgànics s'assequen amb Na_2SO_4 anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà i acetat d'etil (10:0.4). S'obtenen 0.0381 g (89% rend.) d'un oli grogós que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-4-metilcinnamat de *tert*-butil, (*E*)-76a. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$; **Pm:** 218.29 g/mol; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 1.53 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 6.31 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 16.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 2H), 7.55 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 16.0$ Hz, 1H); **CG-MS (*m/z*, %):** 218 ($[\text{M}]^+$, 8), 162 ($[\text{M} - \text{tBu}]^+$, 67).

4.5.3.2. Preparació de (*E*)-4-metoxicinnamat de *tert*-butil, (*E*)-76b



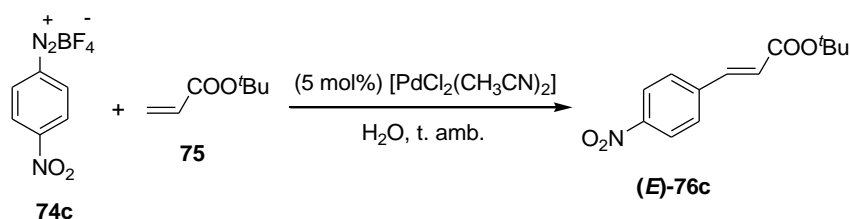
La preparació de (*E*)-76b es va dur a terme segons el procediment general descrit per (*E*)-76a amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de 4-metoxibenzendiazoni **74b**: 0.0403 g (0.1816 mmol).
- Catalitzador $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$: 0.0025 g (0.0096 mmol).
- Acrilat de *tert*-butil **75**: 0.04 mL (0.2883 mmol).

- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 5 hores.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (10:0.4).

S'obtenen 0.0344 g (81% rend.) d'un oli grogós que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-4-metoxicinnamat de *tert*-butil, (**E**-76b). **Fórmula molecular:** C₁₄H₁₈O₃; **Pm:** 234.29 g/mol (P.f. bibl.: 34-35 °C);¹³³ **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.53 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 6.24 (d, ³J_{H,H} = 15.9 Hz, 1H), 6.89 (d, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 2H), 7.46 (d, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d, ³J_{H,H} = 15.9 Hz, 1H); **CG-MS (m/z, %):** 234 ([M]⁺, 10), 178 ([M - ^tBu]⁺, 64).

4.5.3.3. Preparació de (*E*)-4-nitrocinnamat de *tert*-butil, (**E**-76c)

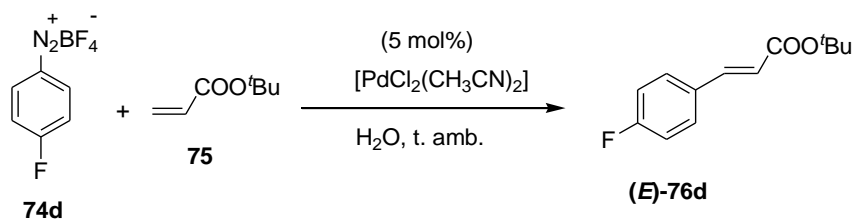


La preparació de (**E**-76c) es va dur a terme segons el procediment general descrit per (**E**-76a) amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de 4-nitrobenzendiazoni **74c**: 0.0409 g (0.1726 mmol).
- Catalitzador [PdCl₂(CH₃CN)₂]: 0.0027 g (0.0104 mmol).
- Acrilat de *tert*-butil **75**: 0.047 mL (0.3242 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 1 hora 30 minuts.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (8:2).

S'obtenen 0.0414 g (96% rend.) d'un sòlid groc clar que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-4-nitrocinnamat de *tert*-butil, (**E**-76c). **Fórmula molecular:** C₁₃H₁₅NO₄; **Pm:** 249.26 g/mol; **P.f.:** 148-150 °C (P.f. bibl. 146-147 °C);⁸⁷ **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.55 (s, 9H), 6.49 (d, ³J_{H,H} = 16.2 Hz, 1H), 7.61 (d, ³J_{H,H} = 16.2 Hz, 1H), 7.65 (d, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, 2H), 8.23 (d, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, 2H); **CG-MS (m/z, %):** 234 ([M-CH₃]⁺, 5), 194 ([M-^tBu]⁺, 28).

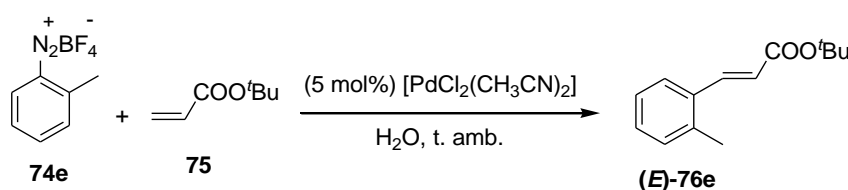
¹³³ Imashiro, R.; Seki, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4216.

4.5.3.4. Preparació de (*E*)-4-fluorocinnamat de *tert*-butil, (*E*)-76d⁸⁷

La preparació de (*E*)-76d es va dur a terme segons el procediment general descrit per (*E*)-76a amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de 4-fluorobenzendiazoni **74d**: 0.0408 g (0.1944 mmol).
- Catalitzador $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$: 0.0026 g (0.01 mmol).
- Acrilat de *tert*-butil **75**: 0.045 mL (0.305 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 1 hora 30 minuts.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (10:1).

S'obtenen 0.0426 g (99% rend.) d'un oli grogós que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-4-fluorocinnamat de *tert*-butil, (*E*)-76d. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FO}_2$; **Pm**: 222.26 g/mol; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 1.53 (s, 9H), 6.29 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 16.0$ Hz, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.54 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 16.0$ Hz, 1H); **CG-MS (m/z, %)**: 222 ($[\text{M}]^+$, 2), 166 ($[\text{M} - ^t\text{Bu}]^+$, 12).

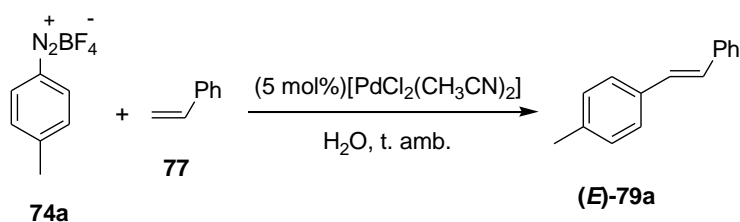
4.5.3.5. Preparació de (*E*)-2-metilcinnamat de *tert*-butil, (*E*)-76e⁸⁷

La preparació de (*E*)-76e es va dur a terme segons el procediment general descrit per (*E*)-76a amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de 2-metilbenzendiazoni **74e**: 0.0407 g (0.1976 mmol).
- Catalitzador $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$: 0.0027 g (0.0104 mmol).
- Acrilat de *tert*-butil **75**: 0.046 mL (0.3108 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 7 hores.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (10:1).

S'obtenen 0.0298 g (69% rend.) d'un oli grogós que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-2-metilcinnamat de *tert*-butil, (**E**-76e. **Fórmula molecular**: C₁₄H₁₈O₂; **Pm**: 218.29 g/mol; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 1.54 (s, 9H), 2.42 (s, 3H), 6.29 (d, ³J_{H,H} = 21.0 Hz, 1H), 7.15-7.28 (m, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.89 (d, ³J_{H,H} = 21.0 Hz, 1H); **CG-MS (m/z, %)**: 218 ([M]⁺, 10).

4.5.3.6. Preparació de (*E*)-4-metilestilbè, (**E**-79a)⁸⁷

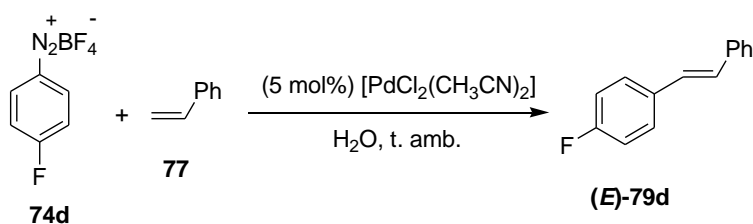


La preparació de (**E**-79a es va dur a terme segons el procediment general descrit per (**E**-76a amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de 4-metilbenzodiazoni **74a**: 0.0405 g (0.1966 mmol).
- Catalitzador [PdCl₂(CH₃CN)₂]: 0.0027 g (0.0104 mmol).
- Estirè **77**: 0.035 mL (0.3108 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 3 hores.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (10:1).

S'obtenen 0.021 g (55% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-4-metilestilbè, (**E**-79a. **Fórmula molecular**: C₁₅H₁₄; **Pm**: 194.27 g/mol; **P.f.**: 117-119 °C; **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 2.35 (s, 3H), 7.03 (d, ³J_{H,H} = 16.6 Hz, 1H), 7.09 (d, ³J_{H,H} = 16.6 Hz, 1H), 7.16 (d, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (tt, ³J_{H,H} = 7.3 i ⁴J_{H,H} = 1.2 Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.40 (d, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, 2H), 7.47-7.51 (m, 2H); **CG-MS (m/z, %)**: 195 ([M]⁺, 11).

4.5.3.7. Preparació de (*E*)-4-fluoroestilbè, (**E**-79d)⁸⁷

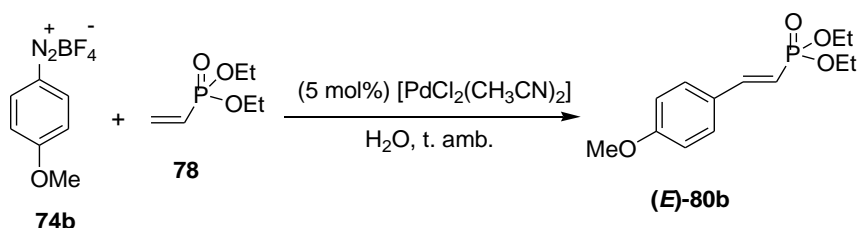


La preparació de (**E**-79d es va dur a terme segons el procediment general descrit per (**E**-76a amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de 4-fluorobenzendiazoni **74d**: 0.0404 g (0.1925 mmol).
- Catalitzador $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$: 0.0028 g (0.0108 mmol).
- Estirè **77**: 0.035 mL (0.305 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 7 hores.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (10:1).

S'obtenen 0.0106 g (28% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-4-fluoroestilbè, (**E**)-**79d**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}$; **Pm**: 198.24 g/mol; **P.f.**: 123-125 °C; **$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 7.00 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 16.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 16.6$ Hz, 1H), 7.01-7.71 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.44-7.51 (m, 4H); **CG-MS (m/z , %)**: 198 ($[\text{M}]^+$, 100).

4.5.3.8. Preparació de (*E*)-2-(4-metoxicarbonilfenil)vinilfosfonat de dietil, (**E**)-**80b**^{86b}



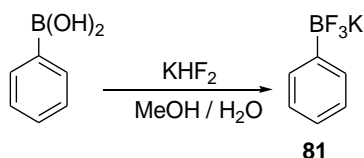
La preparació de (**E**)-**80b** es va dur a terme segons el procediment general descrit per (**E**)-**76a** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de *p*-metoxibenzendiazoni **74b**: 0.0507 g (0.2284 mmol).
- Catalitzador $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$: 0.003 g (0.0116 mmol).
- Vinilfosfat de dietil **78**: 0.056 mL (0.3605 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 2 hores.
- Purificació: hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (9:1 fins a 4:6).

S'obtenen 0.0384 g (66% rend.) d'un oli grogós que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-2-(4-metoxifenilcarbonil)vinilfosfonat de dietil, (**E**)-**80b**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{P}$; **Pm**: 270.26 g/mol; **$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 1.35 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 6H), 3.83 (s, 3H), 4.07-4.17 (m, 4H), 6.09 (dd, $^2J_{\text{H,P}} = 18.0$ Hz i $^3J_{\text{H,H}} = 17.6$ Hz, 1H), 6.90 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $^3J_{\text{H,P}} = 22.8$ Hz i $^3J_{\text{H,H}} = 17.6$ Hz, 1H); **CG-MS (m/z , %)**: 270 ($[\text{M}]^+$, 8).

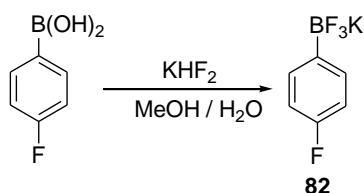
4.5.4. Preparació dels organotrifluoroborats de potassi

4.5.4.1. Procediment general. Preparació de feniltrifluoroborat de potassi, **81**¹¹⁶



En un baló de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 1.01 g (8.30 mmol) d'àcid fenilborònic i 2.5 mL de metanol. A continuació, s'hi addiciona lentament una dissolució de 2.11 g (27.02 mmol) de KHF_2 en 6 mL d'aigua. La suspensió resultant s'agita 10 minuts a temperatura ambient i el dissolvent s'evapora a sequedat. El sòlid blanc obtingut s'extreu amb diverses porcions d'acetona i la combinació de fases orgàniques s'evapora a sequedat. El sòlid obtingut es purifica per recristal·lització amb una mescla d'acetona i èter dietílic. S'obtenen 1.53 g (98% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a feniltrifluoroborat de potassi, **81**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_6\text{H}_5\text{BF}_3\text{K}$; **Pm:** 184.01 g/mol; **$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, acetona- d_6) δ (ppm):** 7.00-7.05 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.47 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz, 2H).

4.5.4.2. Preparació de 4-fluorofeniltrifluoroborat de potassi, **82**¹¹⁶

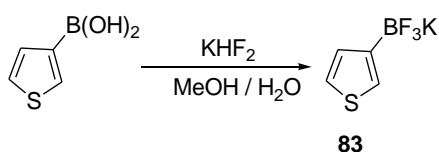


La preparació de **82** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **81** amb les següents condicions específiques:

- Àcid 4-fluorofenilborònic: 0.506 g (3.62 mmol).
- Dissolució de KHF_2 en aigua: 1.11 g (14.20 mmol) en 6 mL.

S'obtenen 0.66 g (90% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a de (4-fluorofenil)trifluoroborat de potassi, **82**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_6\text{H}_4\text{BF}_4\text{K}$; **Pm:** 202.00 g/mol; **$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, acetona- d_6) δ (ppm):** 6.82 (t, $^3J_{\text{H,H}} = ^3J_{\text{H,F}} = 9.0$ Hz, 2H), 7.46 (t, $^3J_{\text{H,H}} = ^3J_{\text{H,F}} = 8.4$ Hz, 2H).

4.5.4.3. Preparació del 3-tieniltrifluoroborat de potassi, **83**¹¹⁶



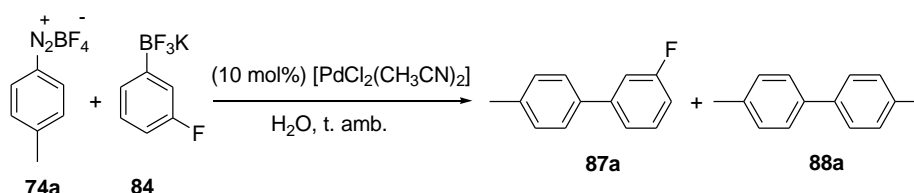
La preparació de **83** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **81** amb les següents condicions específiques:

- Àcid 3-tiofenborònic: 0.686 g (5.36 mmol).
- Dissolució de KHF_2 en aigua: 1.40 g (18 mmol) en 6 mL.

S'obtenen 1.02 g (100% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a (3-tienil)trifluorborat de potassi, **83**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_4\text{H}_3\text{BF}_3\text{KS}$; **Pm:** 190.04 g/mol; **^1H -RMN (400 MHz, acetona- d_6) δ (ppm):** 7.06-7.12 (m, 3H).

4.5.5. Acoblament creuat de Suzuki

4.5.5.1. Procediment general. Preparació de 3-fluoro-4'-metilbifenil, **87a**¹³⁴



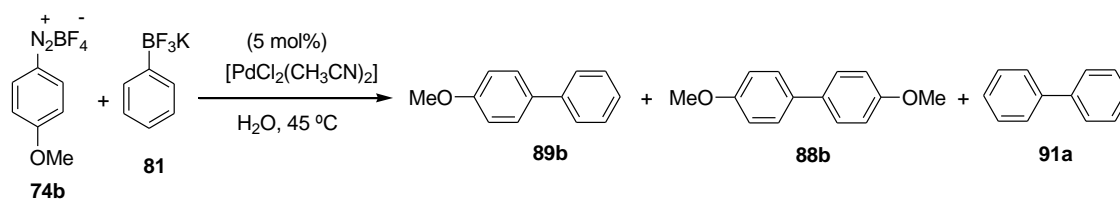
En un baló de dues boques de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i en un bany d'aigua-gel, s'introdueixen 0.0487 g (0.2365 mmol) de tetrafluorborat de 4-metilbenzendiazoni **74a**, 0.0404 g (0.192 mmol) de 3-fluorofeniltrifluorborat de potassi **84** i 0.0053 g (0.0204 mmol) de $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$. A continuació s'addicionen 8 mL d'aigua destil·lada a 0 °C i la suspensió es deixa en agitació a temperatura ambient tot seguint el despreniment de nitrogen mitjançant una bureta de gasos. Al cap de 1 hora i 30 minuts cessa el despreniment de nitrogen i es dona per finalitzada la reacció. El cru de reacció s'extreu amb diclorometà (3×10 mL) i acetat d'etil (3×10 mL). Els extractes orgànics s'assequen amb Na_2SO_4 anhidre i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent hexà. S'obtenen 0.0257 g (72% rend.) d'un oli grogós que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 3-fluoro-4'-metilbifenil, **87a**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}$; **Pm:** 186.22 g/mol; **^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 2.40 (s, 3H), 6.97-7.10 (m, 2H), 7.24-7.48 (m, 6H); **CG-MS (m/z , %):** 187 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

Com a subproducte derivat de l'homoacoblament de la sal de diazoni, s'obtenen 0.005 g (23% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4,4'-dimetilbifenil, **88a**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{14}\text{H}_{14}$; **Pm:** 186.26 g/mol; **P.f.:** 118-120 °C (P.f. bibl. 122-123 °C);¹³⁵ **^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 2.39 (s, 6H), 7.23 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 4H), 7.47 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 4H); **CG-MS (m/z , %):** 182 ($[\text{M}]^+$, 100), 167 ($[\text{M} - \text{CH}_3]^+$, 56).

¹³⁴ Kabalka, G. W.; Wang, L.; Pagni, R. M.; Hair, C. M.; Namboodiri, V. *Synthesis* **2003**, 217.

¹³⁵ Ma, N.; Zhu, Z.; Wu, Y. *Tetrahedron* **2007**, 63, 4625.

4.5.5.2. Preparació de 4-metoxibifenil, 89b



La preparació de **89b** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **87a** amb les següents condicions específiques:

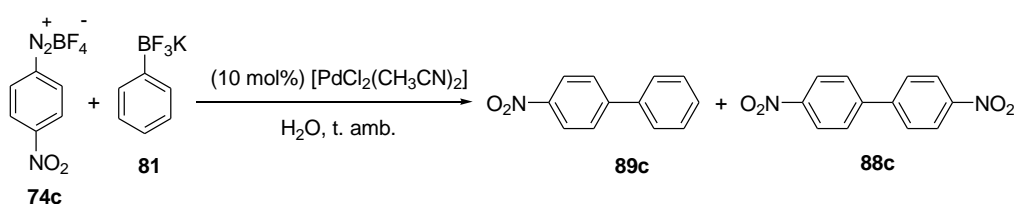
- Tetrafluoroborat de 4-metoxibenzendiazoni **74b**: 0.058 g (0.261 mmol).
- Catalitzador $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$: 0.0029 g (0.011 mmol).
- Feniltrifluoroborat de potassi **81**: 0.041 g (0.223 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 1 hora 15 minuts.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (11:1).

S'obtenen 0.0094 g (24% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4-metoxibifenil, **89b**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$; **Pm**: 184.2 g/mol; **P.f.**: 87-89 °C (P.f. bibl. 88-90 °C); $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.85 (s, 3H), 6.97 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$ Hz, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.49-7.57 (m, 4H); **CG-MS** (m/z , %): 184 ($[\text{M}]^+$, 100).

Com a subproducte derivat de l'homoacoblament de la sal de diazoni, s'obtenen 0.0044 g (16% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4,4'-dimetoxibifenil, **88b**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$; **Pm**: 214.26 g/mol; **P.f.**: 177-179 °C (P.f. bibl. 175-176 °C); $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.84 (s, 6H), 6.96 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, 4H), 7.47 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, 4H); **CG-MS** (m/z , %): 215 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 100).

També es forma el producte d'homoacoblament derivat de l'organotrifluoroborat de potassi. S'obtenen 0.0022 g (13% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a bifeníl, **91a**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}$; **Pm**: 154.08 g/mol; **P.f.**: 66-68 °C (P.f. bibl. 69-71 °C); $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.34-7.37 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 4H), 7.58-7.62 (m, 4H).

4.5.5.3. Preparació de 4-nitrobifenil, 89c



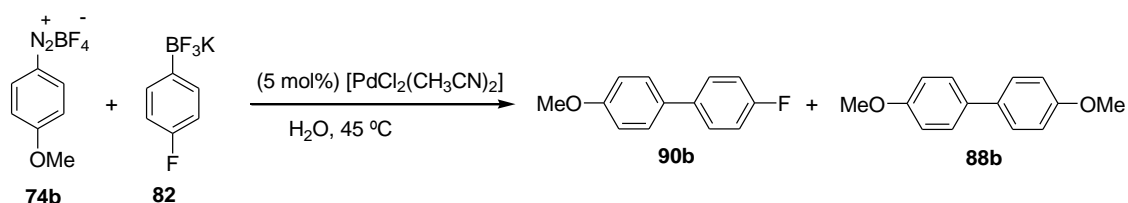
La preparació de **89c** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **87a** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de 4-nitrobenzendiazoni **74c**: 0.062 g (0.262 mmol).
- Catalitzador $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$: 0.0058 g (0.022 mmol).
- Feniltrifluoroborat de potassi **81**: 0.041 g (0.223 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 45 minuts.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (9:1).

S'obtenen 0.019 g (44% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4-nitrobifenil, **89c**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_2$; **Pm**: 199.06 g/mol; **P.f.**: 109-111 °C (P.f. bibl. 111-112 °C); ¹³⁶ **$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 7.41-7.52 (m, 3H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.73 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$ Hz, 2H), 8.29 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9.0$ Hz, 2H); **CG-MS (m/z , %)**: 199 ($[\text{M}]^+$, 18).

Com a subproducte derivat de l'homoacoblament de la sal de diazoni, s'obtenen 0.016 g (51% rend.) d'un oli groc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4,4'-dinitrobifenil,¹³⁵ **88c**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$; **Pm**: 244.20 g/mol; **$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 7.79 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, 4H), 8.36 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, 4H); **CG-MS (m/z , %)**: 244 ($[\text{M}]^+$, 5).

4.5.5.4. Preparació de 4-fluoro-4'-metoxibifenil, **90b**



La preparació de **90b** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **87a** amb les següents condicions específiques:

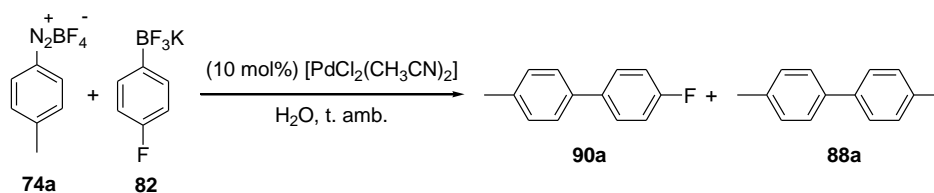
- Tetrafluoroborat de 4-metoxibenzendiazoni **74b**: 0.053 g (0.249 mmol).
- Catalitzador $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$: 0.0025 g (0.0099 mmol).
- 4-fluorofeniltrifluoroborat de potassi **82**: 0.041 g (0.203 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 1 hora 30 minuts.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (12:1).

¹³⁶ Takeda, N.; Miyata, O.; Naito, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1491.

S'obtenen 0.0084 g (21% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4-fluoro-4'-metoxibifenil, **90b**. **Fórmula molecular:** C₁₃H₁₁FO; **Pm:** 202.28 g/mol; **P.f.:** 85-87 °C (P.f. bibl. 84-86 °C);¹³⁵ **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.82 (s, 3H), 6.95 (d, ³J_{H,H} = 9.6 Hz, 2H), 7.09 (t, ³J_{H,H} = 9.6 Hz, 2H) 7.43-7.50 (m, 4H); **CG-MS (m/z, %):** 203 ([M]⁺, 100), 183 ([M-F]⁺, 38).

Com a subproducte derivat de l'homoacoblament de la sal de diazoni, s'obtenen 0.005 g (19% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4,4'-dimetoxibifenil, **88b**.

4.5.5.5. Preparació de 4-fluoro-4'-metilbifenil, **90a**



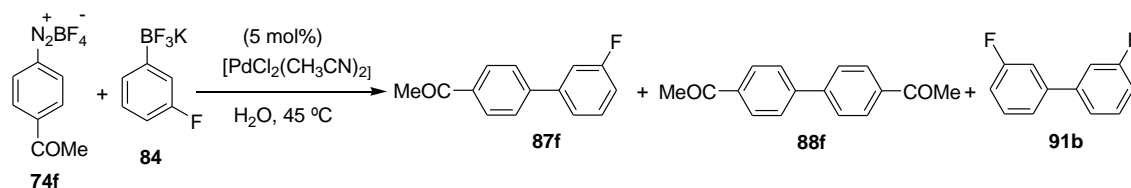
La preparació de **90a** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **87a** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de 4-metilbenzèndiazoni **74a**: 0.0492 g (0.2389 mmol).
- Catalitzador [PdCl₂(CH₃CN)₂]: 0.0055 g (0.0212 mmol).
- 4-fluorofeniltrifluoroborat de potassi **82**: 0.0398 g (0.1891 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 3 hores.
- Purificació: hexà.

S'obtenen 0.0231 g (66% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4-fluoro-4'-metilbifenil, **90a**. **Fórmula molecular:** C₁₃H₁₁F; **Pm:** 186.22 g/mol; **P.f.:** 73-75 °C (P.f. bibl. 74-77 °C);¹³⁷ **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.39 (s, 3H), 7.07-7.14 (m, 2H), 7.24 (d, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H), 7.46-7.54 (m, 2H); **CG-MS (m/z, %):** 187 ([M + H]⁺, 19).

Com a subproducte derivat de l'homoacoblament de la sal de diazoni, s'obtenen 0.0057 g (26% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4,4'-dimetilbifenil, **88a**.

¹³⁷ Moore, L. R.; Shaughnessy, K. H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 225.

4.5.5.6. Preparació de 4'-acetil-3-fluorobifenil, **87f**

La preparació de **87f** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **87a** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de 4-acetilbenzendiazoni **74f**: 0.068 g (0.290 mmol).
- Catalitzador $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$: 0.0055 g (0.021 mmol).
- 3-fluorofeniltrifluoroborat de potassi **84**: 0.042 g (0.250 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 1 hora 30 minuts.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (6:4).

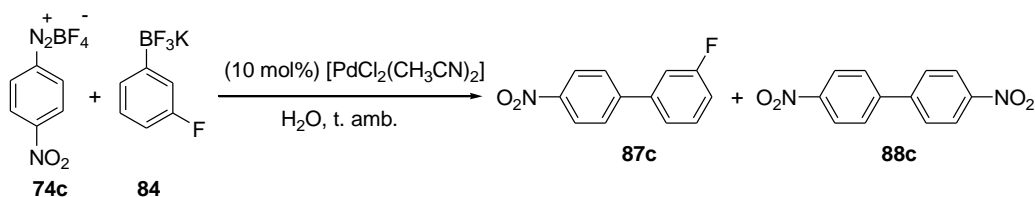
S'obtenen 0.021 g (47% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4'-acetil-3-fluorobifenil, **87f**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{FO}$; **Pm**: 214.23 g/mol; **P.f.**: 91-92 $^\circ\text{C}$ (P.f. bibl. 90.5 $^\circ\text{C}$);¹³⁸ **^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 2.63 (s, 3H), 7.10 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.66 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, 2H), 8.03 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, 2H); **CG-MS (m/z , %)**: 215 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 4).

Com a subproducte derivat de l'homoacoblament de la sal de diazoni, s'obtenen 0.012 g (40% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4,4'-diacetilbifenil, **88f**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$; **Pm**: 238.28 g/mol; **P.f.**: 186-188 $^\circ\text{C}$ (P.f. bibl. 191-192 $^\circ\text{C}$);¹³⁴ **^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 2.66 (s, 6H), 7.72 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, 4H), 8.06 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, 4H); **CG-MS (m/z , %)**: 239 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 3).

També es forma el producte d'homoacoblament derivat de l'organotrifluoroborat de potassi. S'obtenen 0.004 g (20% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 3,3'-difluorobifenil,¹³⁷ **91b**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_2$; **Pm**: 190.06 g/mol; **^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 7.02-7.10 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H) 7.32-7.45 (m, 4H); **CG-MS (m/z , %)**: 191 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 20).

¹³⁸ Clarke, M. L.; France, M. B.; Fuentes, J. A.; Milton, E. J.; Roff, G. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 18.

4.5.5.7. Preparació de 4-nitro-3'-fluorobifenil, **87c**¹³⁹



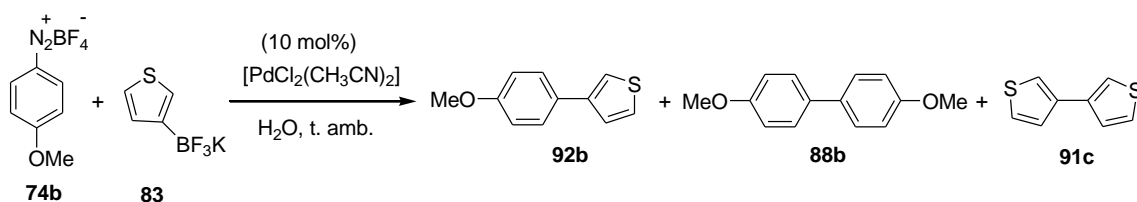
La preparació de **87c** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **87a** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de 4-nitrobenzèndiazoni **74c**: 0.054 g (0.2279 mmol).
- Catalitzador $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$: 0.0049 g (0.0189 mmol).
- 3-fluorofeniltrifluoroborat de potassi **84**: 0.041 g (0.1906 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 1 hora 30 minuts.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (10:1).

S'obtenen 0.0173 g (42% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4-nitro-3'-fluorobifenil, **87c**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{FNO}_2$; **Pm**: 217.20 g/mol; **P.f.**: 79-81 °C; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 7.14 (dddd, $^3J_{\text{H,F}} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz i $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz, 1H), 7.32 (dt, $^3J_{\text{H,F}} = 9.6$ Hz i $^4J_{\text{H,H}} = 2.4$ Hz, 1H), 7.40 (dt, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz i $^4J_{\text{H,H}} = 1.2$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz i $^3J_{\text{H,F}} = 5.6$ Hz, 1H), 7.72 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, 2H), 8.81 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, 2H); **CG-MS (m/z , %)**: 218 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 17).

Com a subproducte derivat de l'homoacoblament de la sal de diazoni, s'obtenen 0.0202 g (73% rend.) d'un oli groc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4,4'-dinitrobifenil, **88c**.

4.5.5.8. Preparació de 3-(4-metoxifenil)tiofè, **92b**



La preparació de **92b** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **87a** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de 4-metoxibenzèndiazoni **74b**: 0.0562 g (0.2532 mmol).

¹³⁹ Kelm, J.; Strauss, K. *Spectrochim. Acta, Part A*. **1981**, 37A, 689.

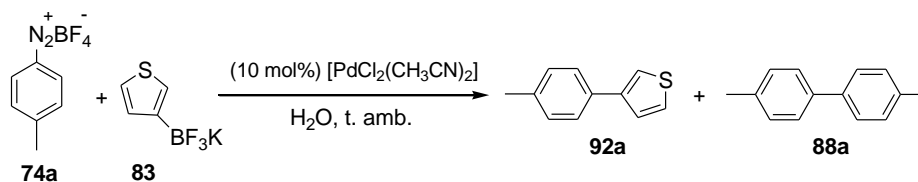
- Catalitzador $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$: 0.0056 g (0.0216 mmol).
- (3-tienil)trifluorborat de potassi **83**: 0.0405 g (0.2131 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 1 hora 30 minuts.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (10:0.5).

S'obtenen 0.0153 g (38% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 3-(4-metoxifenil)tiofè, **92b**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{OS}$; **Pm**: 190.26 g/mol; **P.f.**: 124-126 °C (P.f. bibl. 127-129 °C); $^{135}\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.83 (s, 3H), 6.93 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, 2H), 7.30-7.38 (m, 3H), 7.52 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, 2H); **CG-MS** (m/z , %): 191 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 12).

Com a subproducte derivat de l'homoacoblament de la sal de diazoni, s'obtenen 0.0067 g (25% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4,4'-dimetoxibifenil, **88b**.

També es forma el producte d'homoacoblament derivat de l'organotrifluorborat de potassi. S'obtenen 0.0034 g (19% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 3,3'-bitiofen, **91c**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_8\text{H}_6\text{S}_2$; **Pm**: 166.26 g/mol; **P.f.**: 126-128 °C (P.f. bibl. 130 °C); $^{134}\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.32-7.36 (m, 4H), 7.37-7.39 (m, 2H); **CG-MS** (m/z , %): 167 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 5).

4.5.5.9. Preparació de 3-(4-tolil)tiofè, **92a**¹³⁹



La preparació de **92a** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **87a** amb les següents condicions específiques:

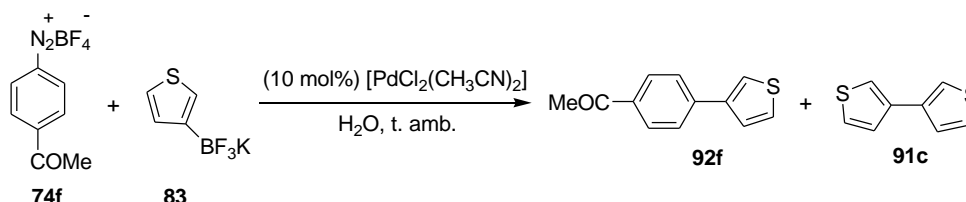
- Tetrafluorborat de 4-metilbenzidiazoni **74a**: 0.054 g (0.262 mmol).
- Catalitzador $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$: 0.0058 g (0.022 mmol).
- (3-tienil)trifluorborat de potassi **83**: 0.041 g (0.216 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 1 hora.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (21:1).

S'obtenen 0.016 g (39% rend.) d'un sòlid groc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 3-(4-tolil)tiofè, **92a**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{S}$; **Pm**: 174.05 g/mol;

P.f.: 97-99 °C; **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.36 (s, 3H), 7.19 (d, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.47 (d, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H); **CG-MS (m/z, %):** 174 ([M]⁺, 100).

Com a subproducte derivat de l'homoacoblament de la sal de diazoni, s'obtenen 0.005 g (20% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4,4'-dimetilbifenil, **88a**.

4.5.5.10. Preparació de 3-(4-acetilfenil)tiofè, **92f**¹⁴⁰



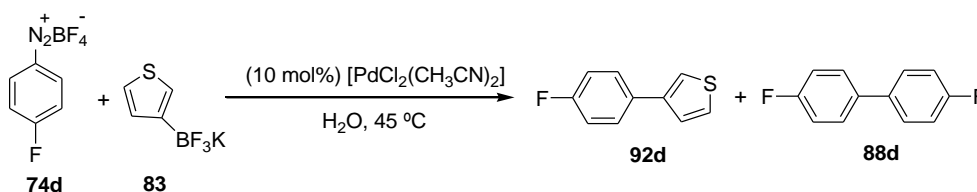
La preparació de **92f** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **87a** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de 4-acetilbenzendiazoni **74f**: 0.0596 g (0.2547 mmol).
- Catalitzador [PdCl₂(CH₃CN)₂]: 0.0056 g (0.0216 mmol).
- (3-tienil)trifluoroborat de potassi **83**: 0.040 g (0.2104 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 1 hora 30 minuts.
- Purificació: hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (9:1 fins a 7:3).

S'obtenen 0.0267 g (63% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 3-(4-acetilfenil)tiofè, **92f**. **Fórmula molecular:** C₁₂H₁₀OS; **Pm:** 202.27 g/mol; **P.f.:** 149-151 °C; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.62 (s, 3H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.57 (dd, ³J_{H,H} = 2.8 Hz i ⁴J_{H,H} = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H); **CG-MS (m/z, %):** 203 ([M + H]⁺, 10).

Com a subproducte derivat de l'homoacoblament del trifluoroborat de potassi, s'obtenen 0.004 g (23% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 3,3'-bitiofen, **91c**.

¹⁴⁰ Wu, X.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6658.

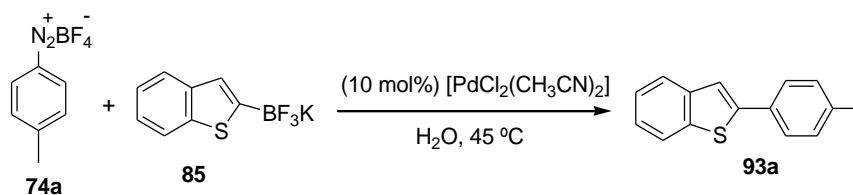
4.5.5.11. Preparació de 3-(4-fluorofenil)tiofè, **92d**¹⁴¹

La preparació de **92d** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **87a** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de 4-fluorobenzendiazoni **74d**: 0.053 g (0.253 mmol).
- Catalitzador $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$: 0.0055 g (0.021 mmol).
- (3-tienil)trifluoroborat de potassi **83**: 0.042 g (0.221 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 1 hora.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (11:1).

S'obtenen 0.021 g (54% rend.) d'un oli groc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 3-(4-fluorofenil)tiofè, **92d**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FS}$; **Pm**: 178.03 g/mol; **$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 7.07 (t, $^3J_{\text{H,H}} = ^3J_{\text{H,F}} = 8.8$ Hz, 2H), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.54 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz i $^4J_{\text{H,F}} = 5.2$ Hz, 2H); **CG-MS (m/z , %)**: 178 ($[\text{M}]^+$, 100).

Com a subproducte derivat de l'homoacoblament de la sal de diazoni, s'obtenen traces de 4,4'-difluorobifenil, **88d**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_2$; **Pm**: 190.19 g/mol; **CG-MS (m/z , %)**: 190 ($[\text{M}]^+$, 100).

4.5.5.12. Preparació de 2-(4-tolil)benzo[*b*]tiofen, **93a**

La preparació de **93a** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **87a** amb les següents condicions específiques:

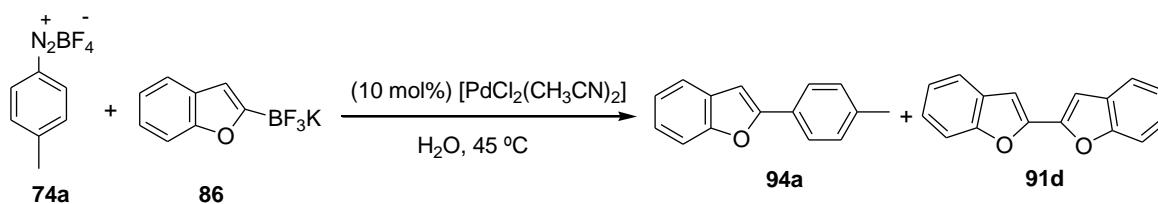
- Tetrafluoroborat de 4-metilbenzendiazoni **74a**: 0.041 g (0.201 mmol).
- Catalitzador $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$: 0.0045 g (0.017 mmol).
- (2-benzotienil)trifluoroborat de potassi **85**: 0.045 g (0.167 mmol).

¹⁴¹ Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *J. Organomet.Chem.* **2003**, 687, 327.

- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 45 minuts.
- Purificació: hexà.

S'obtenen 0.017 g (45% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 2-(4-tolil)benzo[*b*]tiofen, **93a**. **Fórmula molecular:** C₁₅H₁₂S; **Pm:** 224.07 g/mol; **P.f.:** 153-155 °C (P.f. bibl. 156.9-158.2 °C);¹⁴² **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.38 (s, 3H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.16-7.36 (m, 2H), 7.48 (d, ⁴J_{H,H} = 0.6 Hz, 1H), 7.60 (d, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.80 (m, 1H); **CG-MS (m/z, %):** 225 ([M + H]⁺, 8).

4.5.5.13. Preparació de 2-(4-tolil)benzo[*b*]furan, 94a



La preparació de **94a** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **87a** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de 4-metilbenzendiazoni **74a**: 0.045 g (0.219 mmol).
- Catalitzador [PdCl₂(CH₃CN)₂]: 0.005 g (0.019 mmol).
- 2-benzofurantrifluoroborat de potassi **86**: 0.040 g (0.180 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 1 hora.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (27:2).

S'obtenen 0.028 g (80% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 2-(4-tolil)benzo[*b*]furan, **94a**. **Fórmula molecular:** C₁₅H₁₂O; **Pm:** 208.09 g/mol; **P.f.:** 121-123 °C (P.f. bibl. 124-125 °C);¹⁴³ **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.39 (s, 3H), 6.96 (d, ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, 1H), 7.16-7.29 (m, 4H), 7.51 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.76 (d, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, 2H); **CG-MS (m/z, %):** 209 ([M + H]⁺, 22).

Com a subproducte derivat de l'homoacoblament del trifluoroborat de potassi, s'obtenen 0.003 g (13% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 2,2'-dibenzo[*b*]furan,¹⁴⁴ **91d**. **Fórmula molecular:** C₁₆H₁₀O₂; **Pm:** 234.25 g/mol; **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.15 (d, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 2H), 7.25 (dt, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, ⁴J_{H,H} = 1.2 Hz, 2H),

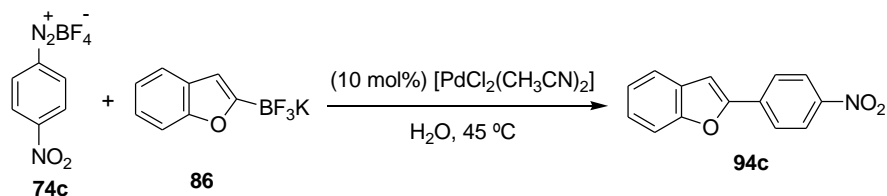
¹⁴² Tamba, S.; Okubo, Y.; Tanaka, S.; Monguchi, D.; Mori, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6998.

¹⁴³ Jaseer, E. A.; Prasad, D. J. C.; Sekar, G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2077.

¹⁴⁴ Karai, N.; Yamamoto, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1864.

7.32 (dt, $^3J_{H,H} = 7.2$ Hz, $^4J_{H,H} = 1.2$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $^3J_{H,H} = 7.2$ Hz, $^4J_{H,H} = 0.8$ Hz, 2H), 7.62 (dd, $^3J_{H,H} = 7.2$, $^4J_{H,H} = 1.2$ Hz, 2H).

4.5.5.14. Preparació de 2-(4-nitrofenil)benzo[*b*]furan, **94c**

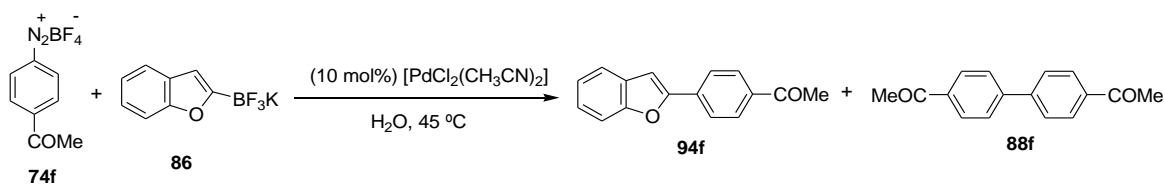


La preparació de **94c** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **87a** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de 4-nitrobenzodiazoni **74c**: 0.0458 g (0.1933 mmol).
- Catalitzador $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$: 0.0046 g (0.0177 mmol).
- 2-benzofurantrifluoroborat de potassi **86**: 0.0406 g (0.1631 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 1 hora.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (10:1).

S'obtenen 0.033 g (85% rend.) d'un sòlid groc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 2-(4-nitrofenil)benzo[*b*]furan, **94c**. **Fórmula molecular**: $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_3$; **Pm**: 239.23 g/mol; **P.f.**: 181-183 °C (P.f. bibl. 184.5-185 °C);¹⁴⁵ $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.24 (d, $^4J_{H,H} = 0.8$ Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.37 (ddd, $^3J_{H,H} = 8.4$ Hz, $^3J_{H,H} = 7.2$ Hz i $^4J_{H,H} = 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $^3J_{H,H} = 8.0$ Hz i $^4J_{H,H} = 0.8$ Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.00 (d, $^3J_{H,H} = 8.8$ Hz, 2H), 8.30 (d, $^3J_{H,H} = 8.8$ Hz, 2H); **CG-MS** (*m/z*, %): 239 ($[\text{M}]^+$, 6).

4.5.5.15. Preparació de 2-(4-acetofenil)benzo[*b*]furan, **94f**¹⁴⁶



La preparació de **94f** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **87a** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de 4-acetilbenzodiazoni **74f**: 0.0461 g (0.1970 mmol).
- Catalitzador $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$: 0.0045 g (0.0173 mmol).

¹⁴⁵ Takeda, N.; Miyata, O.; Naito, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1491.

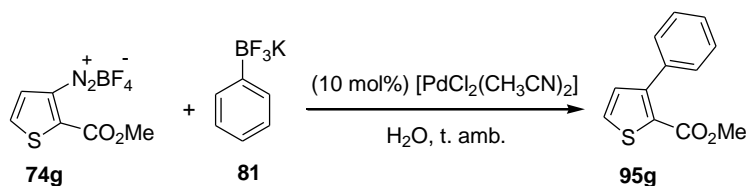
¹⁴⁶ Baxendale, I. R.; Griffiths-Jones, C. M.; Ley, S. V.; Tranmer, G. K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4407.

- 2-benzofurantrifluorborat de potassi **86**: 0.0404 g (0.1623 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 1 hora 30 minuts.
- Purificació: hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (10:1 fins a 9:1).

S'obtenen 0.0362 g (95% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 2-(4-acetofenil)benzo[*b*]furan, **94f**. **Fórmula molecular**: C₁₆H₁₂O₂; **Pm**: 236.26 g/mol; **P.f.**: 170-172 °C; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 2.61 (s, 3H), 7.13 (d, ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H), 7.25 (ddd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ³J_{H,H} = 6.8 Hz i ⁴J_{H,H} = 1.2 Hz, 1H), 7.32 (ddd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, ³J_{H,H} = 6.8 Hz i ⁴J_{H,H} = 1.2 Hz, 1H) 7.53 (dd, ³J_{H,H} = 8.0 Hz i ⁴J_{H,H} = 0.8 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.91 (d, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, 2H), 8.00 (d, ³J_{H,H} = 8.8 Hz, 2H); **CG-MS (m/z, %)**: 236 ([M]⁺, 6).

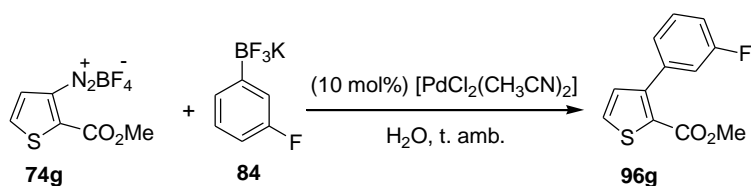
Com a subproducte derivat de l'homoacoblament de la sal de diazoni, s'obtenen 0.0033 g (14% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4,4'-diacetilbifenil, **88f**.

4.5.5.16. Preparació de 3-fenil-2-tiofencarboxilat de metil, **95g**



La preparació de **95g** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **87a** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluorborat de 2-metoxicarboniltiofen-3-diazoni **74g**: 0.0673 g (0.2629 mmol).
- Catalitzador [PdCl₂(CH₃CN)₂]: 0.0058 g (0.0224 mmol).
- Feniltrifluorborat de potassi **81**: 0.0406 g (0.2206 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 1 hora.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (10:1).
- S'obtenen 0.0268 g (56% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 3-fenil-2-tiofencarboxilat de metil, **95g**. **Fórmula molecular**: C₁₂H₁₀O₂S; **Pm**: 218.27 g/mol; **P.f.**: 118-120 °C (P.f. bibl. 117-119 °C); ¹⁰³ **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 3.78 (s, 3H), 7.08 (d, ³J_{H,H} = 5.2 Hz, 1H), 7.34-7.47 (m, 5H), 7.50 (d, ³J_{H,H} = 5.2 Hz, 1H); **CG-MS (m/z, %)**: 219 ([M + H]⁺, 9), 187 ([M - OMe]⁺, 20).

4.5.5.17. Preparació de 3-(3'-fluorofenil)-2-tiofencarboxilat de metil, **96g**

La preparació de **96g** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **87a** amb les següents condicions específiques:

- Tetrafluoroborat de 2-metoxicarboniltiofen-3-diazoni **74g**: 0.059 g (0.2305 mmol).
- Catalitzador $[\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2]$: 0.0052 g (0.020 mmol).
- 3-fluorofeniltrifluoroborat de potassi **84**: 0.0401 g (0.1985 mmol).
- Aigua destil·lada: 8 mL.
- Temps de reacció: 1 hora.
- Purificació: hexà i acetat d'etil (9:1).

S'obtenen 0.0211 g (45% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 3-(3'-fluorofenil)-2-tiofencarboxilat de metil, **96g**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FO}_2\text{S}$; **Pm:** 236.26 g/mol; **P.f.:** 86-88 °C (P.f. bibl. 88-90 °C); $^{103}\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.78 (s, 3H), 7.07 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.0$ Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.14-7.24 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.52 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 5.0$ Hz, 1H); **CG-MS** (m/z , %): 237 ($[\text{M} + \text{H}]^+$, 50), 205 ($[\text{M} - \text{OMe}]^+$, 100).

Capítol V. Nous complexos de Ni(0) amb lligands

poliinsaturats: síntesi, estudi estructural i

aplicacions en catàlisi

5.1. Introducció

5.1.1. Complexos de níquel amb lligands de tipus alquè i alquí

Els complexos de metalls de transició amb lligands olefina són intermedis essencials en una gran varietat de processos catalítics homogenis, fet que ha despertat un gran interès en la seva preparació i caracterització. Pel que fa al níquel, a la bibliografia existeixen pocs casos de complexos estabilitzats únicament amb lligands olefínics o acetilènics, ja que sovint solen haver-hi altres lligands addicionals, tals com fosfines o amines. A la **Figura 21** es mostren alguns dels exemples de complexos de Ni(0), mono i bimetal·lics, amb lligands olefínics descrits a la bibliografia.¹⁴⁷

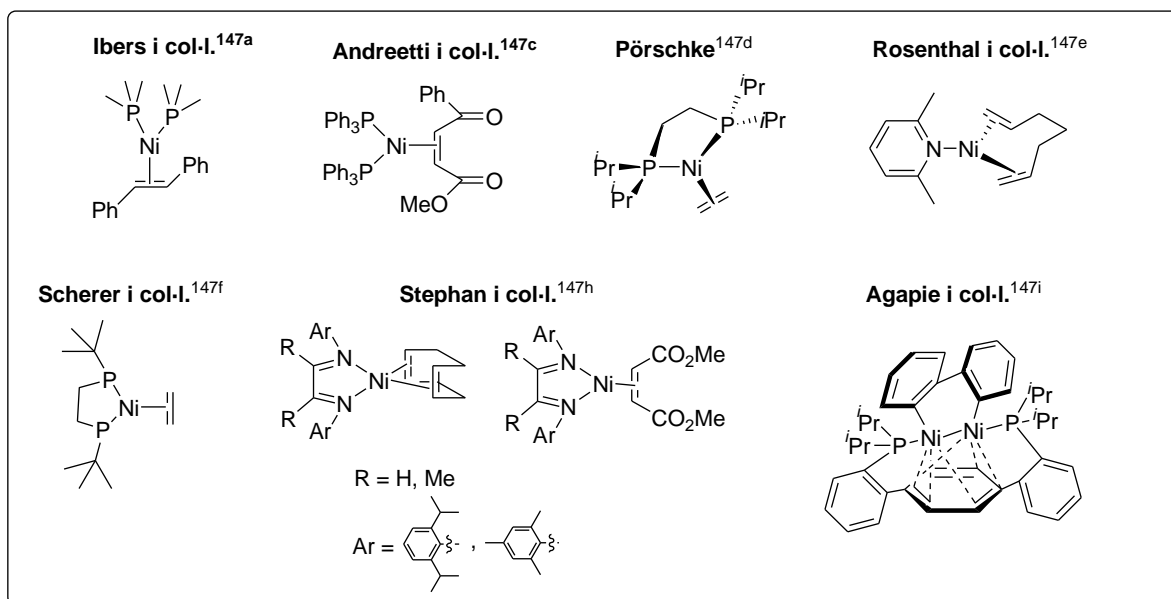


Figura 21. Complexos de níquel(0) amb alquens.

Pel que fa als complexos de níquel(0) coordinats amb lligands acetilènics també són pocs els casos que es troben descrits a la bibliografia. A la **Figura 22** es mostra l'estructura d'algun d'aquests complexos mono i bimetal·lics.^{147d,e,h,148}

¹⁴⁷ (a) Ittel, S.; Ibers, J. A. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *74*, 121. (b) Howard, J. A. K.; Kerr, I. W.; Woodward, P. J. C. S. *Dalton* **1975**, 2466. (c) Andreetti, G. D.; Bocelli, G.; Sgarabotto, P. *Transition Met. Chem.* **1980**, *5*, 129. (d) Pörschke, K.-R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1288. (e) Rosenthal, U.; Pulst, S.; Kempe, R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1277. (f) Scherer, W.; Eickerling, G.; Shorokhov, D.; Gullo, E.; McGrady, G. S.; Sirsch, P. *New. J. Chem.* **2006**, *30*, 309. (g) Imhof, W.; Klettke, T.; Walther, D. *Acta Cryst.*, **2007**, *E63*, m2567. (h) Sgro, M. J.; Stephan, D. W. *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, 5786. (i) Lin, S.; Agapie, T. *Synlett* **2011**, 1.

¹⁴⁸ (a) Greaves, E. O.; Lock, C. J. L.; Maitlis, P. M. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 3879. (b) Bartik, T.; Happ, B.; Iglewsky, M. *Organometallics* **1992**, *11*, 1235. (c) Walther, D.; Klettke, T.; Görls, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1860. (d) Walther, D.; Klettke, T.; Imhof, W.; Görls, H. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1996**, *622*, 1134. (e) Zhan, X.; Yang, M.; Sun, H. *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *22*, 530. (f) Barrios-Francisco, R.; Benítez-Páez, T.; Flores-Alamo, M.; Arévalo, A.; García, J. J. *Chem. Asian. J.* **2011**, *6*, 842.

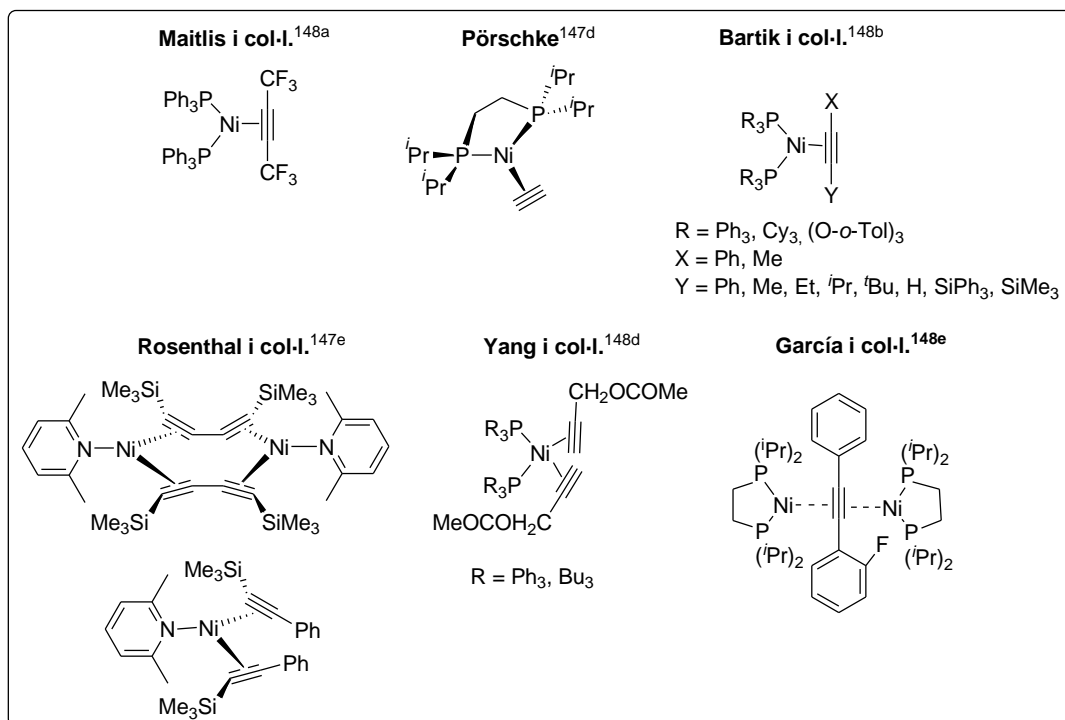


Figura 22. Complexos de níquel(0) amb alquins.

Per altra banda, encara són més escassos els exemples descrits de complexos on el níquel es troba coordinat a un lligand olefínic i a un d'acetilènic a la vegada. A la **Figura 23** es mostren alguns d'aquests compostos la majoria dels quals són complexos de Ni(0) que contenen més d'un centre metàl·lic.¹⁴⁹

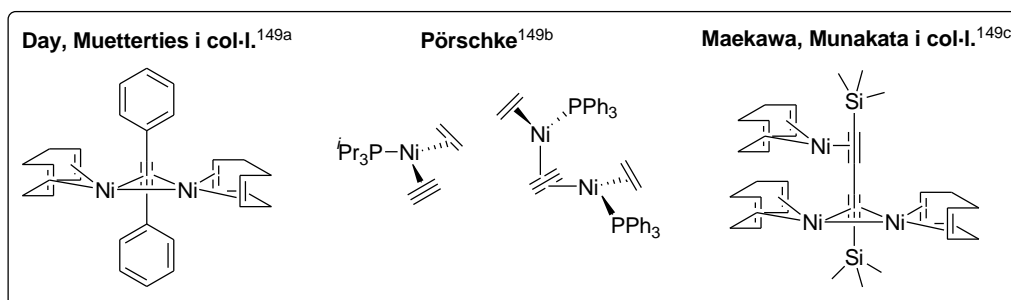
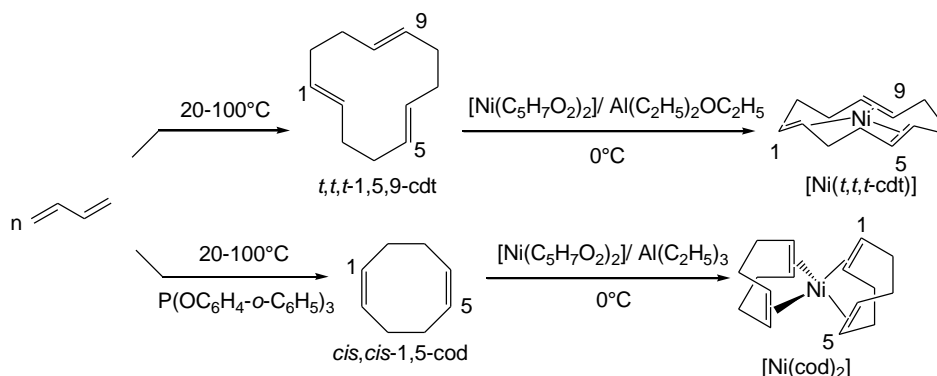


Figura 23. Complexos de níquel(0) amb alquens i alquins.

Tots aquests complexos de níquel han estat àmpliament estudiats estructuralment ja que s'han pogut obtenir cristalls adequats per dur a terme la difracció de raigs-X. Tot i això, ha estat escassa l'aplicació d'aquests sistemes en processos catalítics.^{147h,148c}

¹⁴⁹ (a) Day, V. W.; Abdel-Meguid, S. S.; Dabestani, S.; Thomas, M. G.; Pretzer, W. R.; Muetterties, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *98*, 8289. (b) Pörschke, K.-R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5691. (c) Maekawa, M.; Munakata, M.; Kuroda-Sowa, T.; Hachiya, K. *Polyhedron* **1995**, *14*, 2879.

Fa 50 anys Wilke¹⁵⁰ va observar que els metalls de transició podien estabilitzar-se mitjançant lligands cíclics contenint dobles enllaços a la seva estructura per tal de formar complexos homolèptics, tals com el $[\text{Ni}(t,t,t\text{-cdt})]$ ($t,t,t\text{-cdt}$ = *trans, trans, trans*-1,5,9-ciclododecatriè) amb una estructura plana trigonal, o el $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ (cod = *cis, cis*-1,5-ciclooctadiè) d'estructura tetraèdrica (**Esquema 101**).



Esquema 101. Síntesi dels complexos $[\text{Ni}(t,t,t\text{-cdt})]$ i $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$.

Aquest complexos, els quals són molt estables tèrmicament, se'ls anomena “*naked nickel*” a causa del fàcil desplaçament dels lligands olefínics en reaccions estequiomètriques o catalítiques.¹⁵¹ Així una sèrie de complexos anàlegs del $[\text{Ni}(t,t,t\text{-cdt})]$ com el $[\text{Ni}(c,c,c\text{-cdt})]$ ($c,c,c\text{-cdt}$ = *cis, cis, cis*-1,5,9-ciclododecatriè),¹⁵² el tris(norbornen)níquel(0)^{153a} i el tris(eten)níquel(0)^{153b} es van obtenir fàcilment com a resultat de l'intercanvi del lligand $t,t,t\text{-cdt}$ per l'alquè corresponent.

Pörschke i col·l.¹⁵⁴ van estudiar la coordinació de diferents lligands acíclics tals com 1,5-diens, 1,6-diens, 1,6-diins i 1,6,11-triens amb Ni(0), Pd(0) i Pt(0). A tall d'exemple, a la **Figura 24** es mostren els complexos de Ni(0), Pd(0) i Pt(0) amb lligands 1,6,11-triènic.

¹⁵⁰ (a) Wilke, G. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 581. (b) Wilke, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 105. (c) Bogdanovic, B.; Kröner, M.; Wilke, G. *Liebigs. Ann. Chem.* **1966**, 699, 1.

¹⁵¹ Wilke, G.; Bogdanović, B.; Hardt, P.; Heimbach, P.; Keim, W.; Kröner, M.; Oberkirch, W.; Tanaka, K.; Steinrücke, E.; Walter, D.; Zimmermann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 151.

¹⁵² (a) Jonas, K.; Heimbach, P.; Wilke, G. *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 1033. (b) Hoffmann, E. G.; Jolly, P. W.; Küsters, A.; Mynott, R.; Wilke, G. *Z. Naturforsch. B* **1976**, *31*, 1712. (c) Jolly, P. W.; Mynott, R. *Adv. Organomet. Chem.* **1981**, *19*, 257. (d) Chernyshova, E. S.; Goddard, R.; Pörschke, K.-R. *Organometallics* **2007**, *26*, 4872.

¹⁵³ Fischer, K.; Jonas, K.; Wilke, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 565.

¹⁵⁴ (a) Bonrath, W.; Pörschke, K.-R.; Michaelis, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 298. (b) Proft, B.; Pörschke, K.-R.; Lutz, F.; Krüger, C. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2667. (c) Krause, J.; Bonrath, W.; Pörschke, K.-R. *Organometallics* **1992**, *11*, 1158. (d) Pörschke, K.-R.; Pluta, C.; Proft, B.; Lutz, F.; Krüger, C. *Z. Naturforsch. B* **1993**, *48*, 608. (e) Proft, B.; Pörschke, K.-R.; Lutz, F.; Krüger, C. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 653. (f) Krause, J.; Haack, K.-J.; Cestarić, G.; Goddard, R.; Pörschke, K.-R.; J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 1291. (g) Krause, J.; Cestarić, G.; Haack, K.-J.; Seevogel, K.; Storm, W.; Pörschke, K.-R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9807. (h) Blum, K.; Chernyshova, E. S.; Goddard, R.; Jonas, K.; Pörschke, K.-R. *Organometallics* **2007**, *26*, 5174.

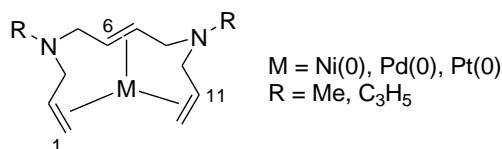
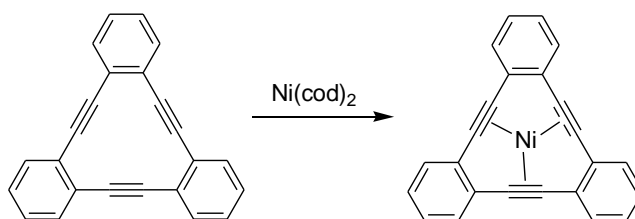


Figura 24. Complexos de Ni(0), Pd(0) i Pt(0) amb lligands 1,6,11-triènics.

Amb aquests estudis es va poder observar que els lligands que tenen les seqüències d'alquens en 1,6- o 1,6,11- presentaven millors propietats de coordinació amb els centres metàl·lics que les corresponents seqüències cícliques o acícliques 1,5- i 1,5,9-. Per tal de complementar aquestes investigacions el grup de Pörschke¹⁵⁵ va analitzar detalladament les propietats coordinatives del lligand *c,c,c*-1,5,9-ciclododecatriè amb diferents metalls tals com Ag(I), Cu(I) i Ni(0), essent els complexos de Cu(I) els més estables tèrmicament.

Per altra banda, també és coneguda l'estabilització del níquel en la cavitat d'un sistema macrocíclic contenint únicament alquins a la seva estructura, com és el cas de les ciclins o heterociclins. Youngs i col·l.¹⁵⁶ van sintetitzar i caracteritzar el primer metal·locicle de geometria planar. Aquest és el cas del complex de Ni(0) de l'**Esquema 102** format a partir de la complexació del níquel amb el lligand tribenzociclina (TBC) mitjançant Ni(cod)₂.



Esquema 102. Síntesi del complex de Ni(0) amb el lligand tribenzociclina.

Els mateixos autors també van dur a terme la síntesi de diferents complexos de níquel(0) amb lligands heterociclotriins contenint silici, germani o titani (**Figura 25**). Aquests complexos han estat aïllats i completament caracteritzats.¹⁵⁶

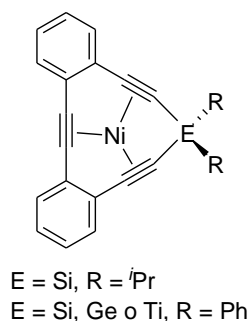


Figura 25. Complex de Ni-TBC.

¹⁵⁵ Chernyshova, E. S.; Goddard, R.; Pörschke, K.-R. *Organometallics* **2007**, *26*, 4872.

¹⁵⁶ Per un article de revisió, veure: Youngs, W. J.; Tessier, C. A.; Bradshaw, J. D. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3153.

Cal esmentar que fins al moment, no existeixen precedents a la bibliografia de complexos de Ni(0) coordinats únicament amb lligands contenint alhora dobles i triples enllaços a la seva estructura, fet que es pretén estudiar en aquest capítol de la tesi.

Els complexos de níquel amb olefines estan descrits seguint el model de Dewar-Chatt-Duncanson,¹⁵⁷ el qual és acceptat per complexos de metall- π olefines (**Figura 26**). Així, aquest model explica que la interacció entre un metall i una olefina es pot descriure com una suma de dos components:

- un component donador¹⁵⁸ de densitat electrònica des d'un orbital π enllaçant (ple) del lligand olefínic a un orbital híbrid (buit) del metall. L'enllaç resultant té simetria σ i augmenta la densitat electrònica sobre el metall.
- un component acceptor¹⁵⁸ de densitat electrònica des d'un orbital d ple del centre metàl·lic a un orbital π^* antienllaçant (buit) del lligand olefínic. L'enllaç resultant té simetria π i disminueix la densitat electrònica sobre el metall.

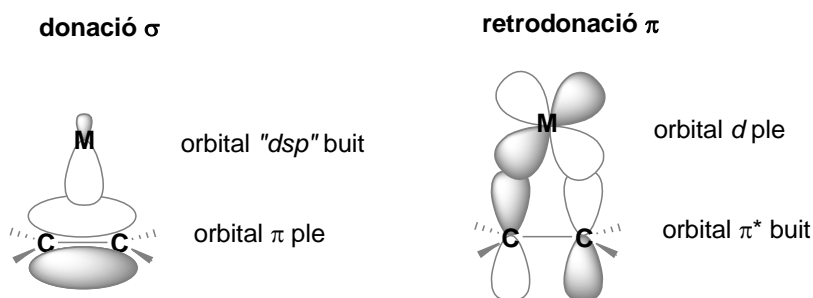


Figura 26. Components de la interacció metall-olefina.

Degut a aquestes dues components de l'enllaç metall-olefina, els centres metàl·lics poden actuar com a reserva electrònica pels lligands, bé donant o acceptant densitat electrònica. Com a conseqüència, la densitat electrònica sobre el metall i, per tant, la seva reactivitat, es pot modular variant els lligands al voltant del propi metall.¹⁵⁹ La importància relativa d'ambdues components depèn de l'electrofilia del metall. Així amb metalls electrofílics, tals com el Ni(II), les olefines es comporten bàsicament com a σ -donores i la longitud de l'enllaç C=C en el complex és virtualment el mateix que per l'olefina lliure. Pel contrari, amb metalls rics en densitat electrònica, tal com Ni(0), la component de retrodonació π esdevé important. En aquest cas, l'enllaç C=C s'allarga degut a la pèrdua de caràcter de doble enllaç de l'olefina i la hibridació del carboni olefínic tendeix cap a sp^3 .

Un compost olefínic sense substituents asimètrics i que no té cap pla de simetria perpendicular al pla del doble enllaç, té dues cares enantiotòpiques. Si el doble enllaç del compost olefínic forma un complex de tipus π amb un centre metàl·lic, cadascun dels carbonis insaturats que

¹⁵⁷ (a) Dewar, M. J. S. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 18, C71. (b) Chatt, J.; Duncanson, L. A. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939.

¹⁵⁸ Els termes donador i acceptor són relatius i en aquest cas estan definits des del punt de vista del lligand.

¹⁵⁹ Jones, R. *Chem. Rev.* **1968**, 68, 785.

tingui dos substituents diferents esdevindrà asimètric (**Figura 27**). Així doncs, les olefines monosubstituïdes ($\text{CH}_2=\text{CHR}$) o 1,1-disubstituïdes ($\text{CH}_2=\text{CRR}'$) donen un únic centre asimètric per efecte de la complexació, mentre que les olefines 1,2-disubstituïdes ($\text{RCH}=\text{CHR}'$) donen dos centres asimètrics, essent ambdós de la mateixa configuració en olefines *trans*, però de configuracions oposades en olefines *cis*.

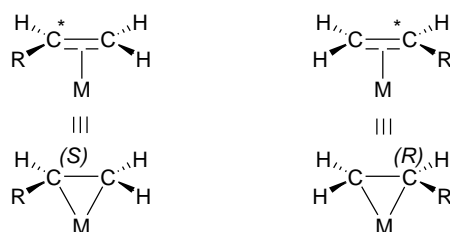


Figura 27. Enantiòmers obtinguts per coordinació d'un metall a una olefina monosubstituïda.

En el cas dels complexos de níquel amb lligands acetilènics també es descriu la coordinació mitjançant el model de Dewar-Chatt-Duncanson.¹⁵⁷

Els alquins, a diferència dels alquens, tenen dos enllaços π ortogonals entre si i tots dos poden interaccionar amb el metall. A la **Figura 28** es mostren les interaccions dels orbitals moleculars entre un alquí i un metall. A part del component donador σ (**A**) i acceptor π^* (**B**) que es descriuen en la interacció entre un metall i una olefina també cal considerar un component donador π (**C**) de l'orbital π ple de l'alquí als orbitals d buits del metall, i un component retrodonador δ (**D**), aquest més feble, dels orbitals d plens del centre metàl·lic als orbitals antienllaçants π^* del triple enllaç. Els solapaments de tots els orbitals involucrats en la coordinació disminueix seguint el següent ordre **A** > **B** > **C** > **D**.¹⁶⁰

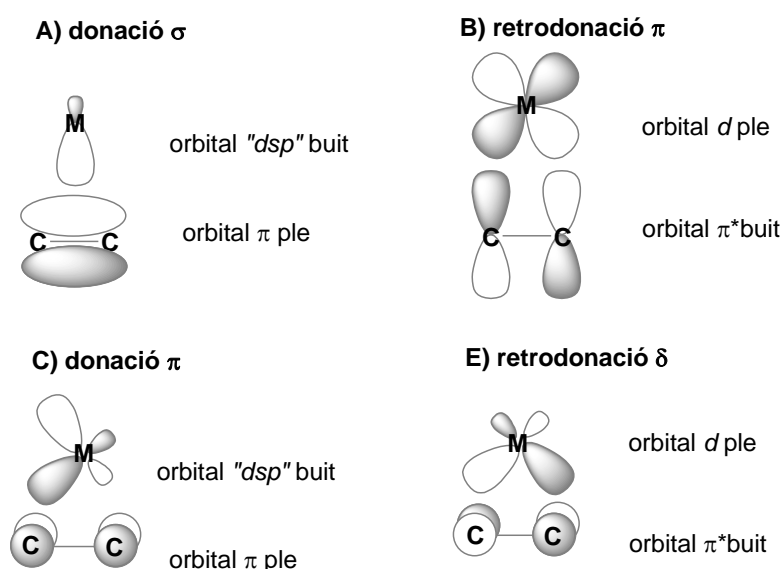


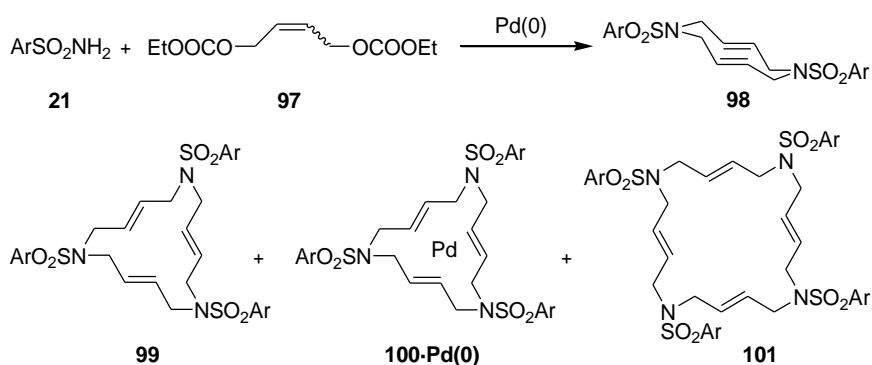
Figura 28. Components de la interacció metall-alquí.

¹⁶⁰ Omae, I. *Appl. Organometal. Chem.* **2008**, 22, 149.

5.1.2. Precedents en el grup de recerca de complexos metàl·lics amb lligands poliinsaturats cíclics i acíclics

5.1.2.1. Complexos de pal·ladi(0) amb lligands olefínics

El 1998, el grup d'investigació de la UAB d'on procedeix la Prof. Anna Roglans va descobrir la inesperada reactivitat de les arilsulfonamides **21** enfront de bis-carbonats **97** sota catàlisi per pal·ladi(0) obtenint compostos macrocíclics de 10, 15 i 20 membres, juntament amb quantitats menors d'oligòmers lineals i macrocíclics d'ordre superior. En alguns casos, el pal·ladi(0) introduït a la reacció com a catalitzador va ser recuperat en forma de complex amb l'anell de quinze membres (**Esquema 103**).¹⁶¹

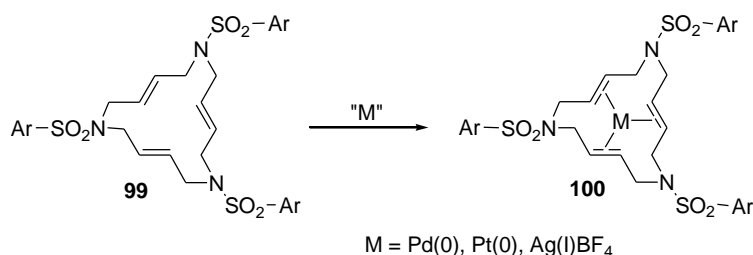


Esquema 103. Reacció d'al·lilació sota catàlisi per Pd(0) de diferents arilsulfonamides **21** amb el dicarbonat de 2-buten-1,4-diol **97**.

Preveient el potencial que podien tenir els nous complexos de Pd(0) de tipus **100-Pd(0)** com a catalitzadors en reaccions de formació d'enllaços carboni-carboni, es van dissenyar camins de síntesi eficients per la preparació dels macrocíclics de 15 baules triolefínics de tipus **99** contenint diferents unitats aríliques a la seva estructura.⁵⁹ Posteriorment es va estudiar la seva capacitat de coordinació amb diversos metalls de transició.¹⁶² Els complexos de Pd(0) sintetitzats per tractament dels macrocíclics amb [Pd(PPh₃)₄] o [Pd₂(dba)₃] com a font de pal·ladi van resultar ser estables a l'aire i a la humitat, igualment que els complexos de Pt(0), que es van sintetitzar emprant [Pt(PPh₃)₄] com a font de platí. Contràriament, els complexos amb Ag(I) preparats a partir de [AgBF₄] van resultar tenir una estabilitat moderada i en alguns casos no es van poder aïllar (**Esquema 104**).

¹⁶¹ Cerezo, S.; Cortès, J.; López-Romero, J.-M.; Moreno-Mañas, M.; Parella, T.; Pleixats, R.; Roglans, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14885.

¹⁶² Cerezo, S.; Cortès, J.; Lago, E.; Molins, E.; Moreno-Mañas, M.; Parella, T.; Pleixats, R.; Torrejón, J.; Vallribera, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1999.

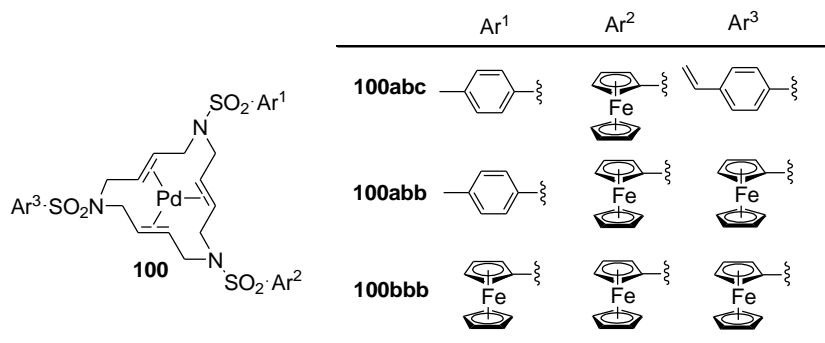


Esquema 104. Reaccions de complexació dels lligands macrocíclics **99**.

Amb l'experiència del grup de recerca en reaccions d'acoblament creuat catalitzades per Pd(0), es va voler aprofundir tant en l'estudi estructural com en les aplicacions en catàlisi dels complexos de Pd(0) de tipus **100**.

Per tal de caracteritzar-los estructuralment es varen sintetitzar els tres complexos de Pd(0) de la **Taula 24** que es diferencien per tenir tres unitats aríliques iguals (**100bbb-Pd(0)**), dos d'iguals i una de diferent (**100abb-Pd(0)**) i tres de diferents (**100abc-Pd(0)**).¹⁶³ Els primers estudis de RMN i difracció de raigs-X d'aquests compostos van demostrar que les tres olefines són les responsables de la coordinació amb el metall. A més, tal i com s'ha comentat a l'apartat anterior, la coordinació del metall amb les diferents cares estereotòpiques de les tres olefines presents en el macrocicle pot donar lloc a una sèrie d'estereoisòmers tot generant complexos quirals.

Taula 24. Complexos de Pd(0) de tipus **100** emprats per la realització d'un estudi estructural detallat i complet.



L'estructura general de tots els estereoisòmers possibles es mostra a la **Figura 29**. Així els complexos **100-Pd(0)**, que esdevenen quirals per efecte de la coordinació del pal·ladi, tenien sis centres asimètrics, i per tant, en teoria haurien de formar-se 64 estereoisòmers. Tanmateix, l'estereoquímica de cadascun dels dos centres asimètrics generats en cada olefina no és independent de l'altre, i concretament, per una olefina *trans* s'obtenen dos centres asimètrics d'igual configuració. Per tant, el sistema té només tres centres asimètrics independents, quedant així el nombre total d'estereoisòmers possibles reduïts a quatre parelles (**A1/A2**, **A3/A4**, **A5/A6**, i **A7/A8** de la **Figura 29**), on cada parella tenia propietats espectroscòpiques idèntiques.

¹⁶³ Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Julián-Ortiz, J. V.; Moreno-Mañas, M.; Parella, T.; Benet-Buchholz, J.; Solans, X. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2689.

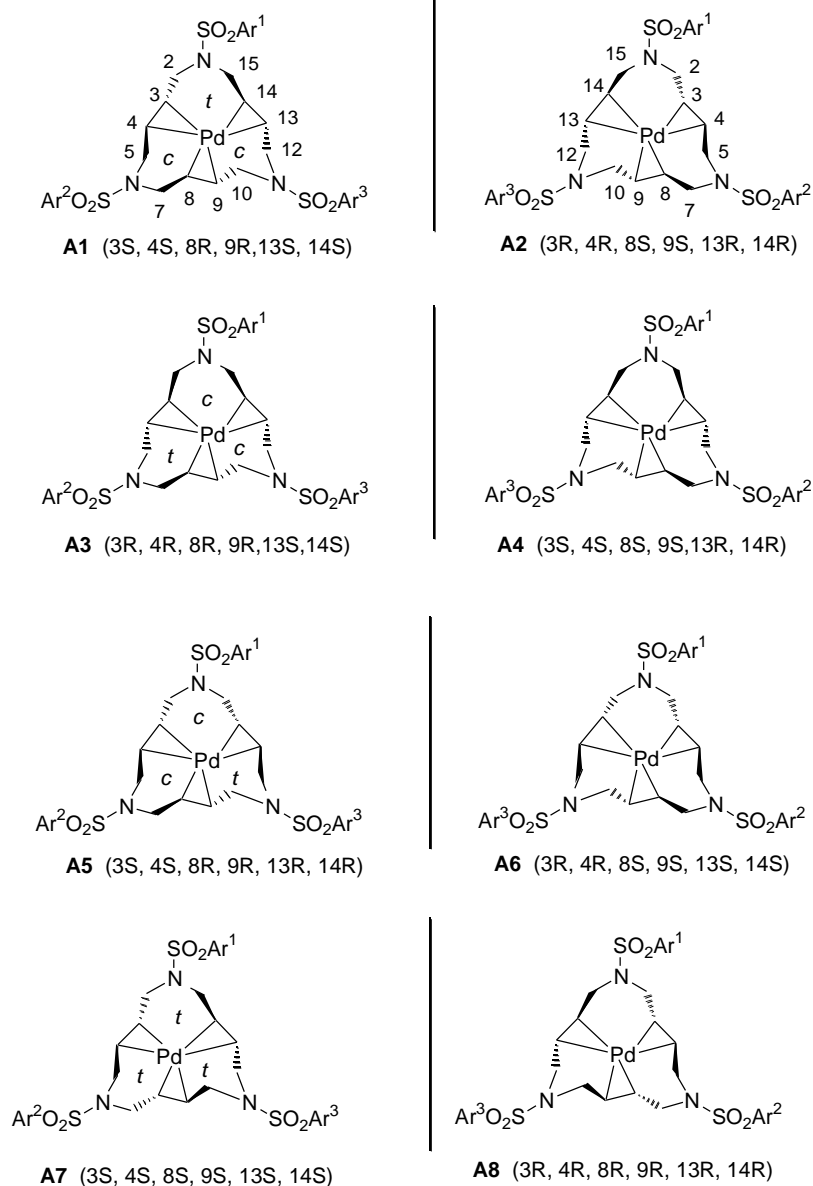


Figura 29. Estereoisòmers dels complexos de pal·ladi(0) **100** agrupats com a parelles d'enantiòmers.

Cal tenir en compte que la incorporació del nucli de pal·ladi en els anells macrocíclics introdueix una gran rigidesa en l'estructura del complex. Després de la coordinació amb el pal·ladi, els àtoms de carboni olefínics del lligand presenten una hibridació parcialment sp^3 degut a la retrodonació.

Aquest fet fa que la conformació dels anells pal·ladaciclohexànics formats es pugui definir com a *chair*, *twist* o *boat*.¹⁶⁴

Així, l'estructura d'aquests complexos alterna tres anells de 3 membres i tres anells de 6 membres fusionats, on el pal·ladi pertany a cadascun d'ells. L'estabilitat dels isòmers depèn de la conformació que adopten els tres anells ciclohexànics. A causa de la configuració *trans* del doble enllaç del macrocicle **99**, el corresponent anell de tres membres format també adopta una configuració *trans*. Aquest fet suggereix que només són possibles dues distribucions: una energèticament més favorable, la conformació *chair-chair-twist* (*cct*), i l'altra no detectada mai de manera experimental amb una conformació *twist-twist-twist* (*ttt*) (**Figura 30**).

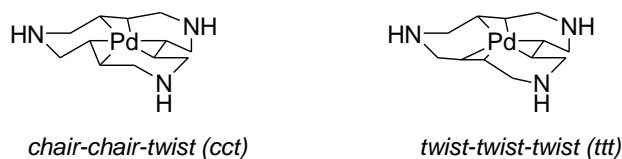


Figura 30. Simplificació de les estructures per a les conformacions *cct* i *ttt*.

La complexitat estereoquímica dels complexos de tipus **100** està en funció de la naturalesa dels grups arílics presents en l'anell macrocíclic. A la **Taula 25** es mostren els diferents elements de simetria possibles.

Taula 25. Elements de simetria dels diferents estereoisòmers de la **Figura 29** en funció de la naturalesa de les arilsulfonamides.

Estereoisòmers	$Ar^1 = Ar^2 = Ar^3$	$Ar^1 = Ar^2 \neq Ar^3$	$Ar^1 \neq Ar^2 \neq Ar^3$
A1/A2	eix C_2^a	cap ^b	cap
A3/A4	eix C_2^a	cap ^b	cap
A5/A6	eix C_2^a	eix C_2	cap
A7/A8^c	eix $C_3 + 3$ eixos C_2	eix C_2	cap

^a **A1**, **A4**, i **A6** són la mateixa molècula. ^b **A1** i **A4** són la mateixa molècula. ^c No observat experimentalment.

En el cas de tenir les tres unitats aríliques iguals, $Ar^1 = Ar^2 = Ar^3$, les tres parelles enantiomèriques amb conformació dels anells ciclohexànics *cct*, **A1/A2**, **A3/A4** i **A5/A6** són

¹⁶⁴ Els anells ciclohexànics poden presentar diferents conformacions. La més estable és la conformació *chair* (grup de simetria D_{3d}). La menys estable és la conformació *boat* (grup de simetria C_{2v}). Durant la inversió de les diferents conformacions *chair* s'obté un intermedi de conformació *twist* (grup de simetria D_2), el qual és més estable que la conformació *boat* però menys que la conformació *chair*.



equivalents i tenen un eix de simetria C_2 , fent que els espectres de protó i carboni siguin senzills. La naturalesa dels anells ciclopropànics contenint el pal·ladi es confirma pel desplaçament a camps alts dels senyals de protó i carboni dels centres pseudo-olefínics, apareixent entre 2.75 i 4.00 ppm pels senyals de protó i entre 78-83 ppm pels senyals de carboni. Així el complex presenta dues olefines equivalents amb els dos grups CH magnèticament no equivalents, observant-se dos senyals a l'espectre de ^1H -RMN ($\delta \sim 2.8$ i 3.9 ppm) i a l'espectre de ^{13}C -RMN ($\delta \sim 78.5$ i 83.0 ppm). La tercera olefina resulta diferent a les altres dues i els dos grups CH van ser magnèticament equivalents, presentant un senyal a $\delta \sim 3.7$ ppm pels protons i a $\delta \sim 78.1$ ppm pel que fa als carbonis. A més, l'estereoquímica *trans* dels dobles enllaços es confirma pel valor gran de la constant d'acoblament (11-12.5 Hz). Per altra banda, els anells pal·ladaciclohexànics resulten ser suficientment rígids per impedir comportaments fluxionals i, per tant, permeten la diferenciació entre els protons en posicions axials i equatorials. Així, per exemple en els grups metilènics s'observa una clara diferència entre les posicions axials ($\delta \sim 1.5$ - 1.6 ppm) i equatorials (4.6-4.7 ppm) en el cas de les conformacions de tipus *chair*, mentre que els protons metilènics de la conformació *twist* ressonen a $\delta \sim 3.0$ i 4.7 ppm (**Figura 31**).

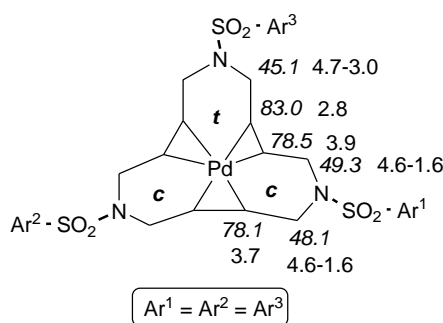


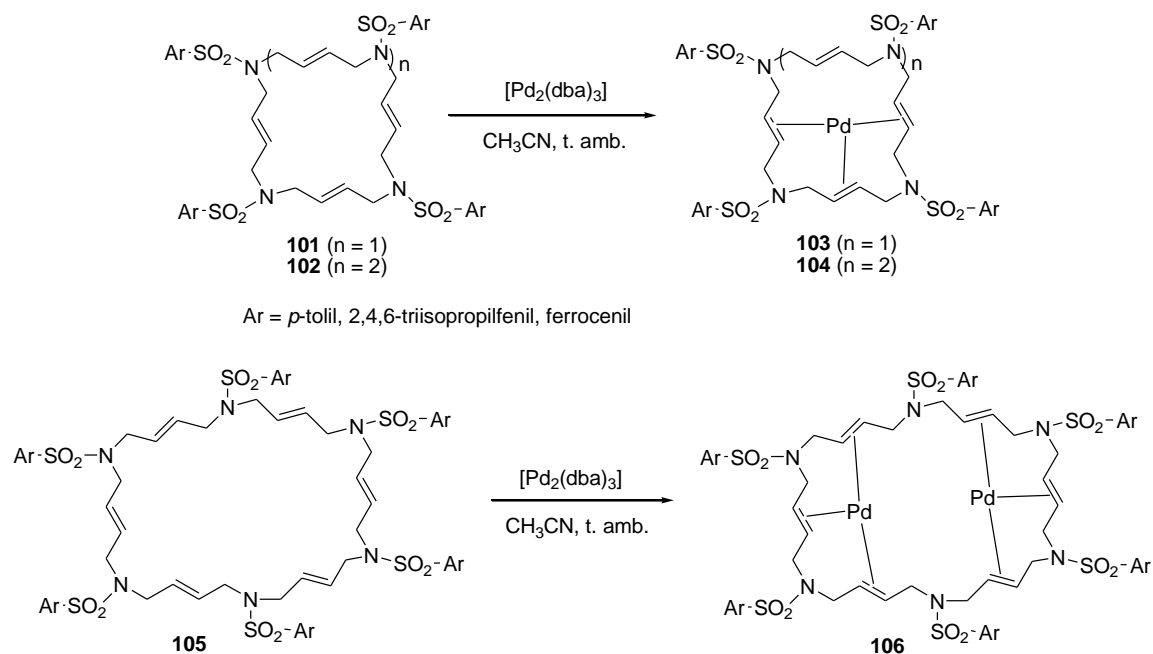
Figura 31. Valors de desplaçament químic de ^1H i ^{13}C (en cursiva) promig pels complexos de Pd amb conformació *cct*.

A més, l'obtenció de cristalls adequats per la difracció de raigs-X va donar suport a aquests resultats. Es va observar que els enllaços olefínics i el centre metàl·lic de pal·ladi queden situats al mateix pla i per tant, la coordinació del metall és plana trigonal. Respecte la naturalesa dels dobles enllaços, es va poder observar com dues de les distàncies C=C són més llargues que en el cas del lligand lliure i la tercera olefina té aquesta distància més curta, fet que suggereix que la coordinació del pal·ladi amb una de les tres olefines és més feble.

Així doncs, la presència de pal·ladi en el macrocicle trenca la simetria C_3 del lligand i a més, la seva complexació amb una olefina és diferent a la complexació amb les altres dues olefines. La conformació adoptada pels tres anells ciclohexànics formats en la complexació del macrocicle amb el Pd(0) determina l'estabilitat del complex.

En la resta de casos, quan $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 \neq \text{Ar}^3$ o $\text{Ar}^1 \neq \text{Ar}^2 \neq \text{Ar}^3$, els espectres esdevenen encara més complexos degut a l'augment de conformacions *cct* possibles amb simetria diferent. Aquests casos no s'explicaran detalladament en aquesta memòria ja que en el treball de tesi d'aquest capítol es complexaran amb níquel els lligands macrocíclics amb tres unitats aríliques iguals.

Altres lligands poliolefínics que s'han complexat en el grup són els que es mostren a l'**Esquema 105** En els macrocicles de 20 i 25 membres^{38e} tres de les olefines es coordinen al centre metàl·lic deixant-ne una o dues, respectivament, sense coordinar. Pel macrocicle de 30 baules¹⁶⁵ són dos els àtoms de pal·ladi que s'introdueixen en la cavitat del macrocicle coordinant-se cadascun amb tres olefines consecutives diferents del lligand.



Esquema 105. Síntesi dels complexos poliolefínics de Pd(0) amb macrocicles de 20, 25 i 30 membres.

Quan els complexos **103** i **104** disposen dels grups aril iguals aquests poden formar tres possibles parelles d'enantiòmers. Si en el cas dels complexos de Pd(0) triolefínics de 15 baules es formen tres anells de 6 membres, al coordinar-se l'àtom de pal·ladi als corresponents lligands **101** i **102** només es generen dos anells ciclohexànics. Tenint en compte que la conformació *chair* és energèticament més favorable que la conformació *twist*, de totes les parelles d'enantiòmers possibles de la **Taula 26**, la formació de la parella amb conformació dels anells de sis membres *chair-chair* resulta ser l'obtinguda tal i com es va poder observar experimentalment mitjançant un estudi complet de RMN i per difracció de raigs-X.

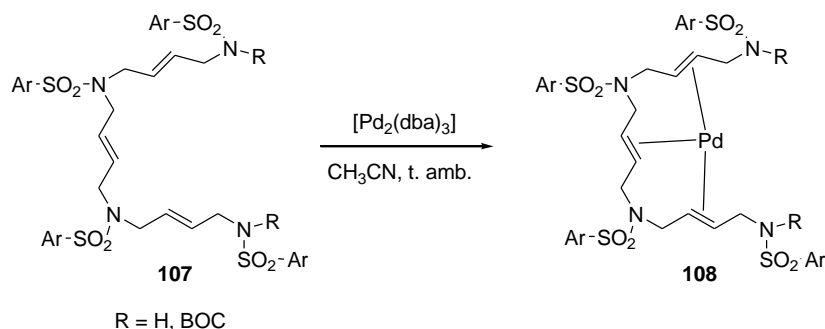
¹⁶⁵ Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Parella, T.; Benet-Buchholz, J. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 2997.

Taula 26. Elements de simetria i conformació dels anells ciclohexànics dels diferents estereoisòmers dels complexos **103** i **104**.

Conformació dels anells ciclohexànics	Elements de simetria
<i>chair-chair</i>	eix C_2
<i>chair-twist</i>	cap
<i>twist-twist</i>	eix C_2

En el cas del complex binuclear **106** amb un lligand azamacrocíclic de 30 baules, el coordinar-se al lligand macrocíclic dos àtoms de pal·ladi es generen quatre anells ciclohexànics. Tenint en compte que els anells pal·ladaciclohexànics amb conformació *twist* no es poden formar, els estereoisòmers possibles queden reduïts a quatre; una forma *meso* contenint un pla de simetria i un eix C_2 i una parella d'enantiòmers amb tres eixos C_2 . Aquestes estructures tenen tots els quatre anells de sis membres amb conformació *chair*. Mitjançant un estudi de RMN i difracció de raigs-X es va poder confirmar que la única estructura formada experimentalment és la parella enantiomèrica.

L'estudi de la capacitat coordinativa del pal·ladi amb lligands triolefínics es va ampliar amb els anàlegs de cadena oberta (**Esquema 106**).¹⁶⁶



Esquema 106. Síntesi dels complexos de Pd(0) de cadena oberta.

La coordinació del pal·ladi amb cada cara de l'olefina genera sis carbonis asimètrics, però tenint en compte l'estereoquímica *trans* del doble enllaç només es poden considerar tres centres asimètrics independents. Els parells d'enantiòmers possibles poden tenir els dos anells ciclohexànics amb conformacions *chair-chair*, *chair-twist* i *twist-twist*. Però experimentalment es va observar que només es forma la parella més estable **B1/B2** amb la conformació *chair-chair* dels anells de sis membres i que presenta un eix C_2 (**Figura 32**).

¹⁶⁶ Dachs, A.; Masllorens, J.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Farjas, J.; Parella, T. *Organometallics* **2008**, *27*, 5768.

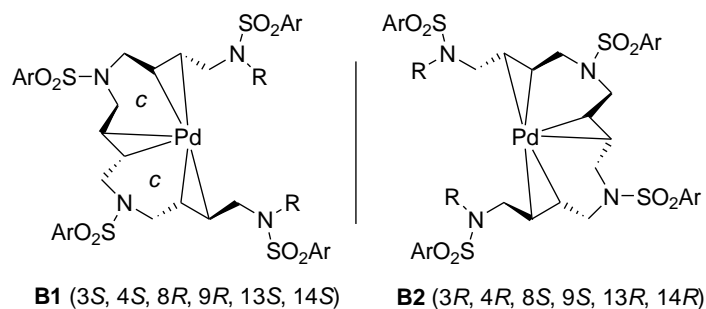


Figura 32. Parella d'enantiòmers dels complexos de tipus **108**.

Alguns dels complexos de Pd(0) descrits fins al moment van ser utilitzats com a catalitzadors en reaccions clàssiques de formació d'enllaços carboni-carboni, tals com els acoblaments creuats de Suzuki-Miyaura i les reaccions de Mizoroki-Heck. Tal com hem vist a la *Introducció* del *Capítol IV*, el complex triolefínic de Pd(0) de tipus **100** que es mostra a la **Figura 33** va resultar ser un catalitzador altament eficient en reaccions de Suzuki-Miyaura¹¹⁹ i Mizoroki-Heck⁸⁷ utilitzant sals de diazoni com a agents electròfils. A més, va ser el primer catalitzador que emprant sals de diazoni com a substrats electrofílics es va poder recuperar inalterat al final de la reacció i es va poder reutilitzar en els processos posteriors.

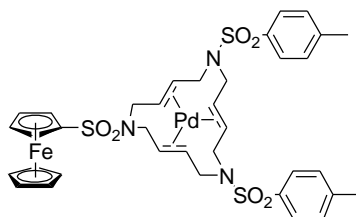
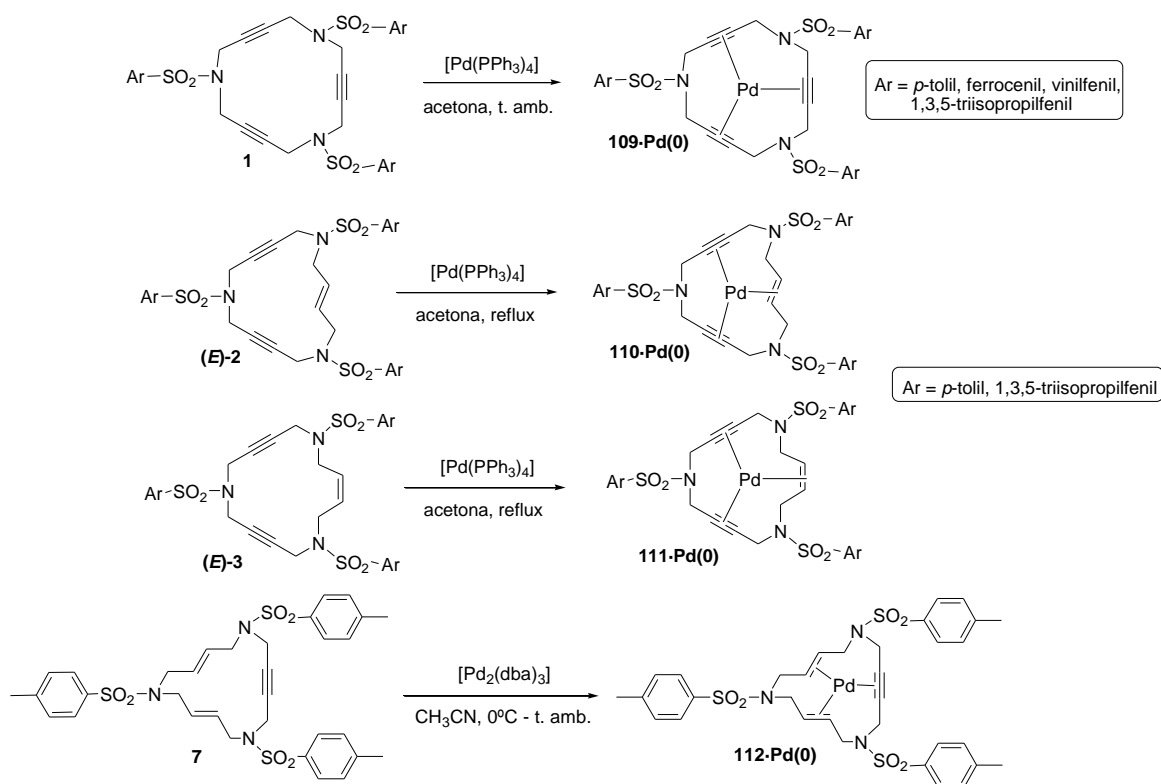


Figura 33. Complex azamacrocíclic de Pd(0) contenint tres dobles enllaços i diferents unitats aríliques a la seva estructura.

El grup va avaluar i comparar l'activitat catalítica del complex macrocíclic de Pd(0) anterior amb els seus anàlegs de cadena oberta **108** en acoblaments creuats de Suzuki-Miyaura entre sals de diazoni i organotrifluoroborats.¹⁶⁶ En els casos assajats es van obtenir els productes desitjats amb rendiments del mateix ordre tant emprant els complexos de Pd(0) cíclics com els acíclics. Igual que el complex macrocíclic de Pd(0) de tipus **100**, els complexos **108** es van recuperar inalterats dels processos de formació d'enllaços carboni-carboni.

5.1.2.2. Complexos de pal·ladi(0) amb lligands acetilènics

Amb els resultats obtinguts fins al moment, el nostre grup d'investigació va estendre la metodologia a la complexació d'azamacrocicles amb triples enllaços a la seva estructura (**Esquema 107**).



Esquema 107. Reacció de complexació de diferents macrocicles contenenint triples enllaços a la seva estructura.

Després d'una certa optimització pels macrocicles **1**, **(E)-2** i **(E)-3**, el complex de $[Pd(PPh_3)_4]$ va resultar ser la millor font de Pd(0) per donar lloc a l'intercanvi de lligands i per tant complexar el sistema macrocíclic corresponent. Era necessari triar unes condicions de reacció adequades per tal de que no tingués lloc la reacció de cicloadició $[2+2+2]$ i evitar l'obtenció de productes de cicloadició. Així, la reacció de complexació es va dur a terme amb quantitats estequiomètriques del complex de pal·ladi, $[Pd(PPh_3)_4]$, en el si d'acetona a temperatura ambient (**Esquema 107**). Durant la reacció de complexació a mesura que les fosfines es van oxidant als seus respectius òxids i conseqüentment van perdent la seva capacitat coordinant, la reacció es decanta cap a la presència exclusiva del complex desitjat.^{38c,d}

Per altra banda, el grup també va dur a terme la complexació del macrocicle de tipus **7** amb dos dobles i un triple enllaç a la seva estructura. En aquest cas com a font de pal·ladi va ser necessari utilitzar el complex $[Pd_2(dba)_3]$ i acetonitril com a dissolvent (**Esquema 107**).^{38e}

El macrocicle **7** és un altre dels compostos utilitzats per tal de ser complexat amb níquel en aquest últim capítol de la tesi. Per tant, en aquesta memòria també es detallarà l'anàlisi estructural del complex **112-Pd(0)**.

Tal com s'ha comentat amb els complexos de pal·ladi(0) triolefínics, la complexitat estereoquímica d'aquests compostos està relacionada amb els diferents isòmers que es poden formar degut a la complexació del metall amb cada una de les dues cares de les olefines

involucrades. Així doncs, el nombre d'isòmers que poden presentar els diferents complexos de pal·ladi(0) vindrà donat pel nombre d'olefines que contenen.

L'àtom de pal·ladi aporta una gran rigidesa a l'estructura del complex tot fent que els carbonis olefínics del complex presentin una hibridació parcialment sp^3 i que per tant, els anells pal·ladaciclohexànics formats puguin tenir una conformació *chair*, *twist* o *boat*. Per altra banda, quan el lligand és un alquí, aquest presenta una hibridació parcialment sp^2 després de la coordinació, de manera que els pal·ladaciclohexens formats també poden presentar una conformació *chair*, *twist* o *boat* distorsionada.

El complex de pal·ladi **112-Pd(0)** amb dues olefines, presenta quatre centres asimètrics i per tant es poden esperar un màxim de 8 estereoisòmers. L'estereoquímica de cada un dels dos centres asimètrics generats en cada olefina no és independent de l'altre. Per una olefina *trans* s'obtenen dos centres asimètrics d'igual configuració. Així doncs, el sistema només presenta dos centres asimètrics independents i per tant, el nombre màxim de possibles estereoisòmers és de quatre (**Figura 34**).^{38e}

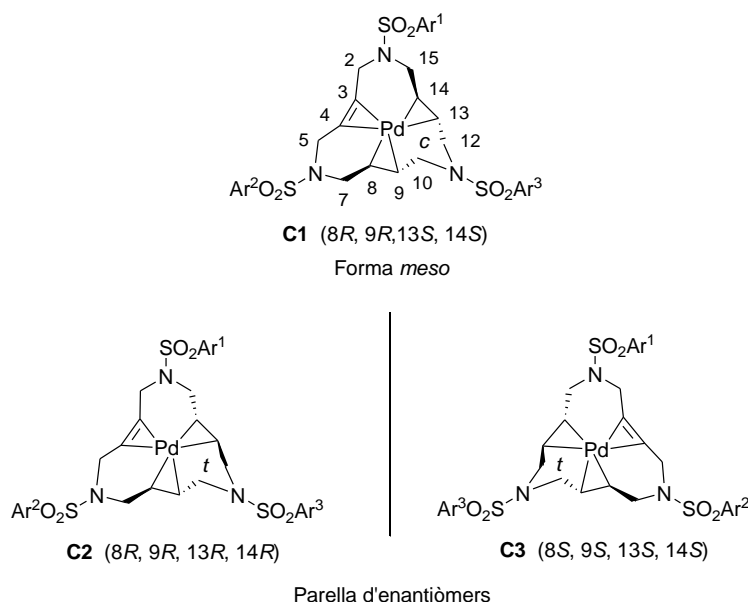


Figura 34. Estereoisòmers del complex de pal·ladi **112-Pd(0)**.

L'enantiòmer **C1** presenta un pla de simetria perpendicular al triple enllaç donant lloc a una forma *meso*. En canvi, la parella **C2/C3** té un eix C_2 perpendicular a l'alquí. Per tant, en total es formen tres estereoisòmers, la parella d'enantiòmers **C2/C3** i la forma *meso* **C1**.

Tenint en compte que el factor determinant en la formació dels estereoisòmers és la conformació dels anells pal·ladaciclohexànics, la forma *meso* **C1** amb una conformació *chair*, s'ha de formar preferentment a la parella enantiomèrica **C2/C3** amb una conformació *twist*.

Per RMN es va poder observar la conformació *chair* de l'anell pal·ladaciclohexànic ja que existeix una notable diferència de desplaçament químic entre els protons diastereotòpics que es

troben en α respecte el doble enllaç, diferenciant així els protons en posició axial i els equatorials els quals ressonen a camps diferents ($\delta \sim 1.7$ i 4.7 ppm, respectivament). Aquests desplaçaments químics també són indicatius d'una elevada rigidesa de l'anell (**Figura 35**).

Per altra banda, els carbonis acetilènics tendeixen a col·locar-se en el mateix pla que el pal·ladi després de la coordinació, aportant planaritat a l'estructura. Aquest fet es confirma per la petita diferència de desplaçament químic entre els protons diastereotòpics que es troben en α respecte el triple enllaç ($\delta \sim 3.8$ i 4.8 ppm). Així doncs, l'escassa diferència de desplaçament d'aquests protons diastereotòpics es pot atribuir a l'elevada rigidesa de la subestructura, on els protons es troben col·locats en angles similars respecte el pla definit per l'alquí i l'àtom de pal·ladi (**Figura 35**).

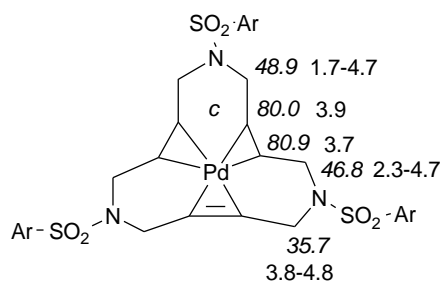


Figura 35. Valors de desplaçament químic de ^1H i ^{13}C (en cursiva) pel complex **112-Pd(0)**.

L'obtenció de cristalls adequats per la determinació de la seva estructura cristal·lina mitjançant difracció de raigs-X va confirmar la geometria plana trigonal del complex degut a la coordinació del pal·ladi amb els dos dobles i el triple enllaç. També es va observar que l'anell format pel doble i el triple enllaç mostra una barreja de conformacions entre *boat* distorsionada al costat del triple enllaç i de *chair* al costat del doble enllaç, i que l'anell format pels dos dobles enllaços presenta una conformació *chair*.

Per tant, els estudis realitzats per ressonància magnètica nuclear i difracció de raigs-X van confirmar la formació única de la forma *meso C1*.

5.1.3. Reaccions d'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura catalitzades per níquel

Els acoblaments creuats de Suzuki-Miyaura catalitzats per diferents metalls de transició han resultat ser un mètode molt valuós i senzill en termes de síntesi orgànica per la construcció de sistemes biarílics i heteroarílics.

Durant les últimes dues dècades, el pal·ladi ha estat el metall majoritàriament escollit per l'acoblament creuat entre compostos organoborònics i halurs o pseudo-halurs orgànics, tals com bromurs, iodurs, triflats o sulfonats d'aril. Tot i que els clorurs d'aril resulten ser més econòmics poques vegades s'han emprat com a electròfils en aquest tipus de procés emprant una font de pal·ladi, ja que l'addició oxidativa de l'enllaç C-Cl a l'espècie activa de Pd(0) ha resultat ser un pas difícil. Una bona alternativa al pal·ladi ha esdevingut l'ús de níquel, metall més assequible

econòmicament. Degut a la seva elevada activitat i el seu baix cost, el desenvolupament de nous catalitzadors de níquel ha permès millorar l'activitat de grups funcionals tals com clorurs d'aril¹⁶⁷ i sulfonats,¹⁶⁸ i ampliar la seva aplicació fins i tot a carboxilats,¹⁶⁹ carbamats,¹⁷⁰ èters metílics,¹⁷¹ nitrils¹⁷² i sulfamats.^{170 a,f,173}

El 1995, Percec i col·l.¹⁷⁴ van descriure el primer treball d'acoblements creuats entre mesilats i triflats d'aril, electròfils poc reactius sota catàlisi per pal·ladi, i àcids borònics utilitzant [NiCl₂(dppf)] com a catalitzador i addicionant zinc al medi com a agent reductor per tal de d'obtenir l'espècie activa de Ni(0) (**Esquema 108**). En aquestes condicions, els triflats d'aril deficients en electrons van donar rendiments més elevats dels productes desitjats que els mesilats d'aril amb substituents electroatraients. Els estudis realitzats sobre l'efecte de diferents tipus de bases en aquests processos catalitzats per pal·ladi van permetre determinar que els sistemes aquosos que contenen bases inorgàniques tals com Na₂CO₃ són els més efectius. En canvi, aquestes bases no es poden utilitzar en reaccions d'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura emprant catalitzadors de Ni(0) ja que s'ha observat que amb fonts pròtiques com l'aigua el catalitzador es desactiva i es generen quantitats importants de productes de reducció de l'electròfil. Per aquest motiu, el grup de Percec va utilitzar fosfat de potassi anhidre com a alternativa obtenint bons rendiments dels productes d'acoblament.

¹⁶⁷ (a) Saito, S.; Sakai, M.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2993. (b) Indolese, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3513. (c) Saito, S.; Oh-tani, S.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8024. (d) Galland, J.-C.; Savignac, M.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2323. (e) Inada, K.; Miyaura, N. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8657. (f) Tang, Z.-Y.; Hu, Q.-S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2167. (g) Chen, C.; Yang, L.-M.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2427. (h) Zhou, L.; Miao, Q.; He, R.; Feng, X.; Bao, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7899.

¹⁶⁸ (a) Ueda, M.; Saitoh, A.; Oh-Tani, S.; Miyaura, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13079. (b) Zim, D.; Lando, V. R.; Dupont, J.; Monterio, A. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3049. (c) Percec, V.; Golding, G. M.; Smidrkal, J.; Weichold, O. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3447. (d) Tang, Z.-Y.; Hu, Q.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3058. (e) Kuroda, J.; Inamoto, K.; Hiroya, K.; Doi, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2251. (f) Fan, X.-H.; Yang, L.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2457. (g) Fan, X.-H.; Yang, L.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1467. (h) Xing, C.-H.; Lee, J.-R.; Tang, Z.-Y.; Zheng, J. R.; Hu, Q.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2051.

¹⁶⁹ (a) Guan, B.-T.; Wang, Y.; Li, B.-J.; Yu, D.-G.; Shi, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14468. (b) Quasdorf, K. W.; Tian, X.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14422.

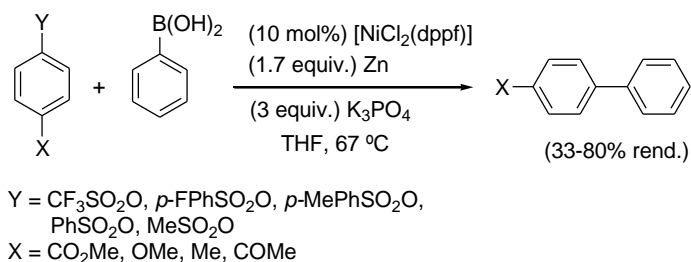
¹⁷⁰ (a) Quasdorf, K. W.; Riener, M.; Petrova, K. V.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17748. (b) Antoft-Finch, A.; Blackburn, T.; Snieckus, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17750. (c) Gooßen, L. J.; Gooßen, K.; Stanciu, C. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3621; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3569. (d) Xu, L.; Li, B.-J.; Wu, Z.-H.; Lu, X.-Y.; Guan, B.-T.; Wang, B.-Q.; Zhao, K.-Q.; Shi, Z.-J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 884. (e) Baghbanzadeh, M.; Pilger, C.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1507. (f) Quasdorf, K. W.; Antoft-Finch, A.; Liu, P.; Silberstein, A. L.; Komaromi, A.; Blackburn, T.; Ramgren, S. D.; Houk, K. N.; Snieckus, V.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6352.

¹⁷¹ Tobiso, M.; Shimasaki, T.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4866.

¹⁷² Yu, D.-G.; Yu, M.; Guan, B.-T.; Li, B.-J.; Zheng, Y.; Wu, Z.-H.; Shi, Z.-J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3374.

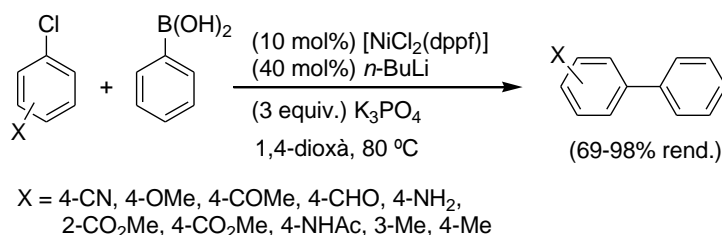
¹⁷³ (a) Macklin, T. K.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2519. (b) Wehn, P. M.; Bois, J. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4685.

¹⁷⁴ Percec, V.; Bae, J.-Y.; Hill, D. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1060.



Esquema 108. Acoblament creuat de Suzuki catalitzat per Ni(0) entre sulfonats d'aril i àcids borònics.

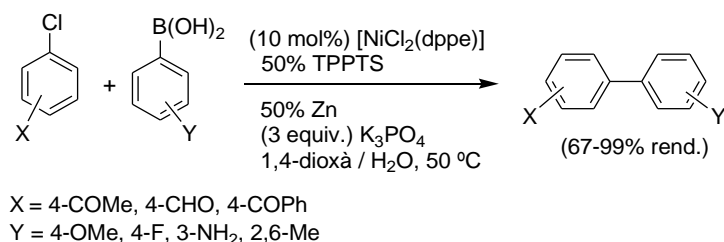
Per tal de preactivar els complexos de Ni(II) és necessari l'addició d'un agent reductor en el medi. A part del Zn, altres autors com Miyaura i col·l.^{167a} van descriure l'ús de *n*-BuLi com a reductor per la generació *in situ* de Ni(0) a partir de [NiCl₂(dppf)] (**Esquema 109**). Així el sistema format per [NiCl₂(dppf)] / *n*-BuLi va resultar ser eficient per l'acoblament creuat de clorurs d'aril i àcids arilborònics. L'addició de K₃PO₄ al medi va ser clau per obtenir bons rendiments dels productes biarílics. La reacció va resultar ser eficient tant per halurs d'aril amb substituents electroatracients com electrodonadors i per un ampli ventall de grups funcionals tals com nitrils, aldehids, cetones, èsters, amides i amines.



Esquema 109. Acoblament creuat de Suzuki entre halurs d'aril i àcids borònics mitjançant catalisi per Ni(0).

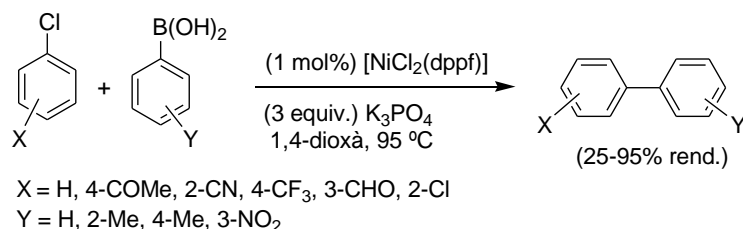
Els mateixos autors van observar que tot i que moltes vegades era necessari l'ús d'una càrrega alta de catalitzador de Ni (10% molar), aquesta es podia disminuir fins a un 3% molar sense que el rendiment del procés es veiés afectat, sobretot si s'addicionaven al medi lligands fosfina tals com dppf, PPh₃, AsPh₃ o SbPh₃ per tal d'evitar la descomposició del catalitzador.^{167c} En aquest cas es va provar un altre agent reductor, el DIBAH, que va resultar ser igual d'eficient que el *n*-BuLi.

Tot i que els catalitzadors de Ni solen ser sensibles a la humitat, Genêt i col·l.^{167d} van descriure un sistema catalític soluble i estable en aigua format pel catalitzador [NiCl₂(dppe)], el qual era reduït *in situ* a Ni(0) mitjançant Zn, i estabilitzat pel lligand trifenilfosfinitrimetansulfonat (TPPTS). Aquest catalitzador soluble en aigua va resultar ser eficient en l'acoblament creuat entre clorurs d'aril i àcids fenilborònics, ambdós amb substituents de diferent demanda estèrica i electrònica, emprant una solució aquosa de K₃PO₄ com a base i una barreja d'aigua i dioxà com a dissolvent (**Esquema 110**).



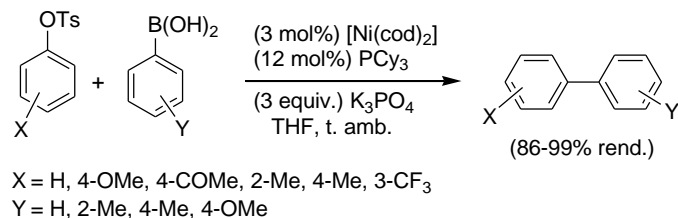
Esquema 110. Acoblament creuat de Suzuki-Miyaura entre halurs d'aril i àcids borònics mitjançant un sistema catalític de Ni soluble en aigua.

Tot i que sovint els catalitzadors basats en fonts de Ni(II) han d'activar-se a Ni(0) utilitzant agents reductors externs com els comentats fins al moment, també es troben descrits a la bibliografia casos on no és necessari l'ús d'aquests compostos. Indolese i col·l.^{167b} van observar que clorurs d'aril tant amb substituents deficients com rics en electrons es podien acoblar amb àcids arilborònics emprant quantitats petites de $[\text{NiCl}_2(\text{dppf})]$ com a catalitzador, K_3PO_4 com a base en el si de 1,4-dioxà (**Esquema 111**).



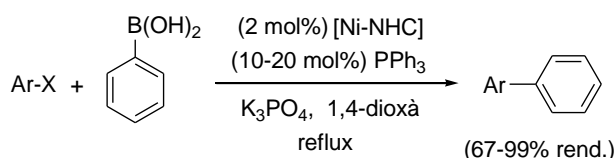
Esquema 111. Acoblament creuat de Suzuki entre clorurs d'aril i àcids borònics.

Per altra banda, l'ús del catalitzador $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ ha estat àmpliament emprat en reaccions d'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura per electròfils poc reactius com els clorurs, tosils i mesilats d'aril. Aquest catalitzador ha demostrat ser altament actiu a temperatura ambient però requereix l'addició de lligands al medi de reacció tals com fosfines. Hu i col·l.^{168d} van descriure el primer treball d'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura entre tosils d'aril i àcids arilborònics utilitzant $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$. Després de provar l'activitat del sistema addicionant diferents lligands fosfina, els millors resultats es van obtenir amb la PCy_3 . El procés va ser òptim per tosils d'aril amb substituents activants i desactivants a les posicions *orto*, *meta* o *para* de l'electròfil (**Esquema 112**).

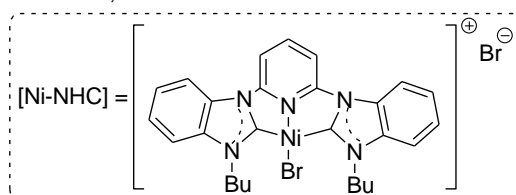


Esquema 112. Acoblament creuat de Suzuki-Miyaura entre aril tosils i àcids arilborònics emprant $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$.

En els últims anys l'ús de sistemes catalítics basats en complexos de Ni(II) amb lligands carbens heterocíclics (NHC) s'ha incrementat gràcies a que són estables a l'aire i són fàcils de manipular.¹⁷⁵ A tall d'exemple, Tu i col·l.^{175f} van sintetitzar un complex de Ni(II) amb un lligand NHC a la seva estructura que va ser capaç d'acoblar diferents halurs, mesilats i tosilats d'aril amb l'àcid fenilborònic, en presència de base i de trifenilfosfina (**Esquema 113**). La presència de quantitats catalítiques de fosfina en el medi jugava un paper clau en la reacció ja que quan es va dur a terme la reacció d'acoblament sense la presència de PPh₃ a més d'obtenir-se el producte desitjat d'acoblament creuat es van obtenir quantitats importants del producte d'homoacoblament de l'àcid borònic, fet que va fer disminuir el rendiment del procés. Els efectes electrònics i estèrics dels substituents en els substrats de partida no van mostrar cap efecte important pel que fa als rendiments ja que es van obtenir satisfactòriament els productes desitjats.



X = Br, OMs, OTs
 Ar = Ph, 2-MePh, 4-MePh, 4-CNPh,
 4-COMe, 1-naftil

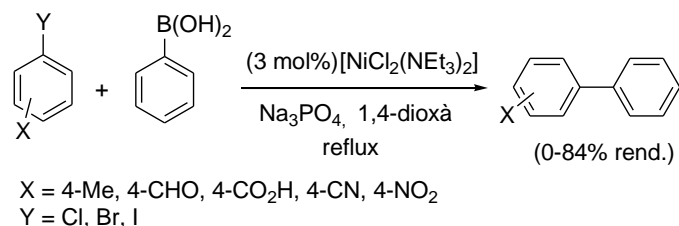


Esquema 113. Acoblament creuat de Suzuki-Miyaura mitjançant un complex de níquel amb lligands carbènics.

A la bibliografia es troba descrit el treball realitzat per Leadbeater i col·l.¹⁷⁶ els quals van utilitzar un complex de Ni(II) lliure de fosfines però no lliure de lligands: [NiCl₂(NEt₃)₃]. La reacció d'acoblament creuat entre halurs d'aril i l'àcid fenilborònic es va dur a terme emprant Na₃PO₄ com a base i dioxà com a dissolvent. Els substituents dels halurs d'aril no van tenir cap efecte negatiu en el rendiment de la reacció, excepte en el cas d'emprar el grup nitro amb el que el procés no va tenir lloc (**Esquema 114**).

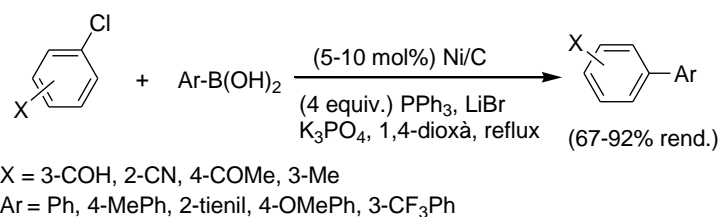
¹⁷⁵ (a) Inamoto, K.; Kuroda, J.; Hiroya, K.; Noda, Y.; Watanabe, M.; Sakamoto, T. *Organometallics* **2006**, *25*, 3095. (b) Lee, C.-C.; Ke, W.-C.; Chan, K.-T.; Lai, C.-L.; Hu, C.-H.; Lee, H. M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 582. (c) Zhou, Y.; Xi, Z.; Chen, W.; Wang, D. *Organometallics* **2008**, *27*, 5911. (d) Inamoto, K.; Kuroda, J.; Kwon, E.; Horya, K.; Doi, T. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 389. (e) Kuroda, J.; Inamoto, K.; Hiroya, K.; Doi, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2251. (f) Tu, T.; Mao, H.; Herbert, C.; Xu, M.; Dötz, K. H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7796. (g) Rittleng, V.; Oertel, A. M.; Chetcuti, M. J. *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, 8153. (h) Zell, T.; Feierabend, M.; Halfter, B.; Radius, U. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1380.

¹⁷⁶ Leadbeater, N. E.; Resouly, S. M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11889.



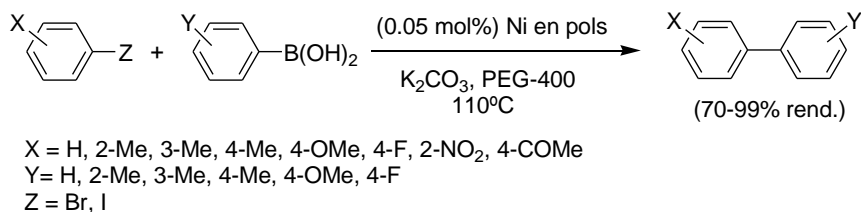
Esquema 114. Acoblament creuat de Suzuki utilitzant un complex de níquel lliure de fosfines.

Un altre tipus de sistema catalític per l'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura és el cas d'utilitzar Ni/C. Lipshutz i col·l.¹⁷⁷ van descriure la formació de biarils mitjançant càrregues altes del sistema catalític. El catalitzador actiu es va obtenir *in situ* a partir de la reducció de la salt de [Ni(NO₃)₂] impregnada en carbó i addicionant trifenilfosfina com a lligand i *n*-BuLi com a agent reductor. El mètode va resultar ser efectiu per acoblar clorurs d'aril amb àcids borònics en presència de base, PPh₃ i LiBr com a additiu per tal de minimitzar l'homoacoblament dels clorurs d'aril de partida. Després d'una certa optimització pel que fa a la base els millors resultats es van obtenir amb el K₃PO₄, base molt utilitzada en acoblaments creuats catalitzats per níquel. En aquests processos l'addició de la trifenilfosfina va permetre accelerar la velocitat de la reacció i millorar els rendiments dels productes desitjats (**Esquema 115**).



Esquema 115. Acoblament creuat de Suzuki-Miyaura utilitzant un catalitzador heterogeni de Ni(0).

Un sistema catalític basat en Ni(0) amb el qual es necessiten quantitats molt petites de catalitzador per obtenir els productes desitjats amb excel·lents rendiments és el Ni en pols. Així amb només un 0.05% molar de Ni en presència de base (K₂CO₃) i en el si de polietilenglicol, Cho i col·l.¹⁷⁸ van acoblar amb rendiments superiors al 70% diferents halurs d'aril i àcids borònics (**Esquema 116**).

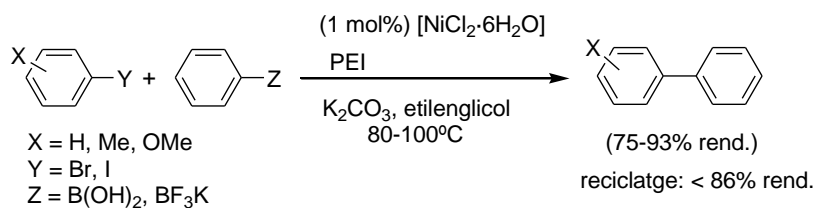


Esquema 116. Acoblament creuat de Suzuki-Miyaura utilitzat níquel en pols com a sistema catalític.

¹⁷⁷ Lipshutz, B. H.; Sclafani, J. A.; Blomgren, P. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2139.

¹⁷⁸ Cho, C. S.; Tran, N. T. *Catal. Commun.* **2009**, *11*, 191.

Un altre sistema catalític lliure de lligands utilitzat en processos d'acoblament creuat entre halurs d'aril i derivats borònics ha estat el $[\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$. Cal destacar que petites quantitats de catalitzador (0.5-1% molar) van ser suficients per obtenir els productes desitjats amb bons rendiments.^{179a} El grup d'investigació de Goudarzian, Gholinejad i col.l.^{179b} van acoblar satisfactòriament iodurs i bromurs d'aril amb àcids fenilborònics i feniltrifluoroborats de potassi utilitzant $[\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ com a catalitzador. En aquest cas, l'addició de la polietilenimina (PEI) en el medi va permetre als autors reciclar i reutilitzar el catalitzador fins a quatre vegades sense que el rendiment del procés es veiés afectat (**Esquema 117**). El reciclatge es va fer refredant la reacció a temperatura ambient, rentant-la amb èter dietílic i la solució que contenia el níquel i la PEI es va tornar a reutilitzar emprant les mateixes condicions de reacció.

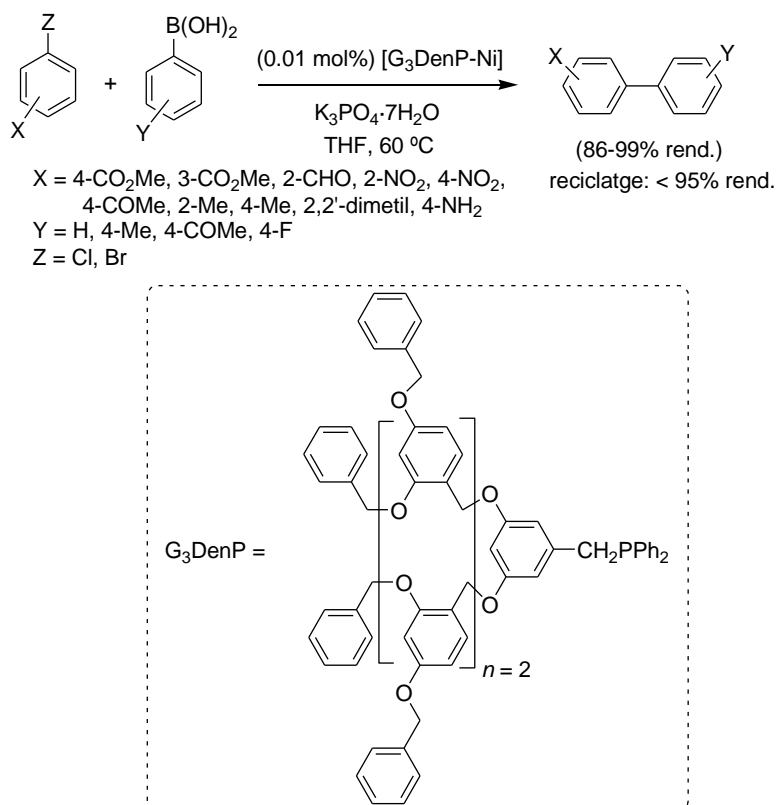


Esquema 117. Acoblament creuat de Suzuki-Miyaura sota catàlisi per Ni.

Amb el mateix objectiu de trobar un sistema catalític de níquel actiu i reciclable, Wu i col.l.¹⁸⁰ van descriure el primer acoblament creuat de Suzuki-Miyaura utilitzant nanopartícules de níquel estabilitzades amb dendrímers. Amb aquest sistema catalític es van acoblar satisfactòriament tant clorurs com bromurs d'aril amb substituents electroattractants i electrodonadors amb àcids borònics sense observar cap efecte important per part dels substituents en els resultats del procés. Pel que fa als efectes estèrics dels substituents tampoc se'n van observar ja que fins i tot amb substituents en la posició *orto* de l'halur van generar els biarils desitjats amb rendiments excel·lents. Les nanopartícules de níquel es van poder reciclar fent-les precipitar amb una quantitat important de MeOH i llavors recollint-les mitjançant centrifugació. Aquest es va poder reutilitzar directament fins a sis vegades sense disminuir l'activitat catalítica del sistema (**Esquema 118**).

¹⁷⁹ (a) Zim, D.; Monteiro, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4009. (b) Goudarzian, N.; Gholinejad, M.; Ghahramani, P. *J. Chem. Sci.* **2011**, 123, 485.

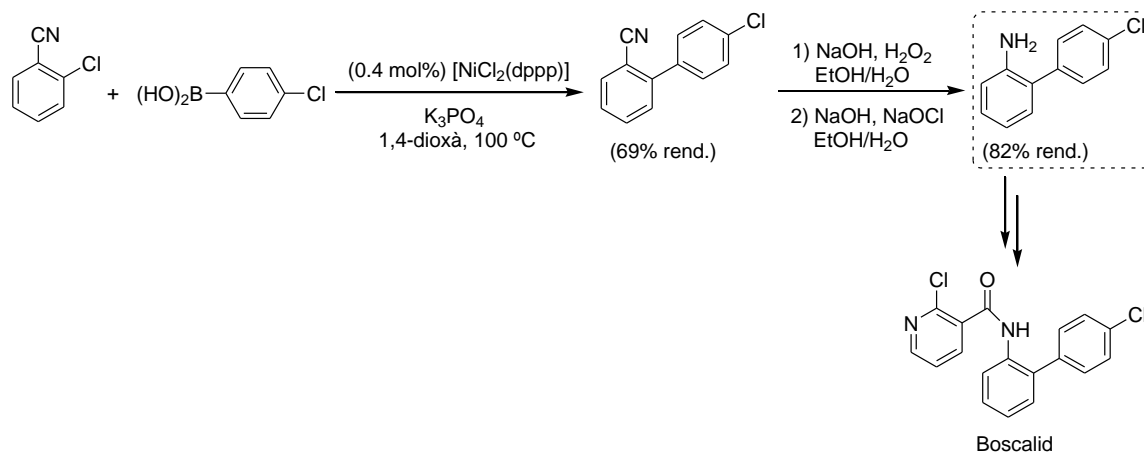
¹⁸⁰ Wu, L.; Ling, J.; Wu, Z.-Q. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1452.



Esquema 118. Acoblament creuat de Suzuki-Miyaura mitjançant un catalitzador reciclable de Ni.

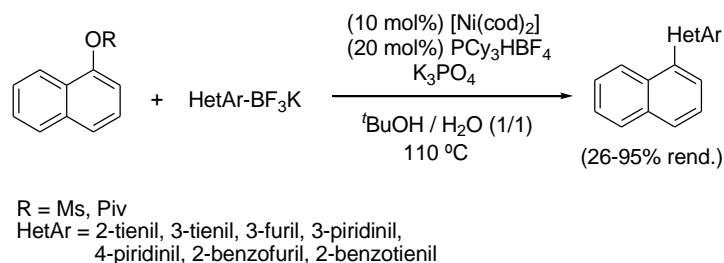
Per tal de demostrar el potencial dels acoblaments creuats de Suzuki-Miyaura, Han i col.¹⁸¹ van dur a terme la síntesi del 2-amino-4'-clorobifenil, estructura principal del fungicida Boscalid. La reacció es va dur a terme emprant quantitats petites del complex $[\text{NiCl}_2(\text{dppp})]$, K_3PO_4 com a base en el si de dioxà. Amb aquestes condicions es va obtenir el producte d'acoblament creuat amb un rendiment del 69%. Seguidament es va dur a terme la hidròlisi del grup ciano de l'intermedi obtingut per acabar obtinguent el compost amb l'estructura central desitjada amb un 82% de rendiment (**Esquema 119**).

¹⁸¹ Zhao, Y.-L.; Li, Y.; Li, S.-M.; Zhou, Y.-G.; Sun, F.-Y.; Gao, L.-X.; Han, F.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1543.



Esquema 119. Síntesi de Boscalid mitjançant un acoblament creuat de Suzuki-Miyaura sota catàlisi de Ni.

Per altra banda, Molander i col·l.¹⁸² van descriure la primera reacció d'acoblament creuat entre aril i heteroariltrifluoroborats de potassi i derivats fenòlics sota catàlisi per níquel. Després de provar diferents sistemes de Ni(0) o Ni(II), els millors resultats es van obtenir emprant com a sistema catalític el $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ i una fosfina, K_3PO_4 com a base i medi aquós. Tot i que la càrrega del sistema catalític utilitzada va ser elevada (10% molar) es va disminuir la quantitat de catalitzador fins a un 2% molar sense observar cap efecte pel que fa als rendiments de la reacció. L'elevada tolerància dels sistema va permetre acoblar un ampli ventall d'heteroariltrifluoroborats de potassi nucleofílics i derivats del fenol (**Esquema 120**).



Esquema 120. Acoblament creuat de Suzuki-Miyaura d'heteroariltrifluoroborats de potassi i derivats fenòlics mitjançant catàlisi de Ni.

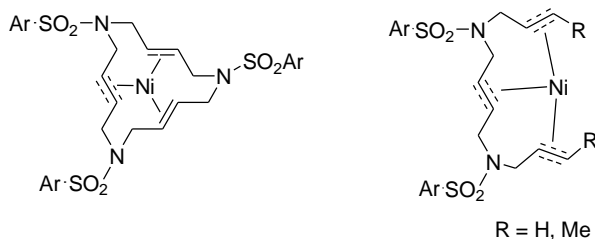
¹⁸² Molander, G. A.; Beaumard, F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4022.

5.2. Objectius

Vistos els precedents exposats, els objectius que ens vam plantejar en aquest darrer capítol de la tesi van ser:

1. Síntesi i estudi estructural de nous complexos poliinsaturats de Ni(0).

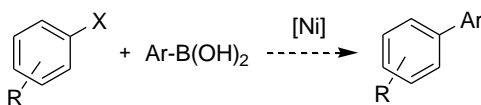
Donada la rellevància dels complexos metàl·lics amb lligands olefínics i acetilènics i aprofitant l'experiència del grup en la preparació de complexos de Pd(0) amb lligands poliinsaturats, es pretén estudiar la capacitat de coordinació de diferents lligands cíclics i acíclics amb dobles i triples enllaços amb Ni(0) així com realitzar un estudi estructural complet dels nous complexos formats.



Per tal de realitzar amb èxit la complexació dels lligands es va establir una col·laboració amb el Prof. Klaus-Richard Pörschke de l'Institut Max-Planck (Mülheim an der Ruhr) el qual és un expert en la complexació de lligands olefínics i acetilènics amb diferents metalls de transició, entre ells el níquel. Aquesta col·laboració es va realitzar mitjançant dues estades predoctorals en els laboratoris del Prof. Klaus-Richard Pörschke finançades per una beca de mobilitat de la Universitat de Girona i per un projecte de mobilitat (acció integrada) Hispano-Alemanya del MICINN.

2. Aplicació dels nous complexos de Ni(0) com a catalitzadors en acoblaments creuats de Suzuki-Miyaura.

El fet de preparar nous complexos de Ni(0) ens pot permetre estudiar-ne les seves aplicacions com a catalitzadors. Per tant, pensem que l'estudi es pot estendre valorant la capacitat catalítica dels nous complexos sintetitzats en acoblaments creuats de Suzuki-Miyaura.

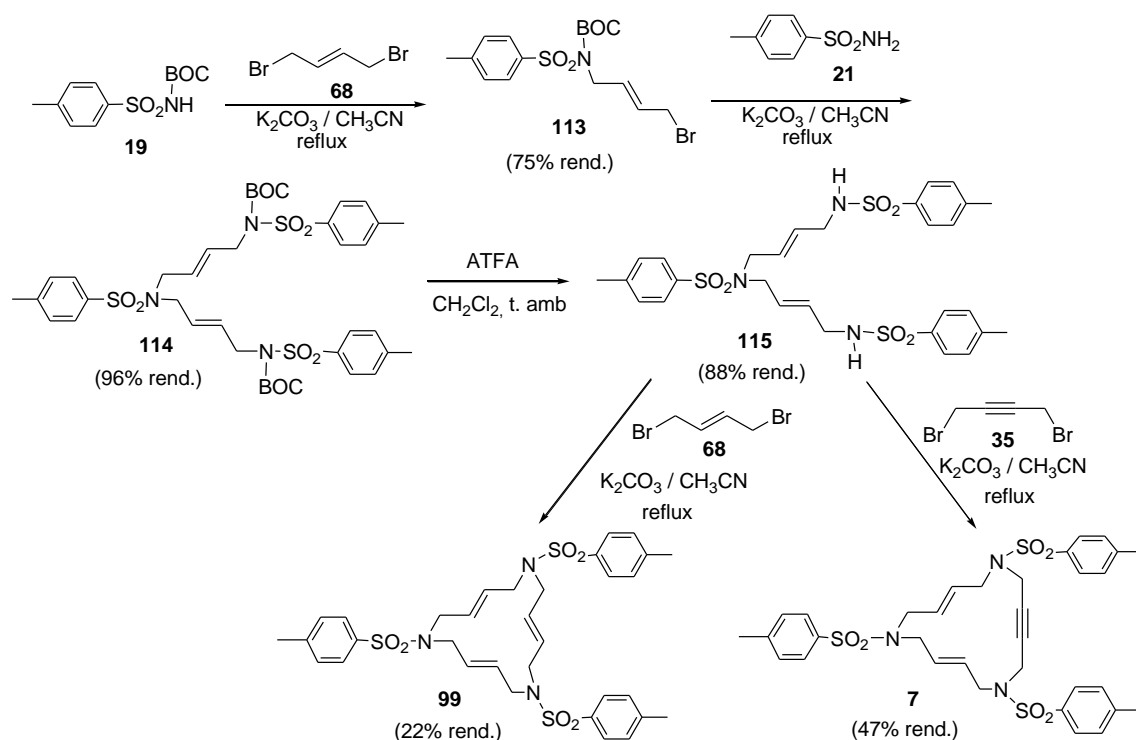


5.3. Resultats i discussió

5.3.1. Síntesi de lligands macrocíclics nitrogenats poliinsaturats

Per tal d'abarcabar el primer objectiu d'aquest capítol calia sintetitzar els lligands poliinsaturats dels que el nostre grup de recerca és expert en la seva preparació. En un primer pas ens vàrem proposar l'estudi de complexació de dos azamacrocicles de 15 baules tals com el macrocicle **99** el qual conté tres olefines d'estereoquímica *trans* a la seva estructura amb seqüència 1,6,11- i tres unitats aríliques iguals de *p*-tolil. L'altre macrocicle objectiu va ser el **7**, azamacrocicle amb dos dobles enllaços d'estereoquímica *trans* i un triple enllaç també amb seqüència 1,6,11- i les tres unitats aríliques de *p*-tolil, per tal de comparar l'efecte de la presència d'un triple enllaç en la complexació posterior amb Ni(0) (**Esquema 121**). Es van escollir les unitats aríliques de *p*-tolil perquè sabem que aquestes aporten cristal·linitat a les estructures macrocícliques i faciliten l'obtenció de cristalls adequats per la difracció de raigs-X. Per altra banda, basant-nos en els treballs de Pörschke i col·l.¹⁵⁴ en els quals s'han coordinat lligands triolefínics acíclics amb la mateixa seqüència d'alquens 1,6,11- amb Ni(0), Pd(0) i Pt(0) vam pensar que els nostres sistemes tancats podrien també ser bons candidats per coordinar-se amb níquel.

Les rutes sintètiques que es van seguir per la preparació dels macrocicles **99**⁵⁹ i **7**^{38e} es troben descrites pel nostre grup de recerca. El camí sintètic emprat per la seva preparació es detalla a l'**Esquema 121**.



Esquema 121. Esquema sintètic dels macrocicles **99** i **7**.

La síntesi es va iniciar fent reaccionar la sulfonamida BOC-protegida, **19**, amb un excés de (*E*)-1,4-dibromo-2-butè, **68**, i carbonat potàssic en el si d'acetonitril a reflux per obtenir la sulfonamida monoalquilada, **113**, amb un rendiment del 75%. Seguidament es va dur a terme la

doble al·lilació de la 4-metilfenilsulfonamida, **21**, amb el derivat **113** (amb una relació molar de 1 a 2, respectivament) emprant carbonat potàssic com a base en el si d'acetonitril, per obtenir l'intermedi desitjat, **114**, amb un 96% de rendiment. El compost **114** es va desprotegir amb àcid trifluoroacètic en clorur de metilè a temperatura ambient, obtenint-se el derivat **115** satisfactòriament. La trisulfonamida **115** és un intermedi comú per la síntesi dels dos macrocicles objectiu, **99** i **7**. Així doncs la reacció de ciclació entre **115** i el (*E*)-1,4-dibromo-2-butè, **68**, en presència de carbonat potàssic i acetonitril a reflux va donar lloc al macrocicle amb les tres cadenes olefíniques d'estereoquímica *trans* **99**, en un procés no optimitzat, amb un 22% de rendiment. Per tal d'obtenir el macrocicle **7** amb dues cadenes olefíniques d'estereoquímica *trans* i una d'acetilènica, es va fer reaccionar el derivat **115** amb l'1,4-dibromo-2-butí, **35**, amb les mateixes condicions anteriors obtenint el macrocicle desitjat amb un 47% de rendiment.

5.3.2. Síntesi de lligands de cadena oberta nitrogenats poliinsaturats

Tal i com s'ha comentat a la *Introducció*, a la bibliografia existeixen casos on s'han sintetitzat complexos de Ni(0) amb lligands triolefínics de cadena oberta, com és el cas de l'estudi realitzat pel grup de Pörschke i col·l.¹⁵⁴. El fet de tenir les tres insaturacions en un sistema macrocíclic o acíclic pot generar diferències d'estabilitat, estructura i reactivitat en els corresponents complexos de Ni(0). Per això, ens vam proposar sintetitzar lligands anàlegs als macrocíclics **99** i **7** però de cadena oberta amb dobles i triples enllaços a la seva estructura en una seqüència 1,6,11- (**Figura 36**).

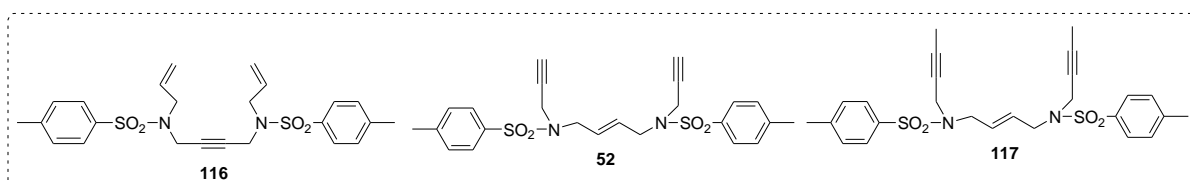


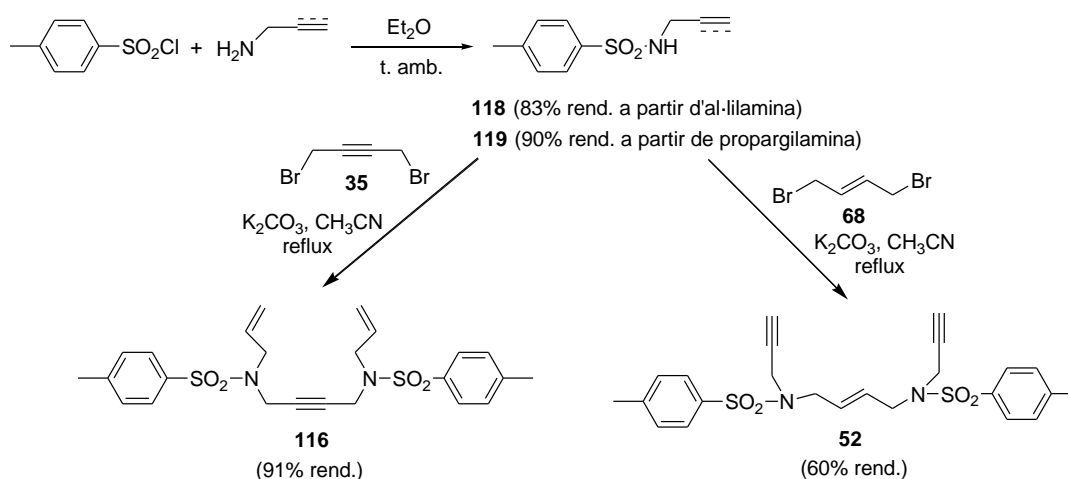
Figura 36. Estructura dels lligands de cadena oberta poliinsaturats objectiu d'aquesta tesi.

Vam pensar en estudiar el comportament de diferents lligands contenint un (ligand **116**) o dos (ligands **52** i **117**) triples enllaços a la cadena, sempre però en una seqüència 1,6,11-.

El compost **116** conté dos dobles enllaços terminals i un triple enllaç intern en una seqüència 1,6,11-. La seva síntesi es troba descrita a la bibliografia¹⁸³ i va servir de model per a la síntesi del lligand endiínic amb els dos triples enllaços terminals.

¹⁸³ Clavier, H.; Correa, A.; Escudero-Adán, E. C.; Benet-Buchholz, J.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10244.

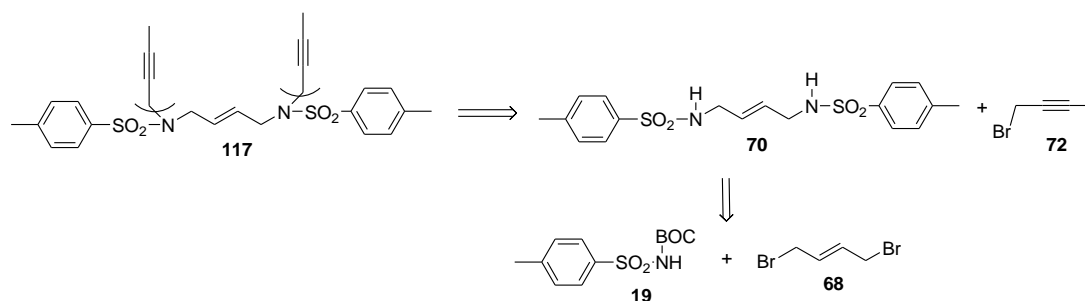
A l'**Esquema 122** es detalla la síntesi dels dos lligands **116** i **52**.



Esquema 122. Esquema sintètic dels lligands de cadena oberta **116** i **52**.

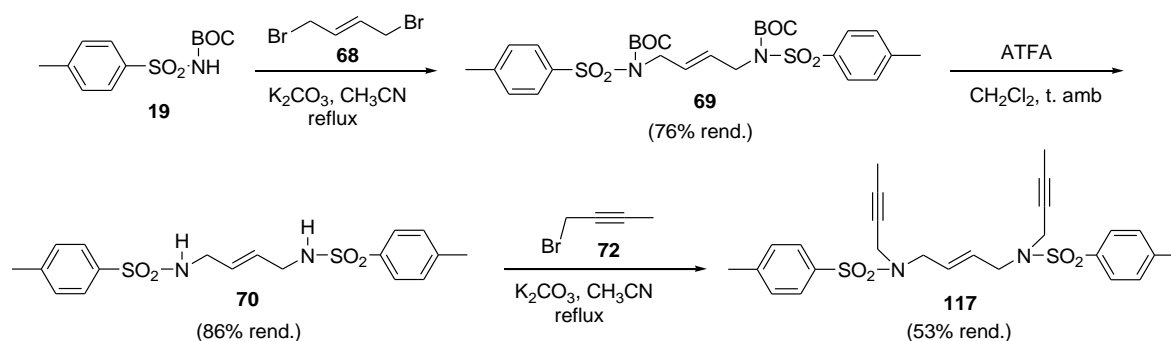
La reacció entre el clorur de *p*-toluensulfonyl i al·lilamina o propargilamina, productes assequibles comercialment, en el si d'èter dietílic a temperatura ambient va donar lloc als intermedis **118** i **119** amb uns rendiments del 83% i 90%, respectivament. Seguidament es va dur a terme una dialquilació del compost **118** amb l'1,4-dibromo-2-butí, **35**, en una relació molar de 2 a 1 respectivament, amb carbonat potàssic com a base i en el si d'acetonitril a reflux. Amb aquestes condicions es va obtenir un dels productes desitjats, el lligand **116** amb un rendiment del 91%. El mateix tipus de reacció però emprant els compostos **119** i el (*E*)-1,4-dibromo-2-butè, **68**, va conduir a l'obtenció del lligand **52** amb un 60% de rendiment.

Finalment, ens vam plantejar la síntesi del lligand de cadena oberta **117**, que és anàleg al lligand **52** però amb els triples enllaços no terminals. Com que l'amina de partida necessària no era comercial es va buscar un altre camí sintètic diferent a l'emprat a l'**Esquema 122**. A l'**Esquema 123** es mostra l'anàlisi retrosintètica plantejada on es proposa la introducció de les dues cadenes acetilèniques en el darrer pas de síntesi, mitjançant l'alquilació de la bisulfonamida **70**.



Esquema 123. Anàlisi retrosintètic del lligand de cadena oberta **117**.

El camí sintètic emprat pel lligand **117** es mostra a l'**Esquema 124**.



Esquema 124. Esquema sintètic del lligand de cadena oberta **117**.

La síntesi es va iniciar amb la reacció entre 2 equivalents de la sulfonamida BOC-prottegida, **19**, i 1 equivalent del derivat dibromat **68**, obtenint-se l'intermedi **69** amb un rendiment del 76%. Posteriorment el compost **69** es van desprotegir amb àcid trifluoroacètic en clorur de metilè a temperatura ambient, per obtenir l'intermedi **70** amb un 86% de rendiment. Finalment, una relació de 1 a 2 molar del compost **70** amb l'1-bromo-2-butí, **72**, va donar lloc al producte desitjat **117** amb un 53% de rendiment.

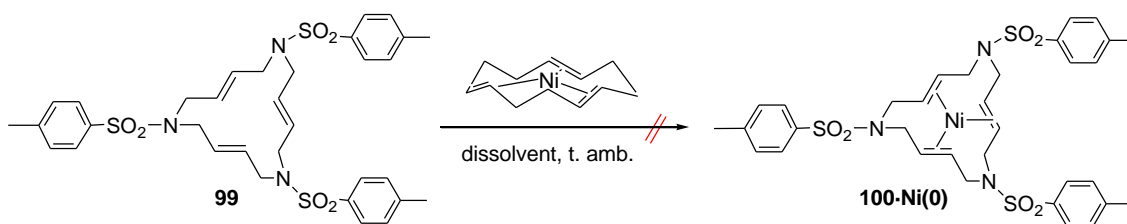
Tots els lligands tant macrocíclics com de cadena oberta sintetitzats fins al moment es van recristal·litzar per tal d'obtenir-los el més purs possibles. La recristal·lització es va fer amb tetrahidrofuran anhidre, degut a l'alta insolubilitat dels compostos amb altres dissolvents orgànics, i sota atmosfera inert ja que les posteriors reaccions de complexació es portarien a terme sota aquestes condicions per la sensibilitat dels complexos de níquel.

5.3.3. Preparació de nous complexos de Ni(0)

Fruit de la col·laboració establerta amb el Prof. Klaus-Richard Pörschke de l'Institut Max-Planck de Mülheim an der Ruhr vam dur a terme la complexació dels lligands sintetitzats amb Ni(0) en dues estades als laboratoris alemanys.

5.3.3.1. Complexació dels macrocicles **99** i **7** amb Ni(0)

Primer de tot es va decidir dur a terme la complexació del macrocicle triolefínic **99** tractant-lo amb una font de níquel concretament amb el complex pla trigonal $[Ni(t,t,t-cdt)]$. Aquest complex de Ni(0) és soluble en una gran varietat de dissolvents orgànics, fins i tot a temperatures baixes. A la **Taula 27** es mostren els resultats de la reacció de complexació del macrocicle **99** amb diferents dissolvents.

Taula 27. Complexació del macrocicle **99** utilitzant $[\text{Ni}(t,t,t\text{-cdt})]$ i diferents dissolvents.

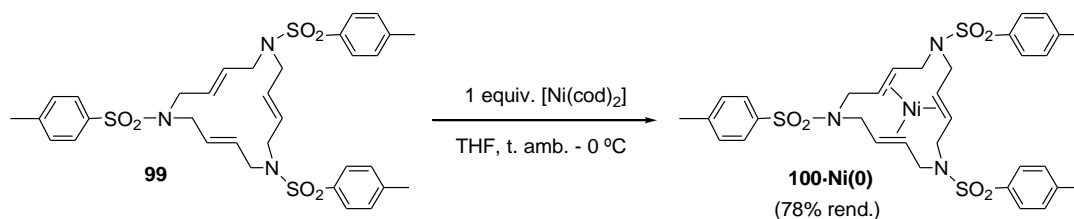
Entrada	Dissolvent	Observacions
1	èter dietílic	l·ligand 99 no dissolt i descomposició del $[\text{Ni}(t,t,t\text{-cdt})]$
2	toluè	l·ligand 99 no dissolt i descomposició del $[\text{Ni}(t,t,t\text{-cdt})]$
3	tetrahidrofuran	descomposició del $[\text{Ni}(t,t,t\text{-cdt})]$
4 ^a	tetrahidrofuran	l·ligand 99 no dissolt

^a Reacció a -30 °C.

Primer de tot es va dur a terme la reacció de complexació del l·ligand triolefínic **99** amb quantitats estequiomètriques del complex $[\text{Ni}(t,t,t\text{-cdt})]$ en el si d'èter dietílic. Aquest dissolvent és molt emprat quan es treballa amb el complex de Ni(0), $[\text{Ni}(t,t,t\text{-cdt})]$, ja que el dissolvent és completament i afavoreix la seva estabilitat. Però en el nostre cas no es van obtenir bons resultats ja que el nostre l·ligand macrocíclic va resultar ser molt insoluble en aquest medi (entrada 1, **Taula 27**). A part de l'èter dietílic el complex $[\text{Ni}(t,t,t\text{-cdt})]$ també resulta ser estable en toluè però quan es va voler dur a terme la reacció aquesta tampoc va tenir èxit (entrada 2, **Taula 27**).

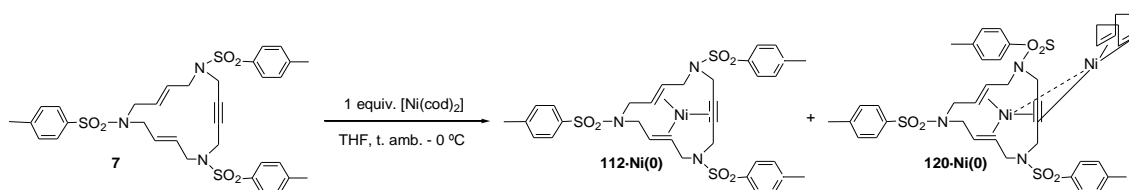
Per resoldre el problema de solubilitat del nostre macrocicle **99** es va dur a terme la reacció de complexació amb $[\text{Ni}(t,t,t\text{-cdt})]$ en el si de tetrahidrofuran. Aquest dissolvent va propiciar immediatament la descomposició del complex de Ni(0) ja que hi va resultar ser inestable (entrada 3, **Taula 27**). Quan es va provar de dur a terme la mateixa reacció però a baixa temperatura, per intentar evitar la descomposició del complex $[\text{Ni}(t,t,t\text{-cdt})]$, el nostre l·ligand azamacrocíclic **99** va resultar ser completament insoluble i tampoc es va aconseguir la complexació del l·ligand en qüestió (entrada 4, **Taula 27**).

Degut als problemes d'insolubilitat del l·ligand **99** i la sensibilitat del complex $[\text{Ni}(t,t,t\text{-cdt})]$, es va decidir provar un altra font de Ni(0) més robusta, com va ser el $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$. La reacció també es va dur a terme amb quantitats estequiomètriques de $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ i del macrocicle triolefínic **99** en el si de tetrahidrofuran a temperatura ambient, condicions òptimes per la dissolució completa del l·ligand **99** (**Esquema 125**). Després de deixar durant una hora a temperatura ambient la mescla de reacció, es va refredar a 0 °C fins a l'aparició de cristalls de color groc. D'aquesta manera es va obtenir amb èxit el complex de Ni(0) **100**, amb un 78% de rendiment.



Esquema 125. Reacció de complexació del macrocicle **99** emprant $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$.

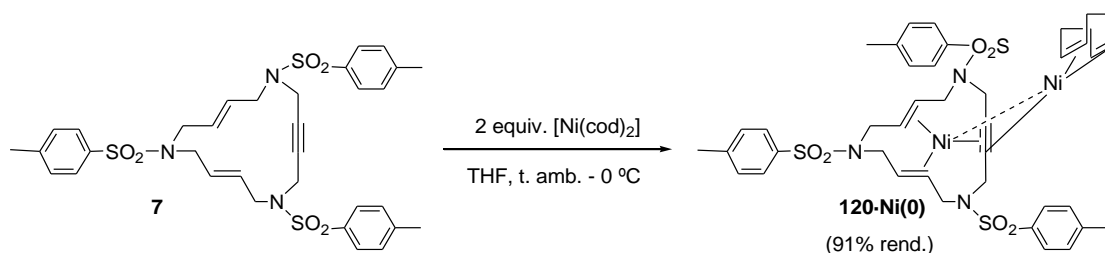
A continuació ens vam proposar dur a terme la complexació del macrocicle diènic **7** amb $\text{Ni}(0)$. Les condicions de reacció emprades van ser les optimitzades pel macrocicle triolefínic anterior, **99** (Esquema 126).



Esquema 126. Reacció de complexació del macrocicle **7** emprant $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$.

En aquest cas es va obtenir una barreja de productes. Majoritàriament es van formar uns cristalls incoloros corresponents al complex desitjat, **112-Ni(0)**, i amb molta menys proporció es van obtenir uns cristalls taronges corresponents al complex dinuclear, **120-Ni(0)**. Mitjançant una recristal·lització amb tetrahidrofur anhidre es va poder obtenir el complex de níquel **112-Ni(0)** completament pur amb un 66% de rendiment. El complex **120-Ni(0)** va resultar ser insoluble en tetrahidrofur.

Per tal d'optimitzar la síntesi del complex **120-Ni(0)** es va dur a terme la reacció de complexació utilitzant dos equivalents de $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$. D'aquesta manera es va obtenir amb un 91% de rendiment el complex bimetal·lic **120-Ni(0)** (Esquema 127).



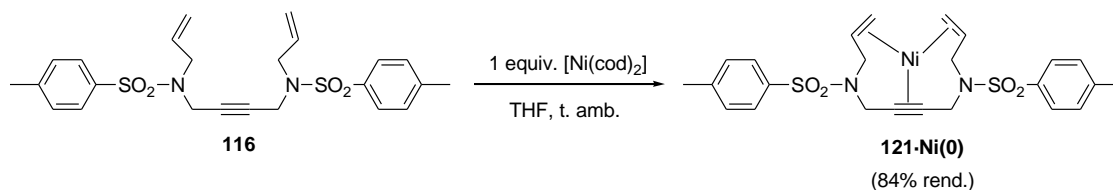
Esquema 127. Síntesi del complex **120-Ni(0)** contenint dos àtoms de níquel a la seva estructura.

Els complexos de $\text{Ni}(0)$ **100-Ni(0)** i **112-Ni(0)** van ser solubles en tetrahidrofur però van ser totalment insolubles en dissolvents orgànics tals com l'èter dietílic o el pentà. Malgrat que aquests complexos també es van dissoldre en clorur de metilè, el complex triolefínic **100-Ni(0)** va resultar ser inestable en aquest dissolvent. El complex dinuclear **120-Ni(0)** va ser insoluble

en tots els dissolvent orgànics provats, com és el cas de l'èter dietílic, el pentà, el clorur de metilè, el toluè, el tetrahidrofuran, l'acetonitril o la *N,N*-dimetilformamida. Els tres complexos de Ni(0) van resultar ser sensibles a l'aire i a la humitat.

5.3.3.2. Complexació dels lligands de cadena oberta 116, 52 i 117 amb Ni(0)

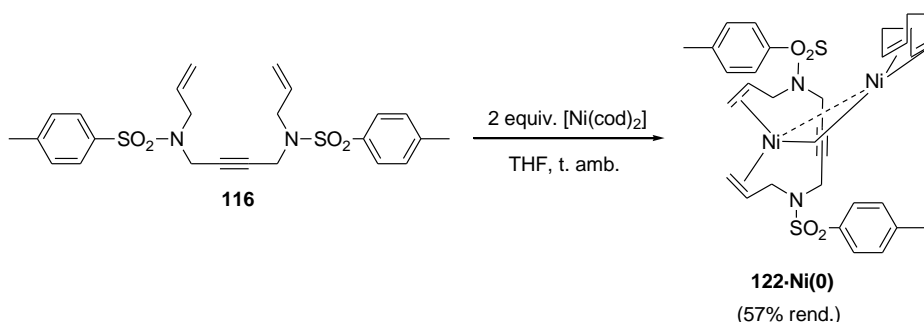
Un següent objectiu plantejat va ser la complexació dels lligands anàlegs preparats de cadena oberta. Degut a l'alta insolubilitat dels compostos també es va seguir emprant tetrahidrofuran com a dissolvent de la reacció (**Esquema 128**).



Esquema 128. Reacció de complexació del lligand **116** emprant $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$.

Com a resultat de la reacció de complexació del lligand **116** amb quantitats estequiomètriques de $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ en el si de tetrahidrofuran a temperatura ambient es va obtenir el complex **121-Ni(0)** amb un 84% de rendiment.

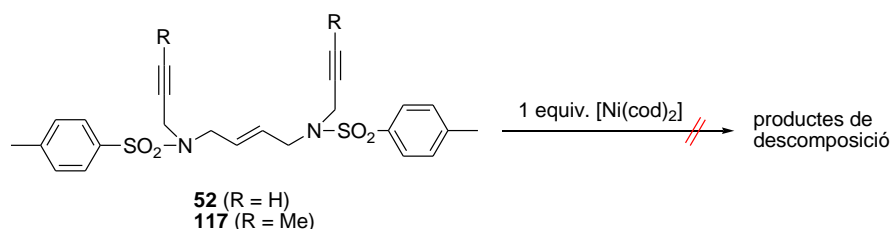
Com que amb el lligand macrocíclic **7** es van obtenir els complexos mono- i dinuclears, ens vam plantejar la possibilitat de sintetitzar un complex bimetàl·lic amb el lligand de cadena oberta **116**. Així doncs, utilitzant 2 equivalents del complex de $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ es va obtenir satisfactòriament el compost bimetàl·lic desitjat amb dos nuclis de níquel en la seva estructura (**Esquema 129**). Aquest complex va resultar ser insoluble en dissolvent orgànics com el tetrahidrofuran, el pentà, l'èter dietílic o l'acetonitril. Quan es va intentar dissoldre en clorur de metilè el complex es va descomposar. Els dos nous complexos de Ni(0) amb lligands de cadena oberta també van ser sensibles a l'aire i a la humitat.



Esquema 129. Síntesi del complex **122-Ni(0)** contenint dos àtoms de níquel a la seva estructura.

Amb els bons resultats obtinguts fins al moment, també es va voler dur a terme la complexació dels lligands de cadena oberta **52** i **117**, contenint un doble i dos triples enllaços a la seva estructura, aquests darrers terminals o interns. En tots els casos assajats es va observar la

descomposició del complex $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ sense obtenir els complexos de Ni(0) desitjats (**Esquema 130**).



Esquema 130. Intent de complexació dels lligands **52** i **117** emprant $\text{Ni}(\text{cod})_2$.

Per manca de temps, aquest tema no es va treballar més. Malgrat tot es pretén insistir en aquest estudi ja que la col·laboració amb el grup del Prof. Pörschke la seguirà una altra membre del grup en els pròxims mesos.

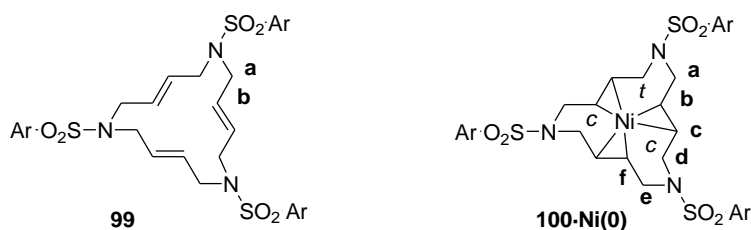
5.3.4. Estudi estructural dels nous complexos de níquel

Un cop sintetitzats els complexos de Ni(0) amb diferents lligands nitrogenats poliinsaturats, tant macrocíclics com de cadena oberta, ens vam proposar realitzar un estudi estructural complet d'aquests complexos. Tal com s'ha comentat a l'apartat d'*Introducció* d'aquest capítol, la complexitat estereoquímica dels complexos de Ni(0) sintetitzats vindrà donada pels diferents isòmers que es poden formar degut a la coordinació del metall amb cada una de les dues cares de les olefines involucrades. Cal destacar que en aquests complexos el nucli de níquel confereix una gran rigidesa a l'estructura global del compost format.

5.3.4.1. Estudi estructural del complex 100-Ni(0)

El complex **100-Ni(0)** es va caracteritzar mitjançant les tècniques habituals de ressonància magnètica nuclear de protó i carboni (i experiments bidimensionals de COSY i HSQC) i per calorimetria diferencial de rastreig (DSC, acrònim anglès de *Differential Scanning Calorimetry*). En aquest cas no va ser possible l'obtenció de cristalls bons per la determinació de la seva estructura per difracció de raigs-X.

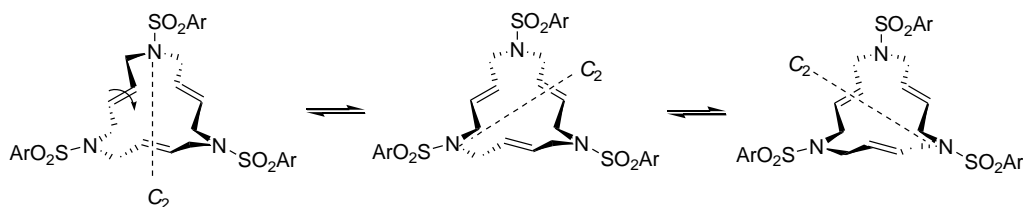
L'estructura d'aquest complex es pot entendre com la unió de tres anells ciclohexànics i tres anells ciclopropànics fusionats. A la **Taula 28** es mostren els desplaçaments químics de ^1H -RMN del macrocicle **99** i del complex **100-Ni(0)**.

Taula 28. Desplaçaments químics de ^1H -RMN del macrocicle **99** i el complex **100-Ni(0)**.


^1H -RMN		
Assignació	99 ^a	100-Ni(0) ^b
a	3.76 (abs. ampla, 12H)	4.52 (m, 2H) 2.84 (dd, $J = 14.0$ i 11.6 Hz, 2H)
b	5.56 (s ampla, 6H)	2.00 (ddd, $J = 14.0, 11.6$ i 2.4 Hz, 2H)
c		3.38 (ddd, $J = 14.0, 10.8$ i 4.0 Hz, 2H)
d		4.52 (m, 2H) 1.34 (m, 2H)
e		4.52 (m, 2H) 1.38 (m, 2H),
f		3.22 (m, 2H)

^a Utilitzant CDCl_3 com a dissolvent. ^b Utilitzant CD_2Cl_2 com a dissolvent.

El macrocicle sense coordinar **99** mostra dos senyals a l'espectre de protó, un corresponent als sis protons olefínics i l'altre als dotze protons metilènics (**Taula 28**). L'espectre de protó no només confirma l'equivalència de totes les unitats metilèniques i olefíniques, sinó que també mostra que els protons geminals són enantiotòpics. Suposant que l'estructura del lligand triolefínic **101** és semblant tant en solució com estat sòlid, a la **Figura 37** es pot observar com el lligand és simètric amb un eix C_2 que passa pel centre d'un dels dobles enllaços i l'àtom de nitrogen oposat a aquest, i per tant l'espectre de ^1H -RMN és consistent amb el resultat de la rotació en 60° de l'eix C_2 de les altres unitats olefíniques amb els seus enllaços carboni-carboni vinílics.


Figura 37. Rotació del lligand **99** al voltant dels eixos C_2 .

El complex **100-Ni(0)** mostra un total de nou senyals d'igual intensitat a l'espectre de protó; tres senyals pels protons olefínics (**b**, **c** i **f**) i tres parells de senyals pels diferents grups de protons metilènics (**a**, **d** i **e**) ja que els protons de cada parell metilènic resulten ser diastereotòpics (**Taula 28**).

Tal com passa amb els complexos **100-Pd(0)**,¹⁶³ el lligand triolefínic **99** quan es complexa amb Ni(0) també presenta quatre parelles d'enantiòmers possibles, tres d'elles equivalents i amb conformació dels tres anells ciclohexànics *chair-chair-twist*, i la quarta parella amb una conformació dels anells de sis membres *twist-twist-twist*. De les dues distribucions la més favorable energèticament és la que té els tres anells azaniquelciclohexànics amb conformació *chair-chair-twist*. Els espectres de ¹H-RMN corroboren aquesta geometria on s'observa que els protons olefínics dels anells ciclohexànics de Ni(0) asimètrics ressonen a diferents camps en la conformació *chair* ($\delta \sim 3.38$ i 3.22 ppm; pels protons **c** i **f**, respectivament) i com els protons olefínics equivalents de la conformació *twist* cauen a camps més alts ($\delta \sim 2.00$ ppm; pels protons **b**). Pel que fa als protons metilènics, per l'anell amb conformació *chair* els desplaçaments químics dels protons en posició equatorial ($\delta \sim 4.52$ ppm; pels protons **d**, **e**) i els de la posició axial ($\delta \sim 1.34$ i 1.38 ppm; pels protons **d**, **e**, respectivament) difereixen considerablement, mentre que per l'anell amb conformació *twist* la diferència de desplaçaments entre els protons pseudo-equatorials i pseudo-axials és més petita ($\delta \sim 4.52$ i 2.84 ppm; pels protons **a**).

Els espectres de COSY i HSQC també ens han ajudat a assignar correctament els senyals. A tall d'exemple a la **Figura 38** es mostra l'espectre COSY del complex **100-Ni(0)**. Així, pel protó olefínic **f** de la conformació *chair* ($\delta \sim 3.22$ ppm) només s'observa efecte COSY amb el protó metilènic **e** de la posició axial ($\delta \sim 1.38$ ppm). En canvi, el protó olefínic **b** de la conformació *twist* ($\delta \sim 2.00$ ppm) s'acobla amb el protó olefínic **c** ($\delta \sim 3.38$ ppm) i a més amb el protó metilènic **a** que està en posició axial ($\delta \sim 2.84$ ppm). De la mateixa manera, el protó olefínic **c** s'acobla amb el **b** i a més ho fa amb el protó metilènic **d** de la posició axial ($\delta \sim 1.34$ ppm). Pel que fa a cada grup de protons metilènics, s'observa com aquests són diastereotòpics ja que per exemple el protó **a** de la posició equatorial que apareix a $\delta \sim 4.52$ ppm s'acobla amb el protó **a** de la posició axial el qual li correspon un desplaçament químic de $\delta \sim 2.84$ ppm.

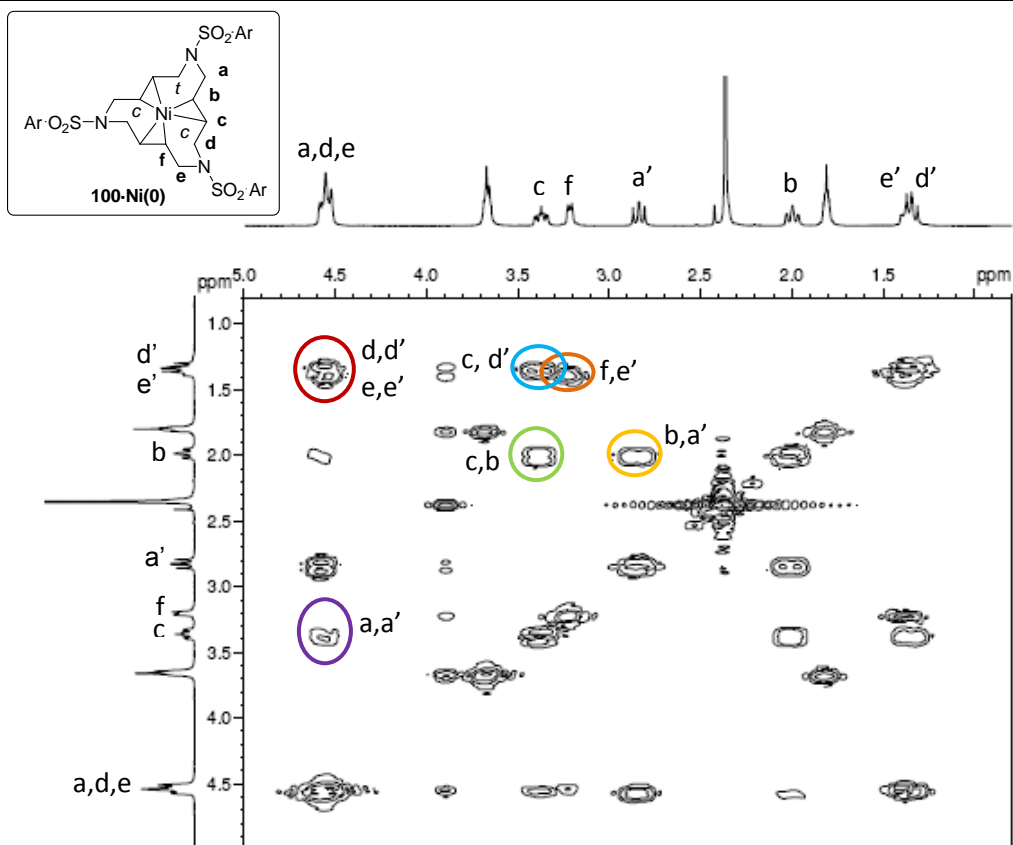
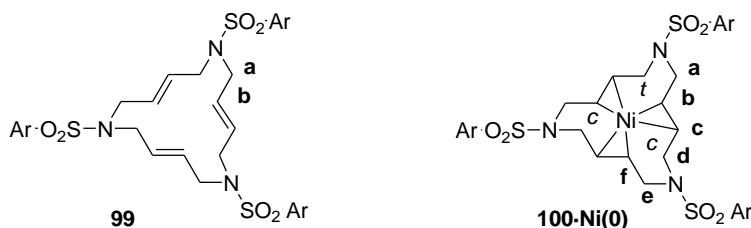


Figura 38. Espectre 2D COSY pel complex **100-Ni(0)**.

A la **Taula 29** es mostren els desplaçaments químics de ^{13}C -RMN del macrocicle **99**, del complex **100-Ni(0)**, i per tal de fer un anàlisi comparatiu es mostren també els desplaçaments químics dels seus anàlegs prèviament descrits en el grup, **100-Pd(0)** i **100-Pt(0)**.¹⁶² Comparant els senyals de carboni del complex **100-Ni(0)** amb els seus anàlegs **100-Pd(0)** i **100-Pt(0)** i el macrocicle **99**, es pot observar que la diferència entre els desplaçaments químics dels carbonis olefínics pel macrocicle sense coordinar i els diferents complexos ($\delta \sim 127.8$ per **99**), és petita pel complex **100-Pd(0)** ($\delta \sim 78.5$ - 82.8 ppm), intermèdia pel **100-Ni(0)** ($\delta \sim 72.3$ - 75.9 ppm) i més gran pel **100-Pt(0)** ($\delta \sim 62.7$ - 69.0 ppm), d'acord amb una retrodonació cada vegada més gran de l'enllaç metall-olefina.¹⁸⁴ Pel que fa als carbonis metilènics aquesta diferència és més petita però per cada àtom de carboni **a**, **d** i **e** se segueix la mateixa seqüència **100-Ni(0)** < **100-Pd(0)** < **100-Pt(0)**, que pel que sembla reflecteix els continus canvis conformacionals en el macrocicle degut a l'increment de la mida dels metalls.

¹⁸⁴ Jolly, P. W.; Mynott, R. *Adv. Organomet. Chem.* **1981**, *19*, 257.

Taula 29. Desplaçaments químics de ^{13}C -RMN del macrocicle **99** i el complex **100-Ni(0)**, i dels seus anàlegs **100-Pd(0)** i **100-Pt(0)**.



^{13}C -RMN				
Assignació	99 ^a	100-Ni(0) ^b	100-Pd(0) ^a	100-Pt(0) ^a
a	51.3	45.9	45.1	44.3
b	127.8	75.9	82.8	69.0
c		72.5	78.7	63.2
d		50.1	49.5	48.5
e		48.7	48.2	47.2
f		72.3	78.5	62.7

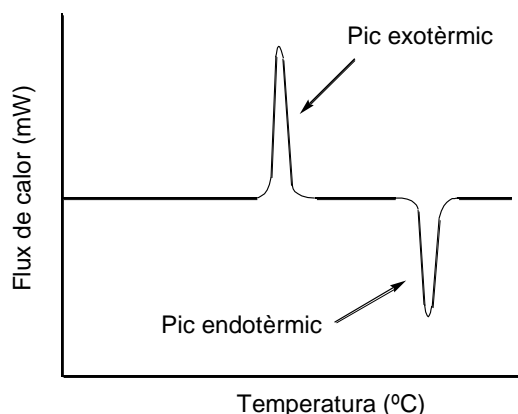
^a Utilitzant CDCl_3 com a dissolvent. ^b Utilitzant CD_2Cl_2 com a dissolvent.

Una altra tècnica que es va utilitzar per caracteritzar els nous complexos va ser la calorimetria diferencial de rastreig.¹⁸⁵ La DSC és una tècnica termoanalítica que mesura el flux de calor necessari per a mantenir una diferència de temperatura nul·la entre una mostra i una substància de referència inerta quan aquestes són sotmeses a un programa de temperatura. Així, la DSC permet l'anàlisi tèrmica de descomposició, fusió i cristallització de substàncies.

Durant el transcurs d'un experiment de DSC la substància estudiada pot patir transformacions físiques o químiques a mesura que la temperatura augmenta amb el temps. En cas que aquests processos siguin endotèrmics, l'instrument calorimètric subministra la quantitat de calor requerida a la mostra perquè mantingui la mateixa temperatura que la referència. Un exemple d'aquest tipus de procés és la fusió d'una substància sòlida. En el cas que es produeixi un procés exotèrmic, per exemple una cristallització, la quantitat de calor que l'aparell subministrarà a la mostra serà menor que per la referència. Com a resultat d'un experiment DSC s'obté una gràfica (termograma) en la qual s'hi representa el flux de calor intercanviat enfront de la temperatura d'escombrat. A la **Gràfica 1** s'hi pot observar un exemple de

¹⁸⁵ Per la base teòrica de la tècnica, veure: (a) Clas, S.- D.; Dalton, C. R.; Hancock, B. C. *Pharm. Sci. Technol. Today* **1999**, 2, 311. (b) Höhne, G. W. H.; Hemminger, W. F.; Flammersheim, H.- J. *Differential Scanning Calorimetry* 2a edició, Berlin, **2003**. (c) L'vov, B. V. *Thermal Decomposition of Solids and Melts: New thermochemical Approach to the Mechanism, Kinetics and Methodology*, Springer, Berlin, **2007**.

termograma en el qual hi apareix un pic associat a un procés endotèrmic i un associat a un procés exotèrmic.



Gràfica 1. Exemple d'un termograma obtingut mitjançant DSC.

L'experiment DSC del complex **100-Pd(0)**, amb les tres unitats aríliques iguals de *p*-tolil i pel seu anàleg amb dues unitats aríliques de *p*-tolil i una de ferrocenil realitzat anteriorment pel grup, va mostrar com aquests complexos de Pd(0) patien un procés de vitrificació ja que després del primer cicle d'escalfament es van refredar les mostres i no es va observar cap pic en el termograma. Durant el segon cicle d'escalfament, també es va poder observar com en el cas del complex **100-Pd(0)** amb una de les unitats aríliques de ferrocenil va cristal·litzar una altra vegada la mostra.¹⁶⁶

Però el complex **100-Ni(0)** mostra el mateix comportament que el seu anàleg de Pd(0) ja que per una banda, en el termograma de la **Figura 39** s'observa un pic ample endotèrmic entre 167 i 195 °C (440 i 468 K), atribuït a canvis no especificats de la xarxa cristal·lina i un altre pic endotèrmic a 207 °C (479 K) que correspon a la fusió de la mostra. A més, després del primer cicle d'escalfament del complex de Ni(0) també es va dur a terme el procés de refredament per tal de reescalfar la mostra per un segon cicle però en aquest cas no s'observa cap efecte important en el termograma. Així, el nou complex **100-Ni(0)** no sembla ser tan estable com els seus anàlegs de Pd(0) ja que en el moment que té lloc la fusió del complex també té lloc la seva descomposició.

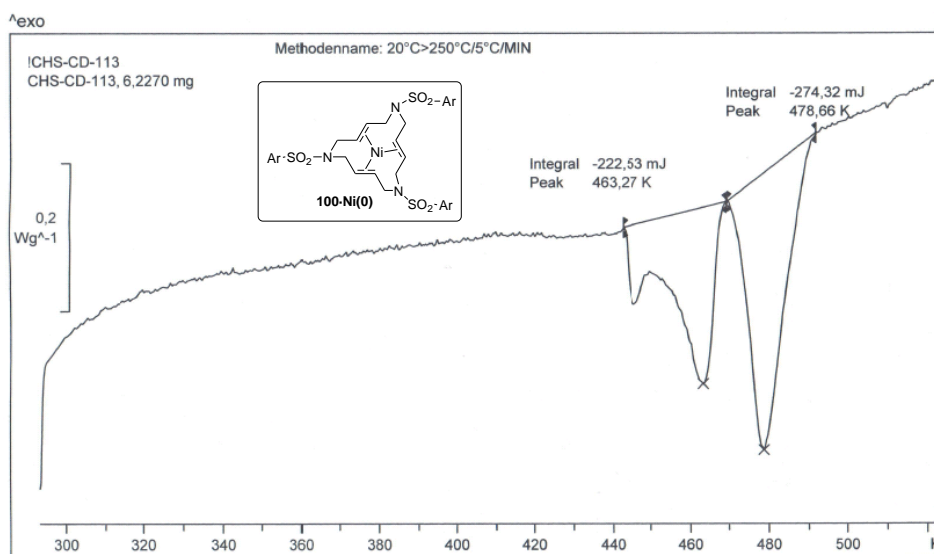


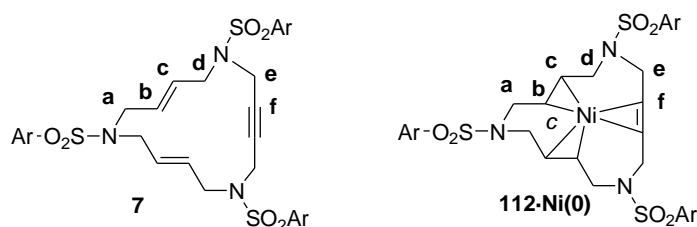
Figura 39. Termograma obtingut pel complex **100-Ni(0)** mitjançant DSC.

5.3.4.2. Estudi estructural del complex **112-Ni(0)**

El complex **112-Ni(0)** també es va caracteritzar mitjançant les tècniques habituals de resonància magnètica nuclear de protó i carboni (i experiments bidimensionals de COSY i HSQC) i per calorimetria diferencial de rastreig (DSC). En aquest cas va ser possible l'obtenció de cristalls adients per la difracció de raigs-X.

A la **Taula 30** es mostren els desplaçaments químics de ^1H -RMN del macrocicle **7**, del complex **112-Ni(0)**, i el seu anàleg **112-Pd(0)**.^{38e}

Taula 30. Desplaçaments dels senyals de ^1H -RMN del macrocicle **7** i els complexos **112-Ni(0)** i **112-Pd(0)**.



^1H -RMN			
Assignació	7 ^a	112-Pd(0) ^a	112-Ni(0) ^b
a	3.58 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H)	4.72 1.72	4.66 (dd, $J = 13.2$ i 3.2 Hz, 2H) 1.32 (dd, $J = 13.2$ i 10.8 Hz, 2H)
b	5.44 (m, 2H)	3.93	3.42 (ddd, $J = 13.2, 10.8$ i 3.2 Hz, 2H)
c	5.60 (m, 2H)	3.68	3.15 (ddd, $J = 13.2, 10.8$ i 2.4 Hz, 2H)
d	3.59 (d, $J = 6.6$ Hz, 4H)	4.67 2.31	4.58 (dd, $J = 13.2$ i 2.4 Hz, 2H) 2.00 (dd, $J = 13.2$ i 10.8 Hz, 2H)
e	3.88 (s, 4H)	4.77 3.76	4.54 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H) 4.13 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H)

^a Utilitzant CDCl_3 com a dissolvent. ^b Utilitzant CD_2Cl_2 com a dissolvent.

El macrocicle **7** presenta un eix de simetria C_2 que travessa el triple enllaç i la sulfonamida oposada a aquest. Per això a l'espectre de ^1H -RMN s'observen cinc senyals, tres corresponents als sis protons metilènics i dos senyals corresponents als dos protons olefínics (**Taula 30**).

Tal com passa en el cas del complex **112-Pd(0)**, el seu anàleg de Ni(0) dona vuit senyals a l'espectre de protó i sis a l'espectre de carboni. Així, l'àtom de níquel es troba coordinat al centre de la cavitat del macrocicle amb els dos dobles enllaços i el triple enllaç donant lloc a una estructura rígida on els protons de cada parella de protons metilènics resulten ser diastereotòpics. D'aquesta manera el número total de senyals de l'espectre de protó correspon el fet que l'estructura del complex tingui un eix de simetria C_2 . La gran diferència de desplaçament químic dels protons equatorials ($\delta \sim 4.66$ ppm) i dels axial ($\delta \sim 1.32$ ppm) dels protons metilènics **a** corrobora que l'anell niquelaciclohexànic del qual forma part està en conformació *chair* i per tant té lloc la formació de la parella *meso* d'enantiòmers enfront la parella d'enantiòmers amb la conformació *twist* de l'anell ciclohexànic (**Figura 40**).

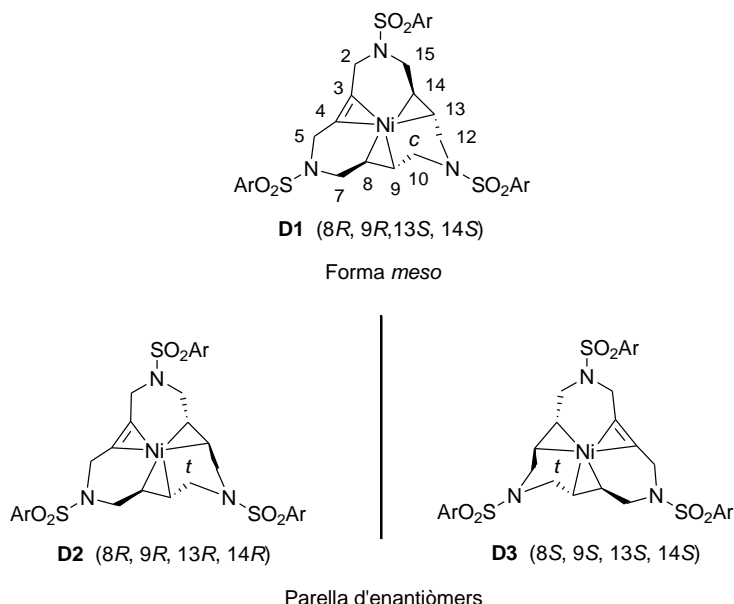


Figura 40. Estereoisòmers del complex **112-Ni(0)**.

La diferència de desplaçament químic dels protons diastereotòpics de cada grup de protons metilènics de l'anell de sis membres on s'involucra un carboni olefínic i un d'acetilènic és menor. Així els protons **d** ressonen a $\delta \sim 4.58$ i 2.00 ppm i els protons **e** a $\delta \sim 4.13$ i 4.54 ppm.

Per altra banda, els espectres de COSY i HSQC ens han facilitat l'assignació correcta dels senyals. A la **Figura 41** es mostra l'espectre COSY pel complex **112-Ni(0)**. Així cada protó olefínic s'acobla amb un dels protons metilènics de la posició α corresponent: el protó **c** ($\delta \sim 3.15$ ppm) s'acobla amb el protó metilènic de la posició axial **d** ($\delta \sim 2.00$ ppm) i el protó **b** ($\delta \sim 3.42$ ppm) ho fa amb el protó metilènic axial **a** ($\delta \sim 1.32$ ppm). A més els dos protons olefínics s'acoblen entre ells. Per altra banda, cada grup de protons metilènics resulta ser diastereotòpic

podent-se observar dos senyals per cada grup els quals s'acoblen entre ells. A tall d'exemple es pot observar com el protó **a** de la posició equatorial ($\delta \sim 4.66$ ppm) presenta un acoblament ($J = 13.2$ Hz) amb el protó **a** en posició axial ($\delta \sim 1.32$ ppm). Amb la resta de protons metilènics es pot veure que passa el mateix.

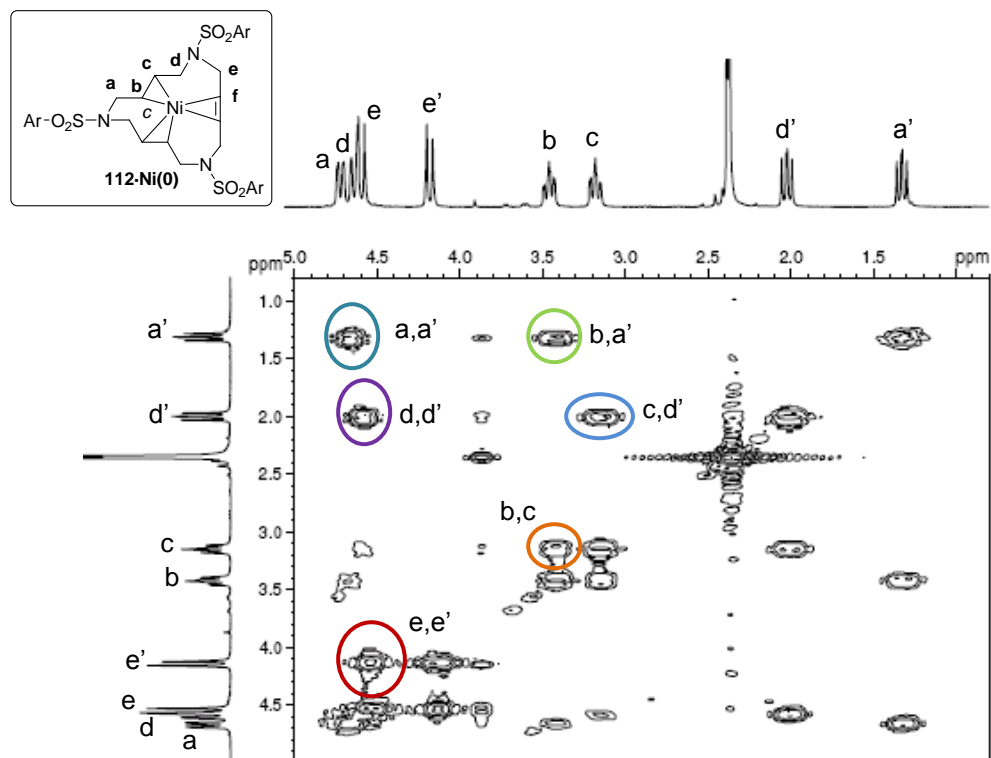
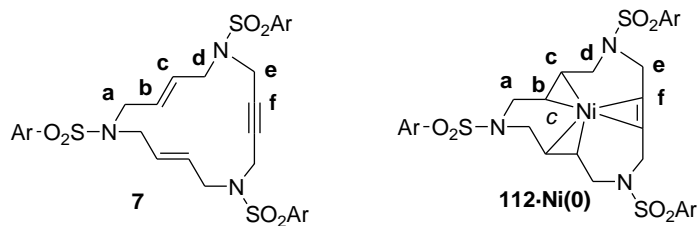


Figura 41. Espectre 2D COSY pel complex **112-Ni(0)**.

A la **Taula 31** es mostren els desplaçaments químics de ^{13}C -RMN del macrocicle **7** i els complexos **112-Pd(0)** i **112-Ni(0)**. A l'espectre de ^{13}C -RMN del macrocicle **7** s'observen sis senyals diferents, tres senyals per cadascun dels carbonis metilènics, dos senyals corresponents als dos carbonis del doble enllaç i finalment el senyal del carboni acetilènic (**Taula 31**).^{38e} En comparació amb el macrocicle **7**, els senyals dels carbonis olefínics (**b**, **c**) en els complexos es desplacen a camps més alts degut al canvi d'hibridació dels carbonis, els quals passen d'hibridació sp^2 a sp^3 . Aquesta diferència és clarament més gran pel complex **112-Ni(0)** que pel complex **112-Pd(0)**. Contràriament, els àtoms de carboni acetilènics (**f**) es desplacen a camps més baixos, a causa de la nova hibridació de sp a sp^2 . Tot i que aquesta diferència és menor, altra vegada resulta ser més gran pel complex de níquel(0) que pel de pal·ladi(0) degut a l'elevada retrodonació per part del Ni(0) (**Taula 31**).

Taula 31. Desplaçaments dels senyals de ^{13}C -RMN del macrocicle **7** i els complexos **112-Pd(0)** i **112-Ni(0)**.



^{13}C -RMN			
Assignació	7 ^a	112-Pd(0) ^a	112-Ni(0) ^b
a	50.9	48.9	49.2
b	131.5	79.0	71.3
c	127.2	80.9	74.4
d	50.1	46.8	46.6
e	37.8	35.7	36.5
f	79.3	82.8	97.4

^a Utilitzant CDCl_3 com a dissolvent. ^b Utilitzant CD_2Cl_2 com a dissolvent.

L'estudi del complex **112-Ni(0)** per DSC mostra un pic endotèrmic cap a 165 °C (438 K) el qual equival a la pèrdua de tetrahidrofur. Aquest fet es va confirmar escalfant la mostra de **112-Ni(0)** fins a 170 °C durant una hora i posteriorment realitzant l'espectre de protó es va poder veure que la mostra no presentava cap pic de dissolvent. Per altra banda, en el termograma es pot observar un pic exotèrmic a 225 °C (498 K) corresponent als processos de fusió i descomposició del complex de Ni(0), on hi ha una pèrdua de massa d'un 23% aproximadament. Per aquest complex la descomposició és més important que la fusió i per això s'observa un pic exotèrmic a la **Figura 42**. Un cop té lloc la fusió el complex es descompon. Un segon escalfament no va mostrar cap pic en el termograma.

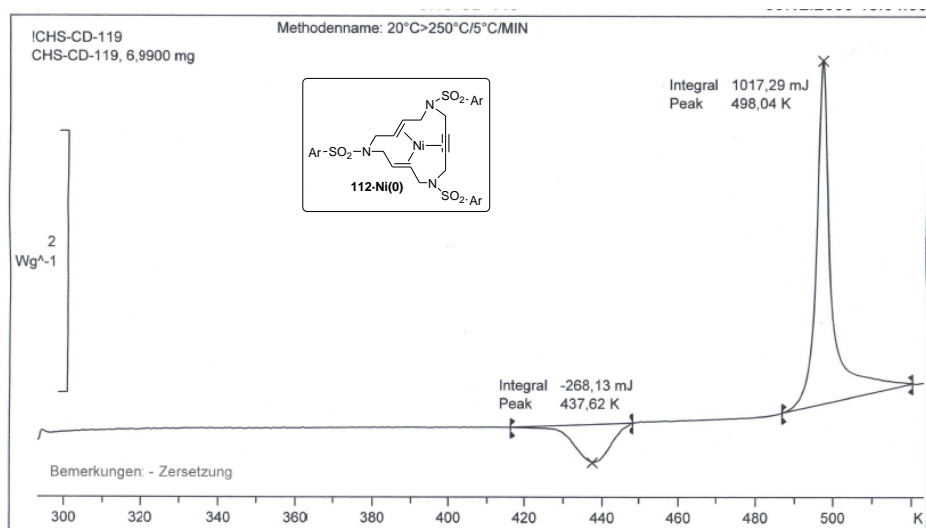


Figura 42. Termograma obtingut pel complex **112-Ni(0)** mitjançant DSC.

L'estructura cristal·lina del complex **112-Ni(0)** es va determinar mitjançant difracció de raigs-X. Els cristalls adequats per la difracció es van obtenir en el si de tetrahidrofur a 0 °C. A la **Figura 43** es mostra el diagrama Ortep per aquest complex.

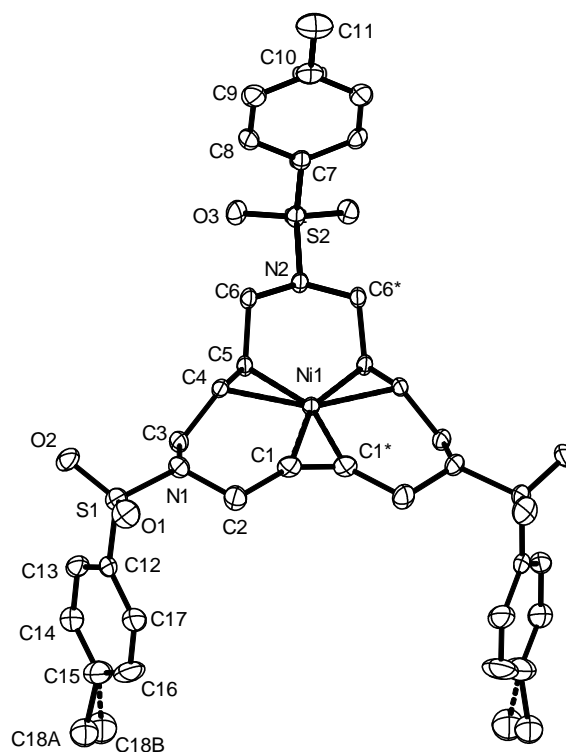


Figura 43. Diagrama Ortep (50%) de l'estructura del complex **112-Ni(0)**.

L'estructura de la molècula té forma de cadira on l'anell de 15 membres seria el seient, dos dels grups *p*-tolil representarien les potes del davant i el tercer grup *p*-tolil seria el respallier. L'estructura presenta un pla de simetria que passa a través de l'àtom de níquel, el punt mig del triple enllaç i el N2 de l'anell, així com també pels àtoms S2, C7, C10, C11 d'un dels grups SO₂-

tolil. A la mateixa cel·la hi ha dos complexos de **112-Ni(0)** idèntics els quals estan relacionats entre ells per un centre d'inversió. La resta de la cel·la està ocupada per cinc molècules desordenades de tetrahidrofuran per cada molècula del complex.

L'àtom de níquel està coordinat als dos dobles enllaços i al triple enllaç donant lloc a una geometria plana trigonal, on els dos àtoms de carboni de l'enllaç $C\equiv C$ i els punts centrals dels enllaços $C=C$ es troben situats en el mateix pla. Aquest fet dona lloc a la formació de tres anells de sis membres, cadascun contenint l'àtom de níquel, un dels nitrògens a la posició 4 respecte el níquel i quatre àtoms de carboni. L'anell niquelazaciclohexànic format per la secció compresa entre els dos dobles enllaços i el N2 adopta una conformació *chair*. Els altres dos anells niquelazaciclohexànics equivalents formats per les seccions de l'anell entre un dels dobles enllaços, el triple enllaç i el N1 N1* adopten conformacions de *half-chair*.

En comparar el complex **112-Ni(0)** amb el seu anàleg de pal·ladi, **112-Pd(0)**,^{38e} el qual es va cristal·litzar per difusió d'hexà en una solució del complex en clorur de metilè i acetat d'etil, es pot observar que el complex **112-Pd(0)** és més asimètric i aplanat, segurament a causa del major radi de l'àtom de Pd en comparació amb l'àtom de Ni.

5.3.4.3. Estudi estructural del complex bimetal·lic **120-Ni(0)**

El complex **120-Ni(0)** de la **Figura 44** es va caracteritzar mitjançant calorimetria diferencial de rastreig (DSC) i per difracció de raigs-X. En aquest cas, va ser impossible la caracterització per ressonància magnètica nuclear degut a l'alta insolubilitat del complex en els diferents dissolvents orgànics.

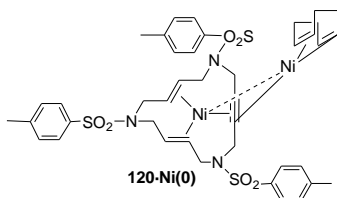


Figura 44. Complex bimetal·lic **120-Ni(0)**.

L'anàlisi del complex per DSC mostra un pic exotèrmic a 212 °C (485 K) referent a la descomposició de la mostra (**Figura 45**). A més, la descomposició va associada a una pèrdua de massa del 23%, tal com havia passat amb el complex **112-Ni(0)**.

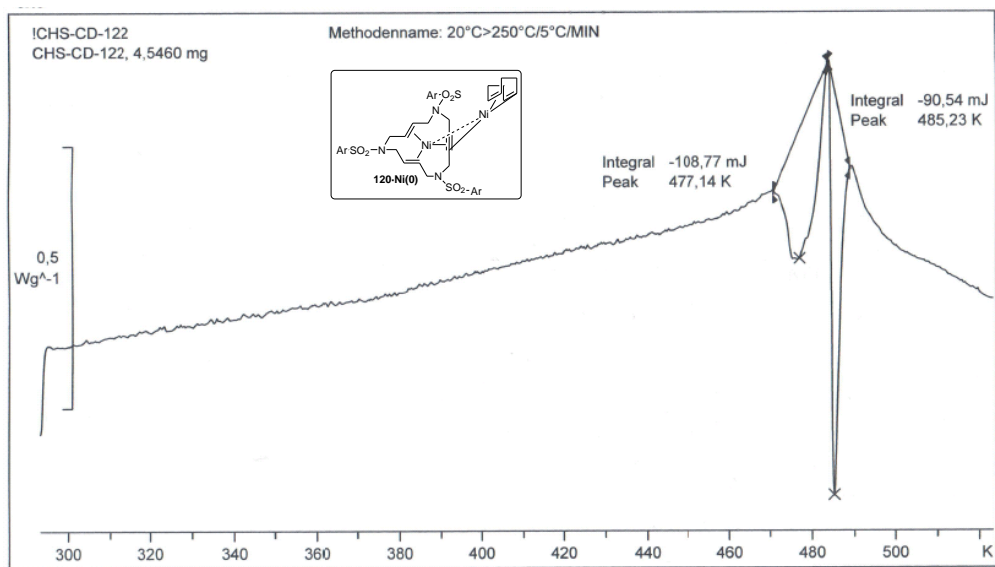


Figura 45. Termograma obtingut pel complex **120-Ni(0)** mitjançant DSC.

Els cristalls adequats per la difracció de raig-X es van obtenir en el si de tetrahidrofur a temperatura ambient. A la **Figura 46** es mostra el diagrama Ortep pel complex bimetàl·lic **120-Ni(0)**.

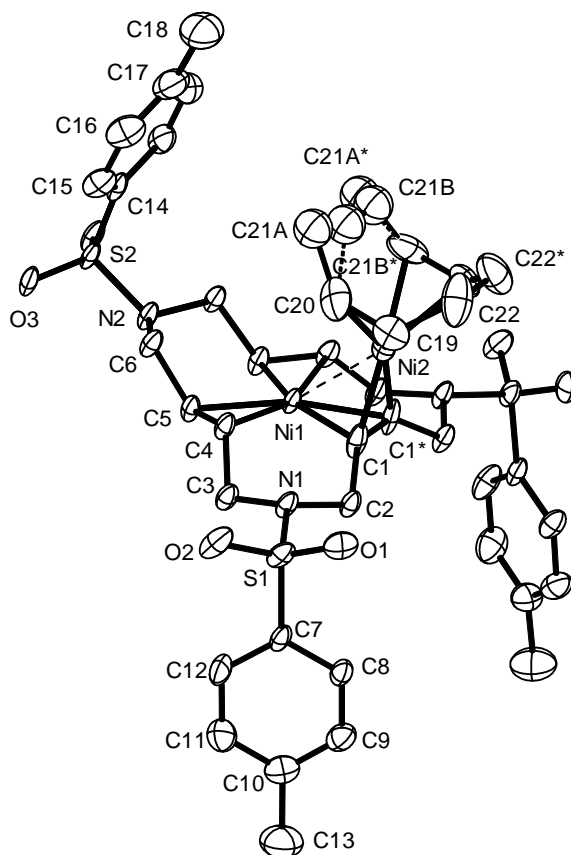


Figura 46. Diagrama Ortep (50%) de l'estructura del complex **120-Ni(0)**.

L'estructura del complex **120-Ni(0)** pot considerar-se com l'estructura del complex **112-Ni(0)** amb una fracció addicional de Ni(cod) coordinada al triple enllaç. Cada àtom de níquel té un estat d'oxidació 0 adoptant una geometria plana trigonal coordinant-se amb els dos dobles enllaços i el triple enllaç que fa de pont. Els plans de coordinació dels dos metalls, on cadascun conté els dos carbonis del triple enllaç, formen un angle de 92° entre si. Mentre que els dos dobles enllaços del lligand macrocíclic es troben aproximadament en el pla de coordinació del Ni1, els dos dobles enllaços del lligand cod es troben perpendiculars al pla de coordinació del Ni2. La distància Ni1-Ni2 és de $2.684(2)$ Å fet que indica una interacció $d^{10}-d^{10}$. La presència d'aquesta interacció es veu confirmada pel fet que els punts centrals dels dobles enllaços del lligand cod es troben situats lleugerament fora del pla definit pels àtoms Ni1, C1 i C1* (aproximadament 0.2 Å). Les longituds de tots els dobles enllaços coordinats del macrocicle (C4-C5 $1.388(7)$ Å) i del lligand cod (C19-C20 $1.355(13)$ Å) són les esperades. La distància C1-C1* de la fracció $\text{Ni}_2(\mu\text{-C}\equiv\text{C})$ és relativament més curta per tractar-se d'un triple enllaç coordinat ($1.303(10)$ Å), i la causa podria ser la gran anisotropia dels desplaçaments atòmics d'aquests àtoms.

El fragment de Ni(cod) és present en el cristall amb una ocupació refinada del 83.4%, la qual cosa indica que el cristall és en realitat una barreja del complex monometàl·lic **112-Ni(0)** i el complex bimetal·lic **120-Ni(0)**. L'estructura presenta un pla de simetria que passa a través dels

dos àtoms de níquel (Ni1 i Ni2), pel punt mig del triple enllaç i pels àtoms N2, S2, C14, C17 i C18, de manera que divideix el lligand macrocíclic, un dels grups arilsulfonamida i el lligand cod.

Un dels ponts età del lligand cod es troba desordenat en dues posicions. La distància d'enllaç C21A-C21B és l'esperada per un enllaç C-C (1.54(3) Å). El desordre en el segon pont età no es va poder resoldre, però clarament existeix i provoca l'obtenció d'una distància d'enllaç curta i poc realista de 1.45(2) Å. L'anell de cod es troba disposat igual que en el [Ni(cod)₂].¹⁸⁶ Les longituds obtingudes pels enllaços coordinats del cod, de 1.36(1) Å, són una mica més curtes del que s'esperaria ja que aquesta distància pel [Ni(cod)₂] és de mitjana de 1.391(2) Å. Aquest fet podria ser conseqüència dels elevats paràmetres de desplaçaments atòmics dels àtoms de carboni del lligand cod.

El complex **120-Ni(0)** amb un lligand macrocíclic diènic és l'únic complex de tipus [(L₂Ni)₂(μ-R₂C≡CR')] caracteritzat estructuralment on dos enllaços C=C es troben en el mateix pla que l'enllaç C≡C-Ni.

5.3.4.4. Estudi estructural del complex **121-Ni(0)**

El complex de cadena oberta **121-Ni(0)** es va caracteritzar mitjançant les tècniques habituals de resonància magnètica nuclear de protó i carboni, i per calorimetria diferencial de rastreig (DSC). A més, també es van obtenir cristalls adequats per la difracció de raigs-X.

El complex **121-Ni(0)** té dos centres asimètrics independents i per tant, s'esperarien quatre possibles estereoisòmers tal i com es mostra a la **Figura 47**.

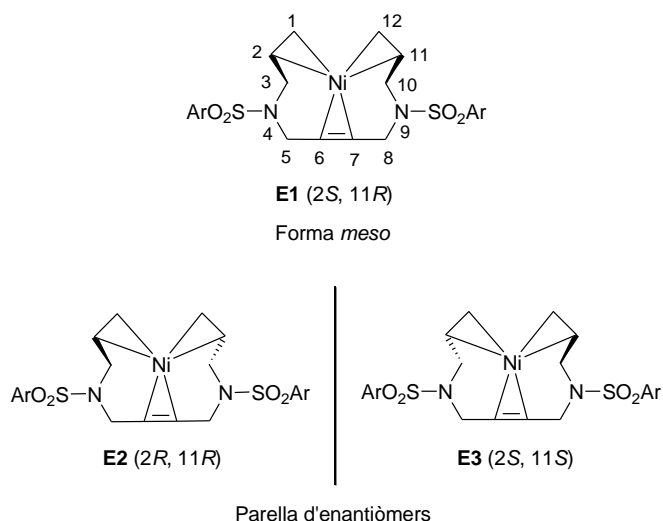


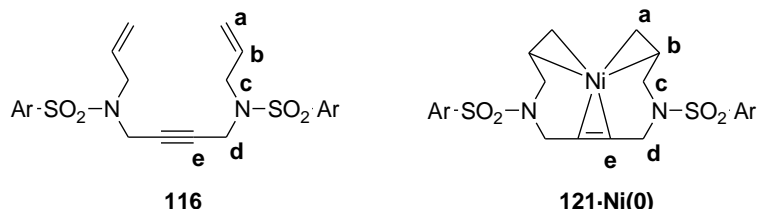
Figura 47. Estereoisòmers del complex de níquel **121-Ni(0)**.

En aquest cas era possible la formació d'una forma *meso* (**E1**) amb un pla de simetria, i una parella d'enantiòmers (**E2/E3**) amb un eix de simetria C₂.

¹⁸⁶ (a) Dierks, H.; Dietrich, H. Z. *Kristallogr.* **1965**, *122*, 1. (b) Macchi, P.; Proserpio, D. M.; Sironi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1447.

El complex **121-Ni(0)** no té cap anell ciclohexànic que influencii fortament l'estabilitat sinó només dos anells pseudo-niquelaciclohexànics. Donat que l'estabilitat relativa d'aquests en conformació *chair*, *twist* o *boat* distorsionada no varia significativament es va obtenir tant la forma *meso* **E1** com la parella d'enantiòmers **E2/E3**, tal i com es pot deduir de l'estudi de RMN que es mostra a la **Taula 32**.

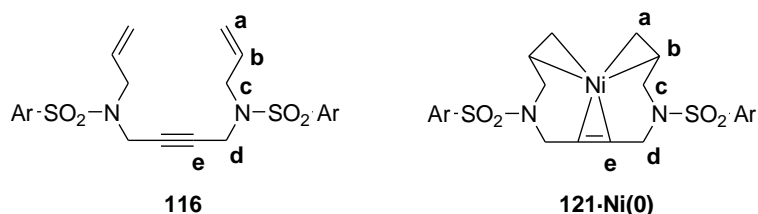
Taula 32. Desplaçaments dels senyals de ^1H -RMN del lligand **116** i el complex **121-Ni(0)**.



^1H -RMN ^a			
Assignació	116	121-Ni(0) (isòmer majoritari)	121-Ni(0) (isòmer minoritari)
a	5.11 (dd, $J = 16.8$ i 1.2 Hz, 2H)	2.55 (m, 2H)	2.95 (m, 2H)
	5.18 (dd, $J = 10.4$ i 1.2 Hz, 2H)	3.35 (m, 2H)	3.47 (m, 4H)
b	5.61 (m, 2H)	3.75 (m, 2H)	3.48 (m, 2H)
c	3.62 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H)	2.19 (dd, $J = 13.2$ i 10.4 Hz, 2H)	2.11 (m, 2H)
		2.60 (d, $J = 13.2$, 2H)	4.60 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H)
d	3.85 (s, 4H)	3.78 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H)	4.02 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H)
		4.79 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H)	4.62 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H)

^a Utilitzant CD_2Cl_2 com a dissolvent.

Pel que fa al lligand lliure **116**, a l'espectre de ^1H -RMN es pot observar tres senyals corresponents a cada protó olefínic i dos senyals corresponents als dos grups de protons metilènics (**Taula 32**). L'espectre de protó del complex **121-Ni(0)** mostra la formació dels diferents estereoisòmers amb proporció diferent. Es tracta dels dos isòmers possibles (la parella d'enantiòmers i la forma *meso*), que tot i no poder saber quin es forma majoritàriament es pot calcular per RMN que la relació isòmer majoritari/isòmer minoritari és de 1.7:1, aproximadament. Els tres protons olefínics apareixen a diferents camps i els protons de cada grup metilènic apareixen com a diastereotòpics, diferenciant els protons equatorials ($\delta \sim 2.60$ i 4.79 ppm; pels protons **c** i **d** de l'isòmer majoritari) dels axials ($\delta \sim 2.19$ i 3.78 ppm; pels protons **c** i **d** de l'isòmer minoritari) (**Taula 32**).

Taula 33. Desplaçaments dels senyals de ^{13}C -RMN del lligand **116** i el complex **121-Ni(0)**.


^{13}C -RMN			
Assignació	116 ^a	121-Ni(0) ^b (isòmer majoritari)	121-Ni(0) ^b (isòmer minoritari)
a	119.8	58.5	59.3
b	131.9	79.3	79.0
c	49.0	48.9	48.5
d	35.8	37.6	37.4
e	78.4	99.7	101.3

^a Espectres utilitzant CDCl_3 com a dissolvent. ^b Espectres utilitzant CD_2Cl_2 com a dissolvent.

A l'espectre de ^{13}C -RMN del lligand **116** apareix un senyal per cada carboni de naturalesa diferent, és dir, s'observen 5 senyals diferents (**Taula 33**). Pel que fa al complex **121-Ni(0)** l'espectre de carboni també mostra l'existència dels dos isòmers, apareixent dos senyals per cada carboni amb una intensitat diferent. Altra vegada, i degut al canvi d'hibridació, els carbonis olefínics es desplacen cap a camps més alts i el carboni acetilènic cap a camps més baixos (**Taula 33**).

En l'anàlisi tèrmic de DSC del complex de cadena oberta **121-Ni(0)** apareix un pic exotèrmic a 165 °C (438 K) que correspon a la fusió i posterior descomposició de la mostra (**Figura 48**). En aquest cas el procés de descomposició també és més important que el de fusió i per aquest motiu el pic que s'observa és exotèrmic. Durant el segon cicle d'escalfament, no es va observar cap pic en el termograma la qual cosa va afirmar la descomposició del complex que té lloc en el primer cicle després de la fusió.

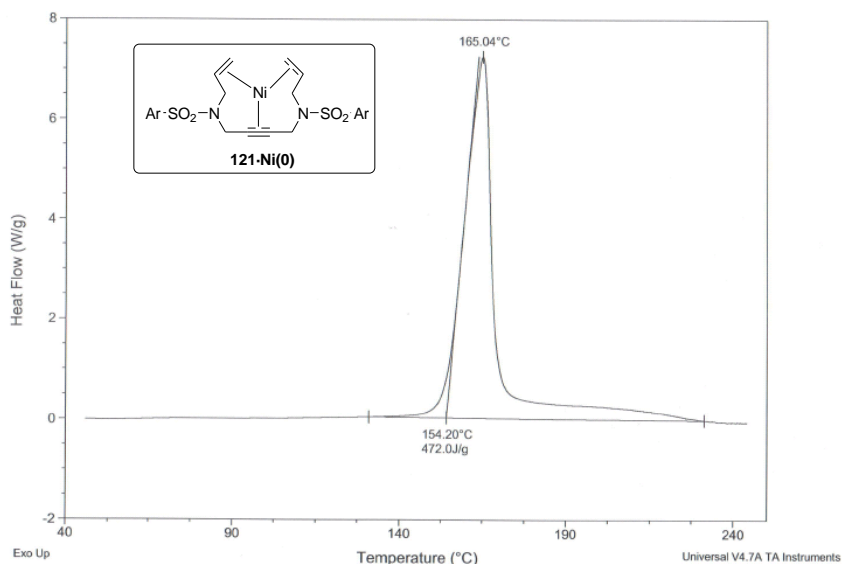


Figura 48. Termograma obtingut pel complex **121-Ni(0)** mitjançant DSC.

Per altra banda, els cristalls òptims per la difracció de raigs-X es van obtenir en el si de tetrahidrofuran anhidre a temperatura ambient. A la **Figura 49** es mostra el diagrama Ortep pel complex **121-Ni(0)**.

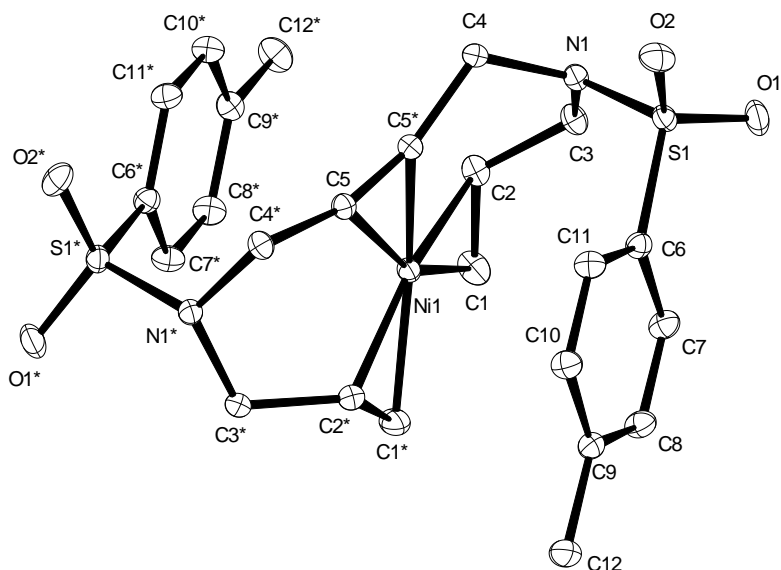


Figura 49. Diagrama Ortep (50%) de l'estructura del complex **121-Ni(0)**.

A l'estructura de la molècula també es pot observar la coordinació de l'àtom de níquel amb els dos dobles i el triple enllaç. Aquests es troben en el mateix pla que el níquel donant lloc a una coordinació plana trigonal. L'estructura conté un eix C_2 que passa per l'àtom de níquel i pel centre del triple enllaç. Les distàncies de l'àtom de níquel al punt central dels tres enllaços C-C insaturats són de 1.91 Å pels dobles enllaços i 1.87 Å pel triple enllaç, observant-se que la distància de l'àtom de níquel al triple enllaç és significativament més curta. A més, el triple enllaç es troba desviat cap al centre del complex perdent la linealitat esperada degut al canvi

d'hibridació. Pel que fa a les dues unitats aríliques, aquestes es posicionen com un *sandwich* a ambdós costats de la molècula.

Dels dos possibles isòmers que es podien formar i dels que es va observar la seva presència en solució (mitjançant la caracterització per RMN), només un és present en estat sòlid. El compost cristal·litza exclusivament en l'isòmer que conté un eix de simetria C_2 i de forma reversible es transforma en la barreja en solució. Aquest fet s'ha pogut comprovar ja que en els diferents experiments realitzats per sintetitzar el complex **121-Ni(0)**, s'observa sempre la mateixa relació d'isòmers en els espectre de RMN.

5.3.4.5. Estudi estructural del complex bimetàl·lic **122-Ni(0)**

El complex bimetàl·lic amb un lligand de cadena oberta **122-Ni(0)** (**Figura 50**) va resultar ser molt insoluble amb els diferents dissolvents orgànics i per aquest motiu només es va poder caracteritzar mitjançant difracció de raigs-X.

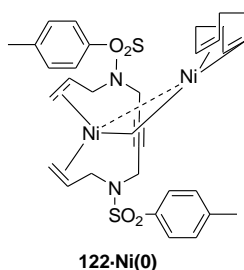


Figura 50. Complex bimetàl·lic **122-Ni(0)**.

Es van obtenir cristalls adequats per la realització de la difracció de raigs-X emprant tetrahidrofur a temperatura ambient i deixant la mostra a cristal·litzar. El diagrama Ortep corresponent a l'estructura del complex **122-Ni(0)** es mostra a la **Figura 51**.

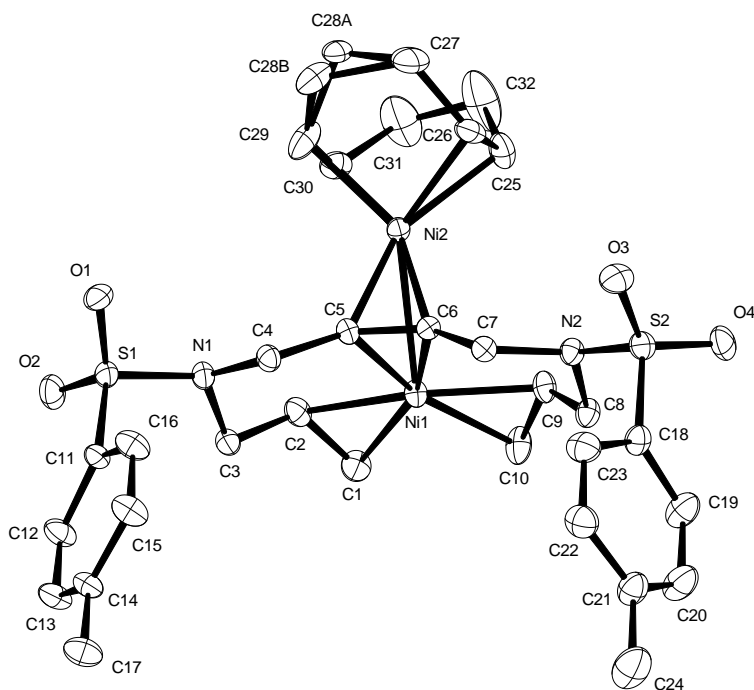


Figura 51. Diagrama Ortep (50%) de l'estructura del complex **122-Ni(0)**.

L'estructura del compost **122-Ni(0)** equival a l'estructura del complex **121-Ni(0)** coordinada a través del triple enllaç a una fracció de Ni(cod). Cada àtom de Ni(0) adopta una geometria plana trigonal. Les olefines del lligand macrocíclic es troben aproximadament en el pla de coordinació del Ni1, en canvi, les olefines del lligand cod es troben de manera perpendicular al pla de coordinació del Ni2, igualment que en cas anterior del complex bimetàl·lic **120-Ni(0)**. Entre els dos àtoms de níquel existeix una interacció $d^{10}-d^{10}$ ja que la distància Ni1-Ni2 és de 2.735 Å. Les longituds dels dobles enllaços són les esperades, tant pel que fa a les del macrocicle (C1-C2 1.382 Å, C9-C10 1.393 Å) com les del lligand cod (C25-C26 1.370 Å, C29-C30 1.360 Å). En canvi, la distància C4-C5 que fa referència al triple enllaç que fa de pont, és més curta ja que aquest està coordinat (1.326 Å)

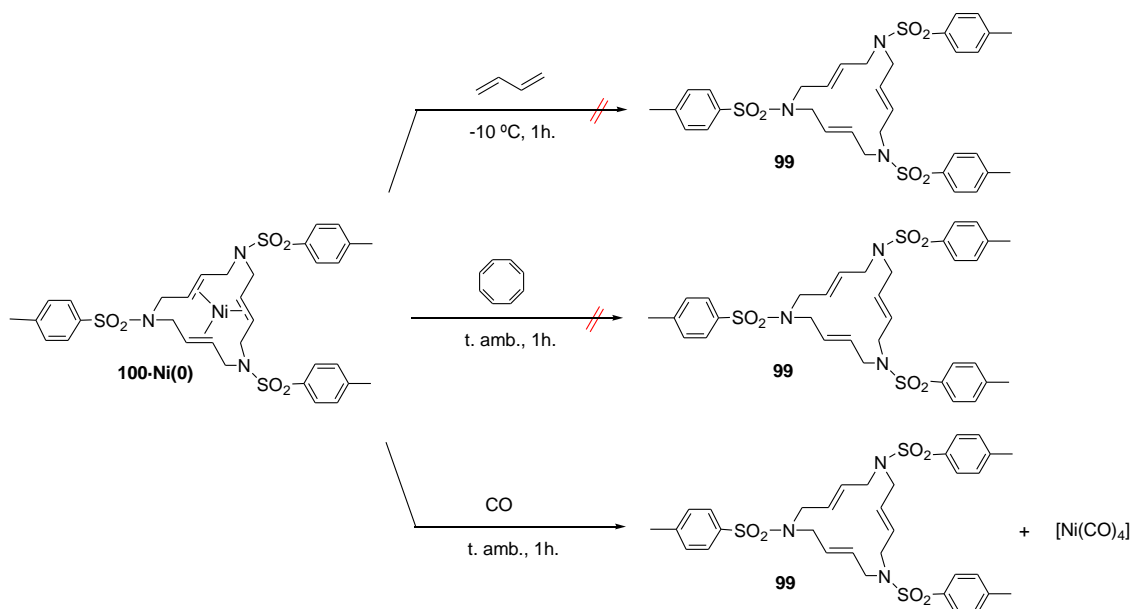
La molècula presenta un pla de simetria que passa pels dos àtoms de níquel, i pel mig del triple enllaç i del lligand cod. La fracció de Ni(cod) es coordina gairebé de manera perpendicular amb la resta de molècula, és a dir, a la fracció equivalent a **121-Ni(0)**. De fet, els angles formats pels àtoms Ni2-C6-Ni1 i Ni2-C5-Ni1 s'aproximen a angles rectes, ja que els seus valors són de 88.86 i 88.62°, respectivament. Per altra banda, els dos grups arilsulfonamida queden disposats de manera similar i en les cares oposades del complex per on té lloc la coordinació dels dos àtoms de níquel, com si fossin les potes d'una cadira.

5.3.5. Estudi de la reactivitat dels complexos macrocíclics de Ni(0)

Per tal d'explorar la reactivitat dels diferents complexos macrocíclics de níquel **100-Ni(0)**, **112-Ni(0)** i **120-Ni(0)**, aquests es van tractar amb diferents substrats insaturats tals com butadiè, 1,3,5,7-ciclooctatetraè (cot) i CO. En cap dels casos, ni la reacció amb el butadiè a -10 °C, ni amb el cot a 20 °C van tenir lloc, i es van recuperar els complexos de partida. Una possible explicació pot ser que els àtoms de níquel estaven protegits pels lligands macrocíclics, i el fet de que fossin lligands relativament grans, va fer que els alquens adicionats no es poguessin aproximar prou per tal d'induir la substitució. En canvi, quan es va dur a terme la reacció dels complexos **100-Ni(0)**, **112-Ni(0)** i **120-Ni(0)** amb CO, el qual és més petit que els anteriorment emprats, es va aconseguir desplaçar els lligands formant Ni(CO)₄ i obtenint el lligand macrocíclic sense complexar.

Per tal de confirmar l'espècie que es tenia en finalitzar cada experiment, es va realitzar una resonància magnètica nuclear de protó en cada cas. Per la prova de la reactivitat amb CO abans de fer l'anàlisi per RMN es van evaporar i recollir el dissolvent i compostos volàtils incoloros i es van oxidar amb H₂O₂. D'aquesta manera es va observar un canvi de color, passant d'incolores a verdós, la qual cosa confirmava l'oxidació d'una espècie de Ni(0) a Ni(II). Per tant es va poder afirmar que s'havia format Ni(CO)₄.

A tall d'exemple, a l'**Esquema 131** es mostren les reaccions del complex **100-Ni(0)** amb els diferents substrats insaturats.



Esquema 131. Reactivitat del nou complex **100-Ni(0)**.

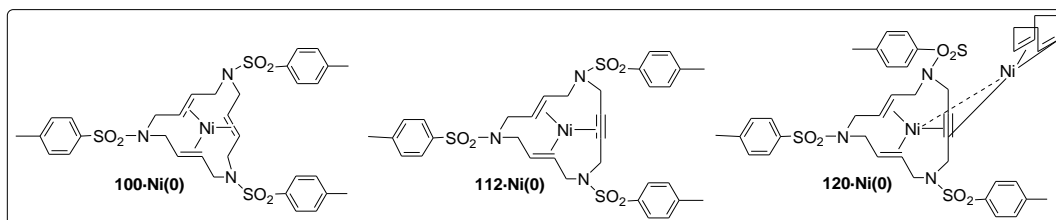
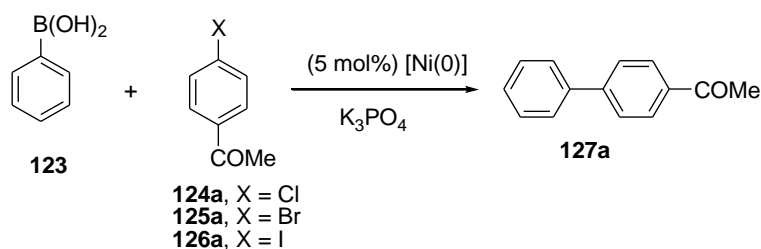
5.3.6. Activitat catalítica dels nous complexos de Ni(0)

En l'apartat d'*Introducció* d'aquest capítol s'han explicat les reaccions d'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura catalitzades per un complex de níquel. Tot i que, normalment l'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura es porta a terme amb catalitzadors de pal·ladi, moltes de les reaccions on s'involucren clorurs i bromurs d'aril o bé, mesilats i tosilats d'aril, també s'han dut a terme amb catalitzadors de níquel ja que resulten ser més actius amb aquests tipus de substrats. Com que el Ni(0) és més nucleofílic que el Pd(0), els complexos de níquel ataquen més fàcilment els halurs d'aril en l'etapa d'addició oxidativa, afavorint el procés d'acoblament creuat. L'aplicació de catalitzadors de níquel en reaccions de formació d'enllaços C-C és una eina que ha avançat i augmentat al llarg dels últims anys.

Per aquest motiu ens vam plantejar la possibilitat d'estudiar l'activitat dels nostres complexos de Ni(0) sintetitzats com a catalitzadors en reaccions de Suzuki-Miyaura entre àcids arilborònics i halurs d'aril per la formació de derivats biarílics. A la *Introducció* s'ha comentat que molts dels catalitzadors de níquel utilitzats són complexos de Ni(II), els quals necessiten de l'addició d'un reductor per formar l'espècie activa de Ni(0). En els nostres casos, com que els complexos contenen el níquel amb estat d'oxidació zero, no caldria l'addició de cap agent reductor.

En primer lloc, es va estudiar la reacció de Suzuki-Miyaura de l'àcid fenilborònic **123** i diferents 4-haloacetofenones **124a-126a**, per tal de trobar l'electròfil més adient. Les reaccions es van dur a terme emprant un 5% molar dels complexos de Ni(0) i amb un lleuger excés de l'àcid borònic respecte el derivat halogenat. Moltes de les reaccions de Suzuki catalitzades per níquel fan servir com a base K_3PO_4 , per tant, es va decidir utilitzar-la en els nostres casos (**Taula 34**).

Taula 34. Optimització de les condicions de reacció per l'acoblament creuat de Suzuki sota catalisi per Ni(0).



Entrada	Derivat halogenat	Complex de Ni(0)	Dissolvent	T (°C)	Temps (h)	Rend., 127a (%)
1	124a	112·Ni(0)	THF	t. amb.	22	0
2	124a	112·Ni(0)	THF	reflux	24	0
3	125a	112·Ni(0)	THF	t. amb.	29	0
4	125a	112·Ni(0)	THF	reflux	43	0
5	126a	112·Ni(0)	THF	t. amb.	24	0
6	126a	112·Ni(0)	THF	reflux	24	0
7	124a	112·Ni(0)	1,4-dioxà	reflux	24	0
8	125a	112·Ni(0)	1,4-dioxà	reflux	24	59
9	126a	112·Ni(0)	1,4-dioxà	reflux	24	22
10	125a	120·Ni(0)	1,4-dioxà	reflux	24	63
11	126a	120·Ni(0)	1,4-dioxà	reflux	24	27
12	125a	100·Ni(0)	1,4-dioxà	reflux	24	60
13	125a	112·Ni(0)	1,4-dioxà/H ₂ O	reflux	48	33
14	125a	120·Ni(0)	1,4-dioxà/H ₂ O	reflux	48	39
15 ^a	125a	120·Ni(0)	1,4-dioxà	reflux	24	40
16	125a	-	1,4-dioxà	reflux	24	0
17	125a	[Ni(cod) ₂]	1,4-dioxà	t. amb.	8	0

^a Es va utilitzar K₂CO₃ en comptes de K₃PO₄.

Quan es va utilitzar el complex **112·Ni(0)** en el si de tetrahidrofur anhidre en presència de K₃PO₄ com a base, deixant la reacció a temperatura ambient o escalfant-la a reflux, cap dels derivats halogenats va donar resultats satisfactoris d'acoblament creuat amb l'àcid fenilborònic i es van recuperar els reactius de partida (entrades 1-6, **Taula 34**).

A la bibliografia, a part d'utilitzar tetrahidrofur com a dissolvent també es troben descrits molts exemples on es fa servir 1,4-dioxà com a dissolvent. Així doncs, quan es van dur a terme les reaccions en el si de 1,4-dioxà a reflux, la cloroacetofenona **124a** no va resultar ser reactiva (entrada 7, **Taula 34**), però amb el derivat bromur **125a** es va obtenir el producte desitjat d'acoblament creuat **127a** amb 59% de rendiment (entrada 8, **Taula 34**). La iodoacetofenona **126a** va resultar ser menys reactiva, obtenint **127a** amb només un 22% de rendiment (entrada 9, **Taula 34**). Tant pel bromur com pel iodur es va dur a terme la reacció utilitzant el complex bimetàl·lic **120·Ni(0)** obtenint rendiments del producte desitjat del mateix ordre que amb el catalitzador **112·Ni(0)** (comparar entrades 10 i 11 amb entrades 8 i 9, **Taula 34**). Per tant, amb aquests resultats ens vam plantejar continuar l'estudi catalític emprant el bromoderivat **125a**,

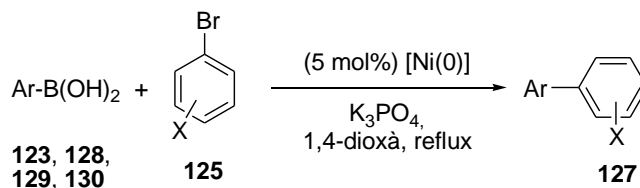
essent aquest més reactiu que el **126a**. Seguidament es va provar l'activitat catalítica del complex triolefínic **100-Ni(0)** i es van trobar resultats similars als obtinguts amb els altres dos complexos catalítics de Ni(0) (comparar entrada 12 amb entrades 8 i 10, **Taula 34**).

De la mateixa manera que existeixen estudis on s'empra la base K_3PO_4 hidratada o s'addiciona aigua per tal de solubilitzar la base, vam provar l'efecte de l'aigua en els nostres casos. Els rendiments van ser inferiors (entrades 13 i 14, **Taula 34**), cosa que ens va fer pensar en la inestabilitat dels nostres complexos de níquel(0) en medi aquós. Per tant, es va decidir treballar en condicions completament anhidres.

Amb l'ús d'una altra base, tal com K_2CO_3 , no es va aconseguir millorar el rendiment del biaril **127a** (comparar entrada 15 amb entrada 10, **Taula 34**). Per altra banda, un experiment en blanc sense l'addició de cap complex de Ni(0) va portar a la recuperació dels reactius de partida tal com era d'esperar (entrada 16, **Taula 34**).

Una altra prova que calia fer era mirar si el $[Ni(cod)_2]$, font de Ni(0) emprada per preparar els nostres complexos macrocíclics de níquel, era actiu en aquests acoblaments emprant les condicions de reacció optimitzades. Així doncs, quan es va dur a terme la reacció entre la bromoacetofenona **125a** i l'àcid fenilborònic **123** en el si de dioxà a temperatura ambient, degut a la baixa estabilitat tèrmica del complex, no es va obtenir el derivat biarílic desitjat tot recuperant els reactius de partida (entrada 17, **Taula 34**).

Així doncs, amb els resultats engrescadors obtinguts en la **Taula 34**, vam decidir ampliar l'estudi amb diferents àcids borònics i bromurs d'aril. A la **Taula 35** es mostren els resultats obtinguts.

Taula 35. Reaccions de Suzuki catalitzades pels nostres complexos de Ni(0) entre àcids borònics i bromurs d'aril.


Entrada	Ar-B(OH) ₂ (Ar)	125 (X)	Complex de [Ni(0)]	Temps (h)	Producte, rend. (%)
1	123 (Ph)	125b (4-OMe)	100·Ni(0)	2	127b , 68
2 ^a	123 (Ph)	125b (4-OMe)	112·Ni(0)	2	127b , 70
3	123 (Ph)	125b (4-OMe)	120·Ni(0)	3	127b , 76
4	123 (Ph)	125c (3-OMe)	120·Ni(0)	4	127c , 64
5	123 (Ph)	125d (2-OMe)	120·Ni(0)	5	127d , 68
6	123 (Ph)	125e (3-Me)	120·Ni(0)	3	127e , 47
7 ^b	128 (4-MeC ₆ H ₄)	125a (4-COMe)	120·Ni(0)	24	127f , 61
8	129 (4-FC ₆ H ₄)	125a (4-COMe)	120·Ni(0)	24	127g , 63
9 ^b	130 (3-tienil)	125a (4-COMe)	112·Ni(0)	24	127h , 50
10 ^b	130 (3-tienil)	125a (4-COMe)	120·Ni(0)	24	127h , 53
11	123 (Ph)	125a (4-COMe)	121·Ni(0)	24	127a , 30

^a Reacció a temperatura ambient. ^b Es va aïllar el producte d'homoacoblament de l'àcid borònic.

Es van provar derivats bromats amb grups electrodonadors, com per exemple el cas del OMe en diferents posicions del fenil, **125b-d**, (entrades 1-5, **Taula 35**). Els temps de reacció van ser més curts i es van continuar obtenint bons rendiments, per tant van resultar ser més reactius que quan es van provar substrats amb grups electroatracients, com el grup COMe (entrades 8, 10 i 12, **Taula 34**). L'activitat catalítica dels tres complexos de níquel va ser similar quan es va dur a terme l'acoblament creuat de Suzuki amb l'àcid fenilborònic i el 4-bromoanisole, **125b** (entrades 1-3, **Taula 35**). Respecte la posició dels substituents en els bromurs d'aril, es va poder observar que l'efecte estèric no va anar en detriment del procés. Fins i tot, ni amb el substituent en posició *orto*-, **125d**, es va veure incrementat el temps de reacció ni disminuït el rendiment (entrada 5, **Taula 35**).

A més de l'àcid fenilborònic **123**, els àcids fenilborònics *p*-substituïts, **128** i **129** (entrades 7 i 8, **Taula 35**), i l'àcid 3-tiofenborònic **130** (entrades 9 i 10, **Taula 35**) es van acoblar satisfactòriament.

Una prova aïllada amb el complex amb un lligand acíclic, **121-Ni(0)**, va donar un rendiment una mica inferior a l'obtingut amb els complexos macrocíclics de níquel(0), però es va poder observar que els complexos de níquel amb un lligand de cadena oberta també van ser actius en les reaccions d'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura (entrada 11, **Taula 35**).

La col·laboració entre el nostre grup d'investigació i el grup del Prof. Klaus-Richard Pörschke està donant bons fruits ja que l'estudi s'està ampliant amb la síntesi de nous complexos de Ni(0) amb lligands de cadena oberta, com és el cas del lligand contenint dos dobles enllaços consecutius i un triple enllaç no terminal a la seva estructura. Es pretén trobar unes condicions de reacció òptimes per tal d'avaluar l'activitat catalítica d'aquests nous complexos de Ni(0) a més d'ampliar-la amb el complex **121-Ni(0)**.

La síntesi dels nous lligands macrocíclics de Ni(0) així com els resultats obtinguts de la seva activitat en reaccions d'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura han estat recentment acceptats per ser publicats a la revista *Organometallics*.¹⁸⁷

¹⁸⁷ Brun, S.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Pörschke, K.-R.; Goddard, R. *Organometallics* **2012**, DOI: 10.1021/om201271y.

5.4. Conclusions

Per aquest capítol es poden extreure les següents conclusions:

- S'han sintetitzat satisfactòriament un nou tipus de complexos de níquel(0) amb lligands macrocíclics de 15 baules contenint tres dobles enllaços (**100-Ni(0)**) i dos dobles i un triple enllaç (**112-Ni(0)**) a la seva estructura. En el cas del macrocicles amb dos dobles enllaços i un triple enllaç, **7**, s'ha obtingut també un complex bimetàl·lic de Ni(0) (**120-Ni(0)**). Els nous complexos monometàl·lics s'han caracteritzat completament per ressonància magnètica nuclear de ^1H i ^{13}C , per DSC i en el cas de **112-Ni(0)** per difracció de raigs-X. El complex bimetàl·lic **120-Ni(0)** només s'ha pogut caracteritzar per difracció de raigs-X a causa de la seva alta insolubilitat en la majoria de dissolvents orgànics.
- També s'han sintetitzat amb bons resultats els complexos de níquel(0) amb lligands poliinsaturats de cadena oberta, **121-Ni(0)** i **122-Ni(0)**. El complex **121-Ni(0)** ha estat caracteritzat completament per ressonància magnètica nuclear de ^1H i ^{13}C , per DSC i per difracció de raigs-X. Degut a l'alta insolubilitat del complex que conté dos àtoms de níquel a la seva estructura, **122-Ni(0)**, aquest només s'ha pogut caracteritzar per difracció de raigs-X.
- Tots els complexos de Ni(0) amb lligands macrocíclics sintetitzats (**100-Ni(0)**, **112-Ni(0)** i **120-Ni(0)**) han resultat ser eficients catalitzadors en l'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura amb àcids arilborònics i heteroarilborònics i bromurs d'aril.
- El complex de Ni(0) amb un lligand de cadena oberta, **121-Ni(0)**, també ha demostrat ser actiu en reaccions d'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura. Tot i que el seu estudi ha estat breu, els resultats obtinguts són prometedors.

5.5. Part experimental

5.5.1. Consideracions generals

Espectroscopia

Espectroscopia d'infraroig: Els espectres d'infraroig (**IR**) s'han registrat en un espectrofotòmetre FT-IR Mattson-Galaxy Satellite utilitzant un MKII Golden Gate Single Reflection ATR System del *Departament de Química de la Universitat de Girona*.

Espectroscopia de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN): Els espectres de ressonància magnètica nuclear (**RMN**) s'han realitzat amb CDCl_3 o CD_2Cl_2 com a dissolvents i tetrametilsilà com a referència interna. Els espectres han estat enregistrats al *Servei d'Anàlisi Química de la Universitat de Girona* o de l'*Institut Max-Planck für Kohlenforschung (Mülheim an der Ruhr)*, en un aparell Bruker DPX300 (^1H (300 MHz) i ^{13}C (75 MHz) o Bruker Avance III 400 (^1H (400 MHz) i ^{13}C (100 MHz)).

Espectrometria

Espectrometria de masses: *Universitat de Girona:* Els espectres de masses per ionització per *electrospray* (**ESI-MS**) s'han enregistrat en un espectròmetre Esquire 6000 Trap LC/MS (Bruker Daltonics) equipat amb una font d'ionització d'*electrospray*.

Institut Max-Planck für Kohlenforschung: Els espectres de masses per ionització per *electrospray* (**ESI-MS**) s'han enregistrat en un espectròmetre Esquire 3000 a 70 eV.

Cromatografia de gasos: Els cromatogrames de gasos (**CG**) s'han enregistrat en un cromatògraf model Trace 2000 series GC-MS amb un columna Tracer TRB5MS de 30 m x 0.25 mm x 0.25 μm .

Cromatografia en capa fina: La cromatografia en capa prima (**CCP**) s'ha realitzat en Cromatofolis Alugram Sil G/UV254 de 0.20 mm de gruix.

Cromatografia en columna: Per les cromatografies en columna s'ha utilitzat gel de sílice SDS amb una mida de gra de 35-70 μm

Anàlisis Elementals

Les anàlisis elementals (**AE**) s'han enregistrat al *Mikroanalytisches Labor Kolbe de l'Institut Max-Planck für Kohlenforschung*.

Punts de fusió

Els punts de fusió (**P.f.**) s'han mesurat emprant un aparell SMP10 de la marca Stuart i en un aparell Büchi 510, i en cap cas han estat corregits.

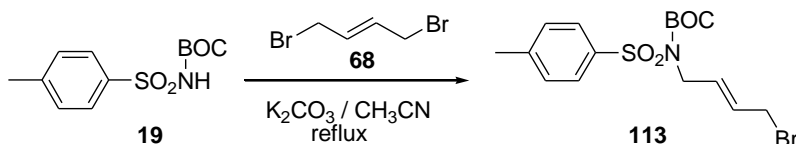
Difracció de raigs-X

Les difraccions de raigs-X s'han realitzat als *Serveis Tècnics de Recerca de la Universitat de Girona* i a la *Unitat de Difracció de Raigs-X de l'Institut Max-Planck für Kohlenforschung*.

5.5.2. Síntesi de macrocicles nitrogenats poliinsaturats

5.5.2.1. Síntesi de (*E,E,E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **99**

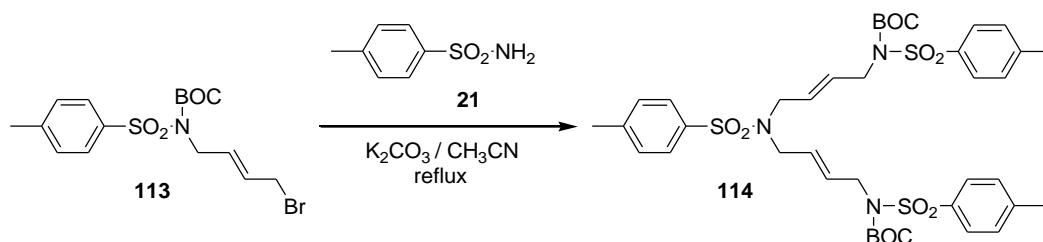
5.5.2.1.1. Preparació de la *N*-[(*E*)-4-bromo-2-butenil]-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **113**



En un baló de tres boques de 500 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 9.00 g (33.19 mmol) de *N*-*tert*-butiloxicarbonil-(4-metilfenil)sulfonamida **19**, 28.49 g (133.21 mmol) de (*E*)-1,4-dibromo-2-butè, **68**, 23.02 g (166.59 mmol) de carbonat potàssic anhidre i 315 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 6 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu oliós resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant com a eluent mesclades d'hexà i acetat d'etil (9:1). S'obtenen 10.09 g (75% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a *N*-[(*E*)-4-bromo-2-butenil]-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **113**.

Fórmula molecular: C₁₆H₂₂BrNO₄S; **Pm:** 404.326 g/mol; **P.f.:** 65-67 °C (P.f. bibl. 64-66 °C),⁵⁹
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.36 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 3.96 (d, ³J_{H,H} = 6.6 Hz, 2H), 4.46 (d, ³J_{H,H} = 5.0 Hz, 2H), 5.82-6.07 (m, 2H), 7.33 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H).

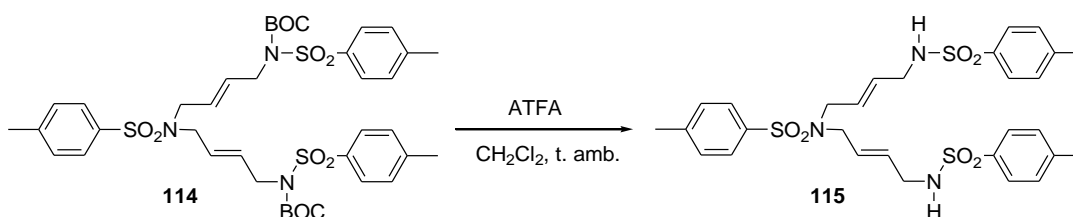
5.5.2.1.2. Preparació de (*E,E*)-1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **114**



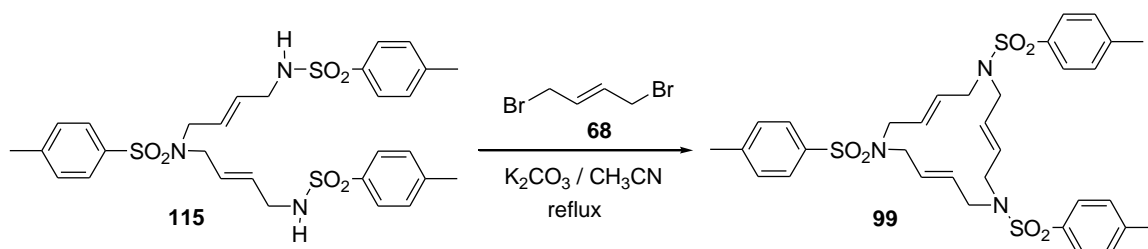
En un baló de tres boques de 500 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 2.57 g (15.02 mmol) de 4-metilfenilsulfonamida, **21**, 10.09 g (24.97 mmol) de *N*-[(*E*)-4-bromo-2-butenil]-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **113**, 17.31 g (125.20 mmol) de carbonat potàssic anhidre i 320 mL d'acetonitril. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i es fa el seguiment per CCP. Transcorregudes 15 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant

cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant com a eluent mesclades d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (8:2 fins a 7:3). S'obtenen 9.87 g (96% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E*)-1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **114**. **Fórmula molecular:** C₃₉H₅₁N₃O₁₀S₃; **Pm:** 818.03 g/mol; **P.f.:** 56-57 °C (P.f. bibl. 54-55 °C);⁵⁹ **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.32 (s, 18H), 2.43 (s, 9H), 3.82 (d, ³J_{H,H} = 6.0 Hz, 4H), 4.37 (d, ³J_{H,H} = 5.6 Hz, 4H), 4.53-4.78 (m, 4H), 7.31 (m, 6H), 7.69 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 4H).

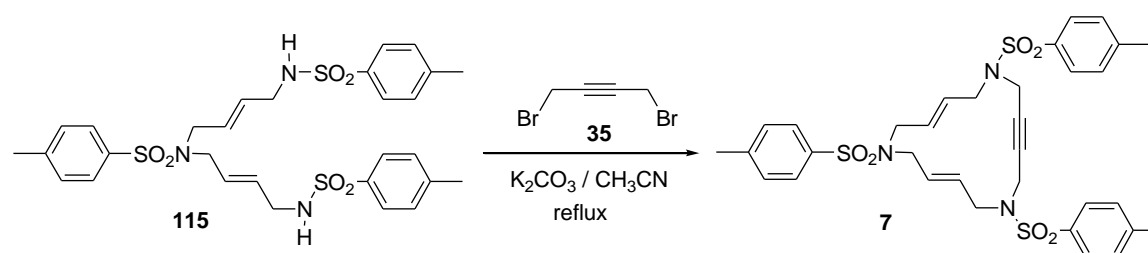
5.5.2.1.3. Preparació de (*E,E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **115**



En un baló de dues boques de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 9.87 g (12.08 mmol) de (*E,E*)-1,11-bis(*tert*-butiloxicarbonil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **114**, 37 mL d'àcid trifluoroacètic (ATFA) (482.87 mmol) i 37 mL de clorur de metilè. S'agita la mescla a temperatura ambient i se segueix la reacció per CCP. Transcorregudes 14 hores es dona per finalitzada la reacció. A continuació s'extreu la fase orgànica amb una solució saturada de bicarbonat sòdic (3 x 30 mL), amb aigua (3 x 30 mL) i amb una solució saturada de clorur sòdic. S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 6.58 g (88% rend.) d'una escuma incolora que s'identifica, a partir de les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **115**. **Fórmula molecular:** C₂₉H₃₅N₃O₆S₃; **Pm:** 617.80 g/mol; **P.f.:** 46-49 °C (Bibl. oli);⁵⁹ **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.42 (s, 6H), 2.43 (s, 3H), 3.47 (t, ³J_{H,H} = 5.6 Hz, 4H), 3.63 (d, ³J_{H,H} = 5.6 Hz, 4H), 4.97 (t, ³J_{H,H} = 6.0 Hz, 2H), 5.41-5.57 (m, 4H), 7.29 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 6H), 7.63 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 4H).

5.5.2.1.4. Preparació de (E,E,E)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, 99


En un baló de tres boques de 1000 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, embut d'addició compensada i refrigerant de reflux s'introdueixen 6.49 g (10.5 mmol) de (E,E)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **115**, 7.32 g (52.41 mmol) de carbonat potàssic anhidre i 550 mL d'acetonitril. La suspensió s'escalfa a reflux durant uns minuts. A continuació s'addiciona lentament una solució de 2.76 g (12.69 mmol) de (E)-1,4-dibromo-2-butè, **68**, en 107 mL d'acetonitril. La reacció se segueix per CCP i transcorregudes 24 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant com a eluent mesclures clorur de metilè, hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (4:6:0 fins a 6:4:0.5). S'obtenen 1.56 g (22% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a (E,E,E)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **99**. **Fórmula molecular:** C₃₃H₃₉N₃O₆S₃; **Pm:** 669.87 g/mol; **P.f.:** 102-104 °C (P.f. bibl. 198-200 °C);⁵⁹ **¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):** 2.43 (s, 9H), 3.64-3.67 (m, 12H), 5.52-5.55 (m, 6H), 7.33 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 6H), 7.63 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 6H).

5.5.2.2. Síntesi de 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-8,13-dien-3-í, 7


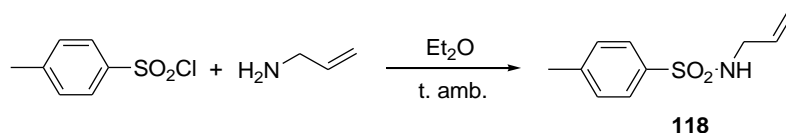
En un baló de tres boques de 1000 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, embut d'addició compensada i refrigerant de reflux s'introdueixen 6.66 g (10.79 mmol) de (E,E)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diè, **115**, 7.51 g (53.91 mmol) de carbonat potàssic anhidre i 570 mL d'acetonitril. La suspensió s'escalfa a reflux durant uns minuts. A continuació s'addiciona lentament una solució de 1.23 mL (12.52 mmol) de 1,4-dibromo-2-butí, **35**, en 107 mL d'acetonitril. La reacció se segueix per CCP i transcorregudes 19 hores es dona

per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant com a eluent mesclures clorur de metilè i hexà (30:1). S'obtenen 3.34 g (47% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-8,13-dien-3-í, **7**. **Fórmula molecular:** C₃₃H₃₇N₃O₆S₃; **Pm:** 667.86 g/mol; **P.f.:** 213-215 °C (P.f. bibl. 215-216 °C),^{38e} **¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):** 2.43 (s, 9H), 3.57 (d, ³J_{H,H} = 5.6 Hz, 4H), 3.68 (d, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, 4H), 3.87 (s, 4H), 5.32-5.45 (m, 2H), 5.53-5.61 (m, 2H), 7.34 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 6H), 7.61 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 4H), 7.63 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H).

5.5.3. Síntesi de lligands poliinsaturats de cadena oberta

5.5.3.1. Síntesi de de 4,9-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-4,9-diazododeca-1,11-dien-6-í, **116**

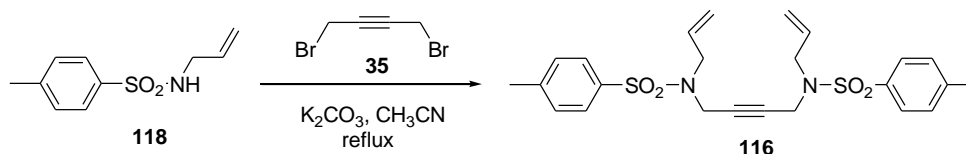
5.5.3.1.1. Preparació de *N*-al·lil-4-metilfenilsulfonamida, **118**¹⁸⁸



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i embut d'addició compensada s'introdueixen 6.53 g (34.24 mmol) de clorur de *p*-toluensulfonyl i 33 mL de d'èter dietílic. La mescla de reacció es refreda a 0 °C i s'addicionen lentament 5.2 mL (69.21 mmol) d'al·lilamina. Al cap de 10 minuts la reacció es deixa a temperatura ambient i se segueix per CCP i transcorregudes 4 hores i 30 minuts es dona per finalitzada. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant com a eluent mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (9:1 fins a 7:3). S'obtenen 6.01 g (83% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a *N*-al·lil-4-metilfenilsulfonamida, **118**. **Fórmula molecular:** C₁₀H₁₃NO₂S; **Pm:** 211.28 g/mol; **P.f.:** 66-68 °C; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.43 (s, 3H), 3.58 (m, 4.73 (m, 1H), 5.09 (d, ²J_{H,H} = 10.4 Hz, 1H), 5.16 (dd, ²J_{H,H} = 17.2 Hz i ³J_{H,H} = 1.2 Hz, 1H), 5.72 (ddt, ³J_{H,H} = 17.2 Hz, ³J_{H,H} = 10.4 Hz i ³J_{H,H} = 5.6 Hz 1H), 7.31 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H), 7.75 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H).

¹⁸⁸ Blond, G.; Bour, C.; Salem, B.; Suffert, J. *Org. Let.* **2008**, *10*, 1075.

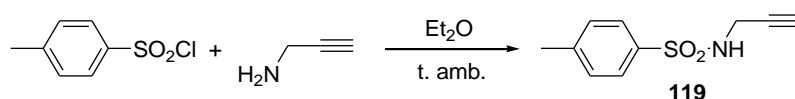
5.5.3.1.2. Preparació de 4,9-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-4,9-diazododeca-1,11-dien-6-í, **116**¹⁸³



En un baló de dues boques de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 5.90 g (27.93 mmol) de *N*-al·lil-4-metilfenilsulfonamida, **118**, 11.59 g (83.79 mmol) de carbonat potàssic i 66 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'escalfa a reflux. A continuació s'addiciona lentament una solució de 2.82 g (13.30 mmol) de 1,4-dibromo-2-butí, **35**, en 42 mL d'acetonitril. La reacció se segueix per CCP i transcorregudes 21 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant com a eluent mesclures clorur de metilè i hexà de polaritat creixent (10:6 fins a 10:0). S'obtenen 5.72 g (91% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a de 4,9-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-4,9-diazododeca-1,11-dien-6-í, **116**. **Fórmula molecular:** C₂₄H₂₈N₂O₄S₂; **Pm:** 472.62 g/mol; **P.f.:** 109-111 °C (dec.); **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.42 (s, 6H), 3.62 (d, ³J_{H,H} = 6.4 Hz, 4H), 3.85 (s, 4H), 5.11 (dd, ²J_{H,H} = 16.8 Hz i ³J_{H,H} = 1.2 Hz, 2H), 5.18 (dd, ²J_{H,H} = 10.4 Hz i ³J_{H,H} = 1.2 Hz, 2H), 5.57-5.68 (m, 2H), 7.29 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 4H) 7.65 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H); **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.6, 35.8, 49.0, 78.4, 119.8, 127.7, 129.6, 131.9, 136.1, 143.8. **ESI-MS (m/z):** 475.1 [M + Na]⁺.

5.5.3.2. Síntesi de (*E*)-4,9-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-4,9-diazadodeca-6-en-1,11-dií, **52**

5.5.3.2.1. Síntesi de *N*-propargil-4-metilfenilsulfonamida, **119**¹⁸⁹

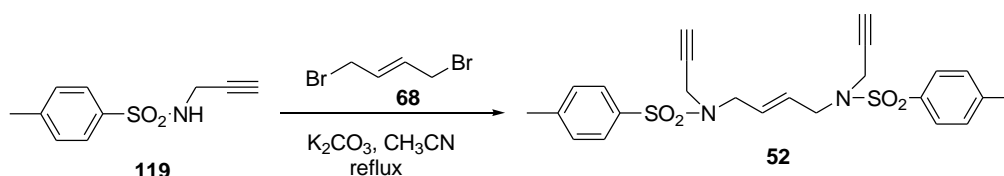


En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i embut d'addició compensada s'introdueixen 5.83 g (30.61 mmol) de clorur de *p*-toluenesulfonil i 30 mL de éter dietílic. La mescla de reacció es refreda a 0 °C i s'addicionen lentament 4 mL (61.21 mmol) de propargilamina. Al cap de 10 minuts la reacció es deixa a temperatura ambient i se segueix per CCP i transcorregudes 6 hores es dona per finalitzada. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant com a eluent mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (8:2 fins a 6:4). S'obtenen 5.79 g (90% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades

¹⁸⁹ Wenfeng, W.; Jinming, Y.; Feijun, W.; Min, S. *Organometallics* **2011**, *30*, 3859.

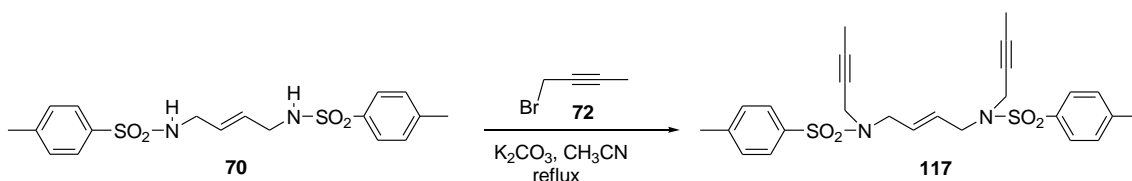
espectroscòpiques, com a *N*-propargil-4-metilfenilsulfonamida, **119**. **Fórmula molecular:** C₁₀H₁₁NO₂S; **Pm:** 209.26 g/mol; **P.f.:** 77-79 °C; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.10 (t, ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 3.83 (dd, ³J_{H,H} = 5.8 Hz i ⁴J_{H,H} = 2.6 Hz, 2H), 4.71 (t, ³J_{H,H} = 5.8 Hz, 1H), 7.31 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H), 7.77 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H).

5.5.3.2. Preparació de (*E*)-4,9-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-4,9-diazadodeca-6-en-1,11-dií, **52**



En un baló de dues boques de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 5.77 g (27.60 mmol) de *N*-propargil-4-metilfenilsulfonamida, **119**, 11.46 g (82.94 mmol) de carbonat potàssic i 65 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'escalfa a reflux. A continuació s'addiciona lentament una solució de 2.88 g (13.30 mmol) de (*E*)-1,4-dibromo-2-butè, **68**, en 44 mL d'acetonitril. La reacció se segueix per CCP i transcorregudes 23 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice emprant com a eluent clorur de metilè. S'obtenen 3.82 g (60% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-4,9-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-4,9-diazadodeca-6-en-1,11-dií, **52**. Veure la caracterització a la *Part Experimental* del *Capítol III*.

5.5.3.3. Síntesi de (*E*)-5,10-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-5,10-diazadodeca-7-en-2,12-dií, **117**



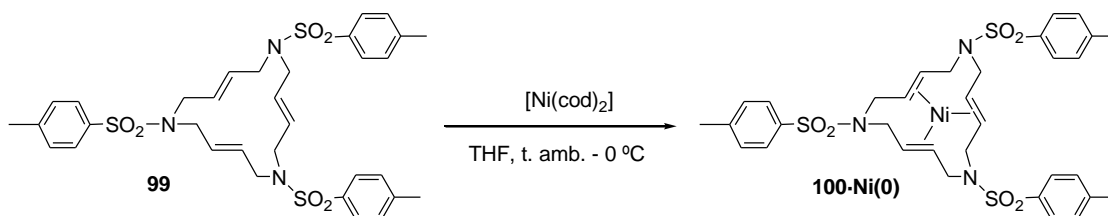
En un baló de dues boques de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 3.79 g (9.61 mmol) de (*E*)-*N,N'*-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-2-buten-1,4-diamina, **70**, 8.03 g (58.08 mmol) de carbonat potàssic i 40 mL d'acetonitril. La suspensió resultant s'escalfa a reflux. A continuació s'addiciona lentament una solució de 1.8 mL (19.94 mmol) de 1-bromo-1-butí, **72**, en 40 mL d'acetonitril. La reacció se segueix per CCP i transcorregudes 22 hores i 30 minuts es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals formades. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a

través de gel de sílice emprant com a eluent mesclades d'hexà i clorur de metilè de polaritat creixent (7:5 fins a 1:9). S'obtenen 2.52 g (53% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-5,10-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-5,10-diazadodeca-7-en-2,12-dií, **117**. **Fórmula molecular:** C₂₆H₃₀N₂O₄S₂; **Pm:** 498.66 g/mol; **P.f.:** 149-151 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2920, 1334, 1158, 1091; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 1.54 (t, ⁵J_{H,H} = 2.4 Hz, 6H), 2.43 (s, 6H), 3.75-3.78 (m, 4H), 3.96 (q, ⁵J_{H,H} = 2.4 Hz, 4H), 5.61-5.64 (m, 2H), 7.29 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 4H), 7.71 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 4H); **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.3, 21.6, 36.6, 47.8, 71.4, 81.9, 127.9, 129.4, 129.5, 135.9, 143.5.

5.5.4. Complexació dels lligands nitrogenats poliinsaturats

5.5.4.1. Síntesi de complexos de níquel(0) amb lligands azamacrocíclics

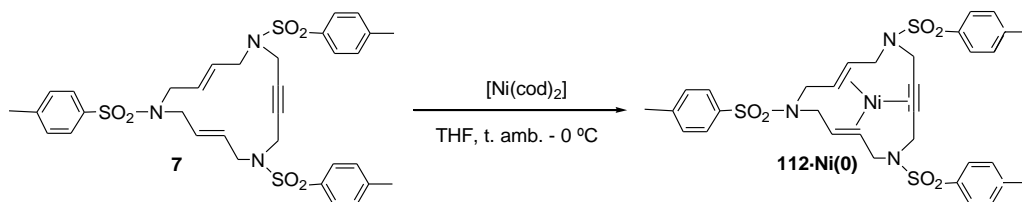
5.5.4.1.1. Preparació de (*E,E,E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trienniquel(0), 100-Ni(0)



En un matràs Schlenk de 100 mL de capacitat i sota atmosfera d'argó s'introdueixen 0.090 g (0.33 mmol) de [Ni(cod)₂] i 10 mL de tetrahidrofur anhidre. Aquesta solució s'addiciona via cánula en un altre matràs Schlenk on s'hi ha preparat sota atmosfera d'argó una solució de 0.248 g (0.33 mmol) de (*E,E,E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-triè, **99**, en 15 mL de tetrahidrofur anhidre. Es deixa la mescla a temperatura ambient durant 1 hora i llavors es refreda a 0 °C. S'obtenen una cristalls grocs, que se separen de les aigües mares mitjançant filtració i es renten amb èter dietílic. S'obtenen 0.210 g (78% rend.) d'uns cristalls grocs que s'identifiquen, per les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E,E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8,13-trienniquel(0), **100-Ni(0)**.

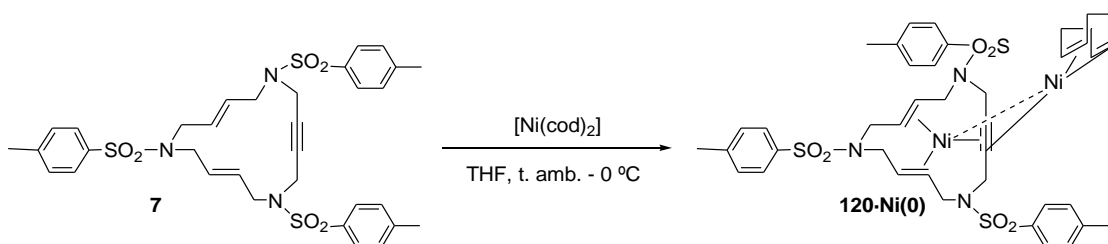
Fórmula molecular: C₃₃H₃₉N₃NiO₆S₃; **Pm:** 728.57 g/mol; **P.f.:** 210-212 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2848, 1333, 1160; **¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):** 1.31-1.35 (m, 2H), 1.36-1.41 (m, 2H), 2.00 (ddd, ³J_{H,H} = 14.0, ³J_{H,H} = 11.6 i ³J_{H,H} = 2.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 9H), 2.84 (dd, ²J_{H,H} = 14.0 i ³J_{H,H} = 11.6 Hz, 2H), 3.21-3.24 (m, 2H), 3.38 (ddd, ³J_{H,H} = 14.0, ³J_{H,H} = 10.8 i ³J_{H,H} = 4.0 Hz, 2H), 4.52-4.59 (m, 6H), 7.29 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 6H), 7.59 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 4H), 7.69 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H); **¹³C-RMN (100 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):** 21.6, 45.9, 48.7, 50.1, 72.3, 72.5, 75.9, 127.4, 127.8, 130.0, 130.1, 133.8, 135.7, 143.9, 144.2; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₃₃H₃₉N₃NiO₆S₃·C₄H₈O: C, 55.50; H, 5.92; N, 5.25; Ni, 7.33. Experimental: C, 55.61; H, 6.01; N, 5.07; Ni, 6.70.

5.5.4.1.2. Preparació de (*E,E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8-dien-13-inniquel(0), 112-Ni(0)



En un matràs Schlenk de 100 mL de capacitat i sota atmosfera d'argó s'introdueixen 0.105 g (0.38 mmol) de [Ni(cod)₂] i 10 mL de tetrahidrofuran anhidre. Aquesta solució s'addiciona via cánula en un altre matràs Schlenk on s'hi ha preparat sota atmosfera d'argó una solució de 0.260 g (0.39 mmol) de (*E,E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8-dien-13-í, **7**, en 60 mL de tetrahidrofuran anhidre. Es deixa la mescla a temperatura ambient durant 2 hores i es formen petits cristalls taronges del complex bimetàl·lic **120-Ni(0)** que se separen de la solució mitjançant filtració. Llavors es deixa la mescla a 0 °C tota la nit fins l'aparició de cristalls incoloros, els quals es filtren i es renten amb èter dietílic. S'obtenen 0.260 g (66% rend.) d'uns cristalls incoloros que s'identifiquen, per les seves dades espectroscòpiques, com a (*E,E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8-dien-13-inniquel(0), **112-Ni(0)**. **Fórmula molecular:** C₃₃H₃₇N₃NiO₆S₃; **Pm:** 726.55 g/mol; **P.f.:** 228-230 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm⁻¹):** 2839, 1344, 1163; **¹H-RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):** 1.32 (dd, ²J_{H,H} = 13.2 i ³J_{H,H} = 10.8 Hz, 2H), 2.00 (dd, ²J_{H,H} = 13.2 i ³J_{H,H} = 10.8 Hz, 2H), 2.35 (2, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.15 (ddd, ³J_{H,H} = 13.2, ³J_{H,H} = 10.8 i ³J_{H,H} = 2.4 Hz, 2H), 3.42 (ddd, ³J_{H,H} = 13.2, ³J_{H,H} = 10.8 i ³J_{H,H} = 3.2 Hz, 2H), 4.13 (d, ²J_{H,H} = 13.6 Hz, 2H), 4.54 (d, ²J_{H,H} = 13.6 Hz, 2H), 4.58 (dd, ²J_{H,H} = 13.2 i ³J_{H,H} = 2.4 Hz, 2H), 4.66 (dd, ²J_{H,H} = 13.2 i ³J_{H,H} = 3.2 Hz, 2H), 7.26 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 4H), 7.28 (part AA' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (part BB' sist. AA'BB', ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 4H); **¹³C-RMN (100 MHz, CD₂Cl₂) δ (ppm):** 21.6, 36.6, 46.6, 49.2, 71.4, 74.4, 97.5, 127.7, 127.8, 130.1, 130.2, 133.9, 134.4, 144.2, 144.3; **ESI-MS (m/z):** 725.0 [M-THF]⁺; **Anàlisi Elemental:** Calculat per C₃₃H₃₇N₃NiO₆S₃·C₄H₈O: C, 55.64; H, 5.68; N, 5.26; Ni, 7.35. Experimental: C, 55.36; H, 5.43; N, 5.09; Ni, 6.97.

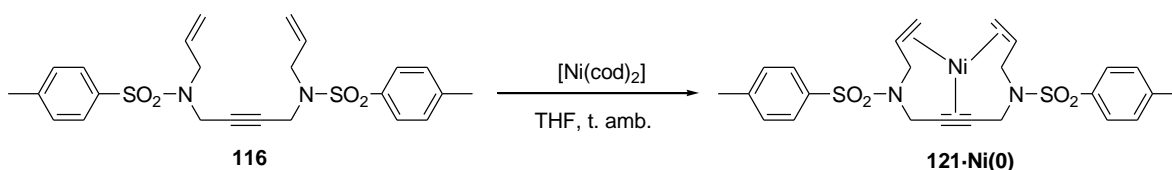
5.5.4.1.3. Preparació del complex bimetàl·lic, 120-Ni(0)



En un matràs Schlenk de 100 mL de capacitat i sota atmosfera d'argó s'introdueixen 0.183 g (0.66 mmol) de $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ i 10 mL de tetrahidrofuran anhidre. Aquesta solució s'addiciona via cánula en un altre matràs Schlenk on s'hi ha preparat sota atmosfera d'argó una solució de 0.222 g (0.33 mmol) de (*E,E*)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaciclopentadeca-3,8-dien-13-í, **7**, en 60 mL de tetrahidrofuran anhidre. Es deixa la mescla a temperatura ambient i trancorreguts 3 dies es formen petits cristalls taronges, barrejats amb una petita quantitat del complex **112-Ni(0)**. Els cristalls taronges se separen de la solució mitjançant filtració i es renten amb èter dietílic. S'obtenen 0.271 g (91% rend.) d'uns cristalls taronges que s'identifiquen, per les seves dades espectroscòpiques, com el complex bimetàl·lic, **120-Ni(0)**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{Ni}_2\text{O}_6\text{S}_3$; **Pm:** 893.4 g/mol; **P.f.:** 225-227 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm^{-1}):** 2870, 1342, 1163; **Anàlisi Elemental:** Calculat per $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{NiO}_6\text{S}_3 \cdot n\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Ni}$, $n \leq 1$: C, 55.12; H, 5.53; N, 4.70; Ni, 13.14. Experimental: C, 54.87; H, 5.59; N, 4.61; Ni, 11.19. Els espectres de ^1H i ^{13}C -RMN i ESI-MS no s'han pogut obtenir degut a la insolubilitat del complex.

5.5.4.2. Síntesi de complexos de níquel(0) amb lligands de cadena oberta

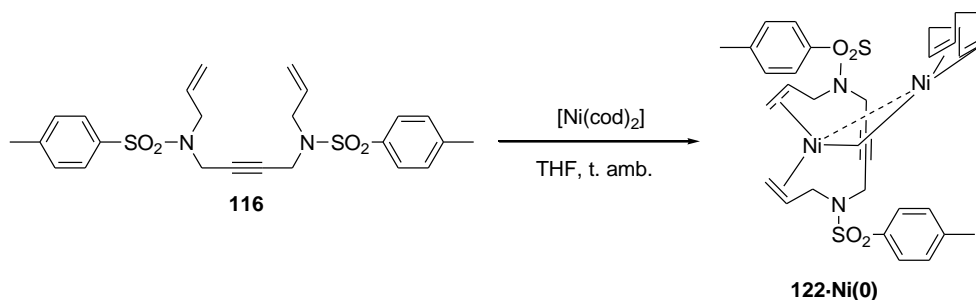
5.5.4.2.1. Preparació de 4,9-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-4,9-diazododeca-1,11-dien-6-inniquel(0), **121-Ni(0)**



En un matràs Schlenk de 100 mL de capacitat i sota atmosfera d'argó s'introdueixen 0.1812 g (0.66) de $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ i 20 mL de tetrahidrofuran anhidre. Aquesta solució s'addiciona via cánula en un altre matràs Schlenk on s'hi ha preparat sota atmosfera d'argó una solució de 0.312 g (0.66 mmol) de 4,9-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-4,9-diazododeca-1,11-dien-6-í, **116**, en 20 mL de tetrahidrofuran anhidre. Es deixa la mescla a temperatura ambient durant 3 dies i es formen cristalls grocs, els quals es filtren i es renten amb èter dietílic. S'obtenen 0.292 g (84% rend.) d'uns cristalls grocs que s'identifiquen, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4,9-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-4,9-diazododeca-1,11-dien-6-inniquel(0), **121-Ni(0)**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{NiO}_4\text{S}_2$; **Pm:** 531.31 g/mol; **P.f.:** 157-159 °C (dec.); **^1H -RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ (ppm):** Relació isòmer minoritari/isòmer majoritari: 1/1.7. Isòmer minoritari: 2.11 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.95 (m, 2H), 3.44-3.51 (m, 4H), 4.02 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 13.6$ Hz, 2H), 4.60 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 13.2$ Hz, 2H), 4.62 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 13.6$ Hz, 2H), 7.25 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$ Hz, 4H), 7.63 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 4H); isòmer majoritari: 2.18 (dd, $^2J_{\text{H,H}} = 13.4$ i $^4J_{\text{H,H}} = 10.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.55 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14.8$ Hz, 2H), 3.32-3.39 (m, 2H), 3.75 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.8$ Hz, 2H), 3.77 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 13.2$ Hz, 2H), 4.60 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 13.4$ Hz, 2H), 4.69 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 13.2$ Hz, 2H), 7.29 (part AA' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 4H), 7.63 (part BB' sist. AA'BB', $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$ Hz, 4H); **^{13}C -RMN (100 MHz, CD_2Cl_2):** isòmer minoritari: 21.5, 37.4, 48.5, 59.3, 79.0, 101.3, 127.8, 130.0, 134.6, 144.1; isòmer majoritari: 21.6, 37.6, 48.9, 58.5, 79.3, 99.7, 127.8, 130.0, 134.4,

144.2; **Anàlisi Elemental:** Calculat per $C_{24}H_{28}N_2NiO_4S_2$: C, 54.25; H, 5.31; N, 5.27; Ni, 11.05. Experimental: C, 54.22; H, 5.51; N, 5.06; Ni, 11.34.

5.5.4.2.2. Preparació del complex bimetal·lic, 122·Ni(0)



En un matràs Schlenk de 100 mL de capacitat i sota atmosfera d'argó s'introdueixen 0.394 g (1.43) de $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ i 30 mL de tetrahidrofuran anhidre. Aquesta solució s'addiciona via cánula en un altre matràs Schlenk on s'hi ha preparat sota atmosfera d'argó una solució de 0.338 g (0.71 mmol) de 4,9-bis[(4-metilfenil)sulfonil]-4,9-diazododeca-1,11-dien-6-í, **116**, en 20 mL de tetrahidrofuran anhidre. Es deixa la mescla a temperatura ambient durant 3 dies i es formen petits cristalls vermells, els quals es filtren i es renten amb èter dietílic. S'obtenen 0.283 g (57% rend.) d'uns cristalls incoloros que s'identifiquen, per les seves dades espectroscòpiques, com el complex bimetal·lic, **122·Ni(0)**. **Fórmula molecular:** $C_{32}H_{40}N_2Ni_2O_4S_2$; **Pm:** 698.19 g/mol. **Anàlisi Elemental:** Calculat per $C_{24}H_{28}N_2NiO_4S_2 \cdot nC_8H_{12}Ni$, $n \leq 1$: C, 55.05; H, 5.77; N, 4.01; Ni, 16.81. Experimental: C, 53.90; H, 5.54; N, 3.92; Ni, 16.81. Els espectres de ^1H i ^{13}C -RMN i ESI-MS no s'han pogut obtenir degut a la insolubilitat del complex.

5.5.5. Reactivitat dels complexos macrocíclics de níquel(0)

5.5.5.1. Reactivitat dels complexos 100·Ni(0), 112·Ni(0) i 120·Ni(0) amb butadiè i 1,3,5,7-ciclooctatetraè

En un matràs Schlenk de 10 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera d'argó s'hi introdueix una solució dels complexos **100·Ni(0)**, **112·Ni(0)** i **120·Ni(0)** (30 mg) en 5 mL de tetrahidrofuran anhidre. Posteriorment s'hi addiciona el corresponent substrat insaturat (butadiè o 1,3,5,7-ciclooctatetraè). Transcorreguda 1 hora s'evaporen els compostos volàtils a pressió reduïda. Els respectius espectres de ^1H -RMN demostren la recuperació dels complexos de partida.

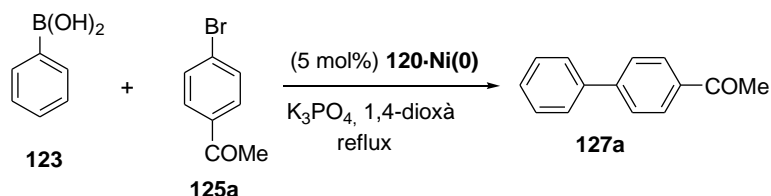
5.5.5.2. Reactivitat dels complexos 100·Ni(0), 112·Ni(0) i 120·Ni(0) amb monòxid de carboni

En un matràs Schlenk de 10 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera d'argó s'hi introdueix una solució dels complexos **100·Ni(0)**, **112·Ni(0)** i **120·Ni(0)** (30 mg) en 5 mL de tetrahidrofuran anhidre i es deixa agitant sota atmosfera de CO. El color groc inicial desapareix el cap d'uns 3 minuts. Els components volàtils incoloros s'evaporen al buit, es recull

el condensat i s'oxida amb H_2O_2 . El color canvia a verdós, fet que mostra l'oxidació d'una espècie de Ni(0) a Ni(II). Així doncs, existeix la formació de $\text{Ni}(\text{CO})_4$ que amb H_2O_2 s'acabla oxidant. Els espectres de ^1H -RMN demostren la descomplexació del níquel i la recuperació del lligand azamacrocíclic lliure corresponent.

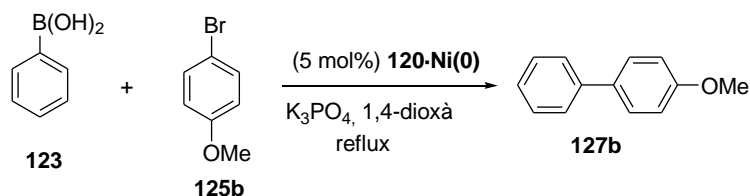
5.5.6. Reaccions de Suzuki-Miyaura entre àcids borònics i halurs d'aril

5.5.6.1. Procediment general. Preparació de 4-fenilacetofenona, **127a**^{168c}



En un baló de dues boques de 10 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.11 g (0.53 mmols) de fosfat potàssic prèviament assecat, 0.026 g (0.21 mmol) d'àcid fenilborònic, **123**, 0.036 g (0.18 mmol) de 4-bromoacetofenona, **125a**, 0.009 g (0.010 mmol) del complex **120-Ni(0)** i 1.5 mL de 1,4-dioxà anhidre sota atmosfera de nitrogen. La mescla de reacció s'escalfa a reflux i transcorre 24 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i s'extreu la fase orgànica amb aigua (2 mL) i acetat d'etil (3 x 10 mL). S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant com a eluent mesclades d'hexà i clorur de metilè de polaritat creixent (10:1 fins a 10:2). S'obtenen 0.023 g (63% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4-fenilacetofenona, **127a**. **Fórmula molecular:** $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}$; **Pm:** 196.24 g/mol; **^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 2.64 (s, 3H), 7.40 (tt, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz i $^4J_{\text{H,H}} = 1.3$ Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.63 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz, 2H), 7.68 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 2H), 8.03 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz, 2H); **^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 26.5, 127.3, 127.4, 128.3, 128.9, 129.0, 135.9, 139.9, 145.9, 197.9; **CG-MS (m/z, %):** 196 ($[\text{M}]^+$, 55), 181 (100), 152 (61).

5.5.6.2. Preparació de 4-metoxibifenil, **127b**^{168c}



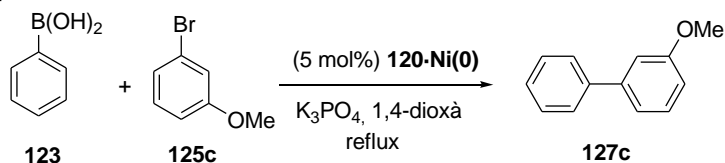
La preparació de **127b** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **127a** amb les següents condicions específiques:

- Fosfat potàssic: 0.12 g (0.58 mmol).

- Àcid fenilborònic **123**: 0.027 g (0.22 mmol).
- 4-bromoanisol **125b**: 0.023 mL (0.18 mmol).
- Complex **120-Ni(0)**: 0.0086 g (0.0096 mmol).
- Temps de reacció: 3 hores.
- Purificació: hexà i clorur de metilè (10:1).

S'obtenen 0.026 g (76% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4-metoxibifenil, **127b**. **Fórmula molecular**: C₁₃H₁₂O; **Pm**: 184.23 g/mol; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 3.86 (s, 3H), 6.98 (d, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (t ap, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (t ap, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, 2H), 7.50-7.58 (m, 4H); **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 55.5, 114.3, 126.8, 126.9, 128.3, 128.8, 133.9, 140.9, 159.2; **CG-MS (m/z, %)**: 184 ([M]⁺, 100), 169 (78), 141 (73), 115 (60).

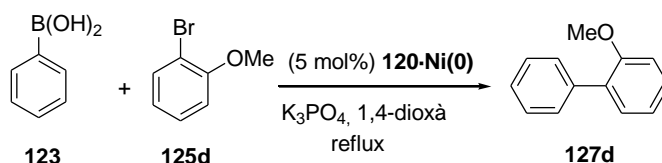
5.5.6.3. Preparació de 3-metoxibifenil, **127c**^{168f}



La preparació de **127c** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **127a** amb les següents condicions específiques:

- Fosfat potàssic: 0.14 g (0.65 mmol).
- Àcid fenilborònic **123**: 0.032 g (0.26 mmol).
- 3-bromoanisol **125c**: 0.027 mL (0.22 mmol).
- Complex **120-Ni(0)**: 0.010 g (0.0111 mmol).
- Temps de reacció: 4 hores.
- Purificació: hexà i clorur de metilè (10:1).

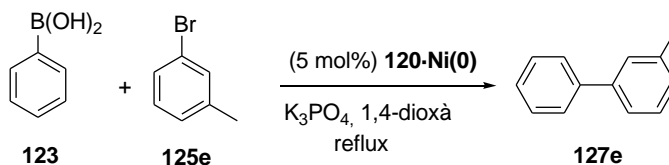
S'obtenen 0.026 g (64% rend.) d'un oli groc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 3-metoxibifenil, **127c**. **Fórmula molecular**: C₁₃H₁₂O; **Pm**: 184.23 g/mol; **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 3.87 (s, 3H), 6.90 (ddd, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, ⁴J_{H,H} = 2.4 Hz i ⁴J_{H,H} = 0.9 Hz, 1H), 7.12 (t, ⁴J_{H,H} = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.44 (t, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, 2H), 7.56-7.61 (m, 2H); **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm)**: 55.3, 112.7, 113.0, 119.7, 125.1, 127.2, 127.4, 128.8, 129.8, 135.3, 141.1, 142.8, 160.0; **CG-MS (m/z, %)**: 184 ([M]⁺, 100), 154 (55).

5.5.6.4. Preparació de 2-metoxibifenil, 127d^{168f}


La preparació de **127d** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **127a** amb les següents condicions específiques:

- Fosfat potàssic: 0.14 g (0.65 mmol).
- Àcid fenilborònic **123**: 0.032 g (0.26 mmol).
- 3-bromoanisol **125d**: 0.027 mL (0.21 mmol).
- Complex **120-Ni(0)**: 0.010 g (0.0111 mmol).
- Temps de reacció: 5 hores.
- Purificació: hexà i clorur de metilè (10:1).

S'obtenen 0.027 g (68% rend.) d'un oli groc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 2-metoxibifenil, **127d**. **Fórmula molecular:** C₁₃H₁₂O; **Pm:** 184.23 g/mol; **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 3.81 (s, 3H), 6.98 (d, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, ³J_{H,H} = 7.5 Hz i ⁴J_{H,H} = 1.2 Hz, 1H), 7.28 -7.36 (m, 3H), 7.41 (t, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 2H), 7.53 (d, ³J_{H,H} = 7.5 Hz, 2H); **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 55.7, 111.3, 120.9, 125.1, 127.0, 128.1, 128.7, 129.6, 130.8, 131.0, 135.3, 138.6, 156.5; **CG-MS (m/z, %):** 184 ([M]⁺, 100), 169 (57), 141 (40), 115 (33).

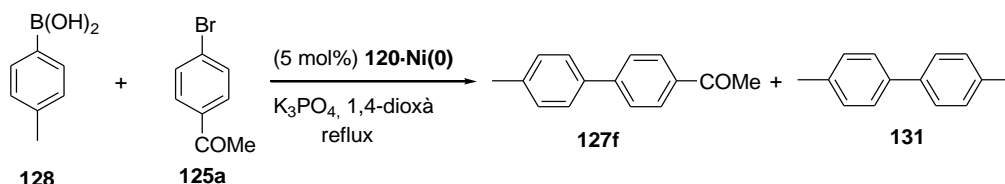
5.5.6.5. Preparació de 3-feniltoluenè, 127e^{168b}


La preparació de **127e** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **127a** amb les següents condicions específiques:

- Fosfat potàssic: 0.15 g (0.70 mmol).
- Àcid fenilborònic **123**: 0.036 g (0.29 mmol).
- 3-metilfenil **125e**: 0.030 mL (0.24 mmol).
- Complex **120-Ni(0)**: 0.011 g (0.0123 mmol).
- Temps de reacció: 3 hores.
- Purificació: èter dietílic i hexà (10:9).

S'obtenen 0.019 g (47% rend.) d'un oli groc que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 3-feniltoluè, **127e**. **Fórmula molecular:** C₁₃H₁₂; **Pm:** 168.23 g/mol; **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.42 (s, 3H), 7.16 (d, ³J_{H,H} = 7.2 Hz, 1H), 7.30-7.62 (m, 8H); **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.7, 124.4, 125.0, 127.2, 127.3, 127.9, 128.7, 128.8, 128.9, 135.3, 138.3, 141.2, 141.5; **CG-MS (m/z, %):** 168 ([M]⁺, 100).

5.5.6.6. Preparació de 4-(4'-tolil)acetofenona, **127f**^{168a}

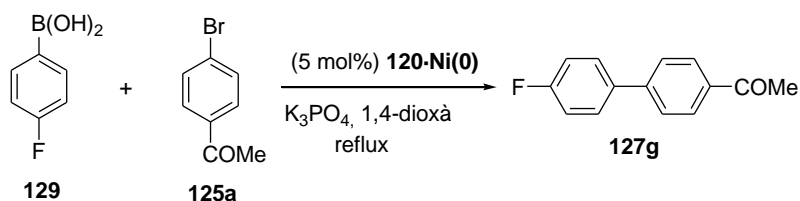


La preparació de **127f** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **127a** amb les següents condicions específiques:

- Fosfat potàssic: 0.13 g (0.60 mmol).
- Àcid 4-tolilborònic **128**: 0.034 g (0.25 mmol).
- 4-bromoacetofenona **125a**: 0.041 g (0.20 mmol).
- Complex **120-Ni(0)**: 0.009 g (0.010 mmol).
- Temps de reacció: 24 hores.
- Purificació: hexà i clorur de metilè de polaritat creixent (10:1 fins a 10:3).

S'obtenen 0.026 g (61% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4-(4'-tolil)acetofenona, **127f**. **Fórmula molecular:** C₁₅H₁₄O; **Pm:** 210.27 g/mol; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.41 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 7.27 (d, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (d, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, 2H), 7.66 (d, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, ³J_{H,H} = 8.4 Hz, 2H); **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 21.3, 26.7, 127.1, 127.2, 129.0, 129.8, 135.7, 137.1, 138.3, 145.8, 197.9; **CG-MS (m/z, %):** 210 ([M]⁺, 70), 195 (100).

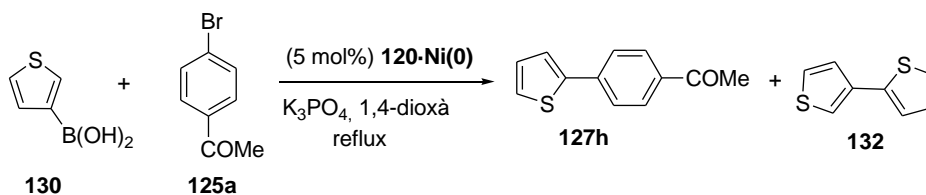
Com a subproducte derivat de l'homoacoblament de l'àcid borònic, s'obtenen 0.0038 g (20% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4,4'-dimetilbifenil,¹³⁵ **131**. **Fórmula molecular:** C₁₄H₁₄; **Pm:** 186.26 g/mol; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.38 (s, 6H), 7.21 (d, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 4H), 7.44 (d, ³J_{H,H} = 8.0 Hz, 4H).

5.5.6.7. Preparació de 4-(4'-fluorofenil)acetofenona, 127g¹⁷⁸


La preparació de **127g** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **127a** amb les següents condicions específiques:

- Fosfat potàssic: 0.13 g (0.60 mmol).
- Àcid 4-fluorofenilborònic **129**: 0.035 g (0.25 mmol).
- 4-bromoacetofenona **125a**: 0.040 g (0.20 mmol).
- Complex **120-Ni(0)**: 0.009 g (0.010 mmol).
- Temps de reacció: 24 hores.
- Purificació: hexà i clorur de metilè de polaritat creixent (10:1 fins a 10:3).

S'obtenen 0.027 g (63% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 4-(4'-fluorofenil)acetofenona, **127g**. **Fórmula molecular:** C₁₄FH₁₁O; **Pm:** 214.23 g/mol; **¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.64 (s, 3H), 7.16 (t ap, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 2H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.63 (d, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 2H), 8.02 (d, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 2H); **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 26.8, 116.0 (d, ²J_{C,F} = 21.8 Hz), 127.2, 129.0 (d, ³J_{C,F} = 8.3 Hz), 129.1, 135.9, 136.1 (d, ³J_{C,F} = 3.7 Hz), 144.8, 163.2 (d, ¹J_{C,F} = 232.4 Hz), 197.8; **CG-MS (m/z, %):** 214 ([M]⁺, 50), 199 (100).

5.5.6.8. Preparació de 3-(4-acetilfenil)tiofè, 127h¹⁴⁰


La preparació de **127h** es va dur a terme segons el procediment general descrit per **127a** amb les següents condicions específiques:

- Fosfat potàssic: 0.13 g (0.60 mmol).
- Àcid 3-tiofenborònic **130**: 0.032 g (0.25 mmol).
- 4-bromoacetofenona **125a**: 0.041 g (0.20 mmol).
- Complex **120-Ni(0)**: 0.0098 g (0.011 mmol).
- Temps de reacció: 24 hores.

- Purificació: hexà i clorur de metilè de polaritat creixent (10:1 fins a 10:3).

S'obtenen 0.022 g (53% rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 3-(4-acetilfenil)tiofè, **127h**. **Fórmula molecular:** C₁₂H₁₀OS; **Pm:** 202.27 g/mol; **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 2.62 (s, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.58 (dd, ³J_{H,H} = 2.5 i ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, 1H), 7.69 (t, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 2H), 7.99 (d, ³J_{H,H} = 8.7 Hz, 2H); **¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 26.7, 122.2, 126.3, 126.5, 126.9, 129.2, 135.7, 140.3, 141.2, 197.7; **CG-MS (m/z, %):** 202 ([M + H]⁺, 55), 187 (100).

Com a subproducte derivat de l'homoacoblament de l'àcid borònic, s'obtenen 0.004 g (19 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, per les seves dades espectroscòpiques, com a 3,3'-bitiofen,¹³⁴ **132**. **Fórmula molecular:** C₈H₆S₂; **Pm:** 166.26 g/mol; **¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7.32-7.37 (m, 4H), 7.36-7.41 (m, 2H).

CAPÍTOL VI. Conclusions generals

- S'han sintetitzat i caracteritzat satisfactòriament cinc nous macrocicles nitrogenats de quinze baules, contenint tres triples enllaços a la seva estructura i amb diferents substituents alquílics en una (**16a-c**) o dues de les posicions propargíliques (**16d-e**) d'un dels tres triples enllaços. Els camins de síntesi s'han optimitzat obtenint rendiments globals de 4 passos de síntesi que oscil·len entre el 9 i 35%.
- S'ha estudiat l'efecte dels substituents en la reacció de cicloaddició [2+2+2] dels macrocicles triacetilènics **16a-e** mitjançant el catalitzador de Wilkinson, [RhCl(PPh₃)₃]. En tots els casos s'han obtingut els derivats benzènics amb bons rendiments i en condicions de reacció suaus, menys pel macrocicle **16c** amb un substituent *tert*-butil. Gràcies a un estudi detallat de difracció de raigs-X dels macrocicles s'ha pogut racionalitzar l'efecte de les cadenes alquíliques en la reacció de cicloaddició [2+2+2] i s'ha observat que en el cas del macrocicle **16c** va ser necessari escalfar la reacció a reflux degut a l'impediment estèric del substituent en l'etapa determinant del procés de cicloaddició (addició oxidativa). Els compostos cicloisomeritzats s'han caracteritzat completament a partir de les tècniques espectroscòpiques habituals.
- S'han sintetitzat i caracteritzat satisfactòriament els macrocicles nitrogenats de setze baules, contenint dos triples i un doble enllaç en la seva estructura amb estereoquímica *trans* (**(E)-31**) i *cis* (**(Z)-31**). En totes les etapes del camí de síntesi s'han obtingut els corresponents intermedis com a mescla inseparable dels isòmers *cis* i *trans* excepte en el pas de ciclació, on mitjançant cromatografia en gel de sílice s'han pogut separar satisfactòriament els dos macrocicles objectiu.
- S'ha estudiat la reacció de cicloaddició [2+2+2] dels macrocicles endiínics **31** mitjançant el catalitzador de Wilkinson, [RhCl(PPh₃)₃], obtenint excel·lents rendiments dels derivats ciclohexadiènics corresponents. S'ha pogut observar com el procés és estereoespecífic, ja que l'estereoquímica inicial del doble enllaç s'ha mantingut durant el procés de cicloaddició. També s'ha estudiat la reacció de cicloaddició [2+2+2] en la seva versió enantioselectiva utilitzant diferents sistemes catalítics quirals de Rh(I) [Rh(I) / L*, L* = fosfines i lligands PNSO], obtenint el corresponent producte de cicloaddició amb bons rendiments i amb excessos enantiomèrics moderats. L'estudi s'ha ampliat amb el macrocicle endiínic de 15 baules (**(E)-2**, sintetitzat anteriorment en el nostre grup d'investigació, millorant els resultats obtinguts fins al moment.
- S'ha estudiat la reacció de cicloaddició [2+2+2] enantioselectiva de diferents endiïns de cadena oberta mitjançant el complex generat *in situ* a partir del sistema catalític format per [Rh(cod)₂]BF₄ i un lligand quiral PNSO, **43**, obtenint bons rendiments i excessos enantiomèrics moderats dels 1,3-ciclohexadiens corresponents.
- S'ha avaluat l'activitat del mateix sistema catalític de Rh(I) / PNSO en la reacció de cicloaddició [2+2+2] parcialment intramolecular entre diferents diïns i monoalquins, obtenint en tots els casos de bons a excel·lents rendiments dels derivats benzènics corresponents.

- S'ha posat a punt una metodologia que inclou l'ús d'un catalitzador de Pd(II), [PdCl₂(CH₃CN)₂], emprant aigua com a dissolvent, que permet arilacions de Matsuda-Heck amb sals de diazoni en condicions de reacció suaus.

El mateix mètode ha resultat ser eficient per l'acoblament creuat de Suzuki entre sals de diazoni i organotrifluoroborats de potassi. S'ha observat que els trifluoroborats de potassi heteroaromàtics s'acoblen a les sals de diazoni amb rendiments més elevats que els corresponents trifluoroborats aromàtics. A més, tant l'homoacoblament de la sal de diazoni com del trifluoroborat de potassi són processos secundaris, que tot i la cerca de diferents condicions per tal de minimitzar la seva formació, en alguns casos hi són presents.

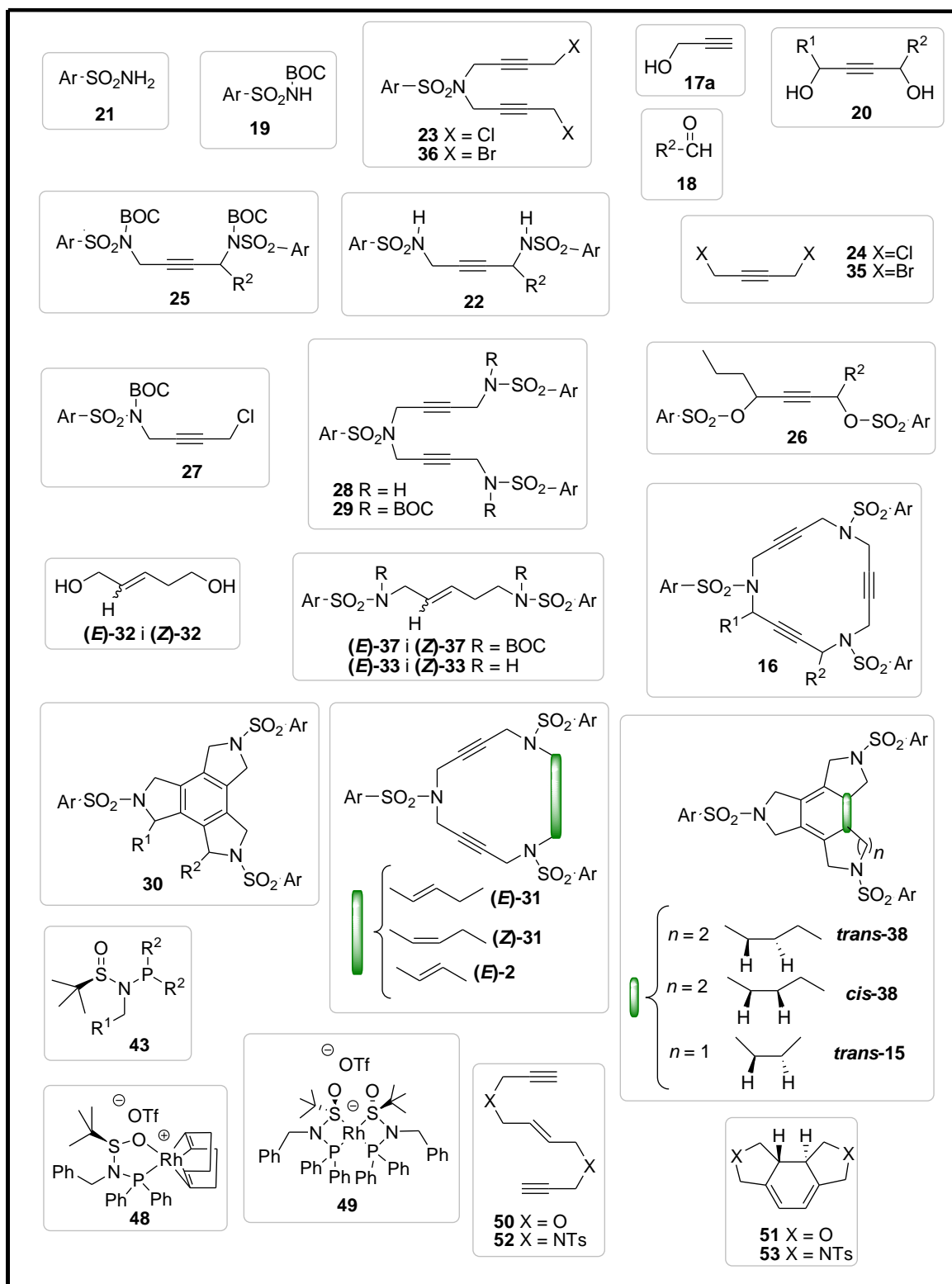
- S'han sintetitzat i caracteritzat satisfactòriament un nou tipus de complexos de níquel(0) amb lligands macrocíclics de 15 baules contenint tres dobles enllaços (**100-Ni(0)**) i dos dobles i un triple enllaç (**112-Ni(0)**) a la seva estructura. En el cas del macrocicles amb dos dobles enllaços i un triple enllaç, **7**, s'ha obtingut també un complex bimetàl·lic de Ni(0) (**120-Ni(0)**). Els nous complexos monometàl·lics s'han caracteritzat completament per ressonància magnètica nuclear de ¹H i ¹³C, per DSC i en el cas de **112-Ni(0)** per difracció de raigs-X. El complex bimetàl·lic **120-Ni(0)** només s'ha pogut caracteritzar per difracció de raigs-X a causa de la seva alta insolubilitat en la majoria de dissolvents orgànics.

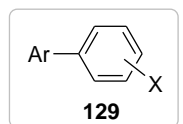
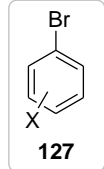
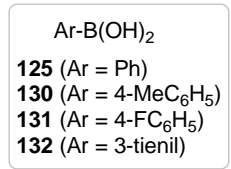
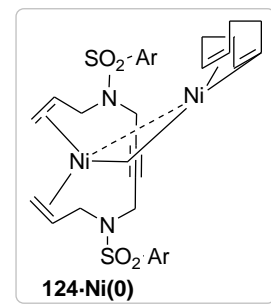
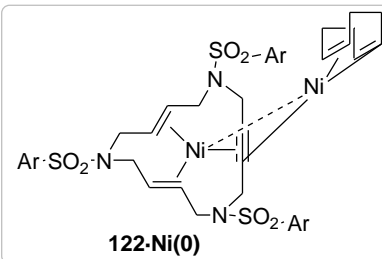
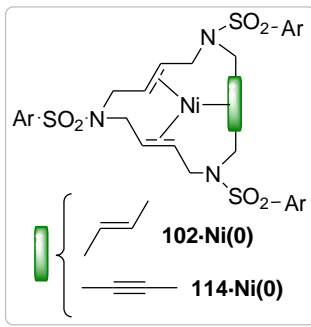
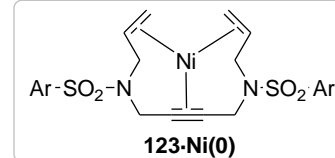
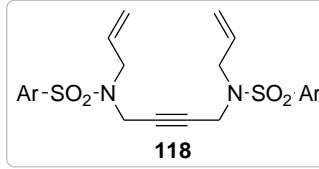
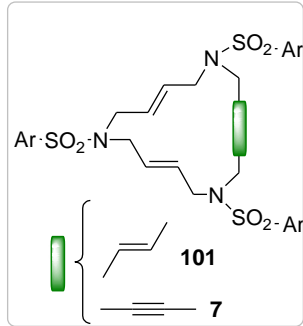
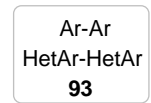
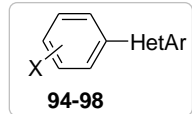
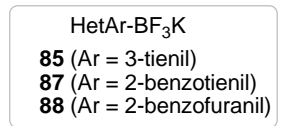
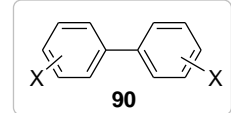
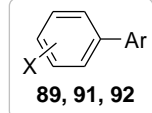
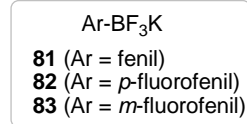
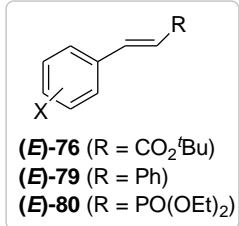
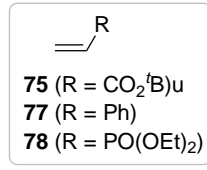
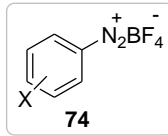
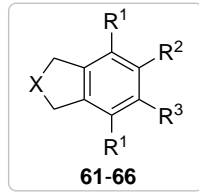
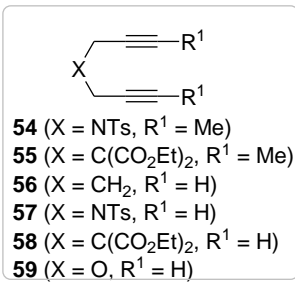
- També s'han sintetitzat amb bons resultats els complexos de níquel(0) amb lligands poliinsaturats de cadena oberta, **121-Ni(0)** i **122-Ni(0)**. El complex **121-Ni(0)** ha estat caracteritzat completament per ressonància magnètica nuclear de ¹H i ¹³C, per DSC i per difracció de raigs-X. Degut a l'alta insolubilitat del complex que conté dos àtoms de níquel a la seva estructura, **122-Ni(0)**, aquest només s'ha pogut caracteritzar per difracció de raigs-X.

- S'ha estudiat l'activitat catalítica dels complexos de Ni(0) amb lligands macrocíclics sintetitzats (**100-Ni(0)**, **112-Ni(0)** i **120-Ni(0)**) en reaccions d'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura amb àcids arilborònics i heteroarilborònics i bromurs d'aril.

- El complex de Ni(0) amb un lligand de cadena oberta, **121-Ni(0)**, també ha demostrat ser actiu en reaccions d'acoblament creuat de Suzuki-Miyaura.

Índex de molècules





Pels compostos **16, 18, 20, 22, 25, 26, 30, 43, 60, 61-66** la nomenclatura està composta per un número que indica el tipus de compost, seguit d'una lletra que indica la naturalesa de les diferents unitats R que els constitueixen.

Les unitats aríliques dels intermedis, els lligands cíclics i acíclics, dels productes de la cicloadició [2+2+2] i dels complexos de Ni(0) són *p*-tolils.