



Universitat de Girona

# REACCIONS DE CICLOADDICIÓ [2+2+2] CATALITZADES PER Rh(I)

**Lídia GARCIA LÓPEZ**

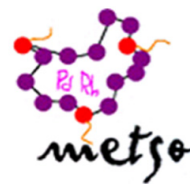
**Dipòsit legal: GI-458-2012**

<http://hdl.handle.net/10803/78146>

**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.



Universitat de Girona  
Departament de Química  
Àrea de Química Orgànica



Grup de Recerca de  
Metalls de Transició en  
Síntesi Orgànica

Tesi Doctoral

---

REACCIONS DE CICLOADDICIÓ [2+2+2]  
CATALITZADES PER Rh(I)

---

Lídia Garcia López

2011

Programa de Doctorat en Ciències Experimentals i Sostenibilitat

Directores de Tesi:

Dra. Anna Pla Quintana

Prof. Anna Roglans Ribas

Memòria presentada per a optar al títol de **Doctor en Química** amb acreditació de

**Doctor europeus** per la Universitat de Girona.





# Universitat de Girona

Departament de Química  
Àrea de Química Orgànica

Les sotasignants **Anna Pla Quintana** i **Anna Roglans Ribas**, Professora Agregada i Professora Catedràtica del Departament de Química de la Universitat de Girona, respectivament,

CERTIFIQUEN, que la memòria que porta per títol "*Reaccions de cicloadició [2+2+2] catalitzades per Rh(I)*" que presenta la **Lídia Garcia López** per a l'obtenció del títol de Doctor en Química, ha estat realitzat sota la seva direcció i que compleix els requeriments per a poder optar a la Menció Europea del títol.

I perquè així consti, signen el present certificat.

Dra. Anna Pla Quintana

Prof. Anna Roglans Ribas

Girona, 5 de desembre de 2011.



## **Agraïments**

*Ja fa més de quatre anys que em vaig endinsar en l'apassionant, i a vegades dur, món de la recerca i és increïble com passa de ràpid el temps... el que està clar és que aquesta serà una de les etapes més importants i inoblidables de la meua vida, sens dubte. La realització d'aquest treball no hagués estat possible sense el suport de les persones que han estat al meu costat durant tot aquest temps, a les quals vull dedicar aquestes pàgines i agrair el seu recolzament.*

*En primer lloc vull agrair a les meves directores de tesi, la Prof. Anna Roglans i la Dra. Anna Pla. A tu Anna R. per la oportunitat que em vas donar de realitzar la tesi al grup, així com per contagiar-me la teua constant implicació en el món de la recerca. A tu Pla, per la motivació que m'has transmès i pels bons consells, però especialment per l'optimisme i la serenitat que m'has aportat durant aquests últims mesos. Gràcies a totes dues per l'ajuda que he rebut per part vostra en tot moment.*

*La determinació estructural dels diferents compostos sintetitzats durant la realització d'aquest treball no hagués estat possible sense els Serveis Tècnics de Recerca de la Universitat de Girona. Vull fer una menció especial a dues persones: a l'Anna Costa per la realització dels anàlisis elementals i per l'enregistrament dels espectres d'ESI-MS, i a la Dra. Lluïsa Matas, pels espectres de RMN realitzats i pels divendres al microones. Vull agrair també al Dr. Teo Parella de la Universitat Autònoma de Barcelona per la realització i l'ajuda en la resolució d'espectres de RMN.*

*De la meua estada a Toulouse, voldria agrair a la Dra. Anne-Marie Caminade, del Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS, per acollir-me al seu grup de recerca, així com també agrair al Dr. Régis Laurent per l'ajuda diària al laboratori. Gràcies també als companys de l'Equipe M per la seva càlida acollida i pels bons moments que hem passat junts tant a dins com a fora del LCC (Aurélien, Michel, Laurie, Micha, Nabil, Nadia, Hanna). L'experiència a Toulouse no hagués estat tant genial sense les soirées amb els "espanyolitos" (Patricia, Miguel, Bianca, Fernando, Maité, Jorge, Carmen, Olaia, Sheila, Sar), així com les pujades i baixades i quedades amb l'Anna i en Marçal.*

*Arribats a aquest punt, vull donar les gràcies a tota la gent amb qui he compartit les bones estones al laboratori, al despatx, les xerrades a l'hora de dinar i els cafès "desofegadors" al bar. Agraïxo als meus companys de grup, als que ja no hi són (l'Anna Torrent, l'Iván, en Quim i l'Anna Dachs) per la seva ajuda sempre que ho he necessitat i pels bons moments que hem*

*passat junts. A les Cats Dachs i Sandra per tot el que hem viscut juntes durant aquest temps tant a dins com a fora de la UdG i pels que encara ens queden per viure. Per tot el camí que hem recorregut juntes i pels moments d'alegria, sopars, esmorzars, xocolates, sortides, curses, vacances, xerrades, pessics i rialles. A la Mònica i a la Magda per la seva alegria i optimisme i pels bons moments que hem passat juntes, i per les sortides que ens queden per a fer. I a les noves incorporacions (Òscar i Martí), molta sort pel nou repte que els espera.*

*Gràcies també als companys d'Orgànica del Lippo. Especialment a en Tyffa amb el qual hem compartit molt bones estones on hem rigut molt i ens hem recolzat mútuament. A l'Imma pel seu bon humor i per tot el feed-back burocràtic. I a la Vane, la Laura C., la Marta D., l'Ana A., l'Iteng, la Cristina R., la Marta S. i la resta. Un especial agraïment per a la Gemma, l'Anna Díaz i en Rafael, pels bons moments que hem passat junts. Pels consells de la Díaz i les estones de rialles, així com les bromes telefòniques d'en Garfield, que amb el temps es troben a faltar...*

*Als inorgànics amb els que he compartit hores i espants al laboratori (a l'Anna C., l'Arnau C. i la resta) i amb els que ens hem anat fent en sopars i pel departament (Isabel, Jordi R., Mònica F., Ingrid i Pep Anton), així com als companys de l'IQC.*

*No voldria oblidar-me dels amics que han estat sempre al meu costat (en Martí, l'Anna P., la Natàlia, la Gemma, la Maria i la Sara) i els que ho han estat en algun moment o altre. Pels dos magnífics anys a Girona i les xerrades al capvespre, gràcies Nàdia.*

*I com no, a la gent més important per a mi: la meva família. Als meus pares, que sempre han cregut en mi i m'han donat tot el que han tingut al seu abast i molt més. Sense ells no seria qui sóc ni hauria fet tot el que he fet. Gràcies als meus germans per ser un referent per a mi i per estar sempre al meu costat. No voldria oblidar-me dels meus cunyats, cunyades i nebodes, així com els meus sogres, els quals són uns segons pares per a mi.*

*Finalment, gràcies a la persona més important de la meva vida. Perquè tu i només tu saps fer-me feliç dia a dia... Per tota una vida que ens queda per disfrutar-la plegats... Perquè som l'un per l'altre, i ho sabem... Perquè ens hem trobat... T'estimo molt Pere!*

**De tot cor, moltes gràcies a tots!**

*I am among those who think that science has great beauty. A scientist in his laboratory is not only a technician: he is also a child placed before natural phenomena which impress him like a fairy tale.*

Marie Curie

**A la meva família (especialment al meu avi),**

**i a en Pere.**





# Índex

Summary .....	5
Resum .....	7
Resum gràfic .....	9
Publicacions .....	11
Abreviatures .....	13
<b>CHAPTER 1. General introduction.....</b>	<b>19</b>
1.1. Transition metal-catalyzed [2+2+2] cycloaddition reactions .....	21
1.1.1. The mechanism .....	22
1.1.2. Participating unsaturated substrates .....	24
1.1.3. Chemoselective and regioselective features .....	25
1.1.4. Enantioselective features.....	32
<b>CHAPTER 2. General objectives .....</b>	<b>37</b>
<b>CAPÍTOL 3. Síntesi d'<math>\alpha</math>-aminoàcids no naturals <i>via</i> cicloaddicions [2+2+2] .....</b>	<b>41</b>
3.1. Introducció .....	43
3.1.1. Preparació d'aminoàcids no naturals mitjançant cicloaddicions [2+2+2].....	46
3.2. Objectius.....	49
3.3. Resultats i discussió .....	50
3.3.1. Obtenció de productes de partida.....	50
3.3.1.1. Síntesi de diïns de partida .....	50
3.3.1.2. Síntesi dels aa's de partida.....	54
3.3.2. Estudi de les reaccions de cicloaddició [2+2+2] catalitzades per Rh(I) en la síntesi de derivats de la fenilalanina.....	55
3.3.2.1. Estudi estructural dels compostos <b>9ah</b> , <b>9ch</b> i <b>10ch</b> .....	60
3.3.2.2. Estudi de l'efecte del canvi de grup protector de la propargilglicina en les reaccions de cicloaddició [2+2+2] en la síntesi de derivats de la fenilalanina .....	64
3.3.2.3. Incorporació de cromòfors als derivats de la fenilalanina mitjançant cicloaddicions [2+2+2].....	66
3.4. Conclusions .....	69
3.5. Part experimental.....	71
3.5.1. Consideracions generals .....	71
3.5.2. Obtenció de productes de partida.....	73
3.5.3. Síntesi d'aminoàcids no naturals <i>via</i> cicloaddicions [2+2+2].....	83

3.5.3.1. Síntesi de derivats de la fenilalanina NH-Fmoc i CO <sub>2</sub> H.....	83
3.5.3.2. Síntesi de derivats de la fenilalanina NH-Fmoc i CO <sub>2</sub> Me .....	86
3.5.3.3. Síntesi de derivats de la fenilalanina NH-Fmoc i CO <sub>2</sub> Me a partir d'un díi asimètric.....	97
3.5.3.4. Síntesi de derivats de la fenilalanina NH-Ac i CO <sub>2</sub> Et.....	101
3.5.3.5. Caracterització del producte provinent de l'homoacoblament d' <b>1c</b> , <b>11</b> .....	105
<b>CAPÍTOL 4. Síntesi de piridines i biperidines via cicloaddicions [2+2+2].....</b>	<b>107</b>
4.1. Introducció .....	109
4.1.1. Aplicacions clau de l'anell de piridina .....	109
4.1.2. Mètodes sintètics per a la preparació de compostos piridínics.....	112
4.1.3. Cicloaddicions [2+2+2] catalitzades per metalls de transició: síntesi de piridines.....	114
4.1.3.1. Obtenció de piridines per cicloaddicions [2+2+2] totalment intramoleculares.....	115
4.2. Objectius .....	121
4.3. Resultats i discussió .....	122
4.3.1. Obtenció dels productes de partida cianoalquínics .....	122
4.3.1.1. Estudi estructural dels derivats cianodiínics <b>12</b> i <b>13</b> , i del dicianotetraí <b>16</b> .....	128
4.3.2. Estudi de les cicloaddicions [2+2+2] catalitzades per Rh(I) de cianodiïns: síntesi de piridines i biperidines fusionades .....	131
4.3.2.1. Síntesi orgànica assistida per microones (MAOS) .....	133
4.3.2.2. Estudi estructural dels derivats piridínics i biperidínics sintetitzats.....	138
4.4. Conclusions .....	142
4.5. Part experimental .....	144
4.5.1. Consideracions generals .....	144
4.5.2. Obtenció de productes de partida.....	146
4.5.3. Preparació dels cianodiïns de tipus <b>12</b> i <b>13</b> .....	151
4.5.4. Preparació de l'1,18-bis(2-cianoetil)-1,6,13,18-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,13,18-tetraaaoctadeca-3,8,10,15-tetraí, <b>16</b> .....	159
4.5.5. Cicloaddicions [2+2+2] de cianodiïns: síntesi de piridines.....	160
4.5.6. Preparació de biperidines mitjançant cicloaddicions [2+2+2] .....	166
<b>CAPÍTOL 5. Recuperació i reutilització del sistema catalític en cicloaddicions [2+2+2] ...</b>	<b>169</b>
5.1. Introducció .....	171
5.1.1. Lligands fosforamidit.....	171
5.1.2. Recuperació i reutilització del sistema catalític en cicloaddicions [2+2+2].....	177
5.1.3. Dendrímers .....	180
5.1.3.1. Estratègies de síntesi de dendrímers .....	181

5.1.3.2. Dendrímers i la seva aplicació en catàlisi.....	186
5.1.3.2.1. Centre catalític al cor del dendrímer.....	188
5.1.3.2.2. Centre catalític a la superfície del dendrímer.....	190
5.1.3.2.3. Lligands dendrítics fosforamidit en catàlisi.....	196
5.2. Objectius.....	198
5.3. Resultats i discussió.....	199
5.3.1. Síntesi de dendrímers fosforats amb lligands fosforamidit en superfície.....	199
5.3.2. Estudi estructural dels lligands fosforamidit sintetitzats.....	205
5.3.3. Activitat catalítica dels complexos de Rh(I) generats <i>in situ</i> a partir dels nous lligands dendrítics.....	207
5.3.3.1. Cicloadició [2+2+2] de diferents substrats insaturats.....	207
5.3.3.2. Versió enantioselectiva de la cicloadició [2+2+2].....	211
5.4. Conclusions.....	219
5.5. Part experimental.....	220
5.5.1. Consideracions generals.....	220
5.5.2. Obtenció dels clàssics dendrímers fosforats.....	222
5.5.3. Preparació dels derivats dendrítics amino-terminals <b>GcAn</b> .....	226
5.5.4. Preparació dels lligands dendrítics fosforamidit <b>Gn</b> .....	230
5.5.5. Preparació d'etinilnaftalens de partida.....	235
5.5.6. Cicloadicions [2+2+2] amb dendrímers.....	238
<b>CHAPTER 6. General conclusions.....</b>	<b>243</b>
ÍNDIX DE MOLÈCULES.....	247



## Summary

The development of new chemical processes and efficient catalysts for the formation of carbon-carbon bonds is an important topic in organic chemistry. In particular, the [2+2+2] cycloaddition reaction involving different insaturations mainly alkynes, alkenes and nitriles is a highly efficient synthetic tool that allows polysubstituted benzenic, cyclohexadienic and pyridinic compounds to be obtained in one reaction step and in an atom economy process, resulting in the simultaneous formation of three new bonds in the formed ring.

Many examples of such cycloadditions catalyzed by several transition metals including Ni, Co, Pd, Rh, Ru, Ir and Zr have been reported. In the beginning, stoichiometric amounts of metal and high reaction temperatures or light irradiation were required to optimize processes. In recent years, research to produce new catalysts that can work effectively in mild reaction conditions has attracted great interest, as has the use of these processes in the synthesis of products of potential biological interest.

This doctoral thesis, divided into six different chapters, is based on the methodological study of the rhodium(I)-catalyzed [2+2+2] cycloaddition reaction. Chapter 1 contains a general introduction to this kind of process and the main existing examples in the literature are included. Chapter 2 sets out the general objectives of the thesis. In Chapters 3 and 4 the application of these reactions in the synthesis of different biologically interesting products such as  $\alpha$ -amino acids and pyridinic and bipyridinic compounds is described. Then, in Chapter 5 the study of the recovery and reuse of the catalyst in [2+2+2] cycloaddition reactions using dendritic ligands is performed. Finally, Chapter 6 sets out the general conclusions that can be drawn.



## Resum

El desenvolupament de nous processos químics i catalitzadors eficients per a la formació d'enllaços carboni-carboni és un tema d'especial importància en química orgànica. Concretament, la reacció de cicloaddició [2+2+2] involucrant diferents tipus d'insaturacions, principalment alquins, alquens i nitrils, és una eina sintètica molt eficaç que permet l'obtenció de compostos benzènics, ciclohexadiènics i piridínics polisubstituïts en un sol pas de reacció i en un procés d'economia d'àtoms, generant-se simultàniament els tres nous enllaços de l'anell format.

S'han descrit molts exemples d'aquest tipus de cicloaddicions catalitzades per diversos metalls de transició d'entre els quals es poden destacar el Ni, Co, Pd, Rh, Ru, Zr i Ir. En els seus inicis, es requerien quantitats estequiomètriques de metall i elevades temperatures de reacció o irradiació lumínica perquè els processos fossin eficients. En els darrers anys, la recerca per a aconseguir catalitzadors que permetin treballar eficientment en condicions suaus de reacció ha despertat un gran interès, així com la utilització d'aquests processos en la síntesi de productes amb potencial interès biològic.

La present tesi doctoral, estructurada en sis capítols diferents, es basa en l'estudi metodològic de les reaccions de cicloaddició [2+2+2] catalitzades per rodi(I). El Capítol 1 conté una introducció general d'aquest tipus de processos on s'hi descriuen els diferents exemples existents a la bibliografia. Tot seguit, en el Capítol 2 s'exposen els objectius generals de la tesi doctoral. En els Capítols 3 i 4 es descriu l'aplicació d'aquestes reaccions en la síntesi de diferents productes amb potencial interès biològic com ara  $\alpha$ -aminoàcids no naturals i compostos piridínics i biperidínics, respectivament. A continuació, en el Capítol 5 es realitza l'estudi de la recuperació i reutilització del sistema catalític en reaccions de cicloaddició [2+2+2] mitjançant la utilització de lligands dendrítics. Finalment, en el Capítol 6 s'exposen les conclusions generals obtingudes d'aquest treball.



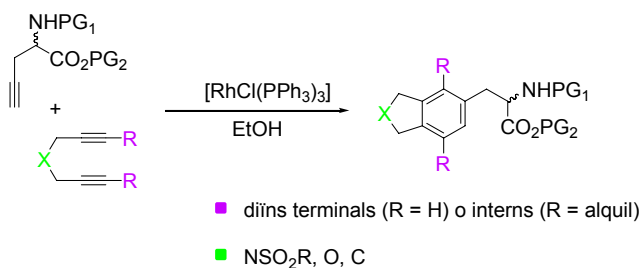


# Resum gràfic

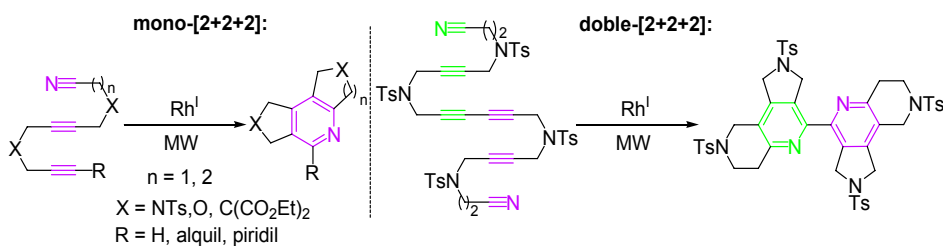
**Chapter 1.** General introduction. Transition metal-catalyzed [2+2+2] cycloadditions. (p. 19)

**Chapter 2.** General objectives. (p. 37)

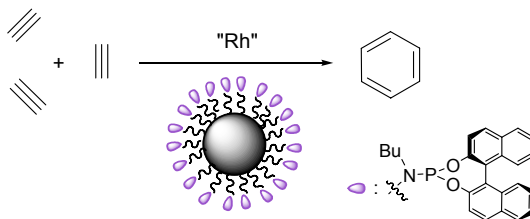
**Capítol 3.** Síntesi d' $\alpha$ -aminoàcids no naturals *via* cicloaddicions [2+2+2]. (p. 41)



**Capítol 4.** Síntesi de piridines i bipiridines *via* cicloaddicions [2+2+2]. (p. 107)



**Capítol 5.** Recuperació i reutilització del sistema catalític en cicloaddicions [2+2+2]. (p. 169)



**Chapter 6.** General conclusions. (p. 243)



## Publicacions

El treball recollit en aquesta tesi doctoral ha donat lloc a les publicacions següents:

- *Dendritic phosphoramidite ligands for Rh-catalyzed [2+2+2] cycloaddition reactions: unprecedented enhancement of the enantiodiscrimination.* Garcia, L.; Roglans, A.; Laurent, R.; Majoral, J.-P.; Pla-Quintana, A.; Caminade, A.-M. **2011** Enviat a publicar.
- *Microwave-enhanced rhodium-catalyzed [2+2+2] cycloaddition reactions to afford highly functionalized pyridines and bipyridines.* Garcia, L.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Parella, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3407.
- *Synthesis of non-proteinogenic phenylalanine derivatives by rhodium-catalyzed [2+2+2] cycloaddition reactions.* Garcia, L.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Org Biol. Chem.* **2009**, 7, 5020.

Publicacions no incloses en aquesta Tesi:

- *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.
- *Selective Pd(II) and Pt(IV) sorption using novel polymers containing azamacrocyclic functional groups.* Garcia, L.; Torrent, A.; Anticó, E.; Fontàs, C.; Roglans, A. *React. Funct. Polym.* **2008**, 68, 1088.



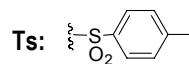
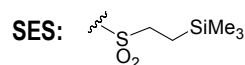
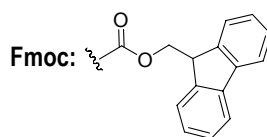
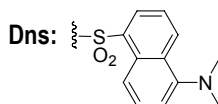
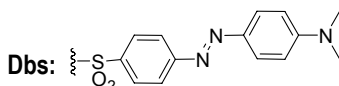
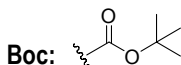
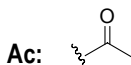
## Abreviatures

<b>[<math>\alpha</math>]<sup>20</sup><sub>D</sub>:</b>	rotació específica.
<b><math>\delta</math> :</b>	desplaçament químic, (unitats: ppm).
<b><math>\nu</math> (en IR):</b>	freqüència, (unitats: cm <sup>-1</sup> ).
<b><math>\lambda</math> :</b>	longitud d'ona, (unitats: nm).
<b><sup>13</sup>C-RMN:</b>	Ressonància Magnètica Nuclear de carboni-13.
<b><sup>1</sup>H-RMN:</b>	Ressonància Magnètica Nuclear de protó.
<b><sup>31</sup>P-RMN:</b>	Ressonància Magnètica Nuclear de fòsfor.
<b><sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN:</b>	Ressonància Magnètica Nuclear de fòsfor desacoblat de protó.
<b>2D:</b>	bidimensional.
<b>aa:</b>	$\alpha$ -aminoàcid.
<b>abs.:</b>	absorció, o bé, absolut (en el cas de l'etanol).
<b>Ac:</b>	acetil.
<b>AE:</b>	Anàlisi Elemental.
<b>Ala:</b>	alanina.
<b>amb.:</b>	ambient.
<b>anh.:</b>	anhidre.
<b>ap:</b>	aparent.
<b>aq.:</b>	aquós.
<b>APCI-MS:</b>	<i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization Mass Spectrometry.</i>
<b>Ar:</b>	aril.
<b>ATFA:</b>	àcid trifluoroacètic.
<b>ATR (en IR):</b>	<i>Attenuated Total Reflectance.</i>
<b>BARF:</b>	tetrakis-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]borat.
<b>bipl.:</b>	bibliografia.
<b>BICOL:</b>	1,1'-bi-2-carbazole.
<b>BINAP:</b>	2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil.
<b>BINOL:</b>	1,1'-binaftil-2,2'-diol.
<b>BMIM:</b>	1-butil-3-metilimidazoli.
<b>Bn:</b>	benzil.
<b>Boc:</b>	<i>tert</i> -butiloxicarbonil.
<b>Bu:</b>	butil.
<b>cat.:</b>	catalític.
<b>Cbz:</b>	benziloxicarbonil.
<b>CCP:</b>	Cromatografia en Capa Prima.
<b>COD:</b>	1,5-cicloctadiè.
<b>col·l.:</b>	col·laboradors.
<b>conv.:</b>	conversió.
<b>Cp:</b>	ciclopentadienil.
<b>D:</b>	dextrògir.
<b>d:</b>	doblet.
<b>DBs:</b>	dabsil, 4-dimetilaminoazobenzen-4'-sulfonil.
<b>DCE:</b>	dicloroetà.
<b>dd:</b>	doblet doblet.
<b>dec. (en P.f.):</b>	amb descomposició.

<b>dppe:</b>	1,2-bis(difenilfosfino)età.
<b>DFT:</b>	<i>Density Functional Theory.</i>
<b>DMSO:</b>	dimetilsulfòxid.
<b>Dns:</b>	dansil, 5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonil.
<b>ee:</b>	excés enantiomèric.
<b>eq.:</b>	equivalent.
<b>ESI-MS:</b>	<i>ElectroSpray Ionization Mass Spectrometry.</i>
<b>ESI-HRMS:</b>	<i>ElectroSpray Ionization High Resolution Mass Spectrometry.</i>
<b>Et:</b>	etil.
<b>et al.:</b>	i col·laboradors.
<b>EtOH:</b>	etanol.
<b>EtONa:</b>	etòxid sòdic.
<b>Fmoc:</b>	(9-fluorenilmetoxi)carbonil.
<b>Fmoc-OSu:</b>	<i>N</i> -(9-fluorenilmetiloxycarboniloxi)succinimida.
<b>GP:</b>	grup protector.
<b>h:</b>	hores.
<b>Hept.:</b>	heptuplet.
<b>H<sub>8</sub>-BINAP:</b>	2,2'-bis(difenilfosfina)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftil.
<b>HPLC:</b>	<i>High Performance Liquid Chromatography.</i>
<b>HSQC-ed.:</b>	<i>Heteronuclear Single-Quantum Correlation</i> editada.
<b>Pr:</b>	<i>iso</i> -propil.
<b>IR:</b>	espectre o espectroscòpia d'infraroig.
<b>J:</b>	constant d'acoblament entre nuclis.
<b>L:</b>	levògir.
<b>Leu:</b>	leucina.
<b>m:</b>	multiplet.
<b>m/z:</b>	relació massa/càrrega.
<b>MAOS:</b>	<i>Microwave-Assisted Organic Synthesis.</i>
<b>Me:</b>	metil.
<b>MeOH:</b>	metanol.
<b>min.:</b>	minut.
<b>mol.:</b>	molar.
<b>MOM:</b>	metoximetil.
<b>MW:</b>	<i>microwave</i> (microones).
<b>N:</b>	normal (concentració), (unitats: eq./L).
<b>NMM:</b>	<i>N</i> -metilmorfolina.
<b>NMP:</b>	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
<b>NOESY:</b>	<i>Nuclear Overhauser Spectroscopy.</i>
<b>o:</b>	orto.
<b>p:</b>	para.
<b>P.f.:</b>	punt de fusió, (unitats: °C).
<b>PAMAM:</b>	poli(amidoamina).
<b>Ph:</b>	fenil.
<b>pir:</b>	piridina.
<b>PM:</b>	pes molecular, (unitats: g/mol).
<b>PMB:</b>	<i>p</i> -metoxibenzil.
<b>PMMH:</b>	fenoximetil(metilhidrazona).
<b>PPI:</b>	poli(propilenimina).

<b>pyr:</b>	piridina.
<b>q:</b>	quadruplet.
<b>qn:</b>	quintuplet.
<b>rac:</b>	racèmic.
<b>rel.:</b>	relació.
<b>rend.:</b>	rendiment.
<b>RMN:</b>	Ressonància Magnètica Nuclear.
<b>r.t.:</b>	<i>room temperature</i> .
<b>s:</b>	singlet.
<b>SES:</b>	(2-trimetilsilil)etansulfonil.
<b>Segphos:</b>	5,5'-bis(difenilfosfina)-4,4'-bi-1,3-benzodioxole.
<b>Solphos:</b>	7,7'-bis(difenilfosfina)-3,3',4,4'-tetrahidro-4,4'-dimetil-8,8'-bis(2 <i>H</i> -1,4-benzoxazina).
<b>sist.:</b>	sistema.
<b>t:</b>	triplet, o bé, temps.
<b>T:</b>	temperatura.
<b>TADDOL:</b>	tetraaril-1,3-dioxolà-4,5-dimetanol.
<b>T. amb.:</b>	temperatura ambient.
<b>TBAB:</b>	bromur de tetrabutilamoni.
<b>TBS:</b>	<i>tert</i> -butildimetilsilil (també abreuiat com a TBDMS).
<b><sup>t</sup>Bu:</b>	<i>tert</i> -butil.
<b>THF:</b>	tetrahidrofuran.
<b>Tic:</b>	àcid 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxilic.
<b>TIPS:</b>	triisopropilsilil.
<b>TMS:</b>	tetrametilsilà (en RMN), o bé, grup trimetilsilil.
<b>TMS-Cl:</b>	clorur de trimetilsilil.
<b>TMSOTf:</b>	triflat de trimetilsilil ó trimetilsilil trifluorometansulfonat.
<b>t<sub>R</sub>:</b>	temps de retenció, (unitats: min.).
<b>Ts:</b>	tosil, (4-metilfenilsulfonil).
<b>Val:</b>	valina.
<b>Xyl-H<sub>8</sub>-BINAP:</b>	2,2'-bis[bis(3,5-dimetilfenil)fosfina]-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-1,1'-binaftil.

## Grups abreuiats







## 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.
- **Capítol 3:**
  - C3\_Espectres: Arxiu .pdf que conté els espectres de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, IR i MS de tots els intermedis i productes sintetitzats.
  - C3\_HPLC: Arxiu .pdf amb els cromatogrames de HPLC dels productes obtinguts amb excés enantiomèric.
- **Capítol 4:**
  - C4\_Espectres: Arxiu .pdf que conté els espectres de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, IR i MS de tots els intermedis i productes sintetitzats.
- **Capítol 5:**
  - C5\_Espectres: Arxiu .pdf que conté els espectres de  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN, IR i MS de tots els intermedis i productes sintetitzats.
  - C5\_HPLC: Arxiu .pdf amb els cromatogrames de HPLC dels productes obtinguts amb excés enantiomèric.
- **Publicacions:** Arxius .pdf de les publicacions resultants del treball d'aquesta memòria.





## **CHAPTER 1**

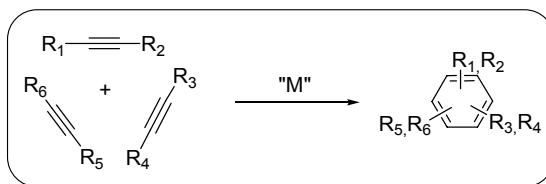
### **General introduction**



## 1.1. Transition metal-catalyzed [2+2+2] cycloaddition reactions

The development of novel chemical processes and efficient catalysts to enable the formation of carbon-carbon bonds is an important topic in organic chemistry. In particular, reactions where cyclic systems with high structural complexity are formed from simple precursors are of great importance. An example of this kind of reactions is the [2+2+2] cycloaddition reaction where a wide range of six-membered carbo- and heterocyclic compounds with different functionality can be obtained.

The first substrates involved in this reaction were the alkynes and their transition metal-catalyzed [2+2+2] cycloaddition represents one of the most elegant methods for the construction of polycyclic aromatic compounds, due to the fact that three carbon-carbon bonds are formed in a single step and in an atom economy process (**Scheme 1**). In 1948, Reppe et al.<sup>1</sup> described the first transition metal-catalyzed version of this transformation under nickel catalysis to obtain substituted benzene derivatives.



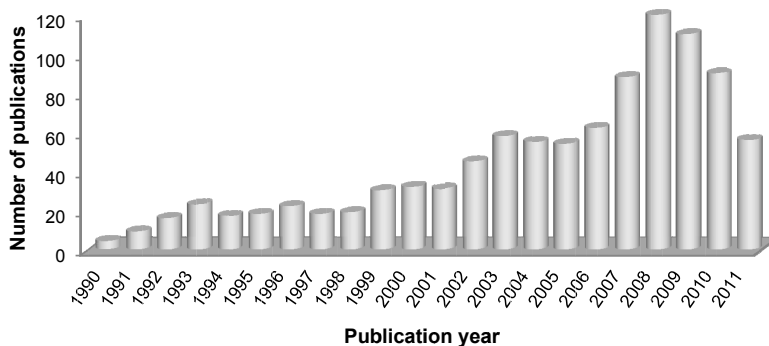
**Scheme 1.** Transition metal-catalyzed [2+2+2] cycloaddition of alkynes.

After this first study, many examples of alkyne cycloadditions catalyzed by different transition metals have been described. The most employed metals have been Ni, Co, Pd, Rh, Ru, Zr and Ir.<sup>2</sup> Over the last years, this reaction, which originally required stoichiometric amounts of transition metal and drastic reaction conditions, has become a highly efficient catalytic process. The

<sup>1</sup> Reppe, W.; Schweckendiek, W.J. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560, 104.

<sup>2</sup> For monographs on [2+2+2] cycloadditions, see: (a) Grotjahn, D. B. *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G.; Hegedus, L. Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1995**; 12, 741. (b) Schore, N. E. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Paquette, L. A. Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; 5, 1129. For selected reviews, see: (c) Hua, R.; Abrenica, M. V. A.; Wang, P. *Curr. Org. Chem.* **2011**, 15, 712. (d) Weding, N.; Hapke, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4525. (e) Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3430. (f) Iglesias, P. A.; Evans, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2791. (g) Tanaka, K. *Chem. Asian J.* **2009**, 4, 508. (h) Galan, B. R.; Rovis, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2830. (i) Tanaka, K. *Synlett* **2007**, 1977. (j) Chopade, P. R.; Louie, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2307. (k) Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. *Chem. Commun.* **2006**, 2209. (l) Yamamoto, Y. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 503. (m) Kotha, S.; Brahmachary, E.; Lahiri, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4741. (n) Saito, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2901.

research focused on finding new catalysts that enable the use of mild reaction conditions has aroused great interest in the field of organic synthesis, where [2+2+2] cycloadditions have made a great contribution. Over the last decade (**Figure 1**) there has been an enormous increase in the number of publications in this area, showing the great interest that exists in these processes.



**Figure 1.** Number of publications on metal-catalyzed [2+2+2] cycloadditions.  
Data extracted from ISI Web of Knowledge (17th September 2011)

There are many aspects of this kind of reactions which are worthy of study. These include the study of catalysts with high level of activity, the mechanistic aspects that govern these processes, the type of unsaturated substrates that can participate in the cycloaddition, the chemo- and regioselectivity, at times the enantioselectivity, and the application of these reactions especially in the synthesis of natural products.<sup>2</sup>

Since this thesis is based on Rh-catalyzed [2+2+2] cycloaddition reactions, the precedents described will be mainly focused on this kind of catalytic systems.

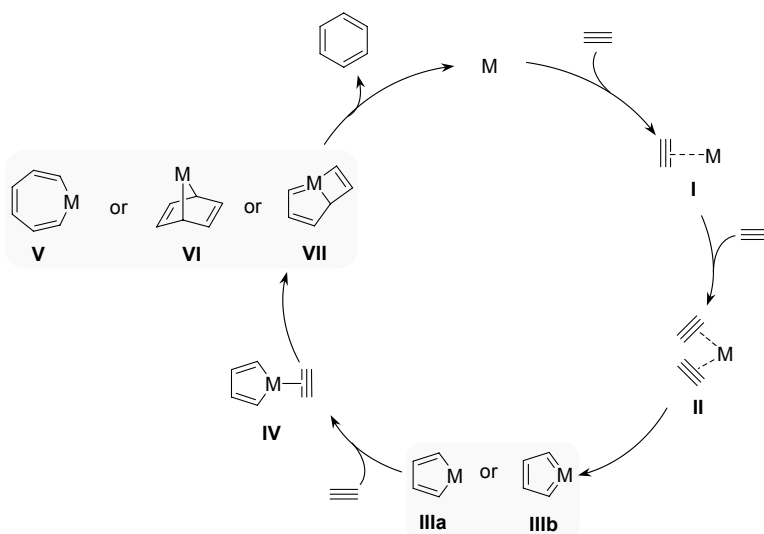
### 1.1.1. The mechanism

Progress in computational chemistry has allowed a breakthrough in the knowledge of the mechanistic rationale of the transition metal-catalyzed [2+2+2] cycloaddition reaction.<sup>3</sup> The

---

<sup>3</sup> For a semi-empirical study, see: (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. For DFT studies of the mechanism of alkyne [2+2+2] cycloaddition, see: (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,

specific mechanism of the reaction depends on the nature of the metal, ligands and substrate partners, but the most generally accepted pathway is shown in **Scheme 2**.



**Scheme 2.** Postulated general mechanism of alkyne [2+2+2] cycloaddition, where M = transition metal catalyst.

In a first step, the coordination of one alkyne partner to the metal takes place leading to species **I**, followed by a second alkyne coordination to form species **II**. There is then an oxidative addition of the metal to afford the metallacyclopentadiene **IIIa** or the metallacyclopentatriene **IIIb** with a biscarbene type structure (when M = Ru) in which the metal adopts an oxidation state two units greater than in its precursor **II**. It should be noted that a myriad of rodacyclopentadiene complexes of type **IIIa** have been isolated and characterized to date, supporting experimentally the structure of this intermediate.<sup>4</sup> The subsequent coordination of the third alkyne to

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.; Saà, C. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 143. (l) Dachs, A.; Torrent, A.; Roglans, A.; Parella, T.; Osuna, S.; Solà, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5289. (m) Dachs, A.; Osuna, S.; Roglans, A.; Solà, M. *Organometallics* **2010**, *29*, 562. (n) Li, X.; Xu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5997.

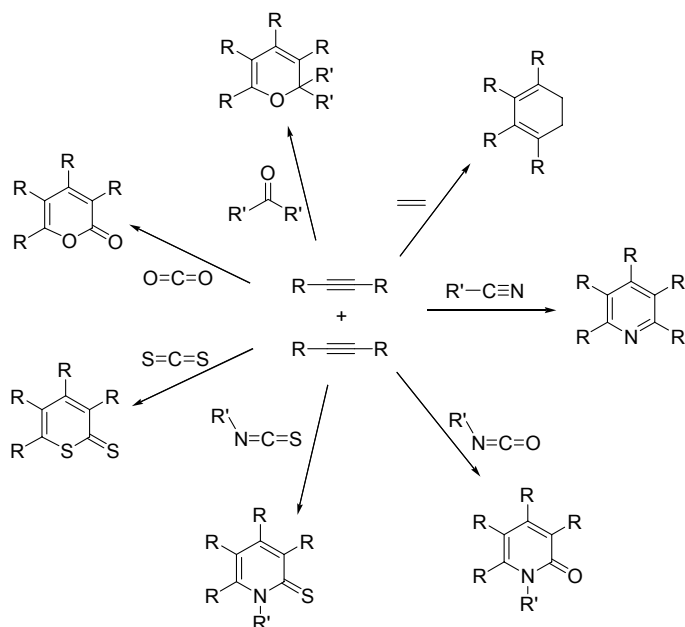
<sup>4</sup> Selected references: (a) Dachs, A.; Torrent, A.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Jutand, A. *Organometallics* **2009**, *28*, 6036. (b) Uchimura, H.; Ito, J.-I.; Iwasa, S.; Nishiyama, H. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 481. (c) Xue, P.; Sung, H. S. Y.; Williams, I. D.; Jia, G. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1945. (d) Nishiyama, H.; Niwa, E.; Inoue, T.; Ishima, Y.; Aoki, K. *Organometallics* **2002**, *21*, 2572. (e) Rourke, J. P.; Batsanov, A. S.; Howard, J. A. K.; Marder, T. B. *Chem. Commun.* **2001**, 2626. (f) Bianchini, C.; Meli, A.; Peruzzini, M.; Vacca, A.; Vizza, F. *Organometallics* **1991**, *10*, 645/636. (g) 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. (h) Iglesias, M.; del Pino, C.; Ros, J.; Garcia Blanco, S.; Carrera, S. M. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *338*, 38. (i) Gastingner, R. G.; Rausch, M. D.; Sullivan, D. A.; Palenik, G. J. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *117*, 355. (j) Müller, E. *Synthesis* **1974**, 761. (k) Mague, J. T. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 2649. (l) Mague, J. T. *Inorg. Chem.* **1970**, *9*, 1610.



intermediates **IIIa** or **IIIb** results in the formation of species **IV** and proceeds to either an alkyne insertion to form the metallacycloheptatriene **V** (the so-called Schore mechanism<sup>5</sup>), or by a metal-mediated [4+2] cycloaddition to afford the bicyclic complex **VI**, or by a formal [2+2] cycloaddition giving rise to metallabicyclo[3.2.0]heptatriene **VII**. Finally, reductive elimination of the metal results in the benzene ring formation and catalyst (M) being recovered.

### 1.1.2. Participating unsaturated substrates

In recent years [2+2+2] cycloadditions have been modified to incorporate not only alkynes but also other unsaturated substrates such as olefins, nitriles, aldehydes, ketones, carbon dioxide, carbon disulfide, isocyanates and isotiocyanates which can react with two alkynes to afford the corresponding cyclohexadienic or heterocyclic compound (**Scheme 3**).<sup>2c-g,i-n</sup>



**Scheme 3.** [2+2+2] cycloadditions between two alkynes and another unsaturation.

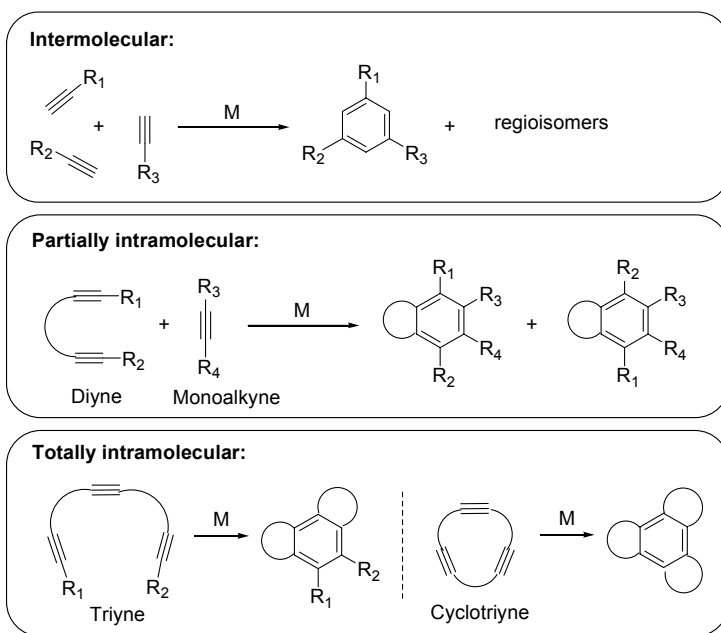
A remarkable case is the [2+2+2] cycloaddition between two alkynes and one nitrile, which allows pyridinic compounds to be obtained and represents one of the most efficient and widely applied methods for the synthesis of this kind of heterocycles. In Chapter 4, its precedents will be discussed.

<sup>5</sup> Schore, N. E. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1081.

### 1.1.3. Chemoselective and regioselective features

Due to the atom economy and convergent nature of the [2+2+2] cycloaddition reaction, this process represents a useful tool for the preparation of polysubstituted hetero- and carbocyclic compounds and it is considered as an example of *de novo* synthesis of these kind of products. As an advantage over conventional strategies for the construction of such derivatives, this approach enables the introduction of high functionality in a single reaction step. Despite its synthetic potential, controlling the chemo- and regioselectivity of this process still remains an important goal.

Alkyne [2+2+2] cycloadditions can be classified into the approaches shown in **Scheme 4**.

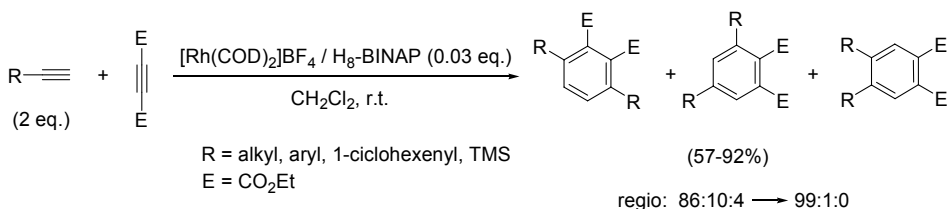


**Scheme 4.** [2+2+2] cycloaddition versions (M = transition metal catalyst).

The intermolecular approach is the most problematic in terms of regioselectivity due to the difficulty in the chemoselective and regioselective control during both the formation of the metallacycle and the subsequent insertion of the third component.<sup>2,6</sup> Attempts at heterotrimerization (the use of two or more different alkynes) generally led to complex mixtures of

<sup>6</sup> Takahashi, T.; Xi, Z.; Yamazaki, A.; Liu, Y.; Nakajima, K.; Kitora, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1672.

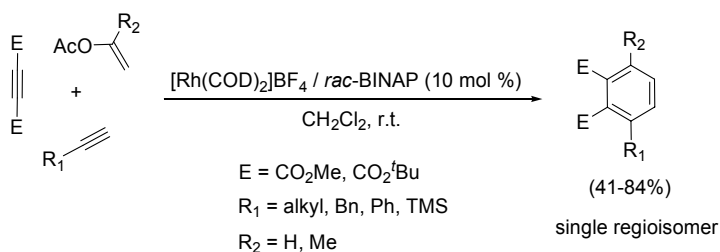
regioisomers. However, over the last few years promising advances have been made in this field and even a few cycloadditions of three different acetylenic derivatives have been performed in a catalytic and highly regioselective fashion.<sup>7</sup> Two main strategies have been used to overcome the regioselective problem in this approach. The first one involves the employment of extreme electronically different alkyne components which can control the initial metallacycle formation.<sup>2d,g</sup> Acetylene dicarboxylates are good partners for heterotrimerization with terminal alkynes as they do not usually form the initial metallacyclopentadiene and thus are the last C2 unit to be incorporated. One of the first examples applying this principle in the intermolecular cyclotrimerization of alkynes is shown in **Scheme 5**,<sup>7d</sup> where the aromatic compounds were obtained in good yields and highly regioisomeric ratios by using a cationic Rh(I) complex and modified BINAP ligands.



**Scheme 5.** Intermolecular [2+2+2] cycloaddition catalyzed by Rh(I).

The second strategy to control the selectivity is the use of an alkyne surrogate. Several examples have described the use of enol ethers or easily enolizable ketones as alkyne equivalents that suffer dehydration after the cyclotrimerization, giving the aromatic final product. A recent example combining both acetylene carboxylates and enol esters consists in the Rh-catalyzed chemo- and regioselective formal cross-alkyne cyclotrimerization described by Tanaka et al. (**Scheme 6**),<sup>7a</sup> where the selective formation of a single regioisomer was achieved by using this kind of alkyne surrogates. The two key steps that control the final chemo- and regioselectivity are the first metallacyclopentadiene intermediate formation, postulated to be selectively formed by the oxidative addition between the terminal alkyne and the electron-deficient internal monoynone, and the regioselective insertion of the enol ester controlled by the coordination of the enol carbonyl moiety to the cationic Rh center in the metallacyclopentadiene intermediate.

<sup>7</sup> Selected references: (a) Hara, H.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2537. (b) Yoshida, K.; Morimoto, I.; Mitsudo, K.; Tanaka, K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5800. (c) Tanaka, K.; Toyoda, K.; Wada, A.; Shirasaka, K.; Hirano, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1145. (d) Tanaka, K.; Shirasaka, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4697.



**Scheme 6.** Rh-catalyzed intermolecular cycloaddition using alkyne surrogates.

These examples, although remarkable, show that we are still far from achieving truly general regioselective intermolecular alkyne [2+2+2] cycloaddition. The controlled cyclization of three different alkynes forming a single regioisomer still remains a challenge.

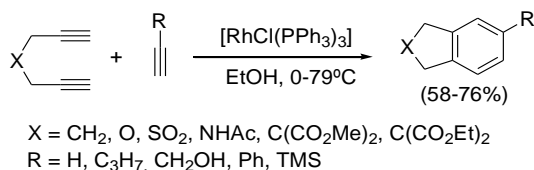
On the other hand, a commonly used strategy to minimize problems of regioselectivity in [2+2+2] cycloadditions is based on the union of at least two alkyne components, which allows the control of the formation of the first metallacyclic intermediate by geometrical and entropic restrictions. These cases correspond to intramolecular approaches (see **Scheme 4**), which have been employed extensively in the synthesis of fused polycyclic compounds. The basic structure of these compounds can be found in many biologically interesting products.<sup>2e</sup>

While partially intramolecular methods have the advantage of using readily accessible diynes and monoalkynes, the dimerization of the diyne component is a serious drawback. Thus, a considerable excess of monoalkyne is generally required to prevent such a side reaction. On the other hand, although the totally intramolecular cyclization of triynes allows the formation of the desired products with complete selectivity, the preparation of the acyclic precursor possessing the necessary substituents or functional groups at the desired positions usually becomes much more complex.

The partially intramolecular [2+2+2] cycloadditions between diynes and monoynes have been thoroughly studied using different transition metal complexes as the catalyst,<sup>2</sup> where rhodium complexes are one of the most widely used.<sup>8</sup>

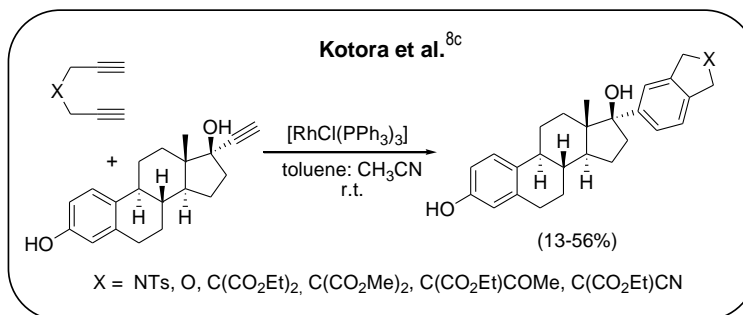
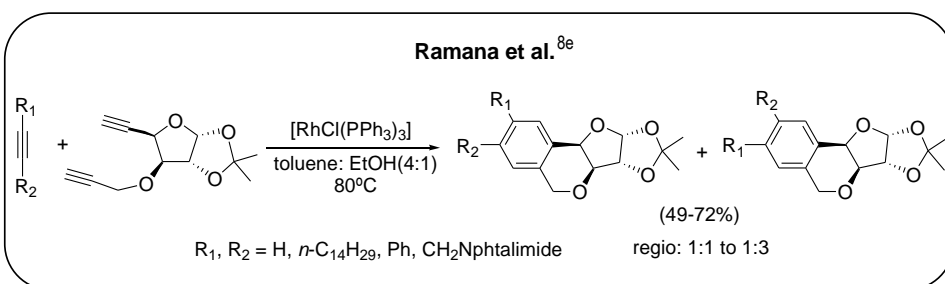
<sup>8</sup> For selected references for Rh, see: (a) Cizková, M.; Kolivoska, V.; Cisarová, I.; Saman, D.; Pospisil, L.; Teplý, F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 450. (b) Suryawanshi, S. B.; Dushing, M. P.; Gonnade, R. G.; Ramana, C. V. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6085. (c) Sedlák, D.; Novák, P.; Kotora, M.; Bartunek, P. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4290. (d) Young, D. D.; Teske, J. A.; Deiters, A. *Synthesis* **2009**, 3785. (e) Ramana, C. V.; Suryawanshi, S. B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 445. (f) Novák, P.; Pohl, R.; Kotora, M.; Hocek, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2051.

The first example, published by Grigg et al.<sup>9</sup>, described the reaction between 1,6-diynes and monoalkynes under catalysis by rhodium. These authors demonstrated that various terminal diynes could be directly cyclized with acetylene and an array of monosubstituted alkynes in the presence of the Wilkinson's catalyst in good yields and with high chemoselectivities (**Scheme 7**).

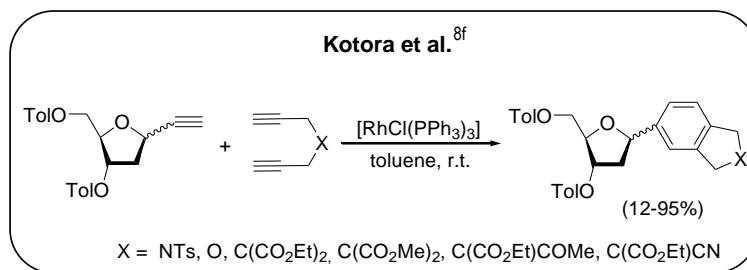


**Scheme 7.** Partially intramolecular [2+2+2] cycloaddition catalyzed by the Wilkinson's complex.

This methodology has also been proven to be highly effective for the synthesis of several biologically interesting compounds, such as isochromans,<sup>8b,e</sup> arylestradiols<sup>8c</sup> and C-arylglucosides<sup>8f</sup> (**Scheme 8**), which are polycyclic aromatic compounds that are difficult to prepare by conventional synthetic routes.



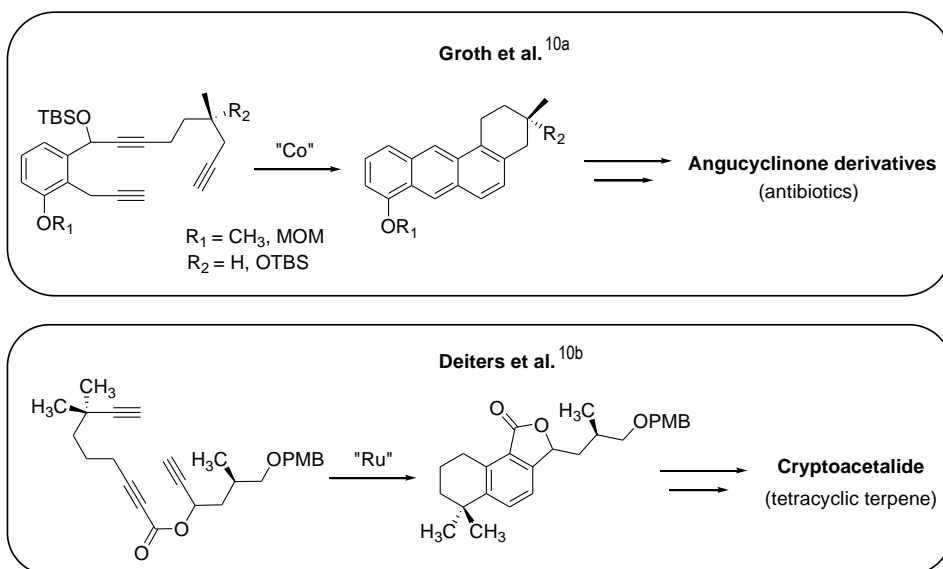
<sup>9</sup> Grigg, R.; Scott, R.; Stevenson, P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2691.



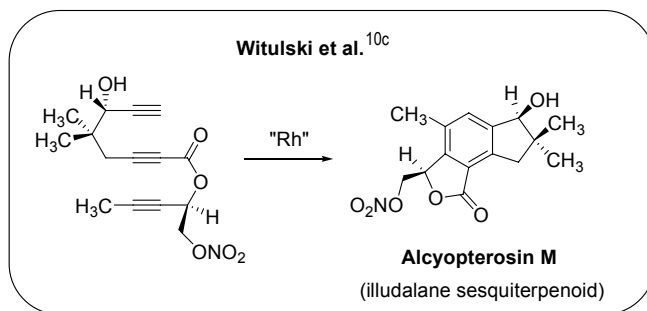
**Scheme 8.** Synthesis of fused polycyclic derivatives by Rh-catalyzed [2+2+2] cycloadditions.

It is worth noting that difficulties with the regioselectivity only arise when asymmetrical diynes and monoynes are used together, so making it possible to obtain different regioisomers (see first example, **Scheme 8**).

As has been referred to earlier, the totally intramolecular approach also provides polycyclic compounds (structurally much more complex than the other cases) in a single synthetic operation. In particular, intramolecular cycloaddition reactions of triynes have been used as a key step in the preparation of natural products containing polycyclic fused systems.<sup>10</sup> In **Scheme 9** some recent examples of these reactions catalyzed by different transition metals are shown.



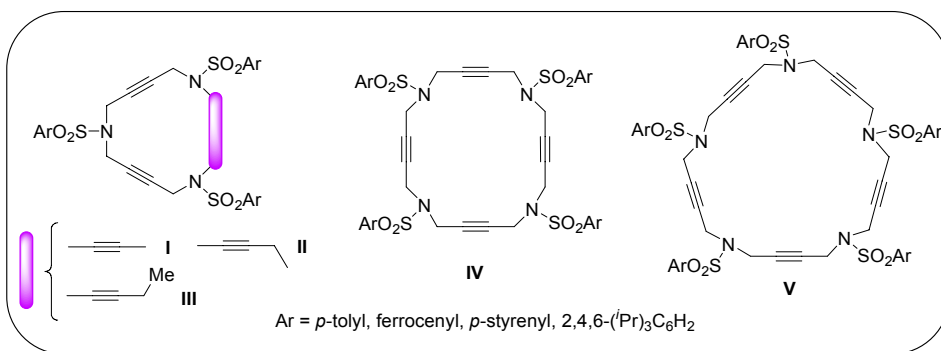
<sup>10</sup> (a) Kesenheimer, C.; Kalogerakis, A.; Meißner, A.; Groth, U. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8805. (b) Zou, Y.; Deiters, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5355. (c) Welsch, T.; Tran, H.-A.; Witulski, B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5644.



**Scheme 9.** Synthesis of natural products by [2+2+2] cycloadditions of triynes.

Furthermore, if the three alkynes form part of a closed system (a macrocycle), fused tetracycles may easily be obtained (**Scheme 4**). Despite this strategy being synthetically attractive, hardly any cycloaddition reactions of macrocyclic systems containing triple bonds have been reported.<sup>11</sup>

Our research group has made some of the first contributions to this field. In recent years, we have prepared new types of polyalkyne azamacrocyclic systems (**Figure 2**) and studied their [2+2+2] cycloaddition reactions.<sup>3l,12,13</sup>



**Figure 2.** Polyacetylenic azamacrocycles prepared in our group.

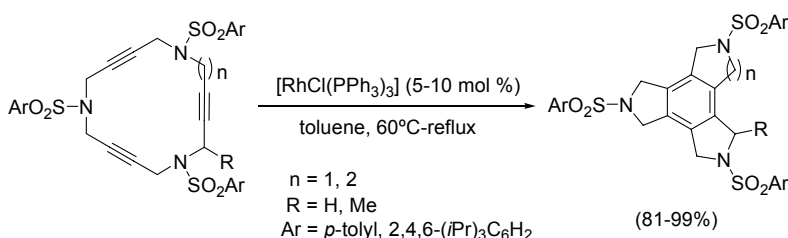
<sup>11</sup> (a) Sakurai, H. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 327. (b) Ebata, K.; Matsuo, T.; Inoue, T.; Otsuka, Y.; Kabuto, C.; Sekiguchi, A.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1996**, 1053. (c) Sakurai, H.; Nakadaira, Y.; Hosomi, A.; Eriyama, Y.; Hirama, K.; Kabuto, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8315.

<sup>12</sup> (a) Brun, S.; Garcia, L.; González, I.; Torrent, A.; Dachs, A.; Pla-Quintana, A.; Parella, T.; Roglans, A. *Chem. Commun.* **2008**, 4339. (b) González, I.; Bouquillon, S.; Roglans, A.; Muzart, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6425. (c) Torrent, A.; González, I.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2033. (d) Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Torrent, A.; Moreno-Mañas, M.; Benet-Buchholz, J. *Organometallics*, **2004**, *23*, 2762.

<sup>13</sup> For a recent review, see: Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Molecules* **2010**, *15*, 9230.

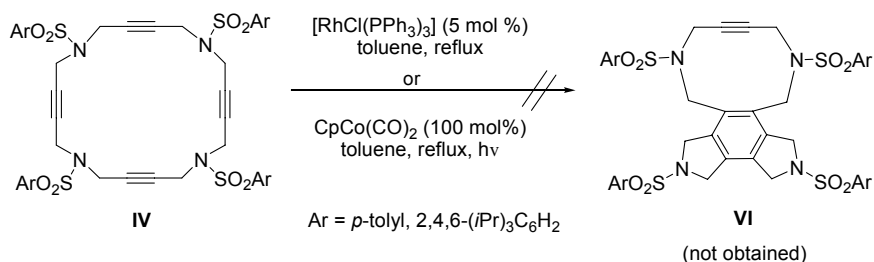
All these macrocyclic compounds can be prepared stepwise from easily available arenesulfonamides and the corresponding simple alkyne compounds. Optimization of the synthesis of key intermediates has made it possible to prepare a wide range of polyunsaturated cyclic derivatives efficiently.<sup>13</sup>

Initially, the [2+2+2] cycloaddition reaction of macrocycles of type I was studied by using different transition metal catalysts based on Pd, Co, Ru and Rh. The best results were obtained with the use of the Wilkinson's catalyst  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ .<sup>12c</sup> The Rh-catalyzed cycloadditions of the other 15- and 16-membered macrocycles were studied next, optimizing the reaction temperature in each case (**Scheme 10**).<sup>12a</sup>



**Scheme 10.** Cycloisomerizations of 15- and 16- membered triyne macrocycles.

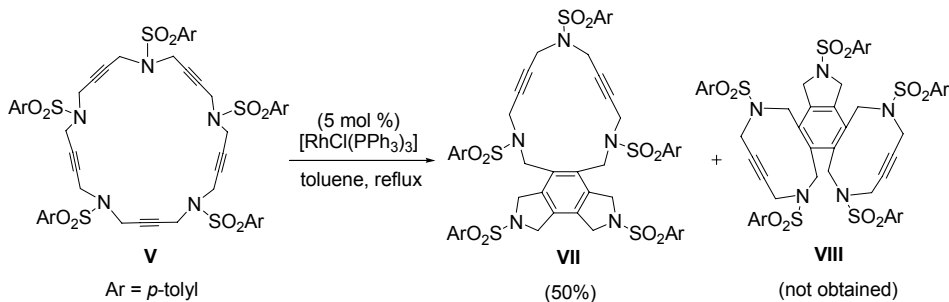
The Wilkinson's catalyst was also employed in the cycloaddition of higher order azamacrocycles (**Scheme 11** and **Scheme 12**). When 20-membered macrocyclic derivatives type **IV** were treated with  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  in refluxing toluene, no reaction took place. Starting materials together with decomposition products were obtained. In addition, a stoichiometric amount of  $\text{CpCo}(\text{CO})_2$  was also tested in refluxing toluene with light irradiation. However, these conditions also failed and the starting macrocyclic compound was recovered (**Scheme 11**).



**Scheme 11.** Attempted cycloisomerization of 20-membered azamacrocycles type **IV**.



In contrast, when the 25-membered macrocycle **V** was treated with a catalytical amount of rhodium complex the cycloadduct **VII** resulting from the reaction of three contiguous alkynes was obtained as the only product of the process (**Scheme 12**).



**Scheme 12.** [2+2+2] cycloaddition reaction of macrocycle **V**.

The difference in reactivity of macrocycles type **IV** and **V** has been justified by theoretical calculations.<sup>31</sup>

#### 1.1.4. Enantioselective features

Asymmetric synthesis is currently the most powerful and commonly used method for chiral molecule preparation. Specifically, asymmetric catalysis has become one of the most important areas of research and major breakthroughs have been achieved.<sup>14</sup>

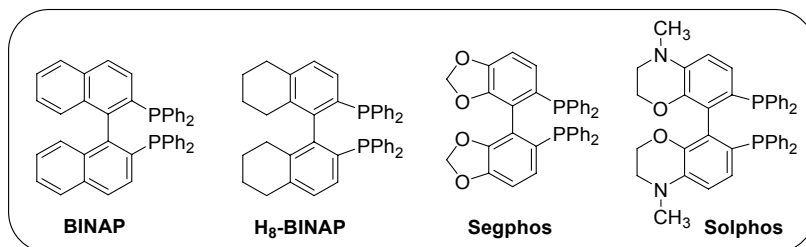
The enantioselective features have great interest in transition metal-catalyzed [2+2+2] cycloadditions. In particular, among the catalysts used in these kind of processes, rhodium is one of the most efficient transition metals due to its ability to produce *in situ* complexes with different chiral ligands. Tanaka,<sup>15,16</sup> whose group has made the greatest contribution in this field,

<sup>14</sup> Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd edition, Wiley-VCH: New York, 2000.

<sup>15</sup> For examples on axial chirality, see: (a) Sakiyama, N.; Hojo, D.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1428. (b) Ogaki, S.; Shibata, Y.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1926. (c) Mori, F.; Fukawa, N.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 362. (d) Nishida, G.; Ogaki, S.; Yusa, Y.; Yokozawa, T.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2849. (e) Suda, T.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6593. (f) Sagae, H.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Chem. Commun.* **2008**, 3804. (g) Nishida, G.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3951. (h) Nishida, G.; Suzuki, N.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3489.

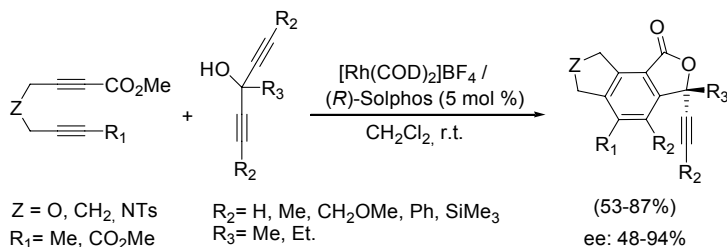
<sup>16</sup> For examples on other types of chirality, see: (a) Tanaka, K.; Fukawa, N.; Suda, T.; Noguchi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5470. (b) Tanaka, K.; Sagae, H.; Toyoda, K.; Hirano, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 831. (c) Nishida, G.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3410. (d) Tanaka, K.; Sagae, H.; Toyoda,

developed a methodology involving the use of a catalytic system formed by the cationic rhodium complex  $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$  and BINAP-type chiral diphosphines (**Figure 3**). This has enabled the preparation of compounds with axial,<sup>15</sup> helicoidal,<sup>16a,f</sup> planar,<sup>16b,d</sup> and central<sup>16c,e</sup> chirality in excellent enantiomeric excesses.<sup>17</sup>



**Figure 3.** BINAP-type diphosphines.

An early example of the application of these kind of ligands consisted in the asymmetric synthesis of 3,3-disubstituted phthalides with central chirality (**Scheme 13**),<sup>16e</sup> representing a versatile route to the enantioselective synthesis of this kind of compounds in view of the easy access to both coupling partners.

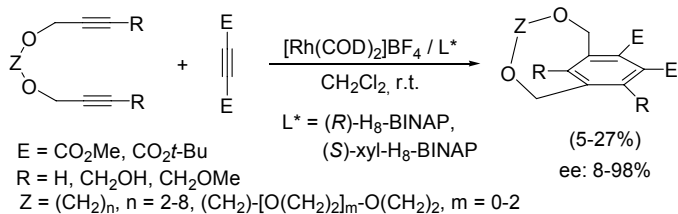


**Scheme 13.** Synthesis of enantiomerically enriched fused tricyclic phthalides.

Planar-chiral derivatives have also been prepared by enantioselective Rh-catalyzed partially intramolecular alkyne cycloadditions in low yields and with variable enantiomeric excesses from 8 to 98 % (**Scheme 14**).<sup>16b,d</sup>

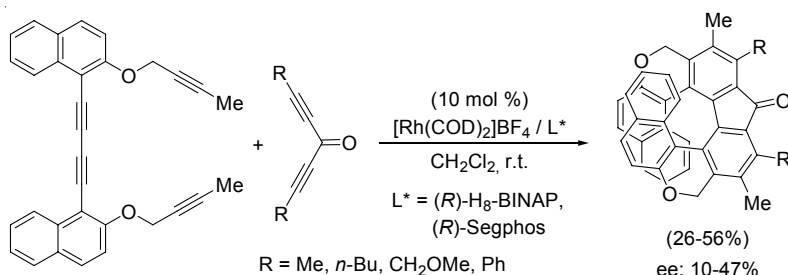
K.; Noguchi, K.; Hirano, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1522. (e) Tanaka, K.; Osaka, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1307. (f) Tanaka, K.; Kamisawa, A.; Suda, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12078.

<sup>17</sup> For a review of enantioselective [2+2+2] cycloadditions, see: Shibata, T.; Tsuchikama, K. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1317.



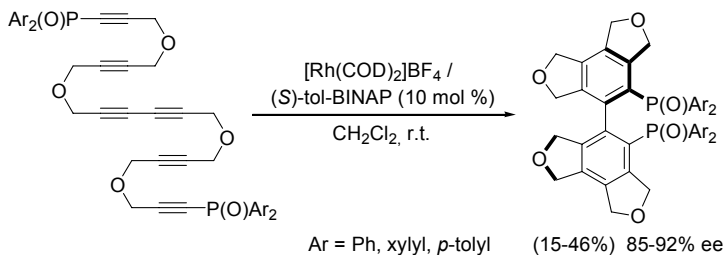
**Scheme 14.** Enantioselective synthesis of planar-chiral cyclophanes.

Furthermore, this kind of reactions has also allowed the formation of architectures with high structural complexity such as [9]helicene-like molecules (**Scheme 15**).<sup>16a</sup>



**Scheme 15.** Rh-catalyzed partially intramolecular double [2+2+2] leading to enantioenriched [9]helicene-like derivatives.

More recently an asymmetric synthesis of axially chiral biaryl diphosphine compounds by the Rh-catalyzed enantioselective intramolecular double [2+2+2] cycloadditions of hexayne diphosphine oxides have been reported (**Scheme 16**).<sup>15c</sup> The new chiral compounds were obtained in low to moderate yields but with good enantiomeric excesses. Furthermore, the diphenylphosphine oxide derivative was reduced to the corresponding phosphine and was tested as a ligand in catalytic asymmetric hydrogenations of disubstituted alkenes and in enantioselective partially intramolecular [2+2+2] cycloadditions providing good ee values in both cases.



**Scheme 16.** Synthesis of axially chiral biaryl diphosphine oxides.

Despite the progress in the development of [2+2+2] cycloaddition reactions over the last few years, there is still a long way to go. Aspects still requiring particular attention are the search for more efficient catalytic systems, the search for new unsaturated substrates which can participate in the cycloaddition reactions, the application of these reactions to the synthesis of biologically interesting compounds, and the recovery of the catalyst, which is an issue that has scarcely been studied in this field. This thesis aims to contribute to this research field by focussing on these questions.





## **CHAPTER 2**

### **General objectives**



With the aim of continuing the search for new chemical processes and efficient catalysts for the formation of carbon-carbon bonds, this doctoral thesis is focused on the methodological study of the rhodium(I)-catalyzed [2+2+2] cycloaddition reaction as an efficient synthetic tool to obtain polysubstituted cyclic compounds in a single reaction step and in an atom economy process.

In Chapter 3 of this dissertation this kind of cycloaddition reaction will be applied to the synthesis of non-natural amino acids derived from phenylalanine, paying special attention to methodological aspects of the process such as the effect of protecting groups involved in the reaction and the stereochemistry during the process, as well as the introduction of chromophore tags by using this methodology.

In Chapter 4 the totally intramolecular approach of this kind of cycloadditions will be studied with the aim of preparing new fused polycyclic pyridinic and bipyridinic compounds. The influence of the tether and the substitution of the terminal alkyne in the cycloaddition process will be evaluated.

Finally, in Chapter 5 the recovery and reuse of the catalyst in [2+2+2] cycloaddition reactions by using dendritic ligands will be studied.



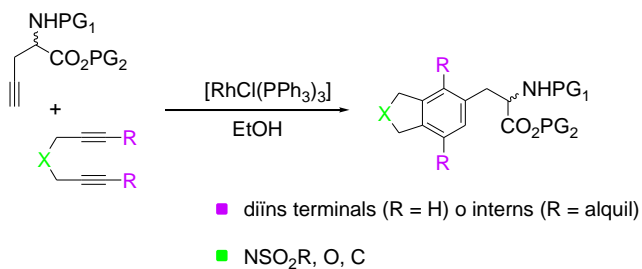


## CAPÍTOL 3

### Síntesi d' $\alpha$ -aminoàcids no naturals *via* cicloaddicions [2+2+2]

Part d'aquest capítol s'ha publicat a:

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





### 3.1. Introducció

Els  $\alpha$ -aminoàcids (aa's) són les subunitats estructurals de proteïnes, pèptids i diversos metabòlits secundaris i representen la classe de *building blocks* més important de la vida. A més dels 20 aa's proteïnogènics, s'han descobert centenars d' $\alpha$ -aminoàcids tant en la seva forma lliure o com a components de productes naturals. La principal diferència entre aquestes molècules rau en els substituents del carboni asimètric situat entre els residus amino i carboxílic, els quals són els principals responsables de l'activitat biològica de la molècula i, per tant, representen un important objectiu des d'un punt de vista sintètic. Tant els aa's naturals com els no naturals han tingut un ús extensiu en química orgànica.<sup>18</sup> Aquests compostos poden ser emprats com a productes de partida en la síntesi total de productes naturals, o com a auxiliars quirals, organocatalitzadors o lligands quirals. Altres aplicacions a destacar són la seva utilització a nivell industrial en additius alimentaris, detergents, cosmètics, insecticides i fàrmacs.

Particularment, els aa's proteïnogènics, pel fet de ser assequibles comercialment en la seva forma enantiomèricament pura, tenen grans utilitats sintètiques com a *building blocks*, tot i que el ventall d'aplicacions es veu molt limitat degut al petit rang de grups funcionals presents a les cadenes laterals.

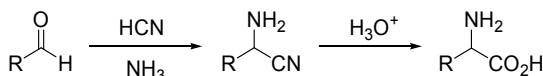
Als darrers anys, l'ús d'aa's sintètics en la seva forma racèmica o enantiomèricament pura ha augmentat considerablement en diferents àrees de la química i la biologia, prenent cada cop més importància en la recerca farmacològica com a intermedis per a la preparació de molts compostos biològicament actius.<sup>18</sup> Concretament, la incorporació d'aa's no proteïnogènics en fàrmacs peptídics i peptidomimètics pot proporcionar anàlegs únics, biològicament més actius i resistents a la degradació enzimàtica, millorant-ne així propietats importants com són l'estabilitat, l'afinitat a receptors "in vivo" o el transport i la biodisponibilitat del fàrmac.

D'entre el gran nombre d'estratègies sintètiques diferents per a la síntesi asimètrica d' $\alpha$ -aminoàcids, se'n poden destacar quatre mètodes generals.<sup>18</sup> El primer d'ells és la síntesi

---

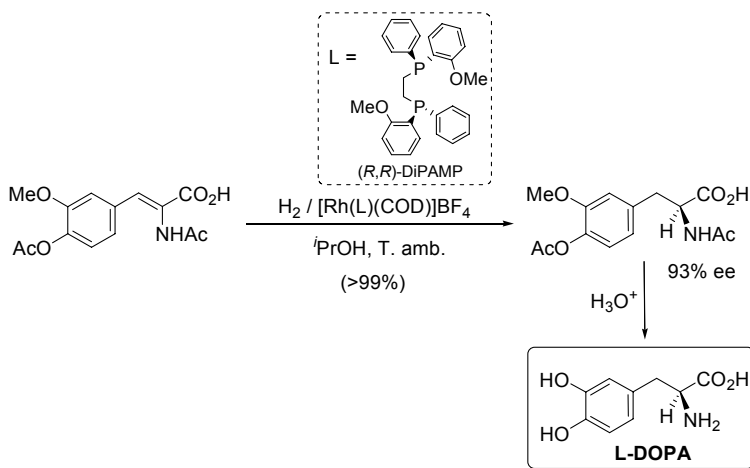
<sup>18</sup> (a) Micskei, K.; Patonay, T.; Caglioti, L.; Pályi, G. *Chem. Biodiv.* **2010**, *7*, 1660. (b) Haldar, D. *Curr. Org. Synth.* **2008**, *5*, 61. (c) Perdih, A.; Dolenc, M. S. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 801. (d) Kaiser, K.; Kinderman, S. S.; van Esseveldt, B. C. J.; van Delft, F. L.; Schoemaker, H. E.; Blaauw, R. H.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3435. (e) Galeazzi, R.; Mobbili, G.; Orena, M. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1799. (f) Sardina, F. J.; Rapoport, H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1825. (g) Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids*, Pergamon: Oxford, **1989**. Per a articles de revisió d'aa's no naturals en el camp de la biomedicina, veure: (h) Martínez-Rodríguez, S., Martínez-Gómez, A. I., Rodríguez-Vico, F., Clemente-Jiménez, J. M., Las Heras-Vázquez, F. J. *Chem. Biodiv.* **2010**, *7*, 1531. (i) Hausmann, C. D.; Ling, J.; Ibba, M. *Nature Methods* **2007**, *4*, 205. (j) Xie, J.; Schultz, P. G. *Nature Rev. Mol. Cell. Bio.* **2006**, *7*, 775. (k) Pellois, J.-P.; Muir, T. W. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2006**, *10*, 487.

d'Strecker, descrita el 1850 i que consisteix en la preparació d' $\alpha$ -aminonitrils, seguit de la corresponent hidròlisi del nitril a àcid carboxílic (**Esquema 1**).<sup>19</sup> La versió enantioselectiva d'aquesta reacció s'ha realitzat de manera efectiva per organocatàlisi o mitjançant la utilització de lligands quirals.<sup>20</sup> L'avantatge d'aquesta reacció multicomponent és el fet que parteix de reactius molt senzills, representant una ruta econòmica i eficient per a la formació d'aa's, utilitzada industrialment a escala multiquilogram.<sup>21</sup>



**Esquema 1.** Síntesi d'Strecker d' $\alpha$ -aminoàcids.

Un altre mètode és el basat en la hidrogenació asimètrica de dehidroaminoàcids com la síntesi de Knowles-Monsanto, emprada en l'obtenció de L-DOPA (derivat fenilalanina utilitzat en el tractament del Parkinson) (**Esquema 2**).<sup>22,23</sup> El sistema catalític proporciona rendiments i excessos enantiomèrics excel·lents, i depenent de l'ús d'un o altre enantiòmer del lligand (*R,R* o *S,S*) és possible l'obtenció selectiva de les dues formes enantiomèriques de l'aminoàcid.



**Esquema 2.** Síntesi enantioselectiva del L-DOPA.

<sup>19</sup> Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.

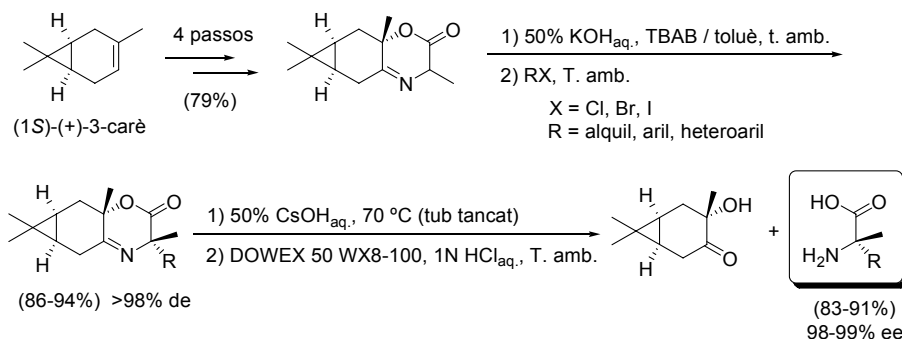
<sup>20</sup> Per a un exemple recent, veure: Ramalingam, B.; Seayad, A. M.; Chuanzhao, L.; Garland, M.; Yoshinaga, K.; Wadamoto, M.; Nagata, T.; Chai, C. L. L. *Adv. Catal.* **2010**, 352, 2153.

<sup>21</sup> Zuend, S. J.; Coughlin, M. P.; Lalonde, M. P.; Jacobsen, E. N. *Nature* **2009**, 461, 968.

<sup>22</sup> Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567.

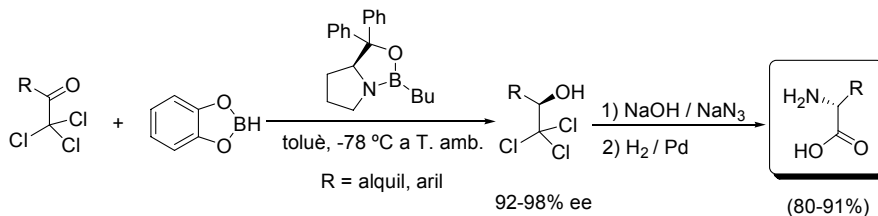
<sup>23</sup> Knowles va guanyar la meitat del premi Nobel de química 2001 (juntament amb Noyori) pel seu treball en catàlisi asimètrica de reaccions d'hidrogenació. L'altra meitat del premi va recaure sobre Sharpless per aconseguir el mateix objectiu en reaccions d'oxidació.

Per altra banda, existeixen també estratègies de derivatització nucleofílica o electrofílica del carboni  $\alpha$  de l'aminoàcid glicina i la subseqüent addició asimètrica d'un grup R a aquest centre.<sup>24</sup> Aquests mètodes requereixen la utilització d'auxiliars quirals que indueixin una certa estereoselectivitat i puguin ser reciclats al darrer pas de reacció. A l'**Esquema 3** es mostra un exemple recent de derivatització nucleofílica,<sup>25</sup> que és la més comunament descrita, on es sintetitzen diversos  $\alpha$ -metil- $\alpha$ -aminoàcids a partir del terpe (1S)-(+)-3-carè amb elevats rendiments i excel·lents excessos enantiomèrics.



**Esquema 3.** Síntesi asimètrica d'aa's via alquilació diastereoselectiva de derivats tricíclics iminolactona.

El darrer mètode que comentarem es basa en la reacció de Corey-Link en la que es realitza la reducció estereoselectiva de triclorometil cetones als corresponents (*R*)-alcohols secundaris emprant (*S*)-oxazaborolidina, els quals es poden convertir en (*S*)-aminoàcids en dues etapes i amb bons rendiments globals (**Esquema 4**).<sup>26</sup> La limitació d'aquest mètode ve donada principalment pels compostos carbonílics de partida, que en la majoria dels casos no són assequibles comercialment i requereixen diverses etapes sintètiques per a la seva obtenció.



**Esquema 4.** Preparació d'(*S*)-aa's mitjançant la reacció de Corey-Link.

<sup>24</sup> Williams, R. M.; Im, M.-N. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6075.

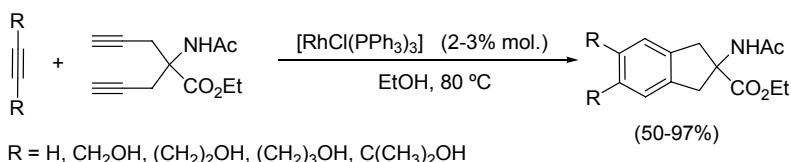
<sup>25</sup> Lu, T.-J.; Lin, C.-K. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1621.

<sup>26</sup> Corey, E. J.; Link, J. O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 1906.

Cal esmentar que, de manera alternativa, existeixen també altres rutes sintètiques per a la preparació d'aa's quirals, com són les aminacions electrofíliques d'enolats, aminacions nucleofíliques d'àcids carboxílics  $\alpha$ -substituïts, mitjançant acoblaments carboni-carboni, o bé per síntesi enzimàtica, destacant la resolució enzimàtica i les reaccions de formació d'enllaços catalitzades per enzims.

#### 3.1.1. Preparació d'aminoàcids no naturals mitjançant cicloaddicions [2+2+2]

Com ja s'ha esmentat anteriorment, la reacció de cicloaddició [2+2+2] catalitzada per metalls de transició és una eina sintètica molt eficaç que permet construir compostos benzènics polisubstituïts en un sol pas de síntesi, generant-se simultàniament tres nous enllaços de l'anell aromàtic. Kotha i col·l. són els pioners en l'aplicació d'aquest tipus de cicloaddicions a la síntesi d'aa's. La metodologia desenvolupada per aquest grup ha consistit en la síntesi de nous *building blocks* diínics que incorporen el fragment d'aa i la seva posterior cicloaddició amb diferents fragments acetilènics (monoalquins), emprant bàsicament el catalitzador de Wilkinson. En aquest sentit, el primer objectiu del grup va ser la preparació d'aa's modificats mitjançant aquest tipus de reacció emprant el complex  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  en el si d'etanol a 80 °C per a la formació d'anàlegs de tipus indà (derivats de la fenilalanina  $\alpha, \alpha$ -disubstituïts) amb rendiments de moderats a excel·lents (Esquema 5).<sup>27</sup>



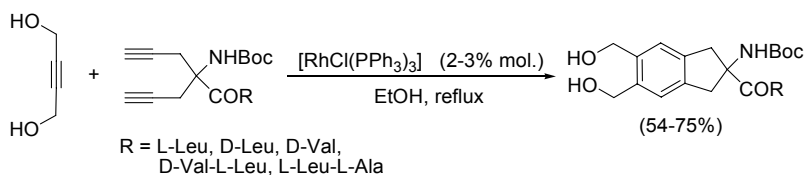
**Esquema 5.** Cicloaddició [2+2+2] per a la formació de derivats de la fenilalanina  $\alpha, \alpha$ -disubstituïts.

Aquest mètode permet l'obtenció d'aa's bicíclics aromàtics no naturals, compostos interessants per a la síntesi de pèptids biològicament actius, ja que la incorporació d'aquest tipus d'aa's conformacionalment restringits augmenta l'estabilitat bioquímica dels pèptids destinats a l'administració *in vivo*.<sup>28</sup>

<sup>27</sup> (a) Kotha, S.; Brahmachary, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3561. Per a altres exemples similars, veure: (b) Kotha, S.; Brahmachary, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2291. (c) Kotha, S.; Brahmachary, E. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 158.

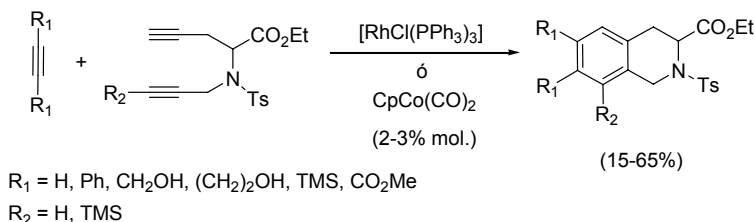
<sup>28</sup> Alias, M.; Ayuso-Tejedor, S.; Fernández-Recio, J.; Cativiela, C.; Sancho, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 788.

En aquest sentit, el següent objectiu del grup de Kotha va ser la síntesi de pèptids restringits conformacionalment mitjançant aquest tipus de cicloaddicions. En aquest cas, però, no es van incorporar els derivats preparats prèviament via cicloaddicions [2+2+2] en l'estructura peptídica, sinó que es va introduir un fragment diínic base a diferents seqüències peptídiques i, a continuació, es van realitzar les reaccions de cicloaddició [2+2+2] dels pèptids diínics modificats amb 2-butin-1,4-diol (**Esquema 6**).<sup>29</sup>



**Esquema 6.** Cicloaddicions [2+2+2] en la síntesi de pèptids modificats.

Paral·lelament, es va ampliar també l'abast d'aquesta metodologia amb l'obtenció d'altres derivats de la fenilalanina restringits conformacionalment com són els èsters etílics dels àcids 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílics (Tic). En aquest cas, a part del catalitzador de Wilkinson es va utilitzar també el catalitzador de cobalt àmpliament emprat per Vollhardt i col·l. Els productes desitjats es van obtenir amb rendiments moderats (**Esquema 7**).<sup>30</sup>



**Esquema 7.** Síntesi d'anàlegs Tic via cicloaddicions [2+2+2].

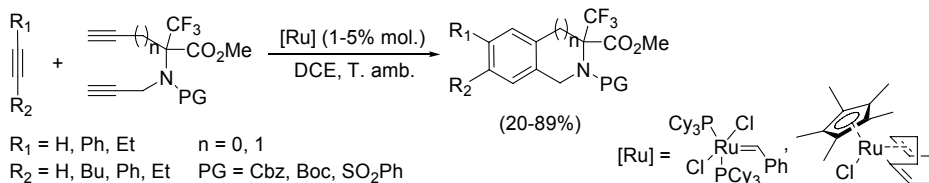
Amb aquests treballs els autors van demostrar que la cicloaddició [2+2+2] constitueix un mètode sintètic senzill i eficient per a la preparació d'aquesta classe de compostos, proporcionant una oportunitat única per a la introducció d'un elevat grau de funcionalitat en l'anell aromàtic, fet difícil d'obtenir per mètodes de síntesi convencionals.

<sup>29</sup> Kotha, S.; Mohanraja, K.; Durani, S. *Chem. Commun.* **2000**, 1909.

<sup>30</sup> Kotha, S.; Sreenivasachary, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1413.

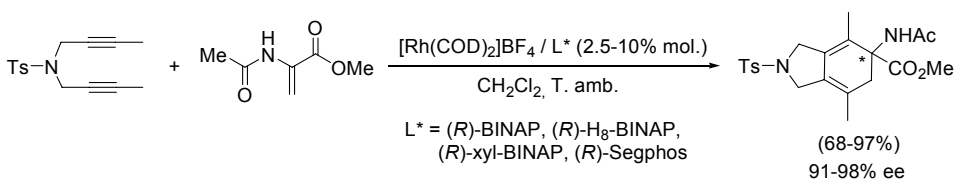


Més recentment, s'han emprat altres sistemes catalítics que han donat bons resultats en aquest tipus de reaccions com són els complexos de ruteni emprats per Dixneuf i col·l.<sup>31</sup> els quals han permès preparar els èsters metàlics d'aminoàcids bicíclics fluorats de tipus Tic amb rendiments de moderats a bons treballant a temperatura ambient (**Esquema 8**).



**Esquema 8.** Cicloaddicions [2+2+2] per a l'obtenció de derivats Tic fluorats.

Cal remarcar que en els diferents casos de preparació d'aa's mitjançant cicloaddicions [2+2+2] que s'han esmentat fins al moment no es tracta la quiralitat, de manera que la síntesi d'aquests compostos en la seva forma enantiomèricament pura per mitjà d'aquesta metodologia és un important repte a superar. De fet, l'únic exemple descrit a la bibliografia en aquesta direcció és el de Tanaka i col·l.<sup>32</sup> que consisteix en una síntesi asimètrica d'aa's  $\alpha,\alpha$ -disubstituïts *via* cicloaddicions [2+2+2] entre dos alquins i un dehidroaminoàcid protegit. Com s'ha esmentat anteriorment, aquest tipus d'aminoàcids insaturats són també reactius de partida per a l'obtenció d'aa's quirals quan són hidrogenats de manera asimètrica. En aquest cas, els autors fan reaccionar l'aminoàcid vinílic amb un dí en emprant un sistema catalític basat en una font de Rh(I) catiònica i lligands quirals de tipus BINAP. Els aa's quirals així preparats s'obtenen a temperatura ambient amb bons rendiments i excel·lents excessos enantiomèrics (**Esquema 9**), de manera que es pot concloure que aquest mètode representa una ruta eficient per a la síntesi enantioselectiva d'aa's no naturals bicíclics fusionats, compostos difícilment preparables mitjançant altres estratègies sintètiques.



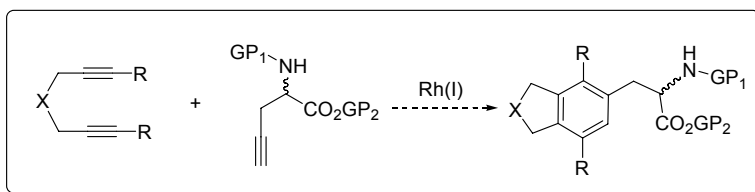
**Esquema 9.** Síntesi asimètrica d'aa's catalitzada per Rh(I).

<sup>31</sup> Shchetnikov, G. T.; Osipov, S. N.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Synlett* **2008**, 4, 578.

<sup>32</sup> Tanaka, K.; Takahashi, M.; Imase, H.; Osaka, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6289.

### 3.2. Objectius

Com s'ha esmentat anteriorment, la reacció de cicloaddició [2+2+2] catalitzada per metalls de transició és una eina sintètica molt eficaç per a la síntesi de compostos benzènics polisubstituïts en un sol pas de reacció i amb una elevada economia d'àtoms. Malgrat l'extensa bibliografia sobre aquest tipus de reaccions, hi ha pocs exemples d'aplicació a la síntesi d'aa's no naturals, on a cap d'ells es parteix d'un monoalquí que incorpori el residu aminoàcid i a tant sols un dels casos s'aborda el tema de la quiralitat. Per aquests motius ens vam plantejar com a objectiu en aquest capítol l'estudi de les reaccions de cicloaddició [2+2+2] catalitzades per Rh(I) de diferents diïns amb l'aminoàcid propargilglicina com a mètode de preparació de nous aa's no proteïnogènics derivats de la fenilalanina, tant en la versió racèmica com en la versió quiral.



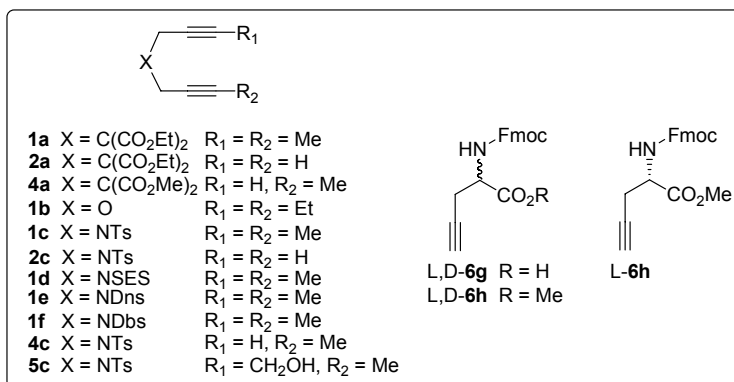
Dins d'aquest estudi ens vam marcar com a objectiu:

- Avaluar l'efecte dels grups protectors de l'aa en la reacció de cicloaddició [2+2+2].
- Estudiar el transcurs estereoquímic de la reacció de cicloaddició partint de l'aa Fmoc-L-propargilglicina enantiomèricament pur.
- Aplicar aquesta reacció com a mètode d'incorporació de marcadors cromòfors en derivats de la fenilalanina.

### 3.3. Resultats i discussió

#### 3.3.1. Obtenció de productes de partida

Per tal d'assolir els objectius plantejats en aquest capítol es va dur a terme la síntesi dels diferents reactius de partida no assequibles comercialment i necessaris per a la realització de les reaccions de cicloaddició [2+2+2]. Concretament, per tal d'estudiar els efectes estèrics i electrònics de la reacció, així com també la regioselectivitat del procés, va caldre sintetitzar diversos compostos diínics contenint diferents unions alquíniques i residus acetilènics. Per altra banda, per tal d'avaluar l'efecte dels grups protectors de l'aminoàcid en la reacció, es van preparar també alguns derivats propargilglicina diferentment protegits. A continuació es mostra un resum dels compostos sintetitzats (**Figura 1**).

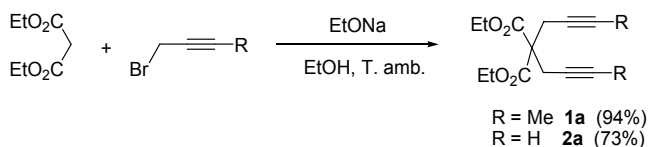


**Figura 1.** Reactius de partida preparats en aquest capítol.

##### 3.3.1.1. Síntesi de diïns de partida

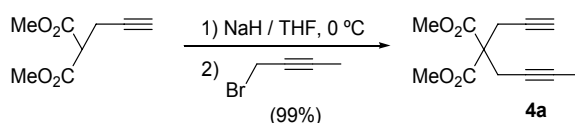
Inicialment es va abordar la síntesi dels diïns amb unió entre alquins de tipus malonat, tant contenint la funcionalitat alquí interna com terminal.

Els compostos diínics simètrics **1a** i **2a** es varen preparar per reacció de dialquilació del malonat de dietil amb 2 equivalents d'agent alquilant en el si d'etanol absolut a temperatura ambient i en presència d'etòxid sòdic com a base, obtenint-se amb un 94 % i un 73 % de rendiment, respectivament (**Esquema 10**).



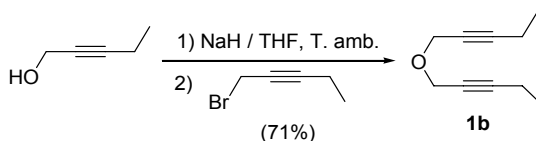
**Esquema 10.** Preparació dels malonats diínics **1a** i **2a**.

Per a la preparació del malonat diínic asimètric **4a** es va partir del 2-(2-propinil)propan-1,3-dioat de dimetil, producte assequible comercialment, i es va alquilar quantitativament amb l'1-bromo-2-butí en presència d'un lleuger excés d'hidrur sòdic com a base i en el si de THF anhidre a 0 °C (**Esquema 11**). Aquest compost serviria per a l'estudi de la regioselectivitat de la cicloaddició.



**Esquema 11.** Síntesi del dií **4a**.

El di-(2-pentinil)èter, **1b**, que conté un O com a unió entre els dos alquins, es va sintetitzar seguint el mètode descrit a la bibliografia<sup>33</sup> i que consisteix en la desprotonació del grup hidroxil del 2-pentin-1-ol en presència d'un excés d'hidrur sòdic, seguit de la reacció de l'alcòxid amb l'1-bromo-2-pentí com a agent alquilant i en el si de THF anhidre a temperatura ambient, per a donar el compost 1,6-diínic **1b** amb un 71 % de rendiment (**Esquema 12**).

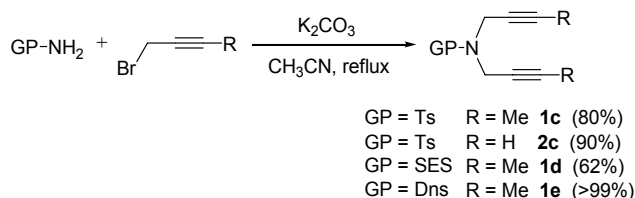


**Esquema 12.** Obtenció del di-(2-pentinil)èter, **1b**.

D'altra banda, es van preparar també les estructures diíniques **1c**, **2c**, **1d** i **1e** contenint diferents unions sulfonamida (*p*-toluensulfonil, SES ó 2-(trimetilsilil)etansulfonil, i dansil ó (5-dimetilamino-1-naftalensulfonil)) a partir de la dialquilació de la corresponent sulfonamida assequible

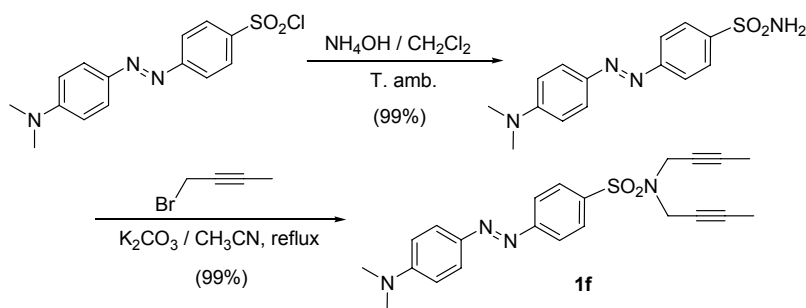
<sup>33</sup> Tanaka, K.; Takeishi, K.; Noguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4586.

comercialment amb 2 equivalents del bromur propargílic corresponent en medi bàsic amb rendiments de bons a excel·lents (**Esquema 13**). Destacar en aquest punt que la introducció del grup dansil es va trobar útil tant per a l'estudi de l'efecte electrònic i estèric del grup d'unió, com per a abordar també la introducció de marcadors cromòfors en els derivats fenilalanina.



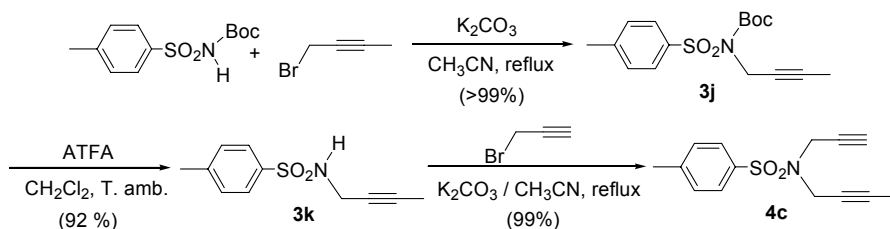
**Esquema 13.** Síntesi de diferents sulfonamides diíniques.

Un altre grup cromòfor que es va voler estudiar juntament amb el dansil va ser el grup dabsil (4-dimetilaminoazobenzen-4'-sulfonil). En aquest cas, la sulfonamida corresponent no és assequible comercialment, de manera que va ser necessària la seva preparació. Així, la síntesi de **1f** es va iniciar amb el tractament del clorur de dabsil, el qual és assequible comercialment, amb hidròxid amònic en el si de diclorometà a temperatura ambient, per a obtenir la 4-dimetilaminoazobenzen-4'-sulfonamida amb un 99 % de rendiment. A continuació es va dialquilar la dabsilamida emprant un excés d'1-bromo-2-butí en presència de carbonat potàssic com a base en el si d'acetonitril a reflux. La sulfonamida diínica **1f** es va obtenir amb un rendiment del 99 % (**Esquema 14**).



**Esquema 14.** Camí sintètic del dií cromòfor **1f**.

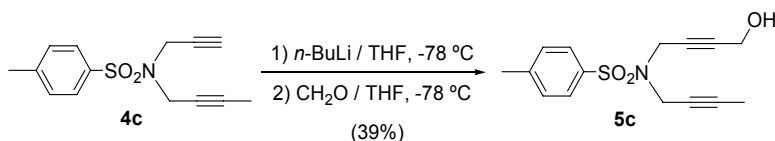
Seguint amb el *linker* N-tosil, es van preparar també diïns asimètrics contenint aquest grup per a l'estudi de la regioselectivitat. La preparació de la *N*-(2-butinil)-*N*-(2-propinil)-(4-metilfenil)sulfonamida **4c** va seguir el camí sintètic detallat a l'**Esquema 15**, que empra el grup protector Boc per tal de poder introduir selectivament les diferents cadenes propargíliques.



**Esquema 15.** Síntesi de la sulfonamida diènica **4c**.

La síntesi s'inicia amb l'alquilació de la *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, mitjançant el tractament amb un lleuger excés d'1-bromo-2-butí amb carbonat potàssic anhidre en el si d'acetonitril a reflux. En les condicions descrites es va aconseguir aïllar l'*N*-(2-butinil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **3j**, amb un rendiment quantitatiu. A continuació es va dur a terme l'eliminació del grup *tert*-butiloxicarbonil de **3j** emprant una mescla 1:1 (v/v) d'àcid trifluoroacètic i clorur de metilè a temperatura ambient, obtenint-se el derivat desprotegit **3k** amb un 92 % de rendiment. El darrer pas de síntesi va consistir en la reacció entre la sulfonamida **3k** i l'1-bromo-2-propí, en presència de carbonat potàssic anhidre com a base i en el si d'acetonitril a reflux. El compost diènic asimètric **4c** es va obtenir amb un 99 % de rendiment.

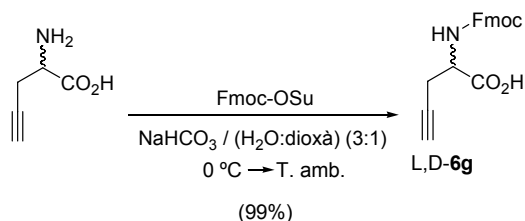
Un altre derivat asimètric que es va preparar va ser el diè **5c**, seguint la síntesi que es mostra a l'**Esquema 16** que consisteix en la desprotonació de l'acetilè terminal del compost **4c** mitjançant una base forta com és el *n*-BuLi en el si de THF anhidre a  $-78^\circ C$  i la posterior reacció amb formaldehid en THF anhidre a  $-78^\circ C$ . D'aquesta manera es va obtenir el compost **5c** amb un 39 % de rendiment.



**Esquema 16.** Preparació de la *N*-(2-propinil)-*N*-(2-propinil-4-ol)-(4-metilfenil)sulfonamida, **5c**.

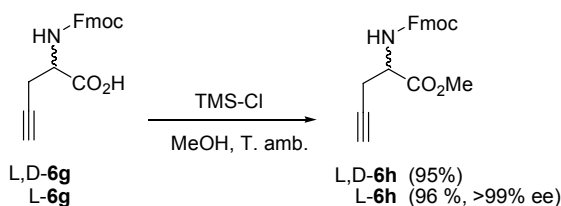
### 3.3.1.2. Síntesi dels aa's de partida

Tot i que la Fmoc-L-propargilglicina és un reactiu assequible comercialment, la seva versió racèmica no ho és, de manera que va ser necessari preparar-la mitjançant la protecció de la L,D-propargilglicina comercial. Aquesta síntesi consisteix en la reacció 1:1 entre l'aminoàcid lliure i la N-(9-fluorenilmetiloxycarboniloxi)succinimida en presència de bicarbonat sòdic com a base i en el si d'una mescla d'aigua:dioxà 3:1 (v/v) de 0 °C a temperatura ambient, per a obtenir la Fmoc-L,D-propargilglicina amb un 99 % de rendiment (**Esquema 17**).



**Esquema 17.** Obtenció de la Fmoc-L,D-propargilglicina, L,D-6g.

D'altra banda, també es van sintetitzar els èster metílics corresponents seguint un mètode descrit a la bibliografia emprat en metilacions d'aminoàcids<sup>34</sup> detallat a l'**Esquema 18**, que consisteix en el tractament de la Fmoc-propargilglicina amb 2 equivalents de clorur de trimetilsilil en el si de metanol a temperatura ambient. Emprant aquestes condicions es van obtenir els respectius derivats L,D-6g i L-6g amb molt bons rendiments.



**Esquema 18.** Metilació de Fmoc-propargilglicines.

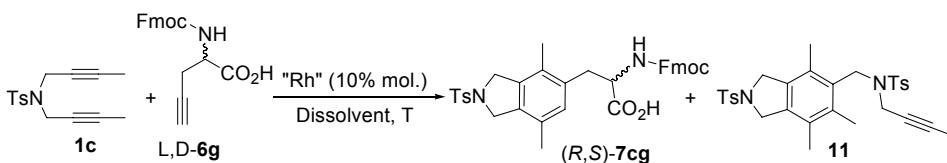
L'excés enantiomèric en el cas de la propargilglicina L-6h es va determinar per anàlisi HPLC emprant una columna quiral Kromasil 100 TBB. D'aquesta manera es va poder comprovar que l'etapa de metilació no afecta a la puresa òptica del centre asimètric.

<sup>34</sup> Li, J.; Sha, Y. *Molecules* **2008**, *13*, 1111.

### 3.3.2. Estudi de les reaccions de cicloaddició [2+2+2] catalitzades per Rh(I) en la síntesi de derivats de la fenilalanina

Per tal d'assolir el principal objectiu plantejat en aquest capítol es va iniciar l'estudi de les reaccions de cicloaddició [2+2+2] catalitzades per Rh(I) començant per la reacció entre diferents diïns simètrics i l'aminoàcid lliure Fmoc-propargilglicina. El primer pas va consistir en buscar les millors condicions de reacció per a l'obtenció dels derivats fenilalanina i es va realitzar emprant com a reacció model la cicloaddició entre la Fmoc-L,D-propargilglicina, L,D-**6g**, i la sulfonamida diínica **1c**. A la **Taula 1** es mostren els resultats obtinguts.

**Taula 1.** Cicloaddicions [2+2+2] catalitzades per Rh(I) de Fmoc-L,D-propargilglicina, L,D-**6g**, amb el dií **1c**.



Entrada	"Rh"	Dissolvent / T (°C)	Temps (h)	Producte majoritari	Rend. (%)
1	[RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	Toluè / 70	24	<b>11</b>	83
2	[RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	Toluè / T. amb.	96	<b>11</b>	79
3	[Rh(COD) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> / BINAP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / reflux	2	<b>11</b>	70
4	[RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	EtOH / reflux	0.5	(R,S)- <b>7cg</b>	94

En un primer intent la reacció es va provar emprant el catalitzador de Wilkinson en el si de toluè a 70 °C. Després de 24 hores de reacció, només es va obtenir el producte **11** provinent de l'homoacoblament del dií, amb un 83 % de rendiment (entrada 1, **Taula 1**). Aquest fet evidenciava una major reactivitat del dií respecte a l'aa propargílic, per la qual cosa es va pensar en disminuir la temperatura de reacció fins a temperatura ambient, tanmateix novament va obtenir-se el derivat **11** (entrada 2, **Taula 1**).

A continuació es va provar com a sistema catalític una mescla del complex de Rh catiònic [Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> amb la fosfina bidentada BINAP en el si de diclorometà, obtenint-se però altra vegada el producte provinent de l'homoacoblament del dií, **11** (entrada 3, **Taula 1**).

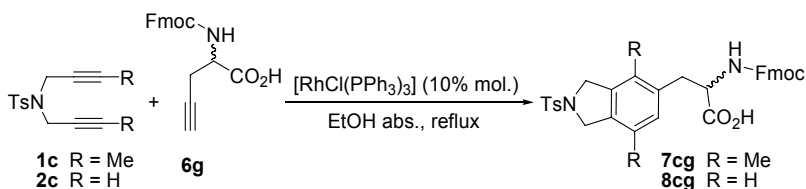
Finalment, quan la reacció es va dur a terme emprant clorotris(trifenilfosfina)rodii(I) en el si d'etanol a reflux la reacció es va donar en tan sols 30 minuts i es va obtenir únicament el derivat



cicloaromatitzat (*R,S*)-**7cg** amb un 94 % de rendiment (entrada 4, **Taula 1**). Per tant, la combinació del catalitzador de Wilkinson en el si d'etanol absolut a reflux van resultar ser les millors condicions trobades per a aquesta reacció.

A partir d'aquí, es van aplicar aquestes condicions de reacció a la síntesi d'altres derivats de la fenilalanina, per reacció entre els diïns **1c** i **2c** amb la Fmoc-propargilglicina racèmica (*L,D*-**6g**) i amb l'enantiomèricament pura (*L*-**6g**). Els resultats obtinguts es mostren a la **Taula 2**.

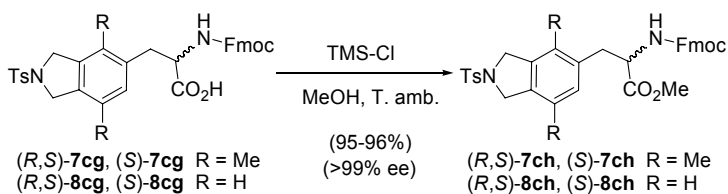
**Taula 2.** Cicloaddicions [2+2+2] catalitzades per Rh(I) com a mètode de preparació de derivats de la fenilalanina.



Entrada	aa	Diï	Temps (h)	Producte	Rend. (%)
1	<i>L</i> - <b>6g</b>	<b>1c</b>	0.5	( <i>S</i> )- <b>7cg</b>	93
2	<i>L,D</i> - <b>6g</b>	<b>2c</b>	2	( <i>R,S</i> )- <b>8cg</b>	93
3	<i>L</i> - <b>6g</b>	<b>2c</b>	2	( <i>S</i> )- <b>8cg</b>	92

Els compostos **7cg-8cg** es van obtenir amb rendiments superiors al 90 %, tot i que van resultar ser extremadament insolubles en els dissolvents orgànics més comuns. Aquest fet va impedir la seva caracterització per RMN, de manera que es van poder identificar només per ESI-MS i IR.

Per tal de millorar-ne la seva solubilitat, es va decidir metilar la funcionalitat àcida mitjançant el tractament d'aquests compostos amb clorur de trimetilsilil en el si de metanol a temperatura ambient. Els èsters metílics corresponents (*R,S*)-**7ch**, (*S*)-**7ch**, (*R,S*)-**8ch** i (*S*)-**8ch** es van obtenir amb bons rendiments (**Esquema 19**) i van poder ser caracteritzats completament mitjançant les seves dades espectroscòpiques. A més, es van analitzar per HPLC quiral, i es va poder comprovar que, pels derivats òpticament actius, no s'havia produït epimerització del centre quiral ni a l'etapa de cicloaddició ni a la metilació.



**Esquema 19.** Preparació dels derivats **7ch-8ch**.

Donat que els compostos **7ch-8ch** resultaren ser més fàcils de manipular que els corresponents àcids carboxílics, es va decidir dur a terme les reaccions de cicloaddició [2+2+2] partint de propargilglicines metilades. En primera instància calia veure si les bones condicions trobades (emprant el catalitzador de Wilkinson en el si d'etanol a reflux) eren vàlides involucrant èsters metílics com a reactius de partida i, en cas afirmatiu, s'estudiaria el rang de substrats aplicables en aquest tipus de reacció.

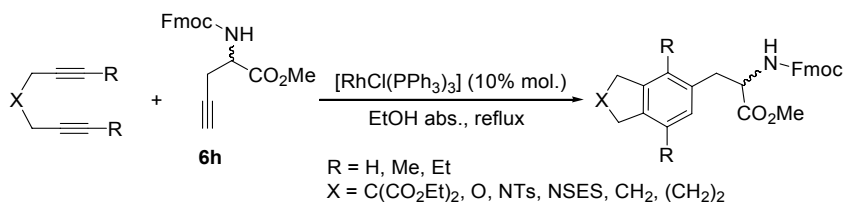
En aquest sentit, el primer pas va ser realitzar les cicloaddicions [2+2+2] a partir dels compostos diínics **1c** i **2c**. Els productes **7ch-8ch** es van obtenir sense canvi significatiu tant en els rendiments com en els temps de reacció (entrades 1-3, **Taula 3**).

A continuació es va estudiar l'abast del procés variant la cadena d'unió dels dos alquins en l'estructura diínica, emprant grups malonats (entrades 5-7, **Taula 3**), un grup èter (entrada 8, **Taula 3**) o unions alifàtiques (entrades 9 i 10, **Taula 3**). També, es va introduir un altre grup sulfonamida, el grup SES, a la cadena d'unió (entrada 4, **Taula 3**), amb la finalitat de poder eliminar-lo fàcil i selectivament<sup>35</sup> *a posteriori*, obrint la porta a un aminoàcid amb una funcionalitat amina lliure a l'estructura bicíclica. A la gran majoria de les cicloaddicions es van obtenir rendiments excel·lents i temps de reacció relativament curts, a excepció de la reacció que parteix de l'1,7-octadií i que condueix a la formació d'un anell de sis membres fusionat, que va resultar ser infructuosa (entrada 10, **Taula 3**).

<sup>35</sup> (a) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3a ed., Green, T. W.; Wuts, P. G. M. ed., Wiley: New York, **1999**, 612.  
 (b) Kocienski, P. J. *Protecting groups*, Enders, D.; Noyori, R.; Trost, B. M. ed., Thieme: New York, **2000**, 554.

### Capítol 3. Síntesi d' $\alpha$ -aminoàcids no naturals *via* cicloaddicions [2+2+2]

**Taula 3.** Síntesi d'èsters metílics derivats de la fenilalanina *via* cicloaddicions [2+2+2] catalitzades per Rh<sup>I</sup>.



Entrada	aa	Dií	X	R	Temps (h)	Producte	Rend. (%)
1	L,D-6h	1c	NTs	Me	1	(R,S)-7ch	97
2	L-6h	1c	NTs	Me	1	(S)-7ch	99 <sup>a</sup>
3	L,D-6h	2c	NTs	H	2	(R,S)-8ch	71
4	L,D-6h	1d	NSES	Me	7	(R,S)-7dh	64
5	L,D-6h	1a	C(CO <sub>2</sub> Et) <sub>2</sub>	Me	1.5	(R,S)-7ah	>99
6	L-6h	1a	C(CO <sub>2</sub> Et) <sub>2</sub>	Me	1.5	(S)-7ah	>99 <sup>a</sup>
7	L,D-6h	2a	C(CO <sub>2</sub> Et) <sub>2</sub>	H	1.5	(R,S)-8ah	90
8	L,D-6h	1b	O	Et	1.5	(R,S)-7bh	84
9	L,D-6h	1,6-heptadií	CH <sub>2</sub>	H	2	(R,S)-8lh	76
10	L,D-6h	1,7-octadií	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	48	(R,S)-8mh	0

<sup>a</sup> ee > 99 % (anàlisi per HPLC quiral).

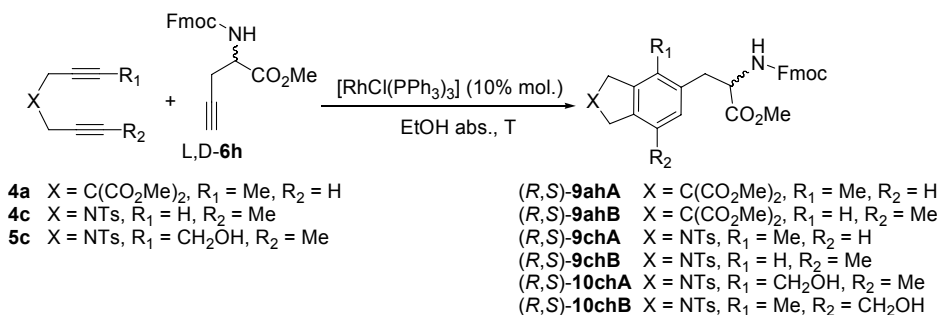
S'ha pogut comprovar, doncs, que la naturalesa del grup X en el component diínic no afecta a l'eficiència del procés, obrint la possibilitat d'introducció de diferents funcionalitats al sistema bicíclic fusionat dels derivats de la fenilalanina. La llargada de la cadena d'unió, però, sí ha influït en la reacció, donat que no ha estat possible la formació d'un anell de sis baules fusionat a l'anell aromàtic.

D'altra banda, cal remarcar que la reacció és eficient tant amb diïns terminals (**2a**, **2c**, i 1,6-heptadií), com amb interns (**1a-1d**), tot i que, per tal d'evitar l'homoacoblament del corresponent dií en el cas dels compostos diínics terminals, donada la seva major reactivitat, és necessària la seva addició lenta sobre la mescla d'aminoàcid i catalitzador. A més, tal i com es va poder comprovar pels derivats (S)-**7ch** i (S)-**7ah** (entrades 2 i 6, **Taula 3**), el procés de cicloaddició no afecta a la puresa òptica del centre asimètric.

És interessant també esmentar que en cap cas ha estat necessari un excés de l'èster metílic de la propargilglicina per tal de dur a terme la reacció, estratègia emprada àmpliament per a minimitzar l'homoacoblament.<sup>2</sup> Les reaccions es van dur a terme amb un lleuger excés del dií, consumint així el reactiu amb més cost econòmic que és l'aminoàcid.

Un cop vista l'eficiència de les reaccions de cicloaddició [2+2+2], es van realitzar també les reaccions a partir de diferents diïns asimètrics que es mostren a continuació (**Taula 4**), per tal d'estudiar la regioselectivitat del procés.

**Taula 4.** Cicloaddicions [2+2+2] catalitzades per Rh(I) a partir de diïns asimètrics.



Entrada	Dií	T	Temps (h)	Producte	Rend. (%)	rel. regioisòmers (A/B) <sup>a</sup>
1	<b>4a</b>	reflux	1	[( <i>R,S</i> )- <b>9ahA</b> + ( <i>R,S</i> )- <b>9ahB</b> ]	>99	1:1.3
2	<b>4c</b>	reflux	2	[( <i>R,S</i> )- <b>9chA</b> + ( <i>R,S</i> )- <b>9chB</b> ]	79	1:1.4
3	<b>5c</b>	reflux	2	( <i>R,S</i> )- <b>10chA</b> , ( <i>R,S</i> )- <b>10chB</b>	>99	1:1.9
4	<b>5c</b>	T. amb.	72	( <i>R,S</i> )- <b>10chA</b> , ( <i>R,S</i> )- <b>10chB</b>	>99	1:3.1

<sup>a</sup> Determinada per espectroscòpia de <sup>1</sup>H-RMN.

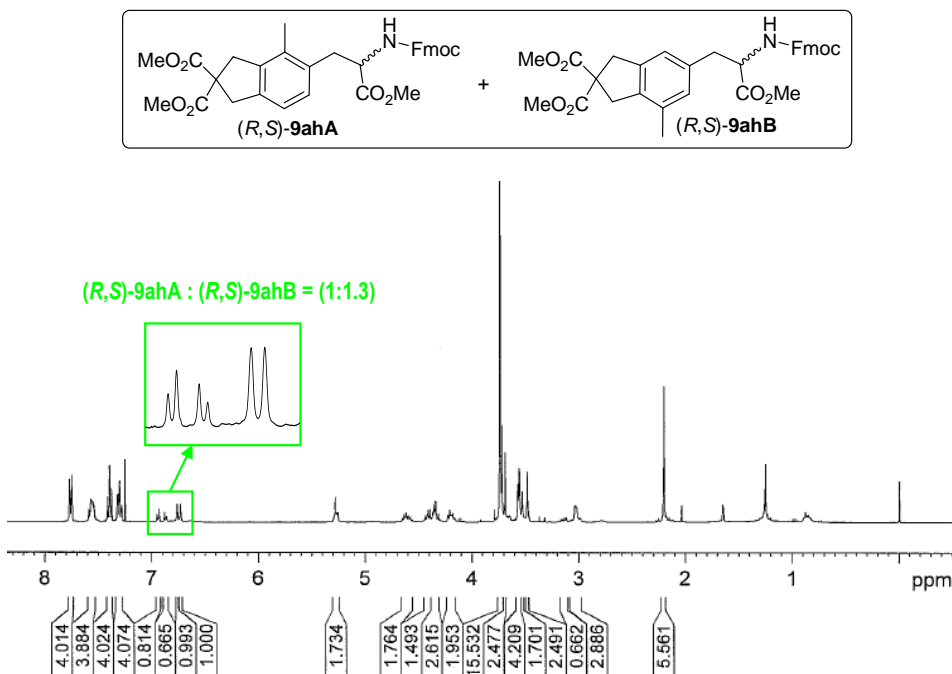
Per a la realització d'aquestes síntesis es van emprar les mateixes condicions de reacció optimitzades i es va realitzar l'addició lenta del dií sobre la mescla d'aa i catalitzador, per tal de minimitzar / suprimir l'homoacoblament del dií.

Es van obtenir rendiments quantitius en tots els casos, variant-se també la naturalesa del grup X en el component diínic, i es va observar de nou que no afecta a l'eficiència de la reacció. Els regioisòmers es van obtenir com a una mescla inseparable i només en el cas de la reacció a partir del dií **5c** (entrades 3 i 4, **Taula 4**), va ser possible la separació de (*R,S*)-**10chA** i (*R,S*)-**10chB** mitjançant cromatografia en columna. Les proporcions regioisomèriques obtingudes van

ser pobres (entrades 1 i 2, **Taula 4**), tot i que es van poder millorar amb la introducció d'un grup  $\text{CH}_2\text{OH}$  (entrada 3, **Taula 4**), fins a triplicar l'obtenció d'un regioisòmer respecte l'altre treballant a temperatura ambient (entrada 4, **Taula 4**).

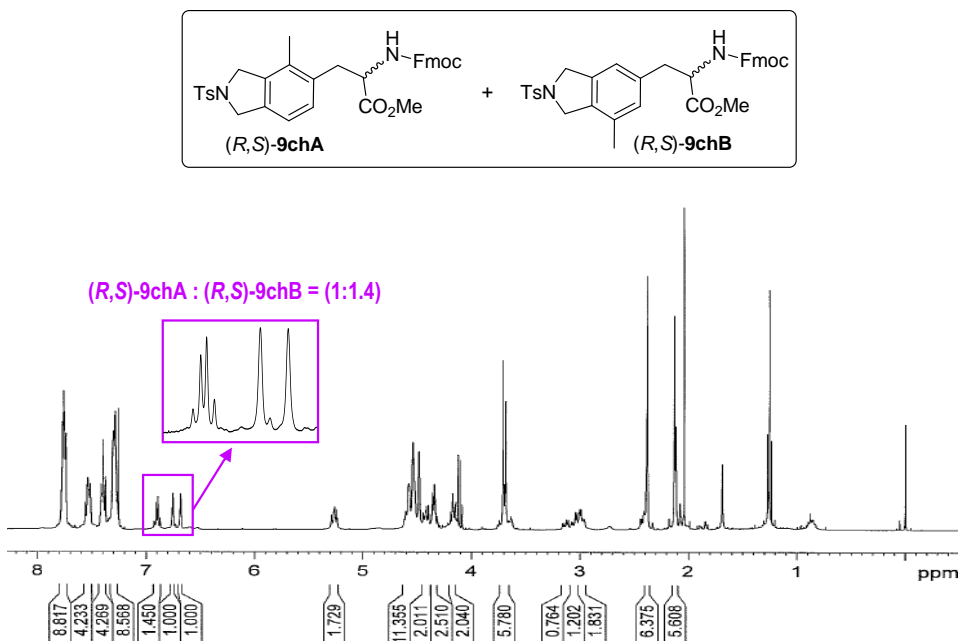
### 3.3.2.1. Estudi estructural dels compostos **9ah**, **9ch** i **10ch**

En el cas de les mescles inseparables obtingudes dels derivats [(*R,S*)-**9ahA** + (*R,S*)-**9ahB**] i [(*R,S*)-**9chA** + (*R,S*)-**9chB**] es va emprar l'espectroscopia de  $^1\text{H}$ -RMN per tal de realitzar la identificació dels compostos formats i calcular-ne la relació regioisomèrica. Aprofitant el fet que tots els compostos tenen dos hidrògens en l'anell aromàtic format en la cicloaddició [2+2+2] i que surten a la regió  $\delta \sim 6.5\text{-}7$  ppm de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN on no interfereix cap altre senyal de la molècula, va resultar fàcil identificar els senyals corresponents al regioisòmer de tipus **A**, on els hidrògens estan en *orto*, així com els de l'isòmer de tipus **B**, on els dos hidrògens es troben en *meta*. A continuació es mostren els respectius espectres de  $^1\text{H}$ -RMN de les mescles obtingudes (**Figura 2** i **Figura 3**).



**Figura 2.** Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN dels compostos [(*R,S*)-**9ahA** + (*R,S*)-**9ahB**].

En els derivats [(*R,S*)-**9ahA** + (*R,S*)-**9ahB**] (**Figura 2**), s'observen els dos singlets a  $\delta = 6.73$  ppm i a  $\delta = 6.76$  ppm corresponents als hidrògens de l'anell aromàtic en *meta* del compost (*R,S*)-**9ahB** i els dos doblets a  $\delta = 6.87$  ppm i a  $\delta = 6.93$  ppm dels hidrògens en *orto* del compost (*R,S*)-**9ahA**. A partir de les integracions d'aquests senyals s'obté una relació de regioisòmers (1:1.3), on l'isòmer majoritari correspon al derivat de la fenilalanina (*R,S*)-**9ahB** (hidrògens en *meta*).



**Figura 3.** Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de [(*R,S*)-**9chA** + (*R,S*)-**9chB**].

Quan es parteix del dií **4c** en la síntesi de [(*R,S*)-**9chA** + (*R,S*)-**9chB**] (**Figura 3**), com en el cas anterior, s'observen els dos singlets a  $\delta = 6.68$  ppm i a  $\delta = 6.75$  ppm corresponents al derivat (*R,S*)-**9chB** i els dos doblets a  $\delta = 6.88$  ppm i a  $\delta = 6.91$  ppm del compost (*R,S*)-**9chA**. De la mateixa manera es va obtenir una relació entre regioisòmers de (1:1.4), on l'isòmer majoritari correspon al derivat fenilalanina (*R,S*)-**9chB** (hidrògens en *meta*).

Pel cas dels compostos (*R,S*)-**10chA** i (*R,S*)-**10chB**, les relacions regioisomèriques es van calcular també mitjançant  $^1\text{H}$ -RMN de la mescla dels dos compostos (**Figura 4** i **Figura 5**) i, com s'ha comentat anteriorment, es va realitzar la seva separació posterior mitjançant cromatografia en columna.

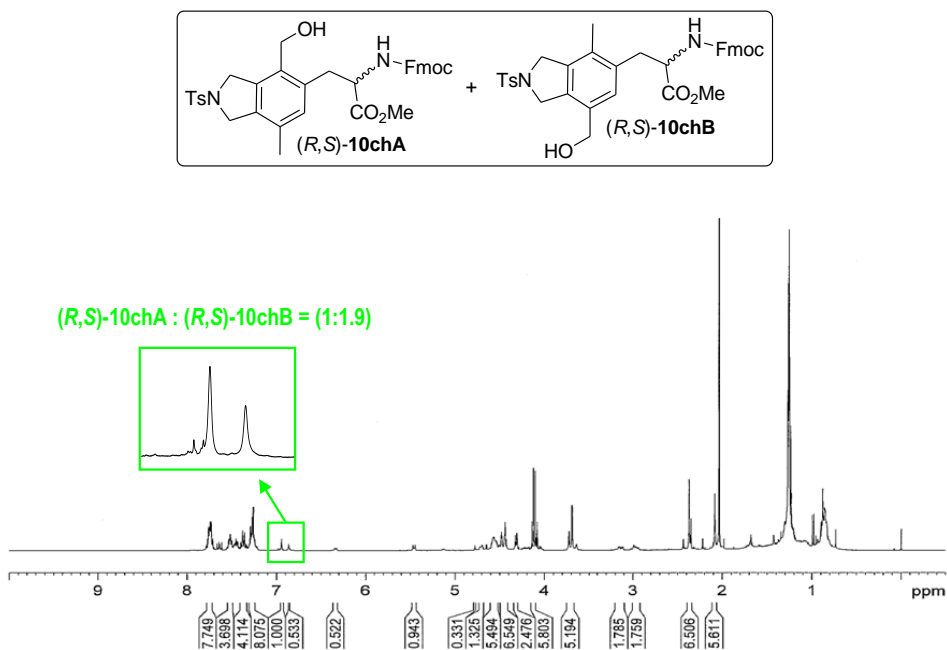


Figura 4. Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de  $[(R,S)$ -10chA +  $(R,S)$ -10chB] quan la reacció es realitza a reflux.

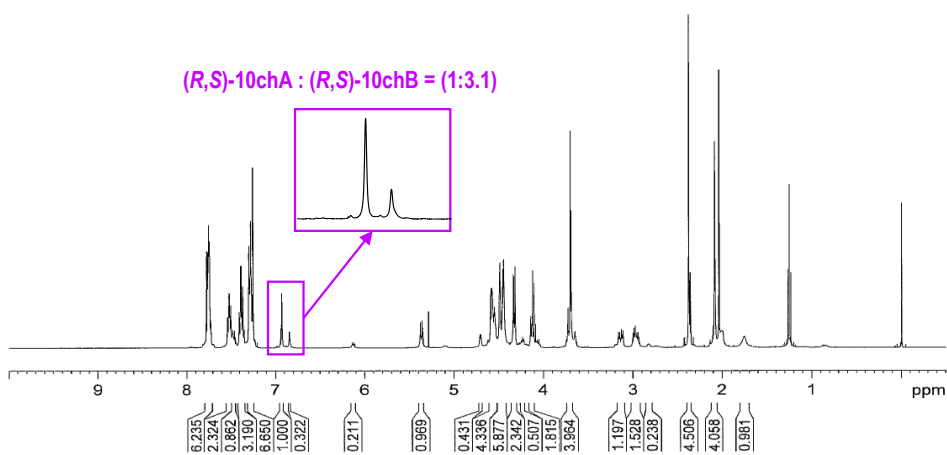
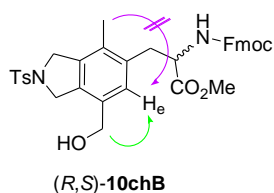


Figura 5. Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de  $[(R,S)$ -10chA +  $(R,S)$ -10chB] quan la reacció es realitza a T. amb.

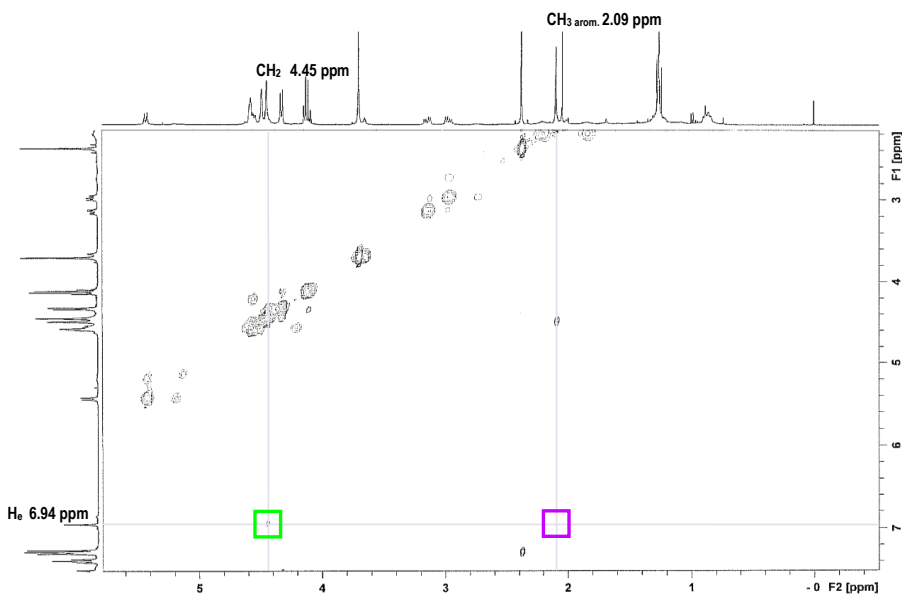
En aquest cas l'anell aromàtic format té només un hidrogen, de manera que a l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN s'observa un singlet per a cada regioisòmer. Així, a partir de les integracions dels dos singlets es van calcular les relacions regioisomèriques, obtenint-se que quan la reacció es duu a terme a reflux d'etanol la proporció entre regioisòmers correspon a (1:1.9) i realitzant-la a temperatura ambient aquesta proporció augmenta a (1:3.1).

Tanmateix, per tal d'assignar quin era cadascun dels regioisòmers va ser necessari dur a terme experiments bidimensionals NOESY en les mostres aïllades.

En realitzar l'espectre NOESY de l'isòmer majoritari (**Figura 7**) es va observar que l'únic protó aromàtic de l'anell benzènic format en la cicloaddició [2+2+2] ( $H_e$ ) no dona efecte NOE amb el metil però sí amb el metilè del residu alcohol a  $\delta = 4.45$  ppm, confirmant així que  $H_e$  es troba en *orto* amb aquest últim grup. Aquests fets van permetre assignar aquest regioisòmer a l'estructura (*R,S*)-**10chB** de la **Figura 6**.



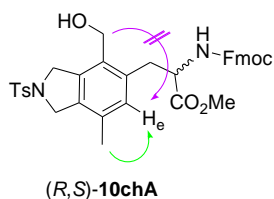
**Figura 6.** Interaccions d' $H_e$  en el compost (*R,S*)-**10chB**.



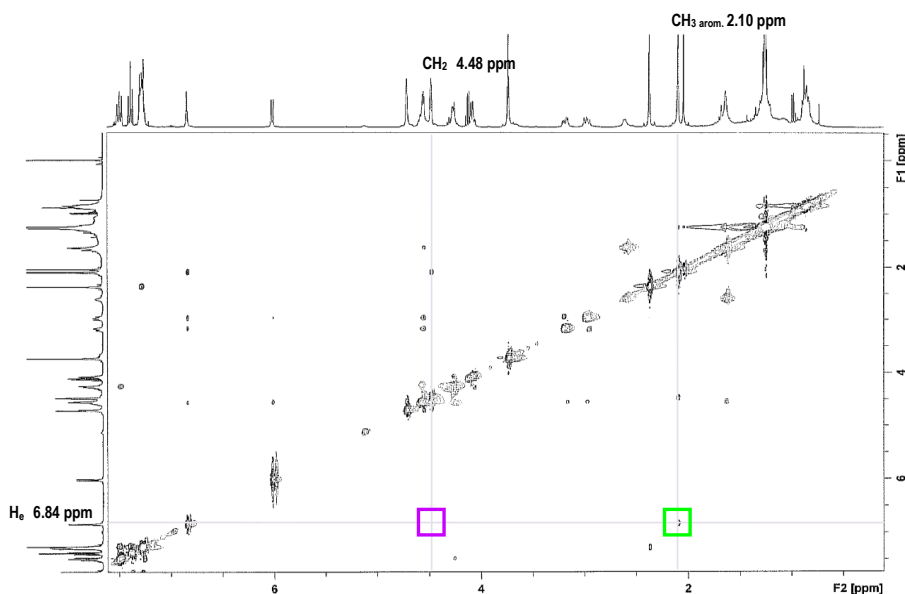
**Figura 7.** Espectre 2D NOESY del compost (*R,S*)-**10chB**.

L'espectre NOESY del regioisòmer minoritari (**Figura 9**), pel contrari, va mostrar efecte NOE del protó aromàtic  $H_e$  ( $\delta = 6.84$  ppm) amb els protons del metil aromàtic a  $\delta = 2.10$  ppm i no amb el metilè a  $\delta = 4.48$  ppm, confirmant així que  $H_e$  es troba en *orto* amb el metil i fou per tant assignat a l'estructura (*R,S*)-**10chA** de la **Figura 8**.





**Figura 8.** Interaccions d' $H_e$  en el compost (R,S)-10chA

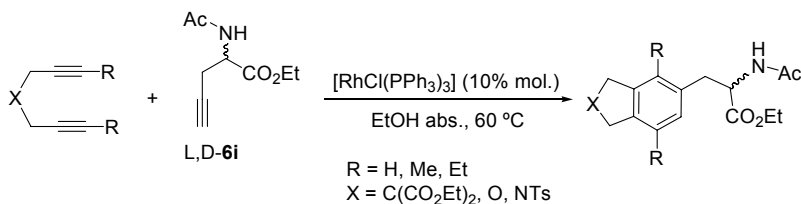


**Figura 9.** Espectre 2D NOESY del compost (R,S)-10chA.

### 3.3.2.2. Estudi de l'efecte del canvi de grup protector de la propargilglicina en les reaccions de cicloaddició [2+2+2] en la síntesi de derivats de la fenilalanina

Un altre aspecte que es va considerar important a estudiar va ser l'efecte del canvi de grups protectors en el residu aminoàcid de partida en aquest tipus de reaccions. A banda d'un punt de vista metodològic, es va tenir en compte també que una possible aplicació d'aquestes cicloaddicions podia ser la síntesi peptídica on l'elecció dels grups protectors de l'aminoàcid és un punt d'especial interès. En aquest sentit, es va dur a terme la síntesi de derivats de la fenilalanina anàlegs als anteriors a partir de l'èster etílic de l'*N*- $\alpha$ -(acetil)-L,D-propargilglicina, L,D-6i, assequible comercialment.

Taula 5. Preparació de derivats fenilalanina a partir de L,D-6i.



Entrada	Dii	X	R	Temps (h)	Producte	Rend. (%)
1	<b>1c</b>	NTs	Me	2	( <i>R,S</i> )- <b>7ci</b>	99
2	<b>2c</b>	NTs	H	3	( <i>R,S</i> )- <b>8ci</b>	64 <sup>a</sup>
3	<b>1a</b>	C(CO <sub>2</sub> Et) <sub>2</sub>	Me	1	( <i>R,S</i> )- <b>7ai</b>	>99
4	<b>2a</b>	C(CO <sub>2</sub> Et) <sub>2</sub>	H	2	( <i>R,S</i> )- <b>8ai</b>	92
5	<b>1b</b>	O	Et	3	( <i>R,S</i> )- <b>7bi</b>	88
6	Dipropargil èter	O	H	24	( <i>R,S</i> )- <b>8bi</b>	48 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Determinat per espectroscopia de <sup>1</sup>H-RMN.

Les condicions de reacció emprades van ser les mateixes que en els estudis previs, tot i que, en aquest cas les reaccions es van donar de manera efectiva fins i tot a 60 °C sense observar-se cap tendència diferent als casos anteriors en quant a rendiments. D'aquesta manera es va poder comprovar que ni la naturalesa ni el tamany del grup protector afecten a aquest tipus de reacció.

Val a dir, però, que el desavantatge principal que presenten aquests productes, en comparació amb els seus anàlegs Fmoc-protegits, és la dificultat en la purificació mitjançant cromatografia en columna. Per una part, donat que pràcticament no revelen a l'UV i cal un revelat amb dissolució de permanganat potàssic al 5 %, presenten una major dificultat en la seva detecció. D'altra banda, resulten ser força més polars que els corresponents derivats Fmoc, quedant molt més retinguts, per la qual cosa es fa difícil la seva separació de l'òxid de trifenilfosfina (subproducte provinent de l'oxidació de les fosfines del catalitzador de Wilkinson). És per aquest últim motiu pel qual el rendiment dels compostos (*R,S*)-**8ci** i (*R,S*)-**8bi** es van haver de calcular mitjançant integració de <sup>1</sup>H-RMN (entrades 2 i 6, **Taula 5**), doncs va ser impossible separar completament l'òxid de trifenilfosfina del producte final.

### 3.3.2.3. Incorporació de cromòfors als derivats de la fenilalanina *via* cicloaddicions [2+2+2]

En els darrers anys, el marcatge fluorescent de biomolècules<sup>36</sup> ha despertat un gran interès, donat el notable progrés que s'ha dut a terme en les tècniques de detecció basades en fluorescència. Mentre que moltes de les aplicacions fluorescents estan basades en la utilització de fluoròfors intrínsecs, el desenvolupament de nous fluoròfors extrínsecs és encara un element essencial per al disseny de noves etiquetes fluorescents.

Són nombrosos els grups cromòfors emprats com a marcadors, entre ells destacar els derivats sulfonil. El grup dansil (5-dimetilamino-1-naftalensulfonil) és comunament emprat com a sonda fluorescent donat el bon rendiment quàntic que presenta i, pel fet que la seva emissió de fluorescència és molt sensible a la polaritat del medi.<sup>37</sup> D'altra banda, el grup dabsil (4-dimetilaminoazobenzen-4'-sulfonil) és un altre cromòfor amb gran utilitat com a marcador de biomolècules<sup>38</sup> i ha mostrat ser un *quencher* molt efectiu<sup>39</sup> acoblat amb diversos fluoròfors entre els quals s'inclou el grup dansil.<sup>40</sup> Tots dos grups cromòfors han estat introduïts en aminoàcids i han resultat ser estables a reactius emprats en la desprotecció de pèptids preparats emprant la síntesi Fmoc.<sup>41</sup>

La incorporació d'aminoàcids fluorescents no naturals en proteïnes és una eina molt útil per a l'anàlisi estructural de proteïnes i l'estudi de la seva funció i interaccions amb substrats.<sup>42</sup> Un exemple és el descrit per Hohsaka, Sisido i col·l.<sup>43</sup> en el que es realitza la incorporació de diferents derivats aa's dansilats en la proteïna estreptavidina. La inclusió dels aminoàcids fluorescents es va dur a terme genèticament i de manera controlada en diferents llocs específics de la proteïna, representant el primer exemple d'introducció eficient de dansil-aminoàcids en estructures proteiques. A la **Figura 10** es mostra la predicció de l'estructura de l'apo-estreptavidina contenint el compost **2,6-dnsAF** (l'aa incorporat més eficientment) en una posició específica de la proteïna.

---

<sup>36</sup> Per articles de revisió, veure: (a) Jing, C.; Cornish, V. W. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 784. (b) Gonçalves, M.S.T. *Chem.Rev.* **2009**, *109*, 190.

<sup>37</sup> Li, Y.-H.; Chan, L.-M.; Tyer, L.; Moody, R. T.; Himel, C. M.; Hercules, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3118.

<sup>38</sup> Zaramella, A.; Conti, N.; Cin, M. D.; Paio, A.; Seneci, P.; Gehanne, S. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 410.

<sup>39</sup> Tang, X.; Dmochowski, I. *J. Org. Lett.* **2005**, *7*, 279.

<sup>40</sup> Ternon, M.; Díaz-Mochón, J. J.; Belsom, A.; Bradley, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8721.

<sup>41</sup> Haugland, R. P.; Spence, M. T. Z.; Johnson, I. D.; Basey, A. *The Handbook: A Guide to Fluorescent Probes and Labeling Technologies*, **2005**, 10th ed., Molecular Probes, Eugene, OR.

<sup>42</sup> Katritzky, A. R.; Narindoshvili, T. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 627.

<sup>43</sup> Hohsaka, T.; Muranaka, N.; Komiyama, C.; Matsui, K.; Takaura, S.; Abe, R.; Murakami, H.; Sisido, M. *FEBS Lett.* **2004**, *560*, 173.

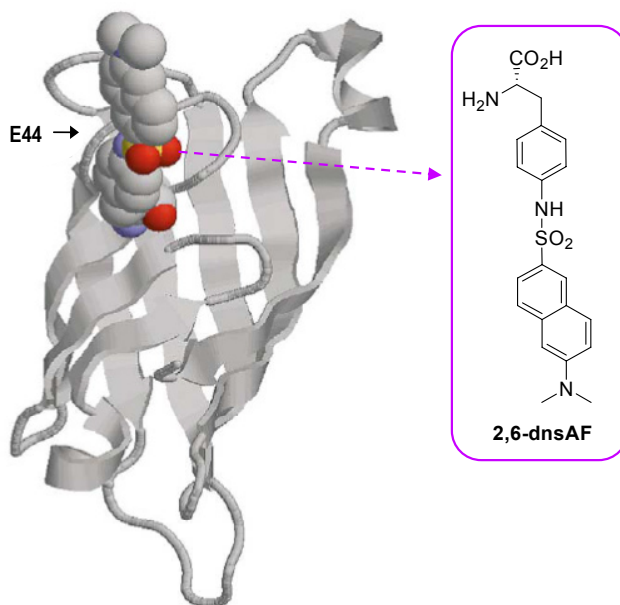


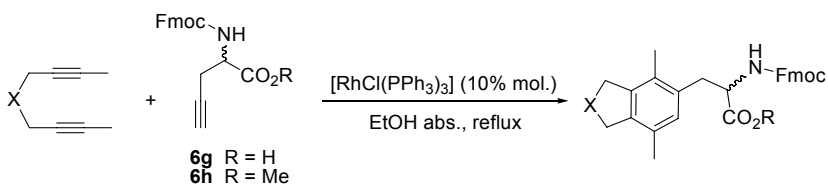
Figura 10. Predicció de l'apo-estreptavidina contenint el **2,6-dnsAF** en la posició **E44**.

Tot i que els mètodes bioquímics *in vitro* i *in vivo* per a la inclusió d'aa's no naturals en proteïnes ja han estat desenvolupats satisfactòriament,<sup>44</sup> la síntesi senzilla d'aminoàcids que continguin determinats grups cromòfors i que posseïxin propietats espectroscòpiques fetes a mida és encara un aspecte important a resoldre.

En aquest sentit, vam pensar que la reacció de cicloaddició [2+2+2] podria ser una eina sintètica eficaç per a la preparació de derivats de la fenilalanina luminescents, de manera que el darrer objectiu plantejat en aquest capítol va consistir en veure si la metodologia desenvolupada era aplicable a la incorporació de marcadors cromòfors (dansil i dabsil) als aa's preparats mitjançant reaccions de cicloaddició [2+2+2]. A la **Taula 6** es mostren els resultats obtinguts.

<sup>44</sup> (a) Lee, H. S.; Guo, J.; Lemke, E. A.; Dimla, R. D.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12921. (b) Hohsaka, T.; Sisido, M. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 809.

**Taula 6.** Obtenció d'aa's cromòfors mitjançant reaccions de cicloaddició [2+2+2].

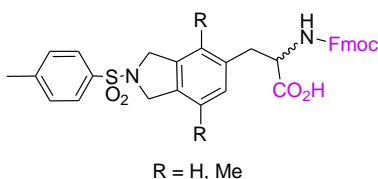


Entrada	aa	Dii	X	R	Temps (h)	Producte	Rend. (%)
1	L,D- <b>6g</b>	<b>1e</b>	NDns	H	1	(R,S)- <b>7eg</b>	97
2	L- <b>6g</b>	<b>1e</b>	NDns	H	1	(S)- <b>7eg</b>	96
3	L- <b>6g</b>	<b>1f</b>	NDbs	H	2	(S)- <b>7fg</b>	98
4	L,D- <b>6h</b>	<b>1e</b>	NDns	Me	2	(R,S)- <b>7eh</b>	98
5	L,D- <b>6h</b>	<b>1f</b>	NDbs	Me	2	(R,S)- <b>7fh</b>	97

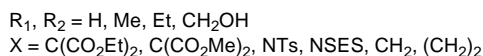
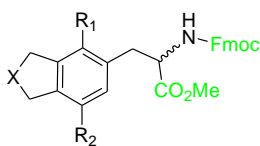
Els compostos tipus **7e** i **7f** es van sintetitzar satisfactòriament amb molt bons rendiments i en temps de reacció curts, de manera que es va poder comprovar que aquest procediment obre la porta a una nova via d'obtenció de nous derivats de la fenilalanina no naturals i amb propietats luminescents. És interessant esmentar que els productes a partir de la reacció amb la Fmoc-propargilglicina amb la funció àcid lliure (entrades 1-3, **Taula 6**) van resultar ser més solubles que els anàlegs preparats a l'apartat 3.3.2. possibilitant, així, la seva caracterització mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals.

### 3.4. Conclusions

- ✓ S'han preparat satisfactòriament els aa's aromàtics bicíclics fusionats (*R,S*)-**7cg**, (*S*)-**7cg**, (*R,S*)-**8cg** i (*S*)-**8cg** amb rendiments del 94%, 93%, 93% i 92%, respectivament. Donada la seva insolubilitat, no s'ha pogut realitzar la seva caracterització per RMN i només s'han identificat per ESI-MS i IR. Per tal de millorar-ne la seva solubilitat, s'ha metilat la funcionalitat àcida dels compostos aïllats, obtenint-se els derivats èsters metílics corresponents (*R,S*)-**7ch**, (*S*)-**7ch**, (*R,S*)-**8ch** i (*S*)-**8ch**, els quals s'han caracteritzat completament. Finalment, s'ha vist que el centre estereogènic ha mostrat ser configuracionalment estable sota les condicions de reacció aplicades tant en el procés de metilació com en el de cicloaddició.

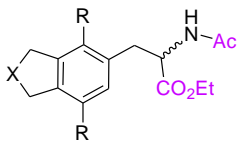


- ✓ S'han sintetitzat amb rendiments excel·lents els derivats fenilalanina **7ah-10ch** a partir de la reacció de diferents diïns amb l'èster metílic de l'aminoàcid Fmoc-propargilglicina. En el cas de les reaccions a partir de diïns asimètrics, les proporcions regioisomèriques han estat moderades. S'ha comprovat que la naturalesa del grup X en el component diínic no afecta a l'eficiència del procés, tot i que la llargada de la cadena d'unió sí influeix, donat que no ha estat possible la formació d'un anell de sis baules fusionat a l'anell aromàtic. La reacció és eficient tant amb diïns terminals com substituïts i, per tal d'evitar l'homoacoblament del corresponent dií, en el cas de diïns terminals, és necessària la seva addició lenta sobre la mescla d'aminoàcid i catalitzador. En cap cas, però, ha estat necessari un excés de propargilglicina metil èster, a diferència dels exemples descrits a la bibliografia.<sup>2</sup>



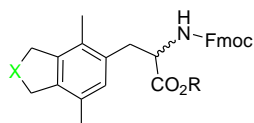
- ✓ S'ha estudiat l'efecte del canvi de grup protector de la propargilglicina en les reaccions de cicloaddició [2+2+2] en la síntesi de derivats de la fenilalanina, canviant el grup Fmoc pel grup acetil i l'èster metílic per etílic. S'han preparat els compostos **7ai-8ci** amb rendiments de bons

a excel·lents, anàlogament als resultats anteriors, i s'ha comprovat que ni la naturalesa ni el tamany del grup protector afecten al procés de cicloaddició.



R = H, Me, Et  
X = C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>, O, NTs

- ✓ S'ha demostrat que la metodologia desenvolupada és aplicable a la introducció de marcadors cromòfors mitjançant la síntesi dels compostos (*R,S*)-**7eg**, (*S*)-**7eg**, (*S*)-**7fg**, (*R,S*)-**7eh** i (*R,S*)-**7fh**, els quals s'han obtingut amb rendiments superiors al 95 %. Els productes amb la funció àcid lliure **7eg-7fg** han augmentat considerablement la seva solubilitat, en comparació amb els anàlegs preparats a l'apartat 3.3.2., possibilitant, així, la seva caracterització mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals.



R = H, Me  
X = NDns, NDbs

## 3.5. Part experimental

### 3.5.1. Consideracions generals

A continuació es descriuen les característiques de les tècniques i de cadascun dels instruments emprats per a l'enregistrament dels espectres i l'obtenció de dades físico-químiques, així com els materials emprats durant la següent part experimental.

#### **ESPECTROSCOPIA:**

**Espectroscopia de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN):** Els espectres s'han enregistrat als *Serveis Tècnics de Recerca de la Universitat de Girona* en els següents aparells: Bruker DPX-200 ( $^1\text{H}$  (200 MHz) i  $^{13}\text{C}$  (50 MHz)), Bruker Avance III 400 ( $^1\text{H}$  (400 MHz) i  $^{13}\text{C}$  (100 MHz)), o bé, Bruker DPX-300 ( $^1\text{H}$  (300 MHz) i  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)). A la gran majoria dels espectres realitzats s'ha emprat  $\text{CDCl}_3$  com a dissolvent i TMS com a referència interna.

**Espectroscopia d'Infraroig (IR):** Els espectres d'infraroig s'han registrat al *Departament de Química de la Universitat de Girona* en un espectrofotòmetre model Mattson-Galaxy Satellite FT-IR amb transformada de Fourier, emprant el sistema MKII Golden Gate Single reflection ATR com a accessori de mostreig; i al *Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona* en un espectrofotòmetre Bruker Tensor 27 amb el mateix sistema anterior de mostreig.

#### **ESPECTROMETRIA:**

**Espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS):** S'ha realitzat als *Serveis Tècnics de Recerca de la Universitat de Girona* emprant un espectròmetre de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS) de baixa resolució amb trampa iònica i equipat amb font de ionització d'*electrospray* 6000 ESI ion Trap LC/MS de la marca Bruker Daltonics. Els espectres d'alta resolució (**ESI-HRMS**) s'han enregistrat a la *Unidad de Nuevos Materiales Orgánicos del Instituto Ciencias de Materiales de Aragón, Universidad de Zaragoza* emprant un espectròmetre Bruker MicroTof-Q.

#### **CROMATOGRAFIA:**

**Cromatografia en capa prima (CCP):** S'ha realitzat en cromatofolis Alugram Sil G/UV254 de 0.20 mm de gruix.

**Cromatografia en columna:** S'ha emprat gel de sílice SDS amb un tamany de partícula de 35-70  $\mu\text{m}$ .



**Cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC):** Els anàlisis per HPLC s'han realitzat emprant una columna Kromasil 100 TBB, 4.6 x 250 mm, 5 μm, en un aparell Spectra System Thermo (Shimadzu) equipat amb connector SN4000, desgasificador SCM1000, bomba P2000 i detector UV6000LP amb bucle de 20 μL.

**ANÀLISI ELEMENTAL (AE):**

S'han realitzat als *Servizos de Apoio á Investigación (S.A.I.)* de la *Universidade da Coruña* mitjançant un analitzador elemental *FlashEA1112* de la marca *ThermoFinnigan*; i als *Serveis Tècnics de Recerca de la Universitat de Girona* emprant analitzador elemental *Perkin Elmer* model 2400.

**PUNTS DE FUSIÓ (P.f.):**

S'han mesurat amb un aparell SMP10 de la marca Stuart, i en cap cas han estat corregits.

**ROTACIÓ ESPECÍFICA ([α]<sup>20</sup><sub>D</sub>):**

Les rotacions específiques s'han calculat a partir de la fórmula:

$$[\alpha]^{20}_D = (\alpha_{\text{mesurada}} * 100) / (c * l)$$

on α = valor mesurat amb el polarímetre  
l = 0.05 (dm), correspon al camí òptic.  
c = concentració de la mostra (g/100 mL).  
D = línia D del sodi (λ = 589 nm).

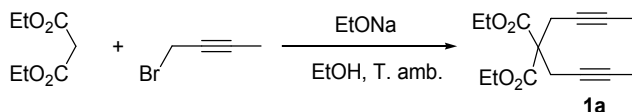
Els valors de α s'han mesurat al *Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona* mitjançant un polarímetre *Propol Automatischer* de la marca *Dr. Kernchew*, emprant una cubeta de 0.05 dm de camí òptic i una làmpada de sodi.

**Materials:**

Si no es detalla la seva preparació, els materials han estat obtinguts a partir de proveïdors comercials i emprats sense prèvia purificació. Totes les reaccions que requereixen condicions anhidres s'han dut a terme amb material de vidre prèviament assecat a l'estufa i sota atmosfera inert de nitrogen. El diclorometà i el THF s'han desgasificat i anhidritzat sota nitrogen mitjançant columnes de purificació de dissolvent (MBraun, SPS-800). El toluè s'ha destil·lat sota nitrogen amb sodi com a agent assecant. Els dissolvents s'han destil·lat a pressió reduïda amb rotavapor.

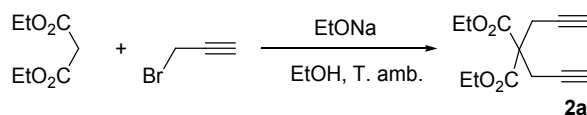
### 3.5.2. Obtenció de productes de partida

#### 3.5.2.1. Preparació del 2,2-bis(2-butinil)propan-1,3-dioat de dietil, **1a**.



En un baló de tres boques de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i tub de clorur càlcic, s'introdueixen 30 mL d'etanol absolut i, a continuació, s'hi afegeixen lentament 0.21 g (9.13 mmol) de sodi finament dividit. La mescla s'agita a temperatura ambient fins a total dissolució. Tot seguit s'hi addicionen 0.5 mL (3.29 mmol) de malonat de dietil i, transcorreguts 5 minuts, s'hi addicionen 0.76 mL (8.41 mmol) de 1-bromo-2-butí. El seguiment de la reacció es fa per cromatografia en capa prima (CCP) i transcorreguda 1 hora i mitja es dona per finalitzada. A continuació s'hi afegeix 1 mL d'aigua i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. Tot seguit es transfereix el cru de reacció a un embut de decantació, s'hi afegeixen 20 mL d'acetat d'etil i es fan rentats successius de la fase orgànica resultant amb aigua (2 x 10 mL) i solució aquosa saturada de clorur sòdic (2 x 10 mL). Es separa la fase orgànica, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 0.73 g (94 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 2,2-bis(2-butinil)propan-1,3-dioat de dietil, **1a**. **Fórmula molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>; **PM:** 264.32 g/mol; **P.f.:** 41-42 °C; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 2983, 1729; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.75 (t, J = 2.6 Hz, 6H), 2.89 (q, J = 2.6 Hz, 4H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 4H); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 3.4, 13.9, 22.8, 56.9, 61.6, 73.2, 78.7, 169.2; **ESI-MS (m/z):** 265 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 3.5.2.2. Preparació del 2,2-bis(2-propinil)propan-1,3-dioat de dietil, **2a**.



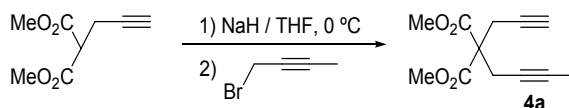
Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **1a** (apartat 3.5.2.1.) amb les següents condicions específiques:

- Malonat de dietil: 0.5 mL (3.29 mmol)
- EtOH abs.: 30 mL
- 1-Bromo-2-propí: 0.91 mL (8.17 mmol)
- Temps de reacció: 1 hora i 30 min.
- Na: 0.21 g (9.13 mmol)

S'obtenen 0.57 g (73 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 2,2-bis(2-propinil)propan-1,3-dioat de dietil, **2a**. **Fórmula molecular:**

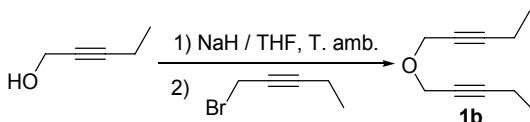
$C_{13}H_{16}O_4$ ; **PM:** 236.26 g/mol; **P.f.:** 49-50 °C; **IR (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ):** 3269, 2923, 1724;  **$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 2.03 (t,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 2.99 (d,  $J = 2.6$  Hz, 4H), 4.23 (q,  $J = 7.2$  Hz, 4H);  **$^{13}C$ -RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):** 14.0, 22.5, 56.2, 62.0, 71.6, 78.4, 168.5; **ESI-MS ( $m/z$ ):** 237  $[M+H]^+$ .

### 3.5.2.3. Preparació del 2-(2-butinil)-2-(2-propinil)propan-1,3-dioat de dimetil, **4a**.

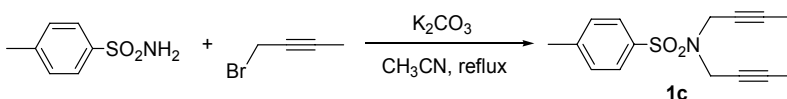


En un baló dues boques de 25 mL de capacitat i proveït d'agitació magnètica, s'introdueixen 0.30 g (7.53 mmol) d'hidrur sòdic en oli mineral i es desgasifica el sistema, es renta el sòlid amb hexà anhidre (3 x 10 mL) i s'asseca a la línia de buit. Tot seguit es deixa sota atmosfera inert de nitrogen i s'hi addicionen 10 mL de THF anhidre. A continuació s'hi afegeixen 1.00 mL (6.25 mmol) de 2-(2-propinil)propan-1,3-dioat de dimetil i es refreda a 0 °C. Transcorreguts 30 minuts s'hi afegeixen 0.68 mL (7.46 mmol) de 1-bromo-2-butí. El seguiment de la reacció es fa per cromatografia en capa prima (CCP) i transcorregudes 2 hores es dona per finalitzada. Tot seguit es transfereix el cru de reacció a un embut de decantació, s'hi afegeixen 10 mL d'àcid clorhídric 1N i es fan rentats successius de la fase aquosa resultant amb diclorometà (3 x 10 mL). Es separa la fase orgànica, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu oliós obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant una mescla de diclorometà i hexà (8:2). S'obtenen 1.38 g (99 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 2-(2-butinil)-2-(2-propinil)propan-1,3-dioat de dimetil,<sup>45</sup> **4a**. **Fórmula molecular:**  $C_{12}H_{14}O_4$ ; **PM:** 222.24 g/mol; **P.f.:** 67-68 °C; **IR (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ ):** 3291, 2956, 1727, 1203;  **$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.76 (t,  $J = 2.4$  Hz, 3H), 1.76 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 2.93 (q,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 2.98 (d,  $J = 2.8$  Hz, 2H), 3.76 (s, 6H);  **$^{13}C$ -RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm):** 3.4, 22.6, 23.0, 53.0, 56.7, 71.4, 72.7, 78.6, 79.2, 169.3; **ESI-MS ( $m/z$ ):** 223  $[M+H]^+$ .

<sup>45</sup> Kezuka, S.; Tanaka, S.; Ohe, T.; Nakaya, Y.; Takeuchi, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 543.

**3.5.2.4. Preparació del di-(2-pentini)èter, 1b.**


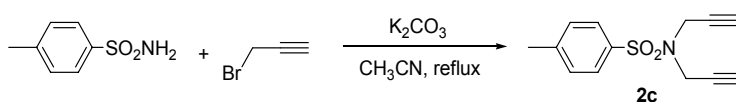
En un baló dues boques de 100 mL de capacitat i proveït d'agitació magnètica, s'introdueixen 0.85 g (21.3 mmol) d'hidrur sòdic en oli mineral i es desgasifica el sistema, es renta el sòlid amb hexà anhidre (3 x 10 mL) i s'asseca a la línia de buit. Tot seguit es deixa sota atmosfera inert de nitrogen i s'hi addicionen 20 mL de THF anhidre. A continuació s'hi afegeixen 0.88 mL (9.30 mmol) de 2-pentín-1-ol i, transcorreguts 30 minuts, s'hi afegeixen 1.16 mL (11.40 mmol) de 1-bromo-2-pentí. El seguiment de la reacció es fa per cromatografia en capa prima (CCP) i transcorregudes 2 hores es dona per finalitzada. Tot seguit es transfereix el cru de reacció a un embut de decantació, s'hi afegeixen 20 mL d'èter dietílic i es fan rentats successius de la fase orgànica resultant amb aigua (2 x 10 mL) i solució aquosa saturada de clorur sòdic (2 x 10 mL). Es separa la fase orgànica, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu oliós obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant una mescla d'hexà i acetat d'etil (100:1). S'obtenen 0.61 g (71 % rend.) d'un oli incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a di-(2-pentini)èter,<sup>33</sup> **1b**. **Fórmula molecular:** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O; **PM:** 150.22 g/mol; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 2976, 1318, 1074; **<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 1.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H), 2.23 (tq, *J* = 7.5 / 2.1 Hz, 4H), 4.21 (t, *J* = 2.1 Hz, 4H); **<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 12.5, 13.8, 57.0, 74.7, 88.7.

**3.5.2.5. Preparació de la N,N-bis(2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, 1c.**


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-metilfenil)sulfonamida, 4.97 g (35.96 mmol) 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 mmol) de 1-bromo-2-butí. El seguiment de la reacció es fa per cromatografia en capa prima (CCP) i transcorreguda 2 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 oliós obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant una mescla de diclorometà i hexà (9:1). S'obtenen 1.54

g (80 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a *N,N*-bis(2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida,<sup>46</sup> **1c**. **Fórmula molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S; **PM:** 275.37 g/mol; **P.f.:** 83-84 °C; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 2923, 1331, 1159; **<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 1.65 (t, *J* = 2.3 Hz, 6H), 2.42 (s, 3H), 4.07 (q, *J* = 2.3 Hz, 4H), 7.29 (part AA', sist. AA'BB', *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (part BB', sist. AA'BB', *J* = 8.1 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 3.3, 21.4, 36.5, 71.5, 81.5, 127.9, 129.1, 135.4, 143.4; **ESI-MS (*m/z*):** 276 [M+H]<sup>+</sup>, 298 [M+Na]<sup>+</sup>, 314 [M+K]<sup>+</sup>.

### 3.5.2.6. Preparació de la *N,N*-bis(2-propinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **2c**.

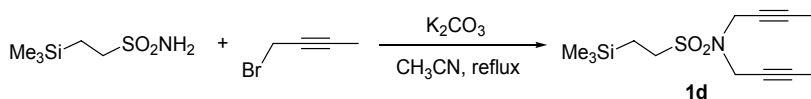


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **1c** (apartat 3.5.2.5.) amb les següents condicions específiques:

- (4-Metilfenil)sulfonamida: 1.00 g (5.84 mmol)
- 1-Bromo-2-propí: 1.19 mL (13.43 mmol)
- K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 4.84 g (35.04 mmol)
- Cromatografia en columna: mescla de diclorometà i hexà (5:1)
- CH<sub>3</sub>CN: 60 mL
- Temps de reacció: 4 hores

S'obtenen 1.22 g (90 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a *N,N*-(2-propinil)-(4-metilfenil)sulfonamida,<sup>47</sup> **2c**. **Fórmula molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S; **PM:** 247.31 g/mol; **P.f.:** 63-64 °C; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3287, 2924, 1320, 1151; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 2.15 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 4.16 (d, *J* = 2.3 Hz, 4H), 7.30 (part AA', sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (part BB', sist. AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 21.5, 36.1, 74.0, 76.0, 127.8, 129.5, 135.0, 143.9.

### 3.5.2.7. Preparació de la *N,N*-bis(2-butinil)-(2-trimetilsilil)etansulfonamida, **1d**.



<sup>46</sup> Nishida, M.; Shiga, H.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8606.

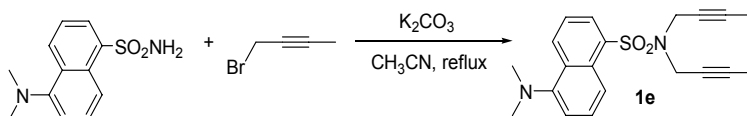
<sup>47</sup> Brumwell, J. E.; Simpkins, N. S.; Terrett, N. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1219.

Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **1c** (apartat 3.5.2.5.) amb les següents condicions específiques:

- 2-(Trimetilsilil)etansulfonamida: 1.00 g (5.51 mmol)
- $\text{CH}_3\text{CN}$ : 50 mL
- 1-Bromo-2-butí: 1.00 mL (11.08 mmol)
- Temps de reacció: 2 hores
- $\text{K}_2\text{CO}_3$ : 3.83 g (27.68 mmol)
- Cromatografia en columna: mescla de diclorometà i hexà (9:1)

S'obtenen 0.98 g (62 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a *N,N*-bis(2-butinil)-(2-trimetilsilil)etansulfonamida, **1d**. **Fórmula molecular:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{SSi}$ ; **PM:** 285.48 g/mol; **P.f.:** 49-50 °C; **IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2955, 1323, 1144;  **$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 0.05 (s, 9H), 1.00-1.07 (m, 2H), 1.82 (t,  $J = 2.4$  Hz, 6H), 2.97-3.04 (m, 2H), 4.11 (q,  $J = 2.4$  Hz, 4H);  **$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** -2.0, 3.5, 9.8, 36.8, 48.6, 72.9, 81.3; **ESI-HRMS ( $m/z$ ):** calculat per a  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 308.1111; experimental: 308.1123.

### 3.5.2.8. Preparació de la *N,N*-bis(2-butinil)-5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonamida, **1e**.

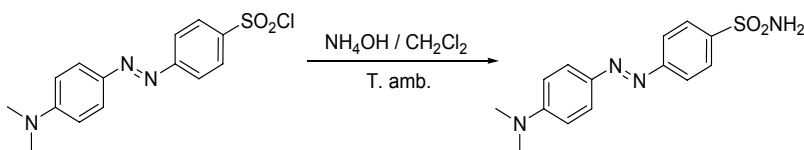


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **1c** (apartat 3.5.2.5.) amb les següents condicions específiques:

- Dansilamida: 0.30 g (1.20 mmol)
- $\text{CH}_3\text{CN}$ : 30 mL
- 1-Bromo-2-butí: 0.24 mL (2.66 mmol)
- Temps de reacció: 1 hora i 30 min.
- $\text{K}_2\text{CO}_3$ : 0.84 g (6.07 mmol)

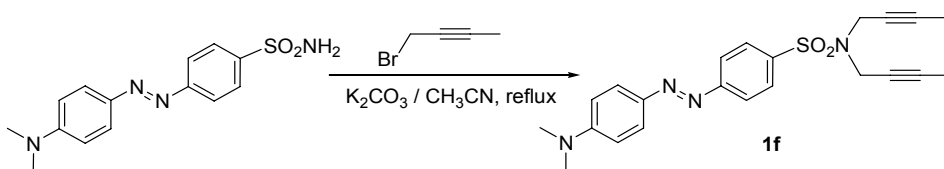
S'obtenen 0.42 g (>99 % rend.) d'un sòlid groc que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a *N,N*-bis(2-butinil)-5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonamida, **1e**. **Fórmula molecular:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ; **PM:** 354.47 g/mol; **P.f.:** 94-95 °C; **IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2919, 1340, 1144;  **$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.63 (t,  $J = 2.4$  Hz, 6H), 2.87 (s, 6H), 4.17 (q,  $J = 2.4$  Hz, 4H), 7.17 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.46-7.58 (m, 2H), 7.24 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.54 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H);  **$^{13}\text{C}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 3.4, 36.3, 45.4, 72.2, 81.3, 115.2, 119.8, 123.1, 128.0, 130.0, 130.3, 130.5, 134.6, 151.6; **ESI-MS ( $m/z$ ):** 355  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; **ESI-HRMS ( $m/z$ ):** calculat per a  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 355.1475; experimental: 355.1481.

### 3.5.2.9. Preparació de la 4-dimetilaminoazobenzen-4'-sulfonamida.



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat i proveït d'agitació magnètica, s'introdueixen 0.99 g (2.98 mmol) de clorur de 4-dimetilaminoazobenzen-4'-sulfonil. Es desgasifica i es deixa sota corrent de nitrogen. Tot seguit es dissol el sòlid en la mínima quantitat de diclorometà (60 mL). A continuació s'hi afegeixen 28 mL (179.74 mmol) d'hidròxid amònic al 25 %. El seguiment de la reacció es fa per cromatografia en capa prima (CCP) i transcorregudes 2 hores es dona per finalitzada. A continuació es filtra el sòlid format per succió i es renta amb èter dietílic (3 x 20 mL). S'obtenen 0.91 g (99 % rend.) d'un sòlid taronja que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 4-dimetilaminoazobenzen-4'-sulfonamida. **Fórmula molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S; **PM:** 304.37 g/mol; **P.f.:** 228-229 °C (dec.); **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3343, 3247, 1604, 1301, 1140; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, acetona-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 3.14 (s, 6H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.59-3.63 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, acetona-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm):** 40.4, 112.5, 123.1, 126.4, 128.1, 144.3, 145.1, 154.4, 155.9.

### 3.5.2.10. Preparació de la *N,N*-bis(2-butinil)-4-dimetilaminoazobenzen-4'-sulfonamida, **1f**.



Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **1c** (apartat 3.5.2.5.) amb les següents condicions específiques:

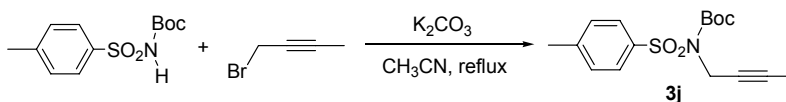
- Dabsilamida: 0.31 g (1.01 mmol)
- CH<sub>3</sub>CN: 25 mL
- 1-Bromo-2-butí: 0.20 mL (2.21 mmol)
- Temps de reacció: 1 hora
- K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 0.70 g (5.08 mmol)

S'obtenen 0.41 g (99 % rend.) d'un sòlid vermell que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a *N,N*-bis(2-butinil)-4-dimetilaminoazobenzen-4'-sulfonamida, **1f**.

**Fórmula molecular:** C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S; **PM:** 408.52 g/mol; **P.f.:** 165-166 °C; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 2919, 1602, 1344, 1134; **<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 1.64 (t, *J* = 2.4 Hz, 6H), 3.11 (s, 6H),

4.12 (q,  $J = 2.4$  Hz, 4H), 6.75 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 7.86-7.92 (m, 6H);  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.4, 36.7, 40.2, 71.5, 81.9, 111.4, 122.1, 125.7, 128.9, 137.9, 143.6, 153.1, 155.7; **ESI-MS** ( $m/z$ ): 409  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; **ESI-HRMS** ( $m/z$ ): calculat per a  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 409.1693; experimental: 409.1679.

### 3.5.2.11. Síntesi de la *N*-(2-butinil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **3j**.



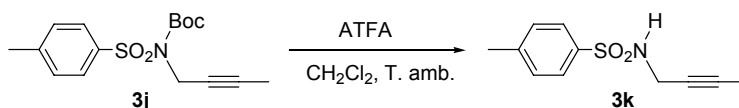
Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **1c** (apartat 3.5.2.5.) amb les següents condicions específiques:

- Sulfonamida Boc-protegida: 1.51 g (5.55 mmol)
- 1-Bromo-2-butí: 0.60 mL (6.64 mmol)
- $\text{K}_2\text{CO}_3$ : 3.81 g (27.60 mmol)
- $\text{CH}_3\text{CN}$ : 70 mL
- Temps de reacció: 1 hora

S'obtenen 1.79 g (>99 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a *N*-(2-butinil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **3j**.

**Fórmula molecular:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ ; **PM:** 323.41 g/mol; **P.f.:** 120-121 °C; **IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2980, 1720, 1351, 1144;  **$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.35 (s, 9H), 1.83 (t,  $J = 2.4$  Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 4.57 (q,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 7.30 (part AA', sist. AA'BB',  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.91 (part BB', sist. AA'BB',  $J = 8.4$  Hz, 2H);  **$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 3.5, 21.6, 36.3, 74.3, 79.9, 84.6, 128.2, 129.1, 137.0, 144.2, 150.4; **ESI-MS** ( $m/z$ ): 346  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

### 3.5.2.12. Preparació de la *N*-(2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **3k**.

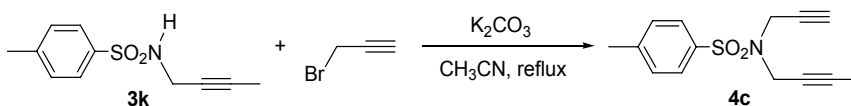


En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat i proveït d'agitació magnètica, s'introdueixen 1.70 g (5.28 mmol) de *N*-(2-butinil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **3j**, 8.2 mL (106.44 mmol) d'àcid trifluoroacètic i 8 mL de diclorometà. La mescla de reacció s'agita a temperatura ambient durant 8 hores (seguiment per CCP). A continuació es destil·la el dissolvent i l'excés d'àcid trifluoroacètic a pressió reduïda. Donat que no s'elimina la totalitat de l'àcid, es dissol el residu obtingut en 25 mL d'acetat d'etil i es fan rentats amb dissolució saturada de



bicarbonat sòdic (3 x 15 mL) i aigua (3 x 15 mL). Es separa la fase orgànica, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 1.08 g (92 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a *N*-(2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **3k**. **Fórmula molecular:** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S; **PM:** 223.29 g/mol; **P.f.:** 69-70 °C (P.f. bibl.: 69-70 °C)<sup>48</sup>; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3256, 2919, 1320, 1157; **<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 1.59 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.75 (q, dq, *J* = 6.0 / 2.4 Hz, 2H), 4.77 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.30 (part AA', sist. AA'BB', *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.78 (part BB', sist. AA'BB', *J* = 8.1 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 3.3, 21.5, 33.4, 73.2, 81.0, 127.5, 129.5, 136.8, 143.5; **ESI-MS (*m/z*):** 224 [M+H]<sup>+</sup>.

### 3.5.2.13. Preparació de la *N*-(2-butinil)-*N*-(2-propinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **4c**.



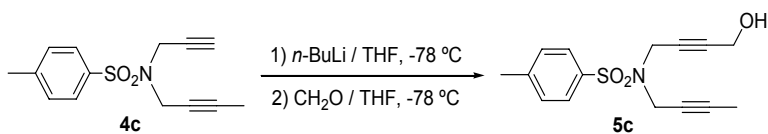
Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **1c** (apartat 3.5.2.5.) amb les següents condicions específiques:

- *N*-(2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **3k**: 0.99 g (4.44 mmol)
- 1-Bromo-2-propí: 0.60 mL (5.39 mmol)
- K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 3.07 g (22.21 mmol)
- CH<sub>3</sub>CN: 70 mL
- Temps de reacció: 1 hora

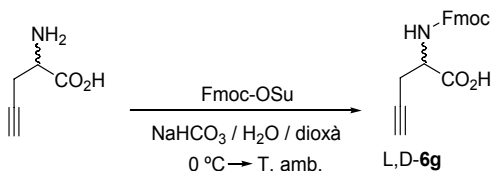
S'obtenen 1.16 g (99 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a *N*-(2-butinil)-*N*-(2-propinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **4c**. **Fórmula molecular:** C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S; **PM:** 261.34 g/mol; **P.f.:** 65-66 °C (oli bibl.)<sup>49</sup>; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3299, 2920, 1328, 1156; **<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 1.64 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.14 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 4.10 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.28 (part AA', sist. AA'BB', *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (part BB', sist. AA'BB', *J* = 8.4 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 3.3, 21.4, 36.0, 36.6, 71.2, 73.6, 76.5, 81.9, 127.8, 129.3, 135.3, 143.6; **ESI-MS (*m/z*):** 262 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>48</sup> Zhang, Q.; Xu, W.; Lu, X. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1505.

<sup>49</sup> Apte, S.; Radetich, B.; Shin, S.; RajanBabu, T. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4053.

**3.5.2.14. Preparació de la *N*-(2-butinil)-*N*-(2-propinil-4-ol)-(4-metilfenil)sulfonamida, **5c**.**


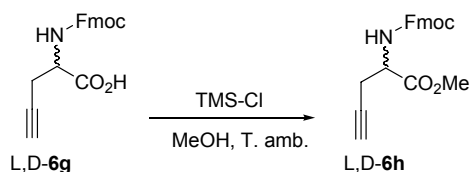
En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat i proveït d'agitació magnètica, s'introdueixen 0.55 g (2.11 mmol) de *N*-(2-butinil)-*N*-(2-propinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **4c**. Es desgasifica i es deixa sota atmosfera inert de nitrogen. Tot seguit s'hi afegeixen 2 mL de THF anhidre. La mescla es refreda a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  i, transcorreguts 15 minuts, s'hi addicionen lentament 1.7 mL (2.72 mmol) de dissolució 1.6 M de *n*-BuLi en hexà. Es manté a aquesta temperatura durant 1 hora i, a continuació, s'addiciona lentament la suspensió formada per 0.40 g (12.68 mmol) de *p*-formaldehid en 1 mL de THF anhidre i refredada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a través de cànula i corrent de nitrogen. Es manté a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durant 1 hora, posteriorment s'escalfa a temperatura ambient i, finalment, es deixa tota la nit en agitació. Tot seguit es transfereix el cru de reacció a un embut de decantació, s'hi afegeixen 10 mL de dissolució saturada de clorur amònic i es fan rentats successius de la fase aquosa resultant amb acetat d'etil (3 x 10 mL). Es separa la fase orgànica, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu oliós obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (8:2 a 7:3). S'obtenen 0.24 g (39 % rend.) d'un oli groc que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a *N*-(2-butinil)-*N*-(2-propinil-4-ol)-(4-metilfenil)sulfonamida, **5c**. **Fórmula molecular:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$ ; **PM:** 291.37 g/mol; **IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3525, 2920, 1345, 1157;  **$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.65 (t,  $J = 2.4$  Hz, 3H), 1.97 (abs. ample, 1H), 2.42 (s, 3H), 4.06-4.10 (m, 4H), 4.14-4.18 (m, 2H), 7.30 (part AA', sist. AA'BB',  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.72 (part BB', sist. AA'BB',  $J = 8.4$  Hz, 2H);  **$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 3.3, 21.4, 36.3, 36.8, 50.6, 71.2, 78.2, 82.0, 83.7, 127.9, 129.3, 135.1, 143.7; **ESI-HRMS ( $m/z$ ):** calculat per a  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 292.1002; experimental: 292.1016.

**3.5.2.15. Síntesi de la *N*- $\alpha$ -((9*H*-fluoren-9-*il*)metoxi)carbonil)-*L*,*D*-propargilglicina, **L**,**D**-**6g**.**


En un baló dues boques de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i embut d'addició compensada, s'introdueixen 0.50 g (4.42 mmol) de *L*,*D*-propargilglicina, 0.74 g (8.84 mmol) de

bicarbonat sòdic i 16 mL d'una dissolució aigua:dioxà (3:1 (v/v)). La mescla de reacció es refreda a 0 °C i, tot seguit, s'hi addiciona lentament una solució de 1.51 g (4.46 mmol) de *N*-(9-fluorenilmetiloxicarboniloxi)succinimida en 16 mL de dioxà i, un cop acabada l'addició, es deixa escalfar fins a temperatura ambient. El seguiment de la reacció es fa per cromatografia en capa prima (CCP) i transcorreguda 1 hora i mitja es dona per finalitzada. A continuació es transfereix el cru de reacció a un embut de decantació, s'hi afegeixen 20 mL d'acetat d'etil i 10 mL d'aigua, i es fan rentats successius de la fase orgànica resultant amb àcid clorhídric 1N (1 x 10 mL), aigua (2 x 10 mL) i solució aquosa saturada de clorur sòdic (2 x 10 mL). Es separa la fase orgànica, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 1.46 g (99 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a *N*- $\alpha$ -(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L,D-propargilglicina, L,D-**6g**. **Fórmula molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>; **PM:** 335.35 g/mol; **P.f.:** 173-174 °C (CAS Registry number: 64165-64-6, P.f. bibl.: 171-174 °C); **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>COOD)  $\delta$  (ppm):** 2.31 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.81-2.87 (m, 2H), 4.28 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.65 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H).

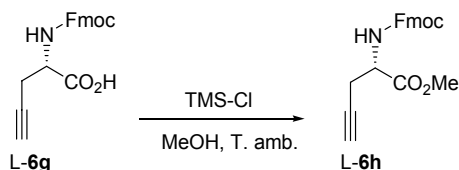
### 3.5.2.16. Preparació de l'èster metílic de la *N*- $\alpha$ -(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L,D-propargilglicina, L,D-**6h**.



En un baló de 10 mL de capacitat i proveït d'agitació magnètica, s'introdueixen 0.19 g (0.56 mmol) de *N*- $\alpha$ -(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L,D-propargilglicina, L,D-**6g**, i s'hi addicionen lentament 0.15 mL (1.15 mmol) de clorur de trimetilsilil. A continuació s'afegeixen 2 mL de metanol. El seguiment de la reacció es fa per cromatografia en capa prima (CCP) i transcorregudes 2 hores es dona per finalitzada. Finalment es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 0.18 g (95 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a èster metílic de la *N*- $\alpha$ -(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L,D-propargilglicina, L,D-**6h**. Anàlisi per HPLC (columna Kromasil 100 TBB, 4.6 x 250 mm, 5  $\mu$ m; 99 % hexà / 1 % THF; velocitat de flux: 1.0 mL/min. durant 40 min.;  $\lambda$  = 254 nm; *t<sub>R</sub>* = 24.8 min. i 27.0 min.). **Fórmula molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>; **PM:** 349.38 g/mol; **P.f.:** 118-119 °C (Registry number: 1063719-63-0 (S), 885104-38-1 (R), P.f. bibl. = 551.6 °C); **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3325, 3301, 2948, 1737, 1691, 1538, 1441; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 2.10 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J*

= 4.4 / 2.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.59 (dt,  $J = 7.6$  / 2.2 Hz, 1H), 5.68 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.43 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.79 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 22.8, 47.1, 52.4, 52.9, 67.3, 71.9, 78.3, 120.0, 125.1, 127.1, 127.8, 141.3, 143.7, 143.8, 155.6, 170.8; **ESI-MS** ( $m/z$ ): 350  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 372  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

### 3.5.2.17. Preparació de l'èster metílic de la $N$ - $\alpha$ -(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-propargilglicina, L-6h.



Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de L,D-6h (apartat 3.5.2.16.) amb les següents condicions específiques:

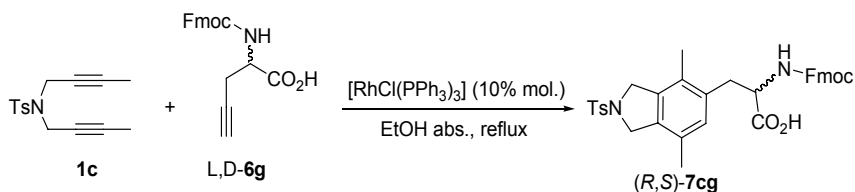
- Fmoc-L-propargilglicina, L,D-6g: 0.31 g (1.01 mmol)
- MeOH: 25 mL
- Clorur de trimetilsilil: 0.12 mL (0.91 mmol)
- Temps de reacció: 2 hores

S'obtenen 0.16 g (96 % rend., >99 % ee) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a èster metílic de la  $N$ - $\alpha$ -(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L-propargilglicina, L-6h. L'ee s'ha determinat per anàlisi HPLC (columna Kromasil 100 TBB, 4.6 x 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ; 99 % hexà / 1 % THF; velocitat de flux: 1.0 mL/min. durant 40 min.;  $\lambda = 254$  nm;  $t_R = 24.8$  min.);  $[\alpha]^{20}_D +25.84$  (c 0.02,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

## 3.5.3. Síntesi d'aminoàcids no naturals via cicloaddicions [2+2+2]

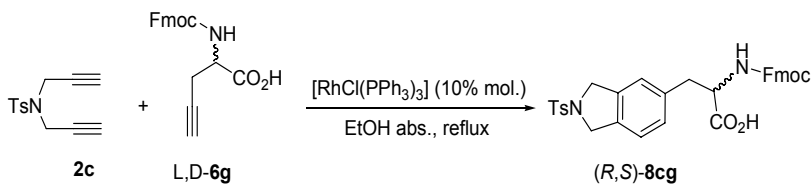
### 3.5.3.1. Síntesi de derivats de la fenilalanina NH-Fmoc i $\text{CO}_2\text{H}$

#### 3.5.3.1.1. Síntesi de l'àcid (R,S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4,7-dimetil-2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (R,S)-7cg.



En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.03 g (0.11 mmol) de *N,N*-bis(2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **1c**, 0.03 g (0.10 mmol) de *N*- $\alpha$ -(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L,D-propargilglicina, L,D-**6g**, i 10 mL d'etanol absolut. Es desgasifica fent bombollejar nitrogen i, tot seguit, es deixa sota atmosfera inert. A continuació s'hi afegeixen 0.010 g (0.010 mmol) de clorotris(trifenilfosfina)rodi(I). La mescla s'escalfa a reflux. El seguiment de la reacció es fa per cromatografia en capa prima (CCP) i transcorreguda mitja hora es dona per finalitzada. Tot seguit es refreda la mescla a temperatura ambient i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel d'alúmina, emprant mescles de diclorometà, metanol i àcid acètic de polaritat creixent (20:1:0 a 0:0:1). S'obtenen 0.06 g (94 % rend.) d'un sòlid incolor molt insoluble que es pot identificar, només mitjançant ESI i IR, com a àcid (*R,S*)-2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4,7-dimetil-2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (*R,S*)-**7cg**. La seva identificació complerta s'ha realitzat mitjançant la derivatització l'èster metílic corresponent, L,D-**7ch**, el qual sí s'ha pogut identificar espectroscòpicament. **Fórmula molecular:** C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S; **PM:** 610.72 g/mol; **P.f.:** 253-254 °C (dec.); **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 2945, 1561, 1461, 1347, 1163; **ESI-MS (*m/z*):** 609 [M-H].

### 3.5.3.1.2. Síntesi de l'àcid (*R,S*)-2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (*R,S*)-**8cg**.



Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (*R,S*)-**7cg** (apartat 3.5.3.1.1.) amb les següents condicions específiques:

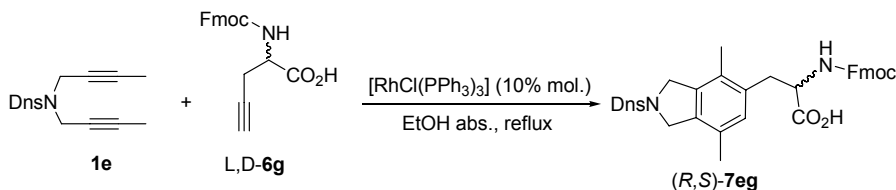
- Dií **2c**: 0.03 g (0.11 mmol)
- Fmoc-L,D-propargilglicina, L,D-**6g**: 0.04 g (0.10 mmol)
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.010 g (0.010 mmol)
- Cromatografia en columna: mescles de diclorometà, metanol i àcid acètic (20:1:0 a 0:0:1)
- EtOH abs.: 10 mL
- Temps de reacció: 30 min.

S'obtenen 0.05 g (93 % rend.) d'un sòlid incolor molt insoluble que es pot identificar, només mitjançant IR, com a àcid (*R,S*)-2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (*R,S*)-**8cg**. La seva identificació complerta s'ha realitzat mitjançant la derivatització

l'èster metílic corresponent, (*R,S*)-**8ch**, el qual sí s'ha pogut identificar espectroscòpicament.

**Fórmula molecular:** C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S; **PM:** 585.67 g/mol; **P.f.:** 271-272 °C (dec.); **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 2970, 1579, 1468, 1342, 1159.

### 3.5.3.1.3. Síntesi de l'àcid (*R,S*)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4,7-dimetil-2-(5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonil)isoindolin-5-il)propanoic, (*R,S*)-**7eg**.

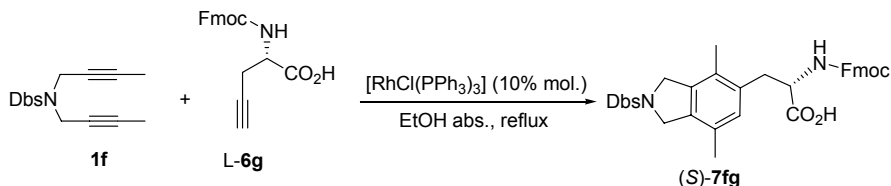


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (*R,S*)-**7cg** (apartat 3.5.3.1.1.) amb les següents condicions específiques:

- Dií **1e**: 0.03 g (0.09 mmol)
- Fmoc-L,D-propargilglicina, L,D-**6g**: 0.02 g (0.06 mmol)
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.006 g (0.006 mmol)
- Cromatografia en columna: mescla de diclorometà i acetat d'etil (20:1)
- EtOH abs.: 10 mL
- Temps de reacció: 1 hora

S'obtenen 0.04 g (97 % rend.) d'un sòlid gris que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a l'àcid (*R,S*)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(2-(5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonil)isoindolin-5-il)propanoic, (*R,S*)-**7eg**. **Fórmula molecular:** C<sub>40</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S; **PM:** 689.82 g/mol; **P.f.:** 112-113 °C; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3344, 2921, 1719, 1327, 1145; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 2.03 (s, 6H), 2.86 (s, 6H), 2.94 (dd, *J* = 14.0 / 7.6 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 14.0 / 5.4 Hz, 1H), 4.08-4.16 (m, 1H), 4.30-4.34 (m, 2H), 4.54 (dd, *J* = 13.8 / 7.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 4H), 5.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.46-7.57 (m, 4H), 7.67-7.73 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.51-8.57 (m, 2H); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 15.1, 18.2, 21.0, 34.9, 45.4, 47.0, 53.2, 53.6, 54.6, 67.2, 115.4, 119.8, 120.0, 123.3, 124.9, 127.0, 127.8, 128.2, 129.4, 129.7, 130.2, 130.5, 130.7, 130.9, 133.9, 134.0, 135.9, 141.2, 143.6, 143.7, 151.6, 155.9, 172.2; **ESI-MS (*m/z*):** 690 [M+H]<sup>+</sup>. **ESI-HRMS (*m/z*):** calculat per a [M+H]<sup>+</sup>: 690.2632; experimental: 690.2650.

**3.5.3.1.4. Síntesi de l'àcid (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4,7-dimetil-2-(4-dimetilaminoazobenzen-4'-sulfonil)isoindolin-5-il)propanoic, (S)-7fg.**



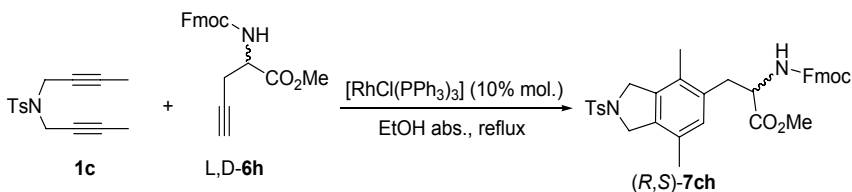
Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (R,S)-7cg (apartat 3.5.3.1.1.) amb les següents condicions específiques:

- Dií **1f**: 0.07 g (0.18 mmol)
- Fmoc-L-propargilglicina, **L-6g**: 0.04 g (0.12 mmol)
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.012 g (0.012 mmol)
- Cromatografia en columna: mesclades de diclorometà, hexà i acetat d'etil (5:1:0 a 2:0:1)
- EtOH abs.: 15 mL
- Temps de reacció: 2 hores

S'obtenen 0.09 g (98 % rend.) d'un sòlid gris que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a l'àcid (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(2-(4-dimetilaminoazobenzen-4'-sulfonil)isoindolin-5-il)propanoic, (S)-7fg. **Fórmula molecular:** C<sub>42</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S; **PM:** 743.87 g/mol; **P.f.:** 218-219 °C; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3380, 2923, 1707, 1587, 1339, 1155; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 2.04 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.08-3.18 (m, 7H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 2H), 4.48-4.58 (m, 4H), 5.09-5.13 (m, 1H), 5.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.84-7.90 (m, 4H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); **ESI-MS (m/z):** 744 [M+H]<sup>+</sup>. **ESI-HRMS (m/z):** calculat per a [M+H]<sup>+</sup>: 744.2850; experimental: 744.2827.

**3.5.3.2. Síntesi de derivats de la fenilalanina NH-Fmoc i CO<sub>2</sub>Me**

**3.5.3.2.1. Síntesi de l'èster metílic de l'àcid (R,S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4,7-dimetil-2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (R,S)-7ch.**

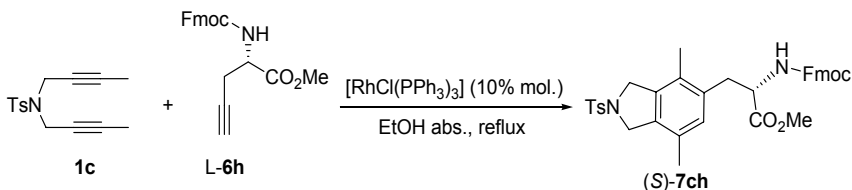


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (*R,S*)-**7cg** (apartat 3.5.3.1.1.) amb les següents condicions específiques:

- Dií **1c**: 0.03 g (0.13 mmol)
- Èster metílic L,D-**6h**: 0.04 g (0.11 mmol)
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.011 g (0.011 mmol)
- Cromatografia en columna: mesclades de diclorometà i acetat d'etil (100:1 a 50:1)
- EtOH abs.: 10 mL
- Temps de reacció: 1 hora

S'obtenen 0.07 g (97 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a l'èster metílic de l'àcid (*R,S*)-2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4,7-dimetil-2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (*R,S*)-**7ch**. Anàlisi per HPLC (columna Kromasil 100 TBB, 4.6 x 250 mm, 5  $\mu$ m; 90 % hexà / 10 % THF; velocitat de flux: 1.0 mL/min. durant 40 min.;  $\lambda$  = 254 nm;  $t_R$  = 23.8 min. i 27.5 min.). **Fórmula molecular**: C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S; **PM**: 624.75 g/mol; **P.f.**: 109-110 °C; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)**: 3332, 2920, 1720, 1527, 1448, 1341, 1159; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 2.07 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.95 (dd, *J* = 13.8 / 6.6 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 13.8 / 6.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.49-4.59 (m, 5H), 5.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.23-7.33 (m, 4H), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 15.0, 18.1, 21.4, 35.3, 47.0, 52.3, 53.3, 53.7, 54.3, 66.9, 119.9, 124.9, 127.0, 127.5, 127.7, 128.4, 129.5, 129.8, 130.6, 133.7, 133.8, 133.9, 135.8, 141.2, 143.5, 143.6, 143.7, 155.5, 172.1; **ESI-MS (*m/z*)**: 647 [M+Na]<sup>+</sup>; **APCI-MS (*m/z*)**: 625 [M+H]<sup>+</sup>; **AE**: calculat per C<sub>36</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S: C, 69.21; H, 5.81; N, 4.47; S, 5.13; experimental: C, 68.84; H, 5.95; N, 4.48; S, 5.11.

### 3.5.3.2.2. Síntesi de l'èster metílic de l'àcid (*S*)-2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4,7-dimetil-2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (*S*)-**7ch**.



Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (*R,S*)-**7cg** (apartat 3.5.3.1.1.) amb les següents condicions específiques:

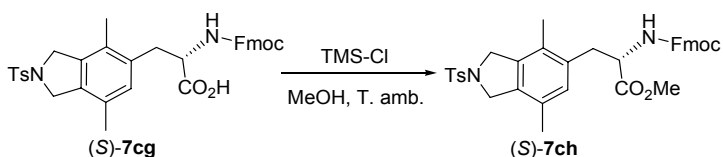
- Dií **1c**: 0.04 g (0.13 mmol)
- EtOH abs.: 10 mL



- Èster metílic L-**6h**: 0.04 g (0.11 mmol)
- Temps de reacció: 1 hora
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.011 g (0.011 mmol)
- Cromatografia en columna: mescles de diclorometà i acetat d'etil (100:1 a 50:1)

S'obtenen 0.07 g (99 % rend., >99 % ee) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a l'èster metílic de l'àcid (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4,7-dimetil-2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (S)-**7ch**. L'ee s'ha determinat per anàlisi HPLC (columna Kromasil 100 TBB, 4.6 x 250 mm, 5  $\mu$ m; 90 % hexà / 10 % THF; velocitat de flux: 1.0 mL/min. durant 40 min.;  $\lambda$  = 254 nm;  $t_R$  = 27.5 min.); [ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub> +19.05 (c 0.01, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

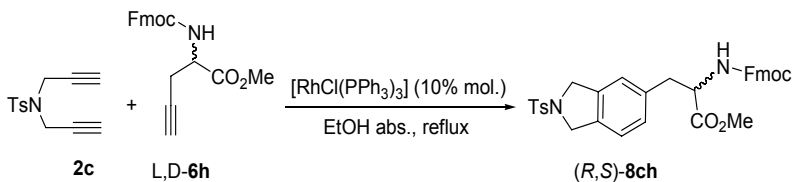
**3.5.3.2.3. Síntesi de l'èster metílic de l'àcid (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4,7-dimetil-2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (S)-7ch, per metilació de l'àcid lliure.**



Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de L,D-**6h** (apartat 3.5.2.16.) amb les següents condicions específiques:

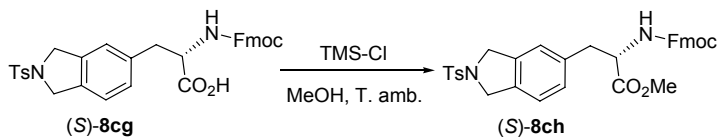
- Fmoc-fenilalanina (S)-**7cg**: 0.02 g (0.03 mmol)
- MeOH: 1 mL
- Clorur de trimetilsilil: 0.01 mL (0.06 mmol)
- Temps de reacció: 1 hora

S'obtenen 0.02 g (96 % rend., >99 % ee) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a l'èster metílic de l'àcid (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4,7-dimetil-2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (S)-**7ch**. L'ee s'ha determinat per anàlisi HPLC (columna Kromasil 100 TBB, 4.6 x 250 mm, 5  $\mu$ m; 90 % hexà / 10 % THF; velocitat de flux: 1.0 mL/min. durant 40 min.;  $\lambda$  = 254 nm;  $t_R$  = 27.5 min.); [ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub> +19.05 (c 0.01, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**3.5.3.2.4. Síntesi de l'èster metílic de l'àcid (R,S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (R,S)-8ch.**


En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i embut d'addició compensada s'introdueixen 0.05 g (0.15 mmol) de *N*- $\alpha$ -(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-L,D-propargilglicina metil èster, L,D-6h, 0.010 g (0.010 mmol) de clorotris(trifenilfosfina)rodi(i) i 8 mL d'etanol absolut. Es desgasifica fent bombollear nitrogen i, tot seguit, es deixa sota atmosfera inert. La mescla s'escalfa a reflux. A continuació s'hi addiciona en una hora una solució formada per 0.02 g (0.10 mmol) de *N,N*-(2-propinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, 2c, en 2 mL d'etanol absolut desgasificat. El seguiment de la reacció es fa per cromatografia en capa prima (CCP) i transcorregudes 2 hores es dona per finalitzada. Tot seguit es refreda la mescla a temperatura ambient i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant una mescla de diclorometà i acetat d'etil (50:1). S'obtenen 0.04 g (71 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a l'èster metílic de l'àcid (R,S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (R,S)-8ch. Anàlisi per HPLC (columna Kromasil 100 TBB, 4.6 x 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ; 90 % hexà / 10 % THF; velocitat de flux: 1.0 mL/min. durant 40 min.;  $\lambda = 254 \text{ nm}$ ;  $t_{\text{R}} = 36.2 \text{ min. i } 41.4 \text{ min.}$ ). **Fórmula molecular:**  $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ ; **PM:** 596.69 g/mol; **P.f.:** 158-159  $^{\circ}\text{C}$ ; **IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3314, 2923, 1733, 1691, 1545, 1437, 1340, 1154;  **$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 2.38 (s, 3H), 3.01 (dd,  $J = 14.0 / 5.6 \text{ Hz}$ , 1H), 3.08 (dd,  $J = 14.0 / 5.6 \text{ Hz}$ , 1H), 3.71 (s, 3H), 4.18 (t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.35 (dd,  $J = 10.4 / 6.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.45 (dd,  $J = 10.4 / 6.8 \text{ Hz}$ , 1H), 4.53 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.60 (dt,  $J = 8.0 / 5.6 \text{ Hz}$ , 1H), 5.18 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H), 6.85 (s, 1H), 6.93 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.05 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.26-7.33 (m, 4H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.74 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H), 7.75-7.80 (m, 2H);  **$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 21.4, 37.9, 47.1, 52.3, 53.4, 53.5, 54.7, 66.7, 119.95, 120.0, 122.7, 123.3, 124.8, 124.9, 126.9, 127.0, 127.5, 127.7, 128.7, 129.8, 133.7, 135.0, 135.6, 136.5, 141.2, 141.3, 143.5, 143.6, 143.7, 155.5, 171.6; **ESI-MS ( $m/z$ ):** 597  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 619  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; **ESI-HRMS ( $m/z$ ):** calculat per a  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 619.1873; experimental: 619.1885; **AE:** calculat per  $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}\cdot\text{AcOEt}$ : C, 66.65; H, 5.89; N, 4.09; S, 4.68; experimental: C, 67.03; H, 5.62; N, 4.37; S, 4.91.

**3.5.3.2.5. Síntesi de l'èster metílic de l'àcid (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(2-tosilisoindolín-5-il)propanoic, (S)-8ch, per metilació de l'àcid lliure.**

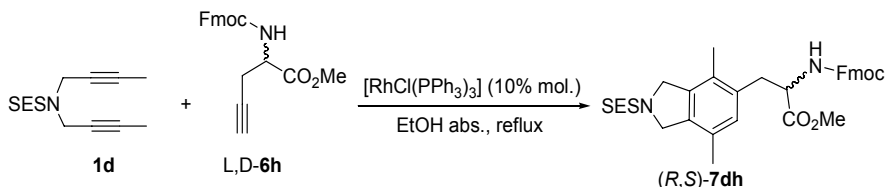


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de L,D-6h (apartat 3.5.2.16.) amb les següents condicions específiques:

- Fmoc-fenilalanina (S)-8cg: 0.02 g (0.03 mmol) - MeOH: 1 mL
- Clorur de trimetilsilil: 0.01 mL (0.06 mmol) - Temps de reacció: 1 hora

S'obtenen 0.02 g (95 % rend., >99 % ee) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a l'èster metílic de l'àcid (S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(2-tosilisoindolín-5-il)propanoic, (S)-8ch. L'ee s'ha determinat per anàlisi HPLC (columna Kromasil 100 TBB, 4.6 x 250 mm, 5  $\mu$ m; 90 % hexà / 10 % THF; velocitat de flux: 1.0 mL/min. durant 40 min.;  $\lambda$  = 254 nm;  $t_R$  = 41.4 min.); [ $\alpha$ ] $^{20}_D$  +16.0 (c 0.01, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**3.5.3.2.6. Síntesi de l'èster metílic de l'àcid (R,S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4,7-dimetil-2-trimetilsilietilisoindolín-5-il)propanoic, (R,S)-7dh.**



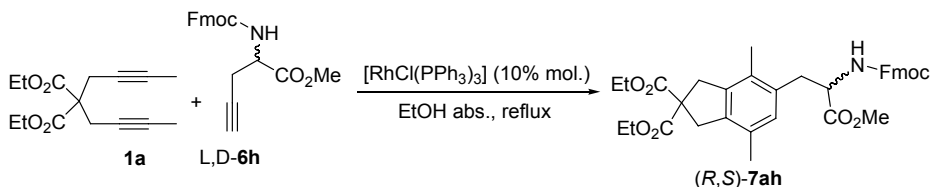
Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (R,S)-7cg (apartat 3.5.3.1.1.) amb les següents condicions específiques:

- Dií 1d: 0.09 g (0.32 mmol) - EtOH abs.: 30 mL
- Èster metílic L,D-6h: 0.10 g (0.29 mmol) - Temps de reacció: 7 hores
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.029 g (0.029 mmol)
- Cromatografia en columna: mescla de diclorometà i hexà (20:1)

S'obtenen 0.11 g (64 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a l'èster metílic de l'àcid (R,S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4,7-dimetil-2-trimetilsilietilisoindolín-5-il)propanoic, (R,S)-7dh.

**Fórmula molecular:** C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SSi; **PM:** 634.86 g/mol; **P.f.:** 87-88 °C; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 2921, 1721, 1331, 1143; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 0.05 (s, 9H), 1.05-1.12 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.98-3.07 (m, 3H), 3.16 (dd,  $J$  = 14.0 / 6.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.18 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 4.39 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 4.56-4.69 (m, 5H), 5.27 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 7.40 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 7.76 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** -2.0, 10.1, 15.1, 18.2, 35.5, 46.3, 47.1, 52.4, 53.6, 54.0, 54.4, 67.0, 120.0, 124.9, 127.0, 127.7, 128.6, 129.7, 130.8, 134.1, 136.1, 141.3, 143.6, 143.7, 155.6, 172.2; **ESI-HRMS ( $m/z$ ):** calculat per a [M+Na]<sup>+</sup>: 657.2425; experimental: 657.2446.

### 3.5.3.2.7. Síntesi del 5-((*R,S*)-2-metoxicarbonil)-2-(((9*H*-fluoren-9-*il*)metoxi)carbonilamino)-4,7-dimetil-1*H*-inden-2,2(3*H*)-dicarboxilat de dietil, (*R,S*)-7ah.



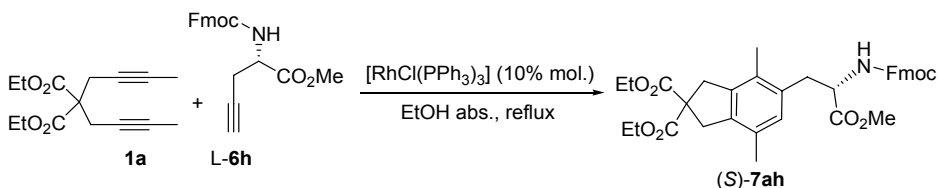
Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (*R,S*)-7cg (apartat 3.5.3.1.1.) amb les següents condicions específiques:

- Dií **1a**: 0.04 g (0.13 mmol)
- Èster metílic L,D-**6h**: 0.04 g (0.11 mmol)
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.011 g (0.011 mmol)
- Cromatografia en columna: mescla de diclorometà i acetat d'etil (50:1)
- EtOH abs.: 10 mL
- Temps de reacció: 1 hora i 30 min.

S'obtenen 0.07 g (>99 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 5-((*R,S*)-2-metoxicarbonil)-2-(((9*H*-fluoren-9-*il*)metoxi)carbonilamino)-4,7-dimetil-1*H*-inden-2,2(3*H*)-dicarboxilat de dietil, (*R,S*)-7ah. Anàlisi per HPLC (columna Kromasil 100 TBB, 4.6 x 250 mm, 5  $\mu$ m; 95 % hexà / 5 % THF; velocitat de flux: 1.0 mL/min. durant 30 min.;  $\lambda$  = 254 nm;  $t_R$  = 17.4 min. i 19.7 min.). **Fórmula molecular:** C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>8</sub>; **PM:** 613.70 g/mol; **P.f.:** 59-60 °C; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3341, 2922, 1723, 1517, 1447; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 1.26 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 6H), 2.16 (s, 6H), 2.99 (dd,  $J$  = 14.0 / 6.8 Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J$  = 14.0 / 6.6 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 4.20 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 4H), 4.16-4.24 (m, 1H), 4.35 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 4.57 (dt,  $J$  = 8.4 / 6.8 Hz, 1H), 5.25 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.29 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.75 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 14.0, 15.3, 35.5, 39.5, 40.1, 47.1, 52.2, 54.4, 59.5,

61.7, 67.0, 119.9, 125.0, 127.0, 127.7, 129.5, 129.9, 130.6, 132.7, 137.6, 139.6, 141.2, 143.7, 143.8, 155.6, 171.8, 171.9, 172.5; **ESI-MS (*m/z*)**: 614 [M+H]<sup>+</sup>; **ESI-HRMS (*m/z*)**: calculat per a [M+Na]<sup>+</sup>: 636.2568; experimental: 636.2544; **AE**: calculat per C<sub>36</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>8</sub>·0.5H<sub>2</sub>O: C, 69.44; H, 6.47; N, 2.25; experimental: C, 69.85; H, 6.14; N, 2.39.

**3.5.3.2.8. Síntesi del 5-((*S*)-2-metoxicarbonil)-2-(((9*H*-fluoren-9-*il*)metoxi)carbonilamino)-4,7-dimetil-1*H*-inden-2,2(3*H*)-dicarboxilat de dietil, (*S*)-7ah.**

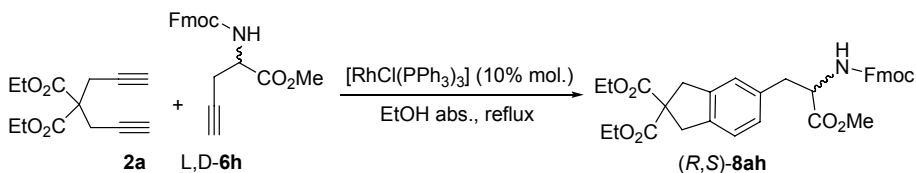


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (*R,S*)-7cg (apartat 3.5.3.1.1.) amb les següents condicions específiques:

- Dií **1a**: 0.03 g (0.13 mmol)
- Èster metílic **L-6h**: 0.04 g (0.12 mmol)
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.011 g (0.012 mmol)
- Cromatografia en columna: mescla de diclorometà i acetat d'etil (50:1)
- EtOH abs.: 10 mL
- Temps de reacció: 1 hora i 30 min.

S'obtenen 0.07 g (>99 % rend., >99 % ee) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 5-((*S*)-2-metoxicarbonil)-2-(((9*H*-fluoren-9-*il*)metoxi)carbonilamino)-4,7-dimetil-1*H*-inden-2,2(3*H*)-dicarboxilat de dietil, (*S*)-7ah. L'ee s'ha determinat per anàlisi HPLC (columna Kromasil 100 TBB, 4.6 x 250 mm, 5  $\mu$ m; 95 % hexà / 5 % THF; velocitat de flux: 1.0 mL/min. durant 30 min.;  $\lambda$  = 254 nm;  $t_R$  = 19.7 min.); [ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub> +10.03 (*c* 0.01, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**3.5.3.2.9. Síntesi del 5-((*R,S*)-2-(metoxicarbonil)-2-(((9*H*-fluoren-9-*il*)metoxi)carbonilamino)etil)-1*H*-inden-2,2(3*H*)-dicarboxilat de dietil, (*R,S*)-8ah.**

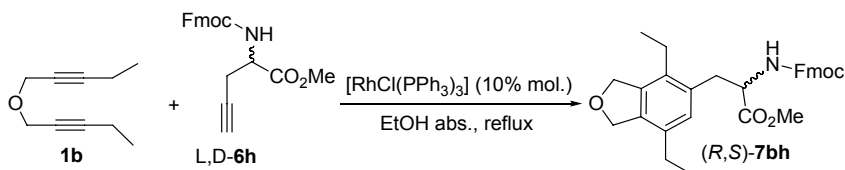


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (*R,S*)-**8ch** (apartat 3.5.3.2.4.) amb les següents condicions específiques:

- Dií **2a**: 0.02 g (0.11 mmol)
- EtOH abs.: 10 mL (2 mL d'addició)
- Èster metílic L,D-**6h**: 0.05 g (0.16 mmol)
- Temps de reacció: 1 hora i 30 min.
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.010 g (0.011 mmol)
- Cromatografia en columna: mescla de diclorometà i acetat d'etil (20:1)

S'obtenen 0.06 g (90 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 5-((*R,S*)-2-(metoxicarbonil)-2-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)etil)-1H-inden-2,2(3H)-dicarboxilat de dietil, (*R,S*)-**8ah**. **Fórmula molecular**: C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>8</sub>; **PM**: 585.64 g/mol; **P.f.**: 57-58 °C; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)**: 3348, 2951, 1722, 1520, 1446; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 3.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.55 (s, 4H), 3.72 (s, 3H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 4.15-4.24 (m, 1H), 4.35 (dd, *J* = 7.0 / 10.4 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 7.4 / 10.4 Hz, 1H), 4.64 (dt, *J* = 6.0 / 8.0 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 14.0, 38.0, 40.1, 40.3, 47.1, 52.3, 54.8, 60.3, 61.7, 66.9, 119.9, 124.3, 125.0, 125.1, 127.0, 127.7, 128.0, 134.4, 138.9, 140.5, 141.2, 143.7, 143.8, 155.5, 171.5, 171.9; **ESI-MS (*m/z*)**: 608 [M+Na]<sup>+</sup>; **ESI-HRMS (*m/z*)**: calculat per a [M+Na]<sup>+</sup>: 608.2255; experimental: 608.2263; **AE**: calculat per C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>8</sub>·0.5AcOEt: C, 68.67; H, 6.24; N, 2.22; experimental: C, 68.47; H, 5.83; N, 2.44.

### 3.5.3.2.10. Síntesi de l'èster metílic de l'àcid 3-(4,7-dietil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-(*R,S*)-2-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)propanoic, (*R,S*)-**7bh**.

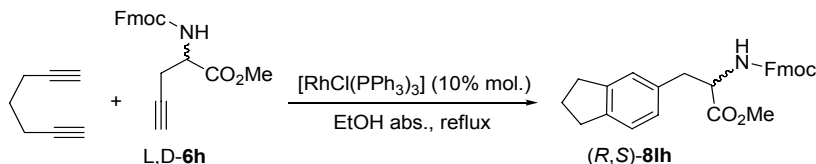


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (*R,S*)-**7cg** (apartat 3.5.3.1.1.) amb les següents condicions específiques:

- Dií **1b**: 0.02 g (0.14 mmol)
- EtOH abs.: 10 mL
- Èster metílic L,D-**6h**: 0.04 g (0.12 mmol)
- Temps de reacció: 1 hora i 30 min.
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.011 g (0.012 mmol)
- Cromatografia en columna: mescla de diclorometà i acetat d'etil (50:1)

S'obtenen 0.05 g (84 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a l'èster metílic de l'àcid 3-(4,7-dietil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-(R,S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)propanoic, (R,S)-7bh. **Fórmula molecular:** C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>; **PM:** 499.60 g/mol; **P.f.:** 100-101 °C; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3317, 2959, 2360, 1749, 1686, 1533, 1448; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 1.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.45 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.41-2.58 (m, 2H), 3.06 (dd, *J* = 14.0 / 6.8 Hz, 1H), 3.16 (dd, *J* = 14.0 / 6.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.62 (dt, *J* = 8.2 / 6.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 14.2, 14.5, 23.0, 26.0, 34.6, 47.1, 52.3, 54.9, 67.0, 73.1, 73.2, 119.9, 124.9, 125.0, 127.0, 127.7, 128.6, 132.7, 133.7, 134.8, 136.5, 138.3, 141.2, 143.6, 143.7, 155.6, 172.4; **ESI-MS (*m/z*):** 500 [M+H]<sup>+</sup>, 522 [M+Na]<sup>+</sup>; **ESI-HRMS (*m/z*):** calculat per a [M+Na]<sup>+</sup>: 522.2251; experimental: 522.2259. Una mostra per AE es va purificar mitjançant cromatografia en columna emprant una mescla de diclorometà i metanol (100:1); **AE:** calculat per C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>·0.5MeOH: C, 73.38; H, 6.84; N, 2.72; experimental: C, 73.35; H, 6.44; N, 2.86.

**3.5.3.2.11. Síntesi de l'èster metílic de l'àcid (R,S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-6-il)propanoic, (R,S)-8lh.**



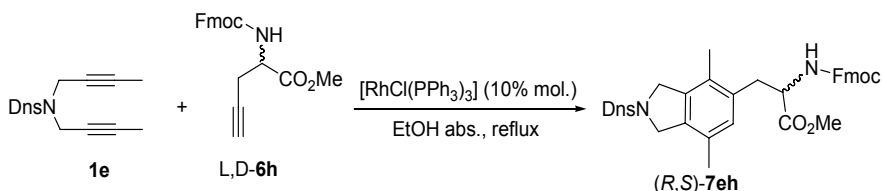
Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (R,S)-8ch (apartat 3.5.3.2.4.) amb les següents condicions específiques:

- 1,6-Heptadií: 0.05 mL (0.42 mmol)
- Èster metílic L,D-6h: 0.10 g (0.29 mmol)
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.027 g (0.029 mmol)
- Cromatografia en columna: mescles d'hexà i acetat d'etil (9:1 a 6:4)
- EtOH abs.: 30 mL (6 mL d'addició)
- Temps de reacció: 2 hores

S'obtenen 0.10 g (76 % rend.) d'un sòlid groc que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a l'èster metílic de l'àcid (R,S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(2,3-dihidro-1H-inden-6-il)propanoic, (R,S)-8lh. **Fórmula molecular:** C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>; **PM:** 441.52 g/mol; **P.f.:** 58-59 °C; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 2948, 2924, 1720, 1511, 1447,

1208;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.04 (qn,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 3.02-3.15 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.20 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.32 (dd,  $J = 7.2 / 10.4$  Hz, 1H), 4.43 (dd,  $J = 7.2 / 10.4$  Hz, 1H), 4.65 (dt,  $J = 5.6 / 8.4$  Hz, 1H), 5.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.13 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.75 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 25.4, 32.4, 32.7, 37.9, 47.1, 52.3, 54.8, 66.9, 119.9, 124.4, 125.0, 125.1, 125.2, 127.0, 127.6, 133.3, 141.2, 143.1, 143.7, 143.8, 144.7, 155.5, 172.0; **ESI-HRMS** ( $m/z$ ): calculat per a  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 464.1832; experimental: 464.1827.

**3.5.3.2.12. Síntesi de l'èster metílic de l'àcid (R,S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4,7-dimetil-2-(5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonil)isoindolin-5-il)propanoic, (R,S)-7eh.**



Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (R,S)-7cg (apartat 3.5.3.1.1.) amb les següents condicions específiques:

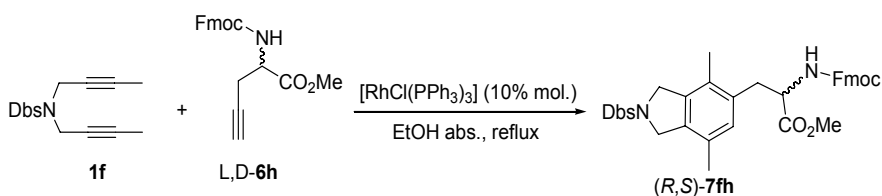
- Dií **1e**: 0.06 g (0.18 mmol)
- Èster metílic L,D-**6h**: 0.04 g (0.12 mmol)
- $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ : 0.011 g (0.012 mmol)
- Cromatografia en columna: mesclades de diclorometà i hexà (3:1 a 5:1)
- EtOH abs.: 15 mL
- Temps de reacció: 2 hores

S'obtenen 0.08 g (98 % rend.) d'un sòlid groc que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a l'èster metílic de l'àcid (R,S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4,7-dimetil-2-(5-(dimetilamino)naftalen-1-sulfonil)isoindolin-5-il)propanoic, (R,S)-7eh. **Fórmula molecular**:  $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ ; **PM**: 703.85 g/mol; **P.f.**: 128-129 °C; **IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**: 2922, 1720, 1328, 1145;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.08 (s, 6H), 2.87 (s, 6H), 2.96 (dd,  $J = 14.0 / 6.8$  Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J = 14.0 / 6.8$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.15 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.54 (dd,  $J = 14.8 / 6.8$  Hz, 1H), 4.66 (s, 4H), 5.23 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.16 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.48-7.59 (m, 4H), 7.70-7.75 (m, 2H), 8.23 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.52-8.58 (m, 2H);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 15.0, 18.2, 35.4, 45.4, 47.1, 52.4, 53.2, 53.6, 54.4, 67.0, 115.3, 119.7, 120.0,



123.2, 125.0, 127.0, 127.7, 128.2, 129.4, 129.7, 130.2, 130.5, 130.6, 130.7, 133.9, 134.1, 135.9, 141.3, 143.6, 143.7, 151.7, 155.6, 172.2; **ESI-HRMS (m/z)**: calculat per a  $[M+H]^+$ : 704.2789; experimental: 704.2755.

**3.5.3.2.13. Síntesi de l'èster metílic de l'àcid (R,S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4,7-dimetil-2-(4-dimetilaminoazobenzen-4'-sulfonil)isoindolin-5-il)propanoic, (R,S)-7fh.**

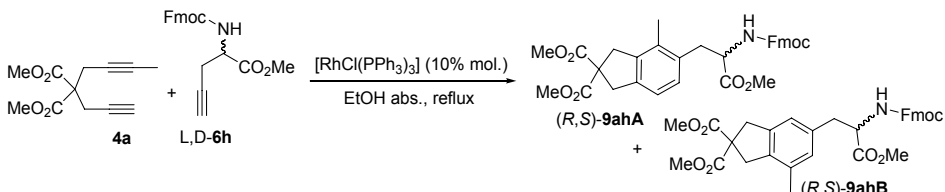


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (R,S)-7cg (apartat 3.5.3.1.1.) amb les següents condicions específiques:

- Dií **1f**: 0.07 g (0.17 mmol)
- Èster metílic L,D-**6h**: 0.04 g (0.12 mmol)
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.011 g (0.012 mmol)
- Cromatografia en columna: mesclades de diclorometà i hexà (3:1 a 5:1)
- EtOH abs.: 15 mL
- Temps de reacció: 2 hores

S'obtenen 0.08 g (97 % rend.) d'un sòlid taronja que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a l'àcid (R,S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(2-(4-dimetilaminoazobenzen-4'-sulfonil)isoindolin-5-il)propanoic, (R,S)-**7fh**. **Fórmula molecular:** C<sub>43</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S; **PM:** 757.90 g/mol; **P.f.:** 206-207 °C; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 2922, 1605, 1344, 1138; **<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 2.07 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.96 (dd, *J* = 14.1 / 6.6 Hz, 1H), 3.05-3.14 (m, 7H), 3.67 (s, 3H), 4.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.49-4.61 (m, 5H), 5.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.69-6.76 (m, 3H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 15.0, 18.1, 35.2, 40.2, 46.9, 52.3, 53.4, 53.7, 54.3, 66.8, 111.3, 119.9, 122.6, 124.9, 125.6, 126.9, 127.6, 128.3, 128.4, 129.5, 130.6, 133.6, 133.9, 135.6, 136.0, 141.2, 143.4, 143.5, 143.6, 153.0, 155.5, 155.7, 172.1; **ESI-HRMS (m/z)**: calculat per a  $[M+H]^+$ : 758.3007; experimental: 758.2999.

3.5.3.3. Síntesi de derivats de la fenilalanina NH-Fmoc i CO<sub>2</sub>Me a partir d'un dií asimètric

 3.5.3.3.1. Síntesi del 5-((*R,S*)-2-metoxicarbonil)-2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-metil-1*H*-inden-2,2(3*H*)-dicarboxilat de dimetil, (*R,S*)-**9ahA**, i del 5-((*R,S*)-2-metoxicarbonil)-2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-7-metil-1*H*-inden-2,2(3*H*)-dicarboxilat de dimetil, (*R,S*)-**9ahB**.


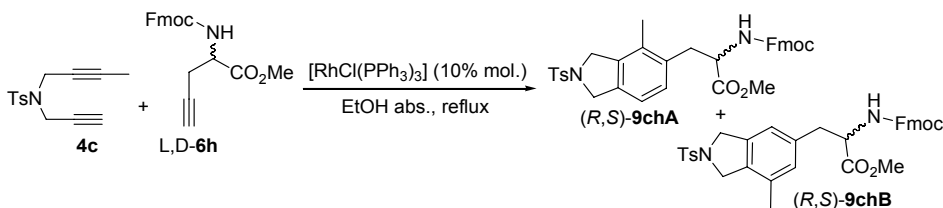
Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (*R,S*)-**8ch** (apartat 3.5.3.2.4.) amb les següents condicions específiques:

- Dií **4a**: 0.10 g (0.43 mmol)
- Èster metílic L,D-**6h**: 0.10 g (0.28 mmol)
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.027 g (0.029 mmol)
- Cromatografia en columna: mesclades de diclorometà i acetat d'etil (1:0 a 50:1)
- EtOH abs.: 30 mL (6 mL d'addició)
- Temps de reacció: 1 hora

S'obtenen 0.16 g (>99 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a la mescla de regioisòmers (1:1.3, calculat per integració <sup>1</sup>H-RMN) de 5-((*R,S*)-2-metoxicarbonil)-2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-4-metil-1*H*-inden-2,2(3*H*)-dicarboxilat de dimetil, (*R,S*)-**9ahA**, i 5-((*R,S*)-2-metoxicarbonil)-2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-7-metil-1*H*-inden-2,2(3*H*)-dicarboxilat de dimetil, (*R,S*)-**9ahB**, respectivament. **Fórmula molecular**: C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>8</sub>; **PM**: 571.62 g/mol; **IR (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>)**: 2952, 1728, 1247; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 2.20 (s, 6H, **9ahA** + **9ahB**), 2.97-3.08 (m, 2H **9ahB** + 1H **9ahA**), 3.14 (dd, *J* = 14.0 / 6.4 Hz, 1H, **9ahA**), 3.48 (s, 2H, **9ahB**), 3.53 (s, 2H, **9ahA**), 3.56 (s, 2H, **9ahB**), 3.57 (s, 2H, **9ahA**), 3.69 (s, 3H, **9ahA**), 3.72 (s, 3H, **9ahB**), 3.74 (s, 12H, **9ahA** + **9ahB**), 4.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, **9ahA**), 4.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, **9ahB**), 4.30-4.45 (m, 4H, **9ahA** + **9ahB**), 4.55-4.67 (m, 2H, **9ahA** + **9ahB**), 5.24-5.29 (m, 2H, **9ahA** + **9ahB**), 6.73 (s, 1H, **9ahB**), 6.76 (s, 1H, **9ahB**), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **9ahA**), 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **9ahA**), 7.27-7.33 (m, 4H, **9ahA** + **9ahB**), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H, **9ahA** + **9ahB**), 7.53-7.60 (m, 4H, **9ahA** + **9ahB**), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H, **9ahA** + **9ahB**); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 15.5, 19.0, 35.6, 38.0, 39.1, 40.0, 40.6, 47.0, 47.1, 52.2, 52.3, 52.9, 54.2, 54.8, 59.7, 67.0, 119.9, 121.4, 122.3, 125.0, 127.0, 127.7, 128.9, 129.1, 132.5, 132.6, 133.8, 134.8, 137.7, 138.5, 139.7, 140.1,

141.2, 143.7, 143.8, 155.6, 172.0, 172.1, 172.2, 172.4; **ESI-MS (*m/z*):** 594 [M+Na]<sup>+</sup>; **ESI-HRMS (*m/z*):** calculat per a [M+Na]<sup>+</sup>: 594.2098; experimental: 594.2097.

**3.5.3.3.2. Síntesi de l'èster metílic de l'àcid (*R,S*)-2-(((9*H*-fluoren-9-*il*)metoxi)carbonilamino)-3-(4-metil-2-tosilisoindolin-5-*il*)propanoic, (*R,S*)-9chA, i de l'èster metílic de l'àcid (*R,S*)-2-(((9*H*-fluoren-9-*il*)metoxi)carbonilamino)-3-(7-metil-2-tosilisoindolin-5-*il*)propanoic, (*R,S*)-9chB.**



Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (*R,S*)-8ch (apartat 3.5.3.2.4.) amb les següents condicions específiques:

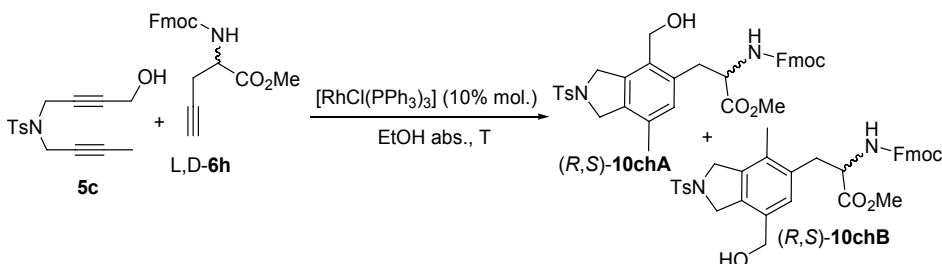
- Dií **4c**: 0.11 g (0.43 mmol)
- Èster metílic L,D-**6h**: 0.10 g (0.29 mmol)
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.027 g (0.029 mmol)
- Cromatografia en columna: mescla de diclorometà i hexà (9:1)
- EtOH abs.: 30 mL (6 mL d'addició)
- Temps de reacció: 2 hores

S'obtenen 0.14 g (79 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a la mescla de regioisòmers (1:1.4, calculat per integració <sup>1</sup>H-RMN) de l'èster metílic de l'àcid (*R,S*)-2-(((9*H*-fluoren-9-*il*)metoxi)carbonilamino)-3-(4-metil-2-tosilisoindolin-5-*il*)propanoic, (*R,S*)-**9chA**, i de l'èster metílic de l'àcid (*R,S*)-2-(((9*H*-fluoren-9-*il*)metoxi)carbonilamino)-3-(7-metil-2-tosilisoindolin-5-*il*)propanoic, (*R,S*)-**9chB**, respectivament.

**Fórmula molecular:** C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S; **PM:** 610.72 g/mol; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 2922, 1720, 1342, 1160; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 2.11 (s, 3H, **9chA**), 2.12 (s, 3H, **9chB**), 2.38 (s, 6H, **9chA** + **9chB**), 2.96-3.10 (m, 2H, **9chB**), 3.01-3.10 (m, 1H, **9chA**), 3.13 (dd, *J* = 14.0 / 6.2 Hz, 1H, **9chA**), 3.68 (s, 3H, **9chA**), 3.71 (s, 3H, **9chB**), 4.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, **9chA** + **9chB**), 4.31-4.45 (m, 4H, **9chA** + **9chB**), 4.46-4.64 (m, 10H, **9chA** + **9chB**), 5.22-5.30 (m, 2H, **9chA** + **9chB**), 6.68 (s, 1H, **9chB**), 6.75 (s, 1H, **9chB**), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **9chA**), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, **9chA**), 7.25-7.33 (m, 8H, **9chA** + **9chB**), 7.36-7.43 (m, 4H, **9chA** + **9chB**), 7.50-7.57 (m, 4H, **9chA** + **9chB**), 7.73-7.79 (m, 8H, **9chA** + **9chB**); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 15.3, 18.6, 21.4, 35.4, 37.9, 47.0, 47.1, 52.3, 52.4, 52.8, 53.4, 53.8, 53.9, 54.2, 54.7, 66.8, 66.9, 119.8,

119.9, 120.6, 124.9, 127.0, 127.5, 127.7, 127.8, 129.5, 129.8, 130.8, 132.8, 133.5, 133.6, 133.7, 134.7, 135.9, 136.1, 136.2, 141.2, 143.6, 143.7, 155.4, 155.5, 171.8, 172.1; **ESI-HRMS (m/z)**: calculat per a  $[M+Na]^+$ : 633.2030; experimental: 633.2004.

**3.5.3.3.3. Síntesi de l'èster metílic de l'àcid (R,S)-2-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4-metil-7-(2-propin-4-ol)-2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (R,S)-10chA, i de l'èster metílic de l'àcid (R,S)-2-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(7-metil-4-(2-propin-4-ol)-2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (R,S)-10chB.**



**3.5.3.3.3.1. Emprant  $[RhCl(PPh_3)_3]$  (10% mol.) i a reflux d'etanol**

Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (R,S)-8ch (apartat 3.5.3.2.4.) amb les següents condicions específiques:

- Dií **5c**: 0.04 g (0.13 mmol)
- Èster metílic L,D-**6h**: 0.03 g (0.09 mmol)
- $[RhCl(PPh_3)_3]$ : 0.009 g (0.009 mmol)
- Cromatografia en columna: mescls d'hexà i acetat d'etil (9:1 a 7:3)
- EtOH abs.: 10 mL (2 mL d'addició)
- T reacció: reflux
- Temps de reacció: 2 hores

S'obtenen 0.06 g (>99 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a la mescla de regioisòmers (1:1.9, calculat per integració  $^1H$ -RMN) de l'èster metílic de l'àcid (R,S)-2-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4-metil-7-(2-propin-4-ol)-2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (R,S)-**10chA**, i de l'èster metílic de l'àcid (R,S)-2-((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(7-metil-4-(2-propin-4-ol)-2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (R,S)-**10chB**, respectivament. A continuació es separen els regioisòmers mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (9:1 a 7:3). **Fórmula molecular**:  $C_{36}H_{36}N_2O_7S$ ; **PM**: 640.75 g/mol; **IR (ATR)  $\nu$  ( $cm^{-1}$ )**: 3366, 2952, 1720, 1340, 1160; **ESI-HRMS (m/z)**: calculat per a  $[M+Na]^+$ : 663.2135; experimental: 663.2126; **Compost (R,S)-10chA**  $\rightarrow$  P.f.: 88-89  $^{\circ}C$ ;  **$^1H$ -RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 2.10 (s, 3H), 2.37

(s, 3H), 2.61 (abs. ample, 1H), 2.97 (dd,  $J = 13.8 / 8.8$  Hz, 1H), 3.18 (dd,  $J = 13.8 / 5.2$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.04-4.10 (m, 1H), 4.24-4.28 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.54-4.59 (m, 3H), 4.71 (s, 2H), 6.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.24-7.31 (m, 4H), 7.39 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 4H);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 18.4, 21.5, 34.9, 47.0, 52.5, 53.0, 53.2, 55.2, 59.1, 67.0, 119.9, 124.9, 125.0, 127.0, 127.1, 127.5, 127.7, 127.8, 129.8, 130.6, 131.2, 132.6, 133.8, 134.6, 135.0, 136.5, 141.2, 141.3, 143.6, 156.0, 172.4; **Compost (R,S)-10chB**  $\rightarrow$  P.f.: 69-70 °C;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.09 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.74 (abs. ample, 1H), 2.97 (dd,  $J = 14.0 / 6.8$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 14.0 / 6.2$  Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.32 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.52-4.60 (m, 3H), 5.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.24-7.31 (m, 4H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 4H);  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 15.2, 21.4, 35.2, 46.9, 52.4, 52.8, 53.2, 54.3, 62.5, 66.9, 119.9, 124.8, 124.9, 126.9, 127.5, 127.7, 127.7, 128.4, 129.8, 130.6, 132.6, 132.9, 133.6, 134.1, 136.5, 141.1, 141.2, 143.6, 143.7, 155.6, 172.1.

#### 3.5.3.3.3.2. Emprant $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ (15% mol.) i etanol a T. amb.

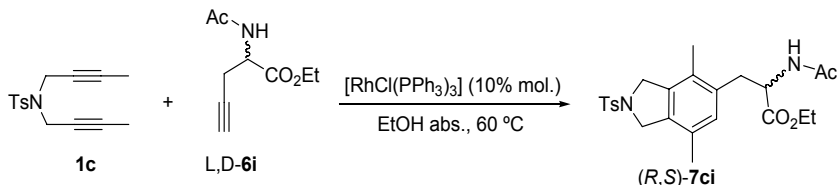
Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (R,S)-**8ch** (apartat 3.5.3.2.4.) amb les següents condicions específiques:

- Dií **5c**: 0.08 g (0.27 mmol)
- Èster metílic L,D-**6h**: 0.06 g (0.18 mmol)
- $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ : 0.017 g (0.018 mmol)
- Cromatografia en columna: mescls d'hexà i acetat d'etil (9:1 a 7:3)
- EtOH abs.: 25 mL (5 mL d'addició)
- T reacció: T. amb.
- Temps de reacció: 72 hores

S'obtenen 0.11 g (>99 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a la mescla de regioisòmers (1:3.1, calculat per integració  $^1\text{H-RMN}$ ) de l'èster metílic de l'àcid (R,S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(4-metil-7-(2-propin-4-ol)-2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (R,S)-**10chA**, i de l'èster metílic de l'àcid (R,S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonilamino)-3-(7-metil-4-(2-propin-4-ol)-2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (R,S)-**10chB**, respectivament.

3.5.3.4. Síntesi de derivats de la fenilalanina NH-Ac i CO<sub>2</sub>Et

## 3.5.3.4.1. Síntesi de l'èster etílic de l'àcid (R,S)-2-(acetamido)-3-(4,7-dimetil-2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (R,S)-7ci.

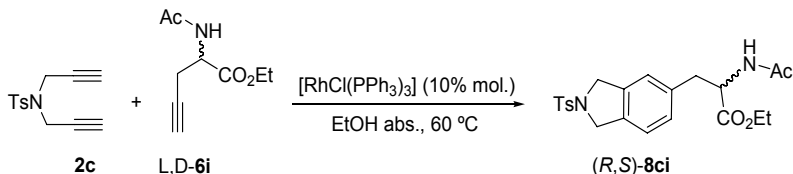


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (R,S)-7cg (apartat 3.5.3.1.1.) amb les següents condicions específiques:

- Dií **1c**: 0.04 g (0.15 mmol)
- Èster etílic L,D-**6i**: 0.02 g (0.13 mmol)
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.013 g (0.013 mmol)
- Cromatografia en columna: mescla de diclorometà i acetat d'etil (20:1)
- EtOH abs.: 10 mL
- T reacció: 60 °C
- Temps de reacció: 2 hores

S'obtenen 0.06 g (99 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a l'èster etílic de l'àcid (R,S)-2-(acetamido)-3-(4,7-dimetil-2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (R,S)-**7ci**. **Fórmula molecular**: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S; **PM**: 458.57 g/mol; **P.f.**: 169-170 °C; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)**: 2924, 1738, 1656, 1537, 1342, 1161; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.98 (dd, *J* = 14.0 / 6.8 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 14.0 / 6.8 Hz, 1H), 4.05-4.19 (m, 2H), 4.45 (dt, *J* = 8.0 / 6.8 Hz, 1H), 4.54 (m, 4H), 5.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 14.0, 15.1, 18.1, 21.5, 23.1, 35.2, 52.7, 53.3, 53.7, 61.5, 127.5, 128.5, 129.4, 129.8, 130.7, 133.7, 133.9, 134.1, 135.8, 143.6, 169.6, 171.9; **ESI-MS (*m/z*)**: 459 [M+H]<sup>+</sup>; **ESI-HRMS (*m/z*)**: calculat per a [M+Na]<sup>+</sup>: 481.1768; experimental: 481.1767; **AE**: calculat per C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S·0.5H<sub>2</sub>O: C, 61.65; H, 6.68; N, 5.99; S, 6.86; experimental: C, 61.95; H, 6.62; N, 5.91; S, 6.82.

**3.5.3.4.2. Síntesi de l'èster etílic de l'àcid (*R,S*)-2-(acetamido)-3-(2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (*R,S*)-8ci.**



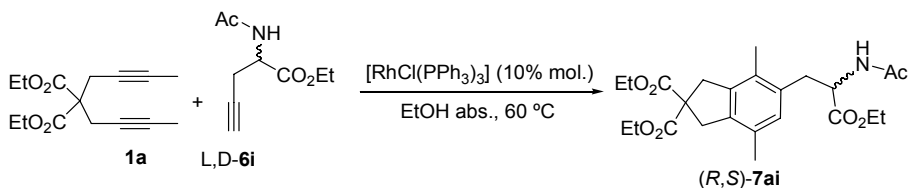
Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (*R,S*)-8ch (apartat 3.5.3.2.4.) amb les següents condicions específiques:

- Dií **2c**: 0.02 g (0.10 mmol)
- Èster etílic L,D-**6i**: 0.03 g (0.15 mmol)
- $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ : 0.010 g (0.010 mmol)
- Cromatografia en columna: mescls de diclorometà i acetat d'etil (20:1)
- EtOH abs.: 10 mL (2 mL d'addició)
- T reacció: 60 °C.
- Temps de reacció: 3 hores

S'obtenen 0.03 g (64 % rend. calculat per integració  $^1\text{H-RMN}$ ) de (*R,S*)-**8ci** amb traces d'òxid de trifenilfosfina, com a un oli incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a l'èster etílic de l'àcid (*R,S*)-2-(acetamido)-3-(2-tosilisoindolin-5-il)propanoic, (*R,S*)-**8ci**.

**Fórmula molecular:**  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ ; **PM:** 430.52 g/mol; **IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3355, 1739, 1666, 1346, 1162;  **$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.23 (t ap,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.04 (dd,  $J = 13.8 / 5.8$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 13.8 / 5.8$  Hz, 1H), 4.15 (dq ap,  $J = 7.2 / 1.2$  Hz, 2H), 4.57 (s, 4H), 4.80 (dt,  $J = 7.5 / 5.8$  Hz, 1H), 5.90 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H);  **$^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 14.1, 21.5, 23.1, 37.7, 53.2, 53.4, 53.5, 61.6, 122.6, 123.4, 127.6, 128.9, 129.8, 133.8, 135.0, 135.9, 136.5, 143.7, 169.5, 171.4; **ESI-HRMS ( $m/z$ ):** calculat per a  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 453.1455; experimental: 453.1451.

**3.5.3.4.3. Síntesi del 5-((*R,S*)-2-(etoxicarbonil)-2-acetamidoetil)-4,7-dimetil-1H-inden-2,2(3H)-dicarboxilat de dietil, (*R,S*)-7ai.**

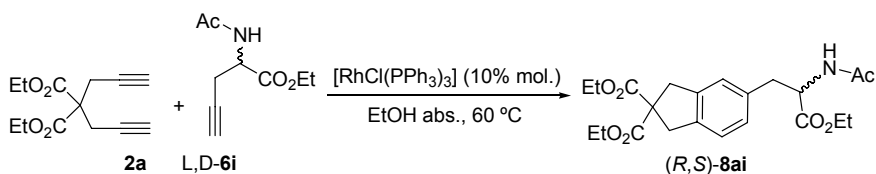


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (*R,S*)-**7cg** (apartat 3.5.3.1.1.) amb les següents condicions específiques:

- Dií **1a**: 0.05 g (0.19 mmol)
- Èster etílic L,D-**6i**: 0.03 g (0.17 mmol)
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.016 g (0.017 mmol)
- Cromatografia en columna: mescla de diclorometà i acetat d'etil (50:1)
- EtOH abs.: 15 mL
- T reacció: 60 °C
- Temps de reacció: 1 hora

S'obtenen 0.08 g (>99 % rend.) d'un oli incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 5-((*R,S*)-2-(etoxicarbonil)-2-acetamidoetil)-4,7-dimetil-1*H*-inden-2,2(3*H*)-dicarboxilat de dietil, (*R,S*)-**7ai**. **Fórmula molecular**: C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>7</sub>; **PM**: 447.53 g/mol; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>)**: 2932, 1728, 1654, 1535; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.01 (dd, *J* = 10.5 / 6.8 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J* = 10.5 / 6.8 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 4.06-4.17 (m, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.76 (dt, *J* = 7.6 / 6.8 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 13.9, 14.0, 15.3, 23.1, 35.2, 39.4, 40.1, 52.7, 59.4, 61.3, 61.7, 129.5, 129.9, 130.5, 132.8, 137.4, 139.4, 169.6, 171.8, 172.1; **ESI-MS (*m/z*)**: 448 [M+H]<sup>+</sup>; **ESI-HRMS (*m/z*)**: calculat per a [M+Na]<sup>+</sup>: 470.2149; experimental: 470.2165.

#### 3.5.3.4.4. Síntesi del 5-((*R,S*)-2-(etoxicarbonil)-2-acetamidoetil)-1*H*-inden-2,2(3*H*)-dicarboxilat de dietil, (*R,S*)-**8ai**.



Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (*R,S*)-**8ch** (apartat 3.5.3.2.4.) amb les següents condicions específiques:

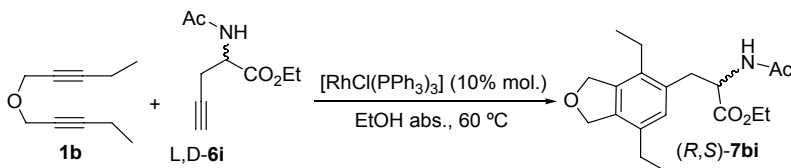
- Dií **2a**: 0.04 g (0.17 mmol)
- Èster etílic L,D-**6i**: 0.05 g (0.25 mmol)
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.016 g (0.017 mmol)
- Cromatografia en columna: mescls de diclorometà i acetat d'etil (20:1)
- EtOH abs.: 20 mL (4 mL d'addició)
- T reacció: 60 °C.
- Temps de reacció: 2 hores

S'obtenen 0.06 g (92 % rend.) d'un oli incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 5-((*R,S*)-2-(etoxicarbonil)-2-acetamidoetil)-1*H*-inden-2,2(3*H*)-



dicarboxilat de dietil, (*R,S*)-**8ai**. **Fórmula molecular:** C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>7</sub>; **PM:** 419.47 g/mol; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 2929, 1724, 1635, 1551; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 3.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.12-4.24 (m, 6H), 4.82 (dt, *J* = 7.8 / 6.0 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 13.9, 14.1, 23.1, 37.7, 40.1, 40.3, 53.2, 60.4, 61.4, 61.7, 124.2, 125.1, 127.9, 134.6, 138.9, 140.4, 169.5, 171.5, 171.6; **ESI-MS (*m/z*):** 420 [M+H]<sup>+</sup>; **ESI-HRMS (*m/z*):** calculat per a [M+Na]<sup>+</sup>: 442.1836; experimental: 442.1843.

### 3.5.3.4.5. Síntesi de l'èster etílic de l'àcid (*R,S*)-2-(acetamido)-3-(4,7-dietil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)propanoic, (*R,S*)-**7bi**.

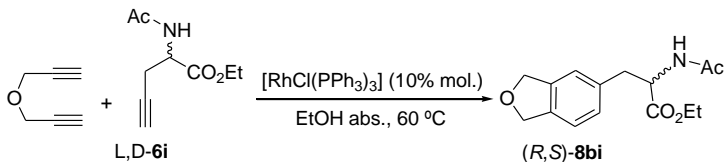


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de (*R,S*)-**7cg** (apartat 3.5.3.1.1.) amb les següents condicions específiques:

- Dií **1b**: 0.04 g (0.25 mmol)
- Èster etílic L,D-**6i**: 0.04 g (0.22 mmol)
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.020 g (0.022 mmol)
- Cromatografia en columna: mescla de diclorometà i acetat d'etil (50:1)
- EtOH abs.: 10 mL
- T reacció: 60 °C
- Temps de reacció: 3 hores

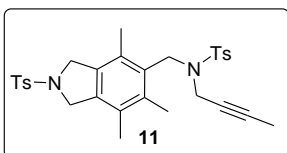
S'obtenen 0.06 g (88 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a l'èster etílic de l'àcid (*R,S*)-2-(acetamido)-3-(4,7-dietil-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)propanoic, (*R,S*)-**7bi**. **Fórmula molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>; **PM:** 333.43 g/mol; **P.f.:** 154-155 °C; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 3321, 2968, 2836, 1753, 1650, 1539, 1176; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.47 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.50-2.59 (m, 2H), 3.07 (dd, *J* = 14.0 / 6.6 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 14.0 / 6.6 Hz, 1H), 4.08-4.22 (m, 2H), 4.82 (dt, *J* = 8.0 / 6.6 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 13.9, 14.2, 14.5, 22.9, 23.1, 26.0, 34.4, 53.2, 61.4, 73.1, 73.2, 128.7, 132.9, 133.8, 134.7, 136.4, 138.3, 169.5, 172.1; **ESI-MS (*m/z*):** 334 [M+H]<sup>+</sup>; **ESI-HRMS (*m/z*):** calculat per a [M+Na]<sup>+</sup>: 356.1832; experimental: 356.1826.

### 3.5.3.4.6. Síntesi de l'èster etílic de l'àcid (*R,S*)-2-(acetamido)-3-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)propanoic, (*R,S*)-8bi.



En un baló de dues boques de 50 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux s'introdueixen 0.07 g (0.37 mmol) de *N*- $\alpha$ -(acetil)-*L,D*-propargilglicina etil èster, 0.023 g (0.024 mmol) de clorotris(trifenilfosfina)rodii(I) i 20 mL d'etanol absolut. Es desgasifica i es deixa sota atmosfera inert. La mescla s'escalfa a 60 °C. A continuació s'hi addiciona en 4 hores (mitjançant una bomba de xeringa) la solució formada per 0.02 mL (0.24 mmol) de dipropargil èter en 5 mL d'etanol absolut. El seguiment de la reacció es fa per CCP i transcorregudes 24 hores es dóna per finalitzada. Tot seguit es refreda la mescla a temperatura ambient i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es purifica mitjançant cromatografia en columna emprant una mescla de diclorometà i acetat d'etil (20:1). S'obtenen 0.03 g (48 % rend. calculat per integració  $^1\text{H-RMN}$ ) de (*R,S*)-8bi amb traces d'òxid de trifenilfosfina, com a un oli incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a l'èster etílic de l'àcid (*R,S*)-2-(acetamido)-3-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)propanoic, (*R,S*)-8bi. **Fórmula molecular:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ ; **PM:** 277.32 g/mol; **IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 3292, 2863, 1741, 1677, 1552;  **$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.25 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 3.10 (dd,  $J = 14.0 / 6.0$  Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 14.0 / 6.0$  Hz, 1H), 4.17 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.85 (dt,  $J = 8.0 / 6.0$  Hz, 1H), 5.06 (s, 4H), 6.12 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.01 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H);  **$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 14.1, 23.3, 38.7, 53.2, 61.4, 73.3, 120.9, 121.7, 128.3, 135.2, 137.9, 139.5, 169.5, 171.6; **ESI-HRMS ( $m/z$ ):** calculat per a  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 300.1206; experimental: 300.1217.

### 3.5.3.5. Caracterització del producte provinent de l'homoacoblament d'1c, 11.



Sòlid incolor. **Fórmula molecular:**  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ ; **PM:** 550.73 g/mol; **P.f.:** 188-189 °C; **IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2918, 1342, 1158;  **$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.41 (t,  $J = 2.4$  Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.61 (q,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.55 (abs. ample, 2H), 4.58 (abs. ample, 2H), 7.32 (d,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 7.75-7.82 (m, 4H);  **$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 3.4, 15.9, 16.4, 16.7, 21.7, 35.3, 44.9, 54.2, 54.3, 72.8, 82.3, 127.8, 128.6, 129.3, 129.4, 130.1, 130.5, 131.0, 133.2, 134.2, 135.3, 135.8, 137.8, 143.6, 143.9; **ESI-MS ( $m/z$ ):** 551  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

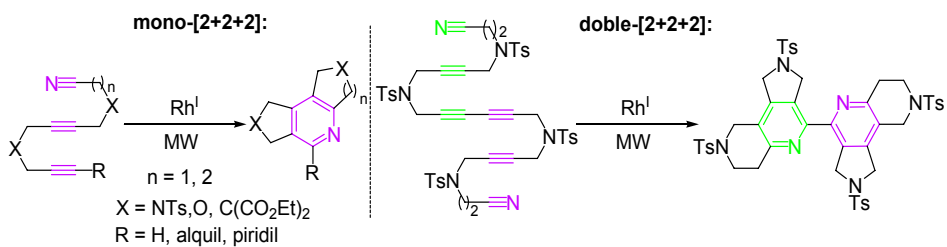


## CAPÍTOL 4

### Síntesi de piridines i biperidines *via* cicloaddicions [2+2+2]

Part d'aquest capítol s'ha publicat a:

Garcia, L.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A.; Parella, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3407.

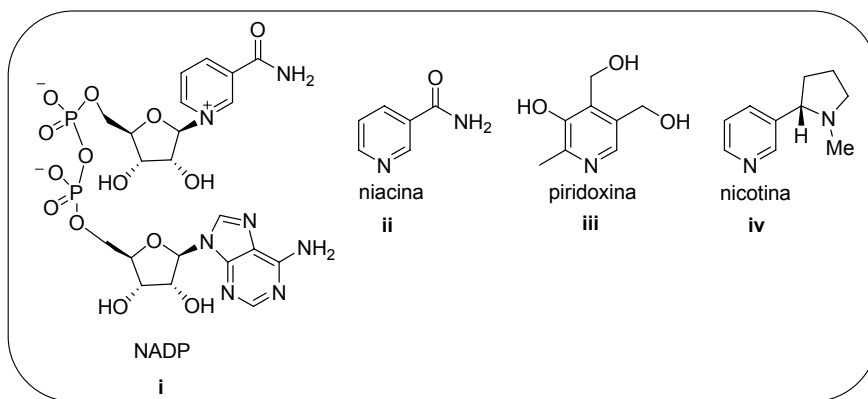




## 4.1. Introducció

### 4.1.1. Aplicacions clau de l'anell de piridina

Des de mitjans del segle XIX, la piridina ha estat important en la nostra comprensió de la química dels sistemes biològics. Aquest anell heterocíclic aromàtic juga un paper clau en la catàlisi tant biològica com química. El nucleòtid piridínic NADP, **i**, (**Figura 11**) està involucrat en diferents processos d'oxidació-reducció en molts enzims d'organismes vius.<sup>50</sup> Una altra evidència de la potent activitat de la piridina en sistemes biològics és la seva presència en vitamines importants com ara la niacina, **ii**, (vitamina B<sub>3</sub>) i la piridoxina, **iii**, (vitamina B<sub>6</sub>), però alhora també en alcaloides altament tòxics com ara la nicotina, **iv**, (**Figura 11**).



**Figura 11.** Productes naturals que contenen anells de piridina a la seva estructura.

La demanda de piridina i els seus derivats s'ha incrementat notablement en els darrers anys amb el descobriment de diversos productes naturals i compostos bioactius que tenen com a unitat bàsica l'anell piridínic a la seva estructura.<sup>51</sup> A la indústria farmacèutica, l'anell de piridina constitueix el nucli de milers de fàrmacs existents avui dia. Entre ells destacar els fàrmacs detallats a la **Figura 12**, els quals reflexen la diversitat estructural d'aquests compostos bioactius, que poden contenir tant un anell simple de piridina com bicicles fusionats; així mateix també poden ser de tipus polipiridínic com és el cas de la nemertilina (**xiii**), un potent agent antitumoral.

<sup>50</sup> Per a un article de revisió, veure: Bi, J.; Wang, H.; Xie, J. *J. Cell. Physiol.* **2011**, 226, 331.

<sup>51</sup> (a) Katritzky, A., Ramsden, C., Scriven, E., Taylor, R. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Vol. 7, Elsevier Science: Oxford, **2008**. (b) Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH: Weinheim, **2003**. (c) Bird, C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Pergamon: Oxford, **1996**. (d) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 4th ed., Blackwell: Oxford, **2000**. (e) Gilchrist, T. L. *Heterocyclic Chemistry*, Longman: Essex, **1998**.

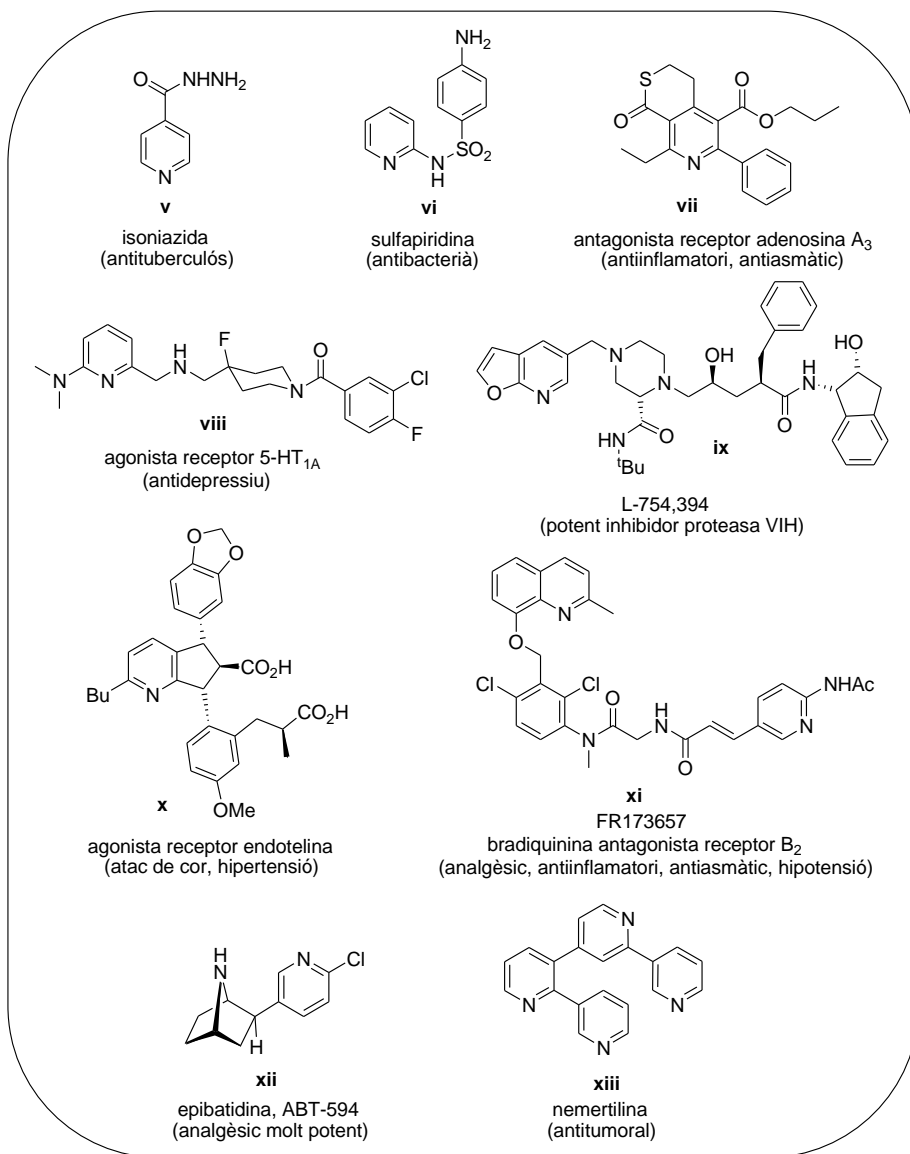


Figura 12. Compostos bioactius amb nuclis de piridina.

L'anell piridínic és també un component fonamental en productes agroquímics.<sup>52</sup> A la **Figura 13** es mostren alguns exemples representatius, la majoria dels quals són derivats halogenats i contenen tan sols un anell piridínic a la seva estructura, a excepció del Paraquat (nom comercial

<sup>52</sup> Matolesy, G. *Pesticide Chemistry*, Elsevier Scientific: Amsterdam, Oxford, 1988, p. 102.

del diclorur de N,N'-dimetil-4,4'-bipiridil) que és un viològen, és a dir, un derivat 4,4'-bipiridina, i representa un dels herbicides més emprats arreu del món.

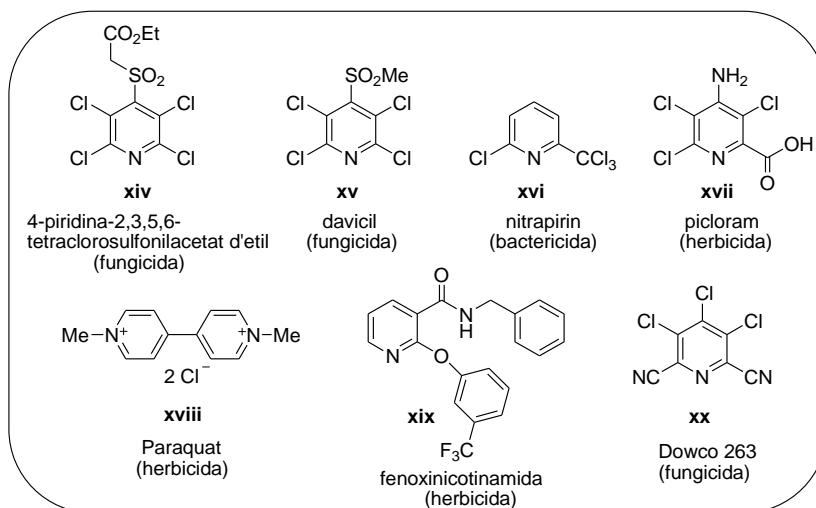


Figura 13. Productes agroquímics piridinics.

A més d'aquestes aplicacions biològiques, els compostos que contenen unitats de piridina són també de gran utilitat en síntesi orgànica. Per exemple, la 4-dimetilaminopiridina (DMAP), **xxi**, (Figura 14) és emprada en processos a gran escala en reaccions d'acilació i, en general, en l'activació d'àcids carboxílics.<sup>53</sup> D'altra banda, els anàlegs de la DMAP amb quiralitat planar de tipus **xxii**, són emprats en la resolució cinètica d'amines i alcohols secundaris.<sup>54</sup>

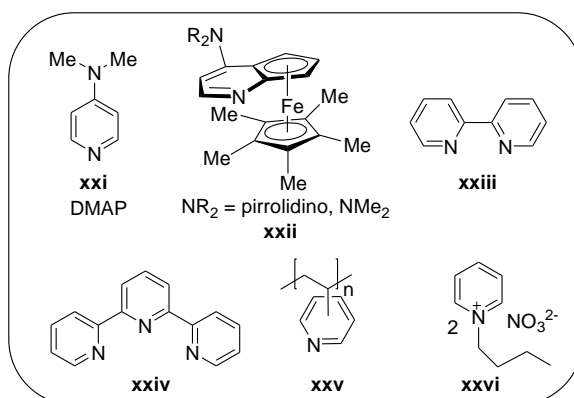


Figura 14. Piridines emprades en diferents camps.

<sup>53</sup> Per a un article de revisió de les aplicacions de la DMAP, veure: Grondal, C. *Synlett* **2003**, 1568.

<sup>54</sup> Wurz, R. P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570.



Els piridines són també àmpliament utilitzades en química de coordinació, degut a les propietats coordinants del parell d'electrons no enllaçant sobre l'àtom de nitrogen.<sup>55</sup> La 2,2'-biperidina, **xxiii**,<sup>56</sup> la 2,2',6',2''-terpiridina, **xxiv**, i compostos relacionats, són lligands quelats que formen complexos amb diferents ions metàl·lics com ara Ru, Zn, Cu, In i Sc, entre altres. Aquests lligands i els seus complexos han tingut nombroses aplicacions en catàlisi asimètrica<sup>57</sup>, com a sensors fluorescents<sup>58</sup> i en química supramolecular.<sup>59</sup>

Els polímers generats a partir de la vinilpiridina, **xxv**, presenten també aplicacions interessants. Són emprats industrialment com a *scavengers* d'àcids, com a suports per a agents d'oxidació-reducció, i com a membranes d'intercanvi iònic. D'altra banda, sals de *N*-alquilpiridini com ara la **xxvi** són líquids iònics, els quals poden dissoldre tant compostos orgànics com inorgànics i tenen una elevada polaritat però no són coordinants. Poden substituir l'aigua en sistemes bifàsics, donat que són immiscibles en dissolvents orgànics, i no són volàtils, així que tenen un gran potencial en aplicacions industrials respectuoses amb el medi ambient.<sup>60</sup>

Per tant, es pot concloure que la diversitat d'usos associada a l'ampli rang de derivats piridínics, tant naturals com sintètics, posa de manifest que la síntesi efectiva d'aquest anell heterocíclic és un tema d'interès actual.

### 4.1.2. Mètodes sintètics per a la preparació de compostos piridínics

Durant els darrers anys s'està incrementant la síntesi de piridines en substitució del seu aïllament a partir de fonts naturals. Per tal que aquesta síntesi sigui viable s'espera que sigui senzilla, selectiva, flexible, i amb el mínim de residus possible. Històricament molts dels mètodes sintètics per a la preparació d'anells piridínics es basen en la condensació d'una amina i compostos carbonílics, com és el cas de la síntesi de Hantzsch<sup>61</sup> (eq. 1, **Esquema 20**) o les condensacions

---

<sup>55</sup> Per a un exemple recent, veure: Nakayima, Y.; Shiraishi, Y.; Tsuchimoto, T.; Ozawa, F. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6332.

<sup>56</sup> Per a un article de revisió de 2,2'-biperidines: Kaes, C.; Katz, A.; Hosseini, M. W. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3553.

<sup>57</sup> Per a un exemple en l'ús de biperidines, veure: (a) Ghosh, S.; Nandakumar, M. V.; Krautscheid, H.; Schneider, C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1860. Per a exemple de terpiridines, veure: (b) Chen, X.; Liu, Q.; Sun, H.-B.; Yu, X.-Q.; Pu, L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2345.

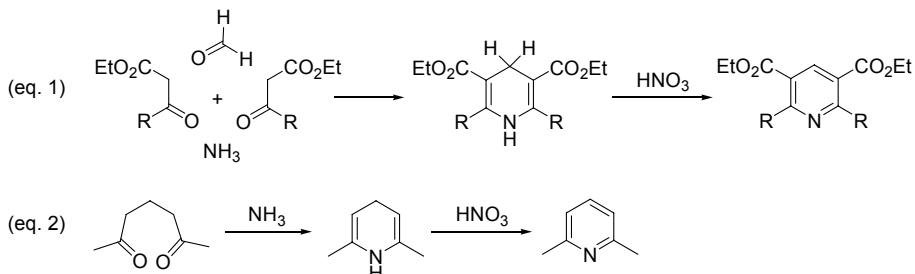
<sup>58</sup> Per a un exemple recent, veure: Gao, J.; Riis-Johannessen, T.; Scopelliti, R.; Qian, X.; Severin, K. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 7114.

<sup>59</sup> (a) Li, X.; Qiu, X. *J. Coord. Chem.* **2010**, 63, 4077. (b) Song, Y. J.; Kwak, H.; Lee, Y. M.; Kim, S. H.; Lee, S. H.; Park, B. K.; Jun, J. Y.; Yu, S. Y.; Yu, S. M.; Kim, C.; Kim, S.-J.; Kim, Y. *Polyhedron* **2009**, 28, 1241.

<sup>60</sup> Per a un exemple, veure: Latala, A.; Nedzi, M.; Stepnowski, P. *Green Chem.* **2009**, 11, 580.

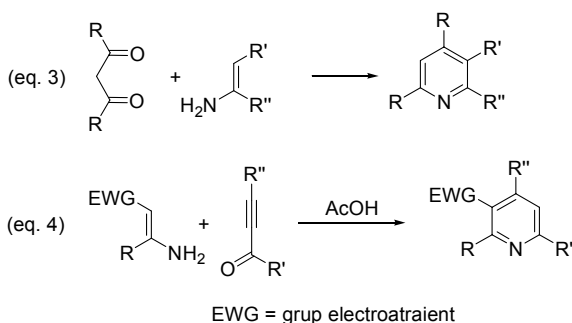
<sup>61</sup> Per a un article de revisió, veure: Saini, A.; Kumar, S.; Sandhu, J. S. *J. Sci. Ind. Res.* **2008**, 67, 95.

amb compostos 1,5-dicarbonílics<sup>62</sup> (eq. 2, **Esquema 20**), on s'empra amoníac com a font de nitrogen i es requereix una etapa final d'oxidació per obtenir l'aromatització de l'anell heterocíclic. Aquesta darrera etapa es pot evitar mitjançant l'ús d'hidroxilamina en lloc d'amoníac.<sup>63</sup>



**Esquema 20.** Síntesi de piridines per condensació de compostos carbonílics amb amoníac.

Com es mostra a l'**Esquema 21**, altres estratègies sintètiques consisteixen en la condensació de compostos 1,3-dicarbonílics<sup>64</sup> (eq. 3) o etinilcetones (Síntesi de Bohlmann-Rahtz)<sup>65</sup> (eq. 4) amb amines vinilògues, en les quals és possible la preparació de l'anell piridínic en una única etapa.



**Esquema 21.** Preparació de piridines per reacció de compostos carbonílics amb amines vinilògues.

Alternativament, existeixen també altres aproximacions sintètiques no basades en condensacions, sinó en cicloaddicions, com ara la reacció aza-Diels-Alder,<sup>66</sup> l'electrociclació

<sup>62</sup> Per a un article de revisió, veure: Kharchenko, V. G., Markova, L. I., Fedotova, O. V., Pchelintseva, N. V. *Chem. Heteroc. Comp.* **2003**, 39, 1121.

<sup>63</sup> Klingsberg, E. *Pyridine and its derivatives*, Part I, Interscience: New York, **1960**, 307.

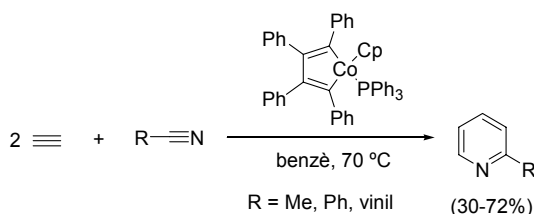
<sup>64</sup> Per a un exemple recent, veure: Iaroshenko, V. O.; Specowius, V.; Vlach, K.; Vilches-Herrera, M.; Ostrovskiy, D.; Mkrtychyan, S.; Villinger, A.; Langer, P. *Tetrahedron* **2011**, 67, 5663.

<sup>65</sup> Per a un article de revisió, veure: (b) Bagley, M. C., Glover, C., Merritt, E. A. *Synlett* **2007**, 16, 2459.

d'imesines o oximes poliinsaturades,<sup>67</sup> o les cicloaddicions [2+2+2].<sup>68</sup> Entre elles destacar aquestes darreres pel fet que parteixen de reactius fàcilment assequibles i perquè la seva versió totalment intramolecular permet la construcció de compostos piridínics policíclics fusionats en un sola etapa.

#### 4.1.3. Cicloaddicions [2+2+2] catalitzades per metalls de transició: síntesi de piridines

A principis dels anys 1970, Wakatsuki i Yamazaki van publicar la primera aplicació de les cicloaddicions [2+2+2] en la síntesi de piridines mitjançant la substitució d'un dels alquins involucrats en la reacció per un nitril.<sup>69</sup> En la novedosa reacció s'utilitzaven quantitats estequiomètriques del complex de cobalt que es mostra a l'**Esquema 22**, tanmateix més endavant es va trobar que podia ser emprat catalíticament.



**Esquema 22.** Primera síntesi de piridines mitjançant cicloaddicions [2+2+2].

A partir d'aquell moment la reacció de cicloaddició [2+2+2] catalitzada per metalls de transició entre dos alquins i un nitril va esdevenir un dels mètodes més elegants per a la síntesi de piridines, ja que permet la construcció de l'anell piridínic en un únic pas de reacció i en un procés d'economia d'àtoms.<sup>68</sup> A més, per mitjà d'una selecció estratègica dels reactius de partida, aquest mètode sintètic permet la introducció d'una elevada funcionalitat en l'anell heterocíclic.

<sup>66</sup> Palacios, F.; Alonso, C.; Amezuza, P.; Rubiales, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1941.

<sup>67</sup> Liu, S.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6918.

<sup>68</sup> Per a articles de revisió, veure: (a) Shaaban, M. R.; El-Sayed, R.; Elwahy, A. H. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6095. (b) Hill, M. D. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12052. (c) Varela, J. A.; Saá, C. *Synlett* **2008**, 2571. (d) Heller, B.; Hapke, M. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1085. (e) Henry, G. D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6043. (f) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127. (g) Varela, J. A.; Saá, C. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3787.

<sup>69</sup> (a) Wakatsuki, Y.; Yamazaki, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 280. (b) Wakatsuki, Y.; Yamazaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3383.

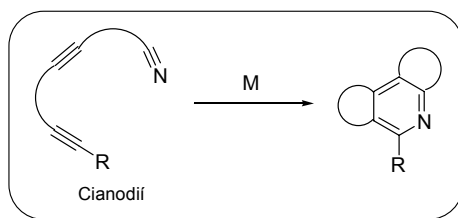
Mentre que la majoria de sistemes catalítics emprats estan basats en complexos de Co(I), altres metalls com el Rh,<sup>70</sup> el Ni<sup>71</sup> i el Ru<sup>72</sup> també han mostrat ser actius en aquest tipus de reaccions.

De manera anàloga al que s'ha comentat al capítol d'introducció general (apartat 1.1.2.), les reaccions de cicloaddició [2+2+2] que resulten en la síntesi de piridines es poden dividir en dos grans categories: la versió intermolecular, en la qual hi participen dos alquins (que poden ser diferents o no) i un nitril, i la versió intramolecular que, com ja s'ha esmentat, es pot subdividir en parcialment intramolecular, on hi participen o bé un dí i un nitril o bé un cianoí i un monoalquí, i en totalment intramolecular, on hi participen dos alquins i un nitril que es troben continguts a la mateixa molècula.

Donat que aquest capítol tracta de la síntesi de piridines via cicloaddicions [2+2+2] totalment intramoleculars, a continuació s'exposen els precedents que es troben descrits a la bibliografia sobre aquests tipus de reaccions.

#### 4.1.3.1. Obtenció de piridines per cicloaddicions [2+2+2] totalment intramoleculars

La reacció de cicloaddició [2+2+2] d'un cianodí permet obtenir piridines policícliques fusionades i altament funcionalitzades, les quals es poden trobar com a estructura bàsica de diversos compostos amb interès biològic (**Esquema 23**).<sup>51</sup>



**Esquema 23.** Cicloisomerització d'un cianodí (M = metall de transició).

<sup>70</sup> Pels primers exemples amb Rh, veure: (a) Cioni, P.; Diversi, P.; Ingrosso, G.; Lucherini, A.; Ronca, P. *J. Mol. Catal.* **1987**, *40*, 337. (b) Diversi, P.; Ingrosso, G.; Lucherini, A.; Minutillo, A. *J. Mol. Catal.* **1987**, *40*, 359.

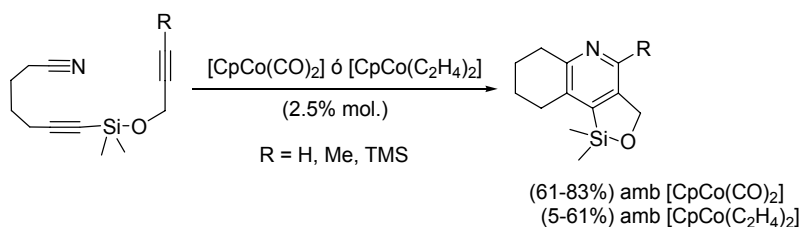
<sup>71</sup> Per un dels primers exemples amb Ni, veure: McCormick, M. M.; Duong, H. A.; Zuo, G.; Louie, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5030.

<sup>72</sup> Pels primers exemples amb Ru, veure: (a) Yamamoto, Y.; Ogawa, R.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6189. (b) Yamamoto, Y.; Okuda, S.; Itoh, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1102.

A la bibliografia es poden trobar molt pocs exemples de síntesi de piridines seguint una versió totalment intramolecular de cicloaddició, tots ells publicats en els darrers sis anys. A continuació es comenten cadascun d'aquests casos, organitzats segons el metall emprat.

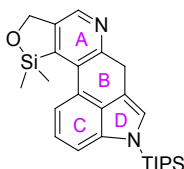
▪ **Cobalt:**

El cobalt és un dels metalls més àmpliament utilitzats en la síntesi de piridines *via* cicloaddicions [2+2+2]. Concretament, en quant a versions totalment intramoleculars, el primer exemple d'aquest tipus data de l'any 2005, on es realitza la síntesi regioselectiva de tetrahydroquinolines emprant com a pas clau una cicloaddició [2+2+2] de cianodiïns amb unió entre els dos triples enllaços silil-èter catalitzada per cobalt(I) (**Esquema 24**).<sup>73</sup> Els rendiments obtinguts van ser bons (61-83%) emprant el complex [CpCo(CO)<sub>2</sub>] a reflux de toluè durant 4 hores, i molt més moderats (5-61%) amb el complex [CpCo(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>], tot i que aquest darrer complex va permetre l'obtenció dels derivats desitjats a baixa temperatura en 18 hores de reacció i sense necessitat d'irradiació lumínica.



**Esquema 24.** Cicloisomerització de cianodiïns amb una funció silil-èter a la cadena d'unió alquí-alquí.

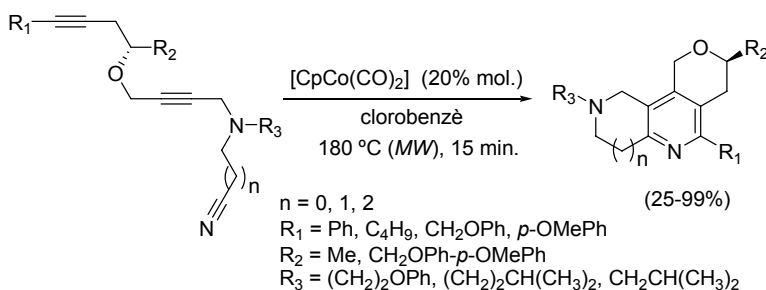
Els mateixos autors<sup>73</sup> van aplicar la metodologia desenvolupada a la síntesi de productes naturals. Concretament a la preparació del derivat indolipiridina detallat a la **Figura 15**, que conté l'anelació típica ABCD de la família d'alcaloides del fong ergot (*claviceps purpurea*).



**Figura 15.** Compost pentacíclic fusionat amb elevada funcionalitat.

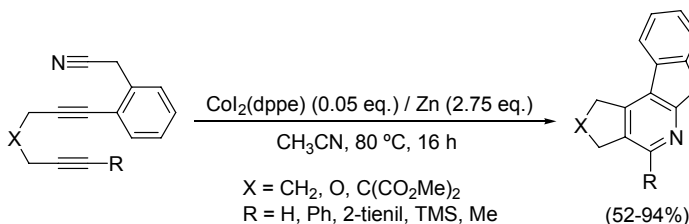
<sup>73</sup> Groth, U.; Huhn, T.; Kesenheimer, C.; Kalogerakis, A. *Synlett* **2005**, 1758.

Una millora que es va introduir en aquesta classe de reaccions va ser la utilització de la irradiació microones com a font d'escalfament. Generalment, com s'explicarà amb més detall a l'apartat 4.3.2.1., aquest tipus d'escalfament es caracteritza per reduir dramàticament els temps de reacció i augmentar els rendiments i la puresa dels productes obtinguts. Això va permetre a Snyder i col·l.<sup>74</sup> obtenir tetrahidronaftiridines i derivats heterocíclics relacionats amb rendiments de moderats a excel·lents en temps de reacció relativament curts (**Esquema 25**). A més a més, la generalitat d'aquest procediment es va constatar amb la preparació d'una llibreria de compostos molt àmplia i diversa, contenint diferents substituents en diverses posicions (R<sub>1-3</sub>) i amb diferents mides de l'anell piperidínic fusionat.



**Esquema 25.** Síntesi de 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridines assistida per microones.

Paral·lelament Chang i col·l.<sup>75</sup> van descriure reaccions de cicloaddició [2+2+2] totalment intramoleculars emprant un catalitzador de cobalt(I) generat *in situ* per reducció amb zinc de complexos de Co(II) (**Esquema 26**). El novel·los sistema catalític contenia, per primera vegada en aquest tipus de cicloaddicions, lligands de tipus fosfina (dppe), amb el qual es van poder obtenir derivats piridínics tetra i pentacíclics en condicions relativament suaus de reacció.

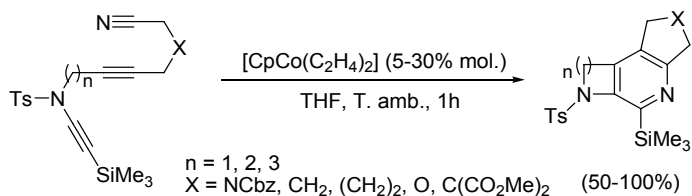


**Esquema 26.** Preparació de piridines tetracíclics fusionades.

<sup>74</sup> Zhou, Y.; Porco, J. A.; Snyder, J. K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 393.

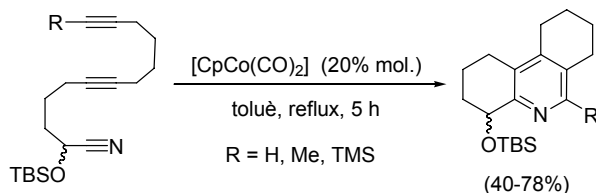
<sup>75</sup> Chang, H. T.; Jeganmohan, M.; Cheng, C. H. *Org. Lett.* **2007**, 9, 505.

Aprofitant els avantatges esmentats del complex  $[\text{CpCo}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]$  com a sistema catalític, l'any 2009 el grup de Malacria<sup>76</sup> va aplicar-lo en la síntesi de 2-trimetilsilil-3-aminopiridines tricícliques (**Esquema 27**). Aquestes estructures són presents en nombrosos compostos amb interès biològic i són difícils de preparar mitjançant mètodes sintètics convencionals. A més, la presència d'un grup trimetilsilil 2-piridínic permet una futura funcionalització en aquesta posició, com ara la descrita pels autors on, mitjançant un acoblament creuat sota catalisi per pal·ladi amb una *p*-iodoanilina, s'aconsegueix la formació d'un nou compost biarílic.



**Esquema 27.** Preparació de 2-trimetilsilil-3-aminopiridines.

D'altra banda, s'ha descrit també l'obtenció d'octahidrofenantridines amb rendiments de moderats a bons mitjançant la cicloaddició [2+2+2] totalment intramolecular de dièn-cianohidrides protegides (**Esquema 28**).<sup>77</sup> Aquest cas metodològic està més centrat en la reactivitat estructural que en la utilitat dels compostos formats, ja que els autors han volgut estudiar si el grup nitril d'una cianohidrina, el qual té un entorn electrònic diferent als grups alquilnitrils, podria participar de la mateixa manera que els darrers en aquestes reaccions de cicloaddició. En aquest sentit, es va escollir el cas més senzill possible: la reacció totalment intramolecular de cianodièns contenint unions alquíiques de tipus alifàtic (per no tenir altres grups funcionals que poguessin interferir en la reacció), amb la funció alcohol protegida de la cianohidrina (per evitar la coordinació del metall del catalitzador) i duent a terme la reacció en la seva versió racèmica.

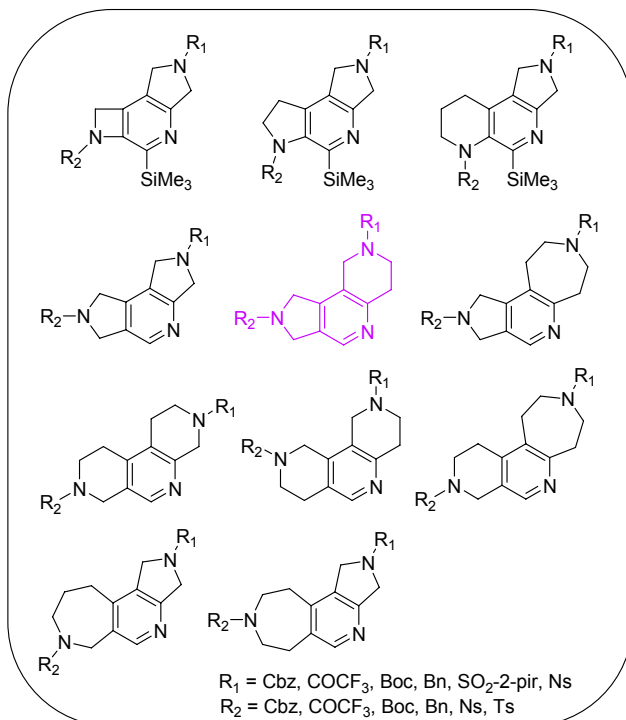


**Esquema 28.** Síntesi de fenantridines fusionades.

<sup>76</sup> Garcia, P.; Moulin, S.; Miclo, Y.; Leboeuf, D.; Gandon, V.; Aubert, C.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2129.

<sup>77</sup> Meibner, A.; Groth, U. *Synlett* **2010**, 1051.

Finalment, el grup de Malacria ha descrit recentment una extensió del treball realitzat en la síntesi de 3-aminopiridines tricíclics esmentat anteriorment (**Esquema 27**). En aquest cas, es descriu la preparació de diferents triheterocicles nitrogenats protegits ortogonalment (veure **Figura 16**) emprant com a sistema catalític el complex  $[\text{CpCo}(\text{CO})_2]$  en el si de toluè a reflux amb rendiments que varien entre un 15 i un 96 %.<sup>78</sup>



**Figura 16.** Piridines tricíclics fusionades.

Cal destacar que aquest article<sup>78</sup> ha estat publicat posteriorment al treball realitzat en aquest capítol de tesi. En ell s'hi inclou la cita del nostre article lligada a l'estructura bàsica marcada en lila a la **Figura 16**, compost preparat en aquesta tesi doctoral, el qual es comentarà més endavant a l'apartat de Resultats i Discussió.

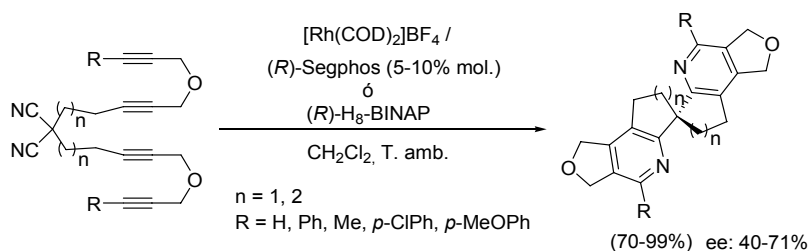
<sup>78</sup> Miclo, Y.; Garcia, P.; Evanno, Y.; George, P.; Sevrin, M.; Malacria, M.; Gandon, V.; Aubert, C. *Synlett* **2010**, 2314.



▪ **Rodi:**

El rodi, tot i ser un metall molt eficient en la cicloaddició [2+2+2] d'alquins és molt poc emprat en l'obtenció de derivats piridínics mitjançant aquesta classe de reaccions en comparació amb metalls com ara el cobalt o el ruteni. Tanmateix, existeixen diversos casos on la utilització de complexos formats per un rodi(I) catiónic i difosfines BINAP modificades han permès l'obtenció efectiva de piridines altament funcionalitzades a partir d'una gran varietat d'alquins i nitrils sota condicions suaus de reacció.<sup>79</sup>

Concretament, l'únic exemple aplicat a la síntesi de piridines *via* cicloisomeritzacions, és a dir, mitjançant una cicloaddició totalment intramolecular, és la preparació enantioselectiva de diferents compostos enantioenriquets C<sub>2</sub>-simètrics de tipus espirobis(piridina) descrita per Tanaka i col·l. (**Esquema 29**).<sup>80</sup> L'interès sintètic d'aquest procediment és enorme pel fet que permet la construcció de dos anells piridínics en un sol pas de reacció amb rendiments de bons a excel·lents i amb excessos enantiomèrics de moderats a bons.



**Esquema 29.** Síntesi enantioselectiva d'espirobis(piridines).

▪ **Ruteni:**

El ruteni, després del cobalt, és l'altre metall de transició més àmpliament emprat en reaccions de cicloaddició [2+2+2] d'alquins amb nitrils.<sup>68c,g</sup> Malgrat això, fins al moment no existeix cap exemple d'utilització de complexos d'aquest metall en cicloaddicions [2+2+2] totalment intramoleculars per a la formació de compostos piridínics.

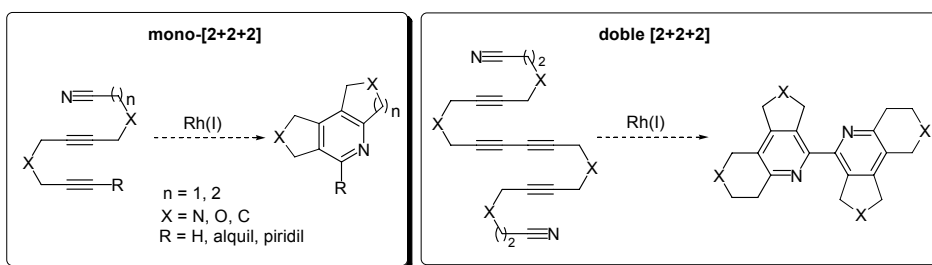
<sup>79</sup> (a) Tanaka, K.; Hara, H.; Nishida, G.; Hirano, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1907. (b) Tanaka, K.; Suzuki, N.; Nishida, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3917.

<sup>80</sup> Wada, A.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1295.

## 4.2. Objectius

Tenint en compte els precedents exposats, l'objectiu que ens vam plantejar en aquest capítol va ser desenvolupar una metodologia sintètica per a la preparació de compostos piridínics policíclics fusionats amb elevada funcionalitat donat el seu elevat interès químic i biològic. El sistema catalític emprat estaria basat en rodi(I), donat que és un metall molt actiu en aquesta classe de cicloaddicions involucrant alquins, i podria ser emprat catalíticament i sense necessitat d'irradiació lumínica, a diferència de molts complexos de cobalt.

En aquest sentit, concretament, ens vam proposar l'estudi de la reacció de cicloaddició [2+2+2] totalment intramolecular catalitzada per Rh(I) en sistemes cianodiínics i estudiar l'efecte de la cadena d'unió entre alquins, així com la substitució sobre l'alquí terminal. Finalment, ens vam plantejar també la síntesi de noves estructures bipiridíniques amb elevada funcionalitat.

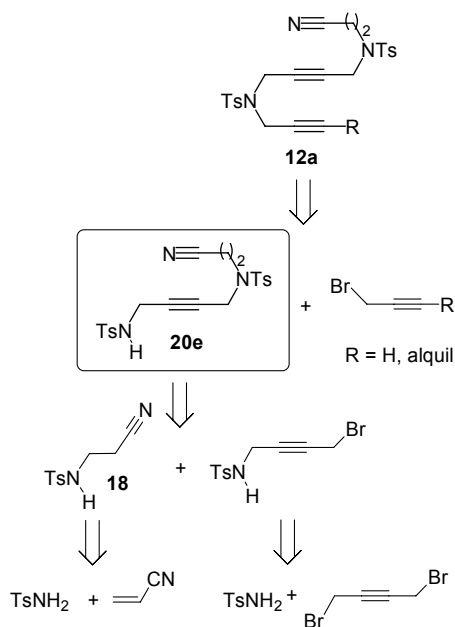


### 4.3. Resultats i discussió

#### 4.3.1. Obtenció dels productes de partida cianoalquínics

Per tal de preparar els compostos cianodiínics proposats com a objectiu, en primera instància es van preparar aquells que contenen un grup (4-metilfenil)sulfonamida a la cadena d'unió entre alquins.

L'anàlisi retrosintètica proposada per a la preparació d'aquests cianodiïns és la que es representa a l'**Esquema 30**.

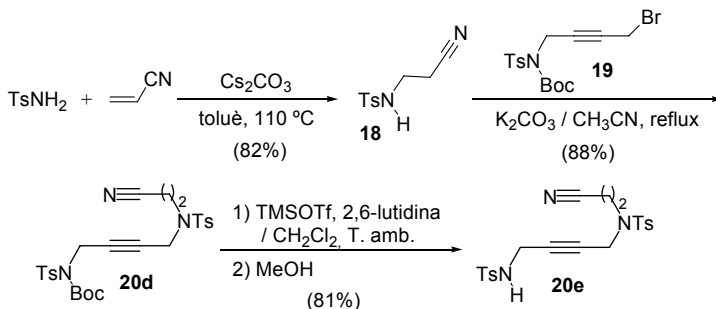


**Esquema 30.** Ruta retrosintètica dels cianodiïns **12a**.

Es va proposar l'intermedi **20e** com a comú per a la preparació de tots els cianodiïns. L'alquilació del nitrogen sulfonamídic de **20e** amb el corresponent bromur propargílic conduiria a un conjunt de substrats amb diferents requeriments en l'extrem de l'alquí.

L'intermedi **20e** es podria preparar per reacció entre els dos derivats de sulfonamida monoalquilats. El compost **18** deriva d'una addició de Michael de la (4-metilfenil)sulfonamida a l'acrilonitril. La *N*-(4-bromo-2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida pot derivar de la monoalquilació de la (4-metilfenil)sulfonamida amb l'1,4-dibromo-2-butí.

Per tal de sintetitzar les noves estructures cianodiíniques plantejades com a primer objectiu, calia en primer lloc disposar de l'intermedi comú **20e**, a partir del qual es podien preparar la resta de compostos acetilènics. La síntesi d'aquest intermedi es detalla a l'**Esquema 31**.



**Esquema 31.** Ruta sintètica de l'intermedi comú **20e**.

La síntesi s'inicia amb l'addició de Michael de la (4-metilfenil)sulfonamida sobre l'acrilonitril, en presència de carbonat de cesi i en el si de toluè a 110 °C, per a obtenir el derivat **18** amb un rendiment del 82 %. Cal remarcar que aquesta reacció es va haver de realitzar en un reactor tancat donada la gran volatilitat de l'acrilonitril. Paral·lelament, la preparació del compost **19**<sup>12d</sup> es va dur a terme a partir de la *N-tert*-butiloxicarbonil-(4-metilfenil)sulfonamida i l'1,4-dibromo-2-butí, emprant el grup protector Boc per tal de garantir la monoalquilació.

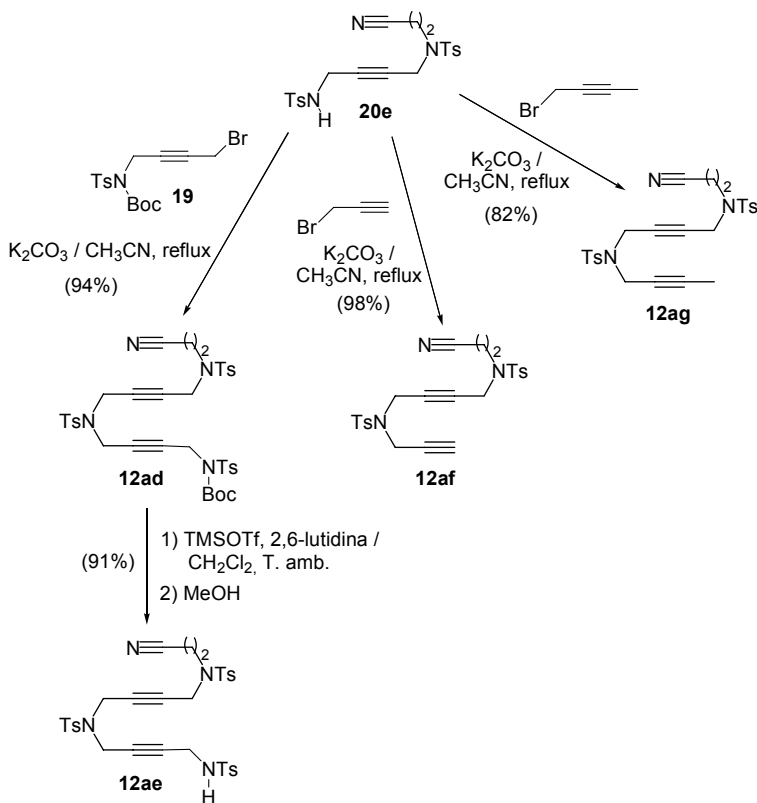
La reacció 1:1 entre la cianosulfonamida **18** i el bromopropargil derivat **19** en presència de base va conduir a l'obtenció de la bis-sulfonamida Boc-prottegida **20d** amb un 88 % de rendiment.

El darrer pas de reacció va consistir en la desprotecció del compost **20d**. En primera instància es van emprar les condicions típiques d'eliminació del grup *tert*-butiloxicarbonil, és a dir, una mescla 1:1 (v/v) d'àcid trifluoroacètic i diclorometà, però no van resultar ser adequades amb aquests cianoderivats, donat que s'obtenien subproductes provinents de la hidròlisi del grup nitril. Per aquest motiu es van buscar a la bibliografia condicions d'eliminació del grup Boc per a compostos sensibles al medi àcid,<sup>81</sup> i es va trobar que tractant **20d** amb un excés de triflat de trimetilsilil i de 2,6-lutidina en el si de diclorometà a temperatura ambient, i un tractament posterior amb metanol, permetia la desprotecció efectiva d'aquest derivat per a donar la bis-

<sup>81</sup> Zhang, A. J.; Russell, D. H.; Zhu, J.; Burgess, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7439.

sulfonamida **20e** amb un rendiment del 81 %. El rendiment global de 3 etapes per a la síntesi de **20e** va ser del 58 %.

Un cop obtingut l'intermedi comú **20e**, el proper pas va ser la preparació dels diferents cianodiïns **12a**. Els diferents substituents alquínics que es van escollir van ser H i metil per tal d'estudiar possibles diferències entre alquins terminals i interns i, aprofitant el bromoderivat **19** del que disposàvem, es va introduir més funcionalitat mitjançant residus alquiltosilamida. Els camins sintètics seguits per a l'obtenció d'aquests compostos es detallen a l'**Esquema 32**.



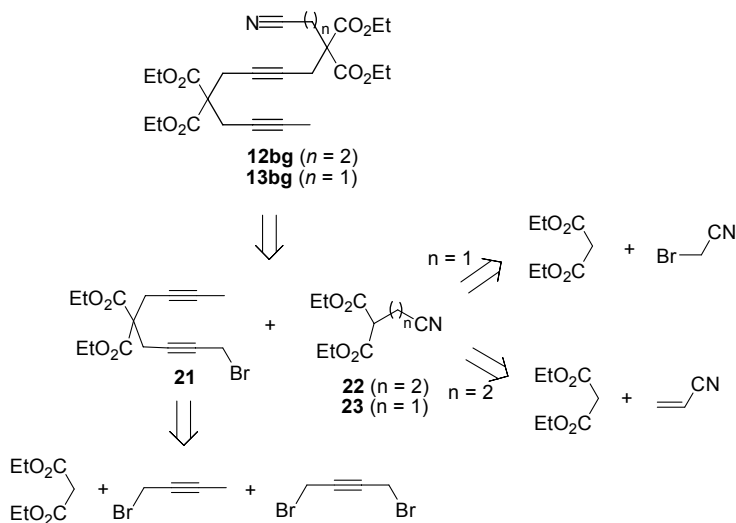
**Esquema 32.** Preparació dels cianodiïns amb unions NTs **12a**.

La síntesi del derivat Boc-protegit **12ad** es va realitzar mitjançant la reacció 1:1 de **20e** amb el compost **19**, en presència de carbonat potàssic com a base i en el si d'acetonitril a reflux. A continuació es va desprotegir el derivat **12ad** obtingut mitjançant les condicions d'eliminació del grup Boc emprades anteriorment, per a obtenir la tris-sulfonamida desprotegida **12ae** amb un rendiment del 91 %.

La sulfonamida **20e** es va alquilar també amb el bromur de propargil i amb l'1-bromo-2-butí, en presència de carbonat potàssic i en el si d'acetonitril a reflux, per a obtenir els derivats **12af** i **12ag** amb un 98 % i un 82 % de rendiment, respectivament.

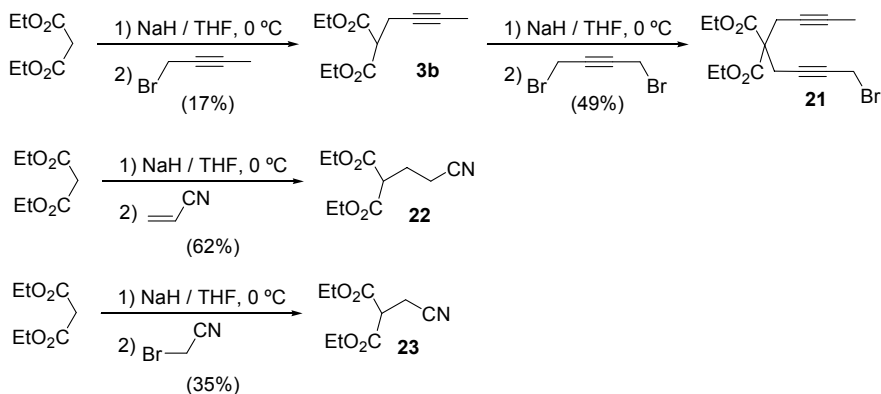
A continuació, per tal d'estudiar la influència del grup d'unió entre insaturacions en l'estructura cianodiínica, es van preparar també altres compostos contenint unions carbonades (C-malònic) i grups èter. En els compostos amb grups malonat es va voler estudiar, a més, la llargada de la cadena cianoalquíllica que conduiria a compostos policíclics amb anells de diferents tamany.

El camí retrosintètic proposat pels cianodiïns malònics es mostra a l'**Esquema 33**. A diferència de la retrosíntesi proposada pels derivats cianodiínics **12a** amb unions NTs on teníem un fragment principal cianoi i un monoalquí, la principal desconexió retrosintètica d'aquesta via es separa en un fragment diínic i un ciano. Així es va proposar l'obtenció dels compostos cianodiínics amb unions malòniques per reacció del bromodií **21** amb el corresponent cianoderivat (**22** ó **23**). El compost bromat **21** provindria de la dialquilació amb dues cadenes diferents del malonat de dietil. Els derivats **22** i **23** podrien derivar de la monoalquilació del malonat de dietil amb bromoacetonitril o acrilonitril.



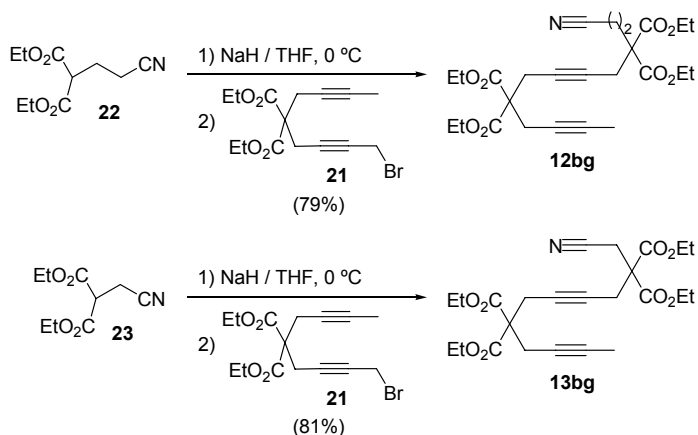
**Esquema 33.** Anàlisi retrosintètica els cianoderivats **12bg** i **13bg**.

Els malonoderivats **21**, **22** i **23** es van preparar segons el mètode general descrit a la bibliografia per a la síntesi de **21**<sup>82</sup> que consisteix en la reacció del malonat de dietil amb un excés de l'electròfil, emprant hidrur sòdic com a base i en el si de tetrahidrofuran a baixa temperatura (**Esquema 34**).



**Esquema 34.** Síntesi de diferents compostos per monoalquilació del malonat de dietil com a pas clau.

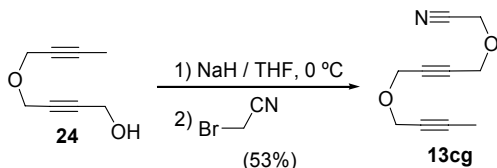
Finalment, seguint la metodologia anterior es van obtenir els derivats cianodiínics malònics **12bg** i **13bg**. La reacció de substitució de **21** amb el corresponent cianomalonat en presència de base a 0 °C va conduir als derivats desitjats amb rendiments al voltant del 80 % (**Esquema 35**).



**Esquema 35.** Síntesi dels cianodiínics amb unions malonat.

<sup>82</sup> Bennacer, B.; Fujiwara, M.; Lee, S.-Y.; Ojima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17756.

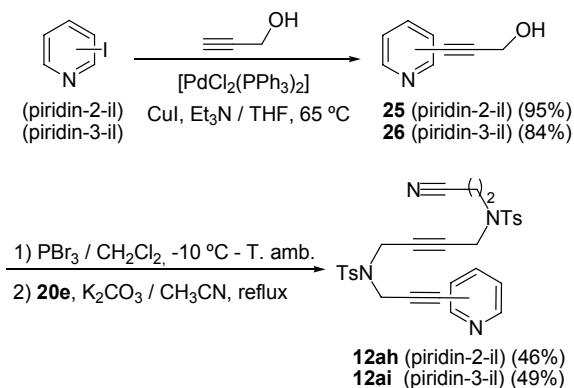
Per tal de tenir també unions de tipus èter entre insaturacions, es va sintetitzar a més el compost **13cg**. Així, partint de l'alcohol diínic **24**<sup>83</sup> en presència d'hidrur sòdic com a base i amb un lleuger excés de bromoacetnitril en el si de THF a 0 °C, es va obtenir amb un 53 % de rendiment el cianoderivat **13cg** (**Esquema 36**).



**Esquema 36.** Preparació del cianodií **13cg** amb unions èter.

Així mateix, com s'ha esmentat anteriorment, un altre aspecte que es va considerar interessant va ser la síntesi de bipiridines mitjançant reaccions de cicloaddició [2+2+2]. Per aquest motiu, ens vam plantejar d'abordar aquest objectiu des de dos punts de vista diferents. En primer lloc mitjançant una mono-cicloaddició [2+2+2] d'un cianodií que ja conté un anell de piridina, per tal de formar tan sols un dels anells piridínics de la bipiridina; i, d'altra banda, per mitjà d'una doble [2+2+2] totalment intramolecular que permetés formar els dos anells piridínics en un sol pas de reacció.

Per tal de realitzar la mono-[2+2+2] va caldre la preparació de compostos cianodiínics contenint un anell de piridina. Així es van sintetitzar els cianoderivats **12ah** i **12ai** seguint el camí sintètic que es mostra a l'**Esquema 37**.



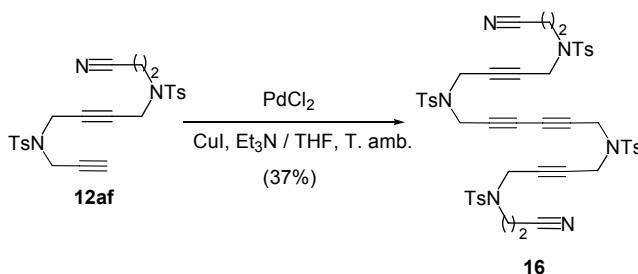
**Esquema 37.** Preparació de cianodiíns piridínics.

<sup>83</sup> Compost sintetitzat per un altre membre del grup per monoalquilació del 2-butin-1,4-diol.



La preparació d'aquests derivats es basa en la mateixa estratègia sintètica anterior que utilitza l'intermedi comú **20e** (Esquema 32). En aquest cas, els bromoderivats no són compostos assequibles comercialment, de manera que va ser necessari preparar-los. La reacció de Sonogashira catalitzada per pal·ladi entre la corresponent iodopiridina i l'alcohol propargílic en el si de THF anhidre va permetre l'obtenció dels alcohols piridin-alquínics **25** i **26** amb bons rendiments. A continuació aquests alquínilderivats es van bromar en presència de l'àcid de Lewis PBr<sub>3</sub>, en diclorometà a baixa temperatura i, tot seguit i sense aïllament dels bromoderivats formats, es va dur a terme el darrer pas de reacció que consisteix en la substitució nucleòfila entre els esmentats compostos i la bis-sulfonamida **20e**. El rendiment global de 3 etapes per a la síntesi de **12ah** i **12ai** va ser del 44 i 41 %, respectivament.

Pel cas de la doble [2+2+2] totalment intramolecular, va ser necessària la preparació del derivat dicianotetraínic **16**. Es va pensar en l'acoblament oxidatiu de tipus Glaser d'un dels cianodiïns preparats anteriorment contenint un acetilè terminal, **12af**, reacció que va permetre l'obtenció del compost tetraínic amb un 37 % de rendiment.



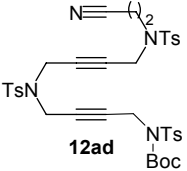
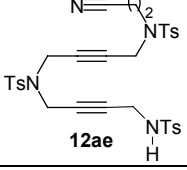
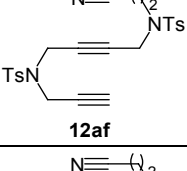
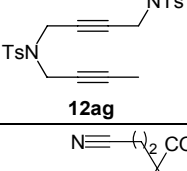
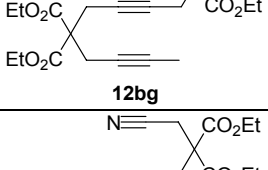
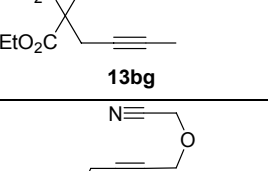
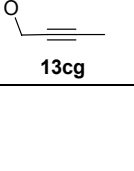
Esquema 38. Síntesi del dicianotetraí **16**.

#### 4.3.1.1. Estudi estructural dels derivats cianodiínics **12** i **13**, i del dicianotetraí **16**

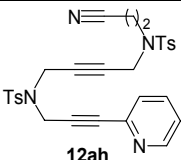
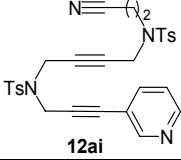
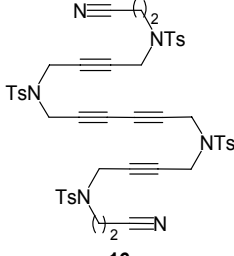
Els compostos acetilènics de tipus **12**, **13** i **16** es van caracteritzar mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals, entre les que cal destacar l'espectrometria de masses i la ressonància magnètica nuclear de protó i de carboni (Taula 7).

Els diferents cianodiïns es van analitzar mitjançant espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* d'alta resolució (ESI-HRMS) donant en tots els casos els adductes corresponents al pic molecular més sodi (Taula 7).

Taula 7. Dades espectroscòpiques de l'estructura base dels compostos **12**, **13** i **16**.

Cianodif / dicianotetraí	ESI-HRMS ( <i>m/z</i> )	<sup>1</sup> H-RMN δ (ppm)		<sup>13</sup> C-RMN δ (ppm)	
		-CH <sub>2</sub> - (en α, i β si s'escau, al grup d'unió entre insaturacions)		-CH <sub>2</sub> -	-C≡C-
 <p><b>12ad</b></p>	789.2018 [M+Na] <sup>+</sup>	2.66 (2H) (α-CN) 3.37 (2H) (β-CN) 3.93-3.95 (4H) 4.05 (2H)	19.0 36.9 37.2 38.8 43.6	76.9 78.9 79.6 82.1	118.1
 <p><b>12ae</b></p>	689.1566 [M+Na] <sup>+</sup>	2.67 (2H) (α-CN) 3.36 (2H) (β-CN) 3.78-3.87 (4H) 4.03 (2H)	18.9 37.0 37.1 38.9 43.8	77.5 79.1 79.6 81.1	118.2
 <p><b>12af</b></p>	506.1166 [M+Na] <sup>+</sup>	2.67 (2H) (α-CN) 3.36 (2H) (β-CN) 3.92 (2H) 3.95 (2H) 4.08 (2H)	19.0 36.8 36.9 38.8 43.6	74.8 76.6 78.8 79.6	118.0
 <p><b>12ag</b></p>	520.1330 [M+Na] <sup>+</sup>	2.68 (2H) (α-CN) 3.37 (2H) (β-CN) 3.85 (2H) 3.92 (2H) 4.08 (2H)	18.9 36.8 37.4 38.8 43.6	71.7 78.5 80.0 82.8	118.0
 <p><b>12bg</b></p>	498.2121 [M+Na] <sup>+</sup>	2.32-2.40 (2H) (α-CN) 2.41-2.48 (2H) (β-CN) 2.78 (2H) 2.84 (2H) 2.90 (2H)	12.8 22.7 22.8 23.6 28.4	72.9 78.7 78.9	118.8
 <p><b>13bg</b></p>	484.1960 [M+Na] <sup>+</sup>	2.83 (2H) 2.91 (2H) 2.96 (2H) 3.12 (2H) (α-CN)	21.5 22.7 22.8 23.6	72.9 76.1 78.9 79.4	116.1
 <p><b>13cg</b></p>	no realitzat	4.19 (2H) 4.29 (2H) 4.37 (2H α-CN +2H)	54.1 56.3 57.3 58.3	73.9 79.7 83.4 84.4	115.3

Capítol 4. Síntesi de piridines i biperidines via cicloadicions [2+2+2]

 <p><b>12ah</b></p>	583.1454 [M+Na] <sup>+</sup>	2.68 (2H) (α-CN)	18.4	78.4	117.4
		3.39 (2H) (β-CN)	36.7	79.0	
		4.00 (2H)	37.0	81.3	
		4.10 (2H)	38.2	85.2	
		4.16 (2H)	43.0		
 <p><b>12ai</b></p>	561.1618 [M+Na] <sup>+</sup>	2.68 (2H) (α-CN)	18.4	78.3	117.3
		3.39 (2H) (β-CN)	36.6	79.0	
		4.00 (2H)	37.0	82.6	
		4.13 (2H)	38.3	84.6	
		4.20 (2H)	43.0		
 <p><b>16</b></p>	987.2270 [M+Na] <sup>+</sup>	2.76 (4H) (α-CN)	17.0	68.4	118.5
		3.23 (4H) (β-CN)	36.7	72.6	
		3.81 (4H)	36.8	78.1	
		3.98 (4H)	36.9	78.8	
		4.10 (4H)	42.6		

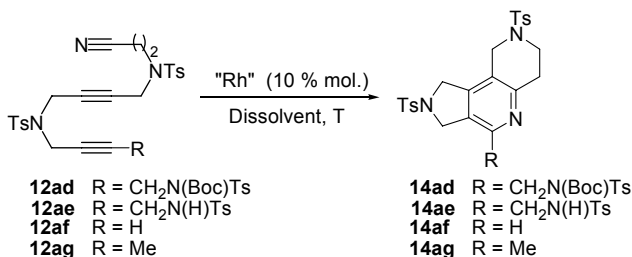
En el cas de l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN dels compostos amb unió NTs entre insaturacions, els protons metilènics en posició α i β (segons s'escaigui) al grup ciano s'observen en forma de dos triplets a δ ~ 2.7 ppm i a δ ~ 3.4 ppm, respectivament, i els protons metilènics propargílics anàlegs apareixen entre δ ~ 3.8 i 4.2 ppm. En l'espectre de <sup>13</sup>C-RMN, els mateixos carbonis metilènics en α i β al grup nitril s'observen entre δ ~ 17.0 i 19.0 ppm i entre δ ~ 42.6 i 43.8 ppm, respectivament, i els carbonis propargílics (a excepció del grup R) donen senyals entre δ ~ 36.6 i 38.9 ppm. Així mateix, els carbonis acetilènics donen un senyal cada un entre δ ~ 68.4 i 85.2 ppm i el carboni quaternari corresponent al grup ciano apareix entre δ ~ 117.3 i 118.5 ppm (**Taula 7**).

La naturalesa electrònica del grup X en la unió entre insaturacions afecta considerablement als desplaçaments químics dels nuclis més propers. Així, com més electroatraient és el grup d'unió, més desapantallament s'observa en els nuclis en α a aquest grup. A tall d'exemple, si es comparen les estructures dels compostos **12ag**, **12bg**, **13bg** i **13cg** on el residu acetilènic és un metil es pot observar clarament aquest efecte, donat que els protons del CH<sub>2</sub> propargílic al metil ressonen a δ ~ 2.8 ppm quan X = C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>, δ ~ 4.1 ppm quan X = NTs i δ ~ 4.2 ppm quan X = O; i en el cas del desplaçament químic del carboni corresponent, aquest surt a δ ~ 22, 37 i 54 ppm quan X = C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>, NTs i O, respectivament.

### 4.3.2. Estudi de les cicloaddicions [2+2+2] catalitzades per Rh(I) de cianodiïns: síntesi de piridines i bipiridines fusionades

Amb els compostos cianodiïnics **12** i **13** a les mans, el proper pas va ser l'estudi de les reaccions de cicloisomerització catalitzades per Rh(I). En primera instància es van escollir com a substrats model els cianocompostos diïnics **12a** amb unións NTs. Es van emprar dos sistemes catalítics i temperatures de reacció diferents. A continuació es mostren les diferents proves realitzades:

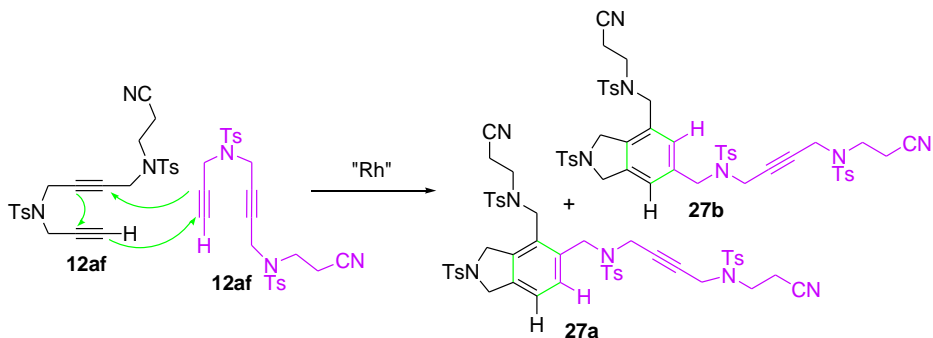
**Taula 8.** Cicloaddicions [2+2+2] catalitzades per Rh(I) dels cianodiïns **12a**.



Entrada	Cianodiï	"Rh"	Dissolvent / T (°C)	Temps (h)	Producte	Rend. (%)
1	<b>12ad</b>	[Rh(COD) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> / BINAP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / reflux	24	<b>14ad</b>	68
2	<b>12af</b>	[Rh(COD) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> / BINAP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / reflux	24	<b>14af</b>	0
3	<b>12ag</b>	[Rh(COD) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> / BINAP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / reflux	24	<b>14ag</b>	37
4	<b>12ad</b>	[RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	Toluè / 90	3	<b>14ad</b>	84
5	<b>12ae</b>	[RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	Toluè / 90	3	<b>14ae</b>	39
6	<b>12af</b>	[RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	Toluè / 90	24	<b>14af</b>	0
7	<b>12ag</b>	[RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	Toluè / 90	5.5	<b>14ag</b>	53
8	<b>12ad</b>	[RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	Toluè / 60	5	<b>14ad</b>	93
9	<b>12ae</b>	[RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	Toluè / 60	6	<b>14ae</b>	67
10	<b>12af</b>	[RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	Toluè / 60	24	<b>14af</b>	0
11	<b>12ag</b>	[RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]	Toluè / 60	8	<b>12</b>	42

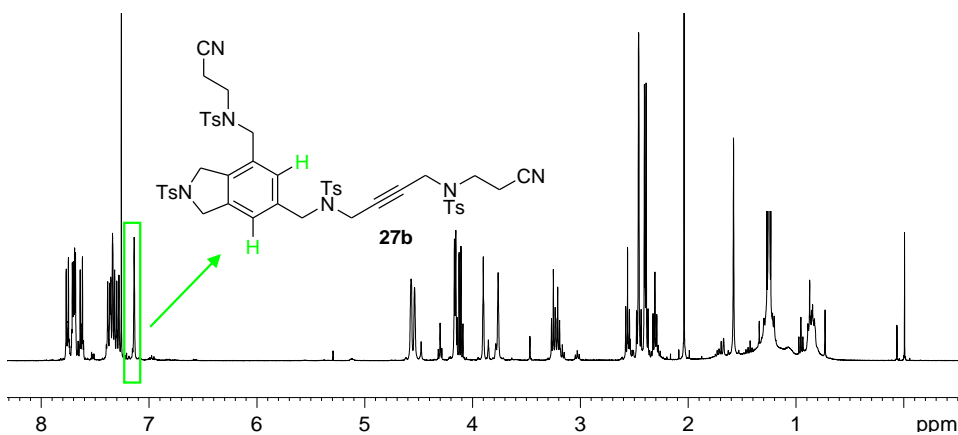
En primer lloc es va utilitzar el catalitzador format per [Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> i el lligand bidentat BINAP en el si de diclorometà a reflux, les quals van conduir a l'obtenció dels derivats piridinics **14ad** i **14ag** amb uns rendiments de bons a moderats, respectivament (entrades 1 i 3, **Taula 8**). Pel cas de la reacció a partir del cianodiï **12af** contenint un alquí terminal, la reacció va resultar ser

infructuosa (entrada 2, **Taula 8**), obtenint-se únicament el regioisòmer **27b** provinent de l'homoacoblament del compost diínic per reacció entre els dos triples enllaços d'una molècula de **12af** i l'alquí terminal d'una segona molècula del mateix dií (**Esquema 39**).



**Esquema 39.** Obtenció de **27a** i **27b** per homoacoblament del cianodí **12af**.

La identificació del compost **27b** es va realitzar mitjançant espectroscopia de  $^1\text{H}$ -RMN (**Figura 17**) aprofitant el fet que els dos regioisòmers possibles tenen dos hidrògens en l'anell aromàtic format en la cicloaddició [2+2+2] i que surten a la regió  $\delta \sim 7$  ppm de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN on no interfereix cap altre senyal de la molècula. Els senyals corresponents al regioisòmer de tipus **a**, on els hidrògens estan en *ortho* s'haurien d'acoblar entre ells i s'haurien d'observar com a dobles; en canvi, en el cas de l'isòmer de tipus **b**, on els dos hidrògens es troben en *meta*, s'haurien d'observar com a singlets. Amb l'obtenció d'un únic singlet a l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN del producte obtingut es va poder confirmar que l'estructura del compost derivat de l'homoacoblament del dií **12af** corresponia a **27b**, que és l'isòmer estèricament menys impedit.



**Figura 17.** Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN del producte **27b** que prové de l'homoacoblament de **12af**.

A partir d'aquí, vistos els resultats obtinguts i basats en l'experiència del nostre grup en la utilització del catalitzador de Wilkinson en reaccions de cicloaddició [2+2+2],<sup>12</sup> es va decidir canviar el sistema catalític. En aquest sentit es van dur a terme les reaccions de cicloaddició [2+2+2] dels derivats **12a** emprant un 10 % molar de clorotris(trifenilfosfina)rodii(I) en el si de toluè anhidre a 90 °C, obtenint-se les piridines **14a** amb uns rendiments del 39 al 84 % (entrades 4, 5 i 7, **Taula 8**), que milloraven lleugerament els rendiments obtinguts en comparació amb el sistema catalític format pel complex de Rh catiònic i la fosfina BINAP. De totes maneres, amb aquestes condicions tampoc va ser possible l'obtenció de la piridina **14af**, obtenint-se altra vegada únicament el compost **27b** (entrada 6, **Taula 8**).

Donat que s'observava una certa descomposició del substrat de partida en les condicions de reacció estudiades fins al moment, es va pensar en una disminució de la temperatura de reacció, per tal de veure si, d'aquesta manera, es podien millorar els rendiments obtinguts. Així, es van realitzar les mateixes cicloisomeritzacions anteriors a 60 °C, però no es va aconseguir una millora significativa (comparar entrades 4 i 8, 5 i 9, 7 i 11, **Taula 8**). És interessant remarcar que en el cas de partir del cianodí **12af** amb un alquí terminal, tampoc es va obtenir el producte desitjat (entrada 10, **Taula 8**), aïllant-se el producte de l'homoacoblament del dí, **27b**, com en els casos anteriors.

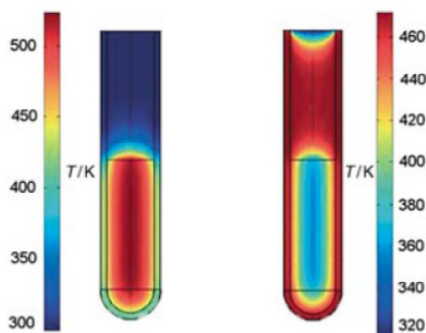
#### 4.3.2.1. Síntesi orgànica assistida per microones (MAOS)

En els darrers anys, la utilització de l'energia microones com a font d'escalfament de reaccions químiques s'ha incrementat de manera considerable. El desenvolupament de compostos bioactius requereix un temps elevat i té un gran cost econòmic associat, així, són de gran interès tecnologies que facilitin la síntesi ràpida d'aquestes substàncies químiques. Una d'aquestes tecnologies és la síntesi orgànica assistida per microones (*Microwave-Assisted Organic Synthesis*, MAOS).<sup>84</sup> Els principals avantatges que té són la dramàtica reducció dels temps de reacció (normalment de dies o hores a minuts i, fins i tot, segons), l'augment dels rendiments de reacció i una major puresa dels productes obtinguts. Aquest fet es pot explicar gràcies al gradient invertit de temperatures que es pot assolir per irradiació de microones en comparació amb l'escalfament tèrmic convencional (**Figura 18**), ja que es produeix un escalfament intern

---

<sup>84</sup> Per a una monografia sobre MAOS, veure: (a) *Microwave-Assisted Organic Synthesis*; Lidstöm, P.; Tierney, J. P. Eds.; Blackwell Scientific: Oxford, **2004**. Per a articles de revisió veure: (b) Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Nature Rev.* **2006**, 5, 51. (c) de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 164. (d) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250.

homogeni per l'acoblament directe de l'energia microones amb les molècules (dissolvent, reactius, catalitzador) presents al cru de reacció, reflexant-se en una minimització del sobreescalfament de les zones més externes. Pel cas de l'escalfament tèrmic convencional, aquest escalfament és lent i representa un mètode poc eficient de transferència d'energia al sistema, ja que depèn de la conductivitat tèrmica dels diferents materials que ha de penetrar, de manera que la temperatura del recipient sol ser major que l'assolida per la mescla de reacció.



**Figura 18.** Gradients de temperatura invertits en escalfament per MW (esquerra) vs escalfament tèrmic convencional emprant un bany d'oli (dreta) després d'1 min d'escalfament. La irradiació de microones assoleix la temperatura en la totalitat del volum simultàniament, mentre que emprant un bany d'oli la mescla de reacció en contacte amb les parets del recipient s'escalfen abans.<sup>85</sup>

Les condicions insòlites que es poden aconseguir mitjançant l'escalfament per microones donen lloc, en alguns casos, a modificacions en la selectivitat (químio-, regio- i estereoselectivitat) i, fins i tot, a reactivitats inusuals que no sempre poden ser reproduïdes mitjançant un escalfament convencional, expandint-se així el rang de compostos possibles a sintetitzar.

Les característiques d'escalfament d'un determinat material (per exemple, el dissolvent) sota condicions d'irradiació microones depenen de les seves propietats dielèctriques. L'habilitat d'una substància específica de convertir l'energia electromagnètica en calor a una freqüència i temperatura determinada és l'anomenat factor de pèrdua  $\tan\delta$ . Aquest factor s'expressa com el quocient  $\tan\delta = \epsilon''/\epsilon'$ , on  $\epsilon''$  és la pèrdua dielèctrica (que indica l'eficiència de radiació electromagnètica convertida en escalfament) i  $\epsilon'$  és la constant dielèctrica de la substància (descrita com l'habilitat de les molècules a ser polaritzades per un camp elèctric). Així, per una absorció eficient d'energia microones i, consegüentment, un ràpid escalfament es requereix un

<sup>85</sup> Schanche, J.-S. *Mol. Diversity* **2003**, *7*, 293.

medi de reacció amb valor de  $\tan\delta$  elevat. A la **Taula 9** es mostren els factors de pèrdua d'alguns dissolvents orgànics comuns. En general, els dissolvents es poden classificar com a dissolvents amb elevada ( $\tan\delta > 0.5$ ), mitjana ( $\tan\delta 0.1-0.5$ ), i baixa ( $\tan\delta < 0.1$ ) absorció d'energia microones.

**Taula 9.** Factors de pèrdua ( $\tan\delta$ ) de diferents dissolvents.<sup>84d</sup>

Dissolvent	$\tan\delta$	Dissolvent	$\tan\delta$	Dissolvent	$\tan\delta$
Etilenglicol	1.350	2-Butanol	0.447	Cloroform	0.091
Etanol	0.941	1,2-Diclorobenzè	0.280	Acetonitril	0.062
DMSO	0.825	NMP	0.275	Acetat d'etil	0.059
2-propanol	0.799	Àcid acètic	0.174	Acetona	0.054
Àcid fòrmic	0.722	DMF	0.161	THF	0.047
Metanol	0.659	1,2-Dicloroetà	0.127	Diclorometà	0.042
Nitrobenzè	0.589	Aigua	0.123	Toluè	0.040
1-Butanol	0.571	Clorobenzè	0.101	Hexà	0.020

Altres dissolvent comuns sense moment dipolar permanent com ara tetraclorur de carboni, benzè i dioxà són o menys transparents a la radiació microones. Però cal remarcar que un valor de  $\tan\delta$  baix no necessàriament fa descartar un determinat dissolvent per a la seva utilització en reaccions assistides per microones. En la majoria dels casos, el fet que qualsevol dels productes, reactius o catalitzadors siguin polars, fa que les propietats dielèctriques del medi de reacció en general siguin suficients com per permetre un bon escalfament per microones. A més, també es poden afegir additius polars com ara líquids iònics, per exemple, per tal d'augmentar el nivell d'absorció del medi.

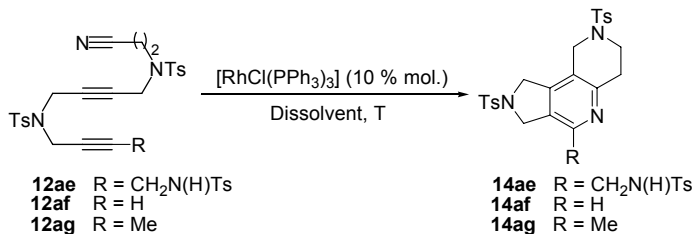
Tot i els avantatges que comporta l'escalfament per microones, tan sols es troben dos exemples descrits a la bibliografia aplicats a les reaccions de cicloaddició [2+2+2] catalitzades per Rh(I),<sup>86</sup> on cap d'ells es troba aplicat a la síntesi de compostos heterocíclics. L'únic exemple aplicat a la síntesi de piridines (com ja s'ha esmentat anteriorment a l'apartat 4.1.3.1.) es troba descrit per Snyder i col·l.<sup>74</sup> emprant un complex de Co(I) com a sistema catalític. És per aquest motiu que es

<sup>86</sup> (a) Jones, A. L.; Snyder, J. K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2907. (b) Nicolaus, N.; Strauss, S.; Neudörfl, J.-M.; Prokop, A.; Schmalz, H.-G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 341.



va considerar interessant la possibilitat de dur a terme l'obtenció de les piridines anteriors que havien donat menor rendiment mitjançant aquest tipus d'escalfament. A la **Taula 10** es mostren els resultats obtinguts amb irradiació de microones en comparació amb els corresponents obtinguts amb escalfament convencional.

**Taula 10.** Cicloisomeritzacions de cianodiïns catalitzades per Rh(I): *MW* vs escalfament convencional.



Entrada	Cianodiï	Dissolvent / T (°C)	Temps (h)	Producte	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	<b>12ae</b>	Toluè / 90	3	<b>14ae</b>	39
2	<b>12ae</b>	Toluè / 90 ( <i>MW</i> )	0.5	<b>14ae</b>	75 <sup>b</sup>
3	<b>12af</b>	Toluè / 90	24	<b>14af</b>	0
4	<b>12af</b>	Toluè:clorobenzè (3:1) / 90 ( <i>MW</i> )	0.5	<b>14af</b>	73 <sup>b</sup>
5	<b>12ag</b>	Toluè / 90	5.5	<b>14ag</b>	53
6	<b>12ag</b>	Toluè / 90 ( <i>MW</i> )	10 min.	<b>14ag</b>	81 <sup>b</sup>

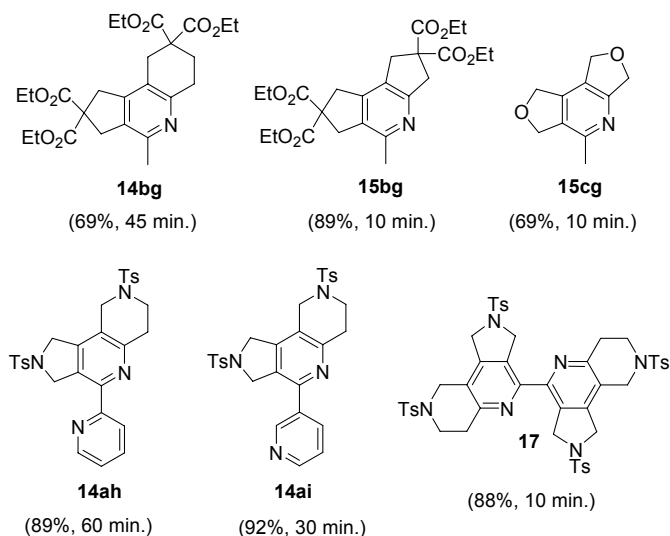
<sup>a</sup> Totes les reaccions s'han realitzat diverses vegades obtenint-se resultats similars. <sup>b</sup> La reacció s'ha dut a terme sota irradiació microones amb control de temperatura (la potència aplicada és ajustada automàticament per l'aparell).

Així doncs, l'escalfament per microones va resultar en una millora considerable dels rendiments obtinguts (d'un 39 % a un 75 % de rendiment partint de **12ae** i d'un 53 a un 81 % quan es parteix de **12ag**), així com en una reducció important en els temps de reacció, passant de diverses hores de reacció a minuts (entrades 2 i 6, **Taula 10**). Remarcar que, fins i tot el cianodiï **12af** amb un alquí terminal va resultar ser actiu en condicions d'escalfament per microones, obtenint-se un satisfactori 73 % de rendiment del derivat piridínic **14af** (entrada 4, **Taula 10**), que no havia estat obtingut prèviament en cap de les condicions tèrmiques provades.

Un cop trobades les millors condicions de reacció per a la síntesi de piridines mitjançant cicloaddicions [2+2+2], a continuació es va estudiar l'abast d'aquest procés. En aquest sentit, es

va estudiar l'efecte del grup X en les unions entre insaturacions, i es van preparar piridines trifusionades amb diferents fusions d'anells (no només 5,6,6, sinó també 5,6,5). Finalment, es va abordar també la síntesi de bipiridines per les dues vies esmentades anteriorment (pàg. 127), és a dir, via una mono-[2+2+2] a partir dels cianodiïns piridínics, o bé, per mitjà d'una doble [2+2+2].

A la **Figura 19** es mostren les diferents piridines formades a partir dels cianodiïns **12bg**, **13bg** i **13cg**, les bipiridines obtingudes a partir dels compostos **12ah** i **12ai**, i la bipiridina resultant a partir de la cicloaddició totalment intramolecular del compost dicianotetraínic **16**.



**Figura 19.** Piridines i bipiridines fusionades sintetitzades mitjançant escalfament per MW. Entre parèntesis es dona el rendiment obtingut i el temps de reacció.

Tal i com es pot observar **Figura 19**, es van obtenir tots els derivats piridínics i bipiridínics satisfactòriament amb bons rendiments en temps de reacció curts.

Pel que fa a l'efecte del grup X, com a línia general sembla que com més electroatraient és aquest, més afavorida és la ciclació. Aquest efecte s'observa clarament en les piridines 5,6,6 si es comparen les dades d'obtenció del compost **14ag** amb microones (entrada 6, **Taula 10**) amb les corresponents per a la piridina trifusionada **14bg** (**Figura 19**). La diferència entre els dos derivats piridínics rau en el grup d'unió i s'observa que la formació de **14ag**, que conté grups d'unió NTs, es veu més afavorida que **14bg** (compost amb unions C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>), donat que el primer s'obté en tan sols 10 min. de reacció amb un 81 % de rendiment i per a l'obtenció de **14bg** calen 35 min. addicionals d'escalfament per MW. Pel que fa als derivats piridínics 5,6,5, la

formació de l'anell de 5 baules fusionat és tan afavorida que no s'observen diferències per la influència del grup d'unió.

D'altra banda, per a la formació de biperidines va ser necessari un canvi dràstic de dissolvent, passant de toluè a DMSO en el cas de les biperidines **14ai** i **17**, i una mescla DMF:H<sub>2</sub>O (1:1) pel cas de **14ah**.

Pel que fa als derivats piridínics provinents de la mono-cicloaddició dels corresponents cianodiïns amb substituents 2 i 3-piridil, es va observar que en el cas de la formació de la 2,2'-biperidina **14ah** va caldre la utilització d'una mescla molt més polar que la resta de casos i el temps de reacció va ser molt més prolongat (**Figura 19**). Contràriament, la 2,3'-biperidina **14ai** es va poder obtenir amb un rendiment del 92 % en la meitat de temps.

Finalment remarcar l'eficiència en la reacció de formació del derivat biperidínic **17** mitjançant la doble [2+2+2] intramolecular, donat que es va obtenir amb excel·lent rendiment en tan sols 10 min. de reacció (**Figura 19**). En aquest cas, la biperidina formada precipitava en el medi de reacció a mesura que s'anava formant, fet que va permetre el seu aïllament per simple filtració i la purificació es va poder realitzar de manera senzilla i eficaç mitjançant rentats amb dietilèter.

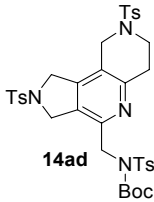
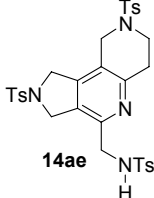
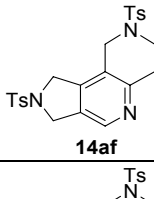
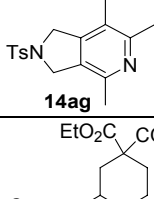
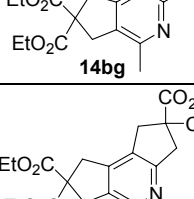
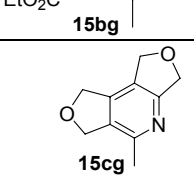

Amb aquest estudi es va posar de manifest que l'elecció del dissolvent en la reacció sota escalfament per microones és un punt clau per al desenvolupament satisfactori del procés de cicloaddició, ja que tot i treballar amb substrats similars, l'elecció d'un o altre dissolvent afecta dramàticament al transcurs de la reacció.

#### 4.3.2.2. Estudi estructural dels derivats piridínics i biperidínics sintetitzats

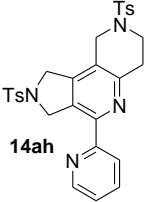
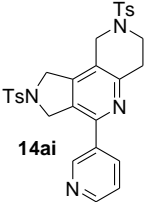
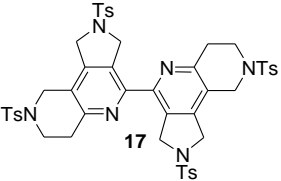
Les piridines i biperidines preparades es van caracteritzar mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals, entre les que cal destacar la ressonància magnètica nuclear de protó i de carboni i l'espectrometria de masses (**Taula 11**). L'assignació completa es va realitzar mitjançant experiments bidimensionals de RMN.

Les diferents piridines i biperidines es van analitzar mitjançant espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* d'alta resolució (ESI-HRMS) donant en tots els casos els adductes corresponents a [M+H]<sup>+</sup> (**Taula 11**).

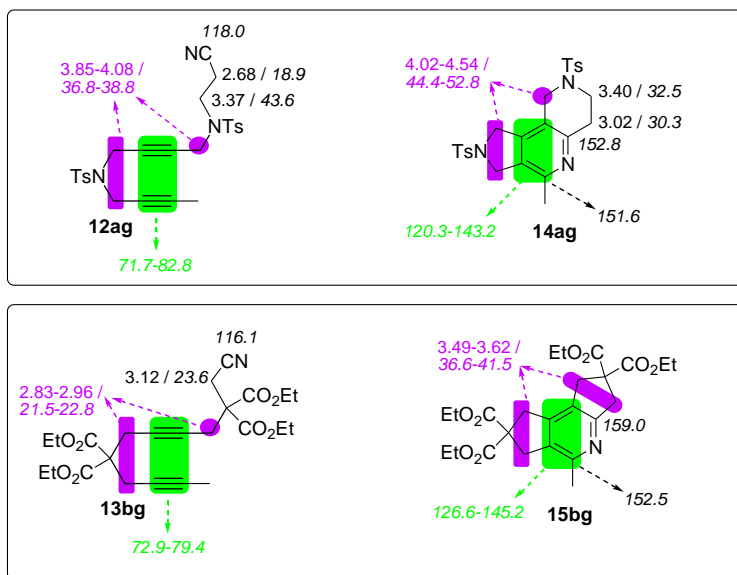
Taula 11. Dades espectroscòpiques de l'estructura base de les piridines i bipiridines preparades.

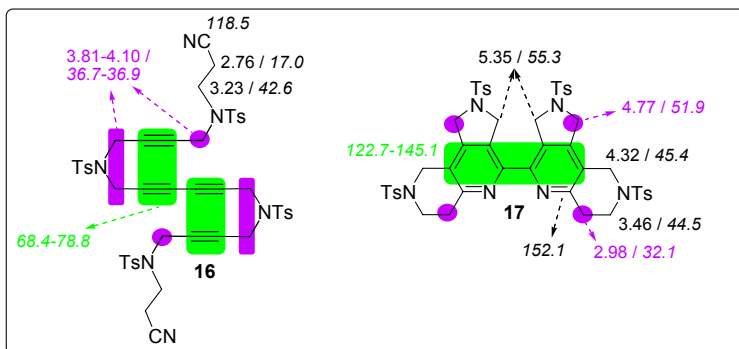
Piridina / bipiridina	ESI-HRMS ( <i>m/z</i> )	<sup>1</sup> H-RMN δ (ppm)		<sup>13</sup> C-RMN δ (ppm)	
		-CH <sub>2</sub> - (dels anells fusionats)	-CH <sub>2</sub> -	-C≡C-	-C=N
 <b>14ad</b>	767.2232 [M+H] <sup>+</sup>	2.88 (2H) 3.36 (2H) 4.02 (2H) 4.45 (2H) 4.66 (2H)	32.4 44.3 45.3 52.1 52.4	121.5 128.3 133.4 134.0	152.8
 <b>14ae</b>	667.1685 [M+H] <sup>+</sup>	2.96 (2H) 3.36 (2H) 3.97-4.04 (4H) 4.40 (2H)	32.4 44.2 45.2 51.8 52.5	122.1 128.7 133.3 147.8	152.9
 <b>14af</b>	484.1364 [M+H] <sup>+</sup>	3.10 (2H) 3.41 (2H) 4.06 (2H) 4.47 (2H) 4.61 (2H)	31.4 43.4 44.5 51.6 51.7	122.6 128.4 132.1 141.6	152.1
 <b>14ag</b>	498.1518 [M+H] <sup>+</sup>	3.02 (2H) 3.40 (2H) 4.02 (2H) 4.47 (2H) 4.54 (2H)	30.3 32.5 44.4 45.2 52.8	120.3 129.4 143.2 151.6	152.8
 <b>14bg</b>	476.2277 [M+H] <sup>+</sup>	2.40 (2H) 2.90 (2H) 3.13 (2H) 3.53 (4H)	27.9 28.6 31.3 38.7 38.9	122.6 132.9 148.2 150.8	152.4
 <b>15bg</b>	462.2138 [M+H] <sup>+</sup>	3.49 (2H) 3.52 (4H) 3.62 (2H)	36.6 38.6 38.9 41.5	126.6 132.5 145.2 152.5	159.0
 <b>15cg</b>	no realitzat	5.05 (4H) 5.09 (2H) 5.11 (2H)	71.1 72.2 72.3 72.7	122.8 131.8 142.0 150.7	159.4

Capítol 4. Síntesi de piridines i biperidines via cicloaddicions [2+2+2]

 <p><b>14ah</b></p>	561.1614 [M+H] <sup>+</sup>	3.11 (2H)	32.3	122.2	152.3
		3.41 (2H)	44.2	132.9	
		4.07 (2H)	45.2	135.5	
		4.47 (2H)	51.7	145.3	
		5.09 (2H)	55.3		
 <p><b>14ai</b></p>	561.1617 [M+H] <sup>+</sup>	3.10 (2H)	32.4	121.9	153.5
		3.43 (2H)	44.2	129.9	
		4.11 (2H)	45.1	134.4	
		4.52 (2H)	52.1	148.6	
		4.76 (2H)	53.7		
 <p><b>17</b></p>	965.2434 [M+H] <sup>+</sup>	2.98 (4H)	32.1	122.7	152.1
		3.46 (4H)	44.5	130.3	
		4.32 (4H)	45.4	130.8	
		4.77 (4H)	51.9	145.1	
		5.35 (4H)	55.3		

Els diferents compostos cianoalquínics preparats **12**, **13** i **16** van mostrar una tendència general al passar de l'estructura insaturada oberta a la corresponent estructura heterocíclica. A mode d'exemple, a la **Figura 20** es mostren els desplaçaments químics de <sup>1</sup>H-RMN i <sup>13</sup>C-RMN de les estructures obertes **12ag**, **13bg** i **16**, i de les piridines/biperidines fusionades de tipus **14ag**, **15bg** i **17**, per tal de veure de manera gràfica com varien els senyals.





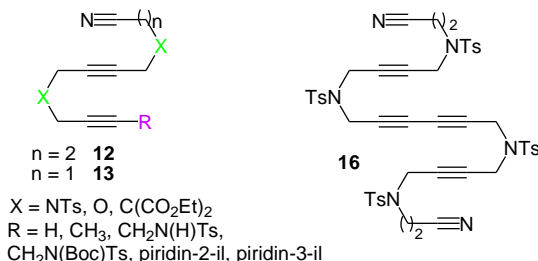
**Figura 20.** Desplaçaments químics de  $^1\text{H}$ -RMN i  $^{13}\text{C}$ -RMN (en cursiva) de diferents compostos preparats.

Si comparem els desplaçaments químics dels cianoderivats de partida i els compostos piridínics obtinguts (**Figura 20**, **Taula 11**, **Taula 7**) es pot observar clarament una tendència general en què els protons/carbons metilènics que formen part dels anells fusionats del producte, els quals provenen dels grups  $\text{CH}_2$  en posició propargílica de la corresponent estructura poliactilènica oberta, es desplacen a camps més baixos respecte al cianodii/dicianotetraí de partida, ressonant els protons entre  $\delta \sim 3.1$  i  $5.3$  ppm i els carbonis entre  $\delta \sim 31.3$  i  $55.3$  ppm. Així mateix, els senyals corresponents als metilens en  $\alpha$  i  $\beta$  al grup ciano a l'estructura oberta passen a desplaçaments més alts quan formen part d'un anell fusionat del derivat heterocíclic, apareixent els protons entre  $\delta \sim 2.4$  i  $5.1$  ppm i  $\delta \sim 2.9$  i  $3.5$  ppm, i els carbonis entre  $\delta \sim 27.9$  i  $72.7$  ppm i  $\delta \sim 28.6$  i  $44.5$  ppm, respectivament.

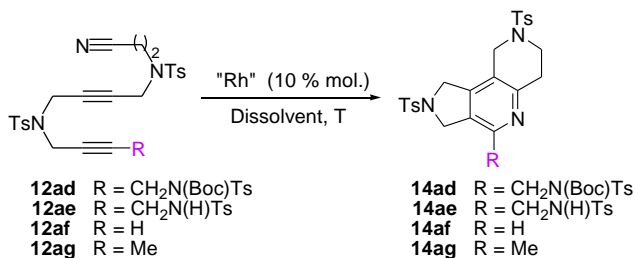
D'altra banda, a partir de l'espectre de  $^{13}\text{C}$ -RMN es pot confirmar la ciclació del dii/tetraí de partida, donada la desaparició dels senyals corresponents als carbonis acetilènics amb caràcter  $sp$  (en els compostos **12**, **13** i **16** apareixen entre  $\delta \sim 68.4$  i  $85.2$  ppm) i l'aparició dels carbonis amb caràcter  $sp^2$  de l'anell piridínic, els quals surten entre  $\delta \sim 121.9$  i  $152.5$  ppm. Així mateix, es pot observar que el senyal corresponent al carboni quaternari del grup ciano de l'estructura oberta, el qual apareix entre  $\delta \sim 115.3$  i  $118.8$  ppm, es desplaça a camps més baixos ressonant entre  $\delta \sim 152.1$  i  $159.4$  ppm en l'estructura piridínica, reflexant el canvi de caràcter  $sp$  a  $sp^2$ .

#### 4.4. Conclusions

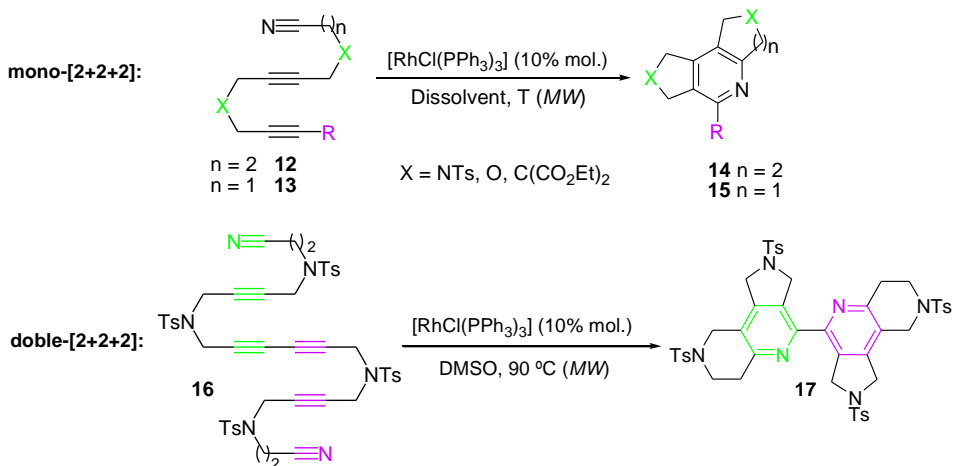
- ✓ S'han preparat i caracteritzat satisfactòriament els cianodiïns **12** i **13** contenint diferents residus acetilènics R en la seva estructura, així com el dicianotetraí **16**.



- ✓ S'ha realitzat l'estudi de les reaccions de cicloaddició [2+2+2] catalitzades per Rh(I) d'aquests cianoderivats mitjançant escalfament convencional, emprant el complex [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] i el complex [Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub> amb la fosfina BINAP com a sistemes catalítics a diferents temperatures de reacció, obtenint-se les piridines **14ad**, **14ae** i **14ag** amb rendiments d'entre un 40 i un 90 %. Sota les condicions emprades no va ser possible l'obtenció de **14af**.



- ✓ S'han dut a terme reaccions de cicloaddició [2+2+2] catalitzades per Rh(I) dels cianodiïns **12ae-12ag** sota assistència per microones, obtenint-se una millora significativa en els rendiments i una gran reducció dels temps de reacció en comparació amb l'escalfament convencional. A més, ha estat possible l'obtenció del derivat piridínic **14af** que no s'havia aconseguit mitjançant condicions tèrmiques convencionals.
- ✓ S'ha estudiat l'abast del procés. S'ha evaluat l'efecte del grup X i s'han preparat piridines diferentment fusionades (no només 5,6,6, sinó també 5,6,5). Finalment, s'ha abordat també la síntesi de biperidines mitjançant una mono-[2+2+2] a partir dels cianodiïns piridínics **12ah** i **12ai**, i per mitjà d'una doble [2+2+2] a partir del dicianotetraí **16**. Els rendiments obtinguts han estat bons i els temps de reacció curts.



- ✓ Els nous compostos **14**, **15** i **17** han estat caracteritzats completament amb les tècniques espectroscòpiques habituals.
- ✓ S'ha comprovat, a més, que l'elecció del dissolvent en la reacció assistida sota irradiació microones és un punt clau per al desenvolupament satisfactori del procés de cicloaddició.



## 4.5. Part experimental

### 4.5.1. Consideracions generals

A continuació es descriuen les característiques de les tècniques i de cadascun dels instruments emprats per a l'enregistrament dels espectres i l'obtenció de dades físico-químiques, així com els materials emprats durant la següent part experimental.

#### **ESPECTROSCOPIA:**

**Espectroscopia de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN):** Els espectres s'han enregistrat als *Serveis Tècnics de Recerca de la Universitat de Girona* en els següents aparells: Bruker DPX-200 ( $^1\text{H}$  (200 MHz) i  $^{13}\text{C}$  (50 MHz)), Bruker Avance III 400 ( $^1\text{H}$  (400 MHz) i  $^{13}\text{C}$  (100 MHz)), o bé, Bruker DPX-300 ( $^1\text{H}$  (300 MHz) i  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)); i al *Servei de RMN de la Universitat Autònoma de Barcelona* en els aparells Bruker DPX-250 ( $^1\text{H}$  (250 MHz) i  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz)) i Bruker AVANCE 600 ( $^1\text{H}$  (600 MHz) i  $^{13}\text{C}$  (150 MHz)). A la gran majoria dels espectres realitzats s'ha emprat  $\text{CDCl}_3$  com a dissolvent i TMS com a referència interna.

**Espectroscopia d'Infraroig (IR):** Els espectres d'infraroig s'han registrat al *Departament de Química de la Universitat de Girona* en un espectrofotòmetre model Mattson-Galaxy Satellite FT-IR amb transformada de Fourier, emprant el sistema MKII Golden Gate Single reflection ATR com a accessori de mostreig.

#### **ESPECTROMETRIA:**

**Espectrometria de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS):** S'ha realitzat als *Serveis Tècnics de Recerca de la Universitat de Girona* emprant un espectròmetre de masses amb ionització per *electrospray* (ESI-MS) de baixa resolució amb analitzador quadrupolar Navigator (FinniganAQA) i equipat amb font de ionització d'*electrospray*. Els espectres d'alta resolució (**ESI-HRMS**) s'han enregistrat a la *Unidad de Nuevos Materiales Orgánicos del Instituto Ciencias de Materiales de Aragón, Universidad de Zaragoza* emprant un espectròmetre Bruker *MicroTof-Q*.

#### **CROMATOGRAFIA:**

**Cromatografia en capa prima (CCP):** S'ha realitzat en cromatofolis Alugram Sil G/UV254 de 0.20 mm. **Cromatografia en columna:** S'ha emprat gel de sílice SDS amb un tamany de partícula de 35-70  $\mu\text{m}$ .

**ANÀLISI ELEMENTAL (AE):**

S'han realitzat als *Serveis Tècnics de Recerca de la Universitat de Girona* en un analitzador elemental *Perkin Elmer* model 2400.

**PUNTS DE FUSIÓ (P.f.):**

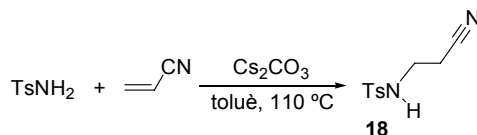
S'han mesurat amb un aparell SMP10 de la marca Stuart, i en cap cas han estat corregits.

**Materials:**

Si no es detalla la seva preparació, els materials han estat obtinguts a partir de proveïdors comercials i emprats sense prèvia purificació. Totes les reaccions que requereixen condicions anhidres s'han dut a terme amb material de vidre prèviament assecat a l'estufa i sota atmosfera inert de nitrogen. El diclorometà s'ha desgassificat i anhidritzat sota nitrogen mitjançant columnes de purificació de dissolvent (MBraun, SPS-800). El toluè s'ha destil·lat sota nitrogen amb sodi com a agent assecant. Els dissolvents s'han destil·lat a pressió reduïda amb rotavapor.

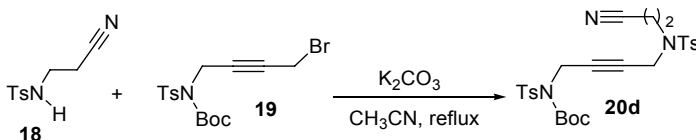
#### 4.5.2. Obtenció de productes de partida

##### 4.5.2.1. Preparació de la *N*-(2-cianoetil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **18**.



En un reactor a pressió de 100 mL de capacitat i proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 2.07 g (12.11 mmol) de (4-metilfenil)sulfonamida, 1.6 mL (24.30 mmol) d'acrilonitril, 7.89 g (24.21 mmol) de carbonat de cesi i 80 mL de toluè. La mescla de reacció s'escalfa a 110 °C i es fa el seguiment per cromatografia en capa prima (CCP). Transcorregudes 5 hores i mitja es dona per finalitzada la reacció. Tot seguit s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es redissol amb diclorometà (10 mL) i es fan rentats successius amb aigua (3 x 10 mL). Es separa la fase orgànica, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 2.22 g (82 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a *N*-(2-cianoetil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **18**. **Fórmula molecular:** C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S; **PM:** 224.28 g/mol; **P.f.:** 80-81 °C (P.f. bibl.: 83-83.5 °C)<sup>87</sup>; **IR (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>):** 3257, 2250, 1303, 1155; **<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 2.43 (s, 3H), 2.59 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.6 Hz, 2H), 3.22 (q ap, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.6 Hz, 2H), 5.60 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.6 Hz, 1H), 7.33 (part AA', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.3 Hz, 2H), 7.76 (part BB', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.3 Hz, 2H); **<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 19.8, 22.1, 39.5, 118.3, 127.6, 130.5, 137.0, 144.6; **ESI-HRMS (m/z):** calculat per a [M+Na]<sup>+</sup>: 247.0512; experimental: 247.0523.

##### 4.5.2.2. Síntesi de la *N,N'*-bis(4-metilfenil)sulfonil-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-*N'*-(2-cianoetil)-2-butin-1,4-diamina, **20d**.

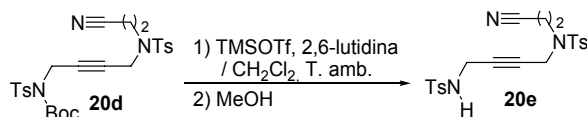


En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 1.45 g (3.59 mmol) de *N*-(2-cianoetil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **18**, 0.81 g (3.61 mmol) de *N*-(4-bromo-2-butinil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **19**<sup>12d</sup>, 2.00 g (14.45 mmol) de carbonat potàssic anhidre i 50 mL d'acetonitril. La mescla s'escalfa a

<sup>87</sup> Davies, S. G.; Haggitt, J. R.; Ichihara, O.; Kelly, R. J.; Leech, M. A.; Mortimer, A. J. P.; Roberts, P. M.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2630.

reflux. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima (CCP) i es dona per finalitzada al cap de 4 hores. Tot seguit es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. A continuació es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i el residu oliós resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (9:1 a 7:3). S'obtenen 1.73 g (88 % rend.) d'un oli incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a *N,N'*-bis(4-metilfenil)sulfonyl-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-*N'*-(2-cianoetil)-2-butin-1,4-diamina, **20d**. **Fórmula molecular:** C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>; **PM:** 545.67 g/mol; **IR (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 2982, 1729, 1349, 1154; **<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 1.32 (s, 9H, Boc), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.71 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN), 3.45 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN), 4.21 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-C), 4.46 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-C), 7.33 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.34 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.74 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.80 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 2H, Ar); **<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 18.9, 22.2, 22.3, 28.4, 36.2, 39.1, 43.9, 77.1, 82.4, 85.8, 118.0, 128.2, 128.6, 130.0, 130.6, 135.6, 137.3, 145.0, 145.3, 150.8; **ESI-HRMS (m/z):** calculat per a [M+Na]<sup>+</sup>: 568.1546; experimental: 568.1540.

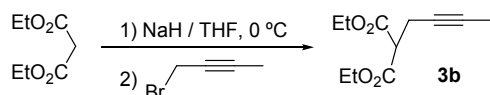
#### 4.5.2.3. Síntesi de la *N,N'*-bis(4-metilfenil)sulfonyl-*N'*-(2-cianoetil)-2-butin-1,4-diamina, **20e**.



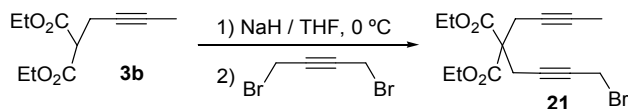
En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat i proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 2.40 g (4.39 mmol) de *N,N'*-bis(4-metilfenil)sulfonyl-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-*N'*-(2-cianoetil)-2-butin-1,4-diamina, **20d** i 50 mL de diclorometà. A continuació s'hi afegeixen 2.40 mL (13.26 mmol) de trimetilsilil trifluorometansulfonat (TMSOTf) i 2.10 mL (18.03 mmol) de 2,6-lutidina i es deixa agitant a temperatura ambient. La reacció es segueix per CCP i transcorregudes 7 hores es dona per finalitzada. A continuació es fan rentats successius amb dissolució saturada de clorur d'amoni (2 x 10 mL) i amb aigua (3 x 10 mL). Se separa la fase orgànica, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es redissol amb metanol (20 mL) i es destil·la el dissolvent i el metoxitrimetilsilà format a pressió reduïda. Finalment, es purifica el residu oliós obtingut mitjançant cromatografia en columna a través de gel de sílice, emprant una mescla de diclorometà i acetat d'etil (9:1) com a eluent. S'obtenen 1.58 g (81 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a *N,N'*-bis(4-metilfenil)sulfonyl-*N'*-(2-cianoetil)-2-butin-1,4-diamina, **20e**.

**Fórmula molecular:** C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>; **PM:** 445.56 g/mol; **P.f.:** 83-85 °C; **IR (KBr) ν (cm<sup>-1</sup>):** 3348, 2971, 2253, 1364, 1162; **<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 2.44 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.66 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN), 3.30 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CN), 3.61 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.0 Hz, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.0 Hz, 2H, HN-CH<sub>2</sub>-C), 3.95 (t, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.0 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>-C), 4.81 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.0 Hz, 1H, NH), 7.32 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.33 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.66 (part AA', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.72 (part BB', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 2H, Ar); **<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 19.3, 22.2, 33.5, 39.2, 43.9, 78.1, 81.3, 118.3, 128.0, 128.4, 130.4, 130.5, 135.5, 137.2, 144.7, 145.3; **ESI-MS (m/z):** 446 [M+H]<sup>+</sup>, 468 [M+Na]<sup>+</sup>, 484 [M+K]<sup>+</sup>; **ESI-HRMS (m/z):** calculat per a [M+Na]<sup>+</sup>: 468.1022; experimental: 468.1014.

#### 4.5.2.4. Preparació del 2-(butin-2-inil)malonat, **3b**.



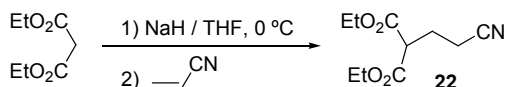
En un baló dues boques de 250 mL de capacitat i proveït d'agitació magnètica, s'introdueixen 1.46 g (36.52 mmol) d'hidrur sòdic en oli mineral i es desgasifica el sistema, es renta el sòlid amb hexà anhidre (3 x 10 mL) i s'asseca a la línia de buit. Tot seguit es deixa sota atmosfera inert de nitrogen i s'hi addicionen 36 mL de THF anhidre. A continuació s'hi afegeixen 5.6 mL (36.52 mmol) de malonat de dietil i es refreda a 0 °C. Transcorreguts 30 minuts, s'hi addicionen 3.4 mL (37.66 mmol) de 1-bromo-2-butí. Es deixa arribar a temperatura ambient lentament i transcorregudes 24 hores la reacció es dona per finalitzada. Tot seguit es transfereix el cru de reacció a un embut de decantació, s'hi afegeixen 10 mL aigua destil·lada i es fan rentats successius de la fase aquosa resultant amb dietilèter (3 x 20 mL). Es separa la fase orgànica, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu oliós obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant una mescla d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (1:0 a 10:1). S'obtenen 1.29 g (17 % rend.) d'un oli incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 2-(butin-2-inil)malonat,<sup>82</sup> **3b**. **Fórmula molecular:** C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>; **PM:** 212.24 g/mol; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 1.28 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, 6H), 1.75 (t, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, 3H), 2.72 (dq, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.7 Hz, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, 2H), 3.50 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.7 Hz, 1H), 4.22 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, 4H).

**4.5.2.5. Preparació del 5,5-bis(carbetoxi)-1-bromonona-2,7-dii, 21.**


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **3b** (apartat 4.5.2.4) amb les següents condicions específiques:

- Alquinil malonat **3b**: 1.22 g (5.75 mmol)
- THF anhidre: 20 mL
- 1,4-dibromo-2-butí: 3.65 g (17.25 mmol)
- Temps de reacció: 24 hores
- NaH: 0.28 g (6.90 mmol)
- Cromatografia en columna: mescles d'hexà i acetat d'etil (1:0 a 10:1)

S'obtenen 0.96 g (49 % rend.) d'un oli incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 5,5-bis(carbetoxi)-1-bromonona-2,7-dii,<sup>82</sup> **21**. **Fórmula molecular:** C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>4</sub>; **PM:** 343.21 g/mol; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 1.26 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.2 Hz, 6H), 1.75 (t, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, 3H), 2.88 (q, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, 2H), 3.02 (t, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, 2H), 3.86 (t, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.5 Hz, 2H), 4.22 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.2 Hz, 4H).

**4.5.2.6. Preparació de l'èster etílic de l'àcid 2-cianoetilmalònic, 22.**


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **3b** (apartat 4.5.2.4) amb les següents condicions específiques:

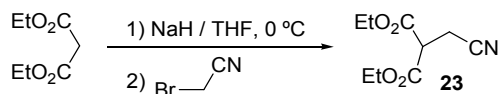
- Malonat de dietil: 4.0 mL (26.35 mmol)
- THF anhidre: 30 mL
- Acrilonitril: 2.0 mL (30.53 mmol)
- Temps de reacció: 3 dies
- NaH: 1.05 g (26.35 mmol)
- Cromatografia en columna: mescla d'hexà i acetat d'etil (20:1)

S'obtenen 3.52 g (62 % rend.) d'un oli incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a èster etílic de l'àcid 2-cianoetilmalònic,<sup>88</sup> **22**. **Fórmula molecular:** C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>; **PM:** 213.23 g/mol; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 1.29 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.2 Hz, 6H),

<sup>88</sup> Koelsch, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2458.

2.25 (q,  $^3J_{H,H} = 7.2$  Hz, 2H), 2.51 (t,  $^3J_{H,H} = 7.2$  Hz, 2H), 3.50 (t,  $^3J_{H,H} = 7.2$  Hz, 1H), 4.31 – 4.16 (m, 4H).

**4.5.2.7. Preparació de l'èster etílic de l'àcid 1-cianometilmalònic, 23.**

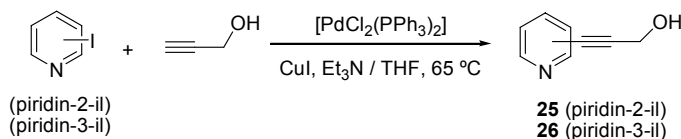


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **3b** (apartat 4.5.2.4) amb les següents condicions específiques:

- Malonat de dietil: 4.0 mL (26.35 mmol)
- Bromoacetonitril: 2.1 mL (31.64 mmol)
- NaH: 1.05 g (26.35 mmol)
- Cromatografia en columna: mescla d'hexà i acetat d'etil (20:1)
- THF anhidre: 30 mL
- Temps de reacció: 3 dies

S'obtenen 1.83 g (35 % rend.) d'un oli incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a èster etílic de l'àcid 1-cianometilmalònic,<sup>76</sup> **23**. **Fórmula molecular:** C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>; **PM:** 199.20 g/mol; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 1.31 (t,  $^3J_{H,H} = 7.1$  Hz, 6H), 2.92 (d,  $^3J_{H,H} = 7.4$  Hz, 2H), 3.70 (t,  $^3J_{H,H} = 7.4$  Hz, 1H), 4.35 – 4.19 (m, 4H).

**4.5.2.8. Preparació del 3-(piridin-2-il)-2-propin-1-ol, 25, i del 3-(piridin-3-il)-2-propin-1-ol, 26.**



**(piridin-2-il):**

En un baló dues boques de 50 mL de capacitat i proveït d'agitació magnètica, s'introdueixen 0.08 g (0.11 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)pal·ladi(II) i 0.03 g de iodur de coure(I). Es desgasifica i es deixa sota atmosfera inert de nitrogen. Tot seguit, s'hi afegeixen 16 mL de THF anhidre i, a continuació, 0.4 mL (3.69 mmol) de 2-iodopiridina, 4.7 mL (33.38 mmol) de trietilamina i 0.43 mL (7.39 mmol) d'alcohol propargílic. La mescla s'escalfa a 65 °C. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima (CCP) i es dona per finalitzada al cap d'1 hora. Tot seguit es filtra el cru de reacció a través de cel·lulosa i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu oliós

obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant una mescla d'hexà i acetat d'etil de polaritat (7:3). S'obtenen 0.46 g (95 % rend.) d'un sòlid marró que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 3-(piridin-2-il)-2-propin-1-ol,<sup>89</sup>

**25. Fórmula molecular:** C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO; **PM:** 133.15 g/mol; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 4.09 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 7.24 (ddd, *J* = 7.6, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.44 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.66 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.55 (ddd, *J* = 4.9, 1.8, 0.9 Hz, 1H).

**(piridin-3-il):**

Es segueix el mateix procediment experimental descrit per a **25**, amb les següents condicions específiques:

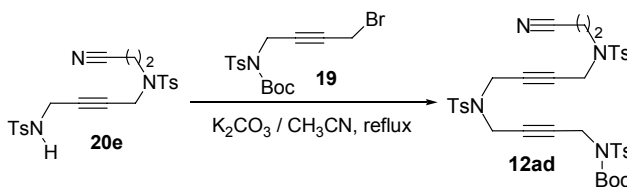
- 3-Iodopiridina: 0.55 g (2.65 mmol)
- Et<sub>3</sub>N: 3.4 mL (24.10 mmol)
- Alcohol propargílic: 0.31 mL (5.32 mmol)
- Temps de reacció: 1.5 hores
- [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]: 0.06 g (0.08 mmol)
- CuI: 0.03 g (0.13 mmol)
- Cromatografia en columna: mescles d'hexà i acetat d'etil (9:1 a 7:3)

S'obtenen 0.30 g (84 % rend.) d'un sòlid marró que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 3-(piridin-3-il)-2-propin-1-ol,<sup>89,90</sup>

**26. Fórmula molecular:** C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO; **PM:** 133.15 g/mol; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 4.30 (abs. ample, 1H), 4.51 (s, 2H), 7.24 – 7.32 (m, 1H), 7.74 (dt, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (abs. ample, 1H), 8.80 (abs. ample, 1H).

**4.5.3. Preparació dels cianodiïns de tipus 12 i 13**

**4.5.3.1. Síntesi del 1-(tert-butiloxicarbonil)-11-(2-cianoetil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diï, 12ad.**



Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **20d** (apartat 4.5.2.2.) amb les següents condicions específiques:

<sup>89</sup> Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *J. Mol. Catal. A.* **2006**, 256, 75.

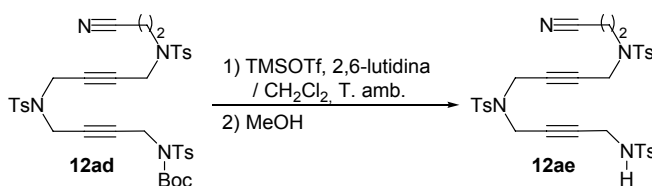
<sup>90</sup> Bare, T. M.; Brown, D. G.; Horschler, C. L.; Murphy, M.; Urbanek, R. A.; Alford, V.; Barlaam, C.; Dyroff, M. C.; Empfield, J. B.; Forts, J. M.; Herzog, K. J.; Keith, R. A.; Kirschner, A. S.; Lee, C.-M. C.; Lewis, J.; McLaren, F. M.; Neilson, K. L.; Steelman, G. B.; Trivedi, S.; Vacek, E. P.; Xiao, W. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 3113.



- Bis-sulfonamida **20e**: 0.16 g (0.35 mmol)
- Derivat propargílic **19**: 0.12 g (0.31 mmol)
- K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 0.19 g (1.37 mmol)
- Cromatografia en columna: mesclades de diclorometà, acetat d'etil i hexà (1:1:9 a 1:2:8)
- CH<sub>3</sub>CN: 15 mL
- Temps de reacció: 8 hores

S'obtenen 0.22 g (94 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 1-(*tert*-butiloxicarbonil)-11-(2-cianoetil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dii, **12ad**. **Fórmula molecular**: C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>3</sub>; **PM**: 766.95 g/mol; **P.f.**: 61-63 °C; **IR (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>)**: 2980, 1729, 1347, 1154; **<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 1.32 (s, 9H, Boc), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.45 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.66 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN), 3.37 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN), 3.93 (t, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.8 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-C), 3.95 (t, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.8 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-C), 4.05 (t, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.8 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-C), 4.46 (t, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.8 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-C), 7.28 – 7.37 (m, 6H, Ar), 7.66 (part BB', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.67 (part BB', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.81 (part BB', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 2H, Ar); **<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 19.0, 22.2, 22.3, 28.5, 36.3, 36.9, 37.2, 38.8, 43.6, 76.9, 78.9, 79.6, 82.1, 85.8, 118.1, 128.2, 128.4, 128.6, 130.0, 130.4, 130.6, 135.7, 135.8, 137.3, 144.9, 145.1, 145.3, 150.8; **ESI-HRMS (m/z)**: calculat per a [M+Na]<sup>+</sup>: 789.2057; experimental: 789.2018; **AE**: calculat per C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>3</sub>: C, 57.94; H, 5.52; N, 7.31; S, 12.54; experimental: C, 57.62; H, 6.00; N, 6.91; S, 12.49.

#### 4.5.3.2. Síntesi del 1-(2-cianoetil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonil]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dii, **12ae**.

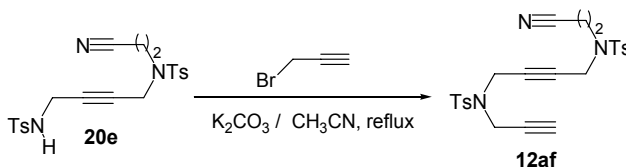


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **20e** (apartat 4.5.2.3.) amb les següents condicions específiques:

- Cianodii **12ad**: 0.10 g (0.13 mmol)
- TMSOTf: 0.21 g (1.16 mmol)
- 2,6-Lutidina: 0.18 g (1.54 mmol)
- Cromatografia en columna: mesclades de diclorometà, acetat d'etil i hexà (10:1:6 a 10:1:4)
- CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 2 mL
- Temps de reacció: 48 hores

S'obtenen 0.08 g (91 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 1-(2-cianoetil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dii, **12ae**. **Fórmula molecular:** C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub>; **PM:** 666.83 g/mol; **P.f.:** 50-53 °C; **IR (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3286, 2923, 1328, 1154; **<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 2.44 (s, 9H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.67 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN), 3.36 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN), 3.55 – 3.63 (m, 2H, HN-CH<sub>2</sub>-C), 3.78 – 3.87 (m, 4H, N-CH<sub>2</sub>-C), 4.03 (s. ample, 2H, N-CH<sub>2</sub>-C), 4.80 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.0 Hz, 1H, NH), 7.27 – 7.37 (m, 6H, Ar), 7.61 (part BB', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.68 (part BB', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.70 (part BB', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.2 Hz, 2H, Ar); **<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 18.9, 22.2, 33.4, 37.0, 37.1, 38.9, 43.8, 77.5, 79.1, 79.6, 81.1, 118.2, 127.8, 128.2, 128.5, 130.3, 130.4, 130.6, 135.5, 135.7, 137.1, 144.6, 145.0, 145.2; **ESI-HRMS (m/z):** calculat per a [M+Na]<sup>+</sup>: 689.1533; experimental: 689.1566.

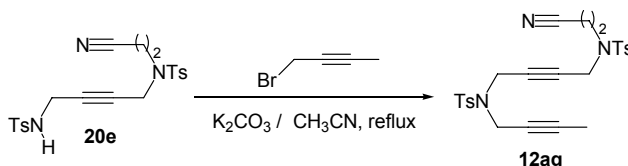
#### 4.5.3.3. Síntesi del 1-(2-cianoetil)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6-diazanona-3,8-dii, **12af**.



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.45 g (1.02 mmol) de *N,N'*-bis(4-metilfenil)sulfonyl-*N'*-(2-cianoetil)-2-butan-1,4-diamina, **20e**, 0.70 g (5.05 mmol) de carbonat potàssic anhidre i 40 mL d'acetonitril. La mescla s'escalfa a reflux i, a continuació s'hi addicionen 0.12 mL (1.08 mmol) de 1-bromo-2-propí. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima (CCP) i es dona per finalitzada al cap d'1 hora. Tot seguit es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. A continuació es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (7:3 a 6:4). S'obtenen 0.48 g (98 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 1-(2-cianoetil)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6-diazanona-3,8-dii, **12af**. **Fórmula molecular:** C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>; **PM:** 483.61 g/mol; **P.f.:** 146-147 °C; **IR (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3277, 2925, 1346, 1156; **<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 2.11 (t, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.1 Hz, 1H, H-C<sub>aliqui</sub>), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.67 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN), 3.36 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN), 3.95 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.1 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-C<sub>aliqui</sub>H), 3.98 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-C), 4.08 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-C), 7.30 (part AA', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.34 (part AA', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.65 (part BB', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.8 Hz,

2H, *Ar*), 7.68 (part BB', sist. AA'BB',  $^3J_{H,H} = 7.8$  Hz, 2 H, *Ar*);  $^{13}\text{C-RMN}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 19.0, 22.1, 22.2, 36.8, 36.9, 38.8, 43.6, 74.8, 76.6, 78.8, 79.6, 118.0, 128.2, 128.4, 130.3, 130.5, 135.6, 135.7, 144.8, 145.1; **ESI-HRMS** (*m/z*): calculat per a  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 506.1179; experimental: 506.1166.

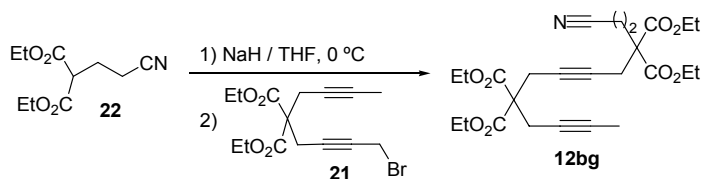
#### 4.5.3.4. Síntesi del 1-(2-cianoetil)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6-diazadeca-3,8-dii, **12ag**.



Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **12af** (apartat 4.5.3.3.) amb les següents condicions específiques:

- Bis-sulfonamida **20e**: 0.28 g (0.63 mmol)
- $\text{CH}_3\text{CN}$ : 20 mL
- 1-Bromo-2-butí: 0.06 mL (0.36 mmol)
- Temps de reacció: 6 hores
- $\text{K}_2\text{CO}_3$ : 0.44 g (3.16 mmol)
- Cromatografia en columna: mesclades de diclorometà, acetat d'etil i hexà (1:1.5:8.5 a 1:3:7)

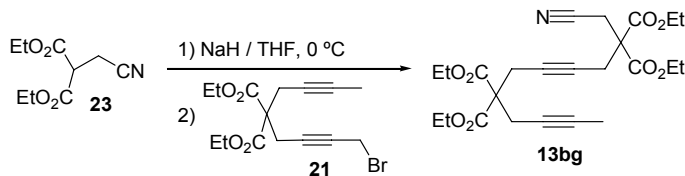
S'obtenen 0.26 g (82 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 1-(2-cianoetil)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6-diazadeca-3,8-dii, **12ag**. **Fórmula molecular**:  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ ; **PM**: 497.63 g/mol; **P.f.**: 114-115 °C; **IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ )**: 2927, 2245, 1345, 1163;  **$^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)**: 1.62 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -Calquí), 2.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -Ar), 2.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -Ar), 2.68 (t,  $^3J_{H,H} = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -CN), 3.37 (t,  $^3J_{H,H} = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -CN), 3.85 (s. ample, 2H, N- $\text{CH}_2$ -C), 3.92 (s. ample, 2H, N- $\text{CH}_2$ -C), 4.08 (s. ample, 2H, N- $\text{CH}_2$ -C), 7.32 (part AA', sist. AA'BB',  $^3J_{H,H} = 8.1$  Hz, 4H, *Ar*), 7.67 (part BB', sist. AA'BB',  $^3J_{H,H} = 8.1$  Hz, 4H, *Ar*);  $^{13}\text{C-RMN}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.9, 18.9, 22.1, 22.2, 36.8, 37.4, 38.8, 43.6, 71.7, 78.5, 80.0, 82.8, 118.0, 128.2, 128.5, 130.1, 130.5, 135.6, 135.9, 144.5, 145.1; **ESI-HRMS** (*m/z*): calculat per a  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 520.1335; experimental: 520.1330; **AE**: calculat per  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ : C, 60.34; H, 5.47; N, 8.44; S, 12.89; experimental: C, 59.98; H, 5.40; N, 8.16; S, 12.69.

**4.5.3.5. Síntesi del 1-ciano-3,3,8,8-tetra(carbetoxi)dodeca-5,10-dii, 12bg.**


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **3b** (apartat 4.5.2.4) amb les següents condicions específiques:

- Cianoetil malonat **22**: 0.10 g (0.45 mmol)
- Bromo dií **21**: 0.17 g (0.49 mmol)
- NaH: 0.02 g (0.52 mmol)
- THF anhidre: 4 mL
- Temps de reacció: 17 hores
- Cromatografia en columna: mescles d'hexà i acetat d'etil (20:1 a 10:1)

S'obtenen 0.17 g (79 % rend.) d'un oli groc que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 1-ciano-3,3,8,8-tetra(carbetoxi)dodeca-5,10-dii, **12bg**. **Fórmula molecular:** C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>8</sub>; **PM:** 475.53 g/mol; **IR (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 2921, 1727, 1187; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 1.24 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OCO), 1.27 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OCO), 1.74 (t, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-C<sub>alquí</sub>), 2.32 – 2.40 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN), 2.41 – 2.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN), 2.78 (t, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.2 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>-C), 2.84 (q, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.4 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>-C<sub>alquí</sub>CH<sub>3</sub>), 2.90 (t, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.2 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>-C), 4.18 – 4.30 (m, 8H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OCO); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 3.4, 12.8, 13.8, 13.9, 22.7, 22.8, 23.6, 28.4, 55.7, 56.5, 61.7, 62.1, 72.9, 78.7, 78.9, 118.8, 168.9, 169.1; **ESI-HRMS (m/z):** calculat per a [M+Na]<sup>+</sup>: 498.2098; experimental: 498.2121.

**4.5.3.6. Síntesi del 1-ciano-2,2,7,7-tetra(carbetoxi)undeca-4,9-dii, 13bg.**


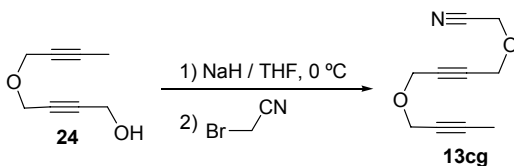
Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **3b** (apartat 4.5.2.4) amb les següents condicions específiques:

- Cianometil malonat **23**: 0.10 g (0.45 mmol)
- Bromo dií **21**: 0.17 g (0.49 mmol)
- THF anhidre: 4 mL
- Temps de reacció: 17 hores

- NaH: 0.02 g (0.52 mmol)
- Cromatografia en columna: mescles d'hexà i acetat d'etil (20:1 a 10:1)

S'obtenen 0.17 g (81 % rend.) d'un oli groc que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 1-ciano-2,2,7,7-tetra(carbetoxi)undeca-4,9-dii, **13bg**. **Fórmula molecular:** C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>8</sub>; **PM:** 461.50 g/mol; **IR (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 2982, 1732, 1192; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 1.25 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OCO), 1.29 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.2 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OCO), 1.74 (t, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>-C<sub>alquí</sub>), 2.83 (q, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.4 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>C<sub>alquí</sub>CH<sub>3</sub>), 2.91 (t, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.2 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>-C), 2.96 (t, <sup>5</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.2 Hz, 2H, C-CH<sub>2</sub>-C), 3.12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-CN), 4.21 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.2 Hz, 4H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OCO), 4.26 (q, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.2 Hz, 4H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-OCO); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 3.4, 13.8, 13.9, 21.5, 22.7, 22.8, 23.6, 54.9, 56.5, 61.8, 62.7, 72.9, 76.1, 78.9, 79.4, 116.1, 167.3, 168.9; **ESI-HRMS (m/z):** calculat per a [M+Na]<sup>+</sup>: 484.1972; experimental: 484.1960.

#### 4.5.3.7. Síntesi del 1-ciano-2,7-dioxaundeca-4,9-dii, **13cg**.



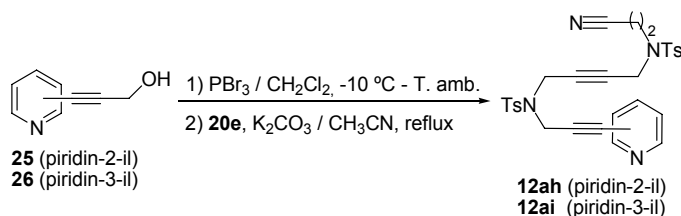
Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **3b** (apartat 4.5.2.4) amb les següents condicions específiques:

- Dií **24**: 0.10 g (0.66 mmol)
- Bromoacetnitril: 0.06 mL (0.87 mmol)
- NaH: 0.03 g (0.80 mmol)
- Cromatografia en columna: mescla d'hexà i acetat d'etil (20:1)
- THF anhidre: 4 mL
- Temps de reacció: 6 dies

S'obtenen 0.07 g (53 % rend.) d'un oli groc que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 1-ciano-2,7-dioxaundeca-4,9-dii,<sup>91</sup> **13cg**. **Fórmula molecular:** C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>; **PM:** 177.20 g/mol; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 4.38 – 4.34 (m, 4H), 4.28 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 2.3 Hz, 2H), 1.85 (t, J = 2.3 Hz, 3H).

<sup>91</sup> Yamamoto, Y.; Kinpara, K.; Ogawa, R.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5618.

**4.5.3.8. Síntesi del 1-(2-cianoetil)-9-(2-piridil)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6-diazanona-3,8-dií, **12ah**, i del 1-(2-cianoetil)-9-(3-piridil)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6-diazanona-3,8-dií, **12ai**.**



**(piridin-2-il):**

En un baló de dues boques de 10 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, s'introdueixen 0.08 g (0.60 mmol) de 3-(piridin-2-il)-2-propin-1-ol, **25**. Es desgasifica i es deixa sota nitrogen. Tot seguit s'hi afegeixen 8 mL de diclorometà anhidre i es refreda a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  submergint el baló en un bany ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{N}_2$  líquid). A continuació s'hi addicionen lentament 0.66 mL (0.66 mmol) d'una solució 1M de tribromur de fòsfor en diclorometà i es deixa arribar a temperatura ambient. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima (CCP) i es dona per finalitzada al cap de 2 hores. Tot seguit s'afegeixen 10 mL d'aigua al cru de reacció i s'extreu la mescla amb diclorometà (3 x 10 mL), es renta la fase orgànica amb solució saturada de bicarbonat sòdic (3 x 10 mL) i amb aigua destil·lada (3 x 10 mL). S'asseca la fase orgànica amb sulfat sòdic anhidre i es filtra. A continuació aquesta fase orgànica s'afegeix sobre la suspensió formada per 0.30 g (0.67 mmol) de *N,N'*-bis(4-metilfenil)sulfonyl-*N'*-(2-cianoetil)-2-butin-1,4-diamina, **20e**, i 0.42 g (3.03 mmol) de carbonat potàssic anhidre en 30 mL d'acetonitril. La mescla s'escalfa a reflux. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima (CCP) i es dona per finalitzada al cap de 7.5 hores. Tot seguit es refreda la mescla a temperatura ambient i es filtren les sals. A continuació es destil·la el dissolvent a pressió reduïda i el residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant una mescla de diclorometà i acetat d'etil (10:1). S'obtenen 0.16 g (46 % rend.) d'un oli groc que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 1-(2-cianoetil)-9-(2-piridil)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6-diazanona-3,8-dií, **12ah**. **Fórmula molecular:**  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{S}_2\text{O}_4$ ; **PM:** 560.69 g/mol; **IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2922, 1346, 1157;  **$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm):** 2.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ), 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-Ar}$ ), 2.68 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CN}$ ), 3.39 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CN}$ ), 4.00 (s. ample, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{-C}$ ), 4.10 (s. ample, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{-C}$ ), 4.16 (s, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{-C}$ ), 7.10 – 7.15 (m, 1H, pir-H), 7.22 – 7.26 (m, 1H, pir-H), 7.27 (part  $\text{AA}'$ , sist.  $\text{AA}'\text{BB}'$ ,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$  Hz, 2H, Ar), 7.34 (part  $\text{AA}'$ , sist.  $\text{AA}'\text{BB}'$ ,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.0$  Hz, 2H, Ar), 7.62 (dt,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$  i  $^4J_{\text{H,H}} = 1.6$  Hz, 1H, pir-H), 7.65 –

7.73 (m, 4H, Ar), 8.54 (abs. ample, 1H, pir-H); <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): 18.4, 21.4, 21.5, 36.7, 37.0, 38.2, 43.0, 78.4, 79.0, 81.3, 85.2, 117.4, 123.3, 127.1, 127.6, 127.8, 129.6, 129.9, 134.9, 135.0, 136.1, 142.1, 144.1, 144.5, 150.0; **ESI-MS (m/z):** 561 [M+H]<sup>+</sup>; **ESI-HRMS (m/z):** calculat per a [M+H]<sup>+</sup>: 561.1625; experimental: 561.1637; calculat per a [M+Na]<sup>+</sup>: 583.1444; experimental: 583.1454.

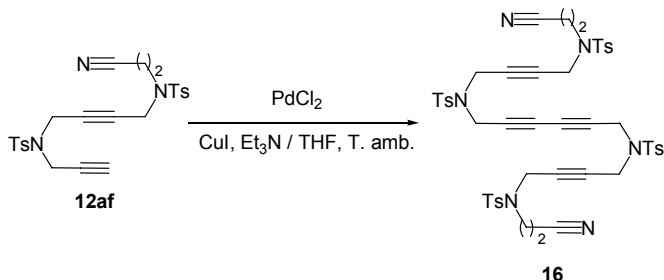
**(piridin-3-il):**

Es segueix el mateix procediment experimental descrit per a **12ah**, amb les següents condicions específiques:

- Derivat piridínic **26**: 0.05 g (0.39 mmol)
- Tribromur de fòsfor 1M: 0.28 mL (0.28 mmol)
- Bis-sulfonamida **20e**: 0.20 g (0.44 mmol)
- K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 0.28 g (2.00 mmol)
- Cromatografia en columna: mesclades d'hexà i acetat d'etil (20:1 a 9:1)
- Temps de reacció 1a etapa: 2 hores
- Temps de reacció 2a etapa: 7 hores

S'obtenen 0.11 g (49 % rend.) d'un oli groc que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 1-(2-cianoetil)-9-(3-piridil)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6-diazanona-3,8-dií, **12ai**. **Fórmula molecular:** C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; **PM:** 560.69 g/mol; **IR (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>):** 2923, 1347, 1157; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.68 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN), 3.39 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN), 4.00 (s ample, 2H, N-CH<sub>2</sub>-C), 4.13 (s ample, 2H, N-CH<sub>2</sub>-C), 4.20 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-C), 7.19-7.25 (m, 1H, H-pir), 7.28 (part AA', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.34 (part AA', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.46 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.6 i <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-pir), 7.67-7.72 (m, 4H, Ar), 8.32 (s ample, 1H, H-pir), 8.53 (s ample, 1H, H-pir); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 18.4, 21.4, 21.6, 36.6, 37.0, 38.3, 43.0, 78.3, 79.0, 82.6, 84.6, 117.3, 119.3, 123.0, 127.6, 127.8, 129.7, 129.9, 134.9, 135.0, 138.5, 144.3, 144.5, 148.9, 152.1; **ESI-HRMS (m/z):** calculat per a [M+H]<sup>+</sup>: 561.1625; experimental: 561.1618; calculat per a [M+Na]<sup>+</sup>: 583.1444; experimental: 583.1432.

#### 4.5.4. Preparació de l'1,18-bis(2-cianoetil)-1,6,13,18-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,13,18-tetraazaoctadeca-3,8,10,15-tetraí, **16**.

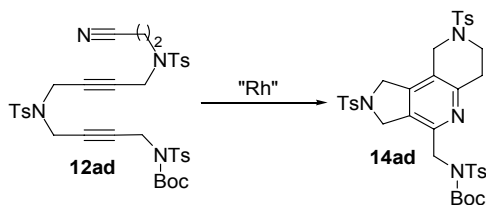


En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, s'introdueixen 0.11 g (0.22 mmol) de 1-(2-cianoetil)-1,6-bis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6-diazanona-3,8-dií, **12af**, 0.0004 g (0.002 mmol) de clorur de pal·ladi(II), 0.002 g (0.011 mmol) de iodur de coure(I), 0.28 mL (2.01 mmol) de trietilamina i 5 mL de THF anhidre. La mescla es deixa reaccionar obert a l'aire. El seguiment de la reacció es fa per cromatografia en capa prima (CCP) i es dona per finalitzada al cap de dues hores. Tot seguit es filtren les sals i, a continuació, es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant una mescla d'hexà i acetat d'etil de polaritat (1:1). S'obtenen 0.04 g (37 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 1,18-bis(2-cianoetil)-1,6,13,18-tetrakis[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,13,18-tetraazaoctadeca-3,8,10,15-tetraí, **16**. **Fórmula molecular:** C<sub>48</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S<sub>4</sub>; **PM:** 965.19 g/mol; **P.f.:** 172-173 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>):** 1353, 1334, 1159; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):** 2.38 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.40 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.76 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.4 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN), 3.23 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.4 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CN), 3.81 (s ample, 4H, N-CH<sub>2</sub>-C), 3.98 (s ample, 4H, N-CH<sub>2</sub>-C), 4.10 (s ample, 4H, N-CH<sub>2</sub>-C), 7.36-7.43 (m, 8H, Ar), 7.63 (part BB', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 4H, Ar), 7.68 (part BB', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 4H, Ar); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):** 17.0, 21.0, 36.7, 36.8, 36.9, 42.6, 68.4, 72.6, 78.1, 78.8, 118.5, 127.4, 127.5, 129.8, 134.4, 134.9, 143.9, 144.2; **ESI-HRMS (m/z):** calculat per a [M+Na]<sup>+</sup>: 987.2309; experimental: 987.2270.



## 4.5.5. Cicloaddicions [2+2+2] de cianodiïns: síntesi de piridines

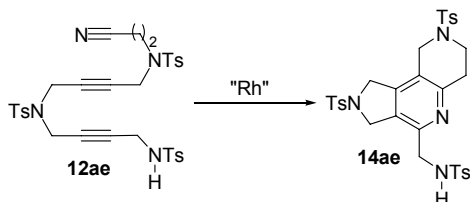
## 4.5.5.1. Síntesi del derivat piridínic 14ad


 4.5.5.1.1. Emprant  $[RhCl(PPh_3)_3]$  (10% mol.) i toluè anhidre

En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.06 g (0.08 mmol) de 1-(*tert*-butiloxicarbonil)-11-(2-cianoetil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-diïl, **12ad**, i 0.009 g (0.009 mmol) de clorotris(trifenilfosfina)rodi(I). Es desgasifica i es deixa sota atmosfera inert de nitrogen. Tot seguit s'hi afegeixen 4 mL de toluè anhidre desgasificat. La mescla de reacció s'escalfa a 90 °C i es fa el seguiment de la reacció per CCP. Transcorregudes 3 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant mescles de diclorometà, acetat d'etil i hexà de polaritat creixent (10:1:10 a 10:1:7). S'obtenen 0.05 g (84 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a derivat piridínic **14ad**. **Fórmula molecular:**  $C_{37}H_{42}N_4O_8S_3$ ; **PM:** 766.95 g/mol; **P.f.:** 175-177 °C (dec.); **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 2982, 1728, 1361, 1341, 1160; **<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 1.27 (s, 9H, Boc), 2.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.88 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.7 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-pir), 3.36 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.7 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-pir), 4.02 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 4.45 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 4.66 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 4.95 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 7.22 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.34 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.36 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.72 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.78 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.82 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.2 Hz, 2H, Ar); **<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 22.1, 22.2, 22.3, 28.5, 32.4, 44.3, 45.3, 49.2, 52.1, 52.4, 85.3, 121.5, 128.2, 128.3, 128.4, 129.3, 129.5, 130.7, 130.8, 133.4, 134.0, 137.6, 144.1, 144.8, 144.9, 149.6, 151.6, 152.8; **ESI-HRMS (m/z):** calculat per a [M+H]<sup>+</sup>: 767.2238; experimental: 767.2232; **AE:** calculat per C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 56.61; H, 5.65; N, 7.14; S, 12.25; experimental: C, 56.85; H, 5.78; N, 6.93; S, 11.78.

**4.5.5.1.2. Emprant  $[Rh(COD)_2]BF_4$  (5% mol.) / BINAP (5% mol.) i  $CH_2Cl_2$  anhidre a reflux**

En un baló de dues boques de 25 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, s'introdueixen 0.001 g (0.003 mmol) de tetrafluoroborat bis(1,5-ciclooctadiè)rodi(I), i 0.002 g (0.003 mmol) de 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil. Es desgasifica i es deixa sota atmosfera inert de nitrogen. Tot seguit s'hi afegeixen 2 mL de diclorometà anhidre desgasificat. La mescla de reacció es deixa agitant a temperatura ambient mentre es bombolleja amb  $H_2$ . Transcorreguda  $\frac{1}{2}$  hora es purga l'hidrogen, es concentra a sequedat i es redissol amb 1 mL de diclorometà anhidre desgasificat. A continuació s'hi addicionen 0.05 g (0.07 mmol) de 1-(*tert*-butiloxicarbonil)-11-(2-cianoetil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dii, **12ad**, dissolts en 2 mL de diclorometà anhidre desgasificat. S'escalfa la mescla a reflux i es fa el seguiment de la reacció per CCP. Transcorregudes 24 hores es dona per finalitzada. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, eluint amb una mescla de diclorometà, acetat d'etil i hexà (20:1:1). S'obtenen 0.04 g (68 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a derivat piridínic **14ad**.

**4.5.5.2. Síntesi del derivat piridínic 14ae.**

**4.5.5.2.1. Emprant  $[RhCl(PPh_3)_3]$  (10% mol.) i toluè anhidre**

Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **14ad** (apartat 4.5.5.1.1.) amb les següents condicions específiques:

- Cianodii **12ae**: 0.02 g (0.04 mmol)
- $[RhCl(PPh_3)_3]$ : 0.004 g (0.004 mmol)
- Toluè anhidre: 2 mL
- Cromatografia en columna: mescla de diclorometà i acetat d'etil (20:1)
- T reacció: 90 °C
- Temps de reacció: 3 hores

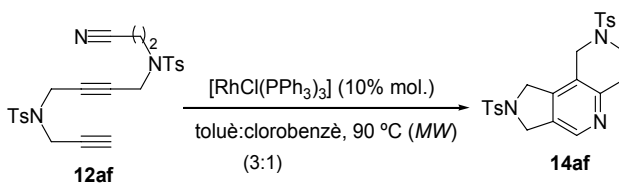
S'obtenen 0.01 g (39 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a derivat piridínic **14ae**. **Fórmula molecular**:  $C_{32}H_{34}N_4O_6S_3$ ; **PM**: 666.83

g/mol; P.f.: 228-230 °C (dec.); IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2924, 1332, 1158; <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.95 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.7 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-pir), 3.36 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.7 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-pir), 3.97-4.04 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N), 4.40 (br s, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 4.47 (s. ample, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 5.81 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.2 Hz, 1H, NH), 7.17 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.34-7.38 (m, 4H, Ar), 7.64 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.71 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.77 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.2 Hz, 2H, Ar); <sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 22.1, 22.2, 32.4, 44.2, 45.2, 45.6, 51.8, 52.5, 122.1, 127.8, 128.3, 128.4, 128.7, 130.2, 130.7, 130.9, 133.3, 133.9, 137.0, 144.3, 145.0, 145.1, 147.8, 152.9; ESI-HRMS (*m/z*): calculat per a [M+H]<sup>+</sup>: 667.1713; experimental: 667.1685.

#### 4.5.5.2.2. Emprant [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] (10% mol.) i toluè anhidre (MW)

En un vial de quars de microones i proveït d'agitació magnètica s'introdueixen 0.05 g (0.08 mmol) de 1-(2-cianoetil)-1,6,11-tris[(4-metilfenil)sulfonyl]-1,6,11-triazaundeca-3,8-dií, **12ae**, i 0.008 g (0.008 mmol) de clorotris(trifenilfosfina)rod(i). Es desgasifica i es deixa sota atmosfera inert de nitrogen. Tot seguit s'hi afegeixen 4 mL de toluè anhidre desgasificat. La mescla de reacció s'escalfa mitjançant radiació per microones a 90 °C i es fa el seguiment de la reacció per CCP. Transcorreguts 30 minuts es dona per finalitzada la reacció. A continuació es refreda la mescla a temperatura ambient i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, eluint amb una mescla de diclorometà i acetat d'etil (20:1). S'obtenen 0.04 g (75 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a derivat piridínic **14ae**.

#### 4.5.5.3. Síntesi del derivat piridínic **14af**.

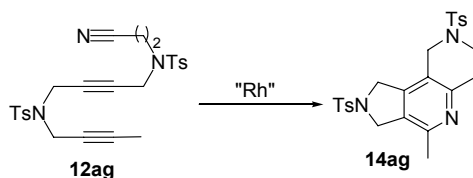


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **14ae** assistida per microones (apartat 4.5.5.2.2.) amb les següents condicions específiques:

- Cianodif **12af**: 0.04 g (0.09 mmol)
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.009 g (0.009 mmol)
- Toluè:clorobenzè (3:1): 4.5 mL
- Cromatografia en columna: mescla de diclorometà i hexà (8:2)
- T reacció: 90 °C
- Temps de reacció: 30 min.

S'obtenen 0.03 g (73 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a derivat piridínic **14af**. **Fórmula molecular:** C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>; **PM:** 483.61 g/mol; **P.f.:** 216-217 °C; **IR (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 2920, 1334, 1157; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 3.06 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.8 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-pir), 3.41 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.8 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-pir), 4.06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 4.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 4.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 7.35 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.36 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.72 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.77 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 2H, Ar), 8.26 (s, 1H, H-pir); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 21.5, 31.7, 43.6, 44.5, 51.7, 122.2, 127.5, 127.6, 129.9, 130.0, 130.5, 132.5, 133.2, 142.1, 142.7, 144.2, 152.3; **ESI-HRMS (m/z):** calculat per a [M+H]<sup>+</sup>: 484.1359; experimental: 484.1364.

#### 4.5.5.4. Síntesi del derivat piridínic **14ag**.



##### 4.5.5.4.1. Emprant [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] (10% mol.) i toluè anhidre

Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **14ad** (apartat 4.5.5.1.1.) amb les següents condicions específiques:

- Cianodii **12ag**: 0.10 g (0.19 mmol)
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.018 g (0.019 mmol)
- Toluè anhidre: 9.5 mL
- Cromatografia en columna: mescla de diclorometà, acetat d'etil i hexà (9:1:4)
- T reacció: 90 °C
- Temps de reacció: 5.5 hores.

S'obtenen 0.05 g (53 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a derivat piridínic **14ag**. **Fórmula molecular:** C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>; **PM:** 497.63 g/mol; **P.f.:** 217-218 °C; **IR (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 2918, 1339, 1154; **<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-pir), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 3.02 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.8 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-pir), 3.40 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.8 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-pir), 4.02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 4.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 4.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 7.36 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.8 Hz, 4H, Ar), 7.72 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.78 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.8 Hz, 2H, Ar); **<sup>13</sup>C-RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 22.2, 22.4, 32.5, 44.4, 45.2, 52.8, 120.3, 128.2, 128.4, 129.4, 130.6, 130.7, 133.5, 134.2, 143.2, 144.8, 151.6, 152.8; **ESI-HRMS (m/z):** calculat per a [M+H]<sup>+</sup>: 498.1516; experimental: 498.1518.

**4.5.5.4.2. Emprant  $[Rh(COD)_2]BF_4$  (5% mol.) / BINAP (5% mol.) i  $CH_2Cl_2$  anhidre a reflux**

Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **14ad** (apartat 4.5.5.1.2.) amb les següents condicions específiques:

- Cianodii **12ag**: 0.04 g (0.08 mmol)
- $[Rh(COD)_2]BF_4$ : 0.002 g (0.004 mmol)
- BINAP: 0.003 g (0.004 mmol)
- Cromatografia en columna: mescla de diclorometà, acetat d'etil i hexà (9:1:4)
- $CH_2Cl_2$  anhidre: 4 mL
- T reacció: reflux
- Temps de reacció: 24 hores

S'obtenen 0.01 g (37 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a derivat piridínic **14ag**.

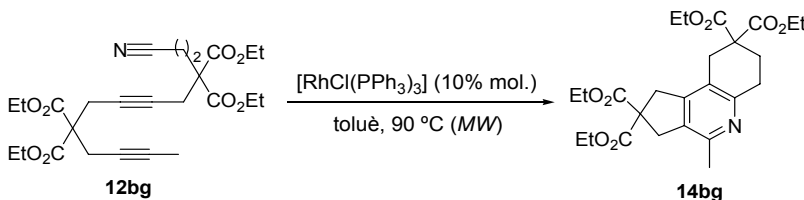
**4.5.5.4.3. Emprant  $[RhCl(PPh_3)_3]$  (10% mol.) i toluè anhidre (MW)**

Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **14ae** assistida per microones (apartat 4.5.5.2.2.) amb les següents condicions específiques:

- Cianodii **12ag**: 0.13 g (0.26 mmol)
- $[RhCl(PPh_3)_3]$ : 0.025 g (0.027 mmol)
- Toluè anhidre: 13 mL
- Cromatografia en columna: mescla de diclorometà, acetat d'etil i hexà (9:1:4)
- T reacció: 90 °C
- Temps de reacció: 10 min.

S'obtenen 0.11 g (81 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a derivat piridínic **14ag**.

**4.5.5.5. Síntesi del derivat piridínic **14bg**.**

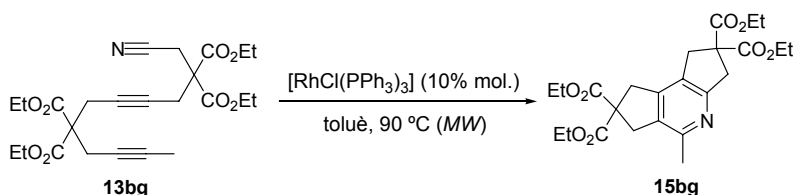


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **14ae** assistida per microones (apartat 4.5.5.2.2.) amb les següents condicions específiques:

- Cianodii **12bg**: 0.09 g (0.19 mmol)
- $[RhCl(PPh_3)_3]$ : 0.017 g (0.019 mmol)
- Toluè anhidre: 9.5 mL
- Cromatografia en columna: mesclades de diclorometà i acetat d'etil (10:1 a 9:1)
- T reacció: 90 °C
- Temps de reacció: 45 min.

S'obtenen 0.05 g (69 % rend. calculat per integració  $^1\text{H-RMN}$ ) de **14bg** amb traces d'òxid de trifenilfosfina, com a un oli marró que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a derivat piridínic **14bg**. **Fórmula molecular:**  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_8$ ; **PM:** 475.53 g/mol; **IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2979, 1727, 1243, 1183;  **$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.24 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OCO}$ ), 1.27 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OCO}$ ), 2.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-pir}$ ), 2.40 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-pir}$ ), 2.90 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-pir}$ ), 3.13 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C}$ ), 3.53 (s, 4H,  $\text{CH}_2\text{-C}$ ), 4.15 – 4.30 (m, 8H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-OCO}$ );  **$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 13.9, 21.7, 27.9, 28.6, 31.3, 38.7, 38.9, 53.1, 59.5, 61.6, 61.9, 122.6, 132.9, 148.2, 150.8, 152.4, 170.9, 171.3; **ESI-HRMS ( $m/z$ ):** calculat per a  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 476.2279; experimental: 476.2277.

#### 4.5.5.6. Síntesi del derivat piridínic **15bg**.

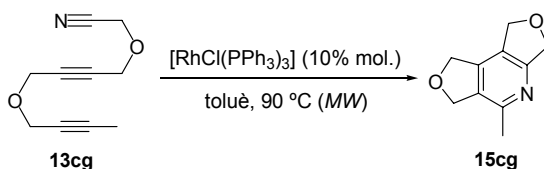


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **14ae** assistida per microones (apartat 4.5.5.2.2.) amb les següents condicions específiques:

- Cianodii **13bg**: 0.11 g (0.24 mmol)
- $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ : 0.022 g (0.024 mmol)
- Toluè anhidre: 12 mL
- Cromatografia en columna: mesclades de diclorometà i acetat d'etil (10:1 a 8:2)
- T reacció: 90 °C
- Temps de reacció: 10 min.

S'obtenen 0.10 g (89 % rend.) d'un oli marró que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a derivat piridínic **15bg**. **Fórmula molecular:**  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_8$ ; **PM:** 461.50 g/mol; **IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2981, 1727, 1248, 1182, 1064;  **$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 1.26 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OCO}$ ), 1.27 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OCO}$ ), 2.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-pir}$ ), 3.49 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C}$ ), 3.52 (s, 4H,  $\text{CH}_2\text{-C}$ ), 3.62 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C}$ ), 4.21 (q,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$  Hz, 4H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OCO}$ ), 4.22 (q,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$  Hz, 4H,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OCO}$ );  **$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 13.9, 21.7, 36.6, 38.6, 38.9, 41.5, 58.0, 59.6, 61.8, 61.9, 126.6, 132.5, 145.2, 152.5, 159.0, 171.1, 171.3; **ESI-HRMS ( $m/z$ ):** calculat per a  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 462.2122; experimental: 462.2138.

#### 4.5.5.7. Síntesi del derivat piridínic **15cg**.



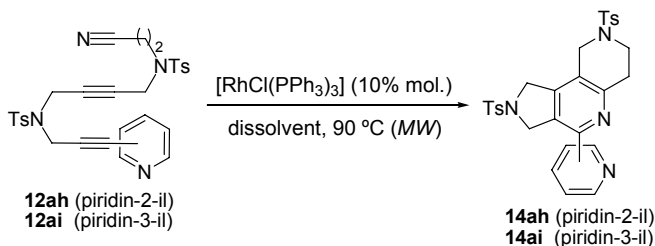
Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **14ae** assistida per microones (apartat 4.5.5.2.2.) amb les següents condicions específiques:

- Cianodii **13cg**: 0.05 g (0.28 mmol)
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.026 g (0.028 mmol)
- Toluè anhidre: 14 mL
- Cromatografia en columna: mesclades de diclorometà i acetat d'etil (20:1 a 9:1)
- T reacció: 90 °C
- Temps de reacció: 10 min.

S'obtenen 0.07 g (69 % rend. calculat per integració <sup>1</sup>H-RMN) de **15cg** amb traces d'òxid de trifenilfosfina, com a un oli marró que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a derivat piridínic **15cg**.<sup>91</sup> **Fórmula molecular:** C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>; **PM:** 177.20 g/mol; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 5.11 (s. ample, 2H), 5.09 (s. ample, 2H), 5.07 – 5.03 (m, 4H), 2.47 (s, 3H).

#### 4.5.6. Preparació de biperidines mitjançant cicloaddicions [2+2+2]

##### 4.5.6.1. Síntesi dels derivats biperidínics **14ah** i **14ai**.



##### (piridin-2-il):

Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **14ae** assistida per microones (apartat 4.5.5.2.2.) amb les següents condicions específiques:

- Cianodii **12ah**: 0.02 g (0.04 mmol)
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.004 g (0.004 mmol)
- (DMF:H<sub>2</sub>O) (1:1): 2 mL
- Rentats amb MeOH.
- T reacció: 90 °C
- Temps de reacció: 60 min.

S'obtenen 0.02 g (89 % rend.) d'un oli incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a derivat bipiridínic **14ah**. **Fórmula molecular:** C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; **PM:** 560.69 g/mol; **IR (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 2922, 1338, 1156; **<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm):** 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 3.11 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.7 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-pir), 3.41 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.7 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-pir), 4.07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 4.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 7.24-7.32 (m, 1H, H-pir), 7.30 (part AA', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.36 (part AA', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.71 (part BB', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.80 (part BB', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.79-7.88 (m, 1H, H-pir), 8.36 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.8 Hz, 1H, H-pir), 8.66 (d, J<sub>H,H</sub> = 4.8 Hz, 1H, H-pir); **<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm):** 21.5, 21.6, 32.3, 44.2, 45.2, 51.7, 55.3, 122.2, 123.9, 125.3, 127.8, 128.0, 130.3, 132.9, 133.8, 135.5, 137.1, 144.4, 144.7, 145.3, 149.1, 152.3; **ESI-HRMS (m/z):** calculat per a [M+H]<sup>+</sup>: 561.1625; experimental: 561.1614.

**(piridin-3-il):**

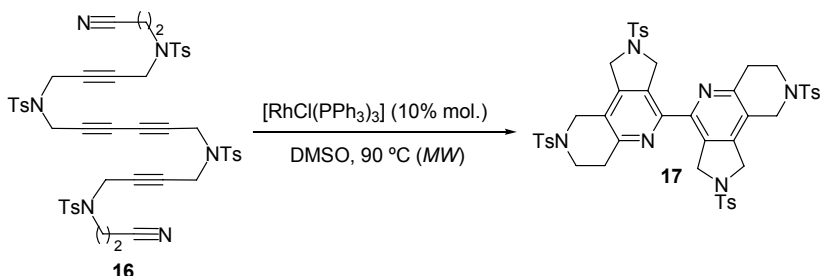
Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **14ae** assistida per microones (apartat 4.5.5.2.2.) amb les següents condicions específiques:

- Cianodii **12ai**: 0.02 g (0.04 mmol)
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.004 g (0.004 mmol)
- DMSO: 2 mL
- Cromatografia en columna: mescles de diclorometà i acetat d'etil (10:1 a 0:1)
- T reacció: 90 °C
- Temps de reacció: 30 min.

S'obtenen 0.02 g (92 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a derivat bipiridínic **14ai**. **Fórmula molecular:** C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; **PM:** 560.69 g/mol; **P.f.:** 247-248 °C (dec.); **IR (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 2922, 1339, 1157; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm):** 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ar), 3.10 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.8 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-pir), 3.43 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 5.8 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-pir), 4.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 4.52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 4.76 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 7.32-7.42 (m, 4H + 1H, Ar + H-pir), 7.73 (part BB', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.76 (part BB', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 2H, Ar), 8.00 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 i <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.8 Hz, 1H, H-pir), 8.63 (abs. ample, 1H, H-pir), 8.85 (abs. ample, 1H, H-pir); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm):** 21.6, 32.4, 44.2, 45.1, 52.1, 121.9, 123.9, 127.9, 128.1, 128.6, 129.9, 130.3, 130.4, 133.1, 133.4, 134.3, 134.4, 135.5, 144.7, 148.6, 149.1, 150.2, 153.5; **ESI-HRMS (m/z):** calculat per a [M+H]<sup>+</sup>: 561.1625; experimental: 561.1617.



4.5.6.2. Síntesi del derivat biperidínic 17.



Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **14ae** assistida per microones (apartat 4.5.5.2.2.) amb les següents condicions específiques:

- Dicianotetraí **16**: 0.004 g (0.004 mmol)
- [RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]: 0.0004 g (0.0004 mmol)
- DMSO: 0.7 mL
- Filtrat i rentat amb èter.
- T reacció: 90 °C
- Temps de reacció: 10 min.

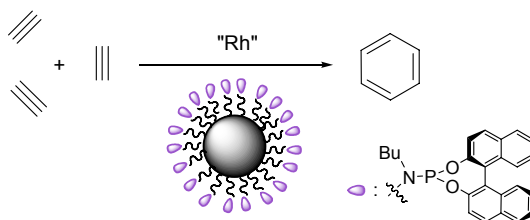
S'obtenen 0.004 g (88 % rend.) d'un sòlid incolor que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a derivat biperidínic **17**. **Fórmula molecular**: C<sub>48</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S<sub>4</sub>; **PM**: 965.19 g/mol; **P.f.**: 293-294 °C (dec.); **IR (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>)**: 1346, 1160; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, pir-d<sub>5</sub>) δ (ppm)**: 2.10 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.21 (s, 6H, CH<sub>3</sub>-Ar), 2.98 (abs. ample, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-pir), 3.46 (abs. ample, 4H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-pir), 4.32 (s, 4H, CH<sub>2</sub>-N), 4.77 (s, 4H, CH<sub>2</sub>-N), 5.35 (s, 4H, CH<sub>2</sub>-N), 7.22-7.30 (m, 8H, Ar), 7.93 (part BB', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 4H, Ar), 8.09 (part BB', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.6 Hz, 4H, Ar); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, pir-d<sub>5</sub>) δ (ppm)**: 21.9, 22.0, 32.1, 44.5, 45.4, 51.9, 55.3, 122.7, 128.4, 130.2, 130.3, 130.8, 133.6, 134.3, 144.4, 144.5, 145.1, 152.1; **ESI-MS (m/z)**: 987 [M+Na]<sup>+</sup>; **ESI-HRMS (m/z)**: calculat per a [M+H]<sup>+</sup>: 965.2489; experimental: 965.2434.

## CAPÍTOL 5

### Recuperació i reutilització del sistema catalític en cicloadicions [2+2+2]

Part d'aquest capítol ha estat enviat a publicar:

Garcia, L.; Roglans, A.; Laurent, R.; Majoral, J.-P.; Pla-Quintana, A.; Caminade, A.-M. 2011





## 5.1. Introducció

### 5.1.1. Lligands fosforamidit

En els darrers anys els lligands fosforats monodentats han anat prenent cada cop més protagonisme en el camp de la catàlisi asimètrica. L'any 2000, els grups de Pringle,<sup>92a</sup> Reetz<sup>92b</sup> i Feringa i de Vries<sup>92c</sup> van publicar independentment la utilització de tres noves classes de lligands quirals monodentats derivats del BINOL (1,1'-binaftil-2,2'-diol) per a l'hidrogenació asimètrica (Figura 21).

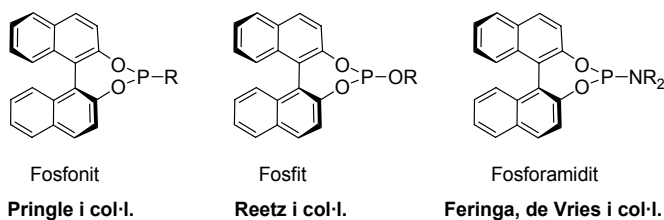


Figura 21. Lligands quirals monodentats fosforats.

Aquests lligands quirals de tipus fosforamidit, fosfonit i fosfit van demostrar ser capaços d'induir excel·lents enantioselectivitats comparables, i fins i tot millors en alguns casos, que aquelles obtingudes amb les fosfines bidentades més selectives fins al moment en reaccions d'hidrogenació catalitzades per rodi. Aquests exemples van servir per mostrar a la comunitat científica que aquesta nova classe de lligands monodentats podien ser una alternativa vàlida per a l'obtenció d'una bona enantioinducció. En aquest sentit, en els últims anys s'han dissenyat i publicat un gran nombre de lligands de fòsfor monodentats.

Pel cas concret dels derivats fosforamidit<sup>93</sup> la particularitat d'aquests lligands rau en l'elevada diversitat estructural que poden tenir. Aquests compostos provenen de la unió de dos sintons diferents mitjançant un fòsfor trivalent. Concretament, un sinton prové d'un equivalent sintètic de tipus diol (generalment, BINOL, bifenol o TADDOL (tetraaril-1,3-dioxolà-4,5-dimetanol), entre altres) i l'altre sinton és de tipus amino (Figura 22). Així, la simple modificació dels substituents dels dos oxígens i els de l'àtom de nitrogen, permeten un ajust precís de les propietats

<sup>92</sup> (a) Claver, C.; Fernandez, E.; Gillon, A.; Heslop, K.; Hyett, D. J.; Martorell, A.; Orpen, A. G.; Pringle, P. G. *Chem. Commun.* **2000**, 961. (b) Reetz, M. T.; Mehler, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 39, 6333. (c) van den Berg, M.; Minnaard, A. J.; Schudde, E. P.; van Esch, J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11539.

<sup>93</sup> Per a un article de revisió recent, veure: Teichert, J. F.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2486.

donadores del lligand (i com a conseqüència de les propietats electròniques del centre metàl·lic) per a una aplicació catalítica específica. L'aportació de la quiralitat a la molècula sol venir per la incorporació d'un diol quiral, tot i que hi ha casos on s'introdueix també amb un residu amino quiral.

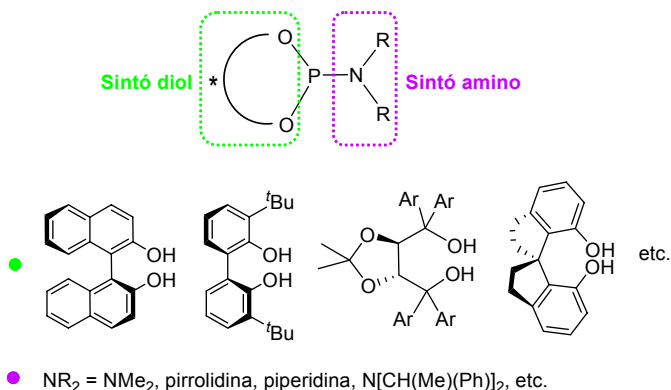
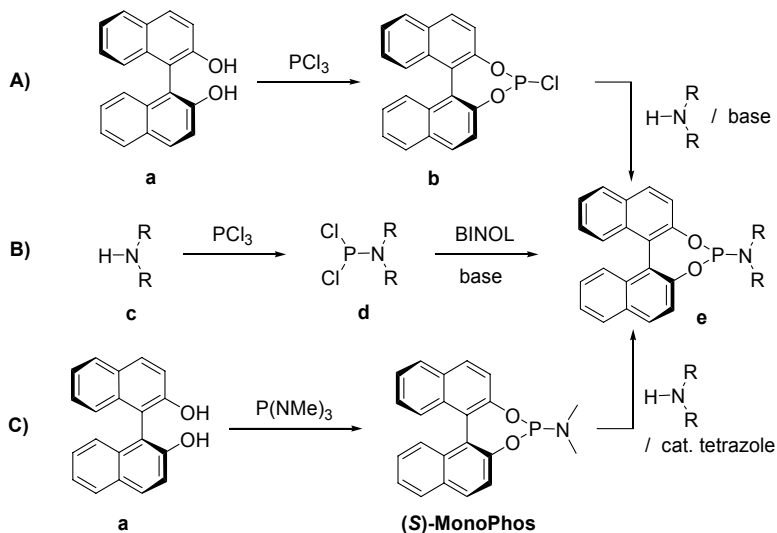


Figura 22. Arquitectura modular dels lligands fosforamidit.

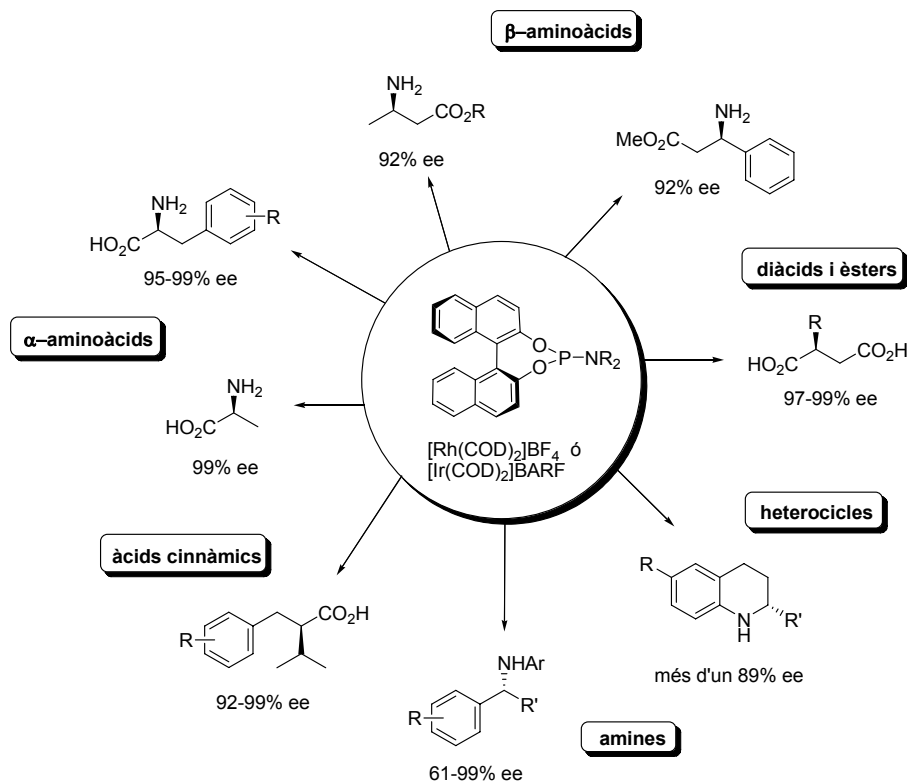
Són diverses les rutes sintètiques que permeten la preparació de fosforamidits, depenent de quin és l'enllaç clau (P-O o P-N) que es forma primer (**Esquema 40**).<sup>93</sup>



Esquema 40. Síntesi de fosforamidits derivats del BINOL.

La síntesi més comunament emprada és la que va *via* el clorofosfit **b** (ruta **A**, **Esquema 40**), on el diol apropiat **a** és tractat en primer lloc amb triclorur de fòsfor per donar **b** i, llavors, s'hi addiciona l'amina desitjada en presència de base. Per a amines molt impedides estèricament, la síntesi inicial de la dicloroaminofosfina **d** pot ser una alternativa; en aquest cas l'amina **c** es tracta amb triclorur de fòsfor i, a continuació, s'hi addiciona el diol apropiat en medi bàsic (ruta **B**, **Esquema 40**). Un tercer camí sintètic comença per la reacció de BINOL amb triamida hexametilfosfòrica (HMPT) per a donar el derivat dimetilamino fosforamidit conegut amb el nom comercial (S)-MonoPhos. Aquest compost pot ser aplicat directament com a lligand quiral en catàlisi, o bé patir un subseqüent intercanvi del residu amino en condicions bàsiques per a l'obtenció d'altres fosforamidits (ruta **C**, **Esquema 40**).

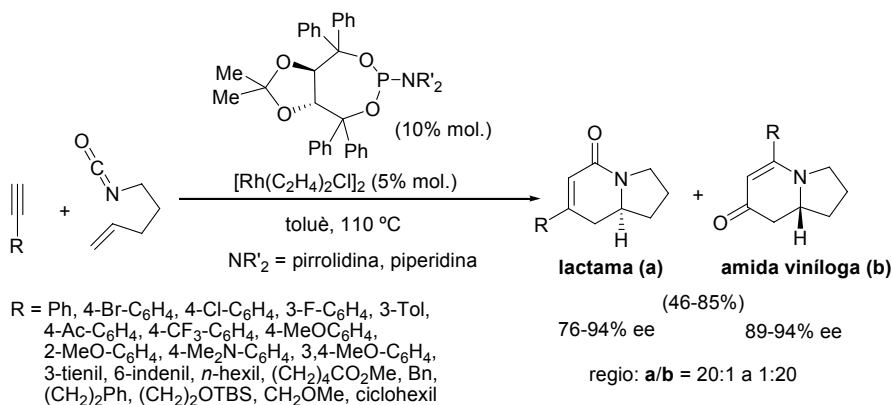
Els lligands fosforamidit han resultat ser particularment versàtils en hidrogenació asimètrica catalitzada per rodi o iridi, principalment, proporcionant excel·lents valors d'excés enantiomèric.<sup>93</sup> L'ampli rang de substrats on han estat emprats es mostra resumit a l'**Esquema 41**. Els diferents productes quirals obtinguts van des d' $\alpha$ - i  $\beta$ -aminoàcids, diàcids i èsters, àcids cinnàmics, amines, a diversos compostos heterocíclics.



**Esquema 41.** Fosforamidits com a lligands en hidrogenació asimètrica.

A més a més aquests lligands han estat utilitzats en altres reaccions asimètriques catalitzades per metalls de transició tals com coure, rodi, iridi o pal·ladi. Com a exemples podem trobar addicions de Michael amb nucleòfils organometàl·lics, substitucions al·líiques, arilacions i addicions nucleòfiles a aldehyds catalitzades per metalls de transició, hidrovilacions, cicloadicions, reaccions d'hidroboració i hidrosil·lació o reaccions d'acoblament creuat.

En el cas particular de les reaccions de cicloadició [2+2+2], el monopoli d'utilització d'aquest tipus de lligands monodentats és del grup de Rovis.<sup>94</sup> Majoritàriament els han emprat en la reacció de cicloadició [2+2+2] parcialment intramolecular catalitzada per rodi(II) d'alquins terminals amb alquenil isocianats.<sup>94a-e,h,j</sup> A l'esquema següent (**Esquema 42**) se'n mostra un exemple, on s'empra un derivat del TADDOL per a l'obtenció altament regioselectiva d'enones bicícliques fusionades amb bons rendiments i excessos enantiomèrics de fins al 94 %.<sup>94i</sup>

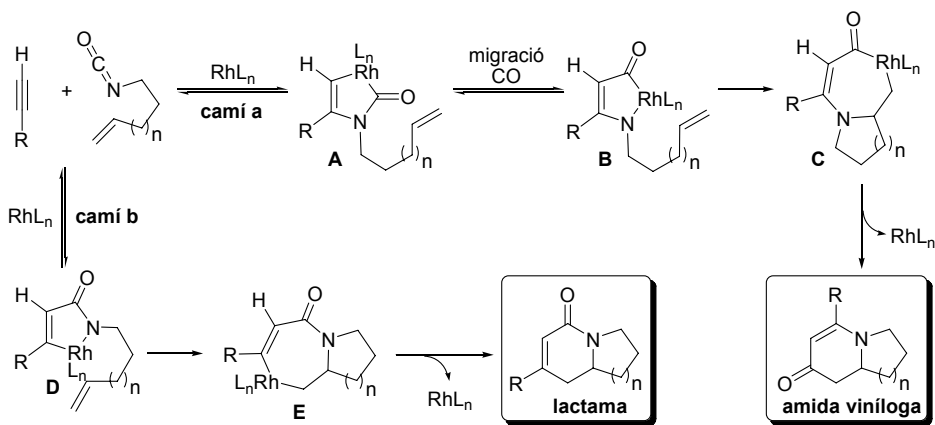


**Esquema 42.** Cicloadició [2+2+2] intermolecular d'acetilens i alquenil isocianat.

El mecanisme proposat per a la formació d'aquests regioisòmers és el que es mostra a l'**Esquema 43**. L'addició oxidativa inicial sempre té lloc entre l'alquí i l'isocianat i, en tots els casos, els dos fragments s'orienten de manera que l'hidrogen terminal de l'alquí i el carbonil de l'isocianat estan en la mateixa direcció. El que varia és on s'insereix el Rh. En el **camí a** el metall

<sup>94</sup> (a) Friedman, R. K.; Oberg, K. M.; Dalton, F. M.; Rovis, T. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1353. (b) Dalton, D. M.; Oberg, K. M.; Yu, R. T.; Lee, E. E.; Perreault, S.; Oinen, M. E.; Pease, M. L.; Malik, G.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15717. (c) Oinen, M. E.; Yu, R. T.; Rovis, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4934. (d) Friedman, R. K.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10775. (e) Yu, R. T.; Lee, E. E.; Malik, G.; Rovis, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2379. (f) Oberg, K. M.; Lee, E. E.; Rovis, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5056. (g) R. T. Yu, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3262. (h) Lee, E. E.; Rovis, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1231. (i) R. T. Yu, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12370. (j) R. T. Yu, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2782.

s'insereix entre el carboni terminal de l'alquí i el carboni carbonílic de l'isocianat, generant-se un enllaç C-N, mentre que en el **camí b** ho fa entre el nitrogen de l'isocianat i el carboni intern de l'alquí, generant-se un enllaç C-C. Seguint el **camí a**, un cop obtingut el metal·lacicle **A**, es donaria una migració de CO formant **B**, seguit de l'inserció de l'olefina per a donar **C** i, finalment, l'eliminació reductiva del metall permetria l'obtenció del compost amida viníloga. En els cas del **camí b**, un cop format **D** es donaria la subseqüent inserció de l'olefina i l'eliminació reductiva conduiria a l'obtenció de la lactama bicíclica.

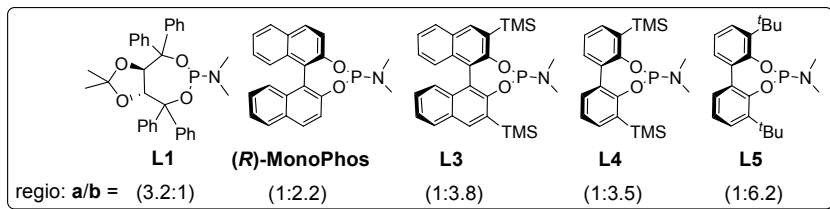
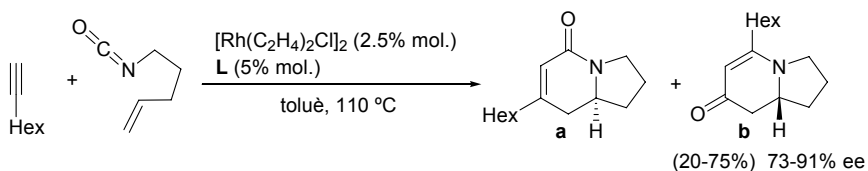


**Esquema 43.** Ruta mecanística proposada en la cicloaddició [2+2+2] d'acetilens amb alquenil isocianats.

La regioselectivitat d'aquest procés ve governada per factors estèrics i electrònics.<sup>94b,d</sup> Així, l'obtenció del regioisòmer amida viníloga està afavorida en acetilens amb grups voluminosos o electrodonadors (tipus aril); i, contràriament, la formació de la lactama bicíclica s'afavoreix amb acetilens que continguin grups petits o no tant donadors (tipus alquil). Així mateix, quan s'utilitzen alquil acetilens més impeditos estèricament com ara el ciclohexilacetilè s'obtenen tots dos regioisòmers amb una relació 1:1 aproximadament, suggerint que tant els efectes estèrics com els electrònics juguen un paper decisiu en la selectivitat del producte.<sup>94h-j</sup>

Recentment s'ha pogut realitzar també la inversió en la selectivitat del producte mitjançant la utilització de lligands fosforamidit basats en BINOL o bifenol.<sup>94d,e</sup> D'aquesta manera, els autors han descrit la formació regioselectiva del derivat amida viníloga partint d'alquil acetilens amb rendiments de moderats a bons i excessos enantiomèrics excel·lents. A l'**Esquema 44** se'n mostra un exemple.

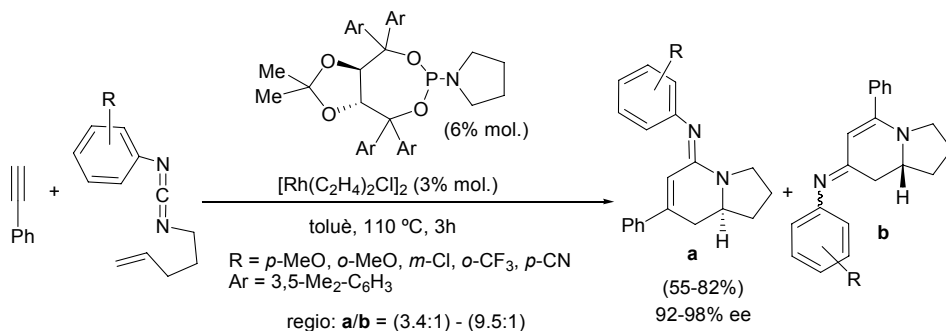




**Esquema 44.** Preparació d'amides vinílogues bicíclics fusionades.

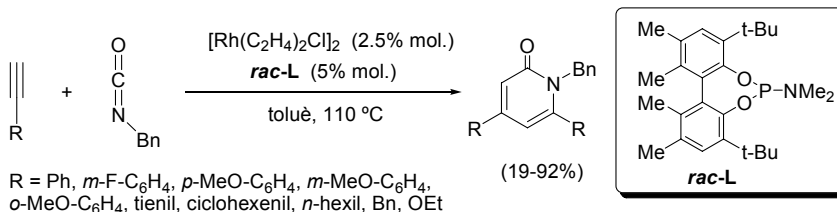
A més a més, el lligand emprat influeix també de manera significativa en l'enantioselectivitat.<sup>94b</sup> Així, els lligands fosforamidit derivats del TADDOL donen millors enantioselectivitats amb aril alquins, mentre que emprant derivats del BINOL o biarílics s'obtenen millors excessos enantiomèrics amb alquil acetilens. Per tant, la modificació del lligand fosforamidit permet un control racional de la selectivitat (tant regio- com enantio-) del procés de cicloaddició.

Per altra banda, les carbodiïmides també han demostrat ser capaces de reaccionar de forma anàloga als isocianats. En aquest sentit, els mateixos autors van descriure la síntesi asimètrica d'amidines bicíclics mitjançant la reacció de cicloaddició [2+2+2] parcialment intramolecular d'alquenil carbodiïmides amb alquins terminals.<sup>94g</sup> En aquest cas, la reacció va ser moderadament regioselectiva a favor del cicloadducte contrari a l'obtingut de manera majoritària amb isocianats (**Esquema 45**).



**Esquema 45.** Cicloaddició [2+2+2] catalitzada per Rh(I) de carbodiïmides amb fenilacetilè.

Els mateixos autors també han utilitzat aquests lligands de fòsfor en la síntesi regioselectiva de 2-piridones mitjançant la cicloaddició [2+2+2] d'alquins terminals i isocianats (**Esquema 46**).<sup>94f</sup> A diferència dels exemples anteriors, aquest cas representa l'únic exemple on la reacció es dona de manera totalment intermolecular, reaccionant dos equivalents d'alquí per equivalent d'isocianat.



**Esquema 46.** Cicloaddició [2+2+2] de monoalquins amb isocianat de benzil.

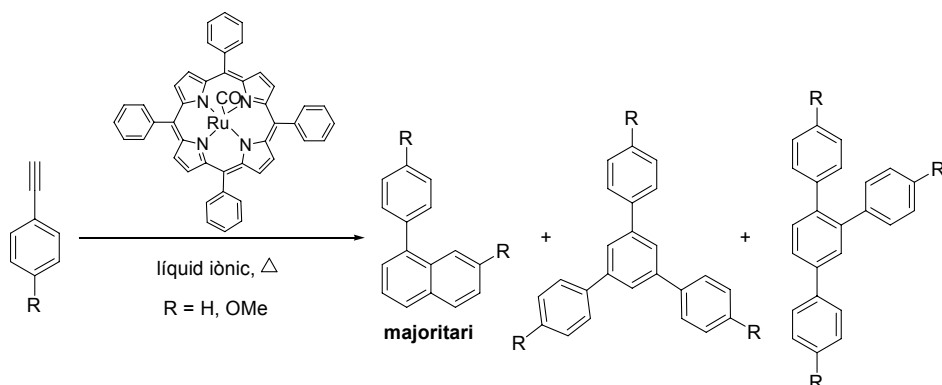
### 5.1.2. Recuperació i reutilització del sistema catalític en cicloaddicions [2+2+2]

Un dels reptes importants que es plantegen en catàlisi homogènia és la recuperació i reutilització del catalitzador.<sup>95</sup> Per tal que una reacció catalítica pugui tenir aplicació pràctica, cal disposar de sistemes catalítics altament actius i eficients, però alhora és desitjable que siguin recuperables i reutilitzables, tant per la viabilitat econòmica que això comporta com per evitar la contaminació dels productes amb lligands i metall.

En el camp de les reaccions de cicloaddició [2+2+2] són ben pocs els treballs realitzats tenint en compte aquests aspectes, la majoria dels quals empen líquids iònics o sals foses. El primer d'ells és el descrit per Conte, Tagliatesta i col·l.<sup>96</sup>, en el qual es realitza la ciclooligomerització de fenilacetilens en líquids iònics catalitzada per un complex porfirínic de ruteni(II) (**Esquema 47**). En aquest exemple els cicloadductes provinents de la reacció [2+2+2] s'obtenen tan sols com a productes minoritaris (menys d'un 10 % en la majoria dels casos), tot i que és interessant en termes del reciclatge del catalitzador, el qual va poder ser reutilitzat fins a cinc vegades sense pèrdues observables en l'activitat catalítica.

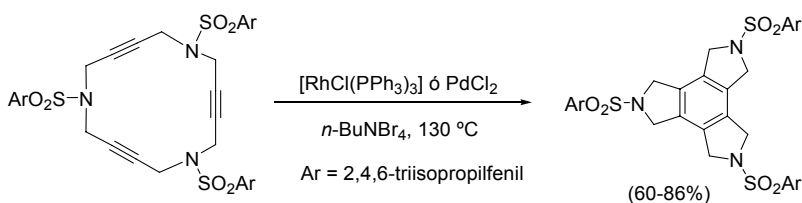
<sup>95</sup> Per a un article de revisió, veure: Cole-Hamilton, D. J. *Science* **2003**, 299, 1702.

<sup>96</sup> Conte, V.; Elakkari, E.; Floris, B.; Mirruzzo, V.; Tagliatesta, P. *Chem. Commun.* **2005**, 1587.



**Esquema 47.** Ciclooligomerització de fenilacetilens catalitzades per ruteni(II).

L'any 2007, el nostre grup<sup>12b</sup> va descriure les cicloisomeritzacions de macrocicles triacetilènics en sals foses de bromur de tetrabutilamoni emprant tant el catalitzador de Wilkinson  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  com  $\text{PdCl}_2$  (**Esquema 48**).

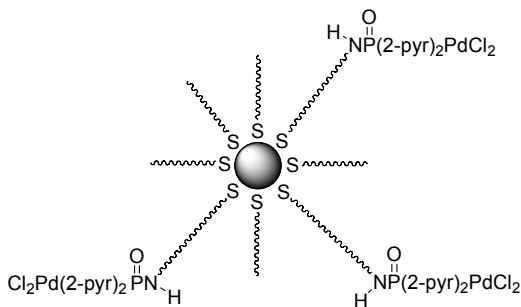


**Esquema 48.** Ciclodidició [2+2+2] del macrocicle triacetilènic de 15 baules en sals foses.

En primera instància es van emprar líquids iònics com  $[\text{BMIM}]\text{PF}_6$  (hexafluorofosfat de 1-butil-3-metilimidazoli) i  $[\text{BMIM}]\text{BF}_4$  (tetrafluoroborat de 1-butil-3-metilimidazoli) en combinació amb el catalitzador de Wilkinson, tot i que únicament es va observar la recuperació del macrocicle de partida. Però el canvi de medi de reacció a bromur de tetrabutilamoni com a sal fosa va permetre l'obtenció del producte desitjat amb bons rendiments i el reciclatge del sistema catalític es va realitzar de manera moderada: el sistema catalític va poder ser reutilitzat tot i que el rendiment va disminuir substancialment. En el cas de la utilització de  $\text{PdCl}_2/n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ , es van detectar nanopartícules de pal·ladi i es va postular que aquestes eren les veritables espècies catalítiques.

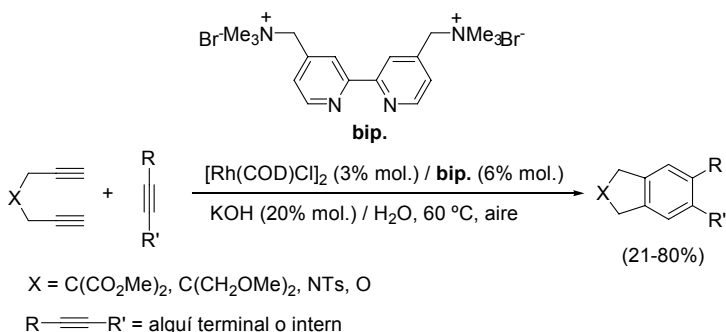
Un altre cas de reciclatge en cicloaddicions [2+2+2] és el descrit el 2008 per Yu i col·l. on s'empen complexes de Pd(II) suportats sobre nanopartícules d'or en la cicloaddició [2+2+2] de monoalquins per a formar anells benzènics altament congestionats amb regioselectivitats

moderades.<sup>97</sup> Els catalitzadors híbrids orgànics-inorgànics (veure **Figura 23**) van resultar ser especialment efectius emprant líquids iònics com a dissolvent i sota irradiació microones, mostrant una major reactivitat que la corresponent forma no ancorada. A més a més, van poder ser separats fàcilment i recuperats quantitativament per simple filtració, poguent ser reciclats diverses vegades.



**Figura 23.** Ancorament de complexos de Pd(II) sobre nanoparticules d'au.

Recentment, Tsai i col·l.<sup>98</sup> han descrit la utilització d'un sistema catalític  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2/\text{bipiridina}$  catiònica en la reacció de cicloaddicció [2+2+2] de diferents 1,6-diïns amb monoalquins en medi aquós i en presència d'aire (**Esquema 49**). Els derivats benzènics corresponents es van obtenir amb rendiments de moderats a bons i el catalitzador va ser recuperat per simple extracció líquid-líquid (la fase aquosa residual es va poder reutilitzar fins a tres vegades observant-se la desactivació gradual del complex metàl·lic).



**Esquema 49.** Cicloaddicció [2+2+2] en medi aquós.

<sup>97</sup> Lin, Y.-Y.; Tsai, S.-C.; Yu, S. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4920.

<sup>98</sup> Wang, Y.-H.; Huang, S.-H.; Lin, T.-C.; Tsai, F.-Y. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7136.

### 5.1.3. Dendrímers

Es coneixen com a dendrímers<sup>99</sup> aquelles macromolècules polimèriques monodisperses que presenten una arquitectura tridimensional regular i altament ramificada. Aquests compostos poden assolir mides nanoscòpiques i tenen propietats físico-químiques específiques que poden ser modulades per mitjà del control i disseny del procés de síntesi, fets que fan que posseeixin una elevada versatilitat d'aplicació en àrees com ara la química, la medicina, la biologia o la ciència dels materials.<sup>100</sup>

La diferència entre els dendrímers i les anomenades molècules hiperramificades o els polímers convencionals rau en el procés de síntesi. Els dendrímers són constituïts per una seqüència repetitiva de monòmers, també anomenats unitats de ramificació, que creixen a partir d'un cor multifuncional d'una manera iterativa i radial. Aquest procés es dona de manera seqüencial i controlada i, per tant, l'estructura i composició d'aquestes molècules és perfectament coneguda en tot moment. Pel contrari, la preparació de la resta de compostos polimèrics és un procés de polimerització no iterativa que no permet un control detallat sobre l'arquitectura molecular, conduint així a una pòlidispersitat de la molècula que es reflexa en una distribució àmplia i estadística de pesos moleculars.

El mot "dendrimer", que prové del grec *dendron* (arbre) i *meros* (part), descriu gràficament la seva estructura. Generalment, aquestes molècules són constituïdes per tres dominis principals diferents (**Figura 24**): i) un cor central multifuncional; ii) les branques provinents del cor, constituïdes per la repetició de les unitats de ramificació amb almenys un punt de divergència i disposades en una geometria radial formant una sèrie de capes concèntriques anomenades generacions (G<sub>n</sub>) (normalment, el nombre de generacions d'un dendrimer equival al nombre de punts de divergència que hi ha entre el cor i la superfície); iii) els grups funcionals terminals, generalment localitzats a l'exterior de la macromolècula i que juguen un paper clau en les propietats físico-químiques del dendrimer.<sup>101</sup> A més d'aquests dominis principals, una altra característica dels dendrímers són les cavitats formades dins l'estructura dendrítica, les quals

---

<sup>99</sup> (a) Fréchet, J. M. J.; Tomalia, D. A. *Dendrimers and other dendritic polymers*; John Wiley and Sons: Chichester, 2001. (b) Newkome, G. R.; Moorefield, C. N.; Vögtle, F. *Dendrimers and dendrons. Concepts, syntheses, applications*, Wiley-VCH: Weinheim, 2001. (c) Majoral, J.-P.; Caminade, A.-M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 845.

<sup>100</sup> Astruc, D.; Boisselier, E.; Ormelas, C. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1857.

<sup>101</sup> Caminade, A.-M.; Laurent, R.; Majoral J.-P. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2005**, 57, 2130.

poden acollir petites molècules o nanopartícules.<sup>102</sup> L'accessibilitat d'aquestes cavitats difereix depenent de la naturalesa del dissolvent, ja que els dendrímers poden adoptar una gran diversitat de formes segons el solvent.<sup>103</sup>

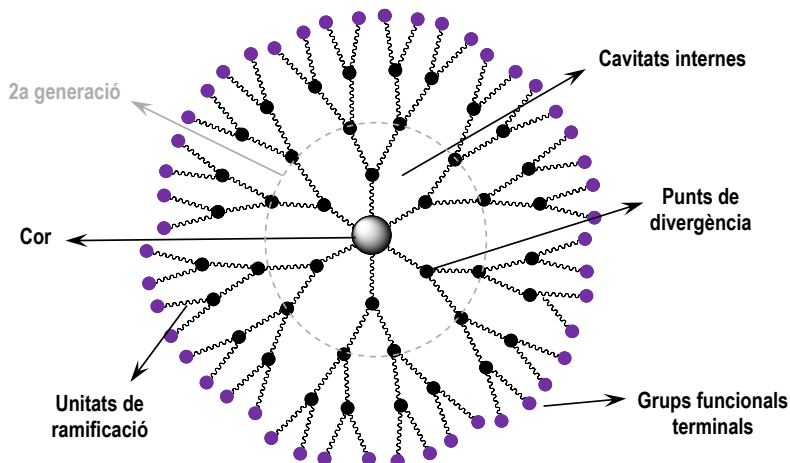


Figura 24. Representació esquemàtica de l'estructura d'un dendrímer de 3a generació.

### 5.1.3.1. Estratègies de síntesi de dendrímers

Els dendrímers són preparats principalment mitjançant dues estratègies sintètiques bàsiques: la divergent i la convergent.<sup>104</sup>

La síntesi divergent, introduïda per Tomalia i col·l.<sup>105</sup>, es basa en el creixement del dendrímer del cor cap a la perifèria, seguint una seqüència iterativa de reaccions en la superfície multifuncional del dendrímer (**Esquema 50**). La repetició successiva d'aquests passos porta al creixement simultani de totes les branques dendrítiques, incrementant ràpidament el tamany de la molècula (a cada etapa d'augment de generació, la massa molar del dendrímer es veu pràcticament doblada). En aquest cas, el creixement dendrític està limitat per l'impediment estèric en

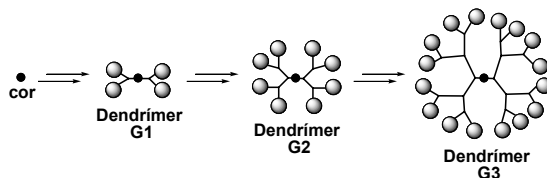
<sup>102</sup> Per un exemple d'encapsulament de molècules, veure: (a) Jansen, J. F. G. A.; De Branbender-van Den Berg, E. M. M.; Meijer, E. W. *Science* **1994**, *266*, 1226. Per a un exemple recent d'encapsulament de nanopartícules, veure: (b) Boisselier, E.; Diallo, A. K.; Salmon, L.; Ornelas, C.; Ruiz, J.; Astruc, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2729.

<sup>103</sup> Leclaire, J.; Coppel, Y.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2304.

<sup>104</sup> Grayson, S. M.; Fréchet, J. M. J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3819.

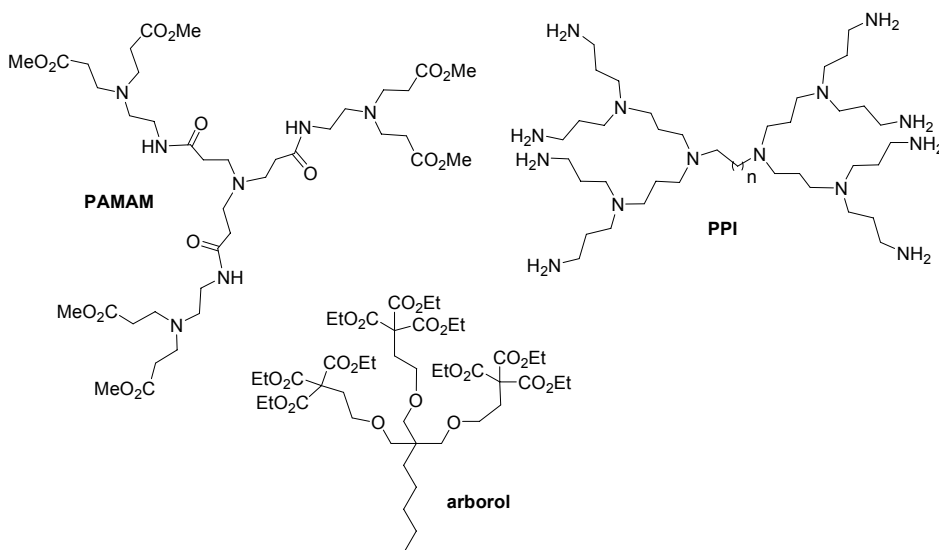
<sup>105</sup> Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P. *Polym. J.* **1985**, *17*, 117.

superfície per a generacions elevades. Tot i així, aquesta estratègia ha tingut èxit en la producció de dendrímers de grans generacions.



Esquema 50. Esquema general de la síntesi divergent de dendrímers.

El mètode divergent és el més utilitzat actualment i els principals tipus de dendrímers sintetitzats emprant aquesta estratègia són els PAMAM (poli(amidoamina)) de Tomalia,<sup>106</sup> PPI (poli(propilenimina)) de Meijer,<sup>107</sup> els arborols de Newkome,<sup>108</sup> els carboisilans de Rebrov<sup>109</sup> i els fosforats de Majoral i Caminade<sup>110</sup> (**Figura 25**). Molts d'aquests compostos són assequibles comercialment, els dos primers sota el nom comercial de Starbust<sup>®</sup> i Astramol<sup>®</sup>, respectivament.



<sup>106</sup> Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P. *Macromolecules* **1986**, *19*, 2466.

<sup>107</sup> O'Sullivan, D. A. *Chem. Eng. News* **1993**, 20.

<sup>108</sup> Newkome, G. R.; Yao, Z.-Q.; Baker, G. R.; Gupta, V. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2003.

<sup>109</sup> Rebrov, E. A.; Muzafarov, A.; Papkov, V. S.; Zhdanov, A. A. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1989**, *309*, 376.

<sup>110</sup> (a) Caminade, A.-M.; Laurent, R.; Turrin, C. O.; Rebut, C.; Delavaux-Nicot, B.; Ouali, A.; Zablocka, M.; Majoral, J.-P. *C. R. Chimie* **2010**, *13*, 1006. (b) Caminade, A.-M.; Maraval, V.; Laurent, R.; Turrin, C. O.; Sutra, P.; Leclaire, J.; Giffre, L.; Marchand, P.; Baudoin-Dehoux, C.; Rebut, C.; Majoral, J.-P. *C. R. Chimie* **2003**, *6*, 791.

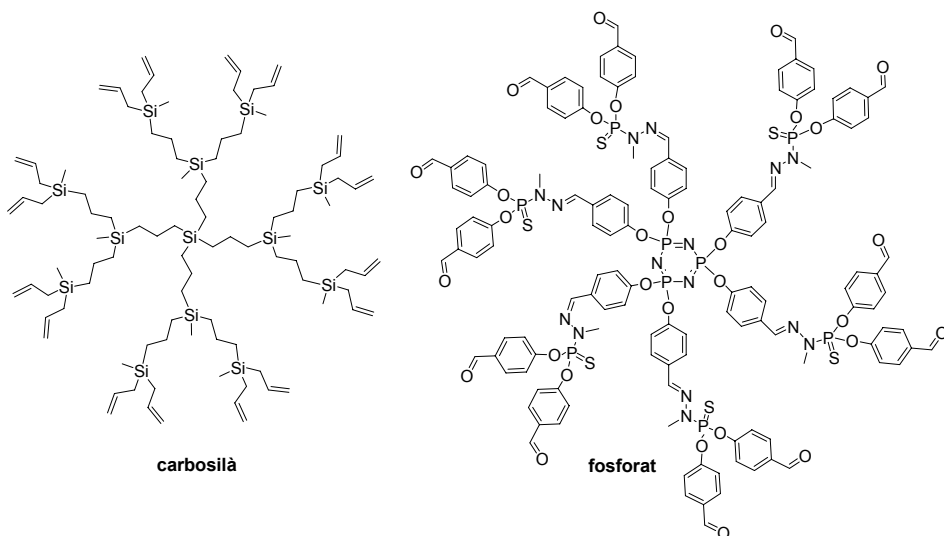
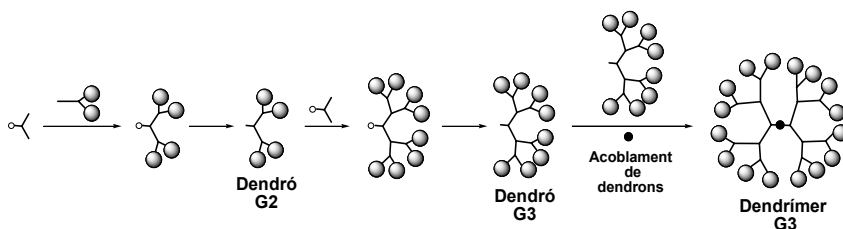


Figura 25. Principals dendrímurs preparats mitjançant l'estratègia divergent.

En la síntesi convergent, introduïda per Fréchet i col·l.<sup>111</sup> el 1990, l'estratègia utilitzada és inversa a la divergent: la síntesi comença amb la construcció de les branques dendrítiques, anomenades dendrons, des de la superfície cap al punt focal i es finalitza amb la unió de les branques al nucli polifuncional, formant així un dendrímer de generació equivalent a la dels dendrons ancorats (Esquema 51).



Esquema 51. Mètode convergent per a la preparació de dendrímurs.

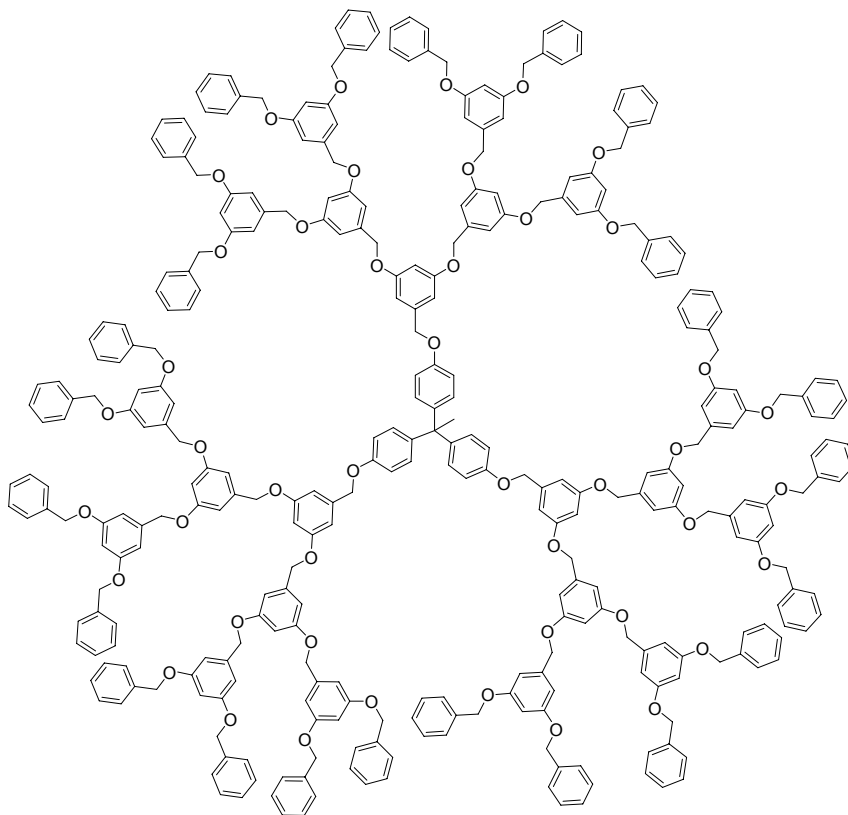
Aquesta estratègia té l'avantatge de disminuir la possibilitat de que existeixin defectes en el creixement del dendrímer provinents de reaccions incompletes a la superfície, ja que es treballa amb un nombre constant i petit de reaccions en cada etapa, que es donen sempre a nivell de

<sup>111</sup> (a) Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638. (b) Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *Chem. Commun.* **1990**, 1010.



cor. A diferència del mètode divergent, aquesta estratègia evita la utilització d'un gran excés de monòmer. A més, per a una etapa d'augment de generació només es requereixen dues reaccions simultànies, cosa que facilita considerablement la purificació dels dendrímers. Tot i així, aquest mètode sol tenir rendiments baixos quan es tracta de sintetitzar dendrímers de generacions elevades, donat els impediments estèrics dels punts focals encarregats de l'unió final al cor. Aquest problema es pot minimitzar amb monòmers d'estructura més flexible. Finalment remarcar que, a diferència del mètode divergent, amb aquest mètode és possible crear estructures dendrímèriques asimètriques emprant dos o més dendrons diferents.

Els dendrímers més representatius sintetitzats mitjançant l'estratègia convergent són els de tipus poli(arilèter) de Fréchet<sup>111</sup> (**Figura 26**) i els de poli(fenilacetilè) de Moore<sup>112</sup> (**Figura 27**).



**Figura 26.** Dendrimer de tipus poliarièter.

<sup>112</sup> Moore, J. S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 402.

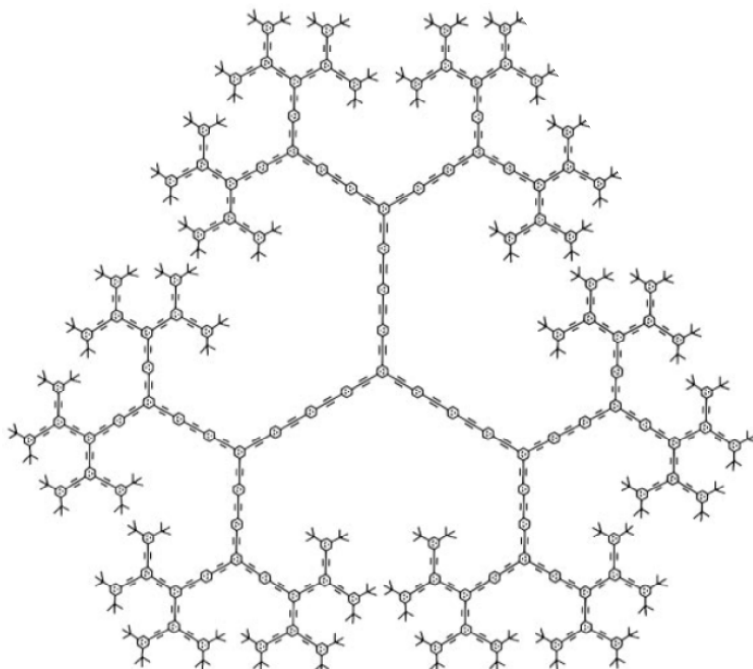


Figura 27. Dendrimer de tipus poli(fenilacetilè).

Per altra banda, existeixen també arquitectures dendrítiques complexes que s'han obtingut per la combinació d'ambdós mètodes sintètics, el divergent i el convergent. Aquest és el cas d'un exemple descrit per Majoral, Caminade i col·l.<sup>113</sup> en el qual es preparen estructures "super-supramoleculares" com les mostrades a la Figura 28.

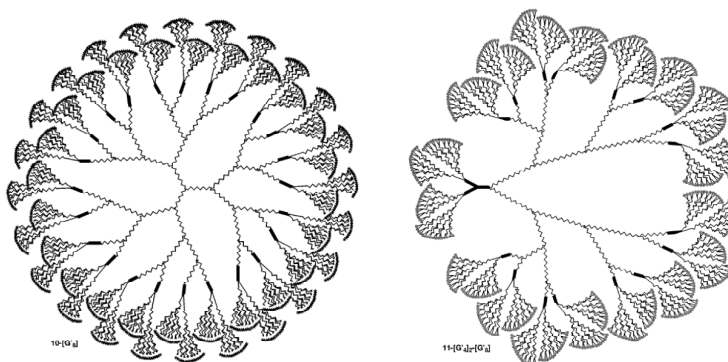


Figura 28. Diferents arquitectures "super-supramoleculares".

<sup>113</sup> Maraval, V.; Laurent, R.; Donnadieu, B.; Mauzac, M.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2499.

### 5.1.3.2. Dendrímers i la seva aplicació en catàlisi

La catàlisi és un dels camps d'aplicació més prometedors dels dendrímers pel fet que combinen en certa manera les propietats dels catalitzadors homogenis i heterogenis.<sup>114</sup> En general, els catalitzadors heterogenis són els comunament emprats a la indústria, donat que poden ser fàcilment separats dels productes formats. Aquests tipus de catalitzadors solen ser materials força estables, però sovint presenten una selectivitat limitada degut a la seva naturalesa no uniforme. Per altra banda, la catàlisi homogènia basada en metalls de transició ha progressat significativament en els darrers anys i es caracteritza per la utilització de catalitzadors altament actius i molt ben definits. Malgrat això, la separació del catalitzador del producte final és difícil i altament costosa, fet que limita la utilització d'aquest tipus de catalitzadors a nivell industrial. Aquest problema es pot solucionar mitjançant la immobilització del catalitzador homogeni en un suport soluble, d'aquesta manera es podrien reunir els avantatges tant de la catàlisi homogènia com de l'heterogènia, donat que els catalitzadors resultants podrien tenir l'elevada activitat i selectivitat d'un sistema homogeni, així com la fàcil separació del cru de reacció d'un sistema heterogeni.

Els dendrímers, juntament amb els polímers convencionals i els suports inorgànics, es poden considerar com un dels diferents tipus de suports on es poden immobilitzar catalitzadors. A diferència de la resta de suports, el dendrímer dóna un cert caràcter homogeni a la reacció, ja que sol ser soluble en la majoria de dissolvents emprats en catàlisi. D'aquesta manera, l'eficiència del catalitzador dendrític pot ser anàloga a la del catalitzador homogeni monomèric i pot ser fàcilment recuperable per filtració (després d'una precipitació prèvia o no), i reutilitzat en futures reaccions.<sup>115</sup> A més, el sistema dendrític pot aportar al centre metàl·lic novedoses propietats que es posen de manifest en el procés catalític. En primer lloc, la proximitat d'un gran nombre de centres catalítics en superfície pot induir interaccions al·lostèriques de caràcter positiu (l'anomenat efecte cooperatiu) o negatiu. En segon lloc, la congestió estèrica o efecte de

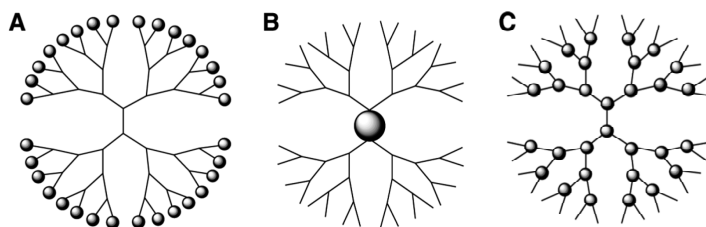
---

<sup>114</sup> (a) Yazerski, V. A.; Gebbink, R. J. M. K. *Heterogenization of Homogeneous Catalysts on Dendrimers*, in *Catalysis by Metal Complexes*, vol. 33 *Heterogenized Homogeneous Catalysts for Fine Chemicals Production*; Barbaro, P.; Liguori, F. Eds.; Springer: London; **2010**, 171. (b) Hwang, S.-H.; Shreiner, C. D.; Moorefield, C. N.; Newkome, G. R. *New J. Chem.* **2007**, *31*, 1192. (c) Reek, J. N. H.; Arévalo, S.; van Heerbeek, R.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. N. *Adv. Catal.* **2006**, *49*, 71. (d) Méry, D.; Astruc, D. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1965. (e) Oosterom, G. E.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1828. (f) *Dendrimers IV: Metal Coordination, Self Assembly, Catalysis*, vol. 217; Vögtle, F.; Schalley, C. A. Eds., Springer-Verlag: Berlin, **2001**, 163. (g) Kreiter, R.; Kleij, A. W.; Gebbink, R. J. M. K.; van Koten, G. *Top. Curr. Chem.* **2001**, *217*, 163. (h) Astruc, D.; Chardac, F. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2991.

<sup>115</sup> Per articles de revisió sobre reciclatge del catalitzador dendrític, veure: (a) de Jesús, E.; Flores, J. C. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2008**, *47*, 7968. (b) van Heerbeek, R.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3717.

bloqueig dels grups en superfície pot produir un canvi en les propietats físiques i/o químiques de les funcions internes. En tercer lloc, els avenços en la síntesi de dendrímers permeten la preparació de macromolècules dendrítiques contenint microentorns interns segregats amb diferents propietats físiques que poden afectar d'una manera especial al centre catalític embolcallat. Totes aquestes modificacions són l'anomenat *efecte dendrític*,<sup>116</sup> definit com el fenomen en el qual l'estructura dendrítica aporta una millora en el desenvolupament catalític per unitat catalítica, i que es reflecteix en una millora substancial de la conversió i/o de la selectivitat.

Tot això ha despertat un gran interès en la síntesi de metal·lodendrímers. Gràcies a l'estructura perfectament definida dels dendrímers, la incorporació (durant la síntesi o al final) dels centres metàl·lics es pot realitzar de manera controlada en els diferents dominis de l'estructura sabent en cada moment el seu nombre i l'entorn en el que es troben. Com es mostra a la **Figura 29** els centres metàl·lics generalment es poden trobar tant a la perifèria, com al cor o als punts de divergència del dendrímer.



**Figura 29.** Ubicacions més habituals del centres metàl·lics (●) en dendrímers.

Existeixen dues estratègies diferents per a l'obtenció de metal·lodendrímers. Per una banda, es poden utilitzar els complexos metàl·lics com a elements de construcció, o bé, es poden incorporar lligands a l'estructura dendrítica i procedir a la seva complexació final.

Un dels primers exemples de metal·lodendrímers que emprava complexos metàl·lics com a elements de construcció és el descrit per Balzani i col·l.<sup>117</sup>, el qual conté complexos de ruteni(II) amb lligands pont 2,3-bis(2-piridil)pirazina i lligands terminals de tipus 2,2'-bipiridina tant al cor com als punts de divergència (**Figura 30**). La peculiaritat d'aquests dendrímers rau en el fet que s'empren complexos metàl·lics com a unitats repetitives, fet que aporta al compost unes

<sup>116</sup> (a) Helms, B.; Fréchet, J. M. J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1125. (b) Chow, H.-F.; Leung, C.-F.; Wang, G.-X.; Yang, Y.-Y. *C. R. Chimie* **2003**, 6, 735.

<sup>117</sup> Serroni, S.; Denti, G.; Campagna, S.; Juris, A.; Ciano, M.; Balzani, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1992**, 31, 1493.

propietats luminescents i redox adequades per a la seva aplicació en el disseny de dispositius molecular fotoquímics, com ara conversors d'energia solar.

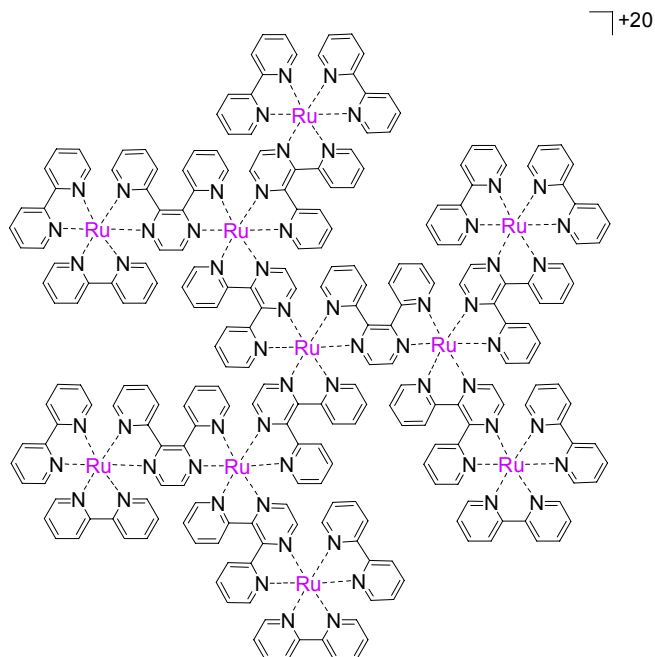


Figura 30. Metal·lodendrimer de Denti, Campagna, Balzani i col·l.

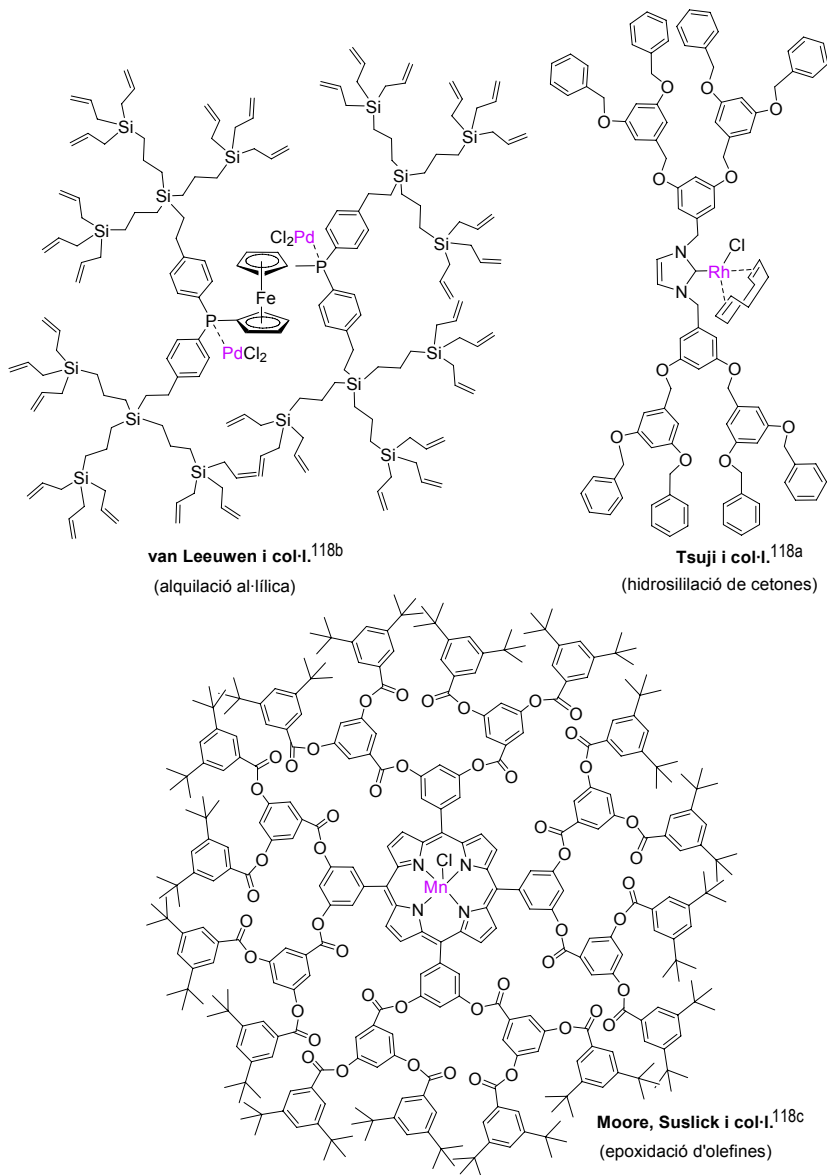
Tanmateix, són molt més habituals els dendrímers en els quals s'incorpora el metall o complex en un domini concret.

Les diferents propietats d'un catalitzador dendrític depenen, en primera instància, del lloc en el qual estigui situat el centre metàl·lic dins la matriu dendrítica, trobant-se en la majoria dels exemples descrits a la bibliografia el centre metàl·lic o bé a la perifèria o bé al cor del dendrímer.<sup>114</sup>

#### 5.1.3.2.1. Centre catalític al cor del dendrímer

El centre catalític situat al cor del dendrímer, generalment, sol quedar aïllat i protegit del medi, fet que en catàlisi asimètrica pot permetre una millora en l'enantioselectivitat del procés degut a les restriccions de la cavitat formada. Tanmateix aquest tipus de metal·lodendrímers solen presentar velocitats de reacció més reduïdes com més gran és la generació, degut a problemes de difusió de les molècules reactives cap a l'interior del dendrímer. Aquest efecte sol traduir-se en una

menor activitat del catalitzador dendrític en comparació amb el monomèric equivalent, que sol ser menor com més gran és la generació del dendrímer, observant-se fins i tot la desactivació del catalitzador dendrític en alguns casos. A la **Figura 31** es mostren tres exemples representatius de dendrímers amb centres catalítics al cor i les reaccions en les quals han estat emprats.<sup>118</sup>



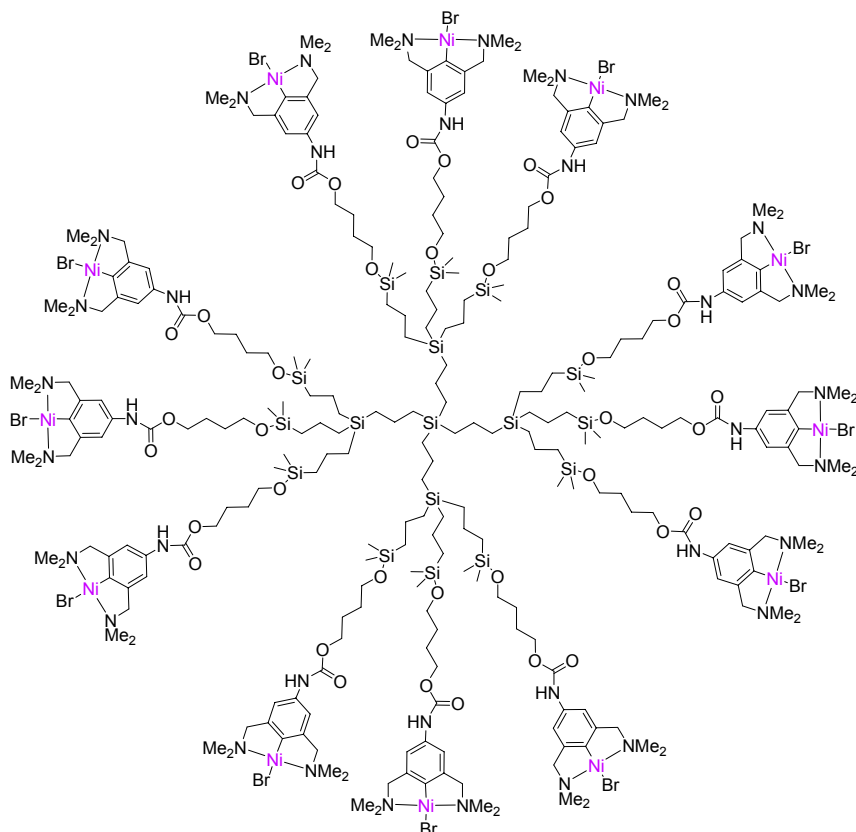
**Figura 31.** Dendrímers amb el centre catalític al cor.

<sup>118</sup> (a) Fujihara, T.; Obora, Y.; Tokunaga, M.; Sato, H.; Tsuji, Y. *Chem. Commun.* **2005**, 4526. (b) Oosterom, G. E.; van Haaren, R. J.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Commun.* **1999**, 1119. (c) Bhyrappa, P.; Young, J. K.; Moore, J. S.; Suslick, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5708.

### 5.1.3.2.2. Centre catalític a la superfície del dendrímer

En la modificació perifèrica de dendrímers els nombrosos centres catalítics són directament accessibles als substrats. Aquesta situació permet una elevada capacitat de càrrega catalítica. En general, qualsevol desviació del comportament del catalitzador després de la seva immobilització és deguda a la proximitat dels centres actius en el dendrímer, que pot donar lloc a efectes cooperatius. Per altra banda, la congestió estèrica en superfície es pot traduir en una determinada selectivitat. Aquests dos aspectes solen ser les principals causes dels efectes dendrífics obtinguts amb aquesta classe de dendrímers.

Un dels primers exemples de dendrímers amb centres metàl·lics ancorats en superfície és el realitzat pel grup de van Koten, on es realitza la immobilització de complexos de níquel NCN-pinça en dendrímers carbosilans (**Figura 32**).<sup>119</sup>



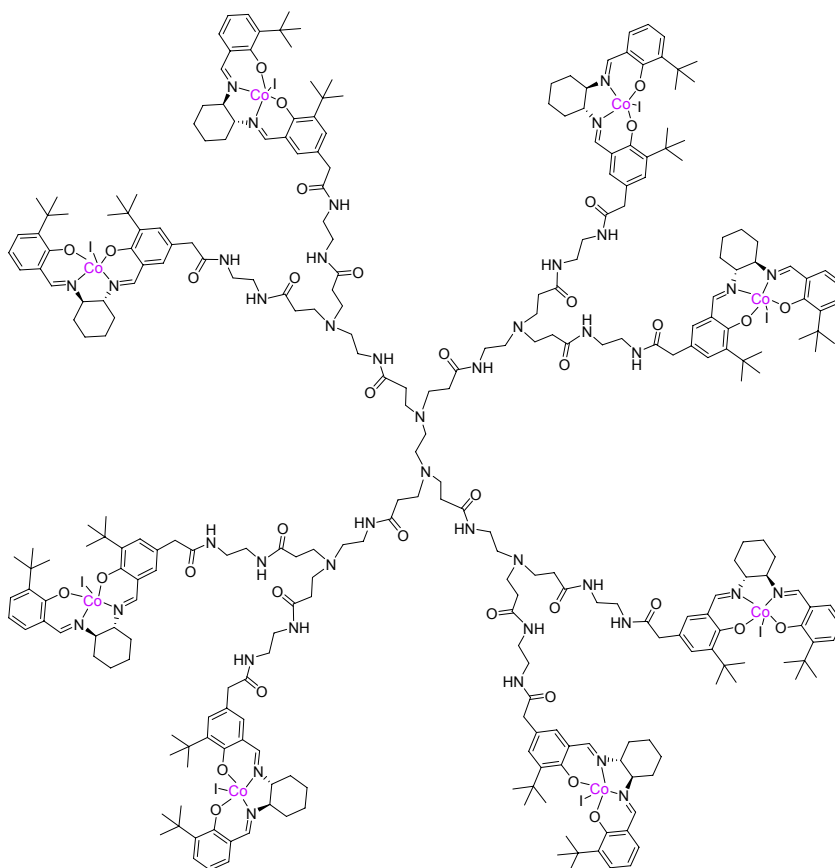
**Figura 32.** Metal·lodendrímer de Knapen, Wijkens, Grove, van Koten i col·l.

<sup>119</sup> Knapen, J. W. J.; van der Made, A. W.; de Wilde, J. C.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Wijkens, P.; Grove, D. M.; van Koten, G. *Nature* **1994**, 372, 659.

Aquests catalitzadors dendrítics es van emprar en l'addició regioespecífica de tetraclorur de carboni sobre metacrilat de metil. No obstant, van mostrar un efecte dendrític negatiu en quant a reactivitat, per comparació amb el corresponent anàleg monomèric, que disminuïa en augmentar la generació del dendrímer. Cal remarcar que en aquest estudi va ser possible la recuperació del nanocatalitzador per filtració.

A partir d'aquí s'han descrit nombrosos dendrímers funcionalitzats perifèricament que s'han aplicat en el camp de la catàlisi. A continuació se'n mostren alguns exemples significatius.

Dendrímers de tipus PAMAM contenint complexos de Co(II) amb lligands de tipus salen perifèrics com el de la **Figura 33** han estat emprats en la resolució cinètica hidrolítica d'èpoxids, mostrant un efecte dendrític positiu en reactivitat per efecte cooperatiu entre les unitats catalítiques.<sup>120</sup>

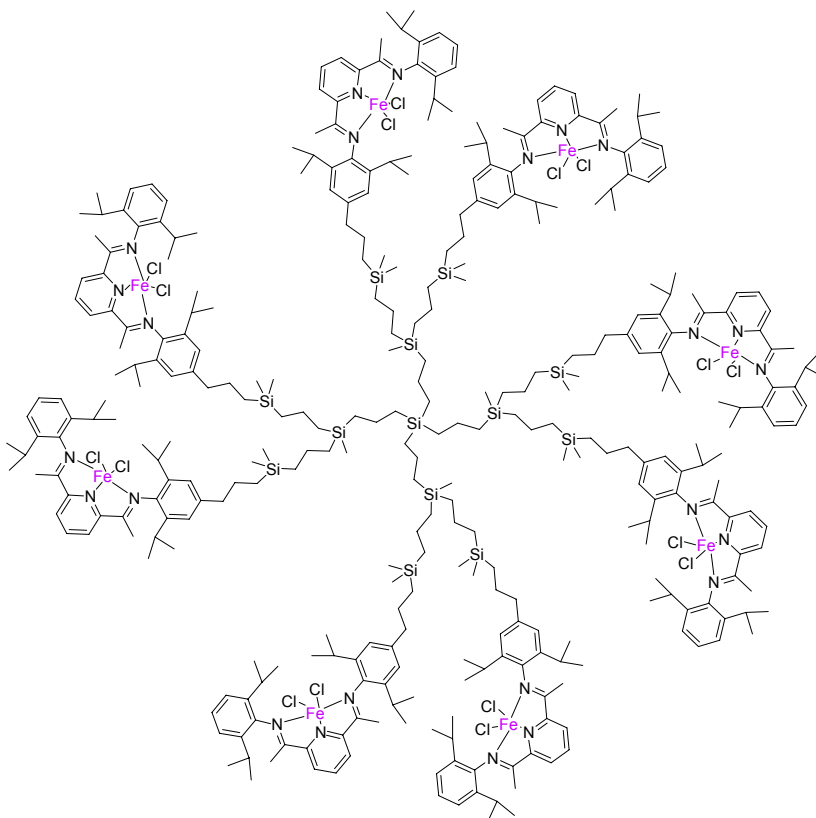


**Figura 33.** Dendrimer amb complexos de Co(II) en superfície.

<sup>120</sup> Breinbauer, R.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3604.



D'altra banda, dendrímers carbosilans amb unitats catalítiques perifèriques de tipus bis(imino)piridil Fe(II) (**Figura 34**) van ser aplicats a la polimerització d'etilè.<sup>121</sup> Aquest dendrímer i l'anàleg de primera generació, en alguns casos, van mostrar major activitat catalítica i van produir polietilens de pes molecular més elevat que el complex mononuclear corresponent sota les mateixes condicions de reacció.



**Figura 34.** Catalitzador dendrític de Fe(II) amb esquelet carbosilà.

Altres lligands que han estat immobilitzats en la superfície de dendrímers han estat les difenilfosfines BINAP. Concretament, la seva immobilització sobre dendrímers PPI i PAMAM ha permès l'obtenció dels lligands dendrítics detallats a la **Figura 35**, els quals van ser emprats en l'hidrosililació asimètrica de l'acetofenona catalitzada per coure(I).<sup>122</sup> Els dendrímers de tipus

<sup>121</sup> Zheng, Z. J.; Chen, J.; Li, Y.-S. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3040.

<sup>122</sup> (a) Kassube, J. K.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 607. (b) Kassube, J. K.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1155.

Carbo-AMINAP van proporcionar excessos enantiomèrics al voltant del 90 %, mentre que sota les mateixes condicions els dendrímers Carbo-BINAP van mostrar una forta dependència de l'activitat i l'enantioselectivitat envers la generació del dendrímer. En aquest últim estudi els catalitzadors dendrítics de generació superior es van poder reciclar diverses vegades.<sup>122a</sup>

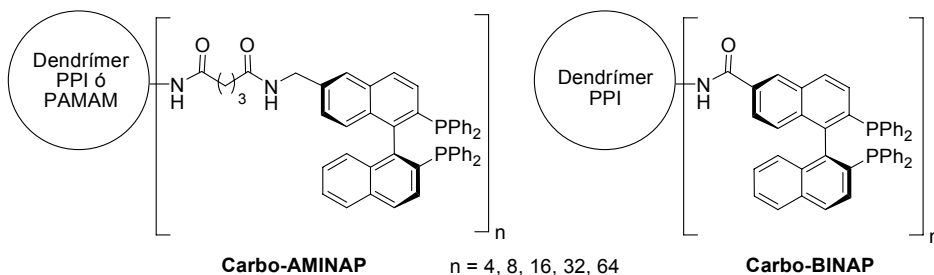


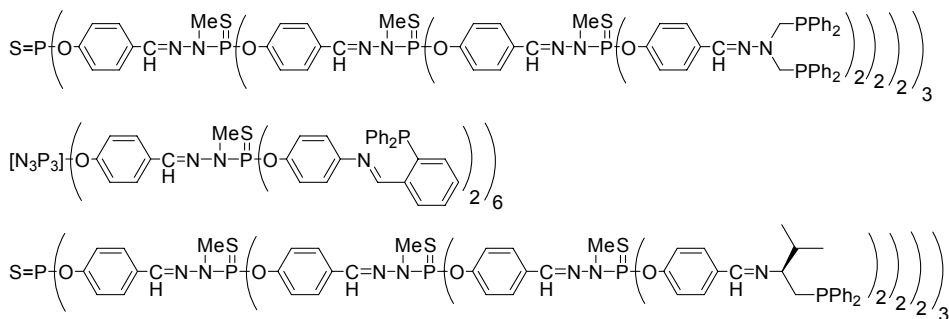
Figura 35. Dendrímers amb lligands BINAP en superfície.

El grup de Majoral i Caminade<sup>110b,123</sup> també ha contribuït en el camp de la catàlisi mitjançant dendrímers funcionalitzats perifèricament.

En els primers estudis realitzats pel grup de Toulouse es van emprar dendrímers fosforats modificats en superfície amb lligands difenilfosfina (Figura 36) en la catàlisi per pal·ladi o ruteni d'acoblements de tipus Stille, condensacions Knoevenagel i Michael, i alquilacions al·líliques.<sup>124</sup> En tots els casos, els dendrímers de tercera generació es van poder recuperar i reutilitzar almenys dues vegades observant-se tan sols una lleugera davallada de l'eficiència catalítica. En algun cas, a més, es va observar un increment de l'activitat catalítica amb l'augment de generació del dendrímer i en comparació amb el corresponent catalitzador monomèric.<sup>124c</sup>

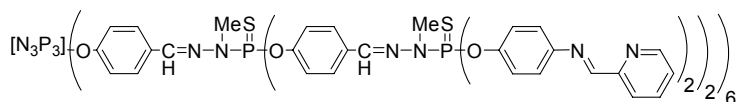
<sup>123</sup> Per a articles de revisió, veure: (a) Laurent, R.; Servin, P.; Ouali, A.; Keller, M.; Travers, L.; Majoral, J.-P.; Caminade, A.-M. *Phosphorous Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 869. (b) Caminade, A.-M.; Servin, P.; Laurent, R.; Majoral, J.-P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 56.

<sup>124</sup> (a) Laurent, R.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6503. (b) Koprowski, M.; Sebastián, R.-M.; Maraval, V.; Zablocka, M.; Cadierno, V.; Donnadieu, B.; Igau, A.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P. *Organometallics* **2002**, *21*, 4680. (c) Maraval, V.; Laurent, R.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P. *Organometallics* **2000**, *19*, 4025.



**Figura 36.** Dendrímers funcionalitzats perifèricament amb lligands difenilfosfina.

L'any 2006 els mateixos autors van descriure altres estructures dendrítiques fosforades amb lligands iminopiridina terminals i la seva aplicació en reaccions d'O- i N-arilació i de vinilació del 3,5-dimetilfenol i del pirazole catalitzades per Cu(I).<sup>125</sup> Els diferents dendrímers van presentar una bona activitat catalítica i van mostrar un efecte dendrític positiu en termes de rendiments, el qual va ser especialment marcat en el cas de la reacció de N-arilació del iodobenzè amb pirazole, passant d'un 4 % de rendiment quan s'emprava el corresponent anàleg monomèric a rendiments al voltant del 95 % emprant els lligands dendrítics de 1a, 2a i 3a generació. A continuació es mostra el dendrímer de 2a generació preparat en aquest estudi (**Figura 37**).

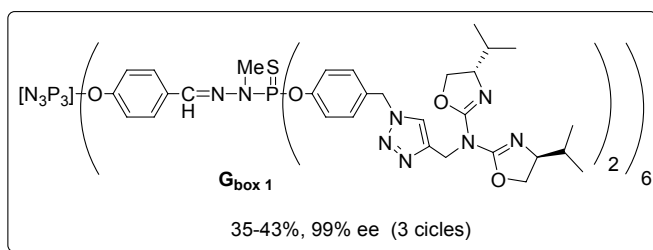
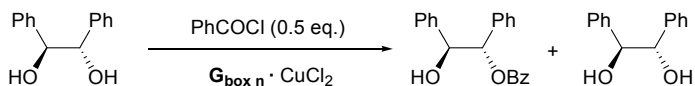


**Figura 37.** Dendrímer fosforat de 2a generació contenint lligands N,N-quelats imino-piridina terminals.

Un altre exemple d'aplicació de dendrímers fosforats en catàlisi és el descrit pel mateix grup en col·laboració amb el grup de Reiser,<sup>126</sup> on s'immobilitzen lligands azabis(oxazolines) en dendrímers de fins a tercera generació. Els lligands dendrítics sintetitzats es van emprar en la benzoilació asimètrica catalitzada per Cu(II) mostrant bons rendiments i enantioselectivitats elevades. Els catalitzadors formats *in situ* van poder ser reciclats i reutilitzats diverses vegades (**Esquema 52**).

<sup>125</sup> Ouali, A.; Laurent, R.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P.; Taillefer, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15990.

<sup>126</sup> Gissibl, A.; Padié, C.; Hager, M.; Jaroschik, F.; Rasappan, R.; Cuevas-Yañez, E.; Turrin, C.-O.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2895.



Esquema 52. Benzoïlació asimètrica catalitzada per lligands dendrífics azabis(oxazolina).

Així mateix, un aspecte important que també s'ha abordat en aquest grup és la realització de la catàlisi en medi aquós. En aquest sentit es van preparar dendrímers amb fosfines terminals PTA (1,3,5-triaza-7-phosphaadamantà) solubles en aigua, així com els complexos de ruteni corresponents, els quals van ser aplicats en la hidratació de fenilacetilè i en la isomerització d'alcohols al·lílics amb activitats excel·lents. En aquest últim cas els catalitzadors dendrífics van mostrar un clar efecte dendrític positiu, representant el primer cas descrit en la bibliografia en medi aquós.<sup>127</sup>

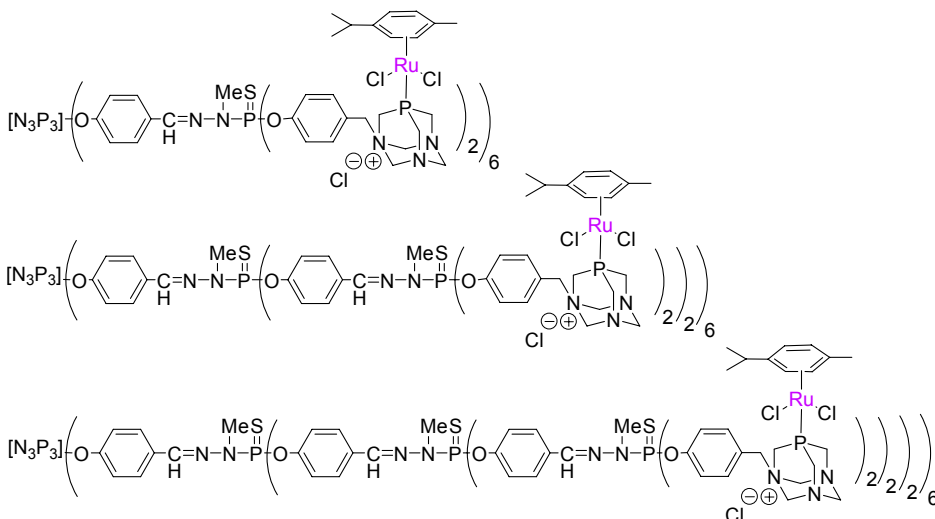


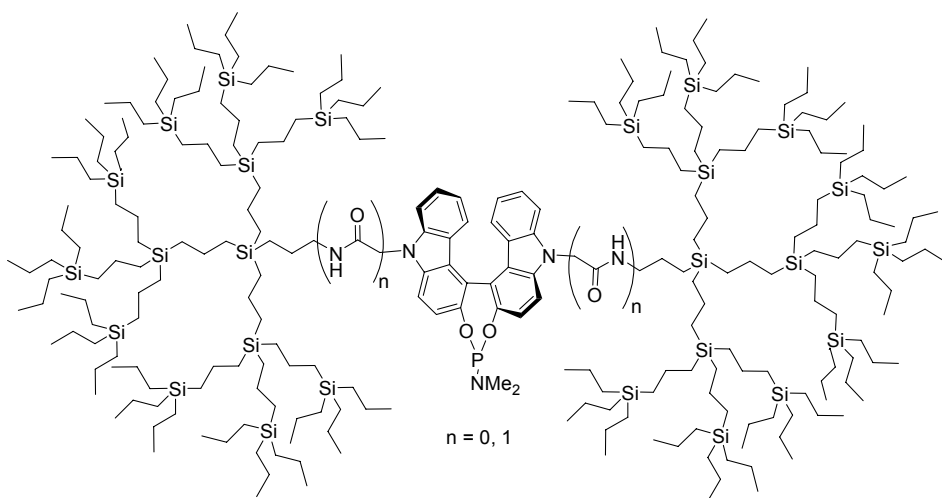
Figura 38. Complexos dendrífics de ruteni(II) de 1a, 2a i 3a generació solubles en aigua.

<sup>127</sup> Servin, P.; Laurent, R.; Gonsalvi, L.; Tristany, M.; Peruzzini, M.; Majoral, J.-P.; Caminade, A.-M. *Dalton Trans.* **2009**, 4432.

### 5.1.3.2.3. Lligands dendrítics fosforamidit en catalisi

Hi ha pocs casos publicats on es descriu la immobilització de lligands fosforamidit en dendrímers i, més concretament, els exemples existents són al cor o com unió pont entre dendrons.

El primer cas, descrit per Reek, Marseveen i col·l.<sup>128</sup>, basat en la unió de dos dendrons de tipus carbosilà mitjançant un cor fosforamidit derivat del BICOL (1,1'-bi-2-carbazole) (**Figura 39**), genera un catalitzador que va demostrar ser altament efectiu en la hidrogenació asimètrica catalitzada per rodi del 2-acetamidocinnamat de metil.



**Figura 39.** Lligand dendrític fosforamidit amb cor basat en BICOL.

Més endavant, Fan i col·l.<sup>129</sup> van descriure nous lligands dendrítics fosforamidit monodentats (**Figura 40**) inspirats en el lligand MonoPhos però es va substituir el grup dimetilamino del lligand comercial per una cunya dendrítica de tipus polièter aromàtic. Els complexos de rodi resultants es van emprar en la hidrogenació asimètrica de diferents èsters etílics d' $\alpha$ -dehidroaminoàcids, mostrant una activitat catalítica i enantioselectivitats comparables a les obtingudes amb el lligand monomèric model MonoPhos i una menor descomposició causada per la hidròlisi en dissolvents pròtics.

<sup>128</sup> Botman, P. N. M.; Amore, A.; van Heerbeek, R.; Back, J. P.; Hiemstra, H.; Reek, J. N. H.; van Maarseveen, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5999.

<sup>129</sup> Tang, W.-J.; Huang, Y.-Y.; He, Y.-M.; Fan, Q.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 536.

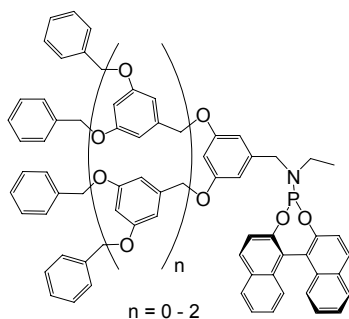


Figura 40. MonoPhos dendrític.

Els mateixos autors en col·laboració amb el grup de Zhou<sup>130</sup> van sintetitzar una sèrie de lligands dendrítics fosforamidit monodentats anàlegs, variant el fragment de BINOL (Figura 41) i els van aplicar també a les mateixes reaccions d'hidrogenació anteriors. Es van obtenir enantioselectivitats superiors quant més gran eren les branques dendrítiques sobre l'àtom de N del lligand fosforamidit. El reciclatge del catalitzador dendrític va ser efectiu per precipitació amb hexà i posterior filtració (el catalitzador va ser reutilitzat fins a cinc cops amb enantioselectivitats similars).

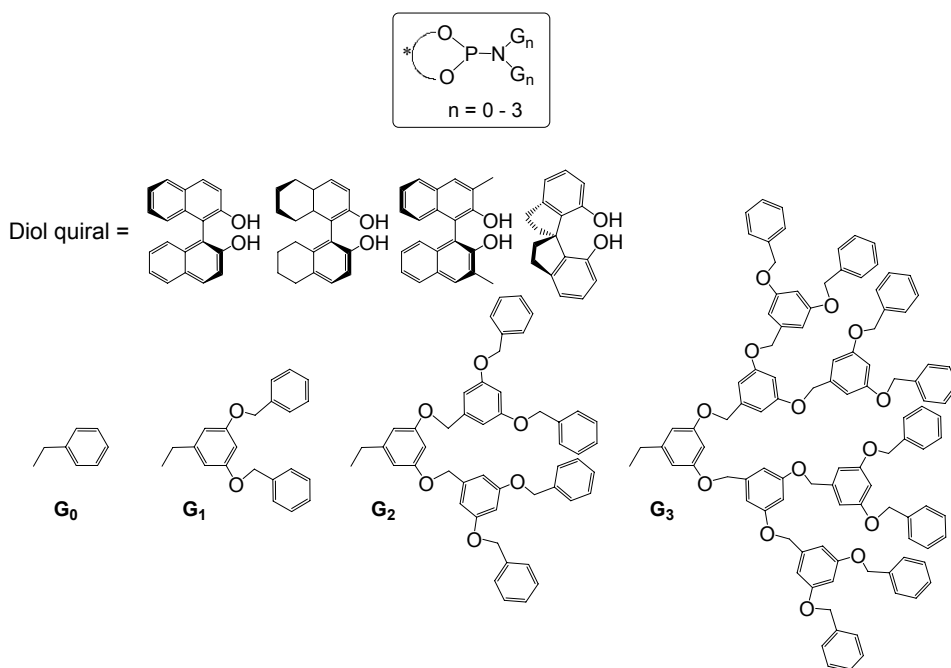
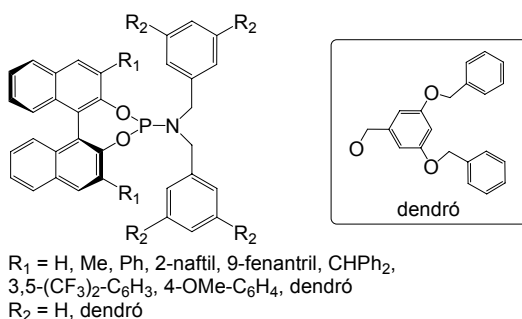


Figura 41. Lligands dendrítics monodentats de tipus polièter.

<sup>130</sup> Zhang, F.; Li, Y.; Li, Z.-W.; He, Y.-M.; Zhu, S.-F.; Fan, Q.-H.; Zhou, Q.-L. *Chem. Commun.* **2008**, 6048.

El darrer cas que es pot trobar a la bibliografia és de l'any 2009 i va ser publicat per Fan i col·l.<sup>131</sup> els quals fan una extensió del treball anterior sintetitzant una nova sèrie de lligands dendrífics fosforamidit altament impedits estèricament, basant-se en una unitat 1,1-binaftil amb substituents en les posicions 3,3' i/o branques dendrífiques unides a l'àtom de nitrogen (**Figura 42**). Aquests nous lligands van ser aplicats a la hidrosililació asimètrica d'estirens catalitzada per pal·ladi, obtenint-se els corresponents productes quirals amb excel·lents conversions i excessos enantiomèrics, representant l'exemple descrit a la bibliografia amb major activitat i productivitat de lligand dendrífic monodentat de tipus fosforamidit i de la majoria de lligands fosforats monodentats.



**Figura 42.** Fosforamidits quirals basats en BINOL.

## 5.2. Objectius

Malgrat que les reaccions de cicloaddició [2+2+2] catalitzades per rodi disposen en l'actualitat de bons catalitzadors homogenis amb excel·lent activitat, encara hi ha un aspecte molt important a estudiar: la recuperació i reutilització de l'espècie catalítica. En aquest sentit, donats els precedents exposats a l'apartat 5.1., els objectius que ens vam proposar en aquest capítol van ser la síntesi de nous lligands dendrífics quirals de tipus fosforamidit i estudiar-ne la seva aplicabilitat en reaccions de cicloaddició [2+2+2] sense generació de quiralitat com en la versió enantioselectiva.

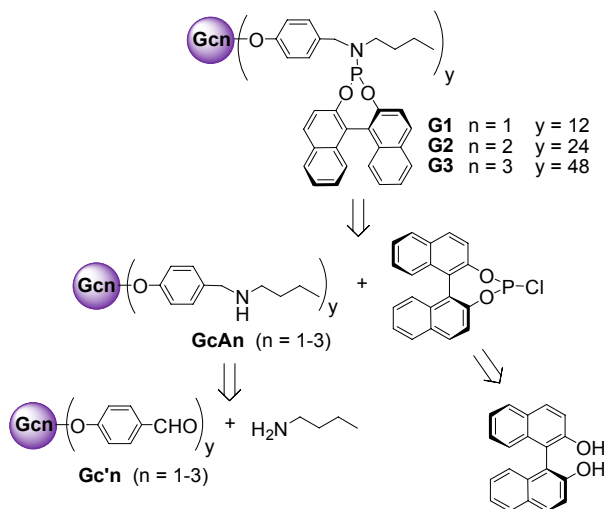
<sup>131</sup> Zhang, F.; Fan, Q.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4470.

### 5.3. Resultats i discussió

#### 5.3.1. Síntesi de dendrímers fosforats amb lligands fosforamidit en superfície

Per tal d'abordar el repte plantejat en aquest capítol, es va establir una col·laboració amb el grup de recerca de la Dra. Anne-Marie Caminade del *Laboratoire de Chimie de Coordination* del CNRS de Toulouse (França, estada predoctoral de 3 mesos), grup expert en la síntesi i l'anàlisi de les propietats d'estructures dendrítiques fosforades.<sup>110</sup> La Dra. Anna Pla-Quintana, codirectora d'aquesta tesi doctoral, va realitzar la seva estada postdoctoral en aquest grup de recerca i, per tant, té un gran coneixement sobre la química de dendrímers. Aquest fet ha beneficiat de manera avantatjosa la col·laboració entre ambdós grups.

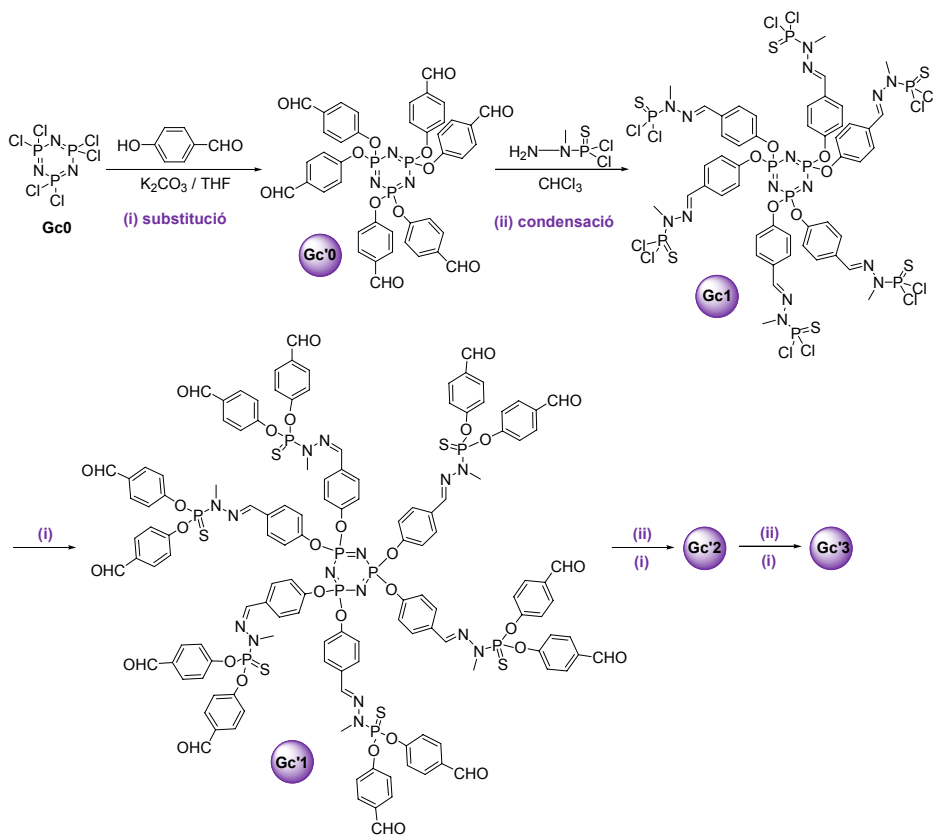
En aquest sentit, inspirats en els lligands fosforamidit emprats en cicloadicions [2+2+2] pel grup de Rovis,<sup>94</sup> vam pensar en la síntesi de dendrímers contenint grups fosforamidit terminals anàlegs a l'(S)-MonoPhos, els quals derivessin dels dendrímers fosforats de Majoral i Caminade. Aquests darrers dendrímers poden ser funcionalitzats en superfície sobre el punt de ramificació  $\text{PSCl}_2$  o bé sobre la funció aldehyd de creixement de branca. En aquest cas vam escollir la funcionalització sobre els grups aldehyd dels dendrímers de tipus (**Gc'n**) i derivatitzar-los fins a amines secundàries (**GcAn**), les quals permetrien la formació dels lligands fosforamidit perifèrics per reacció amb el derivat clorofosfit de l'(S)-BINOL seguint el camí sintètic **A** de l'**Esquema 40**. L'anàlisi retrosintètica proposada per a la preparació d'aquests dendrímers és la que es representa a l'**Esquema 53**.



**Esquema 53.** Camí retrosintètic dels lligands dendrítics fosforamidit **G1**, **G2** i **G3**.



Així, en primera instància, es van preparar els dendrímers fosforats del grup de Toulouse amb grups aldehid perifèrics i cor ciclotrifosfazè fins a tercera generació (**Gc'3**). Aquesta família de dendrímers amb cor  $N_3P_3$  s'ha pogut obtenir fins a la vuitena generació, contenint 1536 funcions aldehid terminals, i la seva síntesi està àmpliament establerta i segueix una estratègia divergent basada en la repetició iterada de dos etapes sintètiques a partir del cor hexafuncional per anar augmentant de generació (**Esquema 54**).<sup>132</sup>

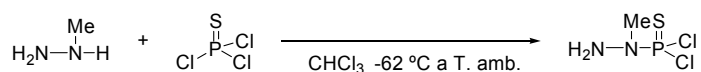


**Esquema 54.** Preparació dels dendrímers fosforats de Majoral i Caminade.

La primera etapa iterativa consisteix en l'ancorament de grups aldehid mitjançant la substitució nucleòfila de clors per *p*-hidroxibenzaldehid en presència de medi bàsic. La segona etapa correspon a la condensació de les funcions aldehid de la perifèria amb *N*-metil-diclorofosforhidrazida en el si de cloroform i és l'etapa on s'introdueixen els punts de divergència

<sup>132</sup> Launay, N.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P. *J. Organomet. Chem.* **1997**, 529, 51.

i, per tant, d'augment de generació (**Esquema 54**). El derivat fosforhidrazida emprat en aquest segon pas no és assequible comercialment i, a nivell experimental, la seva preparació és probablement el punt més difícil dins la síntesi dels dendrímers fosforats, donat que la monosubstitució del triclorur de tiofosforil necessita condicions experimentals molt acurades. Aquesta síntesi consisteix en l'addició gota a gota d'una solució de *N*-metilhidrazina en cloroform sobre una altra de triclorur de tiofosforil mantenint la temperatura entre -60 °C i -65 °C (**Esquema 55**). La reacció es controla per  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -RMN emprant un capil·lar de  $\text{C}_6\text{D}_6$ , on la fosforhidrazida és caracteritzada per un singlet a 70.7 ppm. El compost format ha de ser guardat en solució de cloroform a -30 °C.

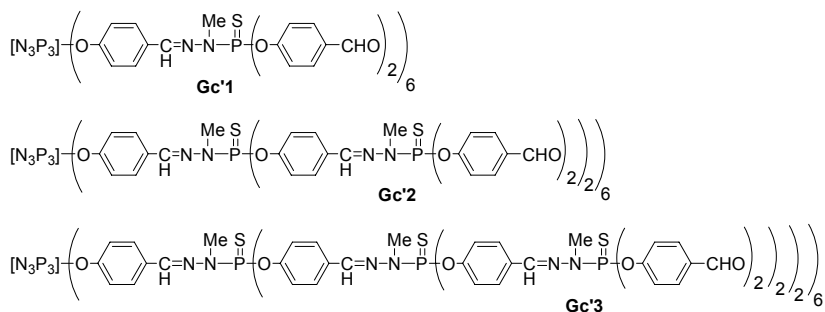


**Esquema 55.** Síntesi de *N*-metildiclorotiofosforhidrazida.

La  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -RMN juga un paper clau en el control de creixement de l'estructura dendrítica, representant un dels principals avantatges de la síntesi de dendrímers fosforats respecte a la resta de famílies. A tall d'exemple, a partir del cor hexaclorociclotrifosfàzè, l'etapa de substitució (primer pas de síntesi, **Esquema 54**) és controlada en  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -RMN per l'aparició d'un singlet a 7.1 ppm corresponent al producte hexasubstituint (**Gc'0**) i per la desaparició del senyal corresponent a l'hexaclorotrifosfàzè (20 ppm), així com altres senyals dels derivats di-, tri-, tetra- i penta-substituits. A continuació, l'etapa de condensació de 6 equivalents de la diclorofosforhidrazida sobre les funcions aldehyd (segon pas de síntesi, **Esquema 54**) es dona per finalitzada un cop no s'observen protons aldehyd per  $^1\text{H}$ -RMN; per  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -RMN s'observa la desaparició dels senyals provinents del cor  $\text{N}_3\text{P}_3$  de **Gc'0** i s'obtenen els senyals característics del dendrímer de 1a generació **Gc1**, que són un singlet a 8.2 ppm corresponent al cor (passant a camps més baixos) i per un nou senyal a 62.5 ppm corresponent als fòsfors perifèrics.

En tots els casos els dendrímers preparats són aïllats per filtració de les corresponents sals formades i purificats per la tècnica de precipitació/rentats.<sup>133</sup> A continuació es mostren els dendrímers sintetitzats **Gc'1**, **Gc'2** i **Gc'3** contenint 12, 24 i 48 funcions aldehyd en superfície, respectivament (**Figura 43**).

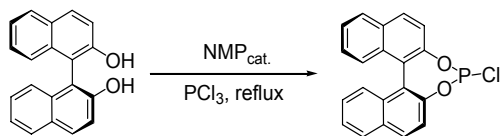
<sup>133</sup> Generalment, els dendrímers són solubilitzats en THF o diclorometà i, llavors, es precipiten en MeOH, pentà, dietilèter o mesclcs pentà:dietilèter, segons la generació.



**Figura 43.** Dendrímers de 1a, 2a i 3a generació amb cor  $N_3P_3$  i amb funcions aldehid terminals.

Amb els dendrímers amb funcions aldehid perifèriques (**Gc'n**) a les mans, el següent pas va ser la formació dels grups fosforamidit en superfície.

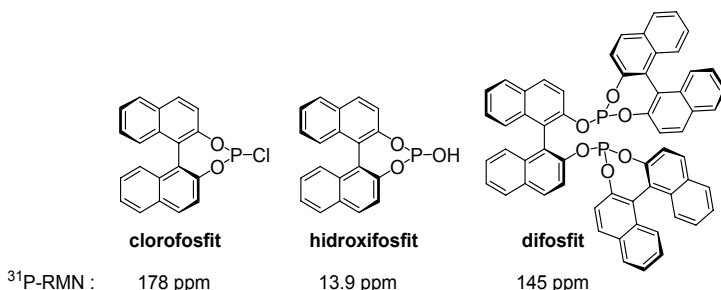
Tenint en compte el camí retrosintètic plantejat (**Esquema 53**), els reactius de partida per a aquesta síntesi són la *n*-butilamina i el clorofosfit de l'(*S*)-BINOL. Mentre que el primer és assequible comercialment, el derivat clorofosfit no és un producte comercial i, per tant, va ser necessari sintetitzar-lo. La seva preparació consisteix en la reacció d'(*S*)-BINOL amb tricolorur de fòsfor i amb *N*-metil-2-pirrolidona en quantitats catalítiques (**Esquema 56**).<sup>134</sup>



**Esquema 56.** Preparació del clorofosfit de (*S*)-BINOL.

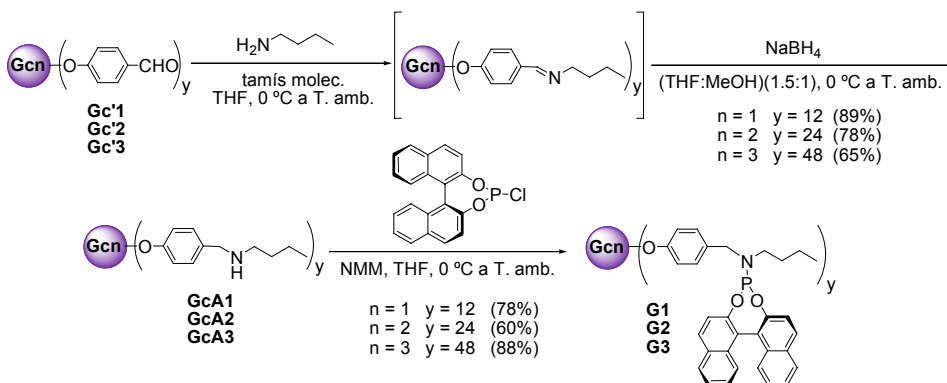
Cal remarcar que aquesta síntesi és problemàtica a nivell experimental quan es tracta d'obtenir el clorofosfit pur. Donada l'extrema reactivitat del producte format, tots els intents d'obtenció del compost pur van resultar ser infructuosos, ja que, tal i com es va poder determinar per  $^{31}P\{H\}$ -RMN, en tots els casos s'obtenia el producte clorat desitjat acompanyat de traces dels subproductes d'hidròlisi (hidroxifosfit) i el corresponent difosfit (**Figura 44**). Tot i així, en aquest punt es va decidir emprar la mescla de productes en l'etapa de formació dels fosforamidits perquè només el clorofosfit podia reaccionar amb el dendrimer i els subproductes eren potencialment eliminables mitjançant la tècnica de precipitació/rentats.

<sup>134</sup> Smith, C. R.; Mans, D. J.; RajanBabu, T. V. *Org. Synth.* **2008**, 85, 238.



**Figura 44.** Compostos de fòsfor derivats de l'(*S*)-BINOL.

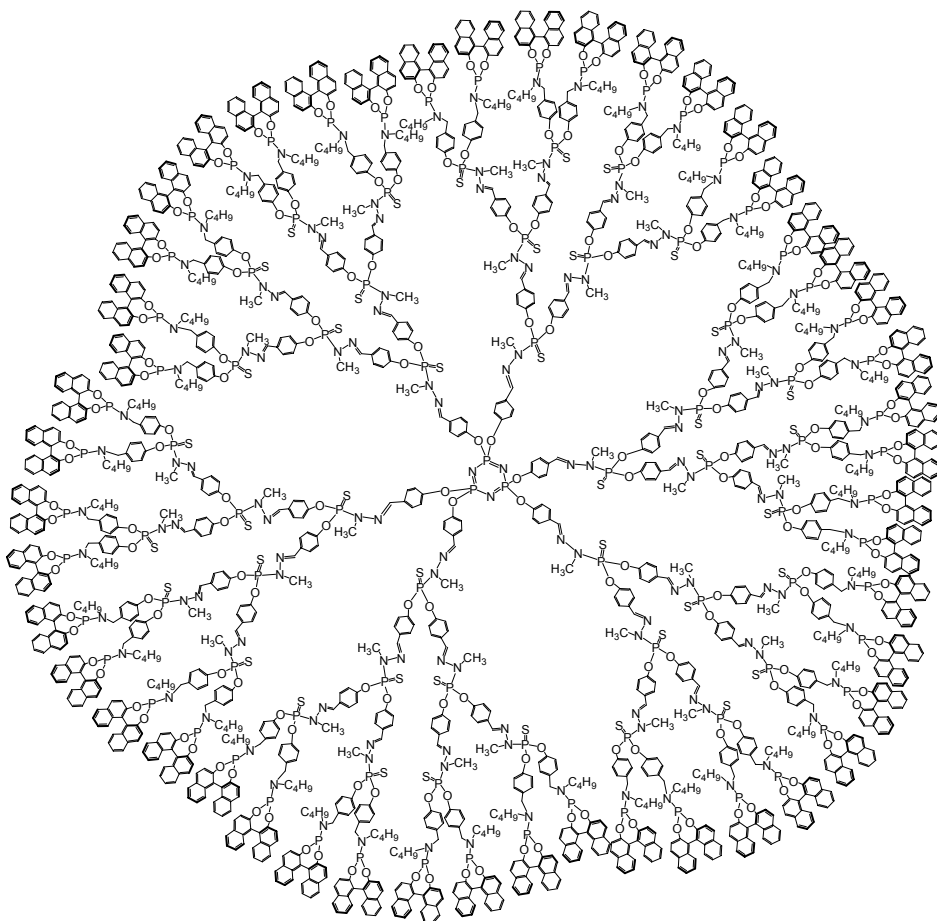
Un cop es disposava dels productes de partida es va procedir a la síntesi dels dendrímers amb grups fosforamidit en superfície **G1**, **G2** i **G3** segons el camí sintètic detallat a l'**Esquema 57**.



**Esquema 57.** Ruta sintètica dels lligands dendrítics fosforamidit de 1a, 2a i 3a generació.

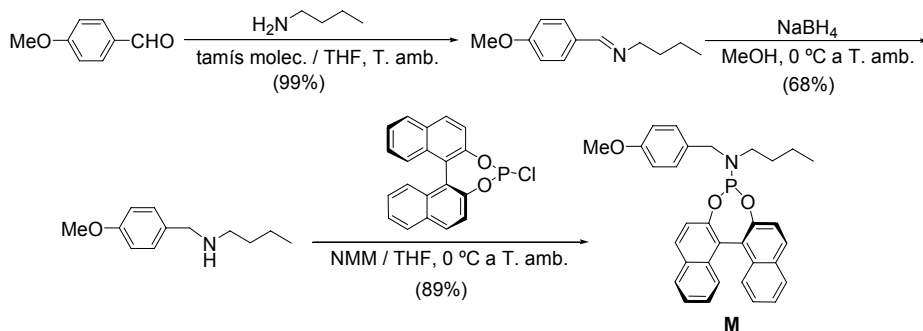
L'estratègia sintètica duta a terme va consistir en tres etapes. En primer lloc es va realitzar la condensació dels grups aldehid extrems dels dendrímers **Gc'n** amb *n*-butilamina en el si de tetrahidrofuran i en presència de tamissos moleculars, seguit de la reducció *in situ* de les funcions imina generades amb hidruir de bor i sodi per a obtenir els aminoderivats **GcA1**, **GcA2** i **GcA3** amb rendiments del 89 %, 78 % i 65 %, respectivament. A continuació, es va dur a terme la formació dels lligands fosforamidit perifèrics per reacció de les amines dendrítiques **GcAn** amb el clorofosfit de l'(*S*)-BINOL preparat prèviament (**Esquema 56**) en presència de base, obtenint-se els corresponents lligands dendrítics **G1**, **G2** i **G3** amb bons rendiments després de precipitar-los en metanol i realitzar-hi diversos rentats. El rendiment global de 3 passos per a l'obtenció dels esmentats dendrímers **G1**, **G2** i **G3** va ser del 69 %, 47 % i 57 %, respectivament.

A la **Figura 45** es mostra la representació completa del lligand dendrític fosforamidit de 3a generació, **G3**.



**Figura 45.** Lligand dendrític de 3a generació amb grups fosforamidit perifèrics, **G3**.

Tal i com s'ha comentat a la introducció, la immobilització de centres catalítics a la superfície d'un dendrímer pot donar lloc a efectes dendrítics. Per tal d'avaluar-los cal disposar d'un model del catalitzador monomèric, és per això que ens vam proposar la síntesi del lligand monomèric **M**, mostrat a l'**Esquema 58**, seguint una ruta sintètica anàloga a la dels lligands dendrítics. En aquest cas la síntesi es va iniciar a partir del *p*-anisaldehid i tots els intermedis van ser purificats per cromatografia en columna. El rendiment global de 3 etapes per a la preparació de **M** va ser del 60 % (**Esquema 58**).

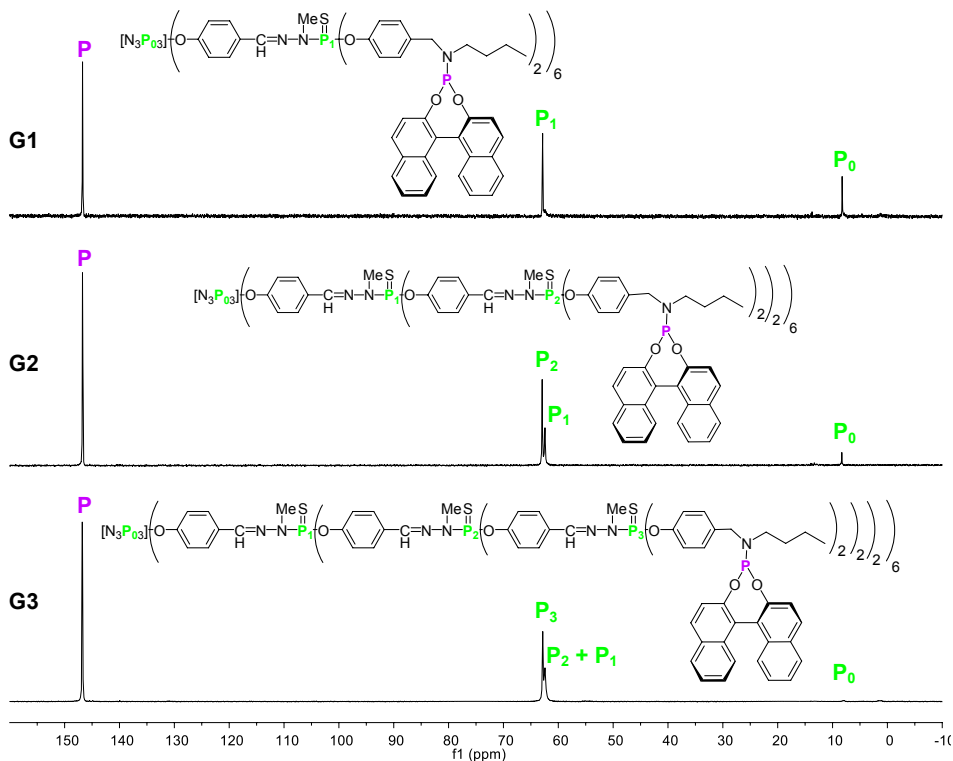


Esquema 58. Síntesi del lligand monomèric model **M**.

### 5.3.2. Estudi estructural dels lligands fosforamidit sintetitzats

Tal i com s'ha comentat anteriorment, un aspecte molt important en la síntesi de dendrímers rau en que la funcionalització en superfície sigui total, per tal d'evitar defectes en l'estructura dendrítica. Els lligands dendrífics de 1a a 3a generació (**G1**, **G2** i **G3**) sintetitzats es van caracteritzar completament mitjançant les tècniques espectroscòpiques habituals, tot i que per assegurar la funcionalització perifèrica completa dels dendrímers es va parar una atenció especial a la ressonància magnètica nuclear de fòsfor i protó, ja que l'elevada simetria de l'arquitectura dels dendrímers es veu reflexada en aquests espectres de RMN.

Concretament, la  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -RMN és una eina molt eficient per tal de garantir la completa funcionalització dels dendrímers fosforats del grup de Majoral i Caminade, com s'ha esmentat a l'apartat 5.3.1. En el cas concret de formació dels lligands fosforamidit en superfície, un cop donada la funcionalització total de la perifèria s'observen únicament un singlet a  $\delta \sim 8.2$  ppm pels tres fòsfors equivalents del cor, un singlet per cada fòsfor generacional (punts de divergència) al voltant de  $\delta \sim 62$  ppm, així com el corresponent als grups fosforamidits perifèrics ( $\delta \sim 146.7$  ppm) (**Figura 46**). Pel cas de generacions grans com ara **G3** (amb 48 grups fosforamidit en superfície i un total de 93 fòsfors a l'estructura dendrítica), s'observa un solapament dels senyals corresponents als fòsfors de 1a i 2a generació, així com un feble senyal del cor que, tot i així, és possible d'identificar.



**Figura 46.** Espectres de  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -RMN (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **G1**, **G2** i **G3**.

Pel cas de la  $^1\text{H}$ -RMN (**Figura 47**), no s'observa variació significativa en els desplaçaments químics entre les diferents generacions. Una característica comuna en aquests espectres és l'amplada dels senyals, que pot ser degut a la conformació restringida deguda a la compactació en el dendrímer, fet que afecta al temps de relaxació dels nuclis.<sup>135</sup> Aquest fet és evident quan es comparen els espectres de  $^1\text{H}$ -RMN dels dendrímers amb el del monòmer corresponent, **M**. Remarcar a més que, en tots els casos, els protons situats en posició  $\alpha$  a l'àtom de nitrogen del lligand fosforamidit esdevenen diastereotòpics, fet que es reflexa en l'obtenció d'un senyal diferent per cada un dels protons **a**, **a'**, **b** i **b'**.

<sup>135</sup> Gomez, M. V.; Guerra, J.; Velders, A. H.; Crooks, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 341.

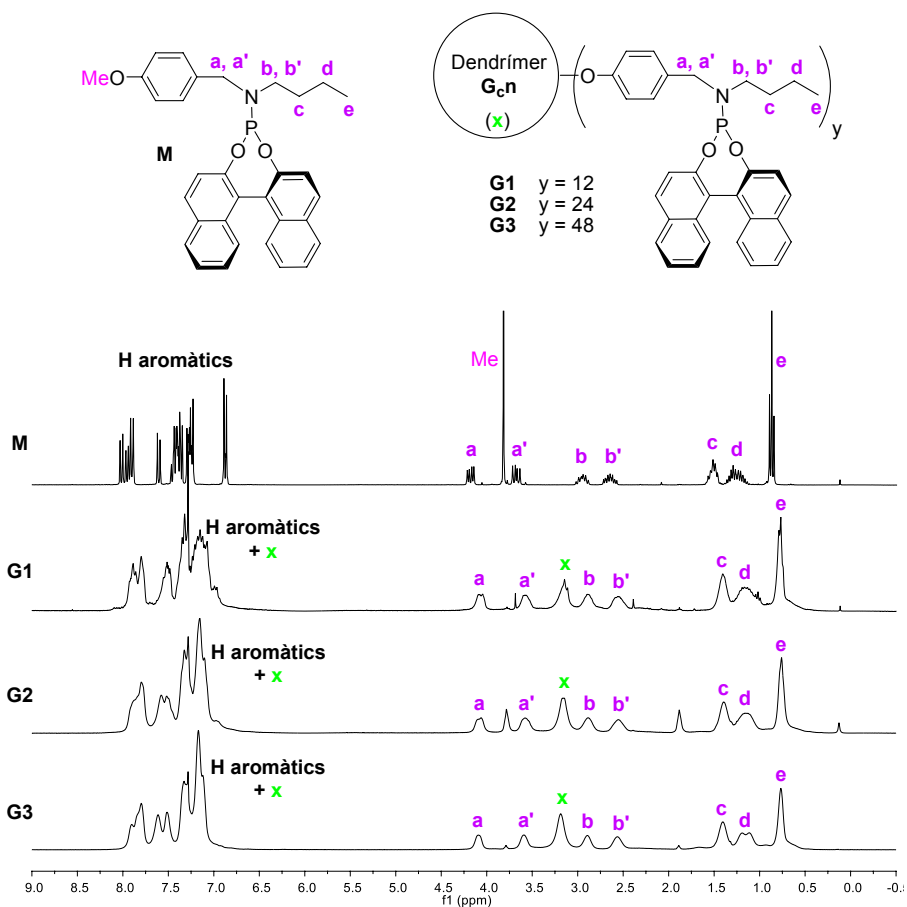


Figura 47. Espectres de  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **M**, **G1**, **G2** i **G3**. En color verd es marquen els senyals característics de l'estructura dendrítica.

### 5.3.3. Activitat catalítica dels complexos de Rh(I) generats *in situ* a partir dels nous lligands dendrítics

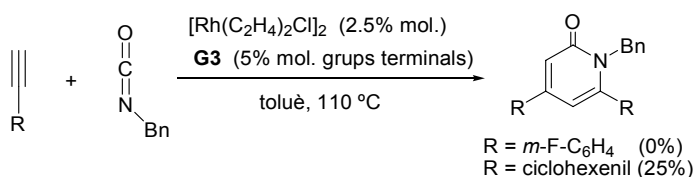
#### 5.3.3.1. Cicloaddició [2+2+2] de diferents substrats insaturats

Amb els dendrímurs **G1**, **G2** i **G3** a les mans, el proper pas va ser el seu estudi en reaccions de cicloaddició catalitzades per Rh(I). Aquesta part de l'estudi es va realitzar íntegrament a Girona.

Com s'ha esmentat a la introducció, Rovis i col·l.<sup>94</sup> han estat els únics que han emprat lligands fosforamidit en la reacció de cicloaddició [2+2+2], concretament en la reacció entre alquins i isocianats. D'altra banda, sota el nostre coneixement no existeix cap precedent en l'ús de



dendrímers en aquest tipus de cicloaddició. Així, tenint en compte aquestes premisses, en primer lloc es van aplicar els nous lligands dendrífics fosforamidit en la cicloaddició [2+2+2] involucrant alquins terminals i isocianats en condicions anàlogues a les descrites pel grup de Rovís.<sup>94f</sup> Concretament, es va assajar la reacció partint de dos alquins diferents: el *m*-fluorofenilacetilè i el ciclohexenilacetilè amb l'isocianat de benzil, on l'obtenció de les corresponents piridones estaven descrites amb rendiments del 46 % i 92 %, respectivament. Les cicloaddicions es van realitzar a reflux de toluè emprant el dímer clorobis(etilè)rodi(I) com a font de rodi amb una càrrega d'un 5 % de Rh(I) i la quantitat de lligand es va ajustar per tal de mantenir una relació molar Rh:fosforamidit 1:1. En aquest cas el lligand emprat va ser **G3** (**Esquema 59**).

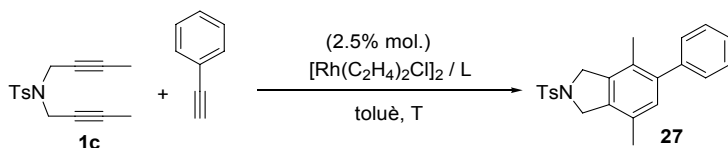


**Esquema 59.** Intent de formació de piridones emprant els lligands dendrífics preparats.

Pel cas de la reacció emprant el *m*-fluorofenilacetilè tots els intents d'obtenció de la corresponent piridona van fallar, ja que s'obtenien com a únics productes els compostos benzènics regioisomèrics provinents de l'homoacoblament de l'acetilè terminal. No obstant, partint de l'alquí amb residu ciclohexenil, que era el que estava descrit que donava un rendiment més elevat (del 92 %), es va poder aconseguir l'obtenció de piridona desitjada, tot i que en molt baix rendiment (un 25 %) perquè s'obtenien altrament regioisòmers benzènics com a subproductes (**Esquema 59**). Tot indicava que els lligands dendrífics preparats no generaven catalitzadors suficientment actius com per fer participar satisfactòriament el component isocianat en la reacció.

Donat que el principal objectiu que ens havíem marcat en aquest capítol era la recuperació i reutilització del sistema catalític en cicloaddicions [2+2+2], en aquest punt vam decidir simplificar l'estudi i passar a la versió més senzilla d'aquest tipus de reaccions, és a dir, involucrant tres triples enllaços, que són els que reaccionen més fàcilment en aquests processos.

A partir d'aquí, es va estudiar la reacció model entre la *N,N*-bis(2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida **1c** amb fenilacetilè. A la **Taula 12** es mostren els resultats obtinguts.

Taula 12. Cicloaddició [2+2+2] entre N-tosil dií **1c** i fenilacetilè.


Entrada	Cicle	L	% mol. L	unitats L	T	t (h)	Rend. (%)
1	1	--	--	--	T. amb.	48	n.det. (17%conv. per RMN)
2	1	(S)-MonoPhos	5	1	T. amb.	24	24
3	1	<b>G3</b>	0.1	48	T. amb.	24	59
4	2	<b>G3</b>	0.1	48	T. amb.	24	58
5	3	<b>G3</b>	0.1	48	T. amb.	24	58
6	4	<b>G3</b>	0.1	48	T. amb.	24	9
7	1	<b>G1</b>	0.4	12	reflux	2	93
8	2	<b>G1</b>	0.4	12	reflux	2	89
9	3	<b>G1</b>	0.4	12	reflux	2	91
10	4	<b>G1</b>	0.4	12	reflux	2	31
11	1	<b>G2</b>	0.2	24	reflux	2	89
12	2	<b>G2</b>	0.2	24	reflux	2	86
13	3	<b>G2</b>	0.2	24	reflux	2	90
14	4	<b>G2</b>	0.2	24	reflux	2	55
15	1	<b>G3</b>	0.1	48	reflux	2	96
16	2	<b>G3</b>	0.1	48	reflux	2	94
17	3	<b>G3</b>	0.1	48	reflux	2	95
18	4	<b>G3</b>	0.1	48	reflux	2	14
19	1	<b>M</b>	5	1	reflux	2	61
20	1	(S)-MonoPhos	5	1	reflux	2	33
21	1	--	--	--	reflux	2	1
22	1	--	--	--	reflux	48	5

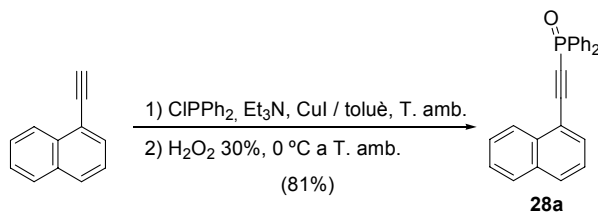
Les condicions de reacció foren les mateixes que pels isocianats però a temperatura ambient. En primer lloc es va realitzar un blanc que va confirmar la necessitat d'utilització d'un lligand extern (entrada 1, **Taula 12**). Tot seguit, transcorregudes 24 hores i veure que les reaccions no avançaven més, es va trobar que el lligand (S)-MonoPhos proporcionava un 24 % de rendiment del producte desitjat, mentre que el rendiment obtingut a partir del lligand dendrític **G3** era d'un 59 %. Així, el lligand dendrític donava rendiments moderats, tot i que millors que el comercial (comparar entrades 2 i 3, **Taula 12**). A continuació, es va estudiar la recuperació i el reciclatge del catalitzador dendrític mitjançant la seva precipitació en hexà i posterior filtració, es van poder realitzar de manera efectiva tres cops sense pèrdues en l'activitat catalítica (entrades 4 i 5, **Taula 12**). Tanmateix, a partir de la quarta reutilització disminueix significativament el rendiment (comparar entrades 3-6, **Taula 12**).

Tot seguit, donat que les reaccions dutes a terme a temperatura ambient no acabaven d'assolir una conversió total, es van realitzar les cicloaddicions a reflux de toluè. Aquest canvi de temperatura va permetre la reducció dels temps de reacció fins a les dues hores i, en el cas dels sistemes catalítics dendrítics, els rendiments obtinguts van superar el 85 % en tots els casos fins al segon reciclatge. De la mateixa manera que anteriorment, el catalitzador dendrític es va poder precipitar i reutilitzar almenys tres cops sense pèrdua d'activitat (entrades 7-18, **Taula 12**). D'altra banda, sota les mateixes condicions els lligands monomèrics **M** i (S)-MonoPhos van proporcionar rendiments del 61 % i 33 %, respectivament (entrades 19 i 20, **Taula 12**); i els blancs a diferents hores de reacció van confirmar altre cop que la reacció requereix un lligand extern (entrades 21 i 22, **Taula 12**).

Per tant, de l'anàlisi dels resultats obtinguts en les cicloaddicions realitzades a reflux podem destacar que es va observar un efecte dendrític positiu moderat en quant a rendiments, donat que el rendiment de **27** emprant l'espècie monomèrica **M** va ser moderat i es va poder millorar en un 30 % mitjançant la utilització de lligands dendrítics. Així, es va confirmar que l'estructura dendrítica aporta una millora substancial en el desenvolupament catalític per unitat catalítica, cosa que es reflecteix en una millora substancial de la conversió (**Figura 48**).



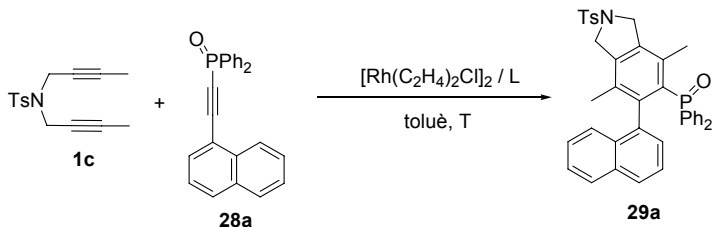
El naftalè alquínic **28a** emprat en la reacció de cicloaddició no és un producte assequible comercialment, de manera que va ser necessari sintetitzar-lo. La seva preparació va consistir en dues etapes (**Esquema 61**).<sup>136</sup> En una primera etapa de reacció, l'etininnaftalè es va tractar amb clorur de difenilfosfina en medi bàsic i amb quantitats catalítiques de iodur de coure(I) en el si de toluè a temperatura ambient. Tot seguit, un segon tractament amb peròxid d'hidrogen al 30 % va permetre l'oxidació de la fosfina alquílica i, per tant, la formació de l'òxid corresponent. El rendiment global obtingut de dos passos va ser del 81 %.



**Esquema 61.** Síntesi de l'1-(difenilfosfinoietinil)naftalè **28a**.

Així, amb el compost de partida **28a** a les mans, es va procedir a l'estudi de la reacció de cicloaddició [2+2+2] enantioselectiva model esmentada anteriorment. A continuació es mostren els resultats obtinguts (**Taula 13**).

**Taula 13.** Cicloaddició catalitzada per Rh(I) entre el dií **1c** i el monoalquí naftalènic **28a**.



Entrada	Cicle	L	% complex de Rh	% mol. L	unitats L	T (°C)	t (h)	Rend. (%)	ee (%) <sup>a</sup>
1	1	(S)-MonoPhos	2.5	5	1	reflux	2	32	<5
2 <sup>b</sup>	1	(S)-MonoPhos	2.5	5	1	reflux	2	33	<5
3 <sup>c</sup>	1	(S)-MonoPhos	2.5	5	1	T. amb.	7 dies	15	5
4	1	<b>M</b>	2.5	5	1	reflux	6	40	8

<sup>136</sup> Heller, B.; Gutnov, A.; Fischer, C.; Drexler, H.-J.; Spannenberg, A.; Redkin, D.; Sundermann, C.; Sundermann, B. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1117.

## Capítol 5. Recuperació i reutilització del sistema catalític en cicloadicions [2+2+2]

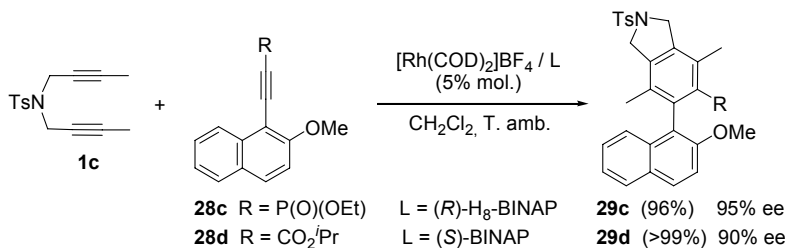
5	1	<b>G3</b>	2.5	0.1	48	reflux	6	79	<5
6	2	<b>G3</b>	2.5	0.1	48	reflux	6	81	<5
7	3	<b>G3</b>	2.5	0.1	48	reflux	6	80	n.det
8 <sup>c</sup>	1	<b>G3</b>	2.5	0.1	48	T. amb.	7 dies	16	5
9	1	<b>G3</b>	10	0.4	48	reflux	3	77	6

<sup>a</sup> Analitzat per HPLC quiral. <sup>b</sup> Addició de **1c** en 1h. <sup>c</sup> Reacció no completa.

En primer lloc, la utilització del lligand comercial (S)-MonoPhos va permetre l'obtenció no enantioselectiva del compost biarílic en baix rendiment, ja que s'obtenia juntament amb subproductes de l'homoacoblament del dií (entrada 1, **Taula 13**). Per tal d'evitar aquest homoacoblament es va augmentar el temps d'addició del dií fins a una hora, però no va permetre l'augment de conversió al producte desitjat (entrada 2, **Taula 13**). Paral·lelament es va intentar també l'augment de l'excés enantiomèric per mitjà de la disminució de la temperatura de reacció però tampoc va resultar i, a més, arribava un punt en què la reacció no evolucionava (entrada 3, **Taula 13**). Per tant, es van realitzar les reaccions següents a reflux de toluè.

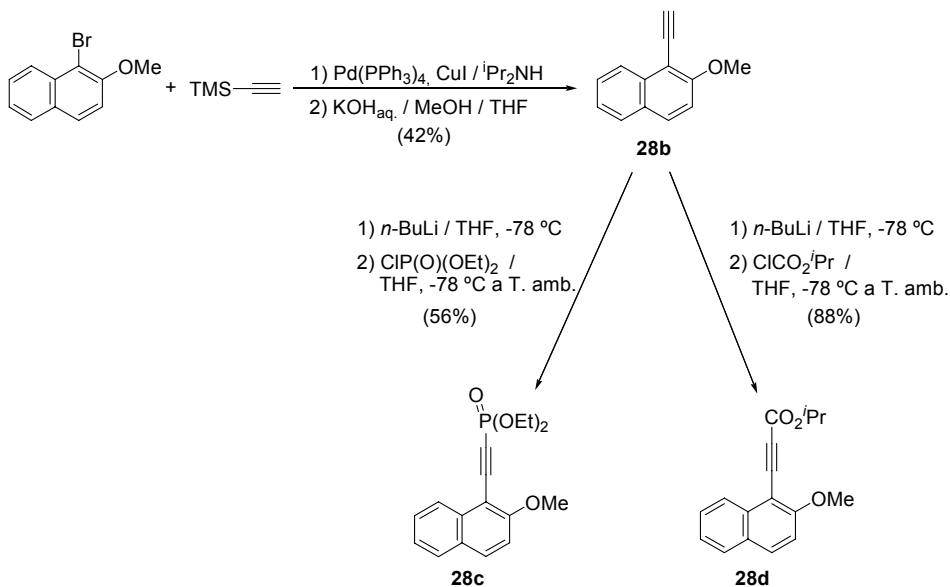
A partir d'aquí, les reaccions es van donar de manera efectiva en un màxim de 6 hores. El compost monomèric model **M** va donar un rendiment moderat del 40 % de producte desitjat (entrada 4, **Taula 13**), però el lligand dendrític de tercera generació **G3** va resultar més actiu proporcionant rendiments al voltant del 80 % i en aquest cas també va ser possible el reciclatge del catalitzador dendrític (entrades 5-7, **Taula 13**). Per tant, de la mateixa manera que en la en les cicloadicions d'alquins, es va observar un efecte dendrític positiu moderat en quant a rendiments, però malauradament el producte obtingut va resultar ser pràcticament racèmic en tots els casos. Per altra banda, es va realitzar un altre intent de disminució de la temperatura de reacció amb el sistema dendrític per veure si milloraven els excessos enantiomèrics obtinguts, però tampoc va resultar (entrada 8, **Taula 13**). Finalment, es va provar d'augmentar la càrrega de rodi fins al 20 % descrit pels autors (**Esquema 60**) però aquesta quantitat addicional de complex metàl·lic tan sols es va traduir en una reducció del temps de reacció a la meitat però no va permetre augmentar l'excés enantiomèric (entrada 9, **Taula 13**).

Així, per tal de millorar els resultats obtinguts fins al moment en catàlisi asimètrica, a continuació es va decidir estudiar altres casos descrits per Tanaka i col·l.<sup>15b,g</sup> (**Esquema 62**) on s'incorpora un substituent 2-metoxi en el residu naftalènic del monoí.



**Esquema 62.** Síntesi enantioselectiva dels compostos biarílics **29c** i **29d**.

Els etinilnaftalens 2-metoxi-substituits **28c** i **28d** tampoc són productes assequibles comercialment, així que també va caldre sintetitzar-los. La seva preparació es va realitzar seguint el mètode descrit a la bibliografia<sup>15b,g</sup> que es detalla a l'**Esquema 63**.



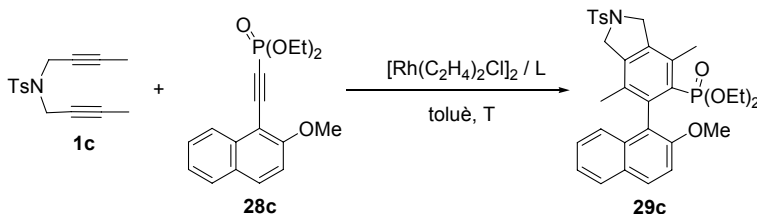
**Esquema 63.** Preparació dels compostos 2-metoxinaftalènics **28c** i **28d**.

La síntesi s'inicia amb la preparació de l'intermedi 1-etinil-2-metoxinaftalè **28b** en dues etapes. La primera etapa sintètica va consistir en l'acoblament de Sonogashira entre l'1-bromo-2-metoxinaftalè i el trimetilsililacetilè sota catalisi per pal·ladi i coure en medi bàsic. Llavors, una segona etapa de desililació del compost obtingut mitjançant el tractament amb hidròxid potàssic aquós en el si de metanol i tetrahidrofuran va permetre la formació de **28b** amb un 42 % de rendiment. A partir d'aquest intermedi comú es van preparar els naftalens alquínic desitjats **28c** i

**28d** amb rendiments de moderats a bons, respectivament, mitjançant la desprotonació de l'acetilè terminal de **28b** en presència d'un excés de *n*-butilliti, seguit de la reacció amb l'electròfil corresponent en el si de THF anhidre de -78 °C a temperatura ambient (**Esquema 63**).

A continuació, amb els derivats naftalènics **28c** i **28d** a disposició, es va estudiar en primer lloc la reacció de cicloadició [2+2+2] enantioselectiva model partint de l'èster dietílic de l'àcid (2-metoxinaftalen-1-iletinil)fosfònic. A la **Taula 14** es mostren els resultats obtinguts.

**Taula 14.** Cicloadició [2+2+2] enantioselectiva d'**1c** amb l'alquini fosfonat **28c**.

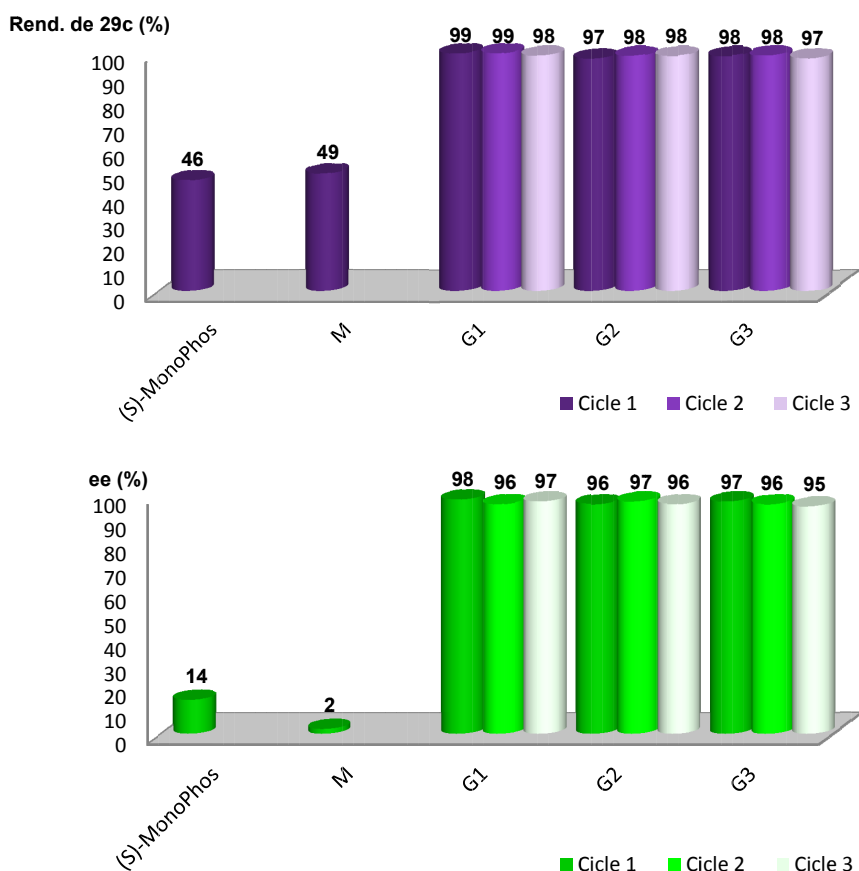


Entrada	Cicle	L	% complex de Rh	% mol. L	unitats L	T (°C)	t (h)	Rend. (%)	ee (%) <sup>a</sup>
1	1	(S)-MonoPhos	2.5	5	1	T. amb.	48	46	14
2	1	<b>M</b>	2.5	5	1	T. amb.	48	49	<5
3	1	<b>G1</b>	2.5	0.4	12	T. amb.	48	99	98
4	2	<b>G1</b>	2.5	0.4	12	T. amb.	48	99	96
5	3	<b>G1</b>	2.5	0.4	12	T. amb.	48	98	97
6	1	<b>G2</b>	2.5	0.2	24	T. amb.	48	97	96
7	2	<b>G2</b>	2.5	0.2	24	T. amb.	48	98	97
8	3	<b>G2</b>	2.5	0.2	24	T. amb.	48	98	96
9	1	<b>G3</b>	2.5	0.1	48	T. amb.	48	98	97
10	2	<b>G3</b>	2.5	0.1	48	T. amb.	48	98	96
11	3	<b>G3</b>	2.5	0.1	48	T. amb.	48	97	95
12	1	<b>G3</b>	2.5	0.1	48	50 °C	7	n.det.	18 <sup>b</sup>
13	1	<b>G3</b>	2.5	0.1	48	reflux	3	n.det.	6 <sup>b</sup>
14	1	<b>G3</b>	---	0.1	48	T. amb.	68	0	---

<sup>a</sup> Anàlitzat per HPLC quiral. <sup>b</sup> Mesurat en la mescla de reacció.



En aquest cas, les reaccions es van donar de manera efectiva a temperatura ambient durant 48 hores i, satisfactòriament, es va obtenir un efecte dendrític positiu en quant a rendiments i un de molt més marcat en quant a excessos enantiomèrics. Pel que fa a rendiments, emprant lligands dendrítics pràcticament es van duplicar els resultats obtinguts amb lligands monomèrics (comparar entrades 1 i 2 amb 3-11, **Taula 14**). Però l'aspecte que resulta més sorprenent és el fet que mentre que (S)-MonoPhos i el lligand **M** pràcticament no indueixen cap mena de quiralitat axial, els lligands **G1-G3** no només n'indueixen, sinó que ho fan d'una manera extraordinària proporcionant uns valors d'ee per sobre del 95 % (comparar entrades 1 i 2 amb 3-11, **Taula 14**). A més a més, la recuperació i reutilització del catalitzador dendrític també va ser possible en aquest cas, sense canvis observables en quant a enantioselectivitat fins a tres vegades. A continuació es mostra la representació gràfica dels efectes dendrítics positius observats (**Figura 49**).



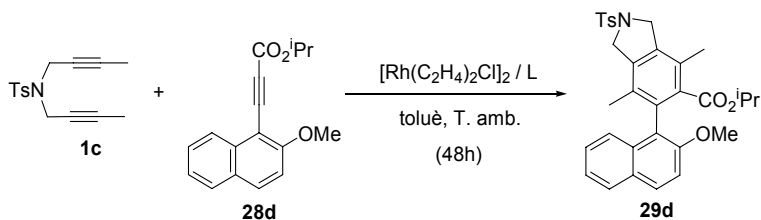
**Figura 49.** Rendiments i ee obtinguts en la reacció d'**1c+28c** emprant fosforamidits com a lligands.

Aquest estudi representa un dels primers exemples descrits a la bibliografia d'obtenció d'efecte dendrític positiu en enantioselectivitat.<sup>137</sup> La raó d'aquests canvis marcats en enantioselectivitat entre lligands dendrítics i lligands monomèrics encara resta per aclarir i actualment s'està treballant per esbrinar si pot ser degut a efectes cooperatius entre els centres catalítics de la perifèria del dendrímer o bé degut a que la congestió estèrica donada per l'elevat nombre de fosforamidits en superfície faci que la conformació espacial d'aquests grups (que és la que controla l'estereoselectivitat) quedi restringida.<sup>137d</sup>

Finalment, també es va estudiar la influència de la temperatura de reacció i es va poder comprovar que a més temperatura, menys enantioselectivitat del procés (comparar entrades 11-13, **Taula 14**). A més, cal destacar que la reacció no té lloc en absència de font de rodi(I) (entrada 14, **Taula 14**), fet que descarta la possibilitat d'organocatàlisi per part del dendrímer.

D'altra banda, es va provar també l'altre substrat monoalquínic sintetitzat, l'èster isopropílic de l'àcid (2-metoxinaftalen-1-il)propinoic (**28d**). A la **Taula 15** es mostren els resultats obtinguts.

**Taula 15.** Reacció enantioselectiva per a la síntesi del biaril amb quiralitat axial **29d**.



Entrada	Cicle	L	% complex de Rh	% mol. L	unitats L	Rend. (%)	ee (%) <sup>a</sup>
1	1	<b>M</b>	2.5	5	1	11	2
2	1	<b>G1</b>	2.5	0.4	12	70	81
3	1	<b>G2</b>	2.5	0.2	24	74	88
4	1	<b>G3</b>	2.5	0.1	48	77	90

<sup>a</sup> Analitzat per HPLC quiral.

<sup>137</sup> (a) Mitsui, K.; Hyatt, S. A.; Turner, D. A.; Hadad, C. M.; Parquette, J. R. *Chem. Commun.* **2009**, 3261. (b) Kehat, T.; Portnoy, M. *Chem. Commun.* **2007**, 2823. (c) Goren, K.; Kehat, T.; Portnoy, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 59. (d) Ribourdouille, Y.; Engel, G. D.; Richard-Plouet, M.; Gade, L. H. *Chem. Commun.* **2003**, 1228. (e) Fan, Q.-H.; Liu, G.-H.; Chen, X.-M.; Deng, G.-J.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1559.

En aquest cas, es van donar les reaccions sota les mateixes condicions anteriors i, satisfactòriament, es van observar els mateixos efectes dendrífics positius en quant a rendiments i enantioselectivitat (**Taula 15**).

Per tant, es pot concloure que aquests resultats tant prometedors demostren que els lligands dendrífics **G1**, **G2** i **G3** poden ser una molt bona alternativa als lligands comunament emprats avui dia pel fet de generar catalitzadors altament actius, recuperables i reutilitzables.

Aquest treball obre la porta a l'estudi de l'aplicabilitat d'aquest tipus de lligands dendrífics en cicloaddicions [2+2+2] involucrant altres substrats, així com en la catàlisi d'altres reaccions. Un altre aspecte que també seria interessant d'estudiar seria veure si aquests lligands generen catalitzadors amb altres metalls de transició igual d'actius que els de rodi. Aquest seria objecte, però, d'una altra tesi doctoral.

## 5.4. Conclusions

- ✓ S'han preparat i caracteritzat satisfactòriament els dendrímers amb grups  $\text{PSCl}_2$  (**Gcn**) i grups aldehid (**Gc'n**) perifèrics seguint la síntesi clàssica de dendrímers fosforats.
- ✓ S'han derivatitzat els dendrímers aldehid-terminals **Gc'n** fins als corresponents derivats amino **Gc'An**, els quals han permès l'obtenció dels lligands dendrítics fosforamidit **G1**, **G2** i **G3** amb rendiments globals de 3 passos d'entre un 47 % i un 69 %. Els nous derivats dendrítics han estat caracteritzats completament amb les tècniques espectroscòpiques habituals.
- ✓ Per tal d'estudiar possibles efectes dendrítics en catàlisi dels lligands dendrítics obtinguts, s'ha preparat també el lligand monomèric model **M** amb un 60 % de rendiment global de 3 etapes, seguint una ruta sintètica anàloga a la dels lligands dendrítics **Gn**.
- ✓ S'ha realitzat l'estudi de reaccions de cicloaddicció [2+2+2] catalitzades per Rh(I) de diferents substrats insaturats. Pel cas de la cicloaddicció involucrant isocianats, s'ha observat que els catalitzadors formats a partir dels lligands dendrítics **G1**, **G2** i **G3** no són prou actius com per fer participar satisfactòriament el component isocianat. Tanmateix, pel cas de la reacció involucrant tres alquins, els catalitzadors generats *in situ* a partir dels dendrímers **Gn** han resultat ser actius i, a més, han mostrat un efecte dendrític moderat en quant a rendiments. A més, ha estat possible la recuperació i reutilització del catalitzador dendrític sense necessitat de càrrega addicional de rodi(I), mantenint la mateixa activitat catalítica durant un mínim de tres cicles catalítics.
- ✓ S'han aplicat els dendrímers amb grups fosforamidit en superfície **G1**, **G2** i **G3** en la catàlisi asimètrica de cicloaddicions [2+2+2] i s'ha observat que els catalitzadors generats *in situ* emprant aquests lligands són altament actius. En aquest cas, també ha estat possible la recuperació i reutilització del catalitzador dendrític, mostrant la mateixa activitat catalítica i enantioselectivitat del procés durant un mínim de tres cicles catalítics.
- ✓ Cal destacar que aquest estudi representa el primer exemple d'utilització de catalitzadors dendrítics en cicloaddicions [2+2+2] i un dels pocs on el reciclatge del catalitzador quiral es realitza de manera efectiva en aquest tipus de reaccions. Així mateix els efectes dendrítics positius obtinguts en aquests sistemes en quant a rendiments i a enantioselectivitat semblen ser exemples que poden marcar precedents.

## 5.5. Part experimental

### 5.5.1. Consideracions generals

A continuació es descriuen les característiques de les tècniques i de cadascun dels instruments emprats per a l'enregistrament dels espectres i l'obtenció de dades físico-químiques, així com els materials emprats durant la següent part experimental.

#### ESPECTROSCOPIA:

**Espectroscopia de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN):** Els espectres dels dendrímers s'han enregistrat al *Laboratoire de Chimie de Coordination* de Toulouse (França) en els aparells: Bruker ARX250, DPX300, AV300 o AV400. L'atribució per RMN s'ha realitzat emprant experiments monodimensionals (Jmod) i bidimensionals (HBMC i HMQC). La resta d'espectres s'han realitzat als *Serveis Tècnics de Recerca de la Universitat de Girona* en els següents aparells: Bruker Avance III 400 ( $^1\text{H}$  (400 MHz) i  $^{13}\text{C}$  (100 MHz)), o bé, Bruker DPX-300 ( $^1\text{H}$  (300 MHz) i  $^{13}\text{C}$  (75 MHz)). A la gran majoria dels espectres realitzats s'ha emprat  $\text{CDCl}_3$  com a dissolvent i TMS com a referència interna per a  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$ -RMN, en el cas de  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -RMN els desplaçaments químics estan referenciats a 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ .

**Espectroscopia d'Infraroig (IR):** Els espectres d'infraroig s'han registrat al *Departament de Química de la Universitat de Girona* en un espectrofotòmetre model Mattson-Galaxy Satellite FT-IR amb transformada de Fourier, emprant el sistema MKII Golden Gate Single reflection ATR com a accessori de mostreig.

#### CROMATOGRAFIA:

**Cromatografia en capa prima (CCP):** S'ha realitzat en cromatofolis Alugram Sil G/UV254 de 0.20 mm. **Cromatografia en columna:** S'ha emprat gel de sílice SDS amb un tamany de partícula de 35-70  $\mu\text{m}$ .

**Cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC):** Els anàlisis per HPLC s'han realitzat emprant una columna CHIRALPAK AD-H, 4.6 x 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ , en un aparell Spectra System Thermo (Shimadzu) equipat amb connector SN4000, desgasificador SCM1000, bomba P2000 i detector UV6000LP amb bucle de 20  $\mu\text{L}$ .

#### PUNTS DE FUSIÓ (P.f.):

S'han mesurat amb un aparell SMP10 de la marca Stuart, i en cap cas han estat corregits.

### **ROTACIÓ ESPECÍFICA ( $[\alpha]^{20}_D$ ):**

Les rotacions específiques s'han calculat a partir de la fórmula:

$$[\alpha]^{20}_D = (\alpha_{\text{mesurada}} * 100) / (c * l)$$

on  $\alpha$  = valor mesurat amb el polarímetre  
 $l$  = 1 (dm), correspon al camí òptic.  
 $c$  = concentració de la mostra (g/100 mL).  
 $D$  = línia D del sodi ( $\lambda$  = 589 nm).

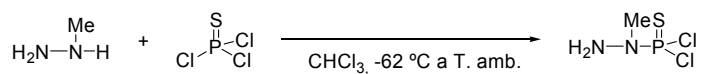
Els valors de  $\alpha$  s'han mesurat al *Laboratoire de Chimie de Coordination* de Toulouse (França) mitjançant un polarímetre *Perkin Elmer 241*, emprant una cubeta de 1 dm de camí òptic i una làmpada de sodi.

### **Materials:**

Si no es detalla la seva preparació, els materials han estat obtinguts a partir de proveïdors comercials i emprats sense prèvia purificació. Totes les reaccions que requereixen condicions anhidres s'han dut a terme amb material de vidre prèviament assecat a l'estufa i sota atmosfera inert de nitrogen. El diclorometà, THF i toluè s'han destil·lat sota nitrogen amb sodi com a agent assecant. L'hexà s'ha desgassificat i anhidritzat sota nitrogen mitjançant columnes de purificació de dissolvent (MBraun, SPS-800). Els dissolvents s'han destil·lat a pressió reduïda amb rotavapor.

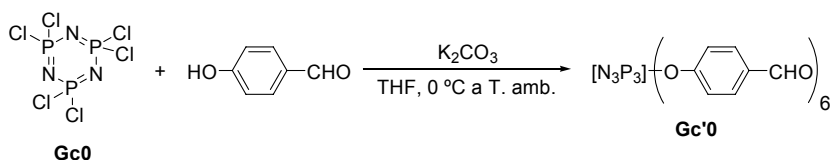
## 5.5.2. Obtenció dels clàssics dendrímers fosforats

### 5.5.2.1. Preparació de la *N*-metil-diclorotiofosforhidrazida



En un baló tres boques de 500 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera inert d'argó, s'introdueixen 350 mL de cloroform i 10 mL de triclorur de tiofosforil. A continuació, es refreda a  $-65^\circ\text{C}$  submergint el baló en un bany (etanol/ $\text{N}_2$  líquid) i, tot seguit, s'hi addicionen lentament 9.8 mL de *N*-metilhidrazina en 20 mL de cloroform mantenint la temperatura entre  $-60^\circ\text{C}$  i  $-65^\circ\text{C}$ . Un cop acabada l'addició, s'arriba lentament a temperatura ambient i es deixa reaccionar a aquesta temperatura tot un cap de setmana. El seguiment de la reacció es realitza per  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -RMN (amb capil·lar de  $\text{C}_6\text{D}_6$ ). Transcorreguts 3 dies es dona per finalitzada. Tot seguit es filtren les sals formades a través de cànula i sota corrent d'argó. Finalment, s'hi afegeixen 130 mL de cloroform al filtrat per tal d'arribar a una dissolució de concentració 0.2M. Aquesta solució es guarda al congelador a  $-30^\circ\text{C}$ . **Fórmula molecular:**  $\text{C}_1\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}_2\text{P}_1\text{S}_1$ ; **PM:** 179.01 g/mol;  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -RMN (121 MHz, capil·lar  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (ppm): 70.65 (s,  $\text{P}_0$ ).

### 5.5.2.2. Síntesi del dendrímer fosforat *Gc'0*

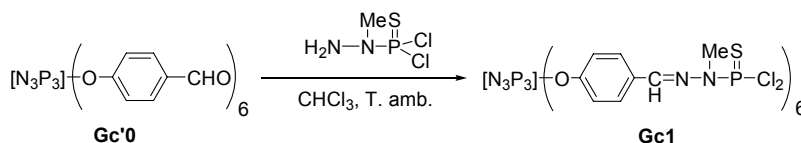


En un baló de dues boques de 250 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera inert d'argó, s'introdueixen 4.58 g (13.17 mmol) d'hexaclorociclotrifosfazè (cor, **Gc0**) i 50 mL de THF anhidre. Es refreda la mescla a  $0^\circ\text{C}$  i, tot seguit, s'hi afegeixen 12.84 g (105.14 mmol) de *p*-hidroxibenzaldehyd en petites porcions. A continuació, mantenint la temperatura a  $0^\circ\text{C}$ , s'hi addicionen lentament 29.10 g (210.55 mmol) de carbonat potàssic anhidre. Finalitzada l'addició, es deixa arribar a temperatura ambient. El seguiment de la reacció es realitza per  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -RMN (amb capil·lar de  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) i transcorregudes 24 hores es dona per finalitzada. A continuació, es filtren les sals formades a través de cànula i sota corrent d'argó, i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. Al residu resultant es fan els rentats dendrítics<sup>138</sup> següents: 2 x

<sup>138</sup> Com s'ha esmentat anteriorment, el terme "rentat dendrític" es refereix a la solubilització del dendrímer en THF o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , precipitació en un dissolvent orgànic en el qual sigui insoluble i posterior filtració.

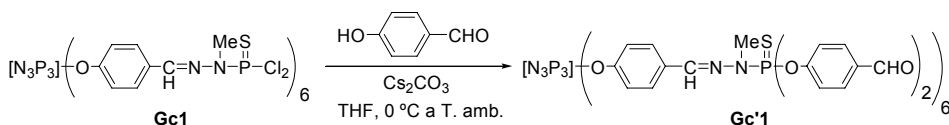
MeOH i 3 x Et<sub>2</sub>O. S'obtenen 10.67 g (94 % rend.) d'una pols incolora que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a **Gc'0**.<sup>132</sup> **Fórmula molecular:** C<sub>42</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>P<sub>3</sub>; **PM:** 861.62 g/mol; **<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 9.96 (s, 6H), 7.76 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.6 Hz, 12H), 7.17 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.6 Hz, 12H); **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.08 (s, P<sub>0</sub>).

### 5.5.2.3. Síntesi del dendrímer fosforat Gc1



En un baló de tres boques d'1 L de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera inert d'argó, s'introdueixen 6.66 g (7.73 mmol) d'hexaaldehid **Gc'0** i 130 mL de cloroform. A continuació, s'hi addicionen 310 mL (62.00 mmol) de dissolució 0.2M de *N*-metil-diclorotiofosforhidrazida. El seguiment de la reacció es realitza per <sup>1</sup>H-RMN i <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (amb capil·lar de C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) i transcorregudes 24 hores es dona per finalitzada. A continuació, s'evapora parcialment el dissolvent a pressió reduïda i, llavors, es precipita en *n*-pentà. Al sòlid resultant es fan els rentats dendrífics següents: 3 x *n*-pentà i 2 x (*n*-pentà:Et<sub>2</sub>O)(1:1). S'obtenen 14.12 g (99 % rend.) d'una pols incolora que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a **Gc1**.<sup>132</sup> **Fórmula molecular:** C<sub>48</sub>H<sub>48</sub>Cl<sub>12</sub>N<sub>15</sub>O<sub>6</sub>P<sub>9</sub>S<sub>6</sub>; **PM:** 1827.58 g/mol; **<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.64 (d, <sup>4</sup>J<sub>H,P</sub> = 2.4 Hz, 6H), 7.61 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.6 Hz, 12H), 7.05 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.6 Hz, 12H), 3.50 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,P</sub> = 14.0 Hz, 18H); **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 62.47 (s, P<sub>1</sub>), 8.25 (s, P<sub>0</sub>).

### 5.5.2.4. Síntesi del dendrímer fosforat Gc'1



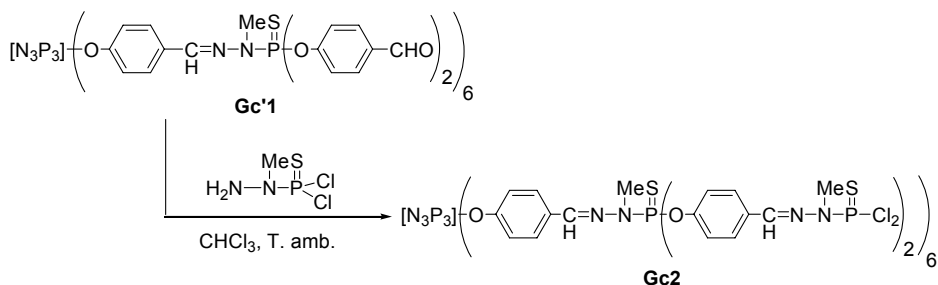
Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **Gc'0** (apartat 5.5.2.2.) amb les següents condicions específiques:

- **Gc1:** 14.12 g (7.73 mmol)
- *p*-hidroxibenzaldehid: 12.27 g (100.49 mmol)
- Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 40.30 g (123.69 mmol)
- THF anhidre: 600 mL
- Temps de reacció: 3 dies



S'obtenen 16.99 g (77 % rend.) d'una pols incolora que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a **Gc'1**.<sup>132</sup> **Fórmula molecular:** C<sub>132</sub>H<sub>108</sub>N<sub>15</sub>O<sub>30</sub>P<sub>9</sub>S<sub>6</sub>; **PM:** 2855.51 g/mol; **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 9.93 (s, 12H), 7.83 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.5 Hz, 24H), 7.65 (s, 6H), 7.59 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.6 Hz, 12H), 7.35 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,P</sub> = 1.1 Hz, 24H), 7.05 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.6 Hz, 12H), 3.35 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,P</sub> = 10.6 Hz, 18H); **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 60.40 (s, P<sub>1</sub>), 7.96 (s, P<sub>0</sub>).

### 5.5.2.5. Síntesi del dendrímer fosforat Gc2

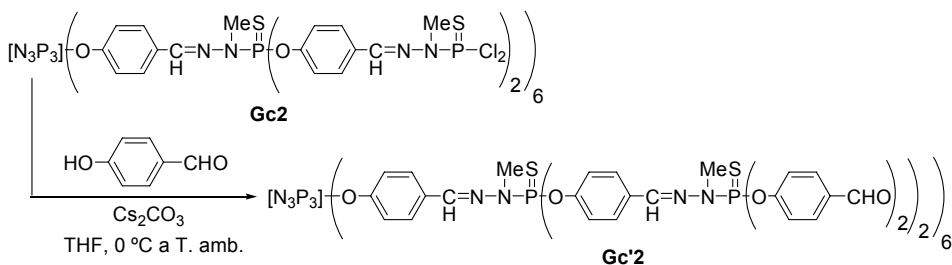


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **Gc1** (apartat 5.5.2.3.) amb les següents condicions específiques:

- **Gc'1:** 10.04 g (3.52 mmol)
- Cloroform: 100 mL
- *N*-metil-diclorotiofosforhidrazida 0.2M: 228 mL (45.60 mmol)
- Temps: 6 hores

S'obtenen 13.82 g (82 % rend.) d'una pols incolora que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a **Gc2**.<sup>132</sup> **Fórmula molecular:** C<sub>144</sub>H<sub>144</sub>Cl<sub>24</sub>N<sub>39</sub>O<sub>18</sub>P<sub>21</sub>S<sub>18</sub>; **PM:** 4787.43 g/mol; **<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.75 – 7.57 (m, 54H), 7.24 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.6 Hz, 24H), 7.03 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.6 Hz, 12H), 3.46 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,P</sub> = 13.7 Hz, 36H), 3.30 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,P</sub> = 10.4 Hz, 18H); **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 62.76 (s, P<sub>2</sub>), 61.95 (s, P<sub>1</sub>), 8.22 (s, P<sub>0</sub>).

### 5.5.2.6. Síntesi del dendrímer fosforat Gc'2

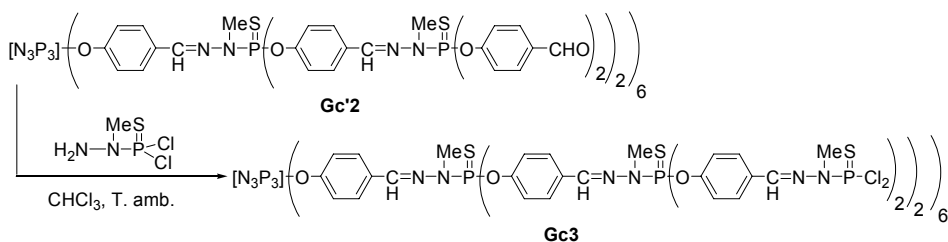


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **Gc'0** (apartat 5.5.2.2.) amb les següents condicions específiques:

- **Gc2**: 10.00 g (2.09 mmol)
- THF anhidre: 500 mL
- *p*-hidroxibenzaldehid: 7.15 g (58.55 mmol)
- Temps de reacció: 36 hores
- Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 27.24 g (83.60 mmol)

S'obtenen 13.66 g (96 % rend.) d'una pols incolora que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a **Gc'2**.<sup>132</sup> **Fórmula molecular**: C<sub>312</sub>H<sub>264</sub>N<sub>39</sub>O<sub>66</sub>P<sub>21</sub>S<sub>18</sub>; **PM**: 6843.28 g/mol; **<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 9.89 (s, 24H), 7.81 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 48H), 7.70 – 7.50 (m, 54H), 7.33 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 48H), 7.18 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 24H), 6.94 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 12H), 3.35 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,P</sub> = 10.7 Hz, 36H), 3.26 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,P</sub> = 10.4 Hz, 18H); **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 62.25 (s, P<sub>1</sub>), 60.26 (s, P<sub>2</sub>), 8.21 (s, P<sub>0</sub>).

### 5.5.2.7. Síntesi del dendrímer fosforat Gc3

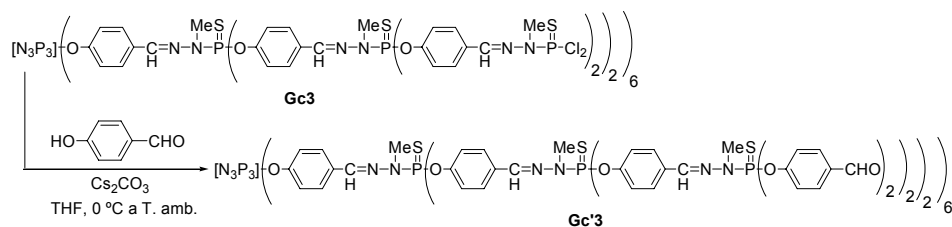


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **Gc1** (apartat 5.5.2.3.) amb les següents condicions específiques:

- **Gc'2**: 5.00 g (0.73 mmol)
- Cloroform: 50 mL
- *N*-metil-diclorotiofosforhidrazida 0.2M: 100 mL (20.00 mmol)
- Temps: 7 hores

S'obtenen 7.60 g (97 % rend.) d'una pols incolora que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a **Gc3**.<sup>132</sup> **Fórmula molecular**: C<sub>336</sub>H<sub>336</sub>Cl<sub>48</sub>N<sub>67</sub>O<sub>42</sub>P<sub>45</sub>S<sub>42</sub>; **PM**: 10707.11 g/mol; **<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 7.74 – 7.54 (m, 126H), 7.26 – 7.14 (m, 72H), 6.90 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.8 Hz, 12H), 3.40 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,P</sub> = 13.9 Hz, 72H), 3.31 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,P</sub> = 10.3 Hz, 36H), 3.23 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,P</sub> = 10.3 Hz, 18H); **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 62.77 (s, P<sub>3</sub>), 62.23 (s, P<sub>1</sub>), 61.90 (s, P<sub>2</sub>), 8.30 (s, P<sub>0</sub>).

## 5.5.2.8. Síntesi del dendrímer fosforat Gc'3



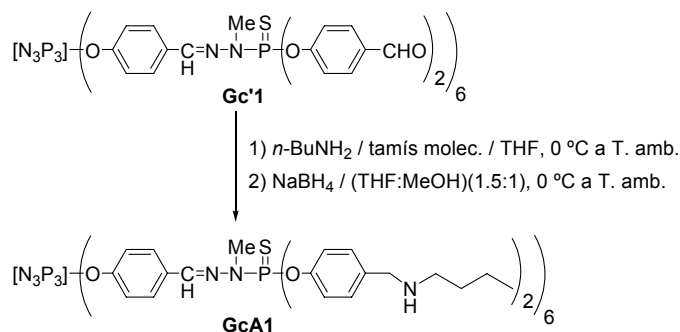
Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **Gc'0** (apartat 5.5.2.2.) amb les següents condicions específiques:

- **Gc3**: 7.00 g (0.65 mmol)
- THF anhidre: 150 mL
- *p*-hidroxibenzaldehid: 4.12 g (33.81 mmol)
- Temps de reacció: 19 hores
- Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 15.89 g (48.77 mmol)

S'obtenen 8.75 g (90 % rend.) d'una pols incolora que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a **Gc'3**.<sup>132</sup> **Fórmula molecular**: C<sub>672</sub>H<sub>576</sub>N<sub>87</sub>O<sub>138</sub>P<sub>45</sub>S<sub>42</sub>; **PM**: 14818.81 g/mol; **<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 9.87 (s, 48H), 7.86 – 7.50 (m, 222H), 7.37 – 7.12 (m, 168H), 6.93 (s, 12H), 3.41 – 3.16 (m, 126H); **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 62.49 (s, P<sub>1</sub>), 62.22 (s, P<sub>2</sub>), 60.18 (s, P<sub>3</sub>), 8.16 (s, P<sub>0</sub>).

## 5.5.3. Preparació dels derivats dendrítics amino-terminals GcAn

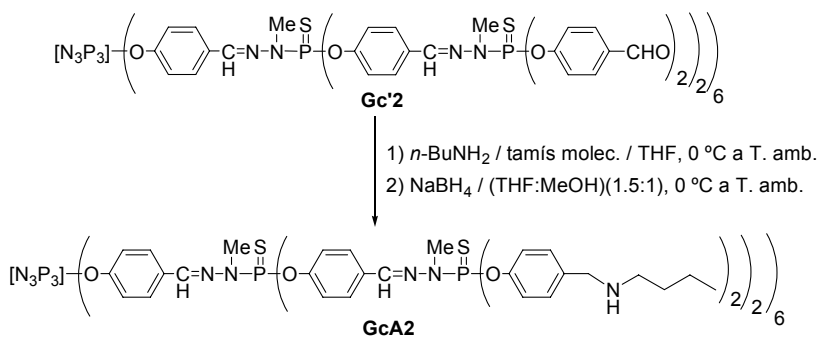
## 5.5.3.1. Síntesi de l'aminoderivat de 1a generació GcA1



En un schlenk de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, tamissos moleculars activats i sota atmosfera inert d'argó, s'introdueixen 25 mL de THF anhidre i 0.7 mL (7.08 mmol) de *n*-butilamina. Es refreda la mescla a 0 °C (bany aigua/gel) i, a continuació, s'hi addicionen espàtula a espàtula 1.00 g (0.35 mmol) de **Gc'1**. Després de l'addició, es deixa arribar a temperatura

ambient i, finalment, es deixa tota la nit en agitació. El seguiment de la reacció es realitza per  $^1\text{H}$ -RMN i  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -RMN (amb capil·lar de  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) i transcorregudes 22 hores es dona per finalitzada. A continuació, es filtren les sals formades a través de cànula i, tot seguit, s'evapora parcialment el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es redissol en 166 mL de (THF:MeOH)(1.5:1), es refreda la mescla a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (bany aigua/gel) i, llavors, s'hi addicionen lentament 0.43 g (11.20 mmol) d'hidrur de bor i sodi. Es deixa arribar a temperatura ambient i, després de 18h en agitació, es dona per finalitzada la reacció. Tot seguit s'hi afegeixen 50 mL d'aigua a la mescla i es concentra a pressió reduïda. A continuació, es dilueix el cru de reacció amb 50 mL de diclorometà i es renta la fase orgànica amb solució saturada de bicarbonat sòdic, aigua i solució saturada de clorur sòdic (20 mL per rentat). S'asseca la fase orgànica amb sulfat magnèsic anhidre i es filtra. S'obtenen 1.11 g (89 % rend. de 2 passos) d'una escuma incolora que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a **GcA1**. **Fórmula molecular:**  $\text{C}_{180}\text{H}_{240}\text{N}_{27}\text{O}_{18}\text{P}_9\text{S}_6$ ; **PM:** 3541.16 g/mol;  **$^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.62 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$  Hz, 12H), 7.59 (s, 6H), 7.24 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$  Hz, 24H), 7.14 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$  Hz, 24H), 7.01 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$  Hz, 12H), 3.71 (s, 24H), 3.24 (d,  $^3J_{\text{H,P}} = 10.2$  Hz, 18H), 2.60 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$  Hz, 24H), 1.69 – 1.41 (m, 36H), 1.24 – 1.40 (m, 24H), 0.90 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$  Hz, 36H);  **$^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 151.2 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 7.2$  Hz), 149.5 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 7.2$  Hz), 138.4 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 14.2$  Hz), 137.7 (d,  $^5J_{\text{C,P}} = 1.4$  Hz), 132.2, 129.2, 128.2, 121.4, 121.2 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 4.6$  Hz), 53.3, 49.2, 33.0 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 12.1$  Hz), 32.1, 20.4, 14.0;  **$^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ -RMN (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 62.78 (s,  $\text{P}_1$ ), 8.51 (s,  $\text{P}_0$ ); **AE:** calculat per  $\text{C}_{180}\text{H}_{240}\text{N}_{27}\text{O}_{18}\text{P}_9\text{S}_6$ : C, 61.05; H, 6.83; N, 10.68; experimental: C, 61.18; H, 6.88; N, 10.72.

### 5.5.3.2. Síntesi de l'aminoderivat de 2a generació GcA2

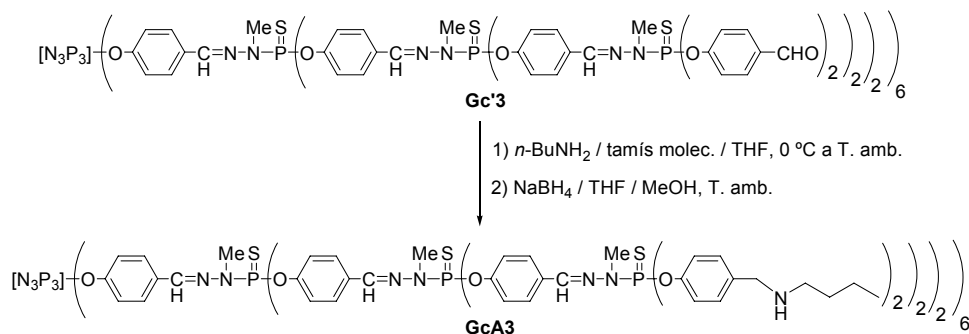


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **GcA1** (apartat 5.5.3.1.) amb les següents condicions específiques:

- **Gc'2**: 1.00 g (0.15 mmol)
- *n*-Butilamina: 0.60 mL (6.07 mmol)
- NaBH<sub>4</sub>: 0.37 g (9.80 mmol)
- (THF:MeOH)(1.5:1): 70 mL
- THF anhidre: 70 mL
- Temps de reacció 1a etapa: 22 hores
- Temps de reacció 2a etapa: 19 hores

S'obtenen 0.96 g (78 % rend. de 2 passos) d'una escuma incolora que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a **GcA2**. **Fórmula molecular**: C<sub>408</sub>H<sub>528</sub>N<sub>63</sub>O<sub>42</sub>P<sub>21</sub>S<sub>18</sub>; **PM**: 8214.57 g/mol; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 7.64 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 36H), 7.56 (s, 18H), 7.27 – 7.21 (m, 48H), 7.19 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 24H), 7.14 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, 48H), 6.93 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, 12H), 3.71 (s, 48H), 3.28 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,P</sub> = 10.2 Hz, 36H), 3.22 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,P</sub> = 10.2 Hz, 18H), 2.58 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 48H), 1.52 – 1.40 (m, 72H), 1.25 – 1.39 (m, 48H), 0.89 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.2 Hz, 72H); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 151.2 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,P</sub> = 7.1 Hz), 149.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,P</sub> = 7.0 Hz), 139.0 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,P</sub> = 13.6 Hz), 138.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,P</sub> = 13.7 Hz), 137.8, 132.4, 132.1, 129.1, 128.2, 128.3, 121.7 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,P</sub> = 3.9 Hz), 121.4, 121.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,P</sub> = 4.3 Hz), 53.4, 49.2, 33.3 – 32.8 (m), 32.2, 20.4, 14.0; **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (161 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)**: 62.89 (s, P<sub>2</sub>), 62.41 (s, P<sub>1</sub>), 8.54 (s, P<sub>0</sub>); **AE**: calculat per C<sub>408</sub>H<sub>528</sub>N<sub>63</sub>O<sub>42</sub>P<sub>21</sub>S<sub>18</sub>: C, 59.65; H, 6.48; N, 10.74; experimental: C, 59.66; H, 6.48; N, 10.79.

### 5.5.3.3. Síntesi de l'aminoderivat de 3a generació GcA3

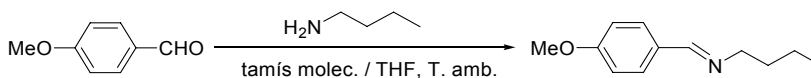


Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **GcA1** (apartat 5.5.3.1.) amb les següents condicions específiques:

- **Gc'3**: 3.00 g (0.20 mmol)
- *n*-Butilamina: 1.54 mL (15.58 mmol)
- NaBH<sub>4</sub>: 1.00 g (26.44 mmol)
- (THF:MeOH)(1.5:1): 100 mL
- THF anhidre: 15 mL
- Temps de reacció 1a etapa: 22 hores
- Temps de reacció 2a etapa: 27 hores

S'obtenen 2.32 g (65 % rend. de 2 passos) d'una escuma incolora que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a **GcA3**. **Fórmula molecular:** C<sub>865</sub>H<sub>1108</sub>N<sub>135</sub>O<sub>90</sub>P<sub>45</sub>S<sub>42</sub>; **PM:** 17577.45 g/mol; **<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.80 – 7.45 (m, 126H), 7.40 – 6.99 (m, 276H), 3.70 (s. ample, 96H), 3.50 – 3.10 (m, 126H), 2.57 (s. ample, 96H), 1.70 – 1.10 (m, 240H), 0.86 (s. ample, 144H); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 151.2 (m), 149.4 (m), 139.0 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,P</sub> = 12.5 Hz), 138.4 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,P</sub> = 13.1 Hz), 137.8, 132.4, 129.1, 128.2, 121.8, 121.3, 120.9, 53.4, 49.2, 33.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,P</sub> = 12.6 Hz), 32.2, 20.4, 14.0; **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 62.71 (s, P<sub>3</sub>), 62.45 (s. ample, P<sub>1,2</sub>), 8.20 (s. ample, P<sub>0</sub>); **AE:** calculat per C<sub>865</sub>H<sub>1108</sub>N<sub>135</sub>O<sub>90</sub>P<sub>45</sub>S<sub>42</sub>: C, 59.11; H, 6.35; N, 10.76; experimental: C, 59.15; H, 6.34; N, 10.37.

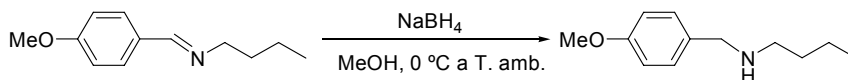
#### 5.5.3.4. Síntesi de (*E*)-*N*-(4-metoxibenziliden)butan-1-amina



En un schlenk de 25 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, tamissos moleculars activats i sota atmosfera inert d'argó, s'introdueixen 15 mL de THF anhidre i 3.7 mL (37.43 mmol) de *n*-butilamina. Es refreda la mescla a 0 °C (bany aigua/gel) i, a continuació, s'hi addicionen lentament 3.0 mL (24.70 mmol) de *p*-anisaldehid. Després de l'addició, es deixa arribar a temperatura ambient i, finalment, es deixa tota la nit en agitació. El seguiment de la reacció es realitza per <sup>1</sup>H-RMN (amb capil·lar de C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) i transcorregudes 16 hores es dona per finalitzada. A continuació, es filtren les sals formades a través de cànula i, tot seguit, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obtenen 4.68 g (99 % rend.) d'un oli groc que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a (*E*)-*N*-(4-metoxibenziliden)butan-1-amina.<sup>139</sup> **Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO; **PM:** 191.27 g/mol; **<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.21 (s, 1H), 7.68 (part BB', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (part AA', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, 2H), 1.69 (dq, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 14.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (dq, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 14.5, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.3 Hz, 2H), 0.96 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.3 Hz, 3H); **ESI-MS (m/z):** 192 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>139</sup> (a) CAS: 265667-05-8. (b) Santerre, G. M.; Hansrote, C. J. J.; Crowell, T. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1254.

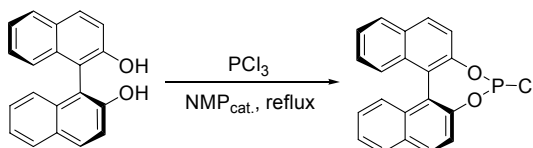
### 5.5.3.5. Síntesi de *N*-(4-metoxibenzil)-1-butanamina



En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera inert d'argó, s'introdueixen 4.50 g (23.53 mmol) de (*E*)-*N*-(4-metoxibenzilidene)butan-1-amina i 20 mL de metanol. Es refreda la mescla a 0 °C (bany aigua/gel) i, a continuació, s'hi addicionen lentament 2.73 g (70.69 mmol) d'hidrur de bor i sodi. Es deixa arribar a temperatura ambient. El seguiment de la reacció es realitza per <sup>1</sup>H-RMN (amb capil·lar de C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) i, després de 15h en agitació, es dóna per finalitzada la reacció. Tot seguit s'afegeixen 30 mL d'aigua a la mescla i es concentra a pressió reduïda. A continuació, es dilueix el cru de reacció amb 20 mL d'acetat d'etil i es renta la fase orgànica amb solució saturada de bicarbonat sòdic, aigua i solució saturada de clorur sòdic (20 mL per rentat). S'asseca la fase orgànica amb sulfat magnèsic anhidre i es filtra. El residu oliós resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (7:3 a 0:1). S'obtenen 3.07 g (68 % rend.) d'un oli groc que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a *N*-(4-metoxibenzil)-1-butanamina.<sup>140</sup> **Fórmula molecular:** C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO; **PM:** 193.29 g/mol; **<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.25 (part BB', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (part AA', sist. AA'BB', <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.63 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, 2H), 1.57 – 1.45 (m, 2H), 1.43 – 1.30 (m, 2H), 1.19 (s, 1H), 0.93 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.2 Hz, 3H); **ESI-MS (m/z):** 194 [M+H]<sup>+</sup>.

## 5.5.4. Preparació dels lligands dendrítics fosforamidit Gn

### 5.5.4.1. Preparació del derivat clorofosfit de (*S*)-BINOL

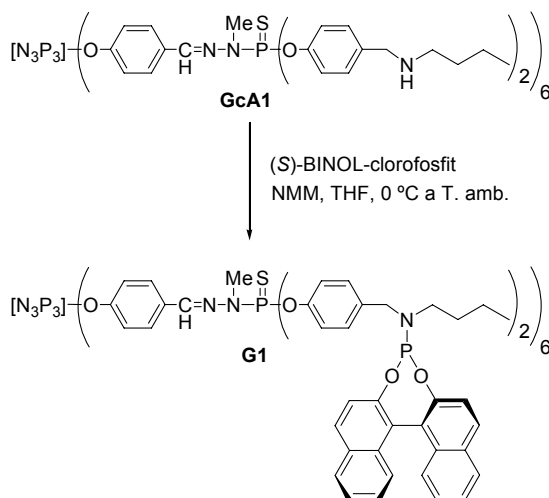


En un schlenk de 100 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera inert d'argó, s'introdueixen 4.02 g (14.04 mmol) de (*S*)-BINOL, 12 mL (134.79 mmol) de triclorur de fòsfor i 0.01 mL (0.10 mmol) de *N*-metil-2-pirrolidona. La mescla s'escalfa a reflux i, transcorreguts 10 minuts, es dóna per finalitzada la reacció. Tot seguit es refreda la mescla a temperatura ambient i

<sup>140</sup> CAS: 3910-58-5.

i s'elimina l'excés de triclorur de fòsfor al buit durant tota la nit. S'obtenen 4.93 g (rend. quantitatiu) d'una escuma beig clar que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a clorofosfit de (S)-BINOL.<sup>134</sup> El compost es dissol en 140 mL de THF anhidre per tal d'arribar a una dissolució de concentració 0.1M. Aquesta solució es guarda al congelador. **Fórmula molecular:** C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>ClO<sub>2</sub>P; **PM:** 350.73 g/mol; **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (121 MHz, capil·lar C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ (ppm):** 178.82 (s, P).

#### 5.5.4.2. Síntesi del lligand dendrític de 1a generació G1

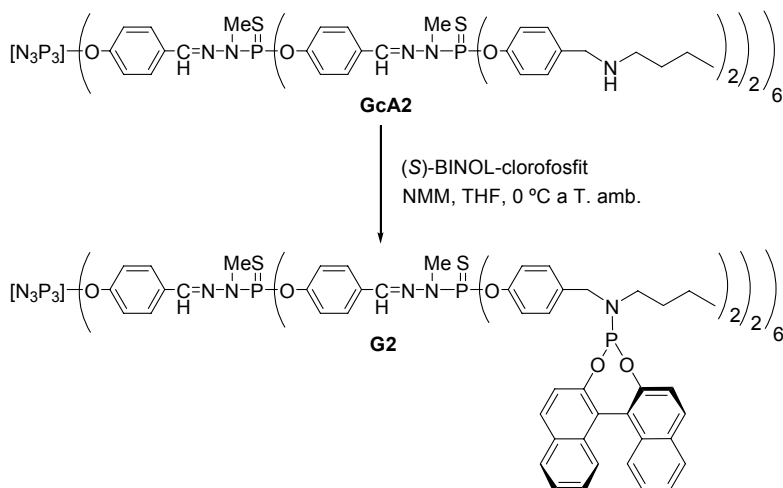


En un schlenk de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera inert d'argó, s'introdueixen 5 mL de THF anhidre, 0.24 g (0.07 mmol) de **GcA1** i 0.18 mL (1.64 mmol) de *N*-metilmorfolina. Es refreda la mescla a 0 °C (bany aigua/gel) i, a continuació, s'hi addicionen lentament 10 mL de dissolució 0.1M de clorofosfit de (S)-BINOL. Després de l'addició, es deixa arribar a temperatura ambient. El seguiment de la reacció es realitza per <sup>1</sup>H-RMN i <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (amb capil·lar de C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) i transcorregudes 24 hores es dona per finalitzada. A continuació, es filtren les sals formades a través de cànula i sota corrent d'argó, i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. Al residu resultant es fan els rentats dendrítics següents: 2 x (*n*-pentà:Et<sub>2</sub>O)(1:1), 2 x Et<sub>2</sub>O i 3 x MeOH. S'obtenen 0.38 g (78 % rend.) d'una pols incolora que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a **G1**. **Fórmula molecular:** C<sub>420</sub>H<sub>372</sub>N<sub>27</sub>O<sub>42</sub>P<sub>21</sub>S<sub>6</sub>; **PM:** 7312.44 g/mol; **IR (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>):** 1704; **<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.99 – 7.72 (m, 48H), 7.62 – 6.29 (m, 174H), 4.20 – 3.96 (m, 12H), 3.56 (abs. ample, 12H), 3.05 – 3.30 (m, 18H), 2.89 (abs. ample, 12H), 2.56 (abs. ample, 12H), 1.40 (abs. ample, 24H), 1.28 – 1.05 (m, 24H), 0.87 – 0.67 (m, 36H); **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}-RMN (62 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 149.7



(m), 149.3, 135.4 (s. ample), 132.7, 132.5, 132.1, 131.3, 130.6, 130.2, 130.0, 129.5, 128.3, 128.2, 126.9, 126.8 (s. ample), 126.1, 124.8, 124.6, 123.9 (d,  $^3J_{C,P} = 4.4$  Hz), 122.5, 122.1, 121.6, 121.1 (s. ample), 47.6 – 46.8 (m), 44.9 – 43.9 (m), 33.3 – 32.5 (m), 30.3 (s), 19.8 (s), 13.7 (s);  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 146.71 (s, P'), 62.85 (s, P<sub>1</sub>), 8.25 (s, P<sub>0</sub>); AE: calculat per  $\text{C}_{420}\text{H}_{372}\text{N}_{27}\text{O}_{42}\text{P}_{21}\text{S}_6$ : C, 68.99; H, 5.13; N, 5.17; experimental: C, 69.01; H, 5.17; N, 5.20;  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} +222.69$  (c 0.52, THF).

#### 5.5.4.3. Síntesi del lligand dendrític de 2a generació G2



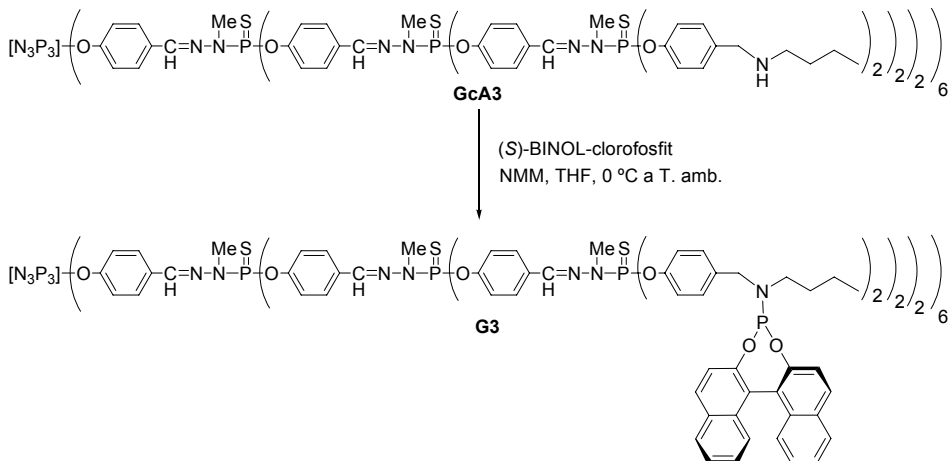
Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **G1** (apartat 5.5.4.2.) amb les següents condicions específiques:

- **GcA2**: 0.11 g (0.01 mmol)
- THF anhidre: 2 mL
- *N*-metilmorfolina: 0.07 mL (0.64 mmol)
- Temps de reacció: 24 hores
- (S)-BINOL-clorofosfit 0.1M: 4 mL (0.40 mmol)

S'obtenen 0.12 g (60 % rend.) d'una pols incolora que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a **G2**. **Fórmula molecular**:  $\text{C}_{888}\text{H}_{792}\text{N}_{63}\text{O}_{90}\text{P}_{45}\text{S}_{18}$ ; **PM**: 15757.15 g/mol;  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.98 – 7.71 (m, 102H), 7.70 – 6.78 (m, 372H), 4.06 (abs. ample, 24H), 3.58 (abs. ample, 24H), 3.16 (abs. ample, 54H), 2.88 (abs. ample, 24H), 2.55 (abs. ample, 24H), 1.40 (abs. ample, 48H), 1.15 (abs. ample, 48H), 0.76 (abs. ample, 72H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 151.2 (d,  $^2J_{C,P} = 7.2$  Hz), 149.6 (m), 149.3, 138.5 – 138.3 (m), 135.4, 132.7, 132.6 – 131.8 (m), 131.3, 130.6, 130.3, 130.1, 129.5, 128.3, 128.2, 126.9, 126.8, 126.1, 124.8, 124.6, 123.9 (d,  $^3J_{C,P} = 4.8$  Hz), 122.6, 122.1, 121.9 – 121.4 (m), 47.2 (d,  $^2J_{C,P} =$

12.6 Hz), 44.4 (d,  $^2J_{C,P} = 28.1$  Hz), 32.9 (d,  $^2J_{C,P} = 12.6$  Hz), 30.3, 19.8, 13.7;  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 146.74 (s, P'), 62.94 (s, P<sub>2</sub>), 62.43 (s, P<sub>1</sub>), 8.31 (s, P<sub>0</sub>); **AE**: calculat per  $\text{C}_{888}\text{H}_{792}\text{N}_{63}\text{O}_{90}\text{P}_{45}\text{S}_{18}$ : C, 67.69; H, 5.07; N, 5.60; experimental: C, 67.71; H, 5.05; N, 5.64.  $[\alpha]_D^{20} +23.06$  (c 0.05, THF);  $[\alpha]_D^{20} +230.57$  (c 0.53, THF).

#### 5.5.4.4. Síntesi del lligand dendrític de 3a generació G3



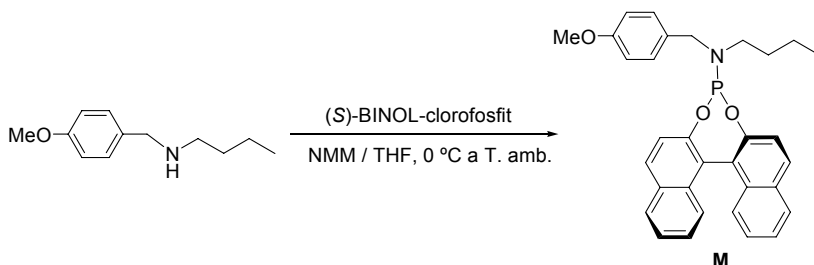
Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **G1** (apartat 5.5.4.2.) amb les següents condicions específiques:

- **GcA3**: 0.50 g (0.03 mmol)
- THF anhidre: 4 mL
- *N*-metilmorfolina: 0.29 mL (2.64 mmol)
- Temps de reacció: 24 hores
- (S)-BINOL-clorofosfit 0.1M: 17 mL (1.7 mmol)

S'obtenen 0.81 g (88 % rend.) d'una pols incolora que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a **G3**. **Fórmula molecular**:  $\text{C}_{1824}\text{H}_{1632}\text{N}_{135}\text{O}_{186}\text{P}_{93}\text{S}_{42}$ ; **PM**: 32646.56 g/mol;  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8.01 – 7.44 (m, 396H), 7.40 – 7.07 (m, 582H), 4.10 (abs. ample, 48H), 3.59 (abs. ample, 48H), 3.19 (abs. ample, 126H), 2.89 (abs. ample, 48H), 2.56 (abs. ample, 48H), 1.40 (abs. ample, 96H), 1.26 – 1.02 (m, 96H), 0.77 (abs. ample, 144H);  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 151.3 (d,  $^2J_{C,P} = 7.0$  Hz), 149.8 – 149.5 (m), 149.3, 139.3 – 138.2 (m), 135.3, 132.7, 132.5, 132.4 – 131.9 (m), 131.3, 130.6, 130.3, 130.1, 129.5, 128.3, 128.2, 126.9, 126.8, 126.1, 124.8, 124.6, 123.9 (d,  $^3J_{C,P} = 4.5$  Hz), 122.6, 122.1, 121.9 – 121.4 (m), 121.2, 47.3 (d,  $^2J_{C,P} = 10.9$  Hz), 44.4 (d,  $^2J_{C,P} = 27.4$  Hz), 32.9 (d,  $^2J_{C,P} = 12.3$  Hz), 30.3, 19.8, 13.8;  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 146.76 (s, P'), 62.84 (s, P<sub>3</sub>), 62.43 (s,

ample,  $P_{1,2}$ ), 8.10 (s. ample,  $P_0$ ); **AE**: calculat per  $C_{1824}H_{1632}N_{135}O_{186}P_{93}S_{42}$  (32646.56): C, 67.11; H, 5.04; N, 5.79; experimental: C, 67.14; H, 5.07; N, 5.75;  $[\alpha]^{20}_D +242.77$  (c 0.51, THF).

#### 5.5.4.5. Síntesi del lligand fosforamidit monomèric **M**



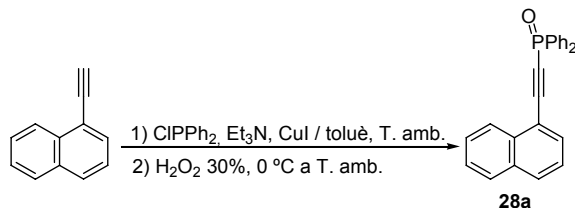
Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de **G1** (apartat 5.5.4.2.) amb les següents condicions específiques:

- *N*-(4-metoxibenzil)-1-butanamina: 0.20 g (1.03 mmol)
- *N*-metilmorfolina: 0.56 mL (5.17 mmol)
- (S)-BINOL-clorofosfit 0.1M: 11 mL (0.40 mmol)
- THF anhidre: 5 mL
- Temps de reacció: 24 hores

S'obtenen 0.47 g (89 % rend.) d'una escuma incolora que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a lligand fosforamidit monomèric **M**. **Fórmula molecular:**  $C_{32}H_{30}NO_3P$ ; **PM:** 507.56 g/mol;  **$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 8.05 – 7.84 (m, 4H), 7.59 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$  Hz, 1H), 7.46 – 7.23 (m, 7H), 7.22 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.7$  Hz, 2H), 4.17 (dd,  $^2J_{\text{H,H}} = 14.9$  Hz,  $^3J_{\text{H,P}} = 6.6$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (dd,  $^2J_{\text{H,H}} = 14.9$  Hz,  $^3J_{\text{H,P}} = 9.1$  Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 1.55 – 1.42 (m, 2H), 1.38 – 1.10 (m, 2H), 0.86 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$  Hz, 3H);  **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 158.7, 149.9 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 5.1$  Hz), 149.5, 132.8 (d,  $^4J_{\text{C,P}} = 6.3$  Hz), 132.6 (d,  $^4J_{\text{C,P}} = 3.9$  Hz), 131.4, 130.6, 130.2, 130.2, 129.9, 129.6, 128.3, 128.2, 127.0, 126.9, 126.0, 125.9, 124.7, 124.5, 124.0 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 4.9$  Hz), 122.6 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 2.1$  Hz), 122.2 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 1.7$  Hz), 121.8, 113.6, 55.3, 47.3 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 14.2$  Hz), 44.1 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 26.7$  Hz), 30.3 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 2.2$  Hz), 19.9, 13.8;  **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 147.16 (s, P'); **ESI-MS ( $m/z$ ):** 508  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; **AE:** calculat per  $C_{32}H_{30}NO_3P$ : C, 75.72; H, 5.96; N, 2.76; experimental: C, 75.69; H, 6.00; N, 2.79;  $[\alpha]^{20}_D +322.26$  (c 0.53, THF).

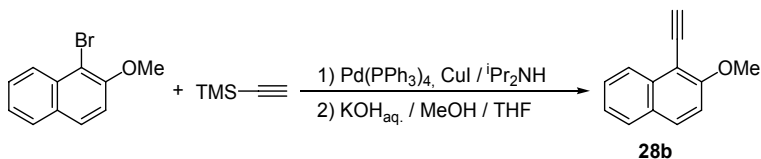
### 5.5.5. Preparació d'etini-naftalens de partida

#### 5.5.5.1. Preparació de 1-(difenilfosfinoetil)naftalè, 28a.



En un schlenk de 25 mL de capacitat proveït d'agitació i sota atmosfera inert de nitrogen, s'introdueixen 9.9 mg (0.51 mmol) de iodur de coure(I) i 10 mL de toluè anhidre. A continuació s'hi afegeixen 4.3 mL de trietilamina, 1.5 mL d'1-etini-naftalè i, finalment, 1.9 mL de clorur de difenilfosfina. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima (CCP) i es dona per finalitzada al cap de 2 hores. Tot seguit es refreda la mescla a 0 °C (bany aigua/gel) i s'hi afegeixen 1.5 mL de peròxid d'hidrogen al 30 % mantenint forta agitació. Després de l'addició, es deixa reaccionar a temperatura ambient. Transcorregudes 2 hores es dona per acabada la reacció. Llavors, es transfereix el cru de reacció a un embut de decantació, s'hi afegeixen 30 mL d'acetat d'etil i es fan rentats successius de la fase orgànica resultant amb aigua (3 x 20 mL). Es separa la fase orgànica, s'asseca amb sulfat sòdic anhidre, es filtra i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (20:1 a 0:1). S'obtenen 2.87 g (81 % rend.) d'un oli groc que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 1-(difenilfosfinoetil)naftalè, **28a**.<sup>136</sup> **Fórmula molecular:** C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>OP; **PM:** 352.36 g/mol; **IR (ATR) ν (cm<sup>-1</sup>):** 3059, 2109, 1436, 1198; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.24 (m, 1H), 8.05 – 7.90 (m, 5H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.61 – 7.41 (m, 9H).

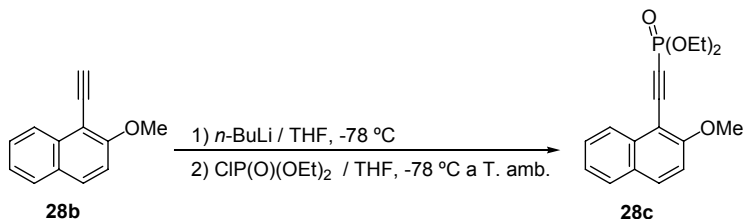
#### 5.5.5.2. Preparació de 1-etini-2-metoxinaftalè, 28b.



En un baló de dues boques de 250 mL de capacitat proveït d'agitació i sota atmosfera inert de nitrogen, s'introdueixen 140 mL de diisopropilamina, 4.4 mL (31.17 mmol) d'1-bromo-2-metoxinaftalè i 0.24 g (0.20 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)pal·ladi(0). La mescla s'agita durant 5 min. Tot seguit s'hi afegeixen 0.08 g (0.41 mmol) de iodur de coure(I). La reacció es segueix per cromatografia en capa prima (CCP) i es dona per finalitzada al cap de 3 dies. Tot seguit es filtra

el precipitat negre format i es destil·la el dissolvent a pressió reduïda. El residu oliós resultant es redissol en 130 mL d'una mescla MeOH:THF (10:3) i, llavors, s'hi afegeix la dissolució formada en dissoldre 1.75 g d'hidròxid potàssic al 90% en 20 mL d'aigua destil·lada. La reacció es deixa a temperatura ambient i transcorregudes 2 hores es dona per finalitzada. A continuació es fan extraccions amb aigua i èter dietílic (3 x 20 mL). S'asseca la fase orgànica amb sulfat magnèsic anhidre i es filtra. El residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant mescles d'hexà i acetat d'etil (40:1). S'obtenen 1.55 g (42 % rend.) d'un sòlid marró cristal·lí que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a 1-etinil-2-metoxinaftalè, **28b**. **Fórmula molecular:** C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O; **PM:** 182.22 g/mol; **P.f.:** 104-106 °C (P.f. bibl.: 105 °C)<sup>141</sup>; **IR (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3259, 2932, 1272, 1254, 1081, 807; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.27 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.54 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.2 Hz, 1H), 7.38 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.2 Hz, 1H), 7.24 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.75 (s, 1H); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 159.8, 134.8, 130.7, 128.4, 128.1, 127.6, 125.1, 124.3, 112.4, 86.5, 78.2, 56.6.

#### 5.5.5.3. Preparació de l'èster dietílic de l'àcid (2-metoxinaftalen-1-iletinil)fosfònic, **28c**.



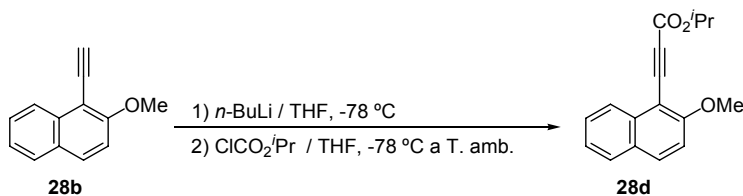
En un baló de dues boques de 100 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera inert de nitrogen, s'introdueixen 1.42 g (7.82 mmol) d'1-etinil-2-metoxinaftalè, **28b**. Tot seguit s'hi afegeixen 25 mL de THF anhidre. La mescla es refreda a -78 °C (bany acetona/N<sub>2</sub> líquid) i, transcorreguts 15 minuts, s'hi addicionen lentament 6.4 mL (10.24 mmol) de dissolució 1.6 M de *n*-BuLi en hexà. Es manté a aquesta temperatura durant 30 min. i, a continuació, s'addiciona lentament 1.5 mL (10.07 mmol) de l'èster dietílic de l'àcid clorofosfòric mantenint la temperatura a -78 °C, posteriorment es deixa arribar a temperatura ambient. El seguiment de la reacció es fa per cromatografia en capa prima (CCP) i transcorregudes 2 hores i mitja es dona per finalitzada. A continuació es filtra el cru de reacció a través de sílice i es destil·la el dissolvent

<sup>141</sup> Wessig, P.; Müller, G. *Chem. Commun.* **2006**, 4524.

a pressió reduïda. El residu oliós obtingut es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (8:2 a 1:1). S'obtenen 1.38 g (56 % rend.) d'un oli marró clar que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a l'èster dietílic de l'àcid (2-metoxinaftalen-1-iletinil)fosfònic, **28c**.<sup>15g</sup>

**Fórmula molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>P; **PM:** 318.30 g/mol; **IR (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 3498, 2982, 2169, 1258, 1019; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.16 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.2 Hz, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.57 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.2 Hz, 1H), 7.23 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.2 Hz, 1H), 4.30 (dq, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.2 Hz, 4H), 4.01 (s, 3H), 1.44 (dt, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,P</sub> = 0.4 Hz, 6H); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 161.5, 134.4 (d, <sup>4</sup>J<sub>C,P</sub> = 1.9 Hz), 132.8, 128.3, 128.2, 128.0, 124.5, 112.1, 102.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,P</sub> = 3.9 Hz), 95.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,P</sub> = 60 Hz), 87.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>C,P</sub> = 300 Hz), 63.1 (d, <sup>2</sup>J<sub>C,P</sub> = 5.4 Hz), 56.3, 16.0 (d, <sup>3</sup>J<sub>C,P</sub> = 6.9 Hz); **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (161 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** -5.49 (s).

#### 5.5.5.4. Preparació de l'èster isopropílic de l'àcid (2-metoxinaftalen-1-il)propinoic, **28d**.



Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de l'èster dietílic de l'àcid (2-metoxinaftalen-1-iletinil)fosfònic, **28c** (apartat 5.5.5.3.) amb les següents condicions específiques:

- 1-etinil-2-metoxinaftalè, **28b**: 0.72 g (3.96 mmol)
- *n*-BuLi 1.6M: 3.2 mL (5.12 mmol)
- Cloroformat isopropílic 1M: 5.2 mL (5.20 mmol)
- THF anhidre: 12 mL
- Temps de reacció: 2.5 hores

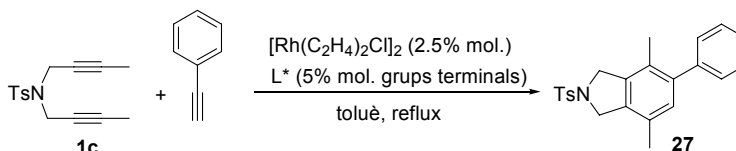
S'obtenen 0.94 g (88 % rend.) d'un sòlid groc que s'identifica, mitjançant les seves dades espectroscòpiques, com a l'èster isopropílic de l'àcid (2-metoxinaftalen-1-il)propinoic, **28d**.

**Fórmula molecular:** C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>; **PM:** 268.31 g/mol; **P.f.:** 65.1-66.0 °C (P.f. bibl.: 64.8-65.5 °C)<sup>15b</sup>; **IR (ATR) v (cm<sup>-1</sup>):** 2984, 2204, 1693, 1589, 1236; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 8.23 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.8 Hz, 1H), 7.89 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.57 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.2 Hz, 1H), 7.39 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H,H</sub> = 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 9.2 Hz, 1H), 5.21 (hept, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.37 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 6.3

Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 161.4, 154.0, 134.9, 132.8, 128.2, 128.1, 124.8, 124.5, 112.1, 102.4, 90.4, 81.2, 69.8, 56.5, 21.7.

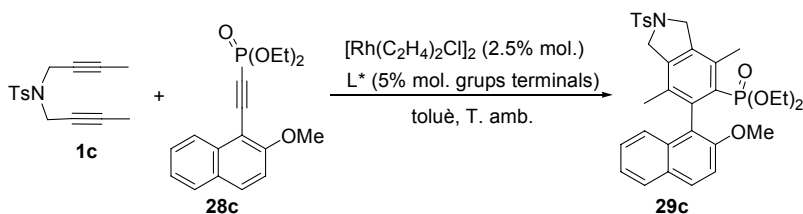
## 5.5.6. Cicloaddicions [2+2+2] amb dendrímers

### 5.5.6.1. Cicloaddició [2+2+2] de l'*N*-tosil dií **1c** amb fenilacetilè



En un baló de dues boques de 10 mL de capacitat proveït d'agitació i sota atmosfera inert de nitrogen, s'introdueixen 1.2 mg ( $3.7 \cdot 10^{-3}$  mmol) de dímer clorobis(etilè)rodi(I) i el lligand quiral fosforamidit (1a generació: 4.6 mg,  $6.2 \cdot 10^{-4}$  mmol, 2a generació: 4.9 mg,  $3.1 \cdot 10^{-4}$  mmol, 3a generació: 5.1 mg,  $1.6 \cdot 10^{-4}$  mmol; en cada cas correspon a un 5 mol% en grups terminals) i 1 mL de toluè anhidre. La mescla s'agita a temperatura ambient durant 30 min. A continuació, sobre aquesta solució de catalitzador s'hi addicionen en 10 min. 41.3 mg (0.15 mmol) de *N,N*-bis(2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **1c**, i 84  $\mu\text{L}$  (0.75 mmol) de fenilacetilè en 1 mL de toluè. La mescla s'escalfa a reflux i, passades 2h de reacció, es dona per finalitzada. Es refreda temperatura ambient i, llavors, s'hi afegeixen 10 mL d'hexà anhidre per tal de precipitar el catalitzador dendrític. Es filtra a través de cànula amb corrent de nitrogen i es renta el sòlid resultant amb hexà (2 x 5 mL). El residu sòlid s'asseca i es guarda per una futura utilització emprant el mateix procediment i sense recàrrega amb rodi. El filtrat i les solucions dels rentats s'ajunten i es concentren a pressió reduïda. El residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant mescles d'hexà i acetat d'etil de polaritat (20:1) per a obtenir el cicloadducte bifenilic **27**<sup>142</sup> com a sòlid incolor. **Fórmula molecular:**  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ ; **PM:** 377.50 g/mol; **IR (ATR)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):** 2922, 1333, 1155;  **$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.86 (part BB', sist. AA'BB',  $^3J_{\text{H,H}} = 8.3$  Hz, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 5H), 7.22–7.30 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.67 (s, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

<sup>142</sup> González, I.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Synlett* **2009**, 2844.

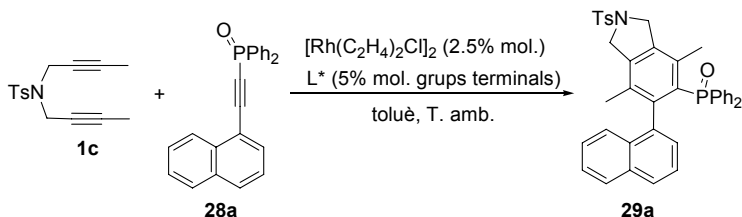
5.5.6.2. Cicloaddició [2+2+2] enantioselectiva de l'*N*-tosil dií **1c** amb l'alquinil fosfonat **28c**


En un baló de dues boques de 10 mL de capacitat proveït d'agitació i sota atmosfera inert de nitrogen, s'introdueixen 1.0 mg ( $2.5 \cdot 10^{-3}$  mmol) de dímer clorobis(etilè)rodii(i) i el lligand quiral fosforamidit (1a generació: 3.0 mg,  $4.2 \cdot 10^{-4}$  mmol, 2a generació: 3.3 mg,  $2.1 \cdot 10^{-4}$  mmol, 3a generació: 3.4 mg,  $1.0 \cdot 10^{-4}$  mmol; en cada cas correspon a un 5 mol% en grups terminals) i 0.2 mL de toluè anhidre. La mescla s'agita a temperatura ambient durant 30 min. A continuació, sobre aquesta solució de catalitzador s'hi afegeix la solució formada per 31.8 mg (0.10 mmol) de l'èster dietílic de l'àcid (2-metoxinaftalen-1-iletinil)fosfònic, **28c**, en 0.2 mL de toluè anhidre i, tot seguit, s'hi addicionen en 20 min. 41.3 mg (0.15 mmol) de *N,N*-bis(2-butinil)-(4-metilfenil)sulfonamida, **1c**, en 0.6 mL de toluè. La reacció es segueix per cromatografia en capa prima (CCP) i es dóna per finalitzada al cap de 48 hores. Tot seguit s'hi afegeixen 10 mL d'hexà anhidre per tal de precipitar el catalitzador dendrític. Es filtra a través de cànula amb corrent de nitrogen i es renta el sòlid resultant amb hexà (2 x 5 mL). El residu sòlid s'asseca i es guarda per una futura utilització emprant el mateix procediment i sense recàrrega amb rodi. El filtrat i les solucions dels rentats s'ajunten i es concentren a pressió reduïda. El residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat (1:1) per a obtenir el cicloadducte **29c** com a sòlid incolor. **Fórmula molecular:**  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{NO}_6\text{PS}$ ; **PM:** 593.67 g/mol; **P.f.:** 60.1-63.0 °C (P.f. bibl.: 58.0-60.0 °C)<sup>15g</sup>; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 2925, 1162, 1019; **<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 7.87 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.9$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 8.4$  Hz, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.37 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $^3J_{\text{H,H}} = 9.1$  Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 4.79 – 4.59 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.77 – 3.52 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 2.54 (d,  $^4J_{\text{H,P}} = 1.6$  Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 0.99 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$  Hz, 3H), 0.84 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$  Hz, 3H); **<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 153.3, 143.7, 140.7 (d,  $J_{\text{C,P}} = 11.1$  Hz), 139.1 (d,  $J_{\text{C,P}} = 3.0$  Hz), 136.1 (d,  $J_{\text{C,P}} = 17.3$  Hz), 135.2 (d,  $J_{\text{C,P}} = 11.2$  Hz), 133.6 (d,  $J_{\text{C,P}} = 32.2$  Hz), 130.4 (d,  $J_{\text{C,P}} = 15.9$  Hz), 129.9, 129.0, 128.9, 128.7, 127.8, 127.6, 127.2, 126.2, 124.3, 123.2, 123.1, 112.7, 61.1 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6.1$  Hz), 61.0 (d,  $^2J_{\text{C,P}} = 6.1$  Hz), 56.1, 54.2 (d,  $^4J_{\text{C,P}} = 2.5$  Hz), 54.1, 21.5, 18.9 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 3.1$  Hz), 16.2, 16.0 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 6.4$  Hz), 15.8 (d,  $^3J_{\text{C,P}} = 6.1$  Hz); **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (161 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 17.26 (s). L'ee s'ha determinat per anàlisi HPLC (columna CHIRALPAK AD-H, 4.6 x 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ; 80 % hexà / 20 % 2-PrOH; velocitat de flux: 1.0



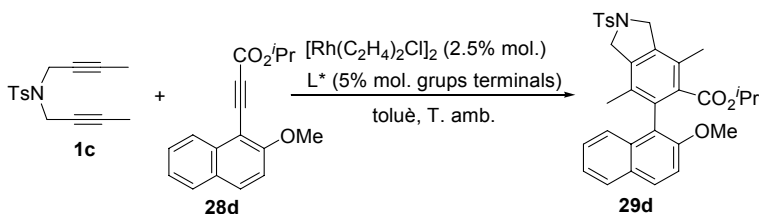
mL/min. durant 30 min.;  $\lambda = 254$  nm;  $t_R = 14.4$  min. (isòmer majoritari) i 21.0 min. (isòmer minoritari).

### 5.5.6.3. Cicloadició [2+2+2] enantioselectiva de l'*N*-tosil dií amb el naftalè alquínic 28a



Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de catàlisi enantioselectiva anterior (apartat 5.5.6.2.). El residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat (1:1) per a obtenir el producte **29a**. **Fórmula molecular:** C<sub>39</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub>PS; **PM:** 627.73 g/mol; **P.f.:** 60.1-63.0 °C (P.f. bibl.: 149.0-151.6 °C)<sup>15a</sup>; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 2921, 1161, 1096; **<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 7.82 (d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.40 – 7.19 (m, 8H), 7.17 – 7.08 (m, 2H), 7.07 – 6.91 (m, 6H), 6.85 – 6.77 (m, 2H), 4.78 – 4.58 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.47 (s, 3H); **<sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}-RMN (161 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 30.53 (s). L'ee s'ha determinat per anàlisi HPLC (columna CHIRALPAK AD–H, 4.6 x 250 mm, 5  $\mu$ m; 70 % hexà / 30 % 2-PrOH; velocitat de flux: 1.0 mL/min. durant 50 min.;  $\lambda = 254$  nm;  $t_R = 20.5$  min. (isòmer majoritari) i 32.9 min. (isòmer minoritari).

### 5.5.6.4. Cicloadició [2+2+2] enantioselectiva de l'*N*-tosil dií 1c amb l'èster alquínic 28d



Es segueix el mateix procediment experimental emprat per a la síntesi de catàlisi enantioselectiva anterior (apartat 5.5.6.2.). El residu resultant es purifica mitjançant cromatografia a pressió a través de gel de sílice, emprant mesclures d'hexà i acetat d'etil de polaritat creixent (20:1 a 8:2) per a obtenir el cicloadducte **29d**. **Fórmula molecular:** C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>S; **PM:** 543.67 g/mol; **P.f.:** 72.9-73.7 °C (P.f. bibl.: 73.6-74.8 °C)<sup>15b</sup>; **IR (ATR)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** 2925, 1718, 1161, 1098; **<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 7.92 – 7.82 (m, 3H), 7.78 (m, 1H), 7.44 – 7.27 (m, 5H), 7.14

(m, 1H), 4.81 – 4.64 (m, 4H), 4.56 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 0.70 (d,  $^3J_{H,H} = 6.2$  Hz, 3H), 0.41 (d,  $^3J_{H,H} = 6.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 168.1, 154.2, 143.7, 136.2, 135.7, 134.9, 133.9, 133.7, 133.4, 130.0, 129.9, 129.6, 128.8, 127.7, 127.6, 126.7, 126.4, 125.1, 123.5, 120.9, 113.1, 67.8, 56.5, 54.0, 53.9, 21.5, 21.1, 20.5, 16.2, 15.8. L'ee s'ha determinat per anàlisi HPLC (columna CHIRALPAK AD-H, 4.6 x 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ; 90 % hexà / 10 % 2-PrOH; velocitat de flux: 1.0 mL/min. durant 30 min.;  $\lambda = 254$  nm;  $t_R = 20.2$  min. (isòmer minoritari) i 23.9 min. (isòmer majoritari).





## **CHAPTER 6**

### **General conclusions**



In this thesis rhodium-catalyzed [2+2+2] cycloaddition reactions have been studied from different methodological points of view.

In Chapter 3 a methodology that allows the synthesis of fused bicyclic aromatic amino acids with different protecting groups without the need to employ an excess of starting amino acid has been optimized. In addition, it has been found that there is no epimerization of the asymmetric center of the optically active derivatives. Furthermore, the developed methodology has been proved to be useful for the introduction of chromophore tags in phenylalanine derivatives.

In Chapter 4 a series of new highly functionalized pyridines and bipyridines have been successfully synthesized by Rh(I)-catalyzed [2+2+2] cycloadditions. In this study it has been demonstrated that microwave irradiation considerably improves yields and reaction times achieved with conventional heating. The results presented in this chapter highlight the importance of fine-tuning the reaction conditions, which can dramatically affect the outcome of the reaction.

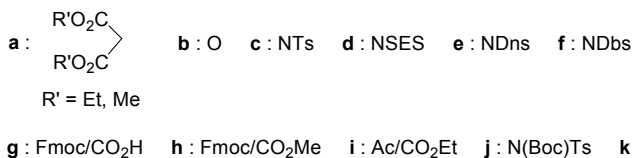
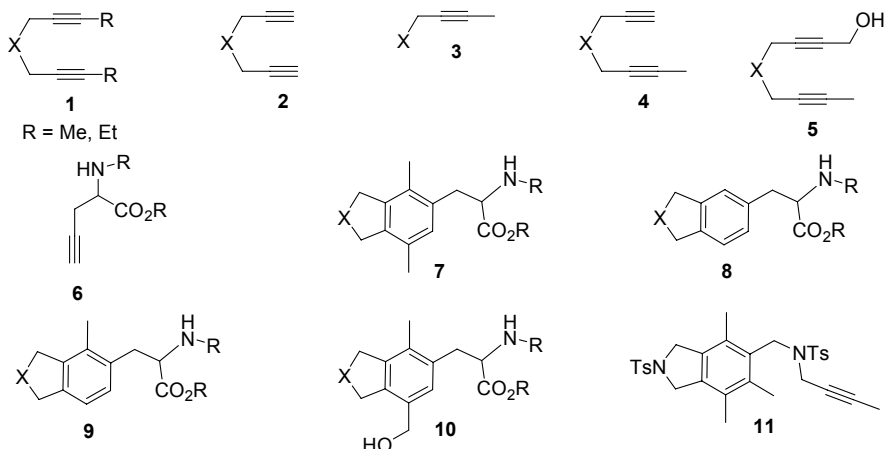
Finally, in Chapter 5 a new highly active and recyclable catalytic system for the enantioselective synthesis of axially chiral compounds by [2+2+2] cycloaddition reaction of alkynes has been achieved and an unprecedented dendritic enhancement of the stereoselectivity has been observed. Further investigation with regard to the scope of this new catalytic system in [2+2+2] cycloaddition reaction is currently in progress.



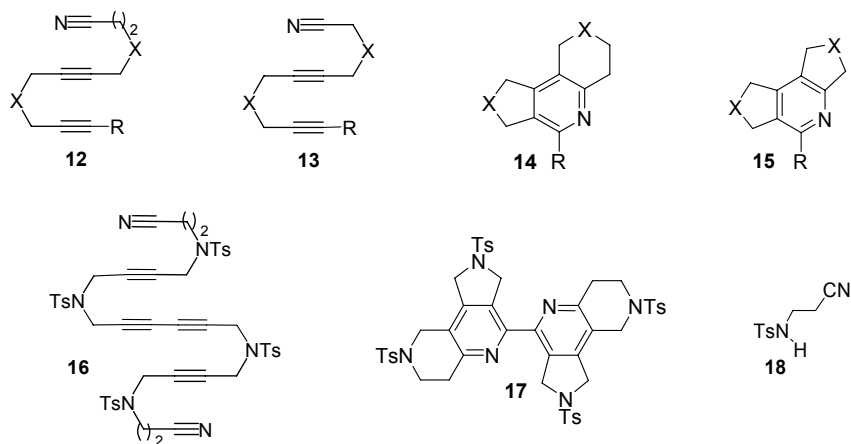
# Índex de molècules

La nomenclatura utilitzada pels diferents compostos sintetitzats en aquest treball de tesi està formada per un número que indica el tipus de compost, seguit d'un nombre variable de lletres que indiquen la naturalesa de les subunitats X i R que el constitueixen.

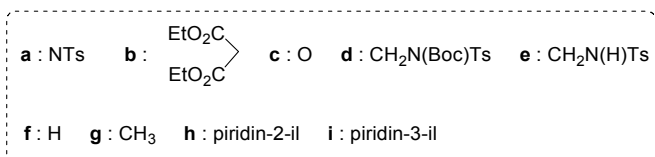
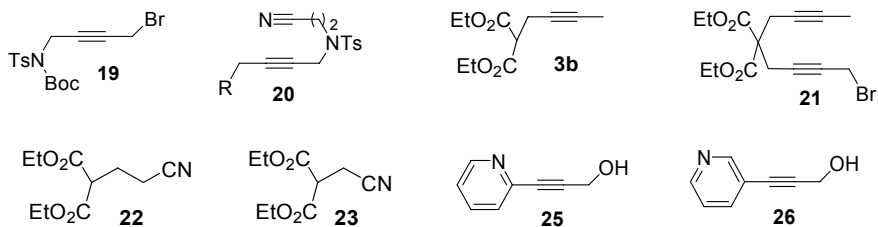
## Capítol 3



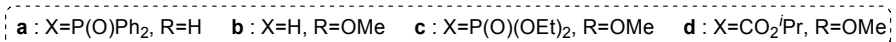
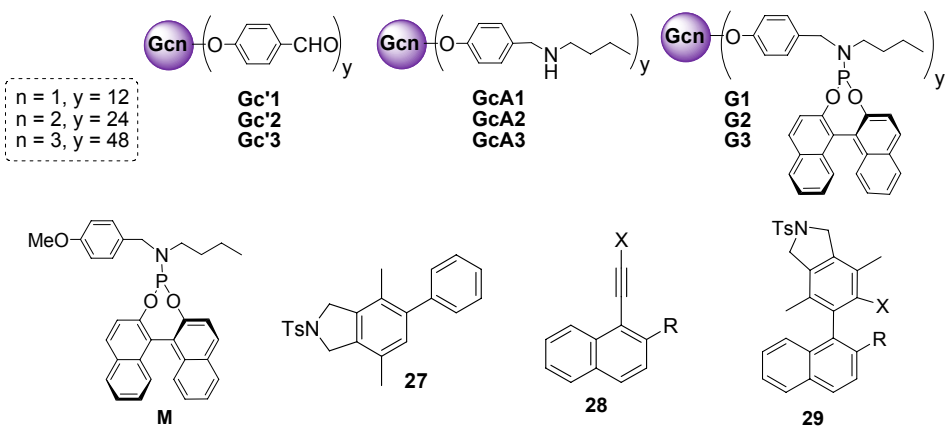
## Capítol 4







### Capitol 5



La realització d'aquesta tesi doctoral s'ha dut a terme al Departament de Química (àrea de Química Orgànica) de la Universitat de Girona, i ha estat possible gràcies a una beca de recerca de la UdG (BR) i al suport econòmic de la Generalitat de Catalunya (2009SGR637 i 2005SGR00305), del Ministerio de Ciencia e Innovación (CTQ2011-23121) i (CTQ2008-05409-C02/BQU) i de l'antic Ministerio de Educación y Ciencia (CTQ2005-04968-C02-02).